

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

- **ARTICLE 1** résumé par Salomé DÉPONT

The 2023 Duke-ISCVID criteria for infective endocarditis: updating the modified Duke criteria.

Fowler et al., *Clin Infect Dis*, May 2023

- **ARTICLE 2** résumé par Tom CARTAU

Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia.

Dequin et al., *NEJM*, May 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Marin DELAUNAY

Antimicrobial for 7 or 14 days for febrile urinary tract infection in men: a multicenter non-inferiority, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial.

Lafaurie et al., *Clin Infect Dis*, June 2023

- **ARTICLE 4** résumé par Nicolas AZZOPARDI

Letermovir vs Valganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus in high-risk kidney transplant recipients: a randomized clinical trial.

Limaye et al., *JAMA*, June 2023

- **ARTICLE 5** résumé par Charles MAURILLE

Current Epidemiology and Clinical features of Cryptococcus infection in patients without human immunodeficiency virus: a multicenter study in 46 hospitals in Australia and New Zealand.

Coussement et al., *Clin Infect Dis*, May 2023

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

Sans oublier d'autres conseils de lecture en
dernière page

VIEWPOINTS ARTICLE

The 2023 Duke-ISCVID Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria

Vance G. Fowler, Jr^{1,2*}, David T. Durack¹, Christine Selton-Suty³, Eugene Athan⁴, Arnold S. Bayer⁵, Anna Lisa Chamis¹, Anders Dahl⁶, Louis DiBernardo¹, Emanuele Durante-Mangoni⁷, Xavier Duval⁸, Claudio Fortes⁹, Emil Fosbøl¹⁰, Margaret M. Hannan¹¹, Barbara Hasse¹², Bruno Hoen¹³, Adolf W. Karchmer¹⁴, Carlos A. Mestres¹⁵, Cathy A. Petti^{1,16}, María Nazarena Pizzi¹⁷, Stephen D. Preston¹⁸, Albert Roque¹⁹, Francois Vandenesch²⁰, Jan T. M. van der Meer²¹, Thomas W. van der Vaart²¹, and Jose M. Miro^{22,23}

CONTEXTE : Les critères de Duke, utilisés pour le diagnostic des endocardites infectieuses (EI) ont été publiés en 1994 et modifiés en 2000. La microbiologie, l'épidémiologie, les diagnostics et les traitements des EI ont évolué depuis la publication de ces critères (par exemple, utilisation croissante des dispositifs électroniques cardiaques implantables (CIED) qui constituent un facteur de risque d'infection). L'*International Society for Cardiovascular Infectious Diseases* (ISCVID) a créé en 2021 un groupe de travail afin d'actualiser ces critères diagnostics.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CHANGEMENTS :

Endocardite certaine	Endocardite possible	Endocardite exclue
Critères pathologiques - Microorganismes identifiés par culture, techniques immunologiques, PCR ou autres tests d'amplification d'ADN (ARN 16S, 18S, shotgun...) sur lésions d'endocardite - Lésions pathologiques d'endocardite identifiées sur les tissus endocardiques/valves prothétiques/CIED/emboles Critères cliniques 2 critères majeurs 1 critère majeur et 3 critères mineurs 5 critères mineurs	1 critère majeur et 1 critère mineur 3 critères majeurs	Diagnostic alternatif confirmé Absence de récurrence malgré une antibiothérapie ≤ 4 jours Exclue sur pièce chirurgicale avec antibiothérapie ≤ 4 jours Ne remplit pas les critères d'endocardite possible

Critères majeurs

1) Microbiologiques :

- **Hémocultures :**

≥ 2 hémocultures positives à des microorganismes « typiques » d'endocardite

- En l'absence de CIED : *S. viridans*, *S. bovis*, *HACEK*, *S. aureus*, ***Streptococcus spp*** (en dehors de *S. pneumoniae* et *S. pyogenes*), *S. lugdunensis*, *E. faecalis*, streptocoques-like (*Granulicatella*, *Abiotrophia spp*, *Gemella spp*)
- Ajout en présence de CIED : Staphylocoques à coagulase négative, *C. striatum*, *C. jeikeium*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *C. acnes*, mycobactéries non tuberculeuses, *Candida spp*)

≥ 3 hémocultures positives à des micro-organismes compatibles « non typiques »

- **Autres tests microbiologiques :**

- Une seule hémoculture positive pour *C. burnetii* ou titre d'anticorps IgG >1:800
- PCR ou autre test d'amplification d'ADN positifs pour *C. burnetii*, *Bartonella spp* et *T. whipplei*
- Titre d'anticorps IgG >1:800 pour *B. quintana*, *B. henselae*

2) Imageries :

- Echographique ou **scanographique** (utile lorsque l'ETO est contre-indiquée ou sous-optimale) :

