

LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE DE STRASBOURG)

1

résumé par MUSELET Marine
**Efficacy and Safety of Dual Therapy With
Dolutegravir/Lamivudine in Treatment-naïve
Persons With CD4 Counts <200/mm³: 48-Week
Results of the DOLCE Study.**
Figuerola et al., *CID*, Aout 2025

2

résumé par SIMON Théodore
**Ivermectin to Control Malaria — A Cluster-
Randomized Trial**
Chaccour C, et al. *NEJM*, Juillet 2025

3

résumé par PASTRES Suzon
**Dalbavancin for treatment of *Staphylococcus
aureus* bacteremia.**
Nicholas A. Turner et al., *JAMA*, Août 2024

4

résumé par Morgan JAMOT-DUBOIS
**Association of time to positivity with disease
severity in bloodstream
infections—a population-based cohort study**
Ljungquist O. et al., *CMI*, Septembre 2025

Efficacy and Safety of Dual Therapy With Dolutegravir/Lamivudine in Treatment-naïve Persons With CD4 Counts <200/mm³: 48-Week Results of the DOLCE Study

Maria Ines Figueroa,¹ Carlos Brites,^{2,3,4} Diego Cecchini,^{4,5} Aline Ramalho,^{5,6} Jose Luis Francos,⁷ Marcus Lacerda,^{8,9} Maria Jose Rolon,^{9,10} Jose Valdez Madruga,¹⁰ Eduardo Sprinz,^{11,12} Tamara Newman Lobato Souza,¹² Pablo Parenti,¹³ Daniela Converso,¹ Gissella Mernies,¹ Omar Sued,¹ and Pedro Cahn^{1,4}; on behalf of the DOLCE study group

CONTEXTE

Les thérapies antirétrovirales à base de Dolutégravir (DTG) témoignent d'une bonne tolérance avec une haute barrière génétique. L'essai **GEMINI (Cahn, Lancet 2019)** a démontré la non-infériorité d'une bithérapie par DTG en association à la Lamivudine (3TC) en un seul comprimé vs. une trithérapie à base de DTG/TDF/XTC dans le traitement des PVVIH naïfs de tout traitement ARV, non co-infectés par le VHB, et avec une charge virale (CV) < 500 000 copies/mL. Les patients avec initialement CD4 < 200/mm³ montraient un moindre taux de réponse mais sur un effectif réduit de patients sans lien établi avec l'efficacité de la bithérapie ou des effets indésirables (EI).

OBJECTIF

Principal : Déterminer l'activité antivirale d'une bithérapie par Dolutégravir + Lamivudine à 48 semaines chez les PVVIH avec CD4 < 200/mm³ naïfs de tout traitement ARV.

Comparaisons à un groupe traité par trithérapie (TT) à base de DTG/TDF/XTC pour objectifs secondaires.

MÉTHODE

DOLCE est un essai de phase IV, multicentrique (11 centres en Argentine et Brésil), **randomisé en 2:1** avec stratification sur le pays et la charge virale initiale (< 100 000 copies/mL ou > 100 000 copies/mL), **en ouvert**, conduit de mai 2021 à mai 2024.

Critères d'inclusion : ≥ 18 ans avec VIH1, non enceinte / allaitante, avec CV initiale > 1000 copies/mL et CD4 < 200/mm³, consentant à participer

Critères d'exclusion : co-infection à VHB, mutation conférant une résistance au DTG / 3TC ou TDF préexistante, infections opportunistes retardant l'initiation des ARV, maladies rénales ou hépatiques sévères.

RÉSULTATS

230 patients randomisés en 2 ans, 152 bras DTG/3TC et 77 bras TT. Caractéristiques équilibrées, CD4 médian 116 /mm³, 23 % des patients (soit 53 patients) avec CV > 500 000 copies/mL, 33 % classé VIH stade C.

