

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de **LIMOGES**)

- **ARTICLE 1** résumé par Camille SIGNOLLET

Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomized trial

de Jonge et al., *Lancet Haematol*, Juin 2022

- **ARTICLE 2** résumé par Audrey DUMAY

Impact of Ceftolozane-Tazobactam vs. Best Alternative Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Lower Respiratory Tract Infections

Holger et al., *Infectious Diseases and Therapy*, Septembre 2022

- **ARTICLE 3** résumé par Léna SANDJAKIAN

Clinical and cost effectiveness of single stage compared with two stage revision for hip prosthetic joint infection (INFORM): pragmatic, parallel group, open label, randomised controlled trial

Blom et al., *BMJ*, Septembre 2022

- **ARTICLE 4** résumé par Cyrielle CODDE

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

Yuen et al., *The New England Journal of Medicine*, Novembre 2022

- **ARTICLE 5** résumé par Nolwenn VIDAL

Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali

Kayentao et al., *The New England Journal of Medicine*, Octobre 2022

Sans oublier d'autres conseils de lecture en
dernière page

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF actualisée et mise à jour tous les mois
sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues »
(à consulter et enrichir autant que possible !)

https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial

Lancet Haematol 2022;

9: e563-72

Published Online

June 9, 2022

Nick A de Jonge*, Jonne J Sikkens*, Sonja Zweegman, Aart Beeker, Paula Ypma, Alexandra H Herbers, Wies Vasmeel, Arne de Kreuk, Juleon L M Coenen, Birgit Lissenberg-Witte, Mark H H Kramer, Michiel A van Agtmael*, Jeroen J W M Janssen*

CONTEXTE : Au cours des neutropénies fébriles l'administration d'une antibiothérapie large spectre permet une réduction de la mortalité. Cependant dans 30 à 60% des cas la fièvre reste d'origine indéterminée (pas de foyer clinique ni de documentation microbiologique) et la durée optimale de traitement est mal déterminée dans ce cas.

D'importantes variations de durée du traitement antibiotique empirique sont à noter en fonction des recommandations. L'IDSA 2010 ne recommande un arrêt de l'antibiothérapie empirique qu'à la régression de la neutropénie avec une absence de signes cliniques d'infection alors que l'ECIL-4 2011 recommande l'arrêt après 72h de traitement si le patient est stable et apyrétique.

Jusqu'à présent, aucune étude interventionnelle n'a étudiée l'innocuité et l'efficacité d'un traitement court (72h) fixe, sans tenir compte de la persistance de la fièvre sous traitement, au cours des neutropénies fébriles à haut risque d'origines indéterminées.

OBJECTIF : Comparer les données d'efficacité et de sureté d'un traitement court par rapport à un traitement prolongé par Carbapénème chez des sujets atteints d'une hémopathie maligne et présentant une fièvre d'origine indéterminée au cours d'une neutropénie fébrile à haut risque.

METHODES : Essai clinique de non infériorité, réalisé en ouvert, dans 6 hôpitaux des Pays-Bas.

Critères d'inclusion :

- Adultes (≥ 18 ans)
- Traités par chimiothérapie intensive (induction ou consolidation) OU greffés de CSH pour une hémopathie maligne
- Avec une neutropénie à haut risque :
PNN $< 500/mm^3$ avec une durée attendue > 7 j

Critères d'exclusion :

- Foyer infectieux clinique ou documentation microbiologique dans les 48-72h suivant le début du traitement empirique
- Contre-Indication aux Carbapénèmes
- Corticothérapie dans les 7 jours précédents
- Formes graves nécessitant des soins intensifs (choc septique, détresse respiratoire)

- **Schéma thérapeutique pré-défini** : débuté dès le début de la fièvre

→ Imipénème-Cilastatine 500 mg 4 fois par jour

→ Méropénème 1g 3 fois par jour

Après 48-72h de traitement empirique → Randomisation 1:1

- **Groupe TTT court** : arrêt du Carbapénème à 72h du début de TTT indépendamment de la fièvre.

- **Groupe TTT prolongé** : arrêt du Carbapénème après un minimum de 9 jours selon les conditions suivantes :

→ Résolution de la neutropénie

→ OU apyrexie pour 5 jours consécutifs

→ maintien jusqu'à 14 jours au maximum si aucun de ces 2 critères n'est rempli

A noter : Prophylaxie antibiotique et antifongique systématique (choix de la molécule en fonction des centres). Aucune désescalade thérapeutique autorisée.

Critère de jugement principal = échec du traitement défini par :

- La survenue d'une infection biologiquement prouvée ou cliniquement suspectée à un germe sensible aux carbapénèmes.