- Végétation, perforation/anévrisme valvulaire ou prothétique, abcès, pseudo-anévrisme ou shunt intra-cardiaque
- Nouvelle régurgitation valvulaire (l'aggravation ou modification d'une régurgitation sont insuffisantes)
- Déhiscence partielle nouvelle d'une valve prothétique

- **TEP scanner :**

- **Hypermétabolisme anormal sur une valve native ou sur valve prothétique, prothèse aortique (avec implication de la valve), sondes intracardiaques ou tout autre matériel prothétique ≥ 3 mois après la chirurgie.**

3) Chirurgical : Mise en évidence d'une lésion d'endocardite à l'inspection per-opératoire (en l'absence d'argument d'imagerie, histologique ou microbiologique).

Critères mineurs

- Prédilections (**antécédent d'EI**, valve prothétique (TAVI inclus), réparation valvulaire, cardiopathie congénitale (**liste élargie**), régurgitation ou sténose significative préexistante, **sondes endovasculaires de CIED**, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, drogues IV)
- Température > 38°C
- Phénomènes vasculaires : embolies artérielles, infarctus pulmonaire septique, **abcès cérébral ou splénique**, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, lésions de Janeway, pétéchies
- Phénomènes immunologiques : facteur rhumatoïde positif, nodules d'Osler, lésions de Roth, glomérulonéphrite
- Evidences microbiologiques ou sérologiques ne remplissant pas les critères majeurs d'une infection active à un organisme compatible avec une endocardite
- **Hypermétabolisme anormal au TEP scanner ≤ 3 mois de la chirurgie d'une valve prothétique, prothèse aortique, sondes de CIED ou tout autre matériel prothétique**
- Apparition d'un nouveau souffle à l'auscultation cardiaque (seulement si l'échocardiographie est indisponible)

DISCUSSION :

- Limitations : nécessité de 3 paires d'hémocultures, changement simultané de multiples composants des critères diagnostics, certaines nouvelles techniques de séquençages sont souvent non réalisables.
- Ces nouveaux critères diagnostics d'endocardite infectieuse ont été proposés et devront être validés dans de futures études, tout comme l'avaient été les précédents critères de Duke modifiés.

Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia

P.-F. Dequin, F. Meziani, J.-P. Quenot, T. Kamel, J.-D. Ricard, J. Badie, J. Reignier, N. Heming, G. Plantefève, B. Souweine, G. Voiriot, G. Colin, J.-P. Frat, J.-P. Mira, N. Barbarot, B. François, G. Louis, S. Gibot, C. Guitton, C. Giacardi, S. Hraiech, S. Vimeux, E. L'Her, H. Faure, J.-E. Herbrecht, C. Bouisse, A. Joret, N. Terzi, A. Gacouin, C. Quentin, M. Jourdain, M. Leclerc, C. Coffre, H. Bourgoin, C. Lengellé, C. Caille-Fénérol, B. Giraudeau, and A. Le Gouge, for the CRICS-TriGGERSep Network*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

