

Le système de santé iranien, l'autre victime de la crise

Iran's health system, another victim of the crisis



**Pr Gilles
Pialoux**



Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Tenon, AP-HP, Paris; vice-président de la Société française de lutte contre le sida (SFLS) et membre du comité de soutien de l'ARSLA, Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone (www.arsla.org).

À l'heure où s'écrivent ces lignes, la justice iranienne a annoncé la pendaison de deux manifestants, âgés respectivement de 22 et 39 ans : Mohammad Mehdi Karami et Seyed Mohammad Hosseini, après un procès "inéquitable et expéditif", selon Amnesty International. Depuis la mort de Mahsa Jina Amini, le 16 septembre dernier durant sa garde à vue, arrêtée par la police des mœurs pour "un voile mal porté", on dénombre plus de 500 morts, dont près de 50 enfants et adolescents, plus de 18 000 arrestations assorties de condamnations à mort ou de longues peines de prison sous ce nouveau chef d'accusation : "Inimitié à l'égard de Dieu". S'il a beaucoup été écrit et dit sur la violence systémique du régime iranien à l'égard des populations civiles révoltées, et surtout des femmes, on sait moins que le système de santé, pourtant revalorisé depuis la révolution de 1979, notamment les hôpitaux publics, n'est plus sécurisé. Que les soignants, personnels médicaux et paramédicaux, sont constamment sous la menace du régime et de sa police dans l'exercice de leur fonction. Que les soins aux blessés sont volontairement entravés ou retardés par le pouvoir. Que des patients sont arrêtés sur leur brancard dans les services d'urgence, qui sont de plus en plus délaissés par crainte de l'emprisonnement, constituant par là même une perte de chance pour les blessés, mais aussi pour les malades, aigus ou chroniques, dans un pays où le premier recours est l'hôpital public. Plus encore, que les médecins sont contraints d'établir de faux certificats masquant l'origine des blessures et des décès, principalement après des manifestations de rue. Comme en témoigne une ophtalmologue iranienne, "la plupart des manifestants blessés qui se rendaient chez nous venaient de fuir un hôpital universitaire ou public, où des agents travaillant pour les services sont omniprésents. Nous avons décidé de ne pas mentionner des mots comme "balles", "éclats" dans le rapport de ces patients. À la place, nous mettons "traumatismes contondants" et "accidents au travail" [1]. Ceux qui échappent à cette réécriture bienveillante sont arrêtés.

Récemment, le Dr Hamid Ghare-Hassanlou, médecin radiologue, ainsi que son épouse Farzaneh, ont été arrêtés et inculpés pour des faits qu'ils n'avaient pas commis et condamnés sans preuve ni avocat, l'un à la peine capitale, l'autre à 25 ans de prison, au cours d'un procès expéditif. Beaucoup d'autres innocents ont déjà été condamnés. Début décembre, des médecins qui s'étaient déplacés dans les villes kurdes du Nord-Ouest pour venir en aide aux blessés par balles ont été interpellés et sont encore à ce jour détenus. Beaucoup ont peur d'aller à l'hôpital, parce que certains hauts cadres et chirurgiens nommés par le régime remettent les noms des manifestants, comme l'ont précisé des Iraniens au *Lancet* [2]. Le 26 octobre 2022, 40 jours après la mort de Mahsa Amini, les membres du Conseil médical de Téhéran (TMC) ont manifesté contre les forces de sécurité qui avaient

1. https://www.lemonde.fr/international/article/2022/12/24/en-iran-des-medecins-au-se-cours-des-manifestants_6155579_3210.html
2. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)02157-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)02157-2.pdf)
3. <https://iranwire.com/en/politics/111441-killed-tehran-doctor-family-pressured-to-appear-on-tv-lie-about-cause-of-death/>
4. <https://www.ledevoir.com/monde/moyen-orient/775533/iran-greve-des-medecins-pour-protester-contre-les-exactions-du-regime-iranien>
5. <https://www.cbc.ca/radio/thecurrent/doctor-brothers-iran-medical-support-1.6616653>
6. <https://conferencedes-doyensdemedecine.org/human-rights-teaching-and-medical-practice-are-at-risk-in-iran/>

fouillé les installations médicales des manifestants et violé leur neutralité médicale. Un médecin qui a participé à la manifestation et qui a souhaité rester anonyme a témoigné dans *The Lancet*: “C’était comme si la mort me regardait droit dans les yeux. Je ne savais pas à quel point les gaz lacrymogènes étaient terribles.” En récupérant le corps du Dr Aida Rostami partie prodiguer des soins à des manifestants blessés dans le complexe résidentiel d’Ekbatan à l’ouest de Téhéran, la famille a déclaré à *Iran Wire*, un média indépendant géré par des journalistes iraniens et de la diaspora, que cette dernière portait des traces de torture [3].

Pourtant, le droit international humanitaire (DIH) constitue un cadre permettant d’assurer la protection et le respect du personnel médical, des établissements de soins et des ambulances, ainsi que des blessés et des malades lors des conflits armés internationaux et non internationaux. Mais cet environnement juridique de protection ne couvre pas l’ensemble des problèmes liés aux agressions ou aux atteintes contre les services de santé, notamment au cours de la période d’instabilité politique et de violence sociale que traverse l’Iran depuis septembre 2022, où des attaques sont perpétrées contre des équipes et des structures médicales, des véhicules sanitaires détournés de leur mission et des patients menacés jusqu’aux portes des hôpitaux sans qu’on puisse invoquer le DIH, puisqu’il ne s’agit pas d’un conflit armé. Le droit iranien est lui aussi bafoué, puisque depuis la révolution de 1979, l’article 29 de la Constitution de la république islamique d’Iran a établi que tout citoyen iranien a le droit de jouir du niveau de santé le plus élevé possible.

Partout dans le monde, des voix s’élèvent, à l’instar de celle du président de l’Association médicale mondiale (AMM), le Dr Osahon Enabulele, qui réclame un moratoire sur les peines capitales prononcées en Iran contre des dizaines de personnes, dont des médecins: “Nous sommes profondément choqués qu’un nombre croissant de professionnels de la santé soient menacés, arrêtés et torturés parce qu’ils font leur travail. Comme médecins, nous avons l’obligation éthique de soigner tous les malades ou blessés, sans égard pour toute autre considération [4].”

Les soignants et universitaires de la diaspora iranienne dénoncent aussi, par le biais de tribunes, ces faits inacceptables et inadmissibles, demandant l’arrêt immédiat des violences, le libre accès aux soins pour les blessés et la liberté totale des soignants dans leur exercice. Kamiar Alaei, directeur du département des sciences de la santé de l’université d’État de Californie, et son frère Arash Alaei, professeur de sciences de la santé, aident à former les militants à distance sur la manière de recueillir des preuves, conformément au protocole d’Istanbul sur la documentation de la torture et des mauvais traitements subis [5]. En France aussi, des infectiologues d’origine iranienne se mobilisent, par cercles de liens ou sur les réseaux sociaux, et en s’exprimant dans cet *Aparté*. Ainsi, notre collègue le Pr Firouzé Bani-Sadr (CHU de Reims) considère-t-elle que “le mouvement de contestation profond en Iran se distingue des mouvements précédents par un rejet de l’ensemble du régime [...], le dépassement des clivages socioéconomiques, ethnogéographiques ou religieux [...], le rôle des femmes dans l’avant-garde de ce mouvement”. Pour Yazdan Yasdanpanah (directeur de l’ANRS-MIE et hôpital Bichat, Paris): “La place des soignants dans le mouvement qui secoue l’Iran depuis début septembre est centrale; ils doivent soigner, mais aussi témoigner. Ils sont menacés, arrêtés,

condamnés à la peine de mort de manière inéquitable et expéditive. Il est urgent que nous agissions avec force pour dénoncer et condamner ces horreurs.” Comme le précise aussi le Pr Tabassome Simon (Sorbonne Université, Paris): “Notre mobilisation est avant tout pour rappeler que la protection des lieux de soins, des soignants et des soignés ne peut être une faveur à quémander, mais un droit élémentaire à respecter par les États, même en temps de guerre. Rappeler ce qu’est le serment d’Hippocrate pour les médecins, la nécessité de soigner tout malade, quel qu’il soit.”

Tous sont d’accord: il reste difficile, dans les conditions actuelles, de mobiliser l’opinion publique internationale. Or il est important de soutenir et mobiliser celle-ci pour que les États prennent des initiatives auprès du gouvernement iranien, afin de faire cesser les violences. En France, la Conférence des doyens des facultés de médecine, la Conférence nationale des présidents de CME et la Conférence des présidents de CME-CHU ont récemment publié un communiqué de soutien à nos collègues iraniens: “Au-delà du soutien que nous témoignons au peuple iranien, nous protestons contre les pressions exercées sur les médecins et enseignants dans l’exercice de leur profession et contre les arrestations massives et arbitraires des étudiants. Nous demandons la suspension immédiate de toutes les condamnations à mort [6].”

Mais, dans la cacophonie sanitaire et politique internationale – du Covid chinois post-“zéro Covid” à la crise du monde de la santé en France, en passant par l’Ukraine et la grippe –, seront-ils entendus?

Gilles Pialoux déclare ne pas avoir de liens d’intérêts en relation avec cet article.



**Edimark vous souhaite
une très bonne et heureuse année**

**Que 2023 vous apporte plein d’énergie,
de bienveillance et de curiosité**

**Merci de votre fidélité
Belle lecture à nos côtés**

**Claudie Damour-Terrasson
et toute l’équipe**

L'espoir de jours meilleurs...

Looking forward to better days...



**Dr Jean-Luc
Meynard**



Service des maladies infectieuses,
hôpital Saint-Antoine, Paris.
Rédacteur en chef
de La lettre de l'Infectiologue.

Ce numéro florilège des meilleurs articles 2022 sélectionnés par le comité de rédaction de *La Lettre de l'Infectiologue* arrive dans une actualité bien sombre. L'hôpital et le système de santé sont au bord de l'implosion. Le mal ne date pas d'hier, mais les différentes réformes du système de santé ont porté sur l'hôpital des coups successifs dont il a du mal à se relever. Malgré plusieurs cris d'alerte, le décalage entre ce qui se passe en pratique sur le terrain et les réponses "administratives", tellement décalées de la réalité, font que l'on est arrivé à un point de rupture.

C'est dans ce contexte difficile, national et international (voir l'*Aparté* sur le système de santé iranien de Gilles Pialoux) que ce numéro fait le point sur l'actualité scientifique de 2022. Les grands thèmes de l'infectiologie y sont représentés, à commencer par le poids du fardeau mondial de la résistance aux antibiotiques, avec un nombre de décès attribuables estimé à 1,27 million. Cette mortalité est particulièrement élevée dans les pays du Sud. Les infections respiratoires basses sont prépondérantes et le rôle de la tuberculose résistante, du SARM et des BLSE particulièrement important.

Les actualités virologiques sont marquées par la possibilité de prévention du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants prématurés tardifs ou à terme par le nirsévimab (anticorps monoclonal), avec une réduction significative des infections de l'ordre de 50 %. Pour être complet dans le domaine de la virologie, 2022 a été marquée par une épidémie d'infection par le virus monkeypox chez les HSH, avec des présentations cliniques polymorphes, responsables de 13 % d'hospitalisations dans cette série de 528 cas. Heureusement, la mise en place de la vaccination dans cette population a permis de "casser" la chaîne de transmission.

L'année 2022 a été également marquée par le 1^{er} traitement par voie orale (nirmatrelvir/ritonavir) pour la prise en charge du Covid-19 chez des patients à haut risque non hospitalisés. Malheureusement, l'absence d'inclusion des patients vaccinés, le faible pourcentage de patients immunodéprimés et le jeune âge de la population incluse dans l'étude en limitent la portée et l'extrapolation chez les patients chez qui se pose en pratique la question de la prescription (patients vaccinés, âgés, comorbides, immunodéprimés) !

Dans le domaine de l'infectiologie, 2022 a tout de même été marquée par 2 articles majeurs pour la prise en charge des patients.

La cryptococcose, dans les pays du Sud, garde un poids considérable en termes de morbidité chez les patients VIH. Le schéma évaluant une dose unique d'amphotéricine B liposomale (associée à la flucytosine et au fluconazole) ouvre des perspectives nouvelles pour traiter cette infection dans les pays du Sud, où elle reste encore fréquente.

Le poids de la tuberculose résistante est également majeur dans les pays du Sud et d'Europe de l'Est, souvent associé à l'infection par le VIH. Là encore, les données de l'étude TB-PRACTECAL devraient permettre de "révolutionner" la prise en charge de la tuberculose résistante avec un traitement de 6 mois par voie orale. Que ce soit pour l'amphotéricine B liposomale ou les médicaments antituberculeux efficaces sur les souches résistantes, ces études menées dans les pays du Sud et d'Europe de l'Est n'auront de sens que si ces molécules sont mises à la disposition des pays qui en ont le plus besoin...