- OU la récurrence de la fièvre de J4 à J9 du traitement empirique

- OU choc septique, défaillance respiratoire ou décès de toutes causes entre J4 et la régression de la neutropénie

Analyse statistique : conclusion sur analyse en intention de traiter, marge de non infériorité de 10%

RESULTATS : Entre le 1er décembre 2014 et le 1er juillet 2019 : 292 patients randomisés

→ 147 groupe traitement court

→ 145 groupe traitement long

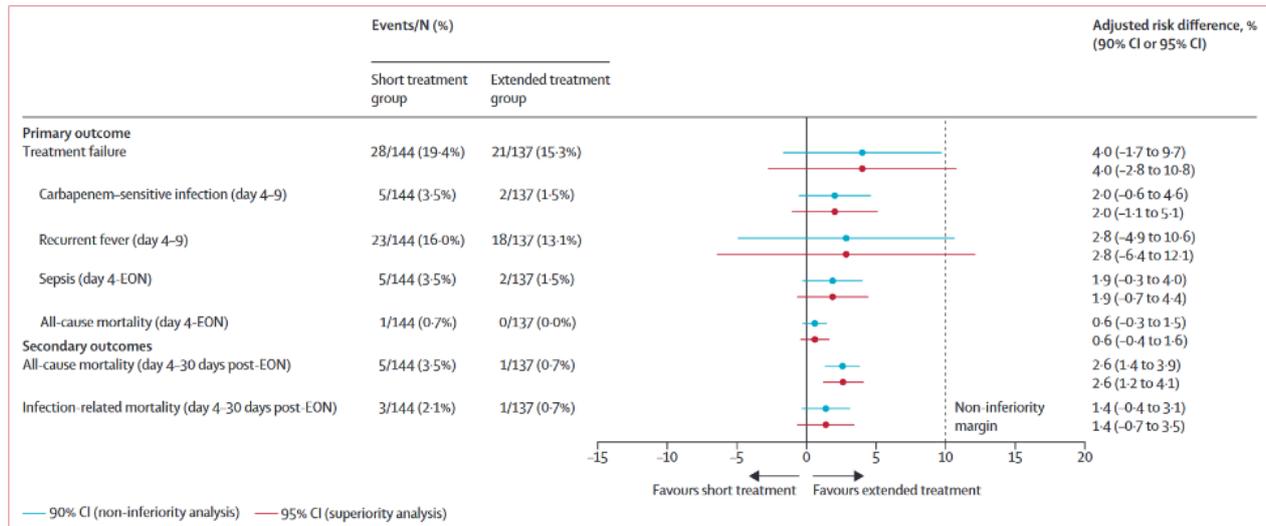


Figure 2: Intention-to-treat analysis of treatment failure
10% non-inferiority margin only applies to the 90% CI of the primary composite outcome treatment failure. EON=end of neutropenia.

Analyse en ITT : Echec de TTT : 19% TTT court vs 15% TTT long : **non infériorité obtenue**

1^{ère} cause échec : récurrence de la fièvre entre J4 et J9 (41 sujets au total)

→ 83% fièvre d'origine inconnue

→ 12% pneumopathie

→ 5% bactériémie à J3 arrêt du TTT : *E. coli* et une *K. pneumoniae*

Analyse per protocole : **critère de non infériorité non atteint.**

TTT court **associé à un excès de mortalité et des évènements indésirables graves lorsque la fièvre persiste après 3 jours de traitement.**

Médiane durée de TTT : 3 jours dans le groupe TTT court et 8 jours dans le groupe TTT long.

Médiane durée de fièvre : 4 jours dans les deux groupes

DISCUSSION/ CONCLUSION :

Limites de l'étude :

- Utilisation de Carbapénèmes pour tous les patients : Pas recommandé par l'ECIL-4
- Données extrapolables pour les autres molécules de 1^{ère} intention ?
- Etude en ouvert : influence les décisions médicales → Violation de protocole dans groupe TTT courts
- 21 reprises de l'antibiothérapie
- 2 prolongations de TTT
- Plus d'abandons dans le groupe TTT court : biais de sélection
→ Cause de l'absence de non infériorité lors de l'analyse per protocole
- Prophylaxies antibiotiques et antifongiques non systématiques dans d'autres centres : données extrapolables ?

Conclusion :

- **Un TTT court de 3 jours par Carbapénèmes dans le cadre d'une neutropénie fébrile à haut risque chez les sujets atteints d'une hémopathie maligne semble non inférieur à un TTT long mais particulièrement dans le cas où le patient est apyrétique lors de l'arrêt de l'antibiothérapie.**
- Il est donc déconseillé de réaliser un TTT court si l'apyrexie n'est pas obtenue à J3 de TTT empirique.

Impact of Ceftolozane–Tazobactam vs. Best Alternative Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Lower Respiratory Tract Infections

Dana J. Holger · Nicholas S. Rebold · Sara Alosaimy · Taylor Morrisette ·
Abdalthamid Lagnf · Ana Christine Belza · Ashlan J. Kunz Coyne ·
Amer El Ghali · Michael P. Veve · Michael J. Rybak 

CONTEXTE : Les infections causées par des *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) multirésistants (MDR) et ultrarésistants (XDR) sont des vrais enjeux thérapeutiques et un problème grave de santé publique associé à une mortalité élevée (> 1,2 millions de personnes dans le monde en 2019).