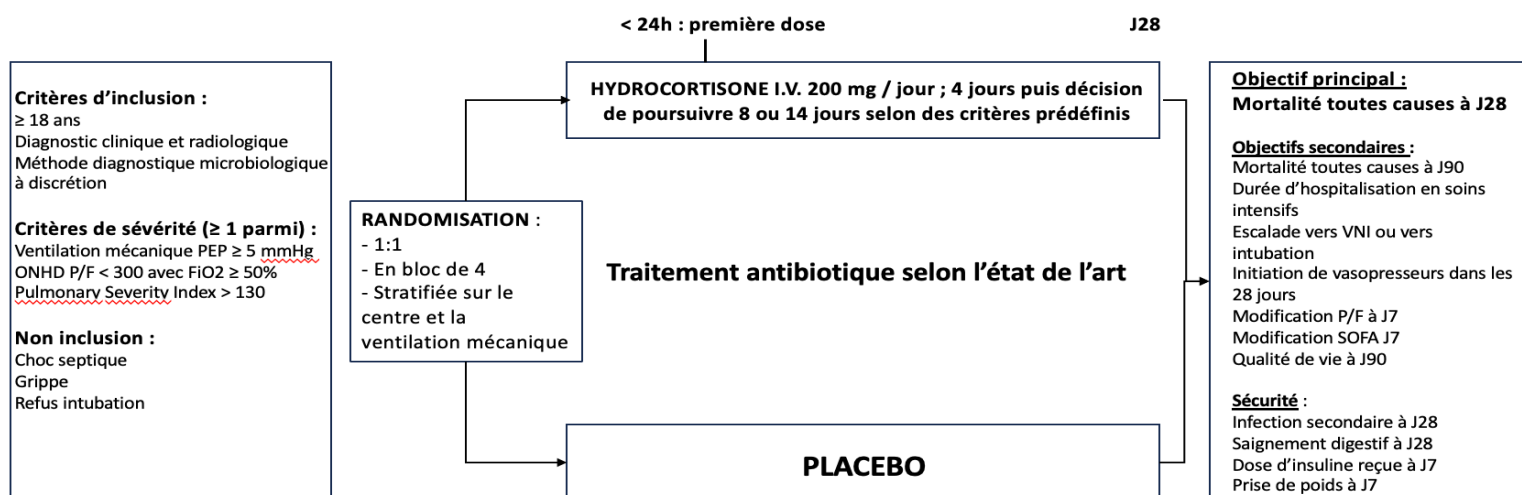
MAY 25, 2023

VOL. 388 NO. 21

INTRODUCTION : 490 millions d'infections respiratoires basses dans le monde en 2019, 9^{ème} cause de mortalité aux USA et première d'origine infectieuse. Les glucocorticoïdes diminuent la réponse inflammatoire locale et systémique à l'origine de la mortalité. 7 études contrôlées randomisées ont montré un effet bénéfique, mais en ne comparant pas directement la mortalité.

OBJECTIF : Évaluer le rôle d'un traitement précoce par hydrocortisone sur la mortalité à 28 jours des pneumopathies communautaires (PAC) sévères admises en soins intensifs.

MÉTHODOLOGIE : Étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, de supériorité, multicentrique (31 centres français).



RÉSULTATS : D'octobre 2015 à mars 2020, 5948 patients éligibles, 795 patients inclus dans l'analyse.

Objectif principal (Mortalité à J28) : 6,2% dans le groupe hydrocortisone vs 11,9% (différence absolue, -5.6% ; 95% CI [-9.7% , -1.6%] ; p=0,006).

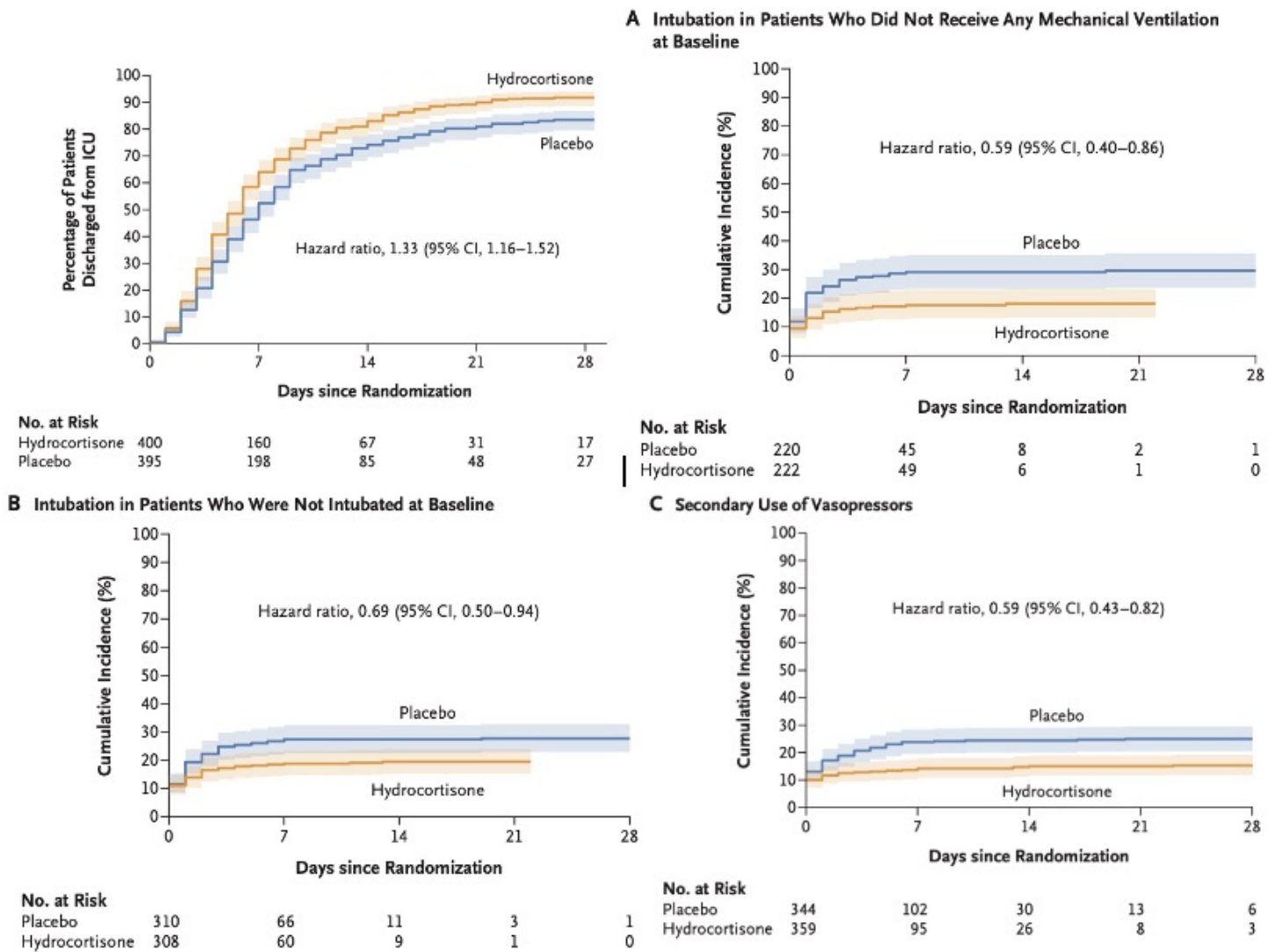
Objectifs secondaires :

