

LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE DE PARIS ET DE TOULOUSE)

1

résumé par Etienne Marquet
Tecovirimat for Clade I MPXV Infection in the
Democratic Republic of Congo
The PALM007 Writing Group, *NEJM*, Avril 2025

2

résumé par Héloïse Olivier
Doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted
infections in the USA: final results from the DoxyPEP
multicentre, open-label, randomised controlled trial and
open-label extension
Luetkemeyer et al., *The Lancet Infectious diseases*, Aout 2025

3

résumé par Sophie Lay
Oral Vancomycin for Prevention of Recurrent
Clostridioides difficile Infection
A Randomized Clinical Trial.
Keating et al., *JAMA*, Juillet 2025

4

résumé par Manon VILLALBA
Single- versus multiple-sampling Strategy for Blood
Cultures in the Diagnosis of Infective Endocarditis :
The Prospective Multicenter UniEndo Study.
Goehringer et al., *Clinical Infectious Disease*, Avril 2025

5

résumé par Marie DERMIT
Oral treatment of Whipple's disease with doxycycline
and hydroxychloroquine versus intravenous therapy
with ceftriaxone followed by oral trimethoprim-
sulfamethoxazole in Germany: a phase 2/3, prospective,
open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial.
Moos et al., *Lancet Infectious Disease*, Juillet 2025

*Sans oublier d'autres conseils de
lecture en dernière page*



Tecovirimat for Clade I MPXV Infection in the Democratic Republic of Congo

The PALM007 Writing Group

CONTEXTE

Le Mpox (anciennement monkeypox) est un virus de la famille des orthopoxviroses, dont fait notamment partie la variole. Le virus a été identifié en 1958 chez des macaques et les premiers cas humains sont détectés en 1970 en République Démocratique du Congo (RDC). Depuis lors, son évolution était endémique en Afrique, avec deux souches se différenciant sur leur génome et leur répartition géographique (Clade I en Afrique centrale et Clade II en Afrique de l'Ouest. A compter de Mai 2022 sont apparus des cas partout dans le monde, y compris dans des pays sans histoire d'acquisition domestique, menant à une véritable pandémie, principalement en lien avec des souches émergente de Mpox Clade IIb. L'atteinte des pays occidentaux, la transmission interhumaine chez des adultes et les formes graves observées notamment chez des patients immunodéprimés ont contribuées à une recrudescence de la recherche sur le virus, et notamment sur un potentiel traitement.

Le Tecovirimat est un antiviral inhibiteur de la protéine p37, recommandé dans la prise en charge de la variole, basé sur des études observationnelles sur des sujets non humains. Des études étaient nécessaires pour évaluer son efficacité en population humaine.

OBJECTIF

Evaluer l'efficacité du Tecovirimat sur la résolution des symptômes de Mpox chez des patients avec un diagnostic virologique d'infection à Mpox Clade I

MÉTHODE

Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo, menée en RDC d'Octobre 2022 à Juillet 2025

- **Critères d'inclusion** : patient avec au moins une lésion cutanée de Mpox ET une PCR Mpox positive dans le sang ou sur écouvillonnage cutané/anal/oropharyngé.
- **Critères d'exclusion** : poids <3kg, hémoglobine <7g/dl, usage actuel ou potentiel de glinides ou de midazolam

Critère de jugement principal : durée en jours entre la randomisation et la résolution **clinique** des lésions cutanées

Critères de jugement secondaires : mortalité dans les 58 jours suivant la randomisation, nombre d'accidents obstétricaux, études de la cinétique virale dans le sang et sur écouvillonnage cutané/anal/oropharyngé, nombre de rechute.

Une étude de sécurité était menée en parallèle avec notamment un suivi complet de toutes les grossesses.

Prise en charge :

- Tecovirimat à doses adaptées au poids avec un repas calorique, pour une durée de 14 jours
- Hospitalisation systématique au moins pendant les 14 jours de traitement, évaluation clinique quotidienne, support nutritionnel, soins locaux, antipaludéens et antifongiques, antibiothérapie de large spectre chez les patients avec signes de surinfection cutanée et Cloxacilline préventive chez tous les autres patients.
- Sortie d'hospitalisation autorisée après résolution clinique ET 2 PCR sanguines négatives.