En termes de traitement des infections aiguës sur prothèse articulaire, la place et les modalités d'utilisation de la rifampicine (RFP) font toujours l'objet de controverses. Bien que l'étude de cohorte résumée par David Lebeaux apporte un crédit à l'utilisation de la RFP dans ce contexte, de nombreuses inconnues persistent, justifiant un essai prospectif randomisé. Les infections urinaires sont parmi les plus fréquentes en termes de consommation d'antibiotiques. La fosfomycine, habituellement cantonnée au traitement de la cystite, a été évaluée avec succès dans le traitement de relais des infections urinaires fébriles de la femme, se posant ainsi comme candidate dans cette indication thérapeutique.

Pour finir sur une note plus tropicale et mycologique, notons que *Lomentospora prolificans* est un champignon multirésistant émergent chez les patients immunodéprimés. L'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'acoziborole dans le traitement de la trypanosomiase humaine africaine (THA) se révèle très prometteuse, permettant d'atteindre les objectifs de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) par rapport à la transmission de la THA.

Malgré un contexte général morose, toutes ces études permettent d'envisager l'avenir du traitement de pathologies émergentes ou difficiles à traiter sous de meilleurs auspices. En espérant que cela dépasse le contexte de l'infectiologie...

Bonne lecture.

J.L. Meynard déclare
ne pas avoir de liens d'intérêts
en relation avec cet article.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier.

La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique par les pairs, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnement,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) et liens privilégiés avec la SPILF,
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.



Une dose unique d'amphotéricine B liposomale pour le traitement des méningites à cryptocoque

Jean-Luc Meynard

Service des maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris



Contexte

La méningite à cryptocoque est la principale étiologie d'atteinte méningée dans les régions où la prévalence du VIH est élevée. C'est la seconde cause de décès des patients infectés par le VIH, en particulier en Afrique subsaharienne où l'accès au traitement antirétroviral reste encore limité. Après une publication de 2018 [1], l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandait en 1^{re} intention un traitement d'attaque par 1 semaine d'amphotéricine B désoxycholate associée à la flucytosine (14 jours). Cependant, dans les pays du Sud, 1 semaine d'utilisation de l'amphotéricine B désoxycholate pose un problème en termes d'effets indésirables (anémie, insuffisance rénale, hypokaliémie, monitoring de la voie veineuse).

Des études de phase II, et sur des modèles animaux, ont montré que la clairance fongique et l'activité fongicide maximale pouvaient être obtenues avec une dose unique d'amphotéricine B liposomale [2]. C'est dans ce contexte que les auteurs ont réalisé cette étude ouverte de phase III, randomisée, contrôlée, de non-infériorité, pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose unique à forte posologie (10 mg/kg) d'amphotéricine B liposomale associée à la flucytosine et au fluconazole par voie orale (14 j) comparée au schéma recommandé par l'OMS (amphotéricine B désoxycholate 1 semaine, associée à 1 semaine de flucytosine, suivie par 1 semaine de fluconazole) [3].

Méthode

➤ Étude multicentrique ayant inclus des patients infectés par le VIH âgés de plus de 18 ans, présentant un 1^{er} épisode de méningite à cryptocoque.

➤ Randomisation 1/1, bras expérimental : amphotéricine B liposomale (10 mg/kg), dose unique associée à flucytosine (100 mg/kg) et fluconazole (1 200 mg/j) pendant 14 jours. Le bras témoin est celui des recommandations OMS [1].

➤ Après la phase d'induction (14 j), l'ensemble des patients recevaient fluconazole (800 mg/j) pendant 8 semaines, puis 200 mg/j, jusqu'à interruption du traitement. L'introduction des ARV se faisait entre S4 et S6.

➤ Le critère principal de jugement était la survenue d'un décès, quelle qu'en soit la cause, à S10.

➤ L'analyse statistique, se basant sur une mortalité de 35 % à S10, recommandait d'inclure 780 patients pour une puissance à 90 %.

Résultats

Entre janvier 2018 et février 2021, 844 patients ont été randomisés : 407 patients du groupe amphotéricine B et 407 patients du groupe témoin ont pu être analysés en ITT et, respectivement, 388 et 396 en per protocole. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont regroupées dans la **diapositive 1**. La **diapositive 2** montre la non-infériorité de la stratégie expérimentale.

La fréquence d'un effet indésirable de grade 3 ou 4 était de 50 % dans le groupe amphotéricine B versus 62,3 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) avec un bénéfice significatif sur la survenue d'une anémie, d'une élévation significative de la créatinine, d'une hypokaliémie, ou de la survenue d'une thrombophlébite sur cathéter.

Commentaire

Cette étude, réalisée chez des patients infectés par le VIH atteints d'une cryptococcose neuroméningée dans 5 pays d'Afrique du Sud et de l'Est, montre une non-infériorité d'une dose unique de 10 mg/kg d'amphotéricine B liposomale versus les recommandations de l'OMS. En raison de son design, de l'absence de perdus de vue et des pays où elle a été réalisée, elle peut être extrapolable à l'ensemble du continent africain. La morta-

lité à 10 semaines, de 24,8 %, est parmi les plus basses rapportées dans un pays africain pour cette pathologie, alors que plus de 25 % des patients présentaient une forme grave de la maladie. Il existe également un bénéfice significatif en termes de tolérance, et le schéma choisi peut aussi permettre de raccourcir la durée d'hospitalisation chez des patients évoluant rapidement favorablement (pas de nécessité de la voie veineuse pendant 7 jours).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Amphotéricine B liposomale (n = 407)	Contrôle (n = 407)
Âge médian (IQR), années	37 (32-44)	37 (32-43)
Sexe masculin, n (%)	246 (60,4)	245 (60,2)
Traitement ARV antérieur, n (%)	256 (62,9)	266 (65,4)
Poids médian (IQR), kg	53 (47-60)	53 (48-60)
Céphalées		
À l'inclusion, n (%)	390 (95,8)	394 (96,8)
Durée médiane (IQR), j	14 (7-21)	14 (7-21)
Épilepsie dans les 72 h, n (%)	45 (11,1)	42 (10,3)
Score de Glasgow < 15, n (%)	115 (28,3)	117 (28,7)
Valeurs médianes du LCS (IQR)		
Pression du LCS, cm d'eau	21 (14-32)	21 (13-31)
Pression LCS > 25, n/total (%)	165/399 (41,4)	158/400 (39,5)
Leucocytes LCS, cellules/mm ³	6 (4-75)	5 (3-52)
Glycorachie, mg/dL	45 (29-61)	43 (27-58)
Protéinorachie (g/L)	0,90 (0,46-1,48)	0,84 (0,44-1,38)
CD4 médiane (IQR), cellules/mm ³	26 (9-56)	28 (11-59)

La Lettre de l'Infectiologie

D'après Jarvis JN et al., N Engl J Med 2022;386:1109-20

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



Critère de jugement principal : mortalité à S10

Résultat	Analyse non ajustée			Analyse ajustée
	Amphotéricine B liposomale	Contrôle	Différence (IC ₉₅)	Différence (IC ₉₅)
Décès toutes causes à S10 (critère principal)				
Population ITT				
Décès, n/total	101/407	117/407		
Mortalité (IC ₉₅), %	24,8 (20,7-29,3)	28,7 (24,4-33,4)	-3,93 (-10,0 ; +2,2)	-5,71 (-11,4 ; -0,04)
Population per protocole				
Décès, n/total	95/388	113/396		
Mortalité (IC ₉₅), %	24,5 (20,3-29,1)	28,5 (24,1-33,3)	-4,05 (-10,2 ; +2,1)	-5,04 (-10,8 ; +0,8)
Activité fongicide précoce (critère secondaire)				
Patients ITT (données disponibles)	363	381		
Taux de clairance fongique sur 14 jours (log₁₀ CFU/mL)				
Modèle mixte	-0,40 ± 0,13	-0,42 ± 0,13	0,017 (-0,001 ; +0,036)	
Modèle de régression linéaire	-0,41 ± 0,19	-0,44 ± 0,21	0,0270 (-0,004 ; +0,058)	

La Lettre de l'Infectiologie

D'après Jarvis JN et al., N Engl J Med 2022;386:1109-20

Références bibliographiques

- Molloy SF et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. N Engl J Med 2018;378:1004-17.
- Lestner J et al. Experimental models of short courses of liposomal amphotericin B for induction therapy for cryptococcal meningitis. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(6):e00090-17.
- Jarvis JN et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. N Engl J Med 2022;186:1109-20.

J.L. Meynard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Traitement de 6 mois pour les tuberculoses résistantes à la rifampicine

Jean-Luc Meynard

Service des maladies infectieuses, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris



Contexte

En 2019, environ 465 000 patients ont été atteints d'une tuberculose résistante à la rifampicine (RFP) dans le monde. L'évolution n'a été favorable que chez 59 % d'entre eux et aucun progrès n'a été observé depuis 5 ans. Par ailleurs, les durées de traitement étaient souvent prolongées, et les traitements responsables d'effets indésirables. Cependant, l'arrivée de "nouveaux traitements" antituberculeux ouvre des perspectives en matière de nouveaux schémas thérapeutiques. C'est dans ce contexte qu'a été publié l'essai TB-PRACTECAL, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par voie orale de 24 semaines (bédaquiline, prêtomanide, linézolide et moxifloxacine) dans les tuberculoses résistantes à la RFP.

Méthode

- Étude ouverte de phase II-III, multicentrique, randomisée, de non-infériorité.
- Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de 3 régimes expérimentaux, versus le *standard of care* (SOC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- Les patients âgés de plus de 15 ans, avec une tuberculose documentée sur le plan microbiologique, résistante à la RFP, sur 7 sites en Biélorussie, Afrique du Sud, Ouzbékistan, pouvaient être inclus. La résistance aux fluoroquinolones, une infection par le VIH et le taux de CD4 n'étaient pas des critères de non-inclusion.
- Le traitement (SOC) était celui recommandé par l'OMS, 5 à 6 molécules par voie orale ou injectables pendant au moins 12 mois. Le traitement expérimental était l'une des 3 associations suivantes, à savoir : bédaquiline-prétomanide-linézolide (BPL) ou le régime précédent + moxifloxacine (BPLM),

ou le BPL + clofazimine (BPLC). L'ensemble des traitements expérimentaux était prescrit pour 24 semaines.

- Le critère principal de jugement était la mortalité à S8 (étape 1) ou un critère composite à 72 semaines (décès ou rechute de la tuberculose). Le calcul du nombre de sujets a été basé sur une évolution défavorable de 50 % dans le bras SOC, versus 45 % dans le bras expérimental. Avec une puissance à 85 % et une marge de non-infériorité à 12 %, le nombre de sujets nécessaires était de 201 par groupe.

Résultats

- Au total, 552 patients ont été randomisés dans un des 4 groupes, dont 303 dans la phase II de l'étude comparant traitement SOC à BPLM. Les caractéristiques des patients sont regroupées dans la **diapositive 1**.
 - Au cours de la phase I de l'étude, la culture bactérienne est devenue négative pour 77 %, 67 %, 46 % des patients traités, respectivement, par BPLM, BPLC et BPL, ce qui fait que le régime BPLM a été sélectionné pour la phase II. Au cours de celle-ci, 39/73 (53 %) patients du groupe SOC, versus 17/72 (24 %) (BPLM) ont présenté une évolution défavorable (**diapositive 2**).
- L'efficacité du traitement n'est pas affectée par l'âge, le sexe, le statut VIH, le caractère bacillifère, l'existence de co-infections et la résistance aux fluoroquinolones. Dans la 2^e partie de l'étude, l'analyse des critères secondaires à S24 et S108 (décès ou rechute) est cohérente avec celle du critère principal. En termes d'effets indésirables, 43/73 (59 %) patients dans le groupe SOC, versus 14 (19 %) dans le bras BPLM, ont eu un effet indésirable de grade 3 ou 4 ($p < 0,001$).

