

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de **MONTPELLIER-NÎMES**)

- **ARTICLE 1** résumé par Agathe ARTIAGA

[Treatment Strategy for Rifampicin-Susceptible Tuberculosis](#)

Paton et al., *The New England Journal of Medicine*, Mars 2023

- **ARTICLE 2** résumé par Joshua PUEL

[Efficacy of Doxycycline for Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials](#)

Choi et al., *Clinical Infectious Diseases*, Février 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Sophie BACQUART

[Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer](#)

Maertens et al., *Clinical Infectious Diseases*, Février 2023

- **ARTICLE 4** résumé par Alice BERNARD

[Antimalarial chemoprophylaxis for forest goers in southeast Asia : an open-label, individually randomised controlled trial](#)

Tripura et al., *The Lancet Infectious Diseases*, Janvier 2023

- **ARTICLE 5** résumé par Fanny VILLA

[Efficacy, safety, and palatability of arpraziquantel \(L-praziquantel\) orodispersible tablets in children aged 3 months to 6 years infected with *Schistosoma* in Côte d'Ivoire and Kenya: an open-label, partly randomised, phase 3 trial](#)

Goran et al., *The Lancet Infectious Diseases*, Mars 2023

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 !)

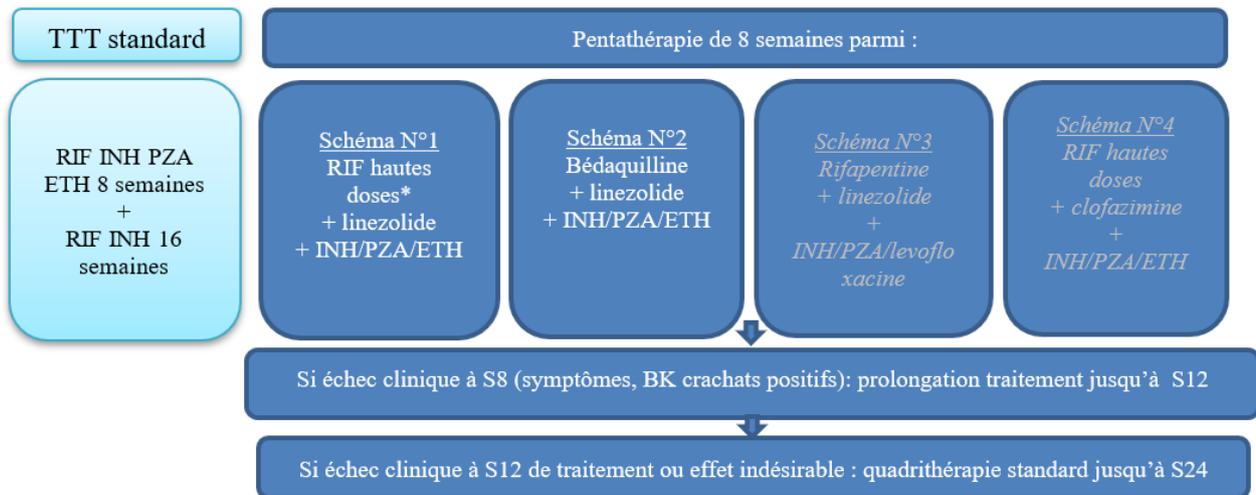
https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis

Nicholas I. Paton, M.D., Christopher Cousins, M.B., Ch.B., Celina Suresh, B.Sc., Erlina Burhan, M.D.,
Ka Lip Chew, F.R.C.P.A., Victoria B. Dalay, M.D., Qingshu Lu, Ph.D., Tutik Kusmiati, M.D.,
Vincent M. Balanag, M.D., Shu Ling Lee, B.Sc., Rovina Ruslami, Ph.D., Yogesh Pokharkar, M.Sc.,
Irawaty Djaharuddin, M.D., Jani J.R. Sugiri, M.D., Rholine S. Veto, M.D., Christine Sekaggya-Wiltshire, Ph.D.,
Anchalee Avihingsanon, M.D., Rohit Sarin, M.D., Padmasayee Papineni, F.R.C.P., Andrew J. Nunn, M.Sc.,
and Angela M. Crook, Ph.D., for the TRUNCATE-TB Trial Team*

CONTEXTE : Le traitement standard de la tuberculose pulmonaire comprend un régime à base de rifampicine pour 24 semaines, avec des problématiques d'observance. Plus de 85% des patients sont pourtant considérés guéris à 3-4 mois de traitement, surtout lorsqu'une fluoroquinolone est utilisée. L'hypothèse selon laquelle un traitement plus court serait aussi efficace n'a pas encore été vérifiée.

OBJECTIF : Etudier l'efficacité de 4 schémas de pentathérapie de 8 semaines versus traitement de référence de 24 semaines



*RIF hautes doses = 35 mg/kg/j initialement, puis 20 mg/kg/j

METHODES : essai randomisé de phase 2-3, prospectif, multicentrique, adaptatif, en ouvert, suivi sur 24 mois.