Suivi biologique :

- Test RT-PCR cutané quotidien jusqu'à résolution des lésions.
- Test RT-PCR oropharyngé et sanguin tous les 2 jours jusqu'à la sortie d'hospitalisation ou la résolution clinique.
- Prélèvements pharmacologiques à J7 pour comparer les résiduelles plasmatiques aux cibles pharmacologiques.

RÉSULTATS

Population :

- 793 patients screenés, 616 testés positifs à Mpox, 597 randomisés. 295 dans le groupe Tecovirimat, 302 dans le groupe placebo. 64,3% de patients de < 18 ans, âge médian de 13 ans dans le groupe Tecovirimat (IQR 5-24) et 10 ans dans le groupe placebo (IQR 5-23) . 48,9 % de femmes.
- 79,2% randomisés dans les 7 jours après le début rapporté des symptômes.
- 65% de formes sévères ou graves sur les critères OMS.
- Paludisme au diagnostic chez 19,6% des patients. 0,7% d'infection par le VIH-1.
- Association à un état de dénutrition modéré à sévère dans 18,6% des cas.

Critère de jugement principal : le Hazard-Ratio pour le nombre de jours jusqu'à la résolution des lésions de Mpox était de 1,13 (IC95% 0,97-1,31, p-value 0,14), ne permettant pas de montrer une différence significative entre l'administration de Tecovirimat et le placebo sur l'évolution clinique d'une infection à Mpox clade I. L'analyse stratifiée sur la durée d'évolution des symptômes à la randomisation (<7 jours ou >= 7 jours) n'a pas montré de différence significative.

Critères de jugement secondaires et analyses en sous-groupe :

- 1,7% de mortalité à J58, 5 cas dans chaque groupe. La mortalité historique de l'infection Mpox en RDC était estimée à 4,6% au moment de l'étude
- Absence de différence sur les cinétiques virales au niveau sanguin, oropharyngé ou cutané*
- Absence de différence significative sur les complications obstétricales ou le nombre de rechute.
- Le dosage pharmacologique à J7 n'a montré une concentration résiduelle au-dessus du seuil pré-établis sur des données in vitro et des modèles animaux que chez 65% des patients, avec une proportion encore plus faible chez les patients entre 6 et 18 ans.

Pas de différence significative entre les deux groupes au sujet des effets indésirables graves et non graves.

**La PCR cutanée était imputée négative en présence d'une résolution clinique de la lésion, or il a été montré que l'excrétion virale peut se poursuivre après guérison clinique.*

DISCUSSION – CONCLUSION

L'étude PALM 007 est une étude de bonne qualité mais qui s'est finalement avérée négative. Elle permet cependant de soulever plusieurs points :

- La population de l'étude n'est pas superposable à la population atteinte lors de l'expansion pandémique du Clade IIb : la plupart des patients sont des hommes adultes, la transmission est inter-humaine lors de contact rapprochés ou de relations sexuelles. La proportion de patient vivant avec le VIH y est importante.
- L'importance du timing d'administration : les études in vitro et sur modèle animal mettent en évidence une plus grande efficacité du Tecovirimat s'il est administré très précocement (notamment en traitement post-exposition ou jusqu'à J4-J5 des symptômes).
- Une pharmacocinétique encore mal comprise : les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant et l'état nutritionnel préalable (en lien avec la liaison aux protéines plasmatiques du traitement) peuvent avoir eu un impact sur l'efficacité
- L'importance des soins de support : dans une population fragilisée, l'apport d'un support nutritionnel et la lutte contre la surinfection cutanée (source majeure de morbi-mortalité dans l'infection à Mpox) a eu un impact important sur la mortalité. Cela pourrait expliquer la plus faible mortalité observée durant la pandémie de Clade IIb (<1%)

Au total, le Tecovirimat n'a pas montré son efficacité sur l'évolution clinique d'une infection à Mpox Clade I comparativement au placebo. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer sa place dans l'arsenal thérapeutique et en préciser les modalités d'administration, notamment en Europe.