- **ITT-E : 82,2 % (IC95 % : 75,0-88,0) des patients du bras DTG/3TC ont une CV < 50 copies/mL à 48 semaines**, contre 80,5 % des patients du bras TT (pas de différences significatives en analyse post-hoc).
- Contrôle virologique atteint chez 74,3 % des patients avec CV > 500 000 copies/mL du groupe DTG/3TC.
- Pas de différence dans le temps pour atteindre une CV < 50 copies/mL entre les 2 bras y compris en analyse en sous groupe selon la CV initiale (> 500 000 et > 1 000 000 copies/mL).
- Sur les 27 patients en non-réponse virologique (18 bras DTG/3TC, 9 bras TT), 11 échantillons ont pu être analysés pour recherche de mutations : aucune résistance acquise aux INI et INTI détectée.
- 25% des patients ont présenté des EI liés au traitement. 15 patients du groupe DTG/3TC (9,9 %) et 9 du groupe TT (9,9 %) ont présenté des EI sévères possiblement liés au traitement entraînant 1 décès dans chaque bras (pas de différence significative).

DISCUSSION – CONCLUSION

- Pas de différences d'efficacité retrouvée entre les 2 bras chez les patients avec CD4 < 200/mm³ contrairement à dans GEMINI (79 % sur 63 patients dans le bras DTG/3TC contre 93 % sur 55 patients dans le bras TT),
 - Moindre efficacité lorsque la CV initiale est > 500 000 copies/mL (patients exclus dans GEMINI) mais il ne semble pas exister de différence entre les 2 bras. Comparaison avec taux obtenus dans d'autres études difficile car souvent exclus ou faibles effectifs
 - Pas d'apparition de résistances aux ARV détectés en faveur d'une haute barrière génétique
 - MAIS : échantillon restant relativement faible, ≠ étude de non-infériorité, suivi sur 48 semaines
- L'étude DOLCE appuie l'efficacité et la sécurité d'un traitement initial par bithérapie DTG/3TC chez les patients VIH-1 naïfs d'ARV fortement immunodéprimé (CD4 < 200/mm³).**



Ivermectin to Control Malaria — A Cluster-Randomized Trial

C. Chaccour,^{1,3} M. Maia,^{4,5} M. Kariuki,⁶ P. Ruiz-Castillo,¹ C. Wanjiku,⁴ L. Kasiwa,⁴
A. Brazeal,⁴ A. Casellas,¹ M. Ngama,⁶ T. Onyango,⁴ E. Elobolobo,⁷ K. Kazungu,⁴

CONTEXTE

Il y a plus de 240 millions de cas de paludisme par an, responsable de 608 000 morts dans le monde en 2022. La lutte anti vectorielle est une mesure importante dans le contrôle de la maladie. Cependant, ces mesures sont d'efficacité limitée avec l'émergence de résistance aux insecticides et l'adaptation des vecteurs. L'ivermectine est un traitement bien toléré, largement utilisé dans des zones d'endémies parasitaires. Cette molécule a une action toxique pouvant tuer le moustique vecteur se nourrissant du sang des personnes sous traitement. L'utilisation à grande échelle d'ivermectine dans une zone de forte endémie du paludisme pourrait être une mesure supplémentaire dans la lutte anti vectorielle.

OBJECTIF

Principal : Déterminer si l'administration d'ivermectine à grande échelle peut faire baisser l'incidence du paludisme dans une zone de forte endémie.

Secondaire : Etudier le profil de sécurité de cette intervention en termes d'effets indésirables.

MÉTHODE

- BOHEMIA est une étude à grande échelle comprenant deux essais menés au Mozambique et au Kenya. Cet article présente les résultats de l'essai au Kenya.
- Design : Essai en ouvert, contrôlé, randomisé en grappes (clusters), entre décembre 2022 et janvier 2023, dans la ville de Kwale. Cluster = zone domestique de 400 mètres de rayon comprenant au moins 35 enfants.
- Critère d'inclusion : Cohorte de sécurité (étude d'effets indésirables) : Homme ou femme non enceinte de plus de 15 kg, non sévèrement malade dans une zone d'étude. Cohorte d'efficacité : Enfant de 5 à 15 ans résidant dans une zone d'étude.
- Randomisation : Stratification des clusters selon le volume de cas et randomisé en 1:1 pour recevoir soit de l'ivermectine, soit de l'albendazole (traitement contrôle sans toxicité pour le moustique)
- Intervention : Le groupe test reçoit une fois par mois 400µg/kg d'ivermectine per os pendant trois mois, d'octobre à décembre. Le groupe contrôle reçoit une dose fixe de 400mg d'albendazole selon le même schéma.
- Critère de jugement principal : Mesure de l'incidence cumulée de paludisme dans la cohorte d'efficacité et la différence des taux d'incidence de paludisme et d'effets indésirables entre les groupes test et contrôle.
- L'analyse des données d'efficacité et de sûreté est réalisée selon le modèle de régression de Poisson.