- Intubation : 18% (groupe hydrocort) vs 29,5% (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.40 - 0.86)
- Vasopresseurs : 15,3% (groupe hydrocort) vs 25% (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.43 - 0.82)
- VNI vers VI : 19,5% (groupe hydrocort) vs 27,7%
- Décès à J90 : 9,3% (groupe hydrocort) vs 14,7%

Sécurité :

- Infections 9,8% (groupe hydrocort) vs 11,1% (p=0,34)
- Saignement digestif 2,2% (groupe hydrocort) vs 3,3% (p=0,28)
- Dose médiane d'insuline (UI/jour) 25,5 (groupe hydrocort) vs 20,5 (p<0,001)
- Médiane de prise de poids 2kg (groupe hydrocort) vs 1kg (p=0,18)

RÉSULTATS (SUITE) :



DISCUSSION: Résultats discordants avec une étude récente (Meduri et al., Intensive Care Med 2022), mais cette étude évaluait la méthylprednisone, incluait des patients plus graves, avec un délai d'introduction plus long et moins de femmes.

Limites :

- Taux de mortalité faible (11,9%) dans le groupe contrôle car exclusion des chocs septiques.
- Pas de standardisation du diagnostic microbiologique, pas de pathogène identifié dans 44,9%.
- Pas d'immunodéprimés.
- Pas d'évaluation des autres effets secondaires des corticoïdes (psy, neuro-musculaire...).
- Mode d'administration des corticoïdes non évalué (P.O. vs I.V. vs IVSE)

CONCLUSION : L'utilisation d'hydrocortisone 200mg/J introduite précocement réduit la mortalité à 28 jours des pneumonies aiguës communautaires sévères admises en soins intensifs.

Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

Matthieu Lafaurie,¹ Sylvie Chevret,² Jean-Paul Fontaine,³ Pierre Mongiat-Artus,⁴ Victoire de Lastours,^{5,6} Lélia Escaut,⁷ Stéphane Jaureguierry,⁷ Louis Bernard,⁸ Franck Bruyere,⁹ Caroline Gatey,¹⁰ Sophie Abgrall,¹¹ Milagros Ferreyra,¹² Hugues Aumaitre,¹² Caroline Aparicio,¹³ Valérie Garrait,¹⁴ Vanina Meyssonier,¹⁵ Anne Bourgarit-Durand,¹⁶ Amélie Chabrol,¹⁷ Emilie Piet,¹⁸ Jean-Philippe Talarmin,¹⁹ Marine Morrier,²⁰ Etienne Canoui,²¹ Caroline Charlier,^{21,22} Manuel Etienne,²³ Jerome Pacanowski,²⁴ Nathalie Grall,^{6,25} Kristell Desseaux,²⁶ Florence Empana-Barat,²⁷ Isabelle Madeleine,²⁸ Béatrice Bercot,^{6,29} Jean-Michel Molina,^{30,a} and Agnès Lefort,^{5,6,a}; for the PROSTASHORT Study Group^b

CONTEXTE : Les infections urinaires (IU) sont à l'origine d'une importante consommation d'antibiotiques en soin primaire. La durée d'antibiothérapie dans ces infections est débattue, notamment dans le cadre des IU masculines. La plupart des recommandations préconisent une durée de traitement de 14 jours. Cependant, une récente étude randomisée incluant 272 hommes présentant une IU sans fièvre a retrouvé une non-infériorité de 7 jours vs 14 jours d'antibiothérapie.

OBJECTIF : Evaluer la non-infériorité d'une durée de 7 jours vs 14 jours d'antibiothérapie dans les IU masculines fébriles après relais oral par quinolones.

