

Maladies infectieuses

Dre AUDE NGUYEN^a, Pre KLARA POSFAY-BARBE^b, Dre GÉRALDINE BLANCHARD-ROHNER^c, Dre HÉLÈNE BUVELOT^a, Dre CHRISTIANE EBERHARDT^d, Pr BENEDIKT HUTTNER^a, Pr FRANCESCO NEGRO^e, Dr TRUONG-THANH PHAM^{a,f}, Dr MANUEL SCHIBLER^{a,h}, Dre PAULINE VETTER^{a,g}, Dre NOÉMIE WAGNER^b, Dre MARIE-CÉLINE ZANELLA^a, Dre FRÉDÉRIQUE JACQUÉRIOZⁱ et Dre ANGELA HUTTNER^{a,d,j}

Rev Med Suisse 2021; 17: 42-9

Que dire des nouveautés en maladies infectieuses en 2020? L'année a été marquée évidemment par la pandémie du Covid-19, motivant une revue dans cet article, des connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 et de sa prise en charge. Les résultats du projet suisse PIRATE ont montré une non-infériorité pour les bactériémies Gram négatif entre une antibiothérapie de 7 jours ou guidée par la CRP face à une durée de 14 jours. Une étude mongolienne n'a pas permis de montrer le bénéfice d'une substitution en vitamine D chez les enfants sur l'incidence de la tuberculose. Le baloxavir, un nouvel antiviral contre la grippe, a été approuvé par Swissmedic. Et enfin, des nouvelles recommandations américaines sur le monitoring thérapeutique de la vancomycine et sur le dépistage universel de l'hépatite C ont été publiées.

Infectious diseases

What's new in infectious diseases in 2020? This year has been marked by the COVID-19 pandemic, prompting a review of the current knowledge on SARS-CoV-2 and its management in this article. The results of the Swiss project «PIRATE» indicate non-inferiority between CRP-guided antibiotic durations or fixed 7-day durations and 14-day durations for Gram-negative bacteremia. A Mongolian study did not show any benefit of vitamin D substitution in protecting children from tuberculosis. Baloxavir, a new antiviral against the flu, has been approved by Swissmedic. Finally, new American recommendations for therapeutic monitoring of vancomycin and universal screening for hepatitis C virus have been published.

INFECTION À SARS-COV-2

La pandémie du Covid-19 liée au SARS-CoV2 représente la plus grande urgence sanitaire du XXI^e siècle, avec plus de 37 millions d'infections et 1 million de décès, 10 mois à peine après la découverte des premières pneumonies dans la ville chinoise de Wuhan en décembre 2019.¹ Les Amériques, l'Asie du Sud-Est et l'Europe demeurent les régions les plus touchées avec 91% des infections récentes au niveau mondial, et pour les décès, les Amériques arrivent en tête avec 55%, suivies de

l'Europe avec 23%. Le plus grand pourcentage d'infections est reporté dans les tranches d'âge de 25 à 39 ans et 50% des personnes diagnostiquées ont entre 25 et 64 ans. Parmi les cas confirmés symptomatiques, on retrouve une prévalence plus élevée d'hommes.² Les personnes de tout âge sont susceptibles à l'infection et à la maladie; cependant, le risque d'une maladie sévère augmente considérablement au-dessus de 60 ans, chez les personnes présentant des conditions médicales chroniques et ceux qui vivent dans des établissements médico-sociaux.³ Une grande étude américaine sur 1,3 million de cas confirmés a montré que les personnes avec une maladie chronique présentaient un risque 12 fois plus élevé de mourir et 6 fois plus élevé d'être hospitalisées.⁴ Les personnes âgées de 65 ans et plus comptabilisent 75% des décès.¹ Le taux de létalité varie selon les études et les populations. Dans les pays où la stratégie de dépistage est extensive (par exemple Corée du Sud), le taux de létalité globale varie de 1,6% et s'approche du taux estimé de létalité par infection. En revanche, dans les pays plus restrictifs dans leur stratégie de dépistage (par exemple Italie), le taux de létalité globale est fortement surestimé (13,8%). Cette différence est d'autant plus marquée dans les tranches d'âge les plus élevées avec 1,4% de mortalité versus 10,8% pour les 60 à 69 ans, 6,7 versus 26,6% pour les 70 à 79 ans et 21 versus 34,6% pour les plus de 80 ans.⁵