Les infections des voies respiratoires basses (IVR) restent la source la plus courante d'infections causée par *P. aeruginosa* MDR et XDR. La **ceftolozane-tazobactam (C/T)** est une nouvelle association couramment utilisée pour lutter contre ces infections.

Les études comparatives d'efficacité menées jusqu'à présent n'ont pas montré de preuve clinique (population faible) et présentent de nombreuses limites (inclusion de nombreuses pathologies infectieuses différentes et une comparaison limitée aux aminoglycosides et/ou polymyxines).

OBJECTIF : Comparaison entre l'administration de ceftolozane-tazobactam par rapport à la meilleure alternative thérapeutique dans les infections des voies respiratoires basses à *P. aeruginosa* MDR ou XDR.

METHODES : Étude de cohorte rétrospective, observationnelle, multicentrique (2 centres dans le Michigan), entre 2014 et 2019.

Groupes de cohorte : 1. Les patients ayant reçu C/T pendant ≥ 48 H

2. Les patients ayant reçu la meilleure alternative thérapeutique (bêta-lactamines traditionnelles type : pipé-tazo, céfépime, meropeneme, ceftazidime ou ceftazidime/avibactam ; ou aminoglycosides et/ou polymyxines).

Critères d'inclusion : ≥ 18 ans + *P. aeruginosa* MDR ou XDR isolée dans ≥ 1 échantillons (ECBC, liquide pleural, aspiration trachéo-bronchique, LBA) + diagnostic d'une IVR.

Critères d'exclusion : colonisation connue par *P. aeruginosa* (> 2 cultures positives ≥ 3 mois d'intervalle sur 12 mois) ou mucoviscidose ou décès ou sortie de l'hôpital <48h suivant l'administration d'antibiotiques pour le traitement empirique.

Critère de jugement principal composite : mortalité toute cause confondue dans les 30 jours et/ou un effet secondaire au traitement durant l'antibiothérapie.

Critère de jugement secondaire : mortalité toute cause confondue dans les 30 jours, effets secondaire au traitement durant l'antibiothérapie, récurrences à moins de 30 jours de la fin de l'antibiothérapie, durée d'hospitalisation, délai d'efficacité, réadmission hospitalière à 30 jours de la fin du traitement.

RESULTATS : 241 patients atteints d'une IVR à *P. aeruginosa* MDR/XDR étaient éligibles, dont 206 ont été inclus dans l'études. Groupe C/T n=118 et groupe meilleure alternative n= 88 (céfépime n=45, meropeneme n=35, pipé-tazo n=18).

XDR plus fréquent dans le groupe C/T (49% vs 31%), de même que les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) (52% vs 38%). Taux d'insuffisance rénale aiguë et d'infections polymicrobienne similaire entre les groupes. Thérapeutique combinée plus fréquente dans le groupe C/T (29% vs 15%). Souvent associé à des aminoglycosides ou polymyxines.

Outcomes	C/T (n = 118)	Best alternative (n = 88)	P value
Primary outcome			
Composite clinical failure	28 (23.7)	43 (48.9)	< 0.001
30-day mortality	18 (15.3)	18 (20.5)	0.331
Adverse drug reaction, any	12 (10.2)	29 (33.0)	< 0.001

Le critère de jugement principal était significativement plus élevé dans le groupe de la meilleure alternative thérapeutique que dans le groupe C/T (48,9 % vs 23,7 %).

Variables	OR	P value	95% CI	aOR	P value	95% CI
C/T treatment group	0.326	< 0.001	0.179–0.591	0.267	< 0.001	0.140–0.507
APACHE II score	1.088	< 0.001	1.042–1.137	1.102	< 0.001	1.052–1.154

Le traitement par C/T a été associé de manière significative à une probabilité d'échec clinique inférieure de 73% par rapport au meilleur traitement alternatif.

DISCUSSION : Cette étude compare plusieurs molécules conventionnelles utilisées habituellement, ce qui n'est pas effectué dans les autres études qui comparent seulement polymyxines et aminoglycosides.

Elle possède une bonne validité externe, car la population est représentative, avec des schémas thérapeutiques réutilisables dans notre pratique médicale.

L'inclusion de données de résistance contribue à caractériser la fréquence d'apparition des infections à *Pseudomonas aeruginosa* MDR et XDR (augmente la validité interne).

L'exclusion des autres foyers infectieux nous permet d'être plus précis afin de pouvoir extrapoler les données sur les infections respiratoires à *P. aeruginosa*.

Limites :

- Étude rétrospective et données collectées seulement dans deux centres du Michigan.
- Plusieurs patients étaient éligibles à l'hémodialyse (limite à l'évaluation de la néphrotoxicité dans les effets secondaires).
- Limiter le type d'infections aux voies respiratoire inférieures restreint l'analyse.

CONCLUSION : Le ceftozolane-tazobactam a été associé à une meilleure tolérance et une réduction significative des échecs cliniques par rapport à ceux qui ont reçu la meilleure alternative thérapeutique. Ce traitement apparaît comme une possible référence fiable et efficace.