MÉTHODES : Etude randomisée, contrôlée, en double aveugle, conduite sur 27 sites français entre mars 2015 et avril 2019. Analyse multivariée en ITT et en PP.

- **Critères d'inclusion** : Hommes, > 18 ans, avec une T° > 38°C ou < 36°C, avec au moins un signe d'IU et un ECBU monobactérien avec bactérie sensible à l'acide nalidixique, aux quinolones et aux C3G.
- **Critères d'exclusion** : Choc septique ou sepsis, traitement pour une IU dans les 12 derniers mois, patient sondé, IU nosocomiale, neutropénie, administration de quinolones ou d'aminosides dans les 72H précédentes, DFG < 20 mL/min, allergie, tendinopathie aux quinolones.
- **Procédure** : Traitement initial par ofloxacin 200 mg x 2/J ou ceftriaxone 1g/J ou cefotaxime 2g x 3/J d'une durée de 3 jours.
- **Randomisation** : A partir de J3 ou J4 après initiation de l'antibiothérapie si T° < 38°C sous antibiothérapie, absence d'abcès et résidu post mictionnel < 100 mL.
 - Un bras ofloxacin 200mg x 2/J pendant 7 jours
 - Un bras ofloxacin 200mg x 2/J pendant 14 jours selon recommandations
- **Suivi** : Visite médicale à J7 puis poursuite de l'antibiothérapie ou placebo jusqu'à J14. Nouvelle visite à J14, S6 et S12.
- **Critère de jugement principal composite** :
 - Succès microbiologique : ECBU négatif à S6
 - ET**
 - Succès clinique : Absence de fièvre à S6
- **Critères de jugement secondaires** :
 - Récurrence d'IU entre S6 et S12
 - Portage d'entérobactérie quinolone-R ou BLSE par écouvillon à J3, S6 et S12.

RÉSULTATS :

- 282 patients inclus. 240 randomisés dont 115 dans le groupe 7 jours et 125 dans le groupe 14 jours. Groupes randomisés présentant quelques différences avec plus d'immunodépression (10,4% vs 6,4%), plus d'insuffisance rénale (11,3 vs 4,8%) et plus de patients diabétiques (24,3% vs 16%) en faveur du bras 14j.
- Le pathogène le plus retrouvé était *E. coli* (91,3% et 77,6%) suivi par *Klebsiella spp* (4,3% et 11,2%). La plupart des participants ont reçu une C3G IV en probabiliste (89,6%).
- Le critère de jugement principal était atteint pour 55,7% des patients dans le bras 7 jours et 77,6% dans le bras 14 jours. **La non-infériorité n'est donc pas démontrée avec une différence de risque de -21.9% (IC 95%, -33.3% à -10.1%).**
- Sept récurrences d'IU (5 dans le bras 15 jours et 2 dans le bras 7 jours). Pas de différence en termes de persistance ou d'acquisition de souche résistantes.
- Onze événements indésirables dont 4 (3,5%) dans le bras 7 jours et 7 (5,6%) dans le bras 14 jours. Aucun EI de grade 4 n'a été rapporté.

DISCUSSION :

- **Points forts :** Large essai randomisé contrôlé incluant des IU communautaires typique traitées de manière homogène.
- **Points faibles :** Seulement 240 patients randomisés sur les 282 inclus. Taux de succès dans le groupe 14 jours inférieur au taux de succès prédit pour le calcul des effectifs. Absence de recommandation du contrôle ECBU à la fin du traitement. Analyse primaire en ITT et secondaire en PP représentant une approche très conservatrice. Groupes randomisés non équilibrés avec plus d'IR et d'immunodéprimés dans le groupe 7 jours.

CONCLUSION : Cet essai démontre qu'une antibiothérapie pendant 7 jours est inférieure à une antibiothérapie de 14 jours dans le traitement de l'IU fébrile chez les hommes.

Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients

A Randomized Clinical Trial

Ajit P. Limaye, MD; Klemens Budde, MD; Atul Humar, MD, MSc; Flavio Vincenti, MD; Dirk R. J. Kuypers, MD, PhD;
Robert P. Carroll, BM, BCh, DM; Nicole Stauffer, BS; Yoshihiko Murata, MD, PhD; Julie M. Strizki, PhD;
Valerie L. Teal, MS; Christopher L. Gilbert, BS; Barbara A. Haber, MD

CONTEXTE : La maladie à CMV est une complication majeure de la greffe rénale, particulièrement chez les patients séronégatifs recevant un greffon séropositif. Le valganciclovir 900mg par jour pendant les 200 premiers jours est le traitement prophylactique de référence de cette complication. Les principaux défauts de cette prophylaxie sont sa myélotoxicité, sa nécessité d'adaptation à la fonction rénale et l'émergence de souches résistantes.