Commentaire

Dans cette étude de phase II-III, l'association BPLM, traitement exclusivement oral, pendant 24 semaines, est supérieure au traitement standard des tuberculoses résistantes recommandé par l'OMS, avec 80 % d'évolution favorable. Cette supériorité d'efficacité est essentiellement liée à un traitement plus court

(donc avec une meilleure observance) et générateur de moins d'effets indésirables. Le prêtomanide n'est pas disponible en France, mais pourrait être remplacé par le délamanide. Cette étude révolutionne la prise en charge des tuberculoses MDR et XDR.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Groupe SOC	Groupe BPLM	Groupe BPLC	Groupe BPL
Population ITT				
Nombre de patients	152	151	126	123
Âge médian (extrêmes)	37 (18-71)	35 (17-71)	32 (15-67)	35 (15-72)
Sexe féminin, n (%)	56 (36,8)	66 (43,7)	42 (33,3)	58 (47,2)
IMC médian (IQR)	19,9 (17,3-22,8)	19,8 (17,7-22,7)	19,5 (17,7-22,2)	20,0 (18,1-22,4)
Statut VIH positif, n (%)	41 (27,0)	38 (25,2)	33 (26,2)	41 (33,3)
Numération de CD4 médiane (IQR) chez les patients infectés par le VIH, cellules/mm ³	250 (132-460)	330 (209-547)	297 (114-481)	326 (153-550)
Examen direct positif, n (%)	98 (64,5)	91 (60,3)	84 (66,7)	77 (63)
Syndrome cavitairaire pulmonaire, n (%)	95 (62,5)	80 (53,0)	79 (62,7)	74 (60,2)
Tuberculose résistante aux fluoroquinolones, n (%)	32/131 (24,4)	32/134 (23,9)	22/118 (18,6)	25/104 (24,0)
Population ITT modifiée à S72				
Nombre de patients	66	62	64	60
Âge médian (extrêmes)	36 (19-71)	34 (18-61)	29 (19-63)	34 (18-62)
Sexe féminin, n (%)	33 (50)	26 (42)	24 (38)	28 (47)
IMC médian (IQR)	19,2 (17,3-22,0)	19,8 (18,1-22,1)	18,8 (17,4-22,0)	20,5 (18,2-22,8)
Statut VIH positif, n (%)	15 (22,7)	14 (23)	14 (22)	14 (23)
Numération de CD4 médiane (IQR), cellules/mm ³	317 (154-383)	268 (182-364)	394 (112-511)	283 (153-424)
Examen direct positif, n (%)	50 (76)	40 (65)	43 (67)	45 (75)
Syndrome cavitairaire pulmonaire, visible en radiographie, n (%)	47 (71)	33 (53)	39 (61)	41 (68)
Tuberculose résistante aux fluoroquinolones, n/total (%)	18/65 (28)	17/60 (28)	16/62 (26)	18/66 (34)

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Nyang'wa BT et al. N Engl J Med 2022;387(25):2331-43.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



Critère de jugement principal : mortalité ou rechute à S72

Variable	Population ITT		Population ITT modifiée		Population per protocole	
	Groupe SOC (n = 73)	Groupe BPLM (n = 72)	Groupe SOC (n = 66)	Groupe BPLM (n = 62)	Groupe SOC (n = 33)	Groupe BPLM (n = 57)
Évolution favorable, n (%)	34 (47)	55 (76)	34 (52)	55 (89)	29 (88)	55 (96)
Résultat principal : statut défavorable, n (%)	39 (53)	17 (24)	32 (48)	7 (11)	4 (12)	2 (4)
Décès, n (%)	2 (3)	0	2 (3)	0	2 (6)	0
Interruption précoce, n (%)	35 (48)	15 (21)	28 (42)	5 (8)	-	-
Problèmes d'adhésion au traitement, n/total (%)	3/35 (9)	0	3/28 (11)	0	-	-
Effet indésirable, n/n total (%)	17/35 (49)	5/15 (33)	17/28 (61)	5/5 (100)	-	-
Échec du traitement	0	0	0	0	0	0
Patients perdus de vue à S72, n (%)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (6)	2 (4)
Récidives, n	0	0	0	0	0	0
Différence de risque pour le résultat principal (IC _{95%})	-	-30 [-46 ; -14]	-	-37 [-53 ; -22]	-	-9 [-22 ; 4]

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Nyang'wa BT et al. N Engl J Med 2022;387(25):2331-43.

Référence bibliographique

• Nyang'wa BT et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med 2022;387(25):2331-43.

J.L. Meynard déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Faut-il utiliser la rifampicine, et comment, dans l'infection aiguë sur prothèse articulaire à staphylocoque ? Une étude observationnelle multicentrique



David Lebeaux

Unité mobile d'infectiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris

Contexte

Les infections aiguës sur prothèse articulaire à staphylocoque peuvent être traitées par la combinaison d'un lavage chirurgical extensif avec rétention de l'implant (DAIR) et d'une antibiothérapie prolongée [1]. Un essai randomisé publié en 1998 avait démontré le bénéfice d'ajouter la rifampicine à une fluoroquinolone en cas d'infection ostéoarticulaire staphylococcique sur matériel [2]. Néanmoins, de nombreuses controverses persistent au sujet des modalités d'utilisation de la rifampicine dans cette indication. Ce travail multicentrique avait pour objectif de préciser le bénéfice de la rifampicine en fonction de ses modalités de prescription [3].

Méthode

Cette étude rétrospective a été menée dans 6 hôpitaux (Espagne, Portugal, États-Unis et Pays-Bas). Tous les patients ayant eu une infection aiguë sur prothèse de hanche ou de genou à staphylocoque traitée par DAIR entre 1999 et 2017 ont été inclus. L'antibiothérapie était initialement réalisée par voie i.v. avec un relais p.o. à J14 pour une durée totale comprise entre 3 à 6 mois. Le centre américain n'utilisait pas la rifampicine et les centres européens la prescrivaient, sauf en cas de contre-indication ou de résistance bactérienne. La posologie de rifampicine était de 450 mg × 2/j ou 600 mg × 1/j. Le critère de jugement principal était l'échec thérapeutique

à 1 an après DAIR défini par la nécessité d'une autre chirurgie liée à l'infection, le décès lié à l'infection ou la nécessité d'un traitement suppressif.

Résultats

669 patients ont été inclus, dont 407 ont reçu de la rifampicine (61 %). L'échec thérapeutique a concerné 32,2 % (131/407) des patients ayant reçu de la rifampicine, versus 54,2 % (142/262) de ceux qui n'en ont pas reçu ($p < 0,001$) (**diapositive 1**). Le bénéfice de la rifampicine persistait après analyse multivariée. De plus, l'échec thérapeutique était plus fréquent quand la rifampicine était débutée dans les 5 premiers jours (40,8 % (80/196) versus environ 21 % lorsque démarrée après) (**diapositive 2**). Enfin, le choix du compagnon à la rifampicine avait un impact : les fréquences d'échec étaient plus faibles avec les fluoroquinolones (14 %) et la clindamycine (14 %) par rapport au cotrimoxazole (38 %), le linézolide (21 %), la minocycline (21 %) ou une β -lactamine (20 %). Inversement, la posologie de rifampicine utilisée n'avait pas d'impact sur le pronostic des patients.

Conclusion

Cette étude multicentrique rétrospective conforte l'importance de prescrire de la rifampicine dans l'infection aiguë sur prothèse articulaire à staphylocoque traitée par DAIR, idéalement après 5 jours post-DAIR et accompagnée de fluoroquinolones ou de clindamycine.

Commentaire

Un essai randomisé a évalué le bénéfice d'ajouter la rifampicine à la ciprofloxacine en cas d'infection sur matériel à staphylocoque [2]. Bien que le résultat de cet essai soit en faveur de la bithérapie, de multiples critiques ont été émises, incluant un effectif limité et des populations hétérogènes. Depuis, de multiples études de cohorte ont tenté d'évaluer l'impact de l'adjonction de rifampicine en cas d'infection sur prothèse articulaire. Ces cohortes ont apporté des réponses discordantes, si bien que plusieurs experts réclament qu'un nouvel essai randomisé soit élaboré. Compte tenu de l'intensité des échanges sur ce thème, il est probable qu'un tel essai n'aura pas lieu immédiatement. Dans l'attente, cette cohorte apporte une pierre supplémentaire au corpus de connaissances en faveur de l'usage de la rifampicine en cas d'infection aiguë sur prothèse articulaire à staphylocoque traitée par DAIR. Elle présente surtout l'intérêt d'explorer plus finement les modalités d'usage

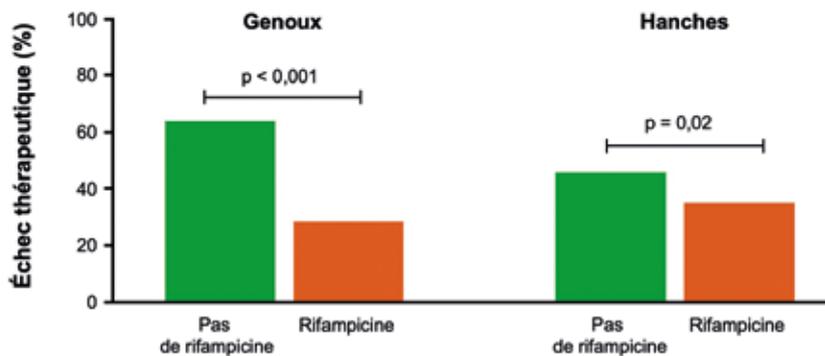
de cette molécule (délai d'introduction, posologie, choix du compagnon antibiotique). Ces résultats permettent en partie de comprendre l'hétérogénéité des données publiées à ce jour et pourront guider l'élaboration de futurs essais thérapeutiques. Portons au crédit des auteurs une analyse méthodologique rigoureuse, avec un effort pour exclure le biais de survie, mais aussi un effectif important. Parmi ses limites se trouve évidemment son design rétrospectif, le choix des traitements n'étant donc pas randomisé. Il est donc possible qu'un biais non mesuré ait été intégré. Enfin, la posologie des autres antibiotiques n'est pas précisée, ni le recours (ou non) au suivi par dosage de ces mêmes antibiotiques. Le point est crucial, principalement pour la clindamycine, car la rifampicine induit une décroissance importante des taux sériques de cet antibiotique. Il reste donc beaucoup à faire pour standardiser la prise en charge de ces infections associées à une morbidité importante.

INFECTIOLOGIE CLINIQUE HORS VIH

Numéro Best of Biblio

1

Fréquence de l'échec thérapeutique en fonction du site de la prothèse et de l'usage ou non de la rifampicine



→ L'usage de rifampicine est associé à un risque plus faible d'échec thérapeutique

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Beldman M et al., Clin Infect Dis 2021;73(9):1634-41

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr

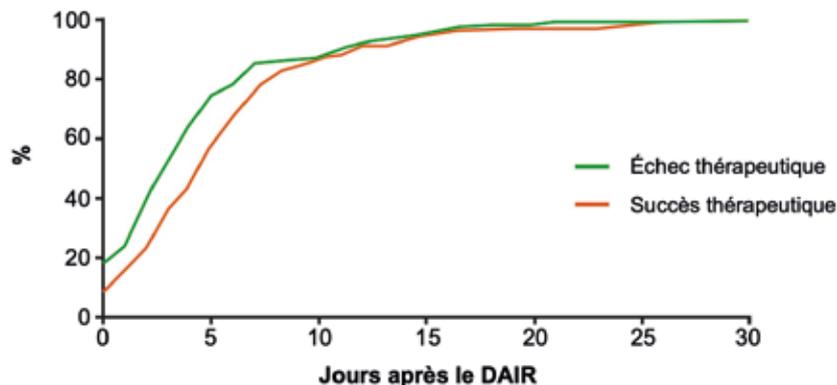


INFECTIOLOGIE CLINIQUE HORS VIH

Numéro Best of Biblio

2

Date d'introduction de la rifampicine en fonction du devenir du patient (échec versus succès thérapeutique)



→ Les patients en échec thérapeutique ont reçu la rifampicine plus précocement que ceux en succès

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Beldman M et al., Clin Infect Dis 2021;73(9):1634-41

Références bibliographiques

1. Lora-Tamayo J et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections managed with implant retention. Clin Infect Dis 2013;56(2):182-94.
2. Zimmerli W et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998;279(19):1537-41.
3. Beldman M et al. If, When, and how to use rifampin in acute staphylococcal periprosthetic joint infections, a multicentre observational study. Clin Infect Dis 2021;73:1634-41.

D. Lebeaux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Fosfomycine versus ciprofloxacine comme relais oral pour le traitement de l'infection urinaire fébrile de la femme : une étude multicentrique randomisée contre placebo en double aveugle



D. Lebeaux

Unité mobile d'infectiologie, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Paris

Contexte

Les infections urinaires fébriles sont causées pour la plupart par *Escherichia coli* et leur traitement repose sur une antibiothérapie de 7 à 14 jours, en fonction du terrain du patient, de son sexe et de l'existence de complications. En cas de traitement parentéral initial, un relais oral est indiqué dès l'amélioration clinique et l'obtention d'un antibiogramme. Néanmoins, il est fréquent que les relais oraux "conventionnels" (amoxicilline ± acide clavulanique, cotrimoxazole, fluoroquinolones) ne soient pas utilisables du fait d'une résistance. À l'inverse, l'immense majorité des isolats d'*E. coli* (même ceux produisant une BLSE) reste sensible à la fosfomycine [1]. Cette étude randomisée avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité de la fosfomycine versus ciprofloxacine dans le relais oral de l'infection urinaire fébrile chez la femme [2].