- **Critères d'inclusion** : 18 à 65 ans, tuberculose pulmonaire prouvée sans résistance à la rifampicine
 - **Critère de jugement principal composite** : décès ou poursuite du traitement ou tuberculose active dans les 24 mois. Seuil de non-infériorité = 12%.
- Finalement, CJP évalué seulement sur les pentathérapies N° 1 et N° 2 (arrêt précoce des inclusions dans les schémas 3 et 4 au cours de l'étude car difficultés réglementaires pour l'obtention des médicaments et recrutement insuffisant).
- **Critères de jugement secondaire** : durée de traitement, effets indésirables de grade 3 ou 4, résistance acquise.
 - Suivi clinique (mensuel jusqu'à M6, puis tous les 3 mois jusqu'à M24), radio (M0, M2, M24 et avant si suspicion de récurrence), microbiologique (BK crachat à chaque visite ou avant si suspicion de récurrence).
 - **Analyse statistique** : modèle linéaire de distribution binomiale, ajustement sur le pays et le risque de rechute. Analyses en sous-groupes prévues a priori, en fonction des caractéristiques de la population étudiée.

RESULTATS :

- 674 patients inclus (TS = 181, N° 1 = 184, N° 2 = 189, N° 3 = 42, N° 4 = 78). Inde, Indonésie, Philippines, Thaïlande, Ouganda.
- **Traitement complet** : 98.3% pour TS ; 91.5% pour les pentathérapies (causes d'échec: effet indésirable, nécessité de re-traiter)
- **CJP** : 3.9% pour le TS
- 11.4% pour schéma N° 1 (différence ajustée 7.4%, IC 97.5% 1.7 – 13.2 ⇔ critère de non-infériorité non atteint)
- 5.8% pour schéma N° 2 (différence ajustée 0.8%, IC 97.5% -3.4 – 5.1 ⇔ **critère de non-infériorité atteint**). Même différence observée dans les sous-groupes avec maladie initiale sévère ou haut risque de rechute.
- **CJS** :
- Durée de traitement : 180 jours pour TS, 106 jours pour schéma N° 1, 85 jours pour schéma N° 2
- Effets indésirables de grade 3-4 similaires entre les 3 groupes
- 2 résistances acquises à la bédaquilline sous le schéma N° 2

CONCLUSION/DISCUSSION : Une pentathérapie de 8 semaines incluant BDQ/LNZ/INH/PZA/ETH semble non-inférieure à un traitement standard pour la tuberculose sensible à la rifampicine, y compris chez les patients à haut risque de rechute, sans induire de résistance notable ni d'effet indésirable supplémentaire, avec une adhérence optimale. Le raccourcissement de la durée de traitement est une motivation supplémentaire à l'observance clairement rapportée par les patients dans l'étude.

Principales limitations : pas de PVVIH incluse dans l'étude, coût et disponibilité des traitements dans les pays à ressources limitées, design ouvert de l'étude.

Efficacy of Doxycycline for Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Sang-Ho Choi,^{1,2} Antoni Cesar,¹ Timothy Arthur Chandos Snow,¹ Naveed Saleem,¹ Nishkantha Arulkumar,¹ and Mervyn Singer¹

¹Bloomsbury Institute of Intensive Care Medicine, Division of Medicine, University College London, London, United Kingdom; and ²Department of Infectious Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

CONTEXTE :

- Le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC) non graves repose essentiellement sur l'amoxicilline, les quinolones ou les macrolides, reléguant la doxycycline au statut d'antibiotique de 2ème intention.
- Or, la doxycycline est active sur la majeure partie des germes des PAC (y compris les intra-cellulaires), a une excellente biodisponibilité et diffusion pulmonaire, et ne comporte pas le risque de troubles du rythme cardiaque des macrolides et des quinolones.

OBJECTIF : Comparer l'efficacité de la doxycycline en monothérapie par rapport aux quinolones et aux macrolides dans le traitement de la PAC non sévère.

METHODES : Méta-analyse regroupant 6 essais contrôlés randomisés comparant la doxycycline en monothérapie intra-veineuse ou orale VS fluoroquinolone ou macrolide chez des adultes atteints de PAC non sévère.

Critère de jugement principal : combiné correspondant à une guérison complète, c'est-à-dire :
 résolution des signes/symptômes à l'arrêt du traitement ou au cours du suivi
 + absence de réapparition des signes/symptômes après arrêt du traitement
 + absence de nécessité de reprise d'une antibiothérapie.

Critères de jugement secondaires : mortalité toute cause, durée d'hospitalisation, coût du traitement antibiotique, éradication microbienne, effets secondaires.