RÉSULTATS

- 84 clusters randomisés au total. Cohorte de sécurité : Inclusion de 30 436 personnes, 8 973 analysés dans le groupe ivermectine et 10 254 dans le groupe albendazole. Cohorte d'efficacité : Inclusion de 2 871 enfants, 978 analysés dans le groupe ivermectine et 1 010 dans le groupe albendazole. Groupes comparables entre eux dans leurs caractéristiques.
- Efficacité : L'incidence cumulée brute était à 2.20 infections par enfants-années à risque (groupe ivermectine) et à 2.66 infections par enfants-années à risque (groupe albendazole). **Ratio du taux d'incidence ajusté entre les groupes : 0.74% , IC 95% [0.58-0.95], p=0.02.** Résultats cohérents avec les différentes analyses de sensibilité.
- Sécurité : 17 effets indésirables graves rapportés, (9 décès et 7 hospitalisations). Incidence d'effets indésirables sérieux pour 100 traitements administrés à 0.023 (groupe ivermectine) et 0.037 (groupe albendazole). Ratio du taux d'incidence d'effet indésirable grave : 0.63, IC95% [0.21-1.91], p=0.46. Effets indésirables non grave : 2 796 événements signalés, incidence pour 100 traitements administrés de 6.19 (groupe ivermectine) et 3.75 (groupe albendazole). Ratio des taux d'incidence d'effets indésirables non grave : 1.65, IC95% [1.17-2.34], p=0.005, essentiellement fatigue, fièvre, myalgies, vertiges, céphalées, prurit.

DISCUSSION – CONCLUSION

Cette étude montre que l'utilisation de masse d'ivermectine dans des régions endémiques du paludisme peut conduire à une baisse de l'incidence de la maladie. (26% dans cette étude). Le traitement semble sûr, avec peu d'effets indésirables graves, principalement liés à la présence concomitante d'anguillulose ou de filariose lymphatique. Limitations potentielles : Absence d'analyse sur les enfants de moins de 15kg et les femmes enceinte (part conséquente de la population), dose d'ivermectine adaptée au poids qui complique la distribution de masse, essai en ouvert, absence de données d'incidence dans les clusters avant de débiter l'étude. Cette approche serait une mesure supplémentaire efficace dans lutte antivectorielle en plus des mesures existantes (moustiquaire, insecticides, vaccination...) et pourrait également s'intégrer dans des programmes pour traiter à grande échelle des parasitoses tropicales endémiques.

CONTEXTE

Staphylococcus aureus (SA) est la bactérie responsable du plus grand nombre de décès consécutifs à une bactériémie. Les bactériémies à SA nécessitent un traitement i.v. prolongé, exposant les patients à des complications. Le traitement standard repose sur la céfazoline ou la pénicilline M pour les SA sensibles à la méticilline (SAMS), ou par vancomycine ou daptomycine pour les SARM. La dalbavancine, lipoglycopeptide de longue durée d'action (demi-vie de 14 jours), efficace sur les SAMS et les SARM, se présente comme une alternative thérapeutique avec un schéma de 2 injections de 1,5 g à J1 et J8 permettant de couvrir 6 semaines de traitement. Néanmoins, des échecs de traitement de bactériémies à SA compliquées par la dalbavancine ont été rapportés, motivant la réalisation d'une étude évaluant sa sécurité et son efficacité dans cette indication.

OBJECTIF

L'objectif principal est de d'évaluer la supériorité d'efficacité et de sécurité de la dalbavancine par rapport au traitement standard pour le traitement d'une bactériémie compliquée à *Staphylococcus aureus*.

MÉTHODE

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé, de supériorité, en ouvert; multicentrique (22 centres aux USA et un au Canada), incluant les patients d'avril 2021 à décembre 2023 en prospectif avec un suivi de 70 jours (ou 180 jours en cas d'atteinte osseuse). L'évaluation est réalisée en intention de traiter.