Méthode

Cette étude multicentrique randomisée contre placebo en double aveugle de non-infériorité a comparé la fosfomycine à la ciprofloxacine dans le relais oral du traitement de l'infection urinaire fébrile de la femme. Les principaux critères d'inclusion étaient : âge ≥ 18 ans, ≥ 1 signe urinaire associé à ≥ 1 signe systémique. L'ECBU devait être positif avec $\geq 10^4$ UFC/mL d'un *E. coli* sensible à la ciprofloxacine et à la fosfomycine. Les patientes recevaient toutes une antibiothérapie intraveineuse durant 2 à 5 j et le relais oral était effectué après amélioration clinique. Les posologies étaient : fosfomycine trométamol 3 g/j ou ciprofloxacine 500 mg \times 2/j. Les traitements expérimentaux et le placebo (pour la 2^e prise quotidienne si

randomisation dans le bras fosfomycine) étaient d'apparence identique. La durée totale de traitement était de 10 jours. Le critère de jugement principal était la guérison clinique 6 à 10 jours après la fin de l'antibiothérapie. Les critères de jugement secondaires étaient la guérison microbiologique 6 à 10 jours après la fin de l'antibiothérapie et la guérison clinique 30 à 35 jours après la fin de l'antibiothérapie. L'effectif calculé a priori était de 240 patientes, en intégrant 10 % de pertues de vue, basé sur une fréquence de guérison clinique de 92,5 %, une marge de non-infériorité de 10 % et une puissance de 80 %.

Résultats

Seules 97 patientes ont été incluses, du fait de l'interruption précoce de l'étude en raison de la pandémie de Covid-19. La guérison clinique a été observée chez 66 patientes (68 %) : 36/48 (75,0 %) dans le groupe fosfomycine et 30/46 (65,2 %) dans le groupe ciprofloxacine. La différence de fréquence de guérison étant de 9,6 % en faveur de la fosfomycine (IC₉₅ : [-8,8 ; +28,0]) (**diapositive 1**). L'analyse per protocole permettait d'obtenir des résultats comparables. L'analyse du critère de guérison microbiologique (critère de jugement secondaire) ne permettait pas de démontrer la non-infériorité (**diapositive 2**).

Conclusion

Cet essai randomisé contrôlé démontre la non-infériorité clinique de la fosfomycine vis-à-vis de la ciprofloxacine dans le traitement de l'infection urinaire fébrile de la femme, après 2 à 5 jours de traitement intraveineux.

Commentaire

Bien que cet essai ait dû être interrompu prématurément, il nous apporte des enseignements majeurs. Les recommandations françaises et internationales réservent pour l'instant la fosfomycine trométamol au traitement des cystites de la femme, du fait d'une crainte historique d'une diffusion insuffisante dans le parenchyme rénal. Néanmoins, des données expérimentales animales ou observationnelles cliniques (y compris en cas d'infection urinaire masculine) sont venues ébranler ce dogme depuis une dizaine d'années.

Dans l'étude décrite ici, il est fort probable que la majorité des patientes incluses avaient bien une pyélonéphrite : 70-80 % de fièvre, 65-80 % de frissons, 54-65 % de lombalgies et 50 % de bactériémies. De plus, toutes ces pyélonéphrites

n'étaient pas simples : 33-36 % des patientes étaient confuses et pour 27 %, il a fallu recourir à un remplissage vasculaire. À l'inverse, ces données ne sont pas extrapolables à tous les patients hospitalisés atteints de pyélonéphrite : les pourcentages d'anomalies des voies urinaires ou de calculs étaient très faibles, l'âge moyen était de 60 ans, le DFG moyen était d'environ 82 mL/min, la présence d'un cathéter urinaire en place depuis ≥ 24 h de l'admission était un critère de non-inclusion et seuls 6,2 % des isolats d'*E. coli* produisaient une BLSE.

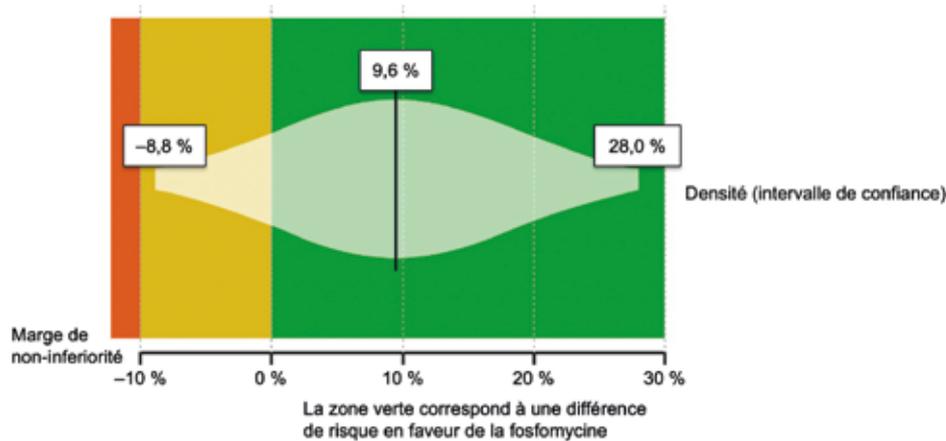
D'autres données seront nécessaires pour conforter ce résultat, mais il vraisemblable que la fosfomycine trométamol fasse un jour partie de notre arsenal thérapeutique, au-delà de la cystite.

INFECTIOLOGIE CLINIQUE HORS VIH

Numéro Best of Biblio

1

Représentation graphique de la différence de risque de guérison clinique entre les 2 groupes (fosfomycine versus ciprofloxacine) avec un intervalle de confiance à 95 %



→ La fosfomycine est non inférieure à la ciprofloxacine pour le critère de jugement principal (guérison clinique 6 à 10 j après la fin du traitement)

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Doesschate TT et al., Clin Infect Dis 2022;75(2):221-9

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



INFECTIOLOGIE CLINIQUE HORS VIH

Numéro Best of Biblio

2

Critères de jugement secondaires dans l'analyse en intention de traiter

Critères de jugement secondaire	Fosfomycine (n = 48)	Ciprofloxacine (n = 49)	Différence de risque (IC _{95%} C/P)
6 à 10 j après la fin de l'antibiothérapie			
Guérison microbiologique	29/37 (78,4 %)	33/35 (94,3 %)	-16,2 [-32,7 ; -0,0]
30 à 35 j après la fin de l'antibiothérapie			
Guérison clinique	35/47 (74,5 %)	33/44 (75,0 %)	0,4 [-18,4 ; +17,6]
Réinfection	4/47 (8,5 %)	7/44 (15,9 %)	-7,8 [-22,3 ; +6,6]
Récidive	2/47 (4,3 %)	0/44	5,2 [-4,0 ; +14,3]
Nouvelle antibiothérapie pour une suspicion d'infection urinaire	6/47 (12,8 %)	7/44 (15,9 %)	-3,4 [-18,6 ; +11,9%]
Durée d'hospitalisation (jours, moyenne ± DS)	4,4 (1,2)	5,4 (2,5)	p = 0,9156
Réadmission à l'hôpital	3/48 (6,3 %)	1/49 (2,0 %)	5,0 [-5,3 ; +15,2]
Durée d'absentéisme (jours, moyenne ± DS)	3,0 (6,7)	2,5 (7,0)	p = 0,5508
Admission en soins intensifs	1/48 (2,1 %)	0/49	2,9 [-5,3 ; +11]
Mortalité (toutes causes)	2/48 (4,2 %)	0/49	5,4 [-3,3 ; +14,0]
Mortalité (probablement liée à l'infection)	0/48	0/49	NA

→ Non-infériorité non démontrée pour le critère de jugement microbiologique

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Doesschate TT et al., Clin Infect Dis 2022;75(2):221-9

Références bibliographiques

1. Falagas ME et al. Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. Int J Antimicrob Agents 2019;53(1):22-8.
2. Ten Doesschate T et al.; FORECAST Study Team. Fosfomycin vs ciprofloxacin as oral step-down treatment for Escherichia coli febrile urinary tract infections in women: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. Clin Infect Dis 2022;75(2):221-9.

D. Lebeaux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Infection par le virus monkeypox chez l'homme dans 16 pays

Valérie Pourcher

Service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris



Contexte

Avant avril 2022, l'infection par le virus de la variole du singe chez l'homme était rarement signalée, en dehors de certaines régions africaines où elle est endémique. Seuls des cas sporadiques liés à l'importation d'animaux malades avaient été décrits en zone non endémique. Depuis cette date, des cas ont été rapportés dans le monde entier avec des particularités en termes de transmission, de facteurs de risque, de présentation clinique et d'évolutivité.

Méthode

Ce travail est issu d'un groupe collaboratif international de cliniciens qui ont contribué à une série de cas internationaux pour décrire la présentation, l'évolution clinique et les résultats des infections par le virus de la variole du singe dont le diagnostic avait été confirmé par PCR spécifique.

Résultats

Les auteurs ont rapporté 528 infections confirmées, diagnostiquées entre le 27 avril et le 24 juin 2022, sur 43 sites dans 16 pays. Les caractéristiques démographiques et le mode de présentation des sujets infectés sont résumés dans la **diapositive 1**. 98 % des personnes infectées étaient des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ou des personnes

bisexuelles, 75 % étaient blancs et 41 % étaient infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, l'âge médian était de 38 ans. Une transmission sexuelle a été évoquée chez 95 % des personnes infectées. Dans cette série de cas, 95 % des personnes présentaient une éruption cutanée (64 % d'entre elles avaient moins de 10 lésions), 73 % avaient des lésions anogénitales et 41 % avaient des lésions muqueuses (dont 54 % qui avaient 1 seule lésion génitale). La **diapositive 2** vous donnera un aperçu des lésions. Les caractéristiques systémiques courantes précédant l'éruption comprenaient de la fièvre (62 %), une asthénie intense (41 %), des myalgies (31 %), des céphalées (27 %) et 56 % des patients présentaient une lymphadénopathie. Des infections sexuellement transmissibles concomitantes ont été signalées chez 109 des 377 personnes (29 %) testées. Parmi les 23 personnes ayant des antécédents d'exposition avérés, la période médiane d'incubation était de 7 jours (extrêmes : 3-20). L'ADN du virus monkeypox a été détecté chez 29 des 32 personnes chez qui le liquide séminal a été analysé. Un traitement antiviral a été administré à seulement 5 % de l'ensemble des personnes et 70 (13 %) ont été hospitalisées. Les motifs d'hospitalisation étaient principalement la prise en charge de douleurs anorectales sévères, une surinfection bactérienne, une pharyngite limitant la prise orale et des lésions oculaires. Aucun décès n'a été signalé.

Commentaire

Dans cette série de cas, le monkeypox ou mpox, selon la nouvelle terminologie de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est apparu avec une variété de manifestations cliniques, dermatologiques et systémiques non attendues, surtout en zones non endémiques. L'identification simultanée de cas, en dehors des zones où la variole du singe est traditionnellement endémique, souligne la nécessité d'une identification et d'un diagnostic rapides des cas pour contenir la propagation communautaire. Cette nouvelle épidémie met en évidence l'importance de la réactivité de tous dans la gestion et la prise en charge des maladies émergentes.