Plusieurs sous-groupes :

- en fonction du comparateur : Doxycycline VS Fluoroquinolones ou Doxycycline VS Macrolides
- en fonction du caractère hospitalisé ou ambulatoire du patient

RESULTATS : Table 1. Characteristics and Outcomes of Randomized Controlled Trials Included

Reference	Author, Publication Year, Country	Study Design	Study Period	Setting/Severity	Number of Patients Doxycycline/Comparator	Mean Age, year Doxycycline/Comparator	Dosage, Route, and Duration Doxycycline	Comparator	Evaluated Outcomes
[17]	Harazim et al, 1987, Austria	Open-label, randomized, double-center study	Not stated	General ward/ mild-to-moderate	69/62	Not presented	100 mg BD for 10 days	Ofloxacin 200 mg or 400 mg BD for 10 days	Clinical response, adverse event
[18]	Biermann et al, 1988, Norway	Double-blind, randomized, multicenter study	Not stated	Outpatients/mild	100/91	52/52	200 mg PO OD on day 1 → 100 mg PO OD for 8 days, total for 9 days	Spiramycin 1 g PO TID 1 day 1 → then 1 g PO BD for a further 4.5 days	Clinical response, adverse event
[19]	Charpin et al, 1988, France	Double-blind, randomized, multicenter study	1984–1985	General ward/ mild-to-moderate	75/63	62.2/63.0	200 mg PO OD for at least 5 days	Roxithromycin 150 mg PO BD for at least 5 days	Clinical response, adverse event
[20]	Wiesner et al, 1993, Germany	Double-blind, randomized, multicenter study	Not stated	Outpatients/mild	13/11	41.7/44.1	100 mg PO OD for 7 to 14 days	Erythromycin 400 mg PO BD for 7 to 14 days	Clinical response, adverse event
[21]	Norby et al, 1997, Denmark, Finland, Iceland, Sweden, Norway	Double-blind, randomized, multicenter study	1990–1993	Outpatients or general ward/ mild-to-moderate	209/205	32/33 (median age)	100 mg PO BD for 10 days	Fleroxacin 400 mg PO OD for 10 days	Clinical response, adverse event
[22]	Mokabberi et al, 2010, USA	Double-blind, randomized, single-center study	2001–2004	General ward/ mild-to-moderate	35/30	51.9/50.6	100 mg IV BD → 100 mg PO BD, total for 10 days	Levofloxacin 500 mg IV OD → 500 mg PO OD, total for 10 days	Clinical response, adverse event, cost of antimicrobial agent, length of hospital stay, readmission within 2 months

Abbreviations: BD, twice daily; IV, intravenous; OD, once daily; PO, per oral; TID, thrice daily.

- Sur les 2131 essais screenés, 6 ont été conservés.
 - Parmi les 6 essais retenus, 5 menés en Europe, 1 aux USA.
- 5 sont conduits en double-aveugle, et 5 sont multicentriques, 1 monocentrique.
5 essais ont utilisé la doxycycline orale, le dernier utilise initialement la doxycycline en IV avant un relais oral. Différentes posologies journalières utilisées : 100mg x2, 200mg x1 ou 100mg x1.
- Durées de traitement comprises entre 5 et 14 jours
 - Les comparateurs retenus sont :
 - érythromycine, spiramycine et roxithromycine pour les macrolides
 - ofloxacin, lévofloxacin et fléroxacin pour les fluoroquinolones
 - La période d'inclusion s'étend au total de 1984 à 2004.
 - 834 patients ont été retenus pour l'analyse.

Critère de jugement principal : pas de différence significative sur le critère combiné de guérison clinique entre doxycycline et ses comparateurs : 87.2% [381/437] vs 82.6% [328/397]; OR 1.29 [95% CI: 0.73-2.28] avec un niveau de preuve faible.

Critères de jugement secondaires :

- 1 essai rapporte une durée de séjour réduite ($4,0 \pm 1,8j$ vs $5,7 \pm 2,1j$, $p < 0,001$) ainsi qu'une réduction du coût du traitement antimicrobien ($65 \pm 24,4\$$ vs $122 \pm 15,8\$$, $p < 0,001$) dans le groupe doxycycline par rapport au groupe lévofloxacin
- Pas de différence retenue en terme d'effets secondaires avec néanmoins un niveau de preuve très faible
- Pas de données disponibles concernant l'éradication microbiologique

Pas de différence non plus dans les sous-groupes (doxycycline vs macrolides ou doxycycline vs quinolones et patients hospitalisés vs patients ambulatoires).

Pas de modification du résultat principal en excluant a posteriori les patients ayant reçu de l'ofloxacin ou de la fléroxacin, non utilisés en pratique dans le traitement des PAC.

4 études avaient un risque de biais élevé.

DISCUSSION/CONCLUSION :

- Il n'y a donc pas de différence retenue entre doxycycline et fluoroquinolones ou macrolides dans le traitement des PAC non sévère, ambulatoires ou hospitalisées, suggérant qu'elle pourrait être une alternative fiable, efficace et peu coûteuse à ces deux autres classes.
- Plusieurs limites à souligner :
 - peu de patients inclus, qualité variable des essais retenus avec un niveau de preuve global faible
 - Pas de comparaison aux β -lactamines ni à l'azithromycine, qui sont des ATB fréquemment utilisés dans cette indication
 - Pas de standardisation de la posologie utilisée de doxycycline
 - pas de données d'antibiogramme, or résistance croissante aux cyclines notamment du pneumocoque
 - Pas de données apportées concernant la place de la doxycycline en bithérapie
- Une étude monocentrique américaine non retenue pour la méta-analyse suggère également la non-infériorité de la doxycycline avec en plus une réduction de la durée des symptômes, de la durée et du coût d'hospitalisation.
- **Nécessité d'études prospectives randomisées pour évaluer l'efficacité réelle actuelle de la doxycycline par rapport aux autres classe d'antibiotiques** (aucune en cours actuellement).

Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

Johan Maertens,¹ Tom Lodewyck,² J. Peter Donnelly,³ Sylvain Chantepie,⁴ Christine Robin,⁵ Nicole Blijlevens,⁶ Pascal Turlure,⁷ Dominik Selleslag,⁸ Frédéric Baron,⁹ Mickael Aoun,⁹ Werner J. Heinz,⁹ Hartmut Bertz,¹⁰ Zdeněk Ráčil,¹¹ Bernard Vandercam,¹² Lubos Drgona,¹³ Valerie Coiteux,¹⁴ Cristina Castilla Llorente,¹⁵ Cornelia Schaefer-Prokop,¹⁶ Marianne Paesmans,¹⁷ Lieveke Ameye,¹⁸ Liv Meert,¹⁹ Kin Jip Cheung,²⁰ Deborah A. Hepler,²¹ Jürgen Loeffler,²² Rosemary Barnes,²³ Oscar Marchetti,^{24,25} Paul Verweij,²⁶ Frederic Lamoth,²⁷ Pierre-Yves Bochud,²⁸ Michael Schwarzwinger,²⁹ and Catherine Cordonnier³⁰; for the Infectious Diseases Group and the Acute Leukemia Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

CONTEXTE : Les neutropénies fébriles prolongées (plus de 10 jours) sont des situations à risque majeur de développer des infections fongiques invasives (IFI) chez les patients en cours de traitement pour des leucémies aiguës myéloïdes ou syndromes myélodysplasiques (chimiothérapie induction/consolidation ou greffe cellule souche hématopoïétique). La prise en charge standard en hématologie consiste actuellement à l'adjonction d'un traitement antifongique si persistance fièvre après 3 à 7 jours d'antibiothérapie large spectre. Depuis la mise en place de ces recommandations, le développement des tests non basés sur les cultures (notamment l'antigène galactomannane) et du scanner permettraient d'adopter une stratégie moins empirique, guidée par les tests diagnostiques, permettant d'épargner la prescription d'antifongique.

OBJECTIF : Montrer la non-infériorité d'une stratégie préemptive (guidée par tests diagnostiques Ag galactomannane/TDM) versus la stratégie empirique actuelle (guidée par la fièvre seule).

METHODES :

Essai clinique en ouvert, de phase 3, randomisé, multicentrique (15 centres dans 6 pays européens) Randomisation 1:1, réalisée dans les 3 jours après le début de la chimiothérapie. Stratification par centre/greffe CSH/ utilisation chambre à air filtré. Tous les patients recevaient une prophylaxie par Fluconazole.

- **Bras A (stratégie empirique)** : Caspofungine (70mg J1 puis 50 à 70mg/j) débutée si fièvre inexpliquée après 4j d'antibiothérapie large spectre, ou si nouvel épisode fébrile plus de 2 jours après résolution d'un 1^{er} épisode fébrile sous antibiothérapie.
 - **Bras B (stratégie préemptive)** : prélèvement Ag galactomannane x 2/semaine. Caspofungine débutée uniquement si Ag positif, nouvel infiltrat à la radiographie/TDM suspect, présence d'*Aspergillus* sur expectorations.
- Le traitement antifongique était poursuivi jusqu'à sortie de neutropénie ou documentation.

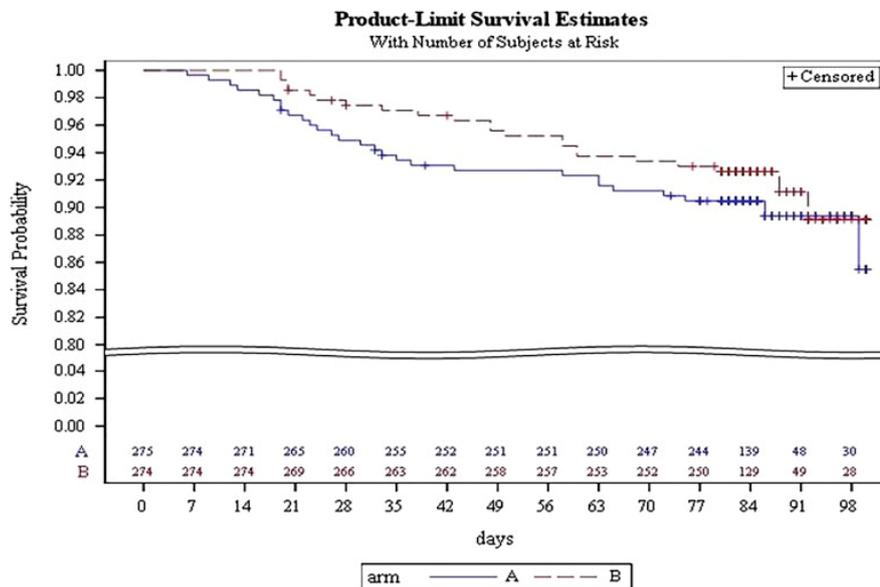
Critères d'inclusion : patients >18 ans programmé pour une chimiothérapie d'induction pour LAM/SMD nouvellement diagnostiqué ou en 1^{ère} rechute après rémission d'au moins 6 mois, ou chimiothérapie conditionnement avant 1^{ère} greffe cellules souches.