Ashley W Blom,^{1,2} Erik Lenguerrand,¹ Simon Strange,¹ Sian M Noble,³ Andrew D Beswick,¹ Amanda Burston,¹ Kirsty Garfield,^{3,4} Rachael Gooberman-Hill,^{1,2} Shaun R S Harris,^{3,4} Setor K Kunutsor,^{1,2} J Athene Lane,^{3,4} Alasdair MacGowan,⁵ Sanchit Mehendale,⁶ Andrew J Moore,¹ Ola Rolfson,⁷ Jason C J Webb,¹ Matthew Wilson,⁸ Michael R Whitehouse,^{1,2} on behalf of the INFORM trial group

CONTEXTE : Les prothèses de hanche sont fréquemment utilisées, avec un risque d'infection de matériel nécessitant un changement estimé entre 0.8 et 2.1% les deux premières années.

La chirurgie peut se faire en deux temps (technique de référence) ou en un temps. Le choix est guidé par des avis d'experts, sans qu'il n'y ait d'étude randomisée sur le taux de réinfection à ce jour, et sans différence dans des études observationnelles.

OBJECTIFS : Evaluer la douleur, la raideur et la fonction articulaire selon le WOMAC (indice d'arthrose) des patients à 18 mois après un changement en un temps comparé à un changement en deux temps. Evaluer le coût de chaque traitement et son efficacité respective sur la qualité de vie ajustée.

METHODES : Etude randomisée, contrôlée, en ouvert de mars 2015 à décembre 2018, dans 12 hôpitaux britanniques et 3 hôpitaux suédois spécialisés dans cette prise en charge.

Par définition, le un temps comprend le retrait de la prothèse, le débridement et la pose d'une nouvelle prothèse. Le deux temps imposait la pose d'un spacer pour une durée laissée à l'appréciation du chirurgien.

Inclusion : > 18 ans, infection de prothèse de hanche diagnostiquée par un clinicien et nécessitant une reprise chirurgicale

Exclusion : < 18 ans, contre-indication à la chirurgie

Critère de jugement principal :

- Questionnaire rempli par le patient sur la douleur, la raideur et la fonction articulaire selon l'indice WOMAC à 18 mois.
- Qualité de vie ajustée selon EuroQol 5D 5L, fait à J0, à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois.

Critères de jugement secondaire : complications per opératoires, EI graves, test de marche de 20 mètres et le statut infectieux.

RESULTATS : 140 patients ont été randomisés entre le bras un temps (n=65) et le bras deux temps (n=75). L'âge médian était de 71 ans et 64% étaient des hommes.

Il n'y avait pas de différence sur le plan fonctionnel du un temps par rapport au deux temps (figure 2).

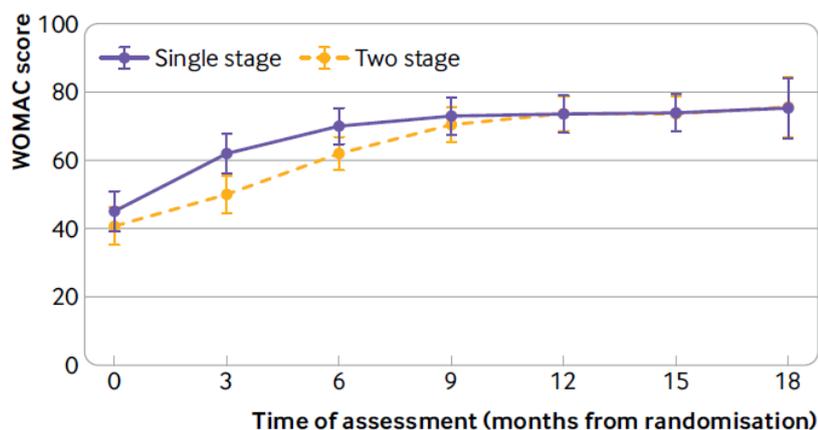


Fig 2 | Mean (95% confidence interval) total WOMAC score after single stage and two stage revision for prosthetic joint infection of the hip during 18 months of follow-up WOMAC=Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis Index