VIROLOGIE NON VIH

Numéro Best of Biblio

Type et évolution des lésions de monkeypox

A. Évolution des lésions cutanées



B. Lésions buccales et péri-buccales



C. Lésions anales, périanales et rectales



La Lettre de l'Infectiologue

D'après Thornhill JP et al., N Engl J Med 2022;387(8):679-91.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



VIROLOGIE NON VIH

Numéro Best of Biblio

Caractéristiques démographiques

Caractéristiques	Toutes personnes (n = 528)
Âge médian (intervalle), années	38 (18-48)
Sexe ou genre, n (%)	
Hommes	527 (99)
Femmes	0
Trans ou non binaires	1 (2)
Orientabilité sexuelle, n (%)	
Hétérosexuel	9 (2)
Homosexuel	509 (96)
Bisexuel	10 (2)
Voyage à l'étranger dans le mois précédant le diagnostic, n (%)	147 (28)
Continent, nH total (%)	
Europe	123 (47)
Amérique du Nord	31 (4)
Asie	0 (0)
Afrique et Moyen-Orient	2 (1)
Amérique centrale et Amérique du Sud	3 (1)
Non indiqué	2 (1)
IST concomitante confirmée microbiologiquement, nH total (%)	109 (21)
Gonorrhée	32 (3)
Chlamydia	20 (2)
Syphilis	33 (3)
Infection par le virus de l'hépatite simple	3 (1)
LGV	2 (1)
Chlamydia et gonorrhée	5 (1)
Autre ou non indiqué	14 (1)
Nombre médian de partenaires sexuels dans les 3 mois précédents (IQR)	5 (3-15)
Cherssex signifié au cours du mois précédent, n (%)	108 (20)
Ressemblance connue, n (%)	
HIVAg positif	6 (1)
VHC positif	30 (6)
ARN du VHC positif	8 (2)
Anticorps sériques de vaccination contre la varicelle, n (%)	49 (9)
Voie de transmission suspectée, n (%)	
Contact sexuel rapproché	304 (58)
Contact non sexuel rapproché	4 (1)
Autre ou inconnu	17 (3)
Contact familial	3 (1)
Contact avec une personne identifiable (comme ayant le monkeypox), n (%)	136 (26)

Caractéristiques	Toutes personnes (n = 528)
Caractéristiques cliniques rapportées, n (%)	
Éruption cutanée ou lésions cutanées	500 (95)
Fièvre	326 (62)
Lymphadénopathie	289 (55)
Pharyngite	113 (21)
Céphalée	146 (27)
Léthargie ou épuisement	216 (41)
Myalgie	140 (27)
Mauvaise haleine	34 (6)
Facile ou douleur articulaire	75 (14)
PCR monkeypox positif par zone, n (%)	
Lésion cutanée ou anopérilée	812 (97)
Écouvillonnage du nez ou de la gorge	139 (26)
Sérum	38 (7)
Lésion	14 (3)
Sperme	29 (5)
Zone des lésions cutanées, n (%)	
Zone anopérilée	383 (73)
Visage	134 (25)
Tronc ou membres	262 (50)
Paume de la main ou plante des pieds	51 (10)
Type d'éruption cutanée, nH total des éruptions signalées (%)	
Vésiculopustuleuse	291 (58)
Maculovésiculaire	18 (4)
Ulcération unique	54 (10)
Ulcération multiples	85 (16)
Autres	41 (8)
Pas d'éruption cutanée	28
Nombre de lésions cutanées, n (%)	
< 5	207 (39)
5-10	131 (25)
11-20	112 (21)
> 20	58 (11)
Pas de lésions ou données manquantes	22 (4)
217 (41)	
Lésions multiples par zone, nH total (%)	
Anopérilées seules	148 (27)
Oropharyngées seules	50 (10)
Anopérilées et orales	16 (3)
Respiratoires et oculaires	3 (1)
Présence de signes de santé, n (%)	
À l'hôpital	76 (14)
En ambulatoire	458 (87)
Traitement monkeypox spécifique, n (%)	29 (5)
Traitement adjuvant, n (%)	
Corticostéroïde	12 (2)
Tétracycline	8 (2)
Immunoglobulines intraveineuses	1 (0)
Autres	2 (0)

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Thornhill JP et al., N Engl J Med 2022;387(8):679-91.

Référence bibliographique

• Thornhill JP et al; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries - April-June 2022. N Engl J Med 2022;387(8):679-91.

V. Pourcher déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Le nirsévimab pour la prévention du VRS chez les enfants nés prématurés ou à terme

Linda Feghoul

Service de virologie, hôpital Saint-Louis, Paris

Contexte

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant qui se lie à la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (VRS) permettant ainsi de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte. Dans des modèles de cultures cellulaires et des modèles animaux, le nirsévimab inhibe le VRS plus efficacement que le palivizumab. Il possède une région Fc lui conférant une demi-vie prolongée in vivo. Une administration unique de nirsévimab avant l'épidémie de VRS a permis de protéger des enfants prématurés nés entre la 29^e et la 35^e semaine de grossesse de l'infection respiratoire basse à VRS, avec une efficacité de 70,1 %. Le VRS figure parmi les causes les plus importantes d'admission à l'hôpital chez les enfants dans le monde, représentant une charge considérable pour les services de soins de santé. Des moyens de prévention chez l'enfant en bonne santé né à terme s'avèrent nécessaires. L'essai de phase III, MELODY, a évalué l'efficacité et l'innocuité du nirsévimab chez des enfants nés prématurés et à terme pour la prévention de l'infection à VRS.

Méthode

Les nourrissons nés après la 35^e semaine de grossesse, en bonne santé, âgés de moins de 1 an et qui n'avaient jamais été en contact avec le VRS étaient éligibles pour participer à l'essai. Les participants ont été randomisés, suivant un ratio 2:1, pour recevoir une injection intramusculaire de nirsévimab ou un placebo. L'inclusion des nourrissons a eu lieu en

2019 dans 150 sites (20 pays) dans l'hémisphère Nord et en 2020 dans 10 sites (1 pays) dans l'hémisphère Sud. La randomisation a été stratifiée selon l'hémisphère de résidence (Nord ou Sud) et l'âge (≤ 3 mois, entre 3 et 6 mois ou > 6 mois). Cet essai a inclus 1 490 nourrissons : 994 ont été affectés au groupe nirsévimab et 496 au groupe placebo.

Résultats

Dans les 150 jours suivant l'injection, une infection respiratoire haute à VRS a été observée chez 12 enfants du groupe nirsévimab (1,2 %) et chez 25 enfants du groupe placebo (5,0 %) correspondant à une efficacité de 74,5 % (IC₉₅ : 49,6-87,1 ; $p < 0,001$) pour le nirsévimab (**diapositive 1**). Les nourrissons qui ont reçu du nirsévimab ont présenté un risque plus faible d'infections respiratoires basses à VRS nécessitant une prise en charge médicale que ceux qui ont reçu un placebo (HR = 0,23 ; IC₉₅ : 0,12-0,47) (**diapositive 2**). Parmi les enfants infectés par le VRS, 6 enfants dans le groupe nirsévimab (0,6 %) et 8 enfants dans le groupe placebo (1,6 %) ont été hospitalisés, soit une efficacité de 62,1 % (IC₉₅ : [-8,6 ; +86,8] ; $p = 0,07$) pour le nirsévimab (**diapositive 1**). Les types et les fréquences des effets indésirables étaient similaires dans les 2 groupes. Des événements indésirables graves ont été signalés chez 67 des 987 nourrissons (6,8 %) qui ont reçu le nirsévimab et chez 36 des 491 nourrissons (7,3 %) qui ont reçu le placebo. Aucun des événements indésirables graves n'a été considéré comme étant lié au nirsévimab ou au placebo.

Commentaire

Cet essai de phase III a permis d'observer une réduction statistiquement significative des infections respiratoires basses causées par le VRS, chez les nourrissons prématurés et à terme en bonne santé, comparativement au placebo. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les résultats de sécurité entre les groupes nirsévimab et placebo. Ces résultats prometteurs représentent un tournant scientifique dans la protection des nourrissons contre le VRS avec un bénéfice significatif majeur pour la santé publique.

Incidence des IRB et hospitalisations associées au VRS jusqu'à J150 après l'injection

Critère d'évaluation et analyse	Nirsévimab (n = 994)	Placebo (n = 498)	Efficacité (IC ₉₅)	Valeur p
n (%)				
IRB associée au VRS prise en charge médicalement			74,5 (49,6-87,1)	< 0,001
Régression de Poisson avec variance robuste				
Événements observés	12 (1,2)	25 (5,0)		
Participants avec données imputées	15 (1,5)	6 (1,2)		
Hospitalisation pour une IRB associée au VRS			62,1 [-8,6 ; +86,8]	0,07
Régression de Poisson avec variance robuste				
Événements observés	6 (0,6)	8 (1,6)		
Participants avec données imputées	15 (1,5)	6 (1,2)		

→ Le nirsévimab réduit significativement les IRB et les hospitalisations associées au VRS

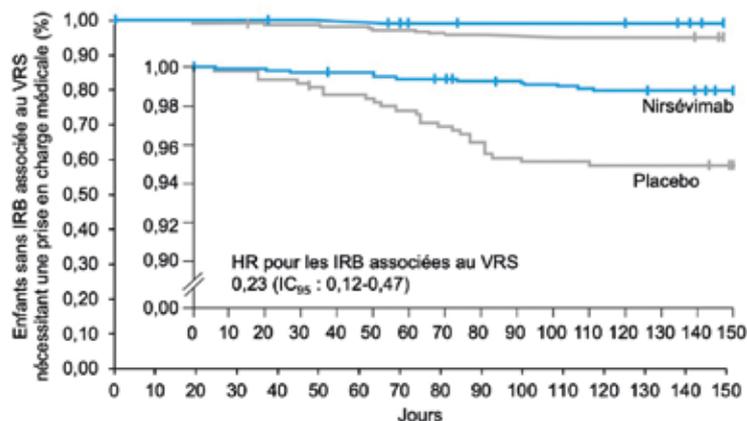
La Lettre de l'Infectiologue

D'après Hammitt LL et al., N Engl J Med 2022;386(9):837-46.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



Infections respiratoires basses (IRB) associées au VRS



Nirsévimab	994	984	980	975	970	966
Placebo	496	488	479	467	465	464

→ Les nourrissons qui ont reçu du nirsévimab ont présenté un risque plus faible d'IRB à VRS nécessitant une prise en charge médicale que ceux qui ont reçu un placebo

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Hammitt LL et al., N Engl J Med 2022;386(9):837-46.

Référence bibliographique

• Hammitt LL et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. N Engl J Med 2022;386(9):837-46.

L. Feghoul déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Une charge virale élevée du cytomegalovirus est associée avec la mortalité à 182 jours, toutes causes confondues, chez les personnes hospitalisées atteintes du VIH

Linda Feghoul

Service de virologie, hôpital Saint-Louis, Paris

Contexte

Le cytomegalovirus (CMV) est une infection opportuniste courante chez les personnes gravement immunodéprimées par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH), entraînant des maladies disséminées ou localisées des organes cibles. La détection du CMV dans le sang est associée aux maladies disséminées et à une mortalité accrue chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Dans la plupart des études, la virémie à CMV était mesurée rétrospectivement à partir de cohortes d'un faible nombre de patients, sans intervention spécifique pour traiter la maladie à CMV. Un dépistage précoce de l'infection à CMV, associée à une prise en charge thérapeutique, pourrait améliorer le pronostic des PVVIH. L'objectif de cette étude était de déterminer si l'infection à CMV était toujours associée à la mortalité toutes causes confondues chez les PVVIH hospitalisées lorsqu'elle est identifiée précocement lors d'un dépistage systématique, avec une prise en charge thérapeutique adéquate.

Méthode

Cette étude de cohorte rétrospective a inclus 1 003 PVVIH au stade sida avancé, hospitalisées à l'hôpital de Nanjing, en Chine, de mai 2017 à juin 2021. La quantification de l'ADN CMV a été réalisée chez toutes les PVVIH dont le nombre de CD4 était $< 200/\text{mm}^3$. Trois groupes ont été formés en fonction de la charge virale (CV) CMV : groupe BLQ (*below the limit of quantification*), LVL (*low viral load*) pour des CV CMV entre 500 et

10 000 UI/mL, HVL (*high viral load*) pour des CV $\geq 10 000$ UI/mL. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité à 182 jours toutes causes confondues.

Résultats

Le CMV a été détecté dans le sang chez 399 patients, soit une prévalence de 39,8 % (IC₉₅ : 36,7-42,9). La virémie à CMV était significativement associée au nombre de CD4 (87,5 % des patients du groupe HVL avaient des CD4 $< 50/\text{mm}^3$). Des maladies à CMV ont été diagnostiquées chez 117 (11,7 %) patients, et plus fréquemment observées dans le groupe HVL. L'incidence cumulée des décès à la fin du suivi de 182 jours était de 9,9 % (IC₉₅ : 8,0-11,7 ; 99/1 003) et le délai médian avant le décès était de 29 jours (IQR : 15-75). La mortalité toutes causes confondues à 182 jours était de 6,3 % (IC₉₅ : 4,5-8,5), 10,7 % (IC₉₅ : 7,1-15,3) et 22,3 % (IC₉₅ : 16,0-29,6) dans les groupes BLQ, LVL et HVL, respectivement. En analyse univariée, les groupes LVL et HVL étaient associés à une augmentation du risque de mortalité avec un HR à 1,73 (IC₉₅ : 1,05-2,84 ; $p = 0,032$) et 3,81 (IC₉₅ : 2,41-6,03 ; $p < 0,001$), respectivement. En analyse multivariée, seule la HVL était associée à une augmentation de la mortalité avec un HR à 2,63 (IC₉₅ : 1,61-4,29) (**diapositive 1**). Une réduction du risque de mortalité n'a pas été observée chez les patients traités pour le CMV, y compris lorsque le traitement a été donné précocement (**diapositive 2**). Des décès liés au CMV ont été observés chez 11 patients (11,1 %), ils correspondent à 0 %, 11,5 % et 22,9 % des décès dans les groupes BLQ, LVL et HVL, respectivement ($p = 0,003$).

Commentaire

Ces résultats soulignent l'importance de la quantification sanguine du CMV chez les PVVIH sévèrement immunodéprimés. Les patients avec un nombre de CD4 $< 50/\mu\text{L}$ présentaient plus fréquemment une CV CMV élevée. Une CV CMV élevée était associée à un risque accru de mortalité chez ces patients. Cependant, malgré une identification des maladies à CMV et un traitement anti-CMV plus précoces, grâce au dépistage systématique, le risque accru de mortalité chez les patients HVL n'a pas été réduit.