➔ A venir : étude MOSA sur le Brincidofovir en RDC... stay tuned !

CONTEXTE

La Doxycycline en **post exposition ou DOXY PEP** est une intervention prometteuse pour réduire l'incidence des infections bactériennes sexuellement transmissibles, en particulier chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes. A ce jour, trois essais ont montré une réduction de l'incidence de la syphilis et de *Chlamydia trachomatis* sous DOXYPEP. L'efficacité concernant la réduction des infections à *Neisseria gonorrhoeae* et l'impact de cette mesure de santé publique sur l'apparition de résistance reste à évaluer.

OBJECTIF

Evaluer l'efficacité de la doxycycline en post exposition sur l'incidence des infections bactériennes sexuellement transmissibles chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes, ainsi que les femmes transgenres.

MÉTHODE

Essai contrôlé randomisé (2:1) multicentrique, en ouvert. Inclusion de 2020 à 2022 dans 4 centres aux Etats-Unis. Période de prolongation pour analyses supplémentaires après les résultats d'une analyse intermédiaire prometteuse (Anne F Luetkemeyer et al. 2023)

Inclusion: HSH ayant des rapports non protégés. Antécédent d'au moins une IST bactérienne dans l'année. Personnes vivant avec le VIH sous traitement ou sous PrEP.

Exclusion: Allergie aux tétracyclines, prise d'un médicament pouvant interagir avec la doxycycline ou modifiant son métabolisme. Utilisation de doxycycline hors contexte d'IST.

→ **Bras Interventionnel/DOXY PEP:** Doxy-PEP: prise de 200mg de Doxycycline entre les 24h à maximum 72h suivant le rapport non protégé avec maximum 200mg/j.

→ **Bras traitement conventionnel:** traitement de l'IST bactérienne selon les recommandations en vigueur (dépistée dans le cadre du suivi trimestriel)

Critère de jugement principal : Diagnostic d'au moins une IST bactérienne, évaluée à chaque suivi trimestriel (analyse en ITT modifiée incluant les personnes ayant au moins un suivi trimestriel)

Critères de jugements secondaires : Incidence de chaque IST bactérienne, recherche de résistance associée à la doxycycline sur Chlamydia et gonocoque, modification des comportements sexuels sous doxy-PEP, tolérance.

Période de prolongation (OLE) : A partir de mai 2022, arrêt des inclusions, lorsque l'analyse intermédiaire (planifiée) a montré une réduction de l'incidence des IST bactériennes chez les personnes vivant avec le VIH ou sous PrEP (RR à 0,38 et 0,34 respectivement, IC à 95% [0.24-0.6] et [0.24-0.46]). Analyses de prolongation à des fins descriptives (au moins un trimestre), sous doxy-PEP (initialement soit dans le bras interventionnel ou traitement standard).

RÉSULTATS

637 sujets randomisés, 431 dans le bras doxy-PEP dont 411 dans l'analyse en ITT modifiée, contre 206 dans le bras traitement standard dont 181 dans l'analyse en ITT modifiée.

OLE : 207 personnes du bras doxy-PEP et 82 du bras standard ont continué pendant la période de prolongation.

Sujets majoritairement jeunes, âge médian de 36 ans (IQR 30-44), homme cisgenre (94%), blancs (63%). 30% vivaient avec le VIH. Les caractéristiques initiales étaient similaires entre les groupes (y compris pour l'OLE).