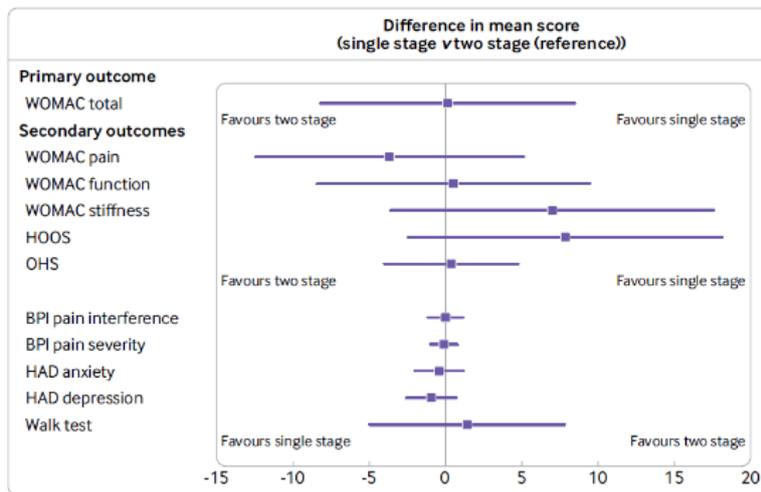


Fig 3 | Mean differences (95% confidence intervals) in primary and secondary outcomes between single stage and two stage revision for prosthetic joint infection of the hip at 18 months after randomisation. BPI= Brief Pain Inventory; HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale; HOOS= Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score; OHS= Oxford Hip Score; WOMAC= Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Les patients dans le bras un temps avaient une meilleure qualité de vie (durée de convalescence plus courte, moins de recours aux soins (infirmières ou passage aux urgences) et un cout de soins moindre.

Il n'existe pas de différence sur le taux de mortalité, d'EI importants, de réadmission, réhospitalisation, de nouvelle reprise chirurgicale ni sur la prescription d'antibiotique.

Il existait moins de complications per opératoires dans le groupe un temps.

DISCUSSION : Il n'est pas montré de différence du un temps sur le deux temps concernant l'indice fonctionnel (WOMAC) mais il existerait une amélioration de la qualité de vie des sujets avec une convalescence plus courte, moins de complications per opératoire. La convalescence plus courte pourrait être un argument intéressant pour les patients.

Le changement en deux temps coute 1.3 fois plus cher que le un temps alors que d'autres études non randomisées l'estimaient de 1.6 à 1.7 fois plus cher. Ces résultats sont à prendre avec précaution devant de nombreuses données manquantes mais il s'agit de la seule étude randomisée existante.

CONCLUSION : Le changement de prothèse de hanche en un temps en cas d'infection permettrait une restauration fonctionnelle articulaire plus rapide et une diminution de la douleur, facteurs de haute importance pour les patients avec moins de complications per opératoires et un cout moindre.

Les auteurs recommandent l'utilisation plus fréquente de la méthode en un temps.

Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection

M.-F. Yuen, S.-G. Lim, R. Plesniak, K. Tsuji, H.L.A. Janssen, C. Pojoga, A. Gadano, C.P. Popescu, T. Stepanova, T. Asselah, G. Diaconescu, H.J. Yim, J. Heo, E. Janczewska, A. Wong, N. Idriz, M. Imamura, G. Rizzardini, K. Takaguchi, P. Andreone, M. Arbune, J. Hou, S.J. Park, A. Vata, J. Cremer, R. Elston, T. Lukić, G. Quinn, L. Maynard, S. Kendrick, H. Plein, F. Campbell, M. Paff, and D. Theodore, for the B-Clear Study Group*

CONTEXTE : L'infection par HBV constitue un enjeu de santé publique majeure : 1.5 millions nouvelles infections et 820 000 décès (cirrhose et CHC) chaque année. L'objectif des traitements anti-HBV est d'obtenir une guérison fonctionnelle persistante après arrêt du traitement (=Ag-HBs négatif +/- séroconversion Ac anti-HBs, et charge virale (CV) HBV négative). Les traitements de première ligne (nucléosides ou analogues de nucléosides (NA)) n'obtiennent que <5% de négativation de l'Ag-HBs à M12 de traitement.

Le Bepirovirsen (GSK3228836) est un oligonucléotide antisens qui cible tous les ARNm du HBV et inhibe la production de protéines virales.

OBJECTIF : Tester l'efficacité et l'innocuité du Bepirovirsen pendant 12 et 24 semaines.

MÉTHODES : Essai clinique B-Clear de **phase 2b multicentrique** (123 centres, 22 pays), **randomisé** sans insu, chez une cohorte de patients atteints d'hépatite B chronique +/- traités par NA, du 27 juillet 2020 au 18 mars 2022.

24 semaines de traitement et 24 semaines de période de suivi.

Critères d'inclusion : >18ans, HBV documenté depuis > 6 mois avec titre Ag-HBs > 100 UI/mL

Patients sous NA : CV HBV < 90 UI/mL, ALAT <2N // patients non traités par NA : CV HBV > 2000 UI/mL, ALAT <3N

Critères d'exclusion : coinfection VIH/VHC/VHD, cirrhose, CHC, traitement par IFN dans les 12 mois.

Randomisation en 3:3:3:1 avec stratification (Ag-HBe, taux Ag-HBs initial) avec injection S/C hebdomadaire de Bepirovirsen selon quatre groupes :

- (1) bepirovirsen à 300mg pendant 24 semaines,
- (2) bepirovirsen à 300mg pendant 12 semaines puis 150mg pendant 12 semaines,
- (3) bepirovirsen à 300mg pendant 12 semaines puis placebo pendant 12 semaines, et
- (4) placebo pendant 12 semaines et bepirovirsen à 300mg pendant 12 semaines.

Critère de jugement principal (CJP) composite : Ag-HBs négatif et CV HBV négative maintenus à S24 de la fin du traitement, sans nouveau traitement antiviral instauré.