Inclusion : patients ≥ 18 ans, avec bactériémie compliquée à SA, sous antibiothérapie depuis au moins 72 heures et au maximum 10 jours, après négativation des hémocultures.

Exclusion : Infection neuroméningée, endocardite du cœur gauche ou abcès périvalvulaire suspecté ou avéré, infection plurimicrobienne, insuffisance hépatique, immunodépression sévère, matériel cardiaque étranger ou prothèse intravasculaire ou extravasculaire non explantable, traitement par dalbavancine dans les 2 derniers mois, infection à un SA résistant à la dalbavancine et femmes enceintes ou allaitantes.

Randomisation en 1:1 : administration d'1,5g de Dalbavancine à J1 et J8 de la randomisation ou traitement standard intraveineux pour 4 à 8 semaines.

Critère de jugement principal : défini par une hiérarchisation des issues thérapeutiques favorables (DOOR : Desirability of outcome ranking) attesté par un comité indépendant de 4 infectiologues en fonction du succès thérapeutique, des complications infectieuses et médicamenteuses, de la mortalité et de la qualité de vie sous traitement; les données sont analysés selon un test de Wilcoxon Mann-Whitney.

Critères secondaires : efficacité clinique (composite : échec thérapeutique, complications infectieuses, décès) et sécurité.

RÉSULTATS

200 patients ont été randomisés: 100 dans chaque groupe (dalba/SOC). Les critères du DOOR ont été évalués. Tout résultat manquant était considéré comme un échec thérapeutique, soit évaluer en intention de traiter. 67% des patients présentaient une bactériémie à SAMS, 33 % à SARM. Pas de différences significatives entre les groupes.

Concernant l'objectif principal, il n'y avait pas de supériorité de la dalbavancine: la probabilité que le traitement soit mieux par dalbavancine est de 47,7% avec IC95% (39,8 – 55,7%).

Concernant les objectifs secondaires:

- Concernant l'efficacité clinique: il n'y a pas de différence significative (IC95% (-11,5 – 13,5%)) ce qui permet de conclure à l'absence de non-infériorité statistique de la dalbavancine. Néanmoins, il y a près de 3 fois plus de récurrence dans le groupe dalbavancine pour les patients ayant une ostéomyélite associée (20,0% dans le groupe dalbavancine contre 7,0% dans le groupe standard).
- Concernant la sécurité : les événements indésirables graves sont fréquents et comparables dans les deux groupes (40,0% dans le groupe dalbavancine, 34% dans le groupe standard).

DISCUSSION – CONCLUSION

Pour les patients présentant une bactériémie compliquée à SA qui ont négativé leurs hémocultures, la dalbavancine n'est pas supérieure au traitement standard selon le critère de jugement principal. Il faudrait néanmoins réaliser des analyses approfondies concernant l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi, notamment pour l'utilisation de la dalbavancine dans les bactériémies compliquées d'infections ostéo-médullaires.

CONTEXTE

Les bactériémies sont des infections fréquentes, grevées d'une mortalité importante, estimée entre 10 et 15%. Il a été proposé que le délai de positivisation des hémocultures, reflet de la charge bactérienne, puisse être associé à une sévérité accrue de l'infection. Les résultats des études publiées dans la littérature à ce sujet sont toutefois discordants.

OBJECTIF

Déterminer la valeur pronostique du délai de positivisation des hémocultures.

MÉTHODE

Type d'étude : Étude observationnelle rétrospective, multicentrique (5 hôpitaux de la région de Skåne), du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2023.

Critères d'inclusion : Patients hospitalisés dans un hôpital de la région de Skåne, ayant présentés au moins une hémoculture positive durant la période d'intérêt.

Critères d'exclusion : Hémoculture réalisée dans un hôpital ne disposant pas d'automate d'incubation sur site, hémoculture positive sur un flacon unique à une bactérie commensale de la peau considérée comme contaminante, délai de positivisation de l'hémoculture non disponible, hémocultures négatives.

Critère de jugement principal : Mortalité toutes causes à 30 jours.