PATHOGENÈSE

SARS-CoV-2 est un betacoronavirus à acide ribonucléique (ARN) simple brin enveloppé, appartenant au même genre que les virus humains OC43 et HKU1, par exemple, à l'origine de refroidissements simples.⁶ La structure du SARS-CoV-2 comprend un nucléocapside avec ARN viral, ayant une enveloppe avec des protéines de matrice et présentant des protéines à la surface.⁶ La protéine de surface (S pour spike) a un aspect de couronne en microscopie électronique. Elle contient le « Receptor-Binding Domain » (RBD),⁷ permettant au virus de se lier au récepteur Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine),⁸ un récepteur ubiquitaire retrouvé dans de multiples organes.⁹ Une infection des voies respiratoires va initier une réponse inflammatoire locale puis systémique, permettant soit d'éliminer le virus de manière asymptomatique – voire paucisymptomatique, soit d'induire une réponse systémique puissante. Dans les cas sévères, on observe par exemple une diminution initiale de la réponse immunitaire de type interféron de type I^{10,11} et une augmentation de la production de facteurs inflammatoires tels que le TNF- α et de l'interleukine 6 (IL-6).⁷ Néanmoins, on observe une réponse des cellules T dans les cas légers comme sévères. Pour les cellules T, CD4⁺ et CD8⁺, (cluster de différenciation 4 et 8) cette réponse est dirigée contre toutes les protéines virales et persiste après l'infection.^{12,13} À titre

^aService des maladies infectieuses, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bUnité d'infectiologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^cUnité d'immunologie-vaccinologie pédiatrique, Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^dCentre de vaccinologie et Service de pédiatrie générale, Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent, HUG, 1211 Genève 14, ^eService de gastroentérologie et hépatologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^fService de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, Département de chirurgie, HUG, 1211 Genève 14, ^gCentre des maladies virales émergentes, HUG, 1211 Genève 14, ^hLaboratoire de virologie, HUG, 1211 Genève 14, ⁱService de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^jCentre de recherche clinique, HUG, 1211 Genève 14 aude.nguyen@hcuge.ch

de comparaison, les cellules T mémoires antinucléocapside peuvent être détectées 17 ans après l'infection au SARS-CoV-1.¹⁴ Concernant la réponse humorale, des anticorps dirigés contre la protéine spike sont présents dans plus de 90% des cas symptomatiques après 2 à 3 semaines.¹⁵ La séropositivité et la capacité de neutralisation persistent jusqu'à 3 mois au moins.¹⁶

Manifestations cliniques

Si l'infection au SARS-CoV-2 peut rester asymptomatique ou passer inaperçue dans environ 15% des cas,¹⁷ la majorité des adultes infectés développe des symptômes respiratoires qui se manifestent soit par une clinique d'infection des voies respiratoires supérieures (IVRS), soit par une pneumonie.

Ainsi, plus de la moitié des patients rapportent un syndrome pseudogrippal avec céphalées, toux, rhinorrhée, asthénie, myalgies, ou encore odynodysphagie.¹⁸ Une anosmie ainsi qu'une agueusie, bien que non spécifiques de Covid-19 puisqu'elles peuvent se rencontrer après toute infection virale respiratoire, sont décrites chez plus de 50% des patients¹⁹ et signalent la maladie en période d'épidémie. La fièvre est présente dans un peu moins de la moitié des cas. Lorsqu'elle est associée à une dyspnée, elle semble être un facteur de mauvaise évolution et de risque pour une hospitalisation.

Moins de 1% des personnes infectées développe une maladie sévère nécessitant une hospitalisation, majoritairement pour une insuffisance respiratoire, dont 5% seront hospitalisés aux soins intensifs.²⁰

Outre les symptômes respiratoires qui doivent faire mener à la réalisation d'un test diagnostique (Reverse Transcriptase (RT)-PCR sur frottis naso- ou oropharyngé, la sérologie ne se positivant qu'à partir de 1 à 3 semaines après le début des symptômes), les troubles gastro-intestinaux sont fréquents (jusqu'à 40% des cas)²¹ et peuvent être, rarement, la seule manifestation de l'infection. Les entérocytes sont susceptibles à l'infection par le SARS-CoV-2²² et de l'ARN viral peut être retrouvé en grande quantité dans les selles,²³ bien que les tentatives de culture se révèlent généralement infructueuses, remettant en question une possible transmission orofécale.