Critères d'exclusion : pneumopathie documentée, infection non contrôlée, antécédent infection fongique invasive.

Critère de jugement principal: survie 42 jours après la randomisation.

Critères secondaires à J42 et 84: Survie J84, taux IFI prouvée ou probable (en utilisant critères EORTC 2008), compliance au traitement, survie sans IFI, nombre jours d'administration de caspofungine, taux d'effets secondaires

RESULTATS :



Entre mars 2012 et septembre 2015, 556 patients randomisés, 549 patients inclus dans l'ITT avec 42 déviations majeures au protocole dans le bras A et 14 dans le bras B.

- En ITT : survie à J42 non inférieure dans le bras A vs B (bras A 93,1% [CI95 89,3-95,5%] et bras B 96,7% [CI95 93,8%-98,3%], même résultat à J84 et quel que soit le type de traitement.
- Pas de différence dans le taux IFI prouvée ou probable à J84 (7,7% bras B, 6,6% bras A, P=0,61)
- Pas de différence sur la survie sans IFI à J42 (bras B 90,6% [CI95 86,3%-93,6%] et bras A 88,3% [CI95 83,8%-91,7%])
- Significativement moins de Caspofungine prescrite dans le bras B 27% vs bras A 63% (p<0,001)
- Taux effets secondaires similaires dans les deux bras

DISCUSSION :

Forces :

- Essai randomisé avec CJP objectif
- Cohorte de taille importante et inclusion de diverses chimiothérapies existantes
- Validité externe : taux IFI observées similaires avec données existantes

Limites :

- Essai en ouvert
- Résultats différents de l'étude PREVERT (plus d'IFI dans le bras préemptif) mais pas les mêmes critères et procédures diagnostiques utilisés.
- Limitation de l'utilisation de l'Ag galactomannane avec utilisation d'autres prophylaxies que le fluconazole
- Suivi possiblement trop court pour évaluer récurrence/séquelles
- Stratégie applicable uniquement dans les centres équipés des techniques diagnostiques utilisées

CONCLUSION : La stratégie de prescription d'antifongique guidée sur l'Ag galactomannane et le TDM est non inférieure sur la survie des patients à J42, à la stratégie actuelle empirique basée sur la clinique. Il n'est également pas montré de différence sur le taux d'IFI. Cette méthode permettrait une réduction de la prescription d'antifongique, bénéfique en terme d'effets secondaires (bien que taux similaires dans les deux bras dans cette étude) et de cout. En revanche, stratégie uniquement applicable dans les centres disposant de TDM accessible/utilisant Ag galactomannane en routine.

Probablement nécessité d'études avec suivi à plus long terme.

Antimalarial chemoprophylaxis for forest goers in southeast Asia: an open-label, individually randomised controlled trial

Rupam Tripura, Lorenz von Seidlein, Siv Sovannaroth, Thomas J Peto, James J Callery, Meas Sokha, Mom Ean, Chhoun Heng, Franca Conrads-Jansen, Wanassanan Madmanee, Pinnara Peerawaranun, Naomi Waithira, Panarasri Khonputsa, Monnaphat Jongdeepsai, Kulhada Pongsojpetch, Paphapisa Chotthanawathit, Ung Soviet, Christopher Pell, Jureeporn Duanguppama, Huy Rekol, Joel Tarning, Mallika Imwong, Mavuto Mukaka, Nicholas J White, Arjen M Dondorp, Richard J Maude

Lancet Infect Dis 2023; Published Online
23: 81-90
September 26, 2022

CONTEXTE : L'éradication du paludisme s'est accélérée dans la sous-région orientale du Grand Mekong (Vietnam, Cambodge, Laos, Thaïlande, Myanmar) dans un contexte d'augmentation de la résistance aux antipaludéens : l'objectif est d'éradiquer *Plasmodium falciparum* d'ici 2023, et tous les types de Plasmodium d'ici 2030. Les zones forestières reculées difficiles d'accès constituent actuellement le réservoir parasitaire majoritaire. Les infections paludiques s'y expriment largement de manière asymptomatique, avec des parasitémies basses. Aucune intervention prophylactique n'a jusqu'alors montré une efficacité satisfaisante chez les personnes traversant ces régions.

OBJECTIFS : Montrer l'efficacité de la chimioprophylaxie anti-palustre parmi les personnes séjournant dans des zones forestières reculées au Cambodge.

MÉTHODES : Essai contrôlé randomisé versus placebo, en ouvert, multicentrique (dans 15 villages forestiers cambodgiens).