Le risque élevé de mortalité chez les patients HVL hospitalisés peut être dû à l'effet combiné de plusieurs facteurs.

Tout d'abord, certaines maladies telles que la pneumonie et l'encéphalite à CMV ne présentent pas de caractéristiques cliniques spécifiques et peuvent être diagnostiquées tardivement, voire ne pas être diagnostiquées. De plus, une CV CMV élevée peut être réfractaire au traitement. Enfin, les effets indésirables associés au ganciclovir et au foscarnet peuvent compliquer la prise en charge d'autres maladies opportunistes coexistantes. De futures études s'avèrent nécessaires pour déterminer si l'utilisation des médicaments contre le CMV, utilisés en prophylaxie, améliore la survie des PVVIH très immunodéprimés.

VIROLOGIE NON VIH

Numéro Best of Biblio

1

Analyses univariée et multivariée des facteurs associés à la mortalité à J182 toutes causes confondues, chez les PVIH

Variable	Événements/patients (n)	Analyse univariée HR (IC ₉₅)	Analyse multivariée HR (IC ₉₅)
Maladies opportunistes	91/805	2,86 (1,39-5,90) p = 0,004	
Maladies sous-jacentes	40/262	2,01 (1,34-3,00) p = 0,01	2,00 (1,31- 3,07) p = 0,001
Maladies à CMV	20/117	1,98 (1,39-5,90) p = 0,006	
CV CMV UI/mL			
BLQ (< 500 UI/mL)	38/604		
LVL (500-10 000 UI/mL)	26/242	1,73 (1,05-2,84) p = 0,032	1,37 (0,82-2,29) p = 0,234
HVL (≥ 10 000 UI/mL)	35/157	3,81 (2,41-6,03) p < 0,001	2,63 (1,61-4,29) p < 0,001
CD4 ≥ 50 cellules/μL	19/408	0,33 (0,20-0,54) p < 0,001	0,40 (0,23-0,59) p = 0,001
ARV efficace	7/163	0,38 (0,17-0,81) p = 0,013	0,53 (0,24-1,15) p = 0,106
CV VIH > 10 000 cp/mL	74/747	7,76 (1,08-55,73) p = 0,044	

HR > 1 : augmentation du risque de mortalité.

→ Une CV CMV élevée est associée significativement à une augmentation du risque de mortalité

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Fang M et al., Clin Infect Dis 2022;ciac892.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



VIROLOGIE NON VIH

Numéro Best of Biblio

2

Impact de la CV CMV sur la mortalité à J182 en fonction du traitement anti-CMV

	Événements/patients	HR ajusté (IC ₉₅)	p
BLQ	38/604	Réf.	/
LVL – pas de traitement	9/83	1,40 (0,67-2,94)	0,368
LVL – traitement	17/159	1,35 (0,75-2,43)	0,319
HVL – pas de traitement	5/29	1,99 (0,77-5,16)	0,156
HVL – traitement	30/128	2,78 (1,67-4,63)	< 0,001
LVL – traitement tardif/pas de traitement	12/114	1,31 (0,68-2,55)	0,418
LVL – traitement précoce	14/128	1,42 (0,76-2,66)	0,275
HVL – traitement tardif/pas de traitement	9/57	1,91 (0,91-4,04)	0,088
HVL – traitement précoce	26/100	3,03 (1,78-5,16)	< 0,001

HR > 1 : augmentation du risque de mortalité.

BLQ : below the limit of quantification ; LVL : low viral load ; HVL : high viral load.

→ Le traitement anti-CMV, même en étant donné précocement, ne réduit pas le risque de mortalité chez les patients avec une CV CMV élevée

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Fang M et al., Clin Infect Dis 2022;ciac892.

Référence bibliographique

• Fang M et al. High cytomegalovirus viral load is associated with 182-day all-cause mortality in hospitalized people with human immunodeficiency virus (PWH). Clin Infect Dis 2022;ciac892.

L. Feghoul déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Lomentospora prolificans : un champignon multirésistant émergent

André Paugam

Service de parasitologie-mycologie, hôpital Cochin, AP-HP, Paris



Contexte

Parmi les infections fongiques opportunistes des patients immunodéprimés, celles dues à *L. prolificans* sont les plus redoutables en raison du caractère rapidement disséminé de l'infection et de la faible sensibilité du champignon aux antifongiques, quels qu'ils soient.

Épidémiologie

Longtemps nommé *Scedosporium prolificans* ou *S. inflatum*, ce champignon filamenteux a été renommé *Lomentospora prolificans* en raison de ses différences génétiques avec le genre *Scedosporium*. Dans l'environnement, il a été isolé du sol, d'eaux usées, de plantes. L'homme s'infecte par inoculation traumatique ou inhalation. Les cas, ubiquitaires, sont surtout rapportés dans les pays de climat sec (Espagne). Comme pour *Aspergillus*, des épidémies ont été observées en milieu hospitalier lors de travaux de rénovation. Les patients immunodéprimés, exposés aux formes disséminées, sont principalement les patients d'hématologie (greffés de moelle), et les patients transplantés. Chez ces patients, en dépit des thérapeutiques antifongiques, l'évolution est, en règle générale, rapidement fatale. Les patients atteints du VIH ne sont quasiment jamais concernés. Par ailleurs, les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques (mucoviscidose, dilatation des bronches), parfois colonisés, restent asymptomatiques.

Pathogénicité

L'organisme élimine spores et filaments par phagocytose, oxydation (polynucléaires) et production d'anticorps (IgA salivaires, IgG humorales). Certaines molécules présentes dans la paroi fongique, qui permettent un échappement phagocytaire (mélanine), la mort des polynucléaires (peptidoglycanomannane) ou qui favorisent germination et élongation des filaments (glycosylcéramide) ont été identifiées comme facteurs de virulence. Les polynucléaires neutrophiles représentent la principale défense de l'organisme vis-à-vis de l'infection.

Symptomatologie

Elle varie selon la nature du foyer infectieux et le degré d'immunosuppression.

Les formes disséminées sont les plus souvent rapportées. Elles peuvent associer fièvre, troubles neurologiques et lésions cutanées. Ces dernières sont caractéristiques s'il s'agit de nodules multiples, non prurigineux. L'évolution de ces formes disséminées est rapidement fatale. Les atteintes pulmonaires isolées sont souvent difficiles à distinguer d'une simple colonisation. Les endocardites, extrêmement rares, sont de pronostic sombre, même après chirurgie. Les atteintes du système nerveux central (SNC), rarement isolées, compliquent les formes disséminées. Les localisations osseuses, articulaires, musculaires, dermiques, oculaires sont essentiellement de nature traumatique.

Diagnostic

Les hémocultures permettent d'isoler *L. prolificans* pour plus de 70 % des formes disséminées. Dans les flacons d'hémocultures, la présence de spores, produites aux extrémités de filaments, est très caractéristique de l'infection (**diapositive 1**). Dans les biopsies, l'examen histologique met en évidence des filaments septés ramifiés, sans particularité. En biologie moléculaire, l'utilisation de la PCR panfongique (ITS 18S) suivie de séquençage, est une méthode de plus en plus souvent mise en œuvre. L'identification d'espèce, à partir des cultures, en dehors de la microscopie, peut être obtenue par spectrométrie de masse (MALDI-TOF). Le dosage de bêta-D-glucane sérique n'apparaît pas comme un indicateur de l'infection.

Traitement

Compte tenu de son caractère multirésistant, la prise en charge de l'infection à *L. prolificans* est un véritable défi thérapeutique (**diapositive 2**). Pour les formes disséminées, l'exérèse chirurgicale des tissus infectés doit être prioritairement envisagée, le traitement antifongique n'étant qu'un complément. Le voriconazole, avec une surveillance des taux sériques, est l'antifongique de choix, mais son efficacité, qui reste limitée en monothérapie chez les patients immunodéprimés, impose une prescription d'association. La synergie du voriconazole associé à la terbinafine, l'amphotéricine B et les échinocandines (micafungine, anidulafungine) a été démontrée. La durée du traitement doit être prolongée au minimum 4 à 6 mois.

Commentaire

Cette revue de la littérature dresse un bilan essentiel sur cette pathologie émergente chez les patients transplantés et neutropéniques. La prise en charge optimale de cette infection, rapidement fatale, repose avant tout sur la précocité du diagnostic, justifiant alors la prescription d'une association d'antifongiques, seule capable d'agir véritablement sur le pronostic sombre de l'infection.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr

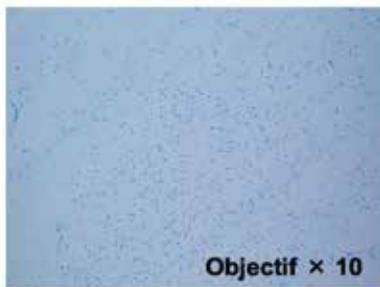


MYCOLOGIE

Numéro Best of Biblio

1

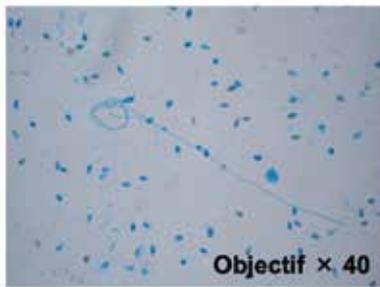
Examen microscopique (Gram) d'une hémoculture à *L. prolificans*



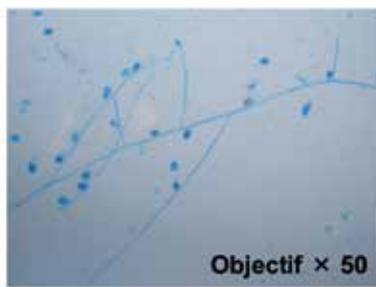
Objectif × 10



Objectif × 20



Objectif × 40



Objectif × 50

Photos A. Paugam

La Lettre de l'Infectiologue

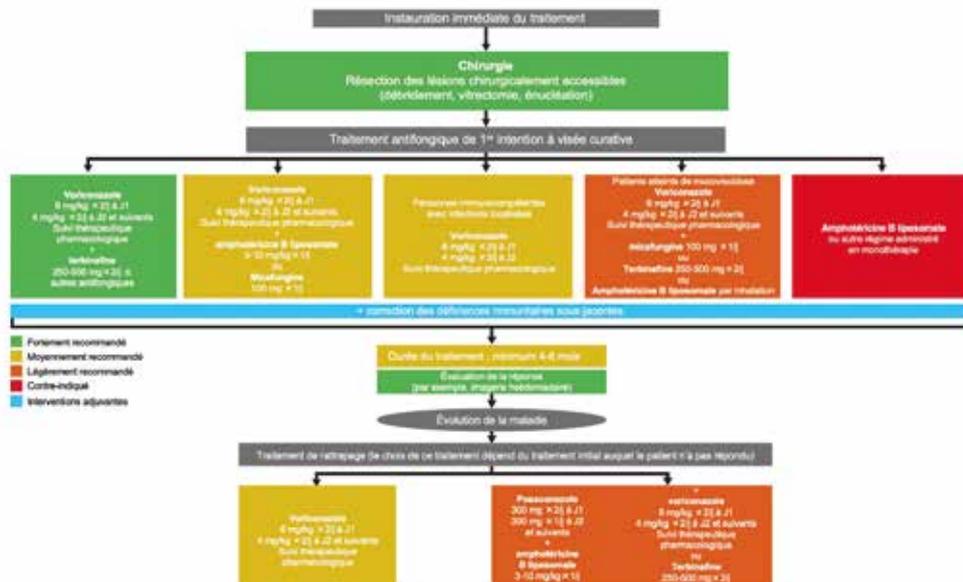
D'après Konsoula A et al., Microorganisms 2022;10(7):1317.

MYCOLOGIE

Numéro Best of Biblio

2

Prise en charge thérapeutique de l'infection par *L. prolificans*



La Lettre de l'Infectiologue

D'après Konsoula A et al., Microorganisms 2022;10(7):1317.

Référence bibliographique

• Konsoula A et al. *Lomentospora prolificans*: an emerging opportunistic fungal pathogen. Microorganisms 2022;10(7):1317.

A. Paugam déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Nirmatrelvir/ritonavir pour le traitement du Covid-19 chez les patients à haut risque non hospitalisés

Florian Lemaitre

Service de pharmacologie clinique, unité de pharmacologie biologique ;
centre d'investigation clinique Inserm CIC-P 1414, CHU de Rennes et université de Rennes-I

Contexte

Le nirmatrelvir est un antiviral ciblant la protéase du virus responsable du SARS-CoV-2. Ce médicament vise à éviter l'évolution de la maladie à coronavirus 19 (Covid-19) vers une forme sévère de l'infection, dont l'évolution peut être fatale. La cible du nirmatrelvir, la protéase MPRO du virus, est une structure protéique extrêmement conservée dans l'évolution du coronavirus, ce qui favorise le maintien de l'inhibition virale, y compris lors de l'apparition de nouveaux variants. Le nirmatrelvir est associé au ritonavir, utilisé comme booster pharmacocinétique de l'antiviral pour lui permettre d'atteindre les concentrations efficaces dans l'organisme du patient.