Critères de jugement secondaires : Critère composite associant mortalité ou transfert en réanimation à 30 jours, marqueurs cliniques et biologiques de sévérité : bilirubine, créatinine, CRP, lactate, confusion, score NEWS, plaquettes, PCT, battements cardiaques par minute, fréquence respiratoire, PAS, SpO₂, température corporelle,

Analyse statistique : Régression logistique sur la base d'un modèle d'association non linéaire de spline cubique restreinte entre le critère de jugement et le délai de positivisation de l'hémoculture

Le J0 était considéré comme le jour de prélèvement du premier flacon d'hémoculture positif à une bactérie non contaminante. Les nouveaux flacons positifs entre J1 et J30 étaient écartés de l'analyse. Si plusieurs flacons d'hémocultures prélevés à J0 étaient positifs, seul le flacon avec le délai de positivisation le plus court était retenu pour l'analyse. Les hémocultures étaient polymicrobiennes si plusieurs espèces étaient mise en évidence sur les flacons prélevés au J0.

RÉSULTATS

Population : Parmi les **260 012** flacons d'hémocultures screenées, **12 585** flacons d'hémocultures positifs sont retenus pour l'analyse, après application des critères d'exclusion, concernant **11 227** patients différents. Parmi les 12 585 épisodes infectieux, 57% concernaient des hommes, avec un âge moyen au J0 de 74,0 ans. 7,9% concernaient des patients immunodéprimés, avec de nombreuses comorbidités, notamment 42% avaient un antécédent de cardiopathie, 29% de cancer solide ou hématologique, 28% un diabète, et 39% des patients avaient un score de Charlson supérieur à 3. Enfin, 16% des épisodes infectieux étaient considérés nosocomiaux, et 32% des patients avaient été hospitalisé récemment avant l'épisode infectieux d'intérêt. Le statut vital à 30 jours était connu pour 12 424 épisodes, soit 99%.

Microbiologie : 37,6% des hémocultures étaient positives à entérobactérie, 13,1% à *Staphylococcus aureus*, 7,6 à *Staphylococcus hors aureus*, 5,4% à *Streptococcus beta-hémolytique*, 5,0% à *Streptococcus alpha-hémolytique*, 3,8% à *Enterococcus spp.*, 3,0% à *Streptococcus pneumoniae*, et 12,6 à une autre espèce

Résultats : La mortalité toutes causes à 30 jours était de 14,4%, soit 1787 épisodes infectieux sur 12 424. Le délai médian de positivisation des hémocultures était de 12,1 heures (9,7-17,7).

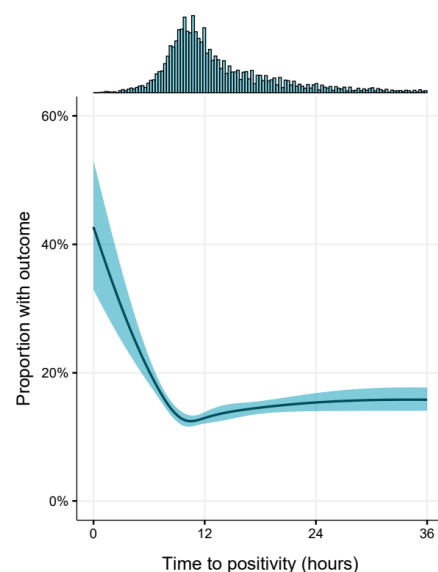


Figure 1

RÉSULTATS

Un délai de positivité d'hémoculture plus court était associé de façon significative à la mortalité, en suivant un modèle mathématique non-linéaire (spline cubique restreinte) ($p < 0,001$), avec un point d'inflexion à 10h. (figure 1).

L'association entre délai de positivité court et le critère composite mortalité ou transfert en réanimation suivait également un modèle non-linéaire similaire.

L'analyse en sous groupe (figure 2) en fonction de la bactérie mise en évidence montrait également une association similaire en cas d'hémoculture positive à streptocoque bêta-hémolytique, pneumocoque, entérobactérie et les staphylocoque doré et bactériémie polymicrobienne, avec un point d'inflexion également à 10h.

Il n'existait pas d'association statistique entre mortalité et délai de positivité pour les autres sous groupes.