Plus rarement, des atteintes cutanées de type de rash maculopapulaire exanthématique ou morbiliforme, urticaire généralisée ou engelures peuvent accompagner la maladie ou la révéler.²⁴

Les manifestations neurologiques suite à l'infection incluent des troubles peu spécifiques tels qu'un syndrome confusionnel, des accidents vasculaires cérébraux et des encéphalites, mais la preuve microbiologique d'invasion virale directe cérébrale manque pour l'instant.²⁵ Les pathologies neurologiques immunomédiées, à type de syndrome de Guillain-Barré ou de myélite transverse, sont elles aussi bien documentées après une infection au SARS-CoV-2.

De même, des complications cardiovasculaires, à type de myocardite, d'arythmie, de décompensation cardiaque, sont associées à une pathologie plus sévère.²⁶ Par ailleurs, la phase aiguë des formes sévères de Covid-19 est associée à un état hypercoagulable, possiblement secondaire à des lésions endothéliales; de ce fait, l'incidence des thromboses et de leurs

complications est élevée,²⁷ motivant la prescription chez tous les patients hospitalisés d'une prophylaxie antithrombotique.

Enfin, les enfants sont généralement beaucoup moins touchés que les adultes en nombre et en sévérité, puisqu'ils représentent moins de 2 à 8% des cas (avec le bémol d'un dépistage faible dans cette population). Une grande partie des enfants sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques.²⁸⁻³¹ Par ailleurs, il semblerait qu'ils participent peu à la dynamique de transmission.³² Leur charge virale est cependant similaire à celle des adultes, ce qui suggère qu'ils peuvent aussi transmettre le virus.³³ Une partie importante des enfants présente de la fièvre (47-65%) et/ou de la toux (37-60%), 22% des symptômes gastro-intestinaux, dont 7% sans symptômes respiratoires associés, 16 à 20% restent complètement asymptomatiques.³⁴⁻³⁶ Une petite proportion d'enfants développe une maladie plus sévère, mais la létalité reste très rare (< 1%). Les facteurs associés à une hospitalisation aux soins intensifs sont l'âge < 1 an, le sexe masculin, une pneumonie à l'admission et la présence d'une comorbidité.³⁴

Un faible nombre d'enfants présente une réaction inflammatoire post-Covid-19, nommée «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children» (MIS-C) ou «Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with Covid-19» (PIMS-TS), dont la définition par l'OMS³⁷ inclut une fièvre persistante (≥ 3 jours), non expliquée par d'autres causes, associée à une inflammation systémique marquée et un lien temporel avec le Covid-19. Lors de PIMS/MIS-C, la majorité des enfants sont testés négatifs par RT-PCR pour le SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasopharyngés, mais 80 à 100% des enfants ont une sérologie positive, faisant suspecter une dysrégulation de la réponse immunitaire au SARS-CoV-2, suite à une infection ou exposition passée.³⁸⁻⁴¹ Les présentations cliniques incluent un état de choc avec des signes d'hypotension avec mauvaise perfusion liée à une dysfonction myocardique sévère, des symptômes abdominaux aigus pouvant mimer une appendicite, des symptômes neurologiques, tels que raideur nucale, trouble de l'état de conscience, léthargie, et certaines caractéristiques évoquant une maladie de Kawasaki, un syndrome de choc toxique ou un syndrome d'activation macrophagique. Ces symptômes progressent parfois rapidement en dysfonction multiorganique, nécessitant une prise en charge précoce en unité de soins intensifs et des traitements immunomodulateurs. Au niveau biologique, on retrouve un syndrome hyperinflammatoire intense avec lymphopénie, neutrophilie, anémie, hypoalbuminémie, augmentation des D-dimères, des troponines, du Pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP), de la ferritine, et de la CRP. Bien que le PIMS/MIS-C semble rester rare, l'état des enfants peut se détériorer rapidement s'ils ne sont pas évalués et rapidement pris en charge. Des contrôles échocardiographiques devront être réalisés régulièrement au cours de l'hospitalisation et durant la convalescence étant donné le risque d'apparition d'anévrisme coronarien.³⁶

Prévention

La prévention de l'infection Covid-19 passe par des mesures de protection telles que le port du masque généralisé, l'hygiène des mains et la distance physique permettant de réduire la transmission par les gouttelettes.

En complément, une stratégie de dépistage intensive vise les personnes en début d'infection (lorsque leur charge virale est élevée) pour permettre de stopper les chaînes de transmission et limiter la propagation de l'épidémie. Les patients infectés doivent respecter un isolement généralement de 10 à 14 jours. Cette durée peut être prolongée chez les patients sévèrement malades ou immunosupprimés. Les contacts étroits sont placés en quarantaine pour la durée de la période d'incubation (10 jours en Suisse) et testés en cas d'apparition de symptômes.