Méthode

L'essai EPIC-HR visait donc, dans une étude randomisée contrôlée contre placebo, à évaluer l'efficacité de l'association nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) dans la prévention des infections sévères chez le patient infecté, symptomatique et à risque élevé de progression vers cette forme sévère de la maladie. Les patients présentant une PCR SARS-CoV-2 positive ainsi que des symptômes depuis moins de 5 jours ont été inclus dans l'étude. Les patients ne devaient pas être vaccinés ni avoir reçu du plasma de patients convalescents. Ils recevaient 300 mg de nirmatrelvir et 100 mg de ritonavir matin et soir par voie orale durant 5 jours. En cas d'insuffisance rénale modérée, la dose de nirmatrelvir était réduite à 150 mg matin et soir. Le critère de jugement principal était la fréquence d'hospitalisations et de décès à 28 jours.

Résultats

2 246 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de la population incluse était de 46 ans, mais ces patients présentaient des facteurs de risque de progression vers une forme sévère de Covid-19 : IMC > 25 (80,5 %), statut fumeur (39,0 %) et hypertension artérielle (32,9 %). 61 % des patients cumulaient au moins 2 facteurs de risque. Les deux tiers de ces patients ont été traités dans les 3 jours suivant l'apparition des symptômes. Finalement, dans le bras expérimental, 0,78 % des patients ont été hospitalisés ou sont décédés, contre 6,40 % dans le bras placebo. La réduction du risque absolu était donc de 5,62 % et la réduction du risque relatif d'hospitalisation ou de décès, de 87,8 % (**diapositive**). À noter qu'aucun patient n'était décédé dans le bras nirmatrelvir/ritonavir, tandis que 12 patients étaient décédés dans le bras placebo (1,15 %). Le profil de sécurité du bras nirmatrelvir/placebo était dominé par la dysgueusie et les troubles digestifs.

Conclusion

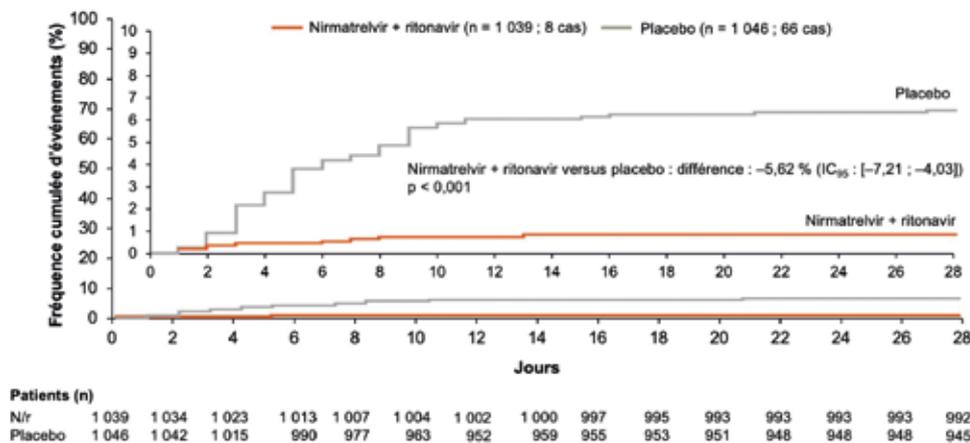
Le nirmatrelvir/ritonavir est donc le 1^{er} traitement antiviral oral permettant de prévenir l'évolution du Covid-19 vers une forme sévère chez le patient non vacciné et à risque. En revanche, les limites de l'étude rendent incertaine son efficacité dans une population de patients vaccinés. La difficulté principale pour la prescription de ce médicament provient du risque d'interactions médicamenteuses induit par l'association au ritonavir. Des recommandations pour la prévention de ce risque existent (<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>) et un dispositif national d'appui à la prescription du Paxlovid® est à disposition des cliniciens pour valider les indications et sécuriser l'utilisation du médicament.

Commentaire

Il s'agit d'un résultat tout à fait remarquable sur le plan de l'efficacité, mais qui ne peut être extrapolé à une autre population que celle de l'étude. L'absence d'inclusion des patients vaccinés contre le SARS-CoV-2, le faible pourcentage de patients immunodéprimés et le jeune âge des patients en limitent la portée pour un médicament destiné par définition à une cible de patients âgés, potentiellement immunodéprimés et surtout vaccinés. Par ailleurs, l'association du nirmatrelvir au ritonavir, puissant inhibiteur enzymatique (et également inducteur de certaines autres voies métaboliques) entraîne

un risque d'interaction médicamenteuse et expose le patient à des effets indésirables. Pour autant, ce traitement présente une efficacité importante dans la population de l'étude et ce, quelle que soit la sous-population (délai de traitement inférieur ou supérieur à 3 jours, IMC, présence d'un diabète ou non). De plus, près de 1 patient sur 2 présentait des anticorps anti-SARS-CoV-2, signant de fait une immunisation chez ces patients, et l'efficacité rapportée également dans ce sous-groupe pourrait laisser présager une possible efficacité dans la population des patients vaccinés.

Fréquence d'hospitalisations et de décès à J28 chez les patients traités par nirmatrelvir/ritonavir ou placebo



La Lettre de l'Infectiologue

D'après Hammond J et al., N Engl J Med 2022;386(15):1397-408.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



Référence bibliographique

• Hammond J et al.; EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386(15):1397-408.

F. Lemaître déclare avoir des liens d'intérêts avec Astellas, Chiesi, Gilead, Janssen, MSD, Sandoz, Pfizer, ViiV Healthcare.

e.journal CROI 2023

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
19-22 février 2023

Sous l'égide de

Avec le soutien institutionnel de



Retrouvez le e-journal en direct de la CROI sur :

www.edimark.fr/croi/2023/ej

SITE RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Coordinateur

Pr Gilles PIALOUX (Paris)

Rédacteurs

Pr Laurence MORAND-JOUBERT (Paris)

Pr Valérie POURCHER (Paris)

Dr Jean-Philippe MADIOU (Paris)

DIMANCHE 19 FÉVRIER

LUNDI 20 FÉVRIER

MARDI 21 FÉVRIER

MERCREDI 22 FÉVRIER

Sous l'égide de La Lettre de l'Infectiologue - Directeur de la publication : Claudie Damour-Terrasson - Rédacteurs en chef : Dr Jean-Luc Meynard (Paris), Pr Valérie Pourcher (Paris)
Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité.
Cet e-journal est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris - Tél.: 01 46 67 63 00 - Fax: 01 46 67 63 10



Le fardeau mondial de la résistance aux antimicrobiens en 2019

Olivier Barraud

Service de bactériologie-virologie-hygiène, CHU de Limoges, université de Limoges, UMR Inserm 1092, Limoges



Contexte

L'augmentation des niveaux de résistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur. Pour autant, l'impact de cette augmentation en termes de mortalité, de durées d'hospitalisation, de coûts pour la société n'avait été déterminé que pour quelques couples bactéries-antibiotiques et seulement dans certains pays ou continents. Dans cette étude publiée en janvier 2022 dans le *Lancet*, le fardeau mondial de la résistance aux antibiotiques a pu être déterminé pour 23 bactéries pathogènes, 88 couples bactéries-antibiotiques et dans 204 pays et territoires en 2019.

Méthode

Dans cet article, les auteurs ont colligé des données multiples issues de revues de la littérature, de bases de données d'hôpitaux, de systèmes de surveillance... soit plus de 471 millions de données individuelles ou d'isolats bactériens. Des modèles statistiques de prédiction ont été utilisés pour estimer l'impact de la résistance aux antimicrobiens. Ont pu être ainsi déterminés les décès attribuables et les décès associés à la résistance aux antimicrobiens. Les données présentées avec des intervalles de confiance ont été générées au niveau mondial et par continent/territoire.

Résultats

Dans le monde, le nombre de décès attribuables à la résistance aux antimicrobiens a été estimé à 1,27 million (0,91-1,71) et le nombre de décès associés à la résistance aux antimicrobiens à 4,95 millions (3,62-6,57). Des différences notables ont été observées en fonction des régions du monde : le nombre de décès attribuables à la résistance aux antimicrobiens était le plus élevé en Afrique subsaharienne occidentale, avec 27,3 (20,9-35,3) décès pour 100 000 habitants, versus seulement 6,5 (4,3-9,4) pour 100 000 habitants en Australie, continent pour lequel le nombre de décès attribuables à la résistance aux antimicrobiens était le plus faible (**diapositive 1**). Les infections respiratoires basses représentaient à elles seules plus de 1,5 million de décès. Près de 1 million de décès étaient attribuables à 6 espèces bactériennes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa*. À eux seuls, les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) ont causé plus de 100 000 décès. Les couples espèces bactériennes/antibiotiques suivants ont causé chacun entre 50 000 et 100 000 décès : *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant, *E. coli* résistant aux céphalosporines de 3^e génération (C3G), *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes, *E. coli* résistant aux fluoroquinolones, *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes et *K. pneumoniae* résistant aux C3G (**diapositive 2**).

Commentaire

L'impact de la résistance aux antimicrobiens en termes de morbimortalité est une question récurrente, qui se pose d'autant plus que les niveaux de résistance augmentent dans le monde. Plusieurs études antérieures, notamment en France et en Europe, avaient tenté d'évaluer cet impact, mais aucune étude ne s'était intéressée, avec une même méthodologie employée, à une évaluation mondiale et pour un aussi grand nombre de couples bactéries-antibiotiques. Même si la méthodologie employée est complexe et basée sur des modèles mathématiques d'estimation peu compréhensibles pour le quidam, il n'en reste pas moins que cette étude est la plus complète à ce jour et qu'elle apporte des données nouvelles qui concernent l'ensemble de la planète, avec une estimation pour chaque continent/territoire de l'impact de la résistance aux antimicrobiens. Elle confirme le caractère

ubiquitaire de la résistance aux antimicrobiens et permet de graduer les impacts selon les continents; enfin, elle retrouve sans surprise les couples bactéries-antibiotiques habituellement incriminés, notamment les staphylocoques dorés résistants à la méticilline et les entérobactéries résistantes aux C3G ou aux carbapénèmes. Cette étude fera date et ses résultats, qui sont d'ores et déjà repris par de nombreux auteurs et institutions, serviront de comparateurs avec les données futures qui seront générées.

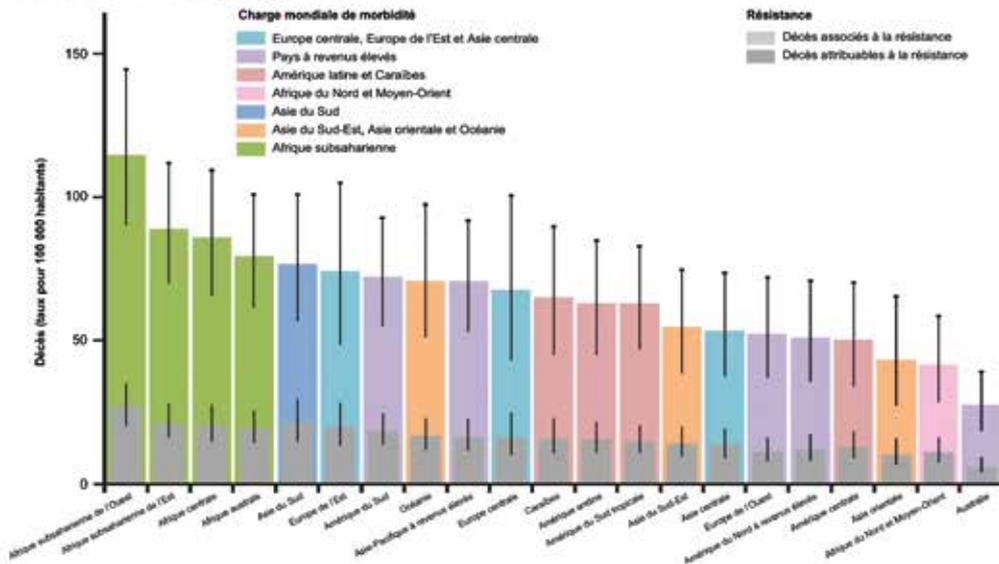
Un point de sémantique : à noter que même si la terminologie employée est la résistance aux antimicrobiens, cette étude ne s'est intéressée qu'à la résistance aux antibiotiques; aucune donnée présentée ne concerne la résistance aux antiviraux, aux antiparasitaires ou aux antifongiques.