• **Randomisation :** 1:1, informatisée, par blocs de taille 10, stratifiée par village, en ouvert (sauf pour les investigations en laboratoire)

- Chimioprophylaxie anti-palustre : artemether-lumefantrine 20mg/120mg (4 cp 2 fois par jour pendant 3 jours, puis 8 cp en une prise 1 fois par semaine pendant la durée du séjour dans la forêt + pendant 4 semaines supplémentaires après avoir quitté la forêt)

OU

- Placebo : multivitamines sans activité anti-palustre (1 cp 2 fois par jour pendant 3 jours, puis 2 cp en une prise 1 fois par semaine pendant la durée du séjour dans la forêt + pendant 4 semaines supplémentaires après avoir quitté la forêt)

• **Critères d'inclusion :** patients âgés de 16 à 65 ans, ayant prévu un séjour d'au moins 1 nuit en forêt dans les 3 prochains jours

• **Critères d'exclusion :** grossesse connue ou prévue, allaitement en cours, individus ayant reçu une thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) dans les 7 derniers jours, allergie ou contre-indication à l'artémisinine/lumefantrine/multivitamines, antécédent de troubles de la conduction cardiaque, vomissements ou diarrhée sévère, paludisme clinique confirmé par un test de diagnostic rapide

• **Critère de jugement principal : composite**

- infection symptomatique à n'importe quelle espèce de Plasmodium dans les 1-28, 29-56 ou 57-84 jours

OU

- infection asymptomatique à n'importe quelle espèce de Plasmodium détectée par la PCR réalisée lors du suivi à 1 mois (entre J28 et J35), 2 mois (entre J56 et J63) et 3 mois (entre J84 et J91)

• **Critères de jugement secondaires :**

- Idem au CJP mais pour chaque espèce de Plasmodium

- Prévalence des effets indésirables

RÉSULTATS : Entre le 11/03/2020 et le 20/11/2020, 1480 patients ont été inclus et randomisés parmi 1613 éligibles. Le suivi a été réalisé jusqu'au 17/02/2021, durant lequel 713/738 (96.6%) patients du groupe chimioprophylaxie et 714/742 (96.2%) patients du groupe contrôle ont au moins eu une PCR ou un test de diagnostic rapide confirmant un accès palustre symptomatique.

- En ITT : réalisation du CJP chez 19/713 (3%, IC95% = [2 ; 4]) patients du groupe chimioprophylaxie vs. 123/714 (17%, IC95% = [15 ; 20]) patients du groupe contrôle, soit une **diminution significative du risque absolu de 15% (IC95% = [12 ; 18])**, traduisant un effet protecteur significatif de la chimioprophylaxie de 85% (IC95% = [75 ; 90]).
L'effet protecteur de la chimioprophylaxie n'est pas modifié lors de la stratification sur le statut de la PCR à J0.
- Proportions d'infections à *P.falciparum* et *P.vivax* significativement moindres dans le groupe chimioprophylaxie.
- Dans le cas de *P.vivax*, plus large efficacité de la chimioprophylaxie parmi les patients ayant une PCR négative à J0.
- Prévalence des effets indésirables significativement supérieure dans le groupe chimioprophylaxie (1.9% vs. 1.1% dans le groupe contrôle).

DISCUSSION :

- Etude réalisée pendant la première année de la pandémie de COVID-19, rendant l'accès aux sites d'étude difficile et ralentissant ainsi le recrutement, ce qui a conduit à arrêter l'étude avant d'avoir atteint l'échantillon prévu.
- La majorité des accès palustres étaient dus à *P.vivax* : la plupart correspondaient probablement à des rechutes (chez des patients porteurs d'hypnozoïtes hépatiques) plus qu'à des infections *de novo*.
- Effet protecteur indirect pour les patients du groupe contrôle se rendant en forêt accompagnés de patients du groupe chimioprophylaxie ayant ainsi pu conduire à une légère sous-estimation de l'effet protecteur de la chimioprophylaxie.
- L'ajout de 8-amuniquinolones (molécules recommandées pour prévenir les rechutes à *P.vivax*) à la chimioprophylaxie pourrait être considéré.
- Dans le groupe chimioprophylaxie, la prise de la première dose de traitement était supervisée par un acteur de la santé, tandis que les suivantes l'étaient par un agent forestier bénévole : l'étude était donc proche des conditions de prise réelles, et malgré ce, l'adhérence à la prise du traitement fut bonne.
- Limites de la chimioprophylaxie par artemether–lumefantrine : courte durée de l'effet protecteur comparé en comparaison d'autres ACTs ; administration bi-quotidienne et dépendante de la prise concomitante de produits gras ; légère augmentation du taux d'effets secondaires modérés (céphalées, malaise, faiblesse, douleurs musculaires ou articulaires, asthénie), comme décrit dans de précédentes études.
- Avantages : peu de résistances au Cambodge car molécule non utilisée en première ligne de traitement du paludisme, très bons profils de sécurité et de tolérabilité.

CONCLUSION : Effet protecteur significatif de la chimioprophylaxie par arthemether-lumefantrine, indépendamment du statut de la PCR à J0, permettant la réduction par un facteur 6 du nombre d'infections palustres chez les personnes séjournant en forêt.

La chimioprophylaxie parmi cette population à haut risque de paludisme peut donc être un outil supplémentaire dans le projet d'éradication du paludisme dans la sous-région orientale du Grand Mekong.