Du point de vue de santé publique, la réponse à la pandémie de Covid-19 présente des défis sans précédent de par la proportion de personnes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, la transmission en tout début d'infection indépendamment de la sévérité des symptômes, la menace de pénurie de tests diagnostiques et l'absence d'interventions biologiques effectives à ce jour.

Des traitements à titre de chimioprophylaxies administrées très tôt après le contagement restent pour l'heure peu probants.⁴²

De nombreux vaccins sont en cours de développement. Si 28 d'entre eux ont déjà atteint des études de phase III, une future administration à large échelle nécessitera de solides données de sécurité et d'efficacité ainsi qu'une production de masse. Leur disponibilité sur le marché n'est pas attendue avant mi-2021 dans le meilleur des cas.

PRISE EN CHARGE DU COVID-19

La prise en charge du Covid-19 repose sur les soins symptomatiques (oxygénothérapie notamment) et de réanimation. La Société suisse d'infectiologie (SSI) et l'OMS ont émis des recommandations concernant l'utilisation des traitements spécifiques antiviraux et immunomodulateurs (**tableau 1**, www.ssi.guidelines.ch). Un traitement spécifique est envisagé chez les patients hospitalisés avec une infection des voies respiratoires inférieures (pneumonie hypoxémiante) microbiologiquement prouvée au SARS-CoV-2 sur un spécimen respiratoire ou suspectée sur la base de la clinique et/ou radiologie.⁴³

Traitements antiviraux et immunomodulateurs

Corticostéroïdes

La réponse immunitaire de l'hôte jouant un rôle clé dans les effets pathophysiologiques du SARS-CoV-2, des inhibiteurs des cascades pro-inflammatoires comme les corticostéroïdes sont utilisés dans les formes sévères de Covid-19. L'évidence concernant le bénéfice des corticostéroïdes repose essentiellement sur les résultats de l'essai RECOVERY.⁴⁴ Une revue vivante et méta-analyse en réseau a montré que comparativement au standard de soins, les corticostéroïdes pourraient réduire la mortalité à 28 jours (différence de risque de -31 décès/1000 patients, intervalle crédible à 95%: de -55 à -5, certitude modérée), le besoin de ventilation mécanique (-28 cas/1000 patients, de -45 à -9, certitude modérée)⁴⁵ et la durée d'hospitalisation (différence moyenne de -1 jour, de -1,4 à -0,6 jour, certitude modérée). Il existerait un bénéfice sur la réduction de mortalité chez les patients atteints de Covid-19 sévère et critique (classification de l'OMS).⁴⁶ Ainsi, l'OMS a émis (septembre 2020) une recommandation forte

en faveur de l'utilisation de dexaméthasone pour le traitement des cas de Covid-19 sévères et critiques^{46,47} (**tableau 1**). La dexaméthasone est la molécule de choix mais des molécules alternatives sont possibles en équivalent-dose (prednisone, méthylprednisolone, hydrocortisone).⁴⁶ Ce traitement ne devrait pas être administré aux patients sans besoin d'oxygène en ambulatoire dans la première phase de la maladie, en raison d'une possible promotion de la réplication virale à ce stade et son effet négatif sur la mortalité (**tableau 1**).

Remdésivir

Le remdésivir est une prodrogue d'un antiviral à large spectre, analogue nucléosidique, dont l'efficacité dans le Covid-19 a été évaluée dans plusieurs études randomisées et contrôlées. Deux essais randomisés ont évalué son efficacité pour le traitement de SARS-CoV-2.^{48,49} Administré par voie intraveineuse pour une durée de 5 jours, son impact sur la mortalité, le besoin de ventilation mécanique et la durée d'hospitalisation n'a pas été significativement démontré, mais il pourrait permettre de diminuer la durée des symptômes (-2,6 jours, de -4,3 à -0,6 jour, certitude modérée).^{50,45} Aucun effet n'a par ailleurs été démontré sur la charge virale dans une petite étude réalisée en Chine.⁴⁹ De ce fait, l'OMS a émis une recommandation faible concernant son utilisation pour les patients oxygénodépendants mais non ventilés mécaniquement.⁵¹ Son utilisation est autorisée en Suisse dans le cadre d'une administration temporaire d'un médicament, répondant à des critères précis (**tableau 1**). La limitation des stocks, le coût du traitement (> 2000 dollars par traitement aux États-Unis) et l'impact modéré comparé aux corticostéroïdes sont des freins majeurs à son utilisation.