Au total: réduction de quasiment 50% de l'incidence des IST bactériennes sous doxy-PEP comparé à l'absence de prophylaxie: 129 incidentes/1077 trimestres (12%) contre 139/455 trimestres (30,5%). RR à 0,39 (95% CI 0,31-0,49 ; $P < 0,001$)

- **Gonocoque** : diminution de l'incidence de 50%, et ce à tous les sites (dont le pharyngé qui était majoritaire): 101/1077 (9,4%) en doxy-PEP contre 88/455 (19,3%) ; RR à 0,46 (95% CI 0,35-0,6 ; $P < 0,001$)
- **Chlamydia** : réduction significative de l'incidence, 28/1077 (2,6%) en doxy-PEP contre 57/455 (12,5%) ; RR à 0,20 (95% CI 0,12-0,32 ; $P < 0,001$)
- **Syphilis** : réduction significative de l'incidence, 7/1077 (0,6%) en doxy-PEP contre 15/455 (3,3%) ; RR à 0,20 (95% CI 0,08-0,48 ; $P < 0,001$)

Le nombre de prises médianes de doxycycline était de 15 (IQR 4-30) soit 5 prises/mois, couvrant 82% des actes non protégés. L'observance du délai maximum de 72h, déclarative, était respectée dans 91% des cas.

Concernant l'OLE: Confirmation de la diminution de l'incidence des IST bactériennes (13% et 17% contre 31% dans le bras standard) ; mais augmentation du nombre de partenaires et du nombre d'actes non protégés lors du passage du bras standard vers le bras doxy-PEP (ex: 8 (4-15) partenaires contre 16 (5-31) sous doxy-PEP).

Concernant les résistances bactériennes:

Gonocoque : similaires entre le traitement standard (avec plus de R de haut niveau) comparé à la doxy-PEP et comparé au niveau de résistance à l'inclusion.

Pas de modification du portage de *S. aureus*, mais augmentation significative de souches R aux tétracyclines (HR 3,89 [95% CI 1,42-10,7] ; $P=0,0044$).

DISCUSSION – CONCLUSION

L'utilisation de la doxycycline en post-exposition permet de réduire de manière significative l'incidence des IST bactériennes chez les hommes ayant des relations avec les hommes et les femmes transgenres, ayant des antécédents récents d'IST.

Cette réduction d'incidence est corroborée par l'analyse de prolongation et ce même si les comportements sexuels à risque avaient augmenté pendant cette période (biais de temps de suivi un peu court et période post pandémie COVID-19)

L'efficacité de la doxy-PEP sur les infections à gonocoques dépend de la prévalence des souches R aux tétracyclines, son utilisation est donc à considérer avec prudence dans cet objectif.

Pas de modification franche des résistances à la tétracycline mais seulement 18% des échantillons recueillis ont pu être cultivés.

Une surveillance des souches de *S. aureus* R à la doxycycline semble également importante.

Un suivi à long terme de l'apparition de résistances bactériennes sous doxy-PEP et la modification des pratiques sexuelles semblent nécessaires.

CONTEXTE

L'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) est la cause la plus fréquente de diarrhée liée aux soins. Le principal facteur de risque est l'utilisation d'une antibiothérapie. Plus d'un patient sur 3 ayant déjà eu un épisode de diarrhée à *C.difficile* fera une récurrence, le risque augmentant avec l'âge.

Dans ce contexte, l'utilisation de la Vancomycine orale en prévention secondaire des récurrences d'infection à *C.difficile* est de plus en plus utilisée en pratique courante. Néanmoins l'efficacité de cette pratique reste incertaine.

OBJECTIF

Evaluer si la **Vancomycine per os** en **prophylaxie secondaire** comparée à un placebo est efficace contre les infections récidivantes à *C. difficile* pendant et après 8 semaines de la fin d'un traitement antibiotique.

MÉTHODE

Type d'étude : Essai contrôlé randomisé de supériorité de phase 2, contre placebo en double aveugle, multicentrique sur 4 centres aux Etats-Unis avec période d'inclusion entre 2018 et 2023.

Inclusion : Patients recevant une antibiothérapie systémique pour une infection autre qu'à *C. difficile* pendant moins de 2 semaines **et avec un antécédent d'au moins une infection à *C. difficile* dans les 180 jours précédents** traitée de manière complète.