Une association statistique similaire était également mise en évidence de façon significative entre délai de positivité court et les marqueurs clinicobiologiques étudiés (cf méthode).

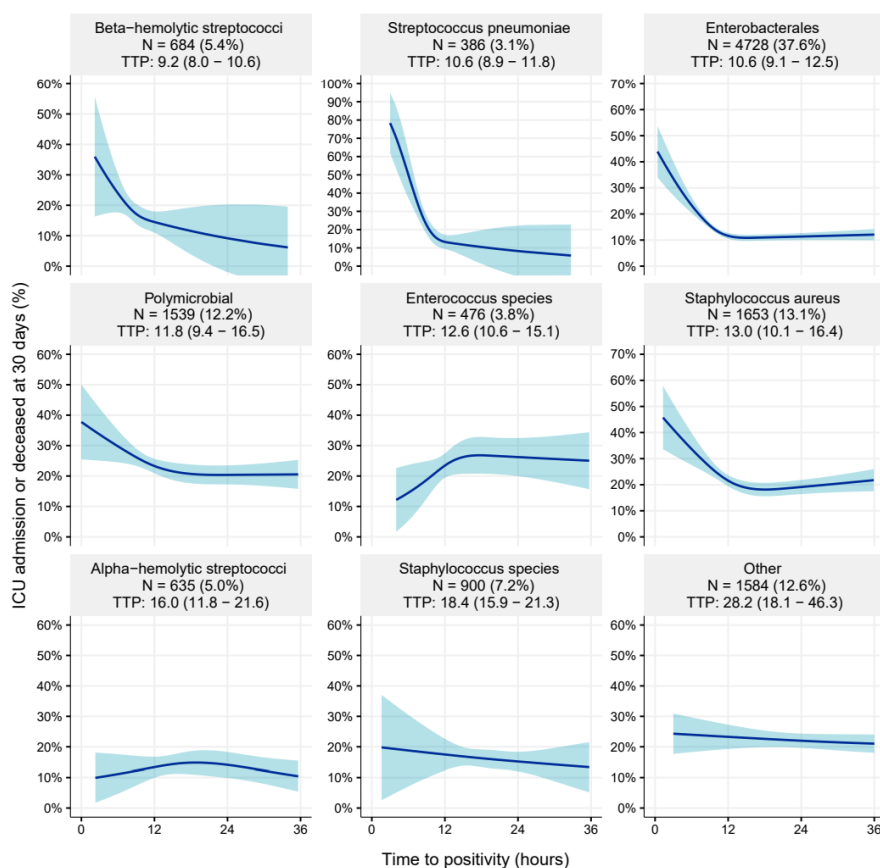


Figure 2

DISCUSSION – CONCLUSION

Limites : Caractère rétrospectif de l'étude, pas d'analyse en sous groupe pour certaines espèces d'intérêt (notamment *Pseudomonas aeruginosa*), faibles effectifs relatifs pour les délais de positivité extrêmes, exclusion des centres hospitaliers sans automate sur site pouvant correspondre à des centres avec recrutement de patients aux profils moins sévères pouvant entraîner un biais de sélection.

Avantages : Etude multicentrique de grande envergure avec effectifs importants, modèle mathématique nouveau dans le sujet étudié, critères de jugement objectifs et cliniquement pertinents

Cette étude met en évidence une association entre un délai de positivité des hémocultures court et la sévérité de l'infection au travers d'une mortalité plus importante.

Cette association avait déjà été suspectée par le passé, mais les données publiées dans la littérature restaient contradictoires, ce que les auteurs expliquent par la potentielle inadaptation des modèles mathématiques utilisés dans ces différentes études, qui étaient adaptées à une éventuelle association linéaire.

L'association entre délai de positivité court, reflet d'un inoculum bactérien plus important, et mortalité, est ici montrée dans l'analyse en sous groupe pour les espèces bactériennes à temps de doublement court (*Staphylococcus*, entérobactéries...).

La tendance non significative entre temps de positivité court et mortalité moindre pour *Enterococcus* spp. a déjà été montrée dans la littérature, sans que les auteurs n'avancent d'explication probable.

Au total, cette étude identifie le délai de positivité des hémocultures comme facteur pronostic important des bactériémies, en suggérant un seuil à 10h.