Autres traitements (tocilizumab, plasma convalescent)

Le tocilizumab est un traitement approuvé surtout pour le traitement de certaines maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde. C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL-6 qui inhibe la cascade pro-inflammatoire de l'IL-6 en se liant à son récepteur. Alors que des études observationnelles avaient suggéré une efficacité dans les cas de Covid-19, la preuve de son efficacité et de son innocuité n'a pas été établie dans des études randomisées et contrôlées. Les résultats de l'essai randomisé et contrôlé COVACTA (NCT04320615) conduit par le producteur de tocilizumab n'ont pas été publiés mais le communiqué de presse révèle l'absence de supériorité par rapport au standard de soins en termes d'amélioration clinique, mortalité et besoin de ventilation mécanique à 28 jours.

L'évidence concernant l'utilisation du plasma convalescent est limitée et repose essentiellement sur des séries de cas qui montreraient des issues favorables chez des cas sévères.^{52,53} Une étude randomisée n'a pu démontrer d'efficacité en comparaison avec le standard de soins dans des cas sévères.⁵⁴ Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables sévères. Comme d'autres traitements potentiels, l'utilisation de plasma convalescent a été hautement politisée, comme l'atteste l'autorisation d'utilisation d'urgence de l'Agence des médicaments américaine, décision fortement critiquée par certains experts.

Traitements candidats écartés

Durant la phase initiale de la pandémie et la situation de crise sanitaire, certaines molécules ont été identifiées comme

TABLEAU 1 **Prise en charge du Covid-19**

Principaux traitements antiviraux et immunomodulateurs dans la prise en charge du Covid-19 et recommandations en faveur ou en défaveur de leur utilisation.^{43,45,47}
CAVE: Vu la progression rapide des connaissances et des recommandations concernant le Covid-19, il convient de vérifier les dernières recommandations en ligne (site internet SSI⁸⁶ et OMS⁸⁷).

^aDéfinitions de l'OMS des cas de Covid-19 sévères et critiques. Cas sévères: saturation < 90% en air ambiant, fréquence respiratoire > 30/min (adultes) ou augmentée (enfants), signes de détresse respiratoire sévère. Cas critiques: nécessitent des soins intensifs, syndrome de détresse respiratoire aigu, sepsis, choc septique.

^bLa force de la recommandation et le degré de certitude ne sont pas toujours explicites dans la SSI.

^cOFSP: critères de suspicion, de prélèvement d'échantillons et de déclaration.⁸⁸

^dPas de recommandation spécifique de l'OMS. Arrêt des bras d'études avec lopinavir/ritonavir.

ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation; OFSP: Office fédéral de la santé publique; SSI: Société suisse d'infectiologie; SSMI: Société suisse de médecine intensive; SSMIG: Société suisse de médecine interne générale; eGFR: taux de filtration glomérulaire estimé.

Traitements	Recommandations	Indication	Contre-indications	Posologie et durée
Dexaméthasone (corticostéroïdes) ou autres stéroïdes en équivalent-dose (effet de classe)	• OMS: forte en faveur Degré de certitude d'évidence modéré	• Cas Covid-19 sévères et critiques ^a	• Ne pas donner en l'absence d'hypoxémie ou dans la phase précoce de la maladie	• 6 mg/jour PO ou IV pendant max 10 jours ou équivalent-dose de prednisone, méthylprednisone, hydrocortisone
	• SSI ^b	• Patients nécessitant oxygénothérapie ou ventilation mécanique, avec détérioration clinique rapide ou avec état inflammatoire sévère, ET durée de symptômes ≥ 7 jours		
Remdésivir	• OMS: faible en faveur Degré de certitude d'évidence faible	• Cas Covid-19 sévères ^a	• Élévation des transaminases ≥ 5 × la norme • Insuffisance rénale (eGFR < 30 ml/min) • Cas pédiatriques	• 200 mg dose de charge puis 100 mg/jour IV pendant 5 jours
	• SSI, OFSP, SSMI, SSMIG ^b	• Infection à SARS-CoV-2 ET pneumonie radiologiquement confirmée ET avec indication à une oxygénothérapie (mais sans ventilation mécanique ou ECMO) (critères de définition de cas selon l'OFSP ^c)		
Tocilizumab	• OMS: pas de recommandation			
	• SSI ^b	• Patients avec tempête cytokinique	• Infections bactériennes et fongiques non contrôlées	• 8 mg/kg (max 800 mg) • Considérer une 2 ^e dose en cas de détérioration clinique
Plasma convalescent	• OMS: pas de recommandation			
	• SSI ^b : pas de recommandation			
(Hydroxy-)chloroquine	• OMS: non recommandé			
	• SSI ^b : non recommandé			
Lopinavir/ritonavir	• OMS ^d			
	• SSI ^b : non recommandé			