BACTÉRIOLOGIE

Numéro Best of Biblio

1

Décès attribuables et associés à la résistance aux antimicrobiens en 2019 selon les zones géographiques



La Lettre de l'Infectiologue

D'après Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet 2022;399(10325):629-55

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr

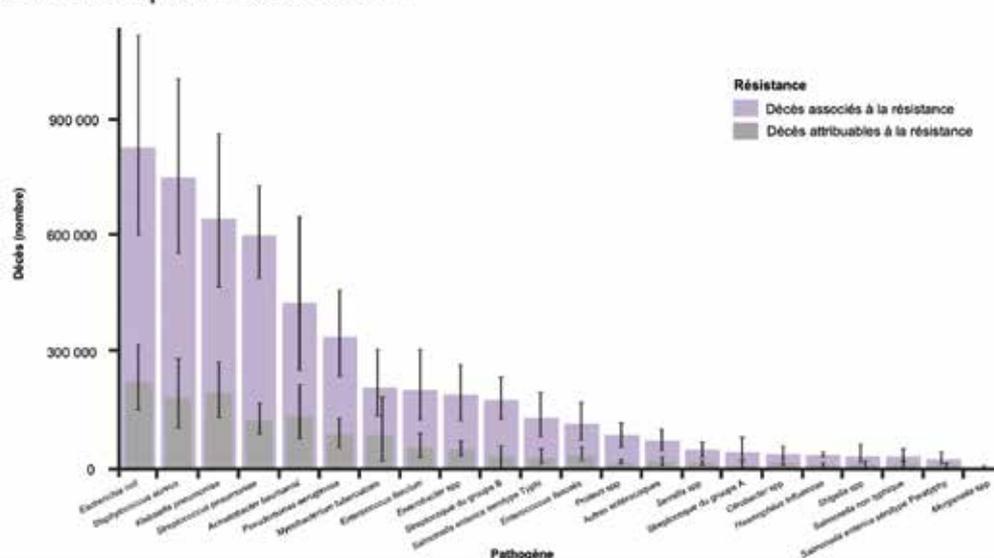


BACTÉRIOLOGIE

Numéro Best of Biblio

2

Décès attribuables et associés à la résistance aux antimicrobiens en 2019 selon les espèces bactériennes



La Lettre de l'Infectiologue

D'après Antimicrobial Resistance Collaborators. Lancet 2022;399(10325):629-55

Référence bibliographique

• Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399(10325):629-55.

Pour aller plus loin :

- Cassini A et al.; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019;19(1):56-66.
- Browne AJ et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study. Lancet Planet Health 2021;5(12):e893-e904.
- Wozniak TM et al. Disease burden, associated mortality and economic impact of antimicrobial resistant infections in Australia. Lancet Reg Health West Pac 2022;27:100521.

O. Barraud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



Efficacité et innocuité de l'acoziborole chez les patients atteints de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense*

Loïc Epelboin

Unité des maladies infectieuses et tropicales, CIC Guyane Inserm 1424, centre hospitalier Andrée-Rosemon, Cayenne, Guyane



Contexte

La trypanosomiase humaine africaine due à *Trypanosoma brucei gambiense* (THAG), est une maladie fréquemment mortelle en l'absence de traitement en Afrique subsaharienne. On distingue 2 stades cliniques. Au stade précoce de la THAG (hémolympatique), les trypanosomes sont présents dans le sang et le système lymphatique et les symptômes sont non spécifiques (fièvre intermittente, céphalées, douleurs articulaires, prurit et adénopathie). En l'absence de traitement, la THAG évolue vers un stade tardif (méningoencéphalitique) où les trypanosomes traversent la barrière hématoencéphalique et où se développent des symptômes neurologiques (confusion, changements comportementaux, troubles sensoriels et du sommeil), qui finissent par entraîner le coma et la mort. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'acoziborole, un nouveau traitement per os en prise unique, chez les patients adultes et adolescents atteints de THAG.

Méthode

Une étude multicentrique, prospective, ouverte, à 1 seul bras, de phase II-III, a recruté des patients ≥ 15 ans présentant une infection confirmée par la THAG dans 10 hôpitaux de République démocratique du Congo et de Guinée [1]. Le diagnostic de stade avancé était défini par la présence de trypanosomes dans le sang ou la lymphe et le LCS et > 20 cellules/ μL dans le LCS; aux stades précoce et intermédiaire on relevait la présence de trypanosomes dans le sang ou la lymphe (ou les 2), mais une absence de trypanosomes dans le LCS et avec une leucorachie de 6 à 20/ μL (stade intermédiaire) ou ≥ 5 / μL (stade précoce). L'acoziborole oral a été administré en 1 dose unique à jeun de 960 mg (3 comprimés à 320 mg). Les patients ont été observés à l'hôpital jusqu'à J15 après l'administration du traitement, puis pendant 18 mois en ambulatoire avec des visites à 3, 6, 12 et 18 mois.

Le critère principal d'efficacité était le taux de réussite du traitement par acoziborole à M18 chez les patients à un stade avancé (population en intention de traiter modifiée selon les critères modifiés de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)). Une analyse post hoc complémentaire comparant les taux de succès à M18 de l'acoziborole et de la combinaison nifurtimox-éflornithine (NECT) (en utilisant des données historiques) a été réalisée.

Résultats

Entre octobre 2016 et mars 2019, 208 patients ont été recrutés (167 au stade avancé et 41 au stade précoce ou intermédiaire) (*diapositive 1*). Tous les patients au stade précoce ou intermédiaire et 96 % des patients au stade avancé ont effectué la dernière visite de suivi à M18. L'âge moyen était de 34,0 ans (DS 12,4), et il y avait 117 (56 %) hommes. Le taux de réussite du traitement à M18 était de 95,2 % (IC₉₅: 91,2-97,7) parmi les 159 des 167 patients atteints de THAG à un stade avancé et de 98,1 % (IC₉₅: 95,1-99,5) chez 159 des 162 patients (population évaluable), ce qui était semblable aux résultats historiques estimés pour NECT avec 354 (94 % (IC₉₅: 91,4-96,2)) des 376 patients. Le traitement à 18 mois a été un succès pour tous les patients aux stades précoce et intermédiaire (*diapositive 2*).

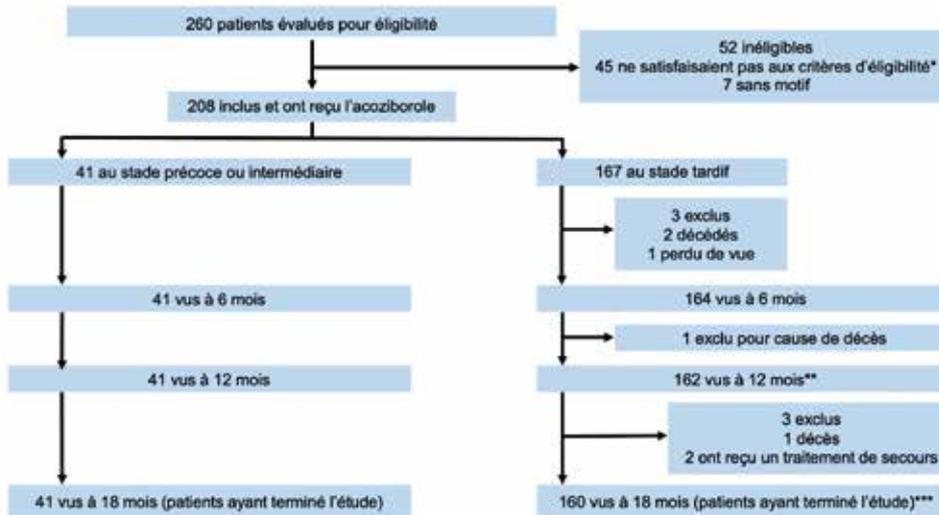
Dans l'ensemble, 155 (75 %) des 208 patients ont présenté 600 événements indésirables (EI) liés au traitement, 556 (93 %) légers ou modérés et 44 (7 %) graves. Les plus fréquents étaient les douleurs lombaires et les céphalées liées à la ponction lombaire, et seuls 38 EI liés au médicament sont survenus chez 29 (14 %) patients: fièvre (5 %) et asthénie (3 %) sont les plus fréquents. Aucun des 21 EI graves (10 %) des 208 patients n'a été attribué au médicament. Quatre décès sont survenus pendant l'étude; aucun n'a été considéré comme lié au traitement. L'analyse post hoc a montré des taux de réussite semblables à celui obtenu avec NECT, de 94 %.

Commentaire

Jusqu'en 2019, les patients au stade précoce recevaient la pentamidine i.m. ($\times 1/\text{j}$ pendant 7 à 10 jours) et ceux au stade avancé de la maladie recevaient la combinaison nifurtimox p.o. $\times 3/\text{j}$ pendant 10 jours + éflornithine i.v. $\times 2/\text{j}$ pendant 7 jours (NECT), qui nécessite une logistique complexe en hospitalisation. Le fexinidazole oral a ensuite été recommandé pour les stades avancés, pendant 10 jours et avec un suivi par ponction lombaire [2]. À la suite de sa découverte par l'organisation Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), l'acoziborole a

montré un profil bénéfice-risque intéressant pour traiter la THAG chez les adultes et les adolescents, indépendamment du stade de la maladie. Aucun signal inquiétant de sécurité lié au médicament n'a été identifié et l'objectif primaire d'efficacité a été atteint à tous les stades. Ainsi, une dose orale unique d'acoziborole représente une nette amélioration par rapport à 10 jours de NECT. Cette molécule est prometteuse quant à l'objectif de l'OMS d'interrompre la transmission de la THA d'ici à 2030.

Diagramme de flux de l'étude



*dont 1 patient décédé pendant le screening ; **1 patient au stade tardif a manqué la visite à M12 mais a bénéficié de celle à M18 ; ***1 patient a terminé l'étude mais a reçu un traitement de secours après la visite à M18.
Critères d'inclusion : score de Kamofsky < 50, capacité d'avaler des comprimés, adresse permanente ou traçabilité, capacité de se conformer aux visites de suivi et aux exigences de l'étude, acceptation de l'hospitalisation pendant le traitement.

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Betu Kumeso V et al., Lancet Infect Dis 2022;S1473-3099(22)00660-0.

Diapositives téléchargeables en cliquant sur la rubrique "aller plus loin" de l'article sur le site www.edimark.fr



Caractéristiques de base des 208 patients inclus dans l'étude et évolution de la leucorachie dans le LCS du traitement à M18

	Stade précoce ou intermédiaire	Stade tardif	Total
Caractéristiques de base (population en ITT modifiée)			
	n = 41	n = 167	n = 208
Caractéristiques démographiques			
Homme	15 (37 %)	102 (61 %)	117 (56 %)
Femme	26 (63 %)	65 (39 %)	91 (44 %)
Âge (années)	40,9 (15,0)	32,4 (11,2)	34,0 (12,4)
Poids (kg)	52,2 (9,2)	53,4 (10,5)	53,2 (10,2)
IMC (kg/m ²)	20,2 (2,7)	20,0 (2,6)	20,0 (2,6)
Résultats parasitologiques	n = 41	n = 167	n = 208
Sang positif	41 (100 %)	165 (99 %)	206 (99 %)
Ganglion positif	17 (41 %)	64 (38 %)	81 (39 %)
LCS	0	139 (83 %)	139 (67 %)
GB > 100ijL	0	128 (77 %)	128 (62 %)
GBijL de LCS de M0 à M18 de suivi dans la population en ITT modifiée			
Nombre de patients / moyenne (déviation standard) / médiane (quartiles 25-75)			
M0	41 7,8 (5,3) 6,0 (4,0-11,0)	166 398,8 (438,4) (114,0-530,0)	207 321,3 (422,3) 190,0 (24,0-246,0)
J11	41 4,9 (3,4) 4,0 (3,0-6,0)	167 106,7 (139,0) 62,0 (26,0-124,0)	208 86,6 (130,9) 42,5 (10,0-102,5)
M6	41 3,4 (2,8) 3,0 (2,0-4,0)	163 12,8 (13,1) 9,0 (4,0-16,0)	204 10,9 (12,3) 7,0 (3,0-15,0)
M12	41 2,0 (1,6) 2,0 (1,0-3,0)	161 6,8 (13,6) 4,0 (3,0-7,0)	202 5,8 (12,3) 3,0 (2,0-6,0)
M18	41 1,6 (1,3) 1,0 (1,0-2,0)	159 4,5 (20,1) 2,0 (1,0-4,0)	200 3,9 (18,0) 2,0 (1,0-4,0)

GB : leucocytes ; IMC : indice de masse corporelle ; LCS : liquide cébrospinal.

La Lettre de l'Infectiologue

D'après Betu Kumeso V et al., Lancet Infect Dis 2022;S1473-3099(22)00660-0.

Références bibliographiques

1. Betu Kumeso V et al. Efficacy and safety of acoziborole in patients with human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2/3 trial. Lancet Infect Dis 2022;S1473-3099(22)00660-0.
2. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices provisoires de l'OMS pour le traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T. b. gambiense*. 2019:1-52. file:///Users/libre-6/Downloads/9789242550566-fre.pdf

L. Epelboin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.