Critères de jugement secondaires (résultats non présentés dans ce résumé) : différence intergroupes 1-3 sur le CJP, proportion de patients ayant un Ag-HBs négatif et une CV négative en fin de TTT, modification logarithmique entre début et fin de TTT pour le taux d'Ag-HBs et CV HBV, valeurs réelles et variation par rapport aux valeurs initiales des taux d'Ag-HBs, d'ADN du VHB, d'Ag-HBe et d'Ac anti-HBs ; et normalisation du taux d'ALAT chez les participants dont le taux était au-dessus des bornes définies initialement.

EI d'intérêt définis : augmentation ALAT, toxicité des oligonucléotides antisens (lésions rénales, réaction au site d'injection, thrombopénie, vascularite, activation du complément).

RÉSULTATS : Cohorte de 457 patients en ITT dont 227 traités par NA et 230 patients sans NA.

36 patients ont arrêté l'étude dont 5 patients en raison d'EI.

Le Bepirovirsen à la dose de 300 mg/semaine pendant 24 semaines (1) a entraîné une perte d'Ag-HBs et d'ADN du HBV chez 9 à 10 % des participants pendant 24 semaines après la fin du traitement.

Résultats similaires chez les patients traités ou pas par NA.

Table 2. Primary Outcome (Intention-to-Treat Population).*								
Variable	Receiving NA Therapy				Not Receiving NA Therapy			
	Group 1 (N=68)	Group 2 (N=68)	Group 3 (N=68)	Group 4 (N=23)	Group 1 (N=70)	Group 2 (N=68)	Group 3 (N=68)	Group 4 (N=24)
Primary-outcome event — no. of participants (%)†	6 (9)	6 (9)	2 (3)	0	7 (10)	4 (6)	1 (1)	0
Point estimate of response — % (95% credible in- terval)	9 (0–31)	9 (0–43)	3 (0–16)	2 (0–8)‡	10 (0–38)	6 (0–25)	2 (0–6)‡	2 (0–8)‡

Événements indésirables plus fréquents pendant les 12 premières semaines dans les groupes avec Bepirovirsen comparé au placebo à type de réaction au site d'injection, fièvre, asthénie et augmentation des taux d'ALAT.

DISCUSSION : L'activité immunostimulatrice du Bepirovirsen pourrait être médiée par le TLR8. Ces résultats peuvent représenter un progrès vers l'obtention d'une guérison fonctionnelle.

La perte d'Ag-HBs est rarement obtenue avec les traitements actuels disponibles. De nouvelles cibles thérapeutiques sont identifiées, notamment les ARN interférents (siARN) dont des essais cliniques ont montré une réduction chez 70% des patients de l'Ag-HBs à < 100 UI/mL mais très peu de participants avaient une perte de l'Ag-HBs.

L'optimisation de la réponse nécessitera très probablement une thérapie combinée pour cibler plusieurs étapes du cycle de vie du VHB, stimuler le système immunitaire, ou les deux. Des études en cours combinent le Bepirovirsen avec d'autres thérapies.

Limite : Le promoteur (GSK) a conçu et supervisé l'essai ainsi que la collecte et l'analyse des données. Des rédacteurs professionnels payés par GSK ont préparé la première ébauche du manuscrit sous la direction des auteurs.

CONCLUSION : Le Bepirovirsen à la dose de 300 mg/semaine pendant 24 semaines a entraîné une négativation prolongée de l'Ag-HBs et de l'ADN viral HBV chez 9 à 10 % des participants atteints d'une hépatite B chronique.

Des essais plus vastes et plus longs sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du Bepirovirsen.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 17, 2022

VOL. 387 NO. 20

Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali

Kassoum Kayentao, M.D., Ph.D., M.P.H., Aissata Ongoiba, M.D., M.P.H., Anne C. Preston, R.N., Sara A. Healy, M.D., M.P.H., Safiatou Doumbo, M.D., Ph.D., Didier Doumtable, Pharm.D., Abdrahamane Traore, M.D., Hamadi Traore, M.D., Adama Djiguiba, M.D., Shanping Li, M.S., Mary E. Peterson, B.S., Shinyi Telscher, Pharm.D., Azza H. Idris, M.D., Neville K. Kisalu, Ph.D., Kevin Carlton, M.S., Leonid Serebryanny, Ph.D., Sandeep Narpala, Ph.D., Adrian B. McDermott, Ph.D., Martin Gaudinski, M.D., Siriman Traore, M.S., Hamidou Cisse, Pharm.D., Mamadou Keita, Pharm.D., Jeff Skinner, M.S., Zonghui Hu, Ph.D., Amatiagué Zéguimé, Pharm.D., Adama Ouattara, Pharm.D., M'Bouye Doucoure, M.S., Amagana Dolo, Pharm.D., Abdoulaye Djimé, Pharm.D., Ph.D., Boubacar Traore, Pharm.D., Ph.D., Robert A. Seder, M.D., and Peter D. Crompton, M.D., M.P.H., for the Mali Malaria mAb Trial Team*

CONTEXTE : Il est estimé environ 200 à 400 millions de cas d'infections palustres annuelles dont 500 000 décès par an, touchant en majorité des enfants en Afrique en lien avec une infection à *P. falciparum*. Malgré les mesures pour contrôler l'infection (insecticides, protection vectorielle, chimioprophylaxie, diagnostic précoce et traitement rapide par dérivés de l'artémisinine (ACT)), l'incidence des infections et des décès est stable. L'approche vaccinale avec le premier vaccin reconnu par l'OMS, RTS/AS01, n'a montré qu'une efficacité clinique de 36% chez les jeunes enfants ayant reçu 4 doses sur un suivi de 4 ans dans une étude de phase 3.