traitements potentiels en présence de données préliminaires très limitées. Les résultats des analyses intermédiaires puis finales de grands essais randomisés, comme l'étude RECOVERY,^{55,56} ont démontré que l'hydroxychloroquine n'est pas associée à de meilleures issues que le standard de soins et des signaux de risque, notamment, des effets indésirables cardiaques ont été rapportés.^{57,58} L'hydroxychloroquine ne réduirait pas la mortalité, ni le besoin de ventilation mécanique,⁴⁵ et son utilisation n'est pas recommandée.⁴³ De même, en l'absence de preuve de bénéfice sur l'amélioration clinique ou la mortalité, le lopinavir/ritonavir n'est pas recommandé.^{43,59}

En résumé, l'expérience des premiers mois de la pandémie montre clairement qu'il n'y a pas d'alternative à la réalisation

de grands essais randomisés multicentriques pour investiguer la véritable efficacité des traitements potentiels et qu'il faut se méfier des résultats d'études observationnelles ou avec un nombre insuffisant de participants.

Antibiotiques

Les co-infections et surinfections bactériennes sont peu fréquentes (environ 7% des patients) et touchent davantage les cas sévères (souvent sous forme d'infections nosocomiales).⁶⁰ Une approche pragmatique concernant l'utilisation des antibiotiques a été proposée,⁶¹ avec prescription de ceux-ci dans les cas les plus sévères, pour des durées courtes et avec réévaluation régulière de l'indication à la poursuite. L'utilité

des biomarqueurs et de l'imagerie pour distinguer les patients qui potentiellement bénéficient d'un traitement antibiotique est incertaine et des études prospectives sont nécessaires (tableau 1).

THÉRAPIE ANTIBIOTIQUE INDIVIDUALISÉE, GUIDÉE PAR LA CRP?

Face à l'émergence de résistance antibiotique, des interventions telles qu'une durée raccourcie d'antibiothérapie sont encore à évaluer. Des durées d'antibiothérapies prolongées sont associées à l'émergence de résistance et majorent le risque d'effets secondaires. Une étude randomisée multicentrique,⁶² réalisée en Suisse (Genève, Lausanne, Saint-Gall) entre avril 2017 et mai 2019, a comparé de manière randomisée, chez les patients diagnostiqués d'une bactériémie non compliquée à germe à Gram négatif, 3 durées d'antibiothérapies, soit une durée fixe de 7 jours, 14 jours ou guidée par la CRP avec un arrêt lors d'une diminution de 75%. Les patients immunosupprimés ou avec des infections compliquées (abcès par exemple) ont été exclus. L'issue primaire était le taux d'échec clinique à 30 jours (récidive de la bactériémie, complication locale ou à distance, reprise de l'antibiothérapie ou décès). Parmi les 504 patients randomisés, 493 (98%) ont complété le suivi à 30 jours, 448 (89%) à 90 jours. La durée médiane d'antibiotiques dans le groupe CRP était de 7 jours. À 30 jours, 2,4% des patients dans le groupe CRP ont eu un échec clinique, 6,6 et 5,5% respectivement dans les groupes de 7 et 14 jours. Une thérapie guidée par la CRP ou de 7 jours est en conclusion non inférieure à 14 jours. À noter une interprétation cependant limitée étant donné le nombre d'échecs cliniques bas.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE THÉRAPEUTIQUE DES TAUX DE VANCOMYCINE

Après les premières recommandations sur la surveillance des taux thérapeutiques de vancomycine, publiées en 2009,⁶³ une révision a été élaborée en 2020 par un groupe d'experts américains sur la base d'une revue de toutes les données pertinentes et peer-reviewed publiées entre 1958 et 2019 sur les caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la vancomycine dans les infections sévères à staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SARM).⁶⁴