Le letermovir est un anti-CMV déjà validé dans l'allogreffe de moelle osseuse, qui présente l'avantage de ne pas être myélotoxique et de ne pas devoir être adapté à la fonction rénale. Par ailleurs il n'a pas été décrit de résistance croisée avec les autres anti-CMV.

OBJECTIF : Comparer l'efficacité et la sureté du LETERMOVIR à celle du VALGANCICLOVIR dans la prévention de la maladie à CMV chez les patients greffés rénaux CMV D+/R-

MÉTHODES : essai clinique multicentrique de phase 3 de non-infériorité, randomisée, en double aveugle.

Randomisation 1 : 1 informatisée, stratifiée sur le protocole d'immunosuppression.

- **Bras 1** : letermovir 480 mg/J + valaciclovir 400mg x 2 fois par jour (+ placebo de valganciclovir)
- **Bras 2** : Valganciclovir 900 mg/J (+ placebo de letermovir et de valaciclovir).

Critères d'inclusion : séronégativité du receveur datant de moins de 180 jours, séropositivité du donneur, âge supérieur à 18 ans.

Critères d'exclusion : avoir déjà bénéficié d'une greffe multi organe, avoir un antécédent de maladie à CMV confirmé ou suspecté dans les 6 mois, avoir une allergie à l'un des antiviraux, être en hémodialyse ou plasmaphérèse, avoir un DFG post transplantation < 10mL/min, insuffisance hépatique, séropositivité VIH, infection non contrôlée, grossesse.

Critère de jugement principal d'efficacité : maladie à CMV à 52 semaines

Critères de jugements secondaires d'efficacité : maladie à CMV à 28 semaines, virémie CMV quantifiable, et émergence de résistance au cours du traitement.

Critère de sureté : critère composite comprenant la survenue d'une complication de la leucopénie, la survenue d'une complication de la neutropénie, des leucocytes < 3,5 G/L, des neutrophiles < 1G/L Recueil de l'ensemble des effets indésirables/complications au cours du traitement.

RÉSULTATS :

Population : de mai 2018 à avril 2021, 683 patients screenés, 601 patient randomisés, 586 patients inclus dans l'analyse. Majoritairement des hommes blancs. La maladie rénale la plus fréquente était la PKRAD. L'observance du traitement était meilleure pour le letermovir (98,7% vs 77,4%). Les traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés étaient : tacrolimus, MMF et corticoïdes).

Critères d'efficacité :

	Maladie à CMV confirmée		Virémie CMV détectable	
	28 semaines	52 semaines	28 semaines	52 semaines
LETERMOVIR (%)	0	10,4	2,1	31,8
VALGANCICLOVIR (%)	1,7	11,8	8,8	37,7

RÉSULTATS (suite) : La non-infériorité du letermovir versus le valganciclovir sur la mortalité à 52 semaines a été atteinte : différence ajustée selon les strates : -1.4% (95% CI, -6.5% to 3.8%)

Pas d'apparition de résistance au cours du traitement par Letermovir vs 12% avec valganciclovir

Critère de sureté :

- Sur le critère composite : 26% avec le Letermovir vs 64% avec le Valganciclovir.
- Moins d'effets indésirables avec le Letermovir qu'avec le Valganciclovir sur l'ensemble des variables explorées.
- Pas de décès dû à la maladie à CMV.

DISCUSSION : 6 limites à cette étude :

- La population de l'étude est principalement composée d'hommes blancs
- La proportion d'immunodépression lymphopénisante était moins importante que dans la population générale
- La myélotoxicité à était explorée par la leucopénie mais le valganciclovir peut également donner des atteintes des autres lignées qui n'ont pas été monitorées.
- Un nombre conséquent de données manquante (comparable dans les 2 groupes)
- Les conséquences à long-therme n'ont pas été explorées
- Pas d'analyses cout-efficacité

CONCLUSION : Le letermovir est non inférieur au valganciclovir en prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients greffés rénaux à aux risques (R-/D+) avec moins de myélotoxicité et sans apparition de résistance au cours du traitement.

Current Epidemiology and Clinical Features of *Cryptococcus* Infection in Patients Without Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter Study in 46 Hospitals in Australia and New Zealand