Exclusion : Patients avec contre-indication à la Vancomycine. Patients en cours de traitement par la vancomycine ou en cours de traitement par monothérapie par métronidazole ou tétracycline. Patients avec suspicion d'infection à *C. difficile* récidivante à l'inclusion ou autre antécédents gastro-intestinaux tels qu'une infection digestive bactérienne. Patients avec antécédent de chirurgie bariatrique ou de colectomie totale. Les patients ne pouvaient pas avoir reçu plus de 72 heures d'antibiothérapie systémique à l'inclusion. .

Intervention : Elle consiste à ajouter **durant la durée du traitement antibiotique puis pendant 5 jours après soit 125 mg de vancomycine par jour** soit un placebo par jour. Les participants ont été randomisés en ratio 1:1 et sont restés en double aveugle.

Critère de jugement principal : Apparition d'une infection à *C. difficile* pendant les 8 semaines de suivi après une antibiothérapie systémique. En cas de diarrhées, le diagnostic est confirmé par recherche de toxines de *C. difficile* par technique ELISA. Visites médicales à J1 de la fin de traitement, puis à J7 et ensuite à la fin de la période de suivi à 8 semaines

Critère de jugement secondaire : Apparition d'une colonisation dans les selles à *Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV) avec écouvillonnage à 3 reprises (lors des visites médicales prévues pour le suivi à J1, J7 et S8).

RÉSULTATS

Parmi les 81 patients randomisés sur 553 patients éligibles, les **81 patients** ont tous été inclus dans l'analyse statistique en intention de traiter : 39 dans le groupe vancomycine et 42 dans le groupe placebo. L'âge médian était de 59 ans [IQR 50-67 ans] avec une majorité de femmes (60%). 60 patients (74,1%) ont complété la période de suivi de 8 semaines et ont été inclus dans l'analyse *per protocole* (31 dans le groupe vancomycine et 29 dans le groupe placebo).

17 sur 39 participants dans le groupe vancomycine orale (43,6%) et 24 sur 42 participants dans le groupe placebo (57.1%) ont eu une récurrence d'infection à *C. difficile*, **sans différence significative statistique** (différence absolue -13.5% [95% CI, -35.1% to 8.0%]).

27 sur 39 participants dans le groupe vancomycine orale (69,2%) et 27 sur 42 dans le groupe placebo (64,3%) ont eu des effets indésirables.

A l'inclusion, la colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine (ERV) était non significativement différente dans les 2 groupes (54,1% dans le groupe vancomycine orale et 67,5% soit $P = 0.23$). La tendance s'inverse à la fin de la période de suivi : une colonisation à ERV a été trouvée 8 semaines après le traitement chez 15 patients sur 30 dans le groupe vancomycine orale (50,0%) contre seulement 6 sur 25 dans le groupe placebo ($P = 0.048$), en faveur d'un surrisque accru de colonisation à ERV avec la prise de vancomycine orale en prophylaxie secondaire.

DISCUSSION – CONCLUSION

Dans cette étude randomisée, **les patients prenant de la vancomycine orale en prophylaxie secondaire d'une récurrence d'infection à *C. difficile* au cours d'un traitement antibiotique ont présenté une tendance non significative à une diminution des récurrences à 8 semaines par rapport au groupe placebo, même si l'étude manque de puissance** pour prouver une différence statistique.

Cependant, il existe une **différence statistique significative concernant la colonisation à entérocoque résistant à la vancomycine avec un surrisque 2 fois plus important dans le groupe vancomycine orale** en prévention secondaire, ce qui freine pour le moment la prescription de vancomycine orale en prophylaxie secondaire, surtout dans un contexte d'émergence de résistance bactérienne.

D'autres études devraient être réalisées avec un effectif plus grand pour mettre en évidence avec une différence statistiquement significative une efficacité ou non de la vancomycine orale en prévention secondaire lors de la prise d'une antibiothérapie.

Limites : manque de puissance (uniquement 81 patients contre les 150 attendus au design de l'étude), étude avec uniquement des centres américains donc écologie bactérienne non superposable à la population française avec notamment des taux de colonisation à ERV plus importants aux Etats-Unis qu'en France (1% en France d'après le CNR 2023 vs 10-15% selon les données aux Etats-Unis), pas d'analyse sur l'impact de la vancomycine orale sur le microbiote intestinal.