Les recommandations de 2009 proposaient d'utiliser les taux résiduels (entre 15 et 20 mg/l) comme approximation du rapport aire sous la courbe (Area Under the Curve (AUC)) sur concentration minimale inhibitrice (Minimum Inhibitory Concentration (MIC)), soit AUC/MIC. Désormais, en cas d'infection sévère à SARM, un rapport AUC/MIC entre 400 et 600 est recommandé afin d'assurer une efficacité clinique et de diminuer le risque de néphrotoxicité (A-II). Il n'est donc plus recommandé de faire une surveillance du taux résiduel. Les valeurs d'AUC/MIC représentent une méthode plus précise et optimale d'adapter le dosage de la vancomycine (A-II). En revanche, dans les infections non sévères à SARM ou impliquant d'autres pathogènes, il n'existe actuellement pas assez de données pour favoriser cette approche par rapport aux taux résiduels.

Ces nouvelles recommandations ont l'avantage de fournir en 24 à 48 heures des informations sur l'efficacité et la toxicité du traitement par vancomycine. Toutefois, la mesure du rapport AUC/MIC nécessite: 1) 2 prises de sang (dosage de la vancomycine au taux pic et au taux résiduel); 2) de connaître la MIC pour la vancomycine du SARM, et 3) la formation d'un personnel spécialisé avec des ressources informatiques pouvant intégrer des logiciels de calculs automatisés – qui sont payants – aux dossiers médicaux électroniques préexistants. Cela entraîne une augmentation des coûts.

L'implémentation de ces nouvelles mesures nous semble au final difficilement réalisable dans tous les laboratoires et peu utile dans notre pratique quotidienne. Le nombre d'infections invasives (mais pas forcément sévères) à SARM en Suisse est faible (environ 3,5% des infections invasives recensées en 2019 (www.anresis.ch)) et ces recommandations ne sont pas applicables aux infections non sévères à SARM ou aux autres bactéries nécessitant un traitement par vancomycine.

RÔLE DE LA SUBSTITUTION EN VITAMINE D POUR PRÉVENIR LA TUBERCULOSE CHEZ L'ENFANT

Depuis deux décennies, la vitamine D (25(OH)D) suscite un intérêt grandissant, non seulement pour son action dans le métabolisme ostéo-articulaire, mais aussi pour son implication dans la prévention d'autres pathologies (diabète, maladies autoimmunes, cardiovasculaires, etc.).

La vitamine D joue un rôle immunomodulateur et est impliquée dans la réponse innée et adaptative.⁶⁵ Plusieurs travaux se sont intéressés au lien entre les infections respiratoires et le taux de 25(OH)D montrant un effet positif de la substitution en vitamine D.⁶⁶ Une méta-analyse, publiée en 2017, a rapporté que les enfants avec des infections respiratoires basses avaient des taux de 25(OH)D significativement plus bas que les cas-contrôles.⁶⁷ Plusieurs études ont également démontré une corrélation entre l'hypovitaminose D et le risque de tuberculose chez les enfants.^{68,69} Dans ce contexte, une récente étude réalisée en Mongolie a retenu notre attention.⁷⁰

Dans cet essai randomisé réalisé entre 2015 et 2017, Ganmaa et coll. ont inclus 8851 écoliers âgés de 6 à 13 ans avec un QuantiFERON-TB Gold In-Tube Assay (QFT) négatif, randomisés en 2 groupes, l'un bénéficiant d'une substitution hebdomadaire de 14 000 unités de vitamine D et l'autre d'un placebo. À chaque visite, la vitamine D ou le placebo étaient pris sous contrôle visuel des investigateurs et les symptômes ou signes d'infection respiratoire, de tuberculose ou d'effets secondaires de la substitution étaient recherchés. À la fin de l'étude, chaque enfant a bénéficié d'un deuxième QFT.

Au moment de l'inclusion, 95,6% des patients avaient une 25(OH)D < 20 ng/ml. À la fin de l'étude, on a mesuré des taux à 30 ng/ml dans le groupe vitamine D et à 10,7 ng/ml dans le groupe placebo. Cet apport vitaminique n'a en revanche pas eu l'effet attendu avec un taux de conversion du QFT comparable dans les groupes vitamine D et placebo (respectivement 3,6 et 3,3%) et un nombre de tuberculoses symptomatiques similaire dans les 2 groupes. Il n'y a pas eu non plus d'effet

observé sur le nombre ou la sévérité des infections respiratoires basses et hautes dans les 2 groupes.