Julien Coussement,^{1,2,6} Christopher H. Heath,^{3,4,5} Matthew B. Roberts,^{6,7} Rebekah J. Lane,⁸ Tim Spelman,^{9,10,11,12} Olivia C. Smibert,¹³ Anthony Longhitano,¹⁴ Orla Morrissey,¹⁵ Blake Nield,¹⁶ Monica Tripathy,¹⁷ Joshua S. Davis,¹⁸ Karina J. Kennedy,¹⁹ Sarah A. Lynar,^{20,21} Lucy C. Crawford,²⁰ Simeon J. Crawford,²² Benjamin J. Smith,²³ Andrew P. Gador-Whyte,²⁴ Rose Haywood,²⁵ Andrew A. Mahony,²⁶ Julia C. Howard,²⁷ Genevieve B. Walls,²⁸ Gabrielle M. O'Kane,^{29,30} Matthew T. Broom,^{31,32} Caitlin L. Keighley,³³ Olivia Bupha-Intr,³⁴ Louise Cooley,³⁵ Jennifer A. O'Hern,^{20,36} Justin D. Jackson,³⁷ Arthur J. Morris,⁸ Caroline Bartolo,³⁸ Adrian R. Tramontana,^{39,40} Katherine C. Grimwade,^{41,42} Victor Au Yeung,⁴³ Roy Chean,⁴⁴ Emily Woolnough,⁴⁵ Benjamin W. Teh,^{1,2} Sharon C.-A. Chen,^{46,a} and Monica A. Slavin^{1,2,47,a}, on behalf of the Australian and New Zealand Study Group for Cryptococcosis in Patients Without HIV Infection^b

CONTEXTE : L'épidémiologie de la cryptococcose s'est profondément modifiée depuis 30 ans avec une diminution des cryptococcoses chez les PvVIH (personnes vivant avec le VIH), grâce à l'introduction des traitements antirétroviraux, mais une augmentation des cryptococcoses chez les non-PvVIH en lien avec de nouvelles formes d'immunodépression (greffes d'organes solides, hémopathies et allogreffes, traitements immunosuppresseurs).

Peu d'études existent sur la cryptococcose chez les non-PvVIH, principalement limitées par leur ancienneté et/ou leurs faibles effectifs.

OBJECTIF :

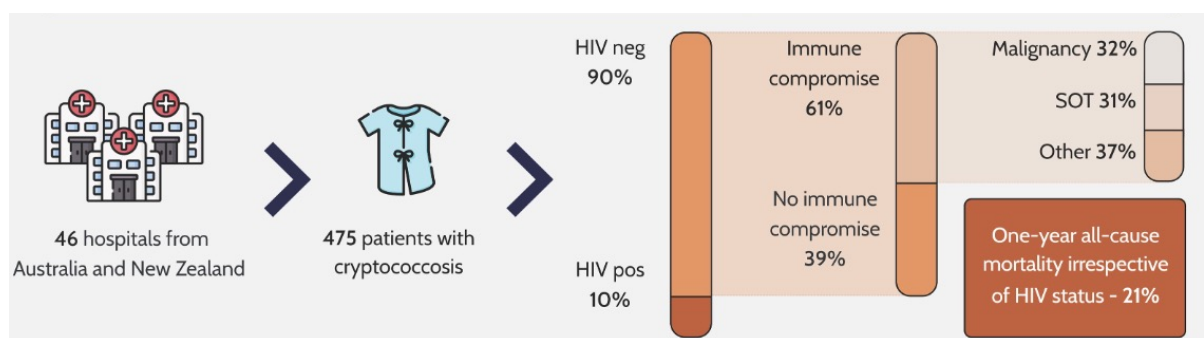
- Comparer l'incidence de la cryptococcose chez les non-PvVIH et chez les PvVIH
- Décrire l'épidémiologie et les caractéristiques de la cryptococcose chez les non-PvVIH

MÉTHODES :

- **Design** : Etude rétrospective multicentrique (36 centres australiens, 10 centres néozélandais)
- **Population** : adultes avec une cryptococcose entre janvier 2015 et décembre 2019. La cryptococcose était définie en utilisant les critères EORTC/MSGERC 2021. Les cryptococcoses possibles et les colonisations asymptomatiques de l'arbre respiratoire étaient exclues.

RÉSULTATS :

- **Population de l'étude** : 475 patients provenant de 46 hôpitaux ont été inclus, dont 10% de PvVIH (49/475). Incidence stable au cours du temps mais les cas chez les non-PvVIH ont doublé entre 2015 et 2019.
- **Description de la cryptococcose chez les 426 cas chez les non-PvVIH** : Rapport H/F à 2/1. Au moins une immunodépression connue chez 259 non PvVIH (60%) dont 82 (19%) cancers (57 hémopathies), 81 (19%) transplantés d'organes solides (55 transplantés rénaux), 96 (23%) autres immunodépressions (22 polyarthrites rhumatoïdes, 9 SEP sous fingolimod). Chez les patients n'ayant pas d'immunodépression connue, les infections à *C. gattii* étaient plus fréquentes (105/167, 63%).