Single- Versus Multiple-sampling Strategy for Blood Cultures in the Diagnosis of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter UniEndo Study

François Goehring^{1,2}, Marc Soudant², Corentine Alauzet^{3,4}, Christine Selton-Suty⁴, Nelly Agrinier⁵, Jean-Marc Virion^{2,6}, Benjamin Lefevre^{1,2}, Neïla Aïssa⁵, François Alla⁸, Yvon Roch^{7,9}, Yohan N'Guyen^{8,10}, Lionel Piroth⁸, Kevin Bouillier^{10,11}, Pierre-Yves Royer¹¹, Vincent Le Moing¹², Bruno Hoen^{13,14,15} and Xavier Duval^{16,17,18}, the UniEndo-AEPEI Study group

CONTEXTE

Les hémocultures sont un outil diagnostique fondamental des endocardites infectieuses, au cours desquelles la bactériémie est considérée permanente. En 2015, l'ESC recommandait d'espacer les prélèvements d'hémocultures pour démontrer ce caractère permanent. En 2023, les nouvelles recommandations ESC précisent qu'il n'existe pas de rationnel pour cela, sans preuve clinique actuelle. La sensibilité des hémocultures est essentiellement associée au volume de sang mis en culture. De plus, il est impératif d'essayer de limiter le risque de contamination, majoré à chaque ponction veineuse.

Ainsi, une stratégie de prélèvement unique (Single Sampling Strategy, SSS) des hémocultures par rapport à de multiples prélèvements (espacés d'une heure) (Multiple Sampling Strategy, MSS) semble aussi pertinente et plus simple, mais n'a pas encore été évaluée.

OBJECTIF

Comparer la performance de la stratégie de prélèvement unique (SSS) vs multiples (MSS) pour établir le critère microbiologique majeur de la classification diagnostique des endocardites infectieuses (critères ESC 2015).

L'étude visait aussi à évaluer l'impact des deux stratégies sur la classification finale des patients par l'*Endocarditis team* : EI certaine, possible ou exclue

MÉTHODE

Etude prospective, observationnelle, multicentrique (8 hôpitaux français) de 2017 à 2022.

Inclusions : Patients hospitalisés avec **suspicion clinique d'EI** (soit un critère majeur d'imagerie, soit au moins 2 critères mineurs non microbiologiques (classification ESC 2015)).

Exclusions : HC positives antérieurement ou traitement antibiotique > 24H dans les 7 derniers jours.

Procédure de prélèvement : Chaque patient était son propre contrôle.

5 paires d'hémocultures prélevées par patient :

- Stratégie SSS : Paires 1, 2, 3 prélevées lors d'une ponction veineuse
- Stratégie MSS : Paires 1, 4, 5 prélevées à 1h d'intervalle.

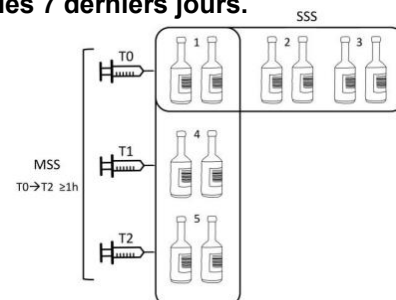
Chaque HC remplie avec **8-10 ml de sang**

HC incubées à 36°C jusqu'à positivité, sinon pendant 10 jours.

Germe contaminant défini par :

- 1 ou 2 flacon d'une même paire (MSS)
- ou 1 seul flacon (SSS) positif(s) à SCN, *Cutibacterium acnes*, streptocoque alpha-hémolytique, *Bacillus spp.*

→ Diagnostic d'EI posé par des *Endocarditis teams* (gold standard) – Classification ESC 2015.



RÉSULTATS

Population : 256 patients inclus : âge médian 70 ans, 71.5% d'hommes, 125 (48.8%) avec prothèse valvulaire, 72 (28.1%) avec valve native, 46 (18%) avec pacemaker/défibrillateur, 49 (19.1%) avec antécédent d'EI. 58 (22.7%) avaient reçu moins de 24h d'antibiotique avant inclusion.