L'anticorps monoclonal CIS43LP, humanisé de demi-vie longue, reconnaissant une région conservée d'une protéine de surface du sporozoïte et impliquée dans le cycle hépatique a montré une efficacité pour la protection contre une infection palustre à *P. falciparum* chez l'adulte naïf et sain avec une protection jusqu'à 9 mois dans une étude de phase 1.

OBJECTIF : Etude de phase 2 sur la sécurité et l'efficacité de l'anticorps monoclonal CIS43PL dans une population d'adultes sains dans deux zones rurales du Mali, pendant une saison des pluies de 6 mois (pic de transmission du paludisme).

METHODES : Critères d'inclusion = adultes sains entre 18 et 55 ans

- **Partie A** = étude de sécurité : en ouvert avec étude de doses croissantes

Etude de 3 dosages différents en intraveineux : 5mg/kg, 10mg/kg et 40 mg/kg de CIS43LP avec 6 participants dans chaque bras. Réalisation de l'injection des 6 participants de la plus petite dose et contrôle de la sécurité après 7 jours de l'injection, si pas d'effet indésirable grave passage à la dose plus élevée et ainsi de suite.

- **Partie B** = étude de sécurité et d'efficacité : randomisée en aveugle versus placebo

Randomisation en bloc en 1:1:1 pour les bras 10 mg/kg de CIS43LP, 40 mg/kg de CIS43LP et placebo avec inclusion de 110 participants dans chaque bras.

Suivi à J1, J3, J7, J14, J21, J28 puis toutes les 2 semaines pendant 6 mois (J168). A chaque visite, recherche paludisme à *P. falciparum* sur un frottis goutte épaisse (avec deux lecteurs indépendants voire un troisième si désaccord).

Tous les participants sont traités par ACT avant injection de l'anticorps ou du placebo pour éliminer d'éventuelles infections actives non diagnostiquées.

Critères de jugement principal : **Efficacité**: délai entre l'injection et la première infection à *P. falciparum*.

Sécurité : Incidence et sévérité des événements indésirables jusqu'à J7 après l'injection.

RESULTATS : Intervention de Mars (Partie A) et Mai à Aout (Partie B) 2021 puis suivi jusqu'en Janvier 2022. Suivi complet pour tous les participants de l'étude pour les analyses de sécurité et suivi complet respectivement de 105, 104 et 102 participants pour 10 mg/kg, 40 mg/kg et placebo pour les analyses d'efficacité. Avant admission dans la partie B, une infection palustre en cours était présente chez 14 (12,7%), 8 (7,3%) et 8 (7,3%) des participants dans les groupes 10 mg/kg, 40 mg/kg et placebo.

Etude de Sécurité :

Partie A = 7 jours après l'injection : EI rapportés de grade I uniquement

Partie B = 7 jours après l'injection : EI de grade I et II

L'injection avec 40mg/kg de CIS43LP présentait un risque accru de x3,3 de céphalées versus placebo.

Au cours de la surveillance de 24 semaines : 1235 EI inattendus (342 grade I, 882 grade II, 12 grade III et 1 grade IV) dont 4 EI grave incluant un décès sans lien avec le traitement.

Etude d'Efficacité : Partie B

Infections à *P. falciparum* : 20/110 (**18,2%**) groupe 40 mg/kg de CIS43LP
39/110 (**35,5%**) groupe 10 mg/kg de CIS43LP
86/ 110 (**78,2%**) groupe placebo

Efficacité sur le délai de survenue de la 1^{ère} infection à *P. falciparum* versus placebo sur les 6 mois de suivi (calculé comme étant 1-HR comparé au placebo x 100) :

88,2 % (IC à 95% ajusté, 79,3 à 93,3, p < 0,001) pour 40 mg/kg de CIS43LP

75 % (IC à 95% ajusté, 61 à 84, p < 0,001) pour 10 mg/kg de CIS43LP

Efficacité sur la proportion de personnes infectées à *P. falciparum* versus placebo sur les 6 mois de suivi :

76,7 % (IC à 95% ajusté, 52,8 à 86,7, p < 0,001) pour 40 mg/kg de CIS43LP

54,2 % (IC à 95% ajusté, 31,1 à 67,6, p < 0,001) pour 10 mg/kg de CIS43LP

DISCUSSION : La dose de 40 mg/kg de CIS43LP confère une efficacité protectrice contre une infection à *P. falciparum* de 88,2% chez l'adulte sain au cours des 6 mois de la saison des pluies au Mali, période pendant laquelle près de 80% du groupe placebo s'est infecté.