Efficacy, safety, and palatability of arpraziquantel (L-praziquantel) orodispersible tablets in children aged 3 months to 6 years infected with *Schistosoma* in Côte d'Ivoire and Kenya: an open-label, partly randomised, phase 3 trial

Lancet Infect Dis 2023

Eliézer K N'Goran*, Maurice R Odiere*, Ronald Assandé Aka, Mamadou Ouattara, N A David Aka, Bernhards Ogutu, Fredrick Rawago, Wilhelmina M Bagchus, Matthias Böttling, Elly Kourany-Lefoll, Aliona Tappert, Xiaoyan Yin, Deon Bezuidenhout, Henk Badenhorst, Eric Huber, Benjamin Dälken, Okba Haj-Ali Saflo

CONTEXTE : Le traitement de référence de la bilharziose (ou schistosomose) est le Praziquantel. Cependant, il n'existe pas de forme orodispersible pour les enfants d'âge préscolaire. Par ailleurs, le goût amer et la grande taille des comprimés rendent la compliance au traitement difficile, rendant nécessaire le développement d'un traitement approprié.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité, l'innocuité, la palatabilité et la pharmacocinétique de l'Arpraziquantel administré sous forme orodispersible chez les enfants d'âge préscolaire infectés par *S. mansoni* ou *S. haematobium*.

METHODES : étude de phase 3, ouverte et partiellement randomisée, menée dans deux hôpitaux en Côte d'Ivoire et au Kenya entre septembre 2019 et août 2021.

- **Inclusion** : enfants avec prélèvements positifs pour *S. mansoni* ou *S. haematobium* avec un poids minimum de 5 kg pour les enfants de 3 mois à 2 ans et de 8 kg pour les 2-6 ans.
- **Exclusion** : infections mixtes à *S. mansoni* et *S. haematobium*, schistosomose aiguë, traitement par Praziquantel ou par un médicament connu comme affectant le métabolisme du Praziquantel au cours des 4 semaines précédentes, antécédents médicaux de crises d'épilepsie ou des signes de cysticercose.
- **Design** : répartition des patients en 6 groupes



Randomisation en 2:1 dans la cohorte 1 et stratification en fonction de l'intensité de l'infection (40 % d'infections modérées ou graves et 60 % d'infections légères). Pas de randomisation pour la cohorte 2, 3 et 4 car le Praziquantel est approuvé uniquement chez les enfants de 4 ans et plus.

- **Critère de jugement principal** : taux de guérison dans les cohortes 1a et 1b, mesurés en intention de traiter modifiée.
- **Critères de jugement secondaire** : taux de guérison pour les cohortes 2 à 4b, taux de réduction des œufs pour toutes les cohortes et taux de réduction des œufs individuel.
- **Analyse de sécurité** : suivi des événements indésirables 7 jours avant le début du traitement à 21 jours après le traitement pour les cohortes 1 à 4a et jusqu'au 40^{ème} jour pour la cohorte 4b.
- **Analyse de palatabilité et analyse pharmacocinétique**
- L'efficacité du traitement dans les cohortes 1, 2 et 3 a été déterminée à partir de deux échantillons de selle (à 3 semaines puis 5 jours après) pour la détermination du nombre d'œufs par la méthode Kato-Katz.
- L'efficacité du traitement dans la cohorte 4 a été déterminée à partir d'un échantillon d'urine prélevé à 3 semaines et de deux échantillons d'urine 5 jours après, pour le test de filtration de l'urine.

RESULTATS :

- 326 patients ont eu un diagnostic d'infection à *S. mansoni* ou *S. haematobium*.

288 patients ont été inclus: N = 100 (1a), 50 (1b), 30 (2), 18 (3), 30 (4a) et 60 (4b).

- **Critère de jugement principal** : taux de guérison avec l'Arpraziquantel similaire à ceux du praziquantel dans la cohorte 1a (87,8 % [IC95% 79,6–93,5]) vs la cohorte 1b (81,3 % [67,4–91,1]).

- **Critères de jugement secondaire** : taux de guérison similaire avec l'Arpraziquantel dans la cohorte 2 et 3. Chez les participants infectés par *S. haematobium* ayant reçu de l'arpraziquantel 50 mg/kg, le taux de guérison à la semaine 3 était de 58,6 % (IC à 95 % 38,9–76,5 ; cohorte 4a), alors que chez ceux ayant reçu de l'arpraziquantel 60 mg/kg, le taux de guérison était de 86,2 % (74,6–93,9) à la semaine 3 et de 94,8 % (85,6–98,9) à la semaine 5 après le traitement.

- Taux de réduction des oeufs moyen ou individuel élevés quel que soit l'âge, la dose administrée ou l'espèce infectante.

- L'arpraziquantel a été bien toléré dans toutes les tranches d'âge. La proportion de participants ayant subi un événement indésirable était similaire entre ceux qui avaient reçu de l'arpraziquantel et du praziquantel.

- Chez les enfants de 5 à 6 ans, le score d'appétence de l'arpraziquantel dans la cohorte 1a était supérieur (médiane 84 mm [54–91]) à celui du praziquantel dans la cohorte 1b (médiane 50 mm [26–87]).