Au total, 101 (39.5%) des patients ont été diagnostiqués avec une endocardite infectieuse.

Micro-organismes : Streptocoques (21.8%), staphylocoques (18.8%), entérocoques (12.9%).

Volume de sang > ou = 8 ml : 76.2% pour SSS > 71.1% pour MSS (p = 0.003)

Durée de soins infirmiers : plus courte avec SSS (10 min vs 16.5 min, p < 0.001), 30,4h économisées pour 184/256 patients (= patients pour lesquels les données de temps étaient collectées)),

Contaminations : 3 patients pour chaque stratégie.

SENSIBILITÉ

- SSS : 50.5% (95% CI : 40.7 – 60.2)
- MSS : 45.5% (95% CI : 35.8 – 55.3)
- P = 0.063

SPÉCIFICITÉ

- SSS : 94.8% (95% CI : 91.4 – 98.3)
- MSS : 95.5% (95% CI : 92.2 – 98.8)
- P = 1

RÉSULTATS

Résultats discordants SSS – MSS : 14 (5.5%) patients, dont

- 7 avec EI : 7/7 avaient HC positives en SSS (5 interprétés critère majeur, 2 critère mineur) vs 5/7 en MSS (5 interprétés critères mineurs).
- 7 sans EI : 2 avaient des HC positives en SSS (1 interprété critère microbiologique majeur, et 1 critère mineur) vs 6 en MSS (6 interprétés critère mineur).
- 1 patient : identification discordante = *Streptococcus gallolyticus* (SSS) vs *E.Coli* (MSS).

➔ **Différence de catégorie d'EI pour 1 patient** : EI certaine en SSS vs EI possible en MSS.

DISCUSSION – CONCLUSION

La stratégie de prélèvement unique (SSS) des hémocultures semble équivalente à la stratégie de prélèvements multiples (MSS) pour établir le critère microbiologique majeur à visée diagnostique des endocardites infectieuses.

- Proportion de flacons positifs plus grand SSS vs MSS, avec une. **proportion d'hémocultures bien remplies supérieure en SSS**
- Temps médian infirmier dédié au prélèvement des HC réduit de 39% en SSS vs MSS (= 30.4h économisées)
- Risque de contamination en SSS possiblement moins important qu'en MSS (non observé ici)

Limites :

- Petit effectif
- Biais de sélection : exclusion des patients avec hémocultures déjà positives ou sous antibiothérapie prolongée préalable
- Donc possible sous-représentation des germes à pousse rapide (par exemple *Staphylococcus aureus*).
- Les examens diagnostiques complémentaires d'imagerie réalisés à la discrétion du clinicien.

Abréviations

SSS : Single Sampling Strategy

MSS : Multiple Sampling Strategy

ESC : Société Européenne de Cardiologie

EI : Endocardite infectieuse

SCN : Staphylocoque à coagulase négative

CONTEXTE

La maladie de Whipple (MW), infection systémique à *Tropheryma Whipplei*, est une maladie rare, mortelle sans traitement. Il n'y a pas de consensus à propos de l'antibiothérapie nécessaire. En 2009 une étude randomisée de faible effectif (n=40) encourage un traitement par **ceftriaxone** ou **meropenem** 14 jours IV puis **bactrim** pendant 1 an (98 % de guérison). En France d'après des données in vitro et empiriques une bi-thérapie PO par **doxycycline (DOXY)-hydroxychloroquine (HCQ)** d'un an est souvent préférée avec adjonction de **bactrim** en cas d'atteinte méningée.

OBJECTIF

Démontrer la **non-infériorité** d'une thérapie orale vs une thérapie séquentielle IV pour le traitement de la MW.