De plus, la dose de 40 mg/kg de CIS43LP évite (en cumulé) 76,7% d'infections à *P. falciparum* sur la période de 6 mois à transmission élevée du paludisme.

L'anticorps monoclonal CIS43LP pourrait prévenir à la fois le paludisme et la transmission du parasite.

L'efficacité de cet anticorps monoclonal semble plus importante que les vaccins anti palustre utilisés.

Limites de l'étude : la population de l'étude n'est pas la population la plus à risque que sont les enfants et les femmes enceintes. Il s'agit par ailleurs d'un traitement d'administration intraveineuse couteuse.

CONCLUSION : L'anticorps monoclonal CIS43LP est une thérapeutique complémentaire de la chimioprophylaxie et des autres mesures préventives et pourrait trouver sa place avec une injection unique avant la saison des pluies pour offrir une protection pendant la période la plus à risque.

- La durée de traitement des érythèmes migrants est actuellement proposée de 10 à 14 jours selon les recommandations. Cette étude de non-infériorité, randomisée, en ouvert, monocentrique réalisée au CHU de Ljubljana en Slovénie a visé à comparer une durée de traitement de 7 jours par rapport à 14 jours de Doxycycline (100mg x 2/j). Etaient exclus les femmes enceintes et allaitantes, les sujets immunodéprimés, allergiques à la Doxycycline ou ayant reçu des antibiotiques actifs sur la borréliose de Lyme dans les 10 jours précédents ou ayant d'autres atteintes de la maladie de Lyme. Le critère d'évaluation primaire était la différence de proportion d'échec (érythème persistant, nouveau symptôme ou persistance de Borrelia à la biopsie de contrôle à 2 mois). 300 sujets ont été inclus (150 par groupe). L'analyse per-protocole (294 sujets) montrait des échecs avec persistance de l'érythème chez 5 (3%) sujets dans le groupe 7 jours et 3 (2%) dans le groupe 14 jours, en faveur d'une non infériorité du traitement 7 jours (différence 1,4%, 95%CI 5,2%, $p = 0,64$).

Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial
Stupica et al., *Lancet Infect Dis*, Oct 2022

- Cette étude randomisée de phase 3, multicentrique internationale, en double-aveugle, incluant 1034 adultes a comparé l'efficacité du Cefepime associé à l'Enmetazobactam, un nouvel inhibiteur de BLSE, à la Piperacilline/Tazobactam, dans le traitement des infections urinaires compliquées et les pyélonéphrites aiguës à BGN. Le traitement était administré à la dose de 2g de Cefepime/0,5g de Enmetazobactam toutes les 8h pendant 7 jours (14 en cas de bactériémie initiale). Le succès clinique associé à une éradication microbiologique était atteint chez 79,1% (273/345) des sujets traités par Cefepime/Enmetazobactam contre 58,9% (196/333) chez ceux traités par Pip/Taz – en ne comptant que ceux pour lesquels les données ont été recueillies à J14, faisant atteindre les critères de non infériorité, et même de supériorité du traitement. Il reste à évaluer cette association sur des bactéries multi-résistantes.

Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis
Kaye et al., *JAMA*, Oct 2022

- Cette étude randomisée contrôlée de Phase 1b/2a réévalue le concept de la stratégie « Shock and Kill » pour réduire le réservoir viral dans le traitement précoce de l'infection par le VIH. La romidepsin, un inhibiteur d'histone désacétylase reversant la latence virale a été utilisée en combinaison avec un anticorps monoclonal anti-VIH-1 (3BNC117) peu de temps après l'initiation des ARV chez des sujets naïfs de traitement. Une interruption de traitement a été proposée à J400 pour au plus 12 semaines. Sur 55 participants, le traitement a accentué la diminution de la charge virale ARN dans le plasma ainsi que des CD4 contenant du provirus intact, associé à une meilleure réponse cellulaire CD8 anti-VIH, comparé aux ARV seuls, en particulier chez les sujets dont le virus était sensible au 3BNC117. Sur les 20 participants à l'interruption, ceux à virus sensibles à l'anticorps étaient plus susceptibles de maintenir une suppression virale prolongée (7 sujets au total, dont un restant indétectable à S12). Cette étude montre l'intérêt des stratégies d'immunothérapie en traitement précoce pour réduire le réservoir viral.

Early intervention with 3BNC117 and romidepsin at antiretroviral treatment initiation in people with HIV-1: a phase 1b/2a, randomized trial
Gunst et al., *Nature Medicine*, Oct 2022

- Devant 2 cas d'infections autochtones à virus Usutu dans le Sud de la France, voici un lien vers une bibliographie réalisée par le groupe SPILF Emergences pour vous documenter sur cette arbovirose peu connue :

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/emergences/emergences-biblio-usutu.pdf>

Groupe SPILF Emergences – Dr Boulié, Nov 2022