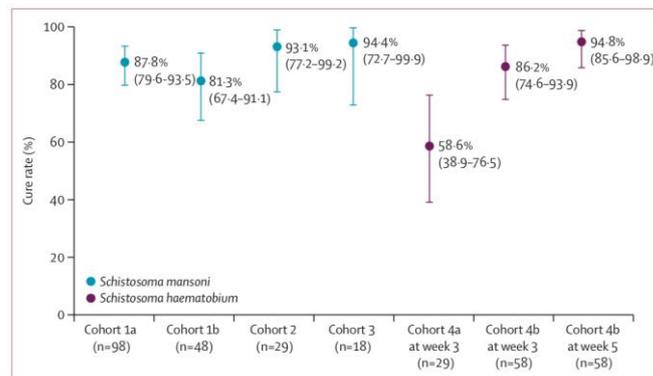


Figure 2: Clinical cure rate by treatment group
Bars show 95% CI.

DISCUSSION : L'arpraziquantel a montré une efficacité élevée et une tolérance favorable à une dose unique de 50 mg/kg pour *S. mansoni* et 60 mg/kg pour l'infection à *S. haematobium* chez les enfants d'âge préscolaire atteints de schistosomose. Les taux de réduction des oeufs avec l'arpraziquantel étaient uniformément élevés avec une efficacité et une sécurité similaires à celles du praziquantel, mais l'arpraziquantel était caractérisé par une appétence améliorée.

Limites :

- La méthode Kato-Katz utilisée pour le diagnostic et l'évaluation du taux de guérison a une sensibilité modérée
- Certaines cohortes avaient des groupes de petite taille
- Les participants infectés par *S. haematobium* ont tous reçu de l'arpraziquantel, sans groupe témoin
- Enfin, il n'y a pas eu d'évaluation de l'efficacité de l'arpraziquantel 50 mg/kg à la semaine 5 après le traitement

CONCLUSION : L'arpraziquantel, un comprimé orodispersible, a montré une efficacité élevée et une sécurité favorable chez les enfants d'âge préscolaire atteints de schistosomose.

- Cette étude internationale s'est intéressée à l'effet d'une antibioprophylaxie systématique du péri-partum par Azithromycine lors des accouchements voie basse, se basant sur le bénéfice de l'antibioprophylaxie utilisée en cas de césarienne non programmée. Sur un schéma randomisé, versus placebo, et incluant 29 278 femmes à plus de 28 semaines de grossesse, le groupe traitement recevait 2g d'Azithromycine en dose unique au cours de l'accouchement. L'utilisation systématique de l'antibioprophylaxie a ici permis de réduire significativement l'incidence du sepsis maternel et les décès dans les 6 premières semaines du post-partum (RR 0,67 ; 95% CI 0.56-0.79 ; P < 0.001 – critère composite avec un effet davantage lié à la réduction des sepsis), sans incidence sur les sepsis et décès néonataux dans les 4 premières semaines. L'effet sur les résistances bactériennes reste cependant inconnu. Les variations des pratiques habituelles entre pays a également pu avoir un effet sur le résultat, et il faut donc déterminer si cette intervention aurait la même efficacité dans tous les pays.

Azithromycin to Prevent Sepsis or Death in Women Planning a Vaginal Birth

Tita et al., *NEJM*, Mars 2023

- Etude de phase 3 multicentrique, randomisée et contrôlée, en double-aveugle, incluant 800 adultes hospitalisés en réanimation pour des pneumopathies aiguës communautaires graves. L'intervention consistait en une perfusion quotidienne de 200mg d'Hydrocortisone pendant 4 à 8 jours en fonction de l'évolution clinique, suivie par une décroissance progressive. L'efficacité était évaluée par la mortalité à 28 jours. La 2^e analyse intermédiaire a conduit à un arrêt précoce de l'étude devant une réduction de la mortalité significative (-5,6% ; 95% CI -9,6 à -1,7; P = 0.006). Parmi ceux n'étant pas sous ventilation mécanique à l'initiation, le recours à la ventilation invasive était moins fréquente dans le groupe Hydrocortisone, ainsi que l'initiation de vasopresseurs chez ceux n'en ayant pas. Il y avait en revanche une consommation d'insuline initiale plus importante, et pas d'augmentation des infections nosocomiales ni des hémorragies digestives.

Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia

Dequin et al., *NEJM*, Mars 2023

- Les anneaux vaginaux à base de Dapivirine sont actuellement en développement pour accroître l'offre de PrEP existante, avec une diminution de 35.1% du risque de transmission. Cette étude expose les résultats des recherches d'acquisition de résistance aux différentes classes d'anti-rétroviraux en cas de séroconversion au cours de l'utilisation des anneaux de Dapivirine. Les mutations associées aux résistances aux INNTI étaient peu fréquents, et les diminutions de sensibilité aux INNTI restaient isolées (2/63 après l'arrêt de la Dapavirine). Ces données sont donc rassurantes quant à cette nouvelle modalité de PrEP en monothérapie, mais invitent à prendre en compte ce risque possible lors de l'initiation du traitement antirétroviral après une séroconversion sous Dapivirine.

Characterization of Viruses in Phase 3 and Phase 3b Trials (the Ring Study and the Dapivirine Ring Extended Access and Monitoring Trial) of the Dapivirine Vaginal Ring for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Risk Reduction

Steytler et al., *Clin Infect Dis*, Mars 2023