RÉSULTATS (suite) :

- Présentation clinique, biologique et radiologique chez les 426 cas chez les nonPvVIH : localisation pulmonaire dans 75% (320/426), SNC dans 46% (195/426) des cas. Incidentalome radiologique chez des patients asymptomatiques chez 16% (70/426) des patients. CRP négative (< 10mg/L) chez 45% des personnes qui ont bénéficié du test (155/342). Seulement 22% de fongémie à *Cryptococcus* spp. chez les 287 patients qui ont bénéficié d'hémocultures. Antigénémie cryptocoque positive chez 85% des patients testés (319/375).
- Pas de différence significative retrouvée pour la mortalité toutes causes à 1 an entre les PvVIH et les non-PvVIH (21.7% vs 20.9% ; p=0.89). Parmi les non PVVIH, la mortalité était plus importante chez les patients atteints d'un cancer (34%, 31/91) mais plus basse dans les infections à *C. gattii* (11%, 9/81).

DISCUSSION / CONCLUSION :

- Cette étude de cohorte rétrospective dans 2 pays océaniques médicalement développés montre que 90% des cryptococcoses survenaient chez les non-PvVIH avec une hétérogénéité importante dans les immunodépressions. Parmi les non-PvVIH, 40% n'avaient pas de cause apparente d'immunodépression ; ces infections étaient principalement liées à *C. gattii*.
- Limites :
 - Recueil des antécédents et prédispositions non exhaustifs (éthylisme chronique, grossesse...)
 - Sensibilité et spécificité des tests diagnostiques difficiles à évaluer du fait d'un manque de données.
 - Peu extrapolable à d'autres pays. Spécificité de l'épidémiologie océanique avec présence de *C. gattii*.
 - Pas de donnée sur l'exploration de l'immunodépression chez les patients sans cause apparente
 - Pas de comparaison des caractéristiques de la maladie entre PVVIH et non PVVIH

- Essai de phase III évaluant l'efficacité du bulevirtide, un inhibiteur de l'entrée du VHD dans les hépatocytes. Ont été inclus 150 patients atteints d'hépatite D chronique avec ou sans cirrhose, pour recevoir soit 2 mg/j de bulevirtide en sous-cutané, soit 10 mg/j (pendant 144 semaines), soit un placebo (pendant 48 semaines, suivi de 96 semaines de bulevirtide 10 mg). Le suivi est prévu pour 240 semaines. Le critère de jugement principal est une réponse combinée à S48 : taux d'ARN VHD indétectable ou diminué d'au moins 2 log/ml et normalisation des ALAT. Le critère d'évaluation secondaire comparait l'indétectabilité du taux d'ARN VHD entre les patients recevant 2 ou 10 mg de bulevirtide. Une réponse au critère d'évaluation primaire a été observée chez 45% des patients du groupe 2 mg et 48% du groupe 10 mg versus 2% du groupe témoin ($p < 0,001$). Il n'y avait pas d'impact sur la perte ou la diminution de l'Ag HBs à la S48. Les patients ont présenté plus fréquemment des céphalées, prurit, asthénie, éosinophilie, réactions au point d'injection, douleurs épigastriques et arthralgies dans le groupe traitement que dans le témoin, sans événement indésirable grave pour autant.

A phase 3, randomized trial of Bulevirtide in chronic hepatitis D.

Heiner Wedemeyer et al., *NEJM*, Juillet 2023

- Essai de phase Ib randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo évaluant l'activité chimioprophylactique de la cabamiquine contre *P. falciparum*. La demi-vie très longue de la cabamiquine (150h) combinée à son activité démontrée contre les stades sanguins indiquent qu'elle pourrait être développée en tant que traitement mensuel à dose unique pour la prophylaxie anti-palustre. 39 adultes volontaires sains naïfs de paludisme se sont vus injecter des sporozoïtes de *P. falciparum* en IVD. Une dose orale de cabamiquine (200, 100, 80, 60 ou 30 mg) était administrée soit 2h (stade précoce hépatique) soit 96h (stade tardif hépatique) après l'inoculation. Les critères d'évaluation étaient le développement d'une parasitémie dans les 28 jours suivant l'inoculation, le temps écoulé jusqu'à la parasitémie, la croissance du parasite au stade sanguin, les symptômes cliniques de paludisme et la modélisation de l'exposition / efficacité. Les critères d'évaluation secondaires étaient la sécurité et la tolérabilité du traitement. L'effet chimioprophylactique était observé jusqu'au 28^e jour chez 100% des patients des groupes 100 et 200 mg et 67% et 83% des groupes 60 et 80 mg, alors qu'une parasitémie était observée chez tous les patients des groupes 30 mg et placebo. Toutes les doses de cabamiquine ont été sûres et bien tolérées. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les céphalées.

Causal chemoprophylactic activity of cabamiquine against *Plasmodium falciparum* in a controlled human malaria infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in the Netherlands.

Johan L van der Plas et al., *Lancet Infectious diseases*, Juillet 2023