MÉTHODE

- Étude CNR Allemand, de **non infériorité, prospective, ouverte, randomisée (1:1), contrôlée, 2 groupes parallèles**
 - **Inclusion** : >18 ans, diagnostic confirmé de MW (**histologie ET PCR OU PCR sur 2 sites**)
 - **Exclusion** : antibiothérapie pour la MW reçu + d'un mois avant l'inclusion, récurrence ou endocardite à *Tropheryma Whipplei*, comorbidités malignes, VIH, contre-indication aux médicaments de l'étude, patient vivant en prison, grossesse, allaitement, absence de contraception, participation à d'autres études.
 - **Intervention** : **DOXY 100 mg x 2/j + HCQ 200 mg x 2/j PO 12 mois** + si PCR LCR positive : ajout **bactrim** PO (960 mgx5/j) jusqu'à négativation
 - **Contrôle** : **ceftriaxone 2g 1x/j IV 14j** puis **bactrim 960 mgx2/j** pour **12 mois** au total.
 - **CJP** : (analysé en ITT, **ajusté sur facteurs confondants**): Rémission à 24 mois définie par un **score composite ≥2** : **Symptômes** côtés par le malade et le clinicien/**CRP/taux d'Hb**
- La marge de non infériorité était de – **18%** pour un risque alpha de se tromper à 0,05%.

RÉSULTATS

- De 2010 à 2018 : **310 screens, 64 inclus, 14 exclus. 10 patients** sous ceftriaxone avant la randomisation ont été inclus dans le groupe IV d'emblée.

- **A baseline** : les critères du CJP étaient **comparables**. Les patients du groupe IV présentent **d'avantage de critère de gravité** (cf tableau).

Effectif final	IV N=31	PO N=29
Endocardite	6	2
BMI (médiane)	20,5	22,6
Délai diagnostic	5 ans	8 ans

De plus sur 24 PCR sur LCR réalisées dans le groupe IV 15 étaient positives vs 11/28 dans le groupe PO.

- **Analyse du CJP** : **28 (97%) patients** traités PO vs **25 (81%)** traités par **voie IV** étaient en **rémission** à 6 mois soit une différence de risque de 15,9 % en défaveur du groupe IV IC95 % [-1,2;33,1]. Une analyse post-hoc excluant les 10 patients non randomisés confirme ces résultats : 28/29 (96,6%) patients en rémission complète dans le groupe PO et 16/21 (76,2%) patients en rémission complète dans le groupe IV. En revanche, **pas d'analyse en sous groupe des patients avec une atteinte du SNC ayant reçu une trithérapie PO**.

- **Critères de sécurité**: 8/29 patients ont présenté un effet indésirable sévère (EIS) dans le groupe PO vs 13/31 dans le groupe IV P=0,244. Parmi les 13 EIS du groupe IV : 2 décès d'une infection nosocomiale à SARM (vs 0 dans le groupe PO), 11 syndromes de reconstitution immunitaire dans le groupe IV (vs 2 dans le groupe PO).

DISCUSSION - CONCLUSION

Cette étude suggère qu'en l'absence d'une malabsorption sévère une **thérapie orale par DOXY + HCQ 12 mois (+ bactrim en cas d'atteinte méningée)** pourrait être utilisée pour le traitement de la MW, afin de diminuer les complications nosocomiales liées au cathéter, améliorer l'acceptabilité du traitement et diminuer le coût.

Cependant ces conclusions doivent être nuancées par les limites de l'étude :

- **Petit effectif (maladie rare)** imposant une **marge de non infériorité élevée (-18%)** et une faible puissance.
- 10 patients du groupe IV non randomisés expliquant probablement un groupe IV plus sévère cliniquement.
- Pas de **placebo** pour raisons éthiques + un critère de jugement principal **partiellement subjectif**.
- Usage d'une trithérapie **avec adjonction de bactrim** chez **11 patients du groupe PO** sans analyse comparant les 18 patients ayant reçus une bi-thérapie orale seule vs un traitement IV.

CONSEILS DE LECTURE

- Cette revue de la littérature très complète reprend les différents rationnels pour l'adaptation des doses d'antibiotiques chez les sujets obèses.

[The pharmacokinetics of antibiotics in patients with obesity: a systematic review and consensus guidelines for dose adjustments.](#)

Märtson et al., *Lancet Infect Dis*, Septembre 2025