Dans l'analyse des sous-groupes, on note cependant que parmi les enfants montrant une vitamine D < 10 ng/ml, le risque de conversion du QFT semblait plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe substitué (adjusted risk ratio: 0,41; IC 95%: 0,46-1,77). Ces résultats doivent être pris avec précaution, ces analyses ayant été effectuées a posteriori et sans tests statistiques pour évaluer le risque d'erreur.

Cette étude d'envergure et bien conduite remet en question le rôle de la substitution par vitamine D dans la prévention de la tuberculose et des infections respiratoires chez l'enfant. Même si d'autres études ont montré que les enfants présentant une tuberculose avaient des taux de 25(OH)D plus bas que les groupes contrôles, l'action de la 25(OH)D dans ce contexte reste mal comprise. Quel taux de vitamine D faut-il obtenir? Quelle dose de substitution donner? Est-ce que cette susceptibilité suspectée aux infections respiratoires et/ou tuberculose en lien avec la vitamine D ne touche que les patients avec des hypovitaminoses D sévères? Est-ce qu'une carence peut avoir des effets à long terme que la substitution ne permet pas de corriger? Même si de nombreuses hypothèses ont été explorées, le rôle de substitution par vitamine D dans la prévention de la tuberculose et des infections respiratoires de l'enfant reste à définir.

BALOXAVIR MARBOXIL (XOFLUZA), NOUVEL ANTIVIRAL DISPONIBLE CONTRE LA GRIPPE

Le baloxavir marboxil, prodrogue du baloxavir, son métabolite actif, est un nouvel antiviral homologué par Swissmedic pour le traitement de la grippe non compliquée chez des patients âgés de > 12 ans et présentant des symptômes évoluant depuis < 48 heures.⁷¹ Contrairement aux inhibiteurs de la neuraminidase qui empêchent la libération des particules virales nouvellement formées, il agit comme un inhibiteur de la polymérase virale. Sa demi-vie de 80 heures et sa bonne biodisponibilité permettent une administration en dose unique par voie orale. La posologie dépend du poids (40 mg entre 40 et 80 kg, 80 mg si > 80 kg).⁷² Aucune adaptation de dose n'est nécessaire à la fonction rénale, ni chez les patients présentant un trouble léger à modéré de la fonction hépatique (Child-Pugh A et B).

L'efficacité et la sécurité du baloxavir ont été évaluées dans plusieurs essais multicentriques en double aveugle versus placebo ou oseltamivir, d'abord chez des patients en bonne santé, âgés de 12 à 64 ans,⁷³ puis chez les patients à risque de complication dont plus d'un quart étaient âgés de plus de 65 ans infectés par la grippe.⁷⁴ Le traitement est bien toléré et aucun effet indésirable grave attribuable au baloxavir n'a été mis en évidence. Si le délai jusqu'à l'amélioration clinique est significativement diminué chez les patients traités par baloxavir comparativement au placebo, il n'a pas été noté de différence significative sur le délai d'amélioration des symptômes entre les groupes traités par oseltamivir et baloxavir. Le nombre et la nature des complications liées à la grippe étaient similaires dans les 2 groupes. Sur le plan virologique, le baloxavir permet une réduction plus rapide du titre viral un

jour après administration et une clairance plus rapide de la charge virale que l'oseltamivir et le placebo. L'apparition d'une résistance au baloxavir sous traitement, dont la pertinence clinique est encore discutée, est fréquente (près de 10% des cas chez les adultes,⁷³ et 19% chez les enfants⁷⁵). Par ailleurs, le baloxavir est vendu à un prix 2 fois supérieur à celui de l'oseltamivir. Les études princeps n'ayant pas inclus les femmes enceintes, en l'absence de données, son administration devrait être évitée lors de la grossesse. En résumé, le baloxavir semble actuellement équivalent à l'oseltamivir en termes d'efficacité clinique et l'intérêt d'une combinaison de ces 2 molécules dans des situations particulières (par exemple patients immunosupprimés) reste à définir.

DÉPISTAGE UNIVERSEL DE L'HÉPATITE C

L'OMS a établi en 2016 des objectifs d'élimination des hépatites virales avec une réduction de 65% de la mortalité liée à l'hépatite C et de 80% de l'incidence de nouvelles infections à l'horizon de 2030. Un des obstacles principaux pour atteindre ces objectifs est le sous-diagnostic, avec, dans le monde, moins de 20% des personnes diagnostiquées.

Dans ce contexte, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) a émis de nouvelles recommandations en mars 2020 sur le dépistage universel de l'hépatite C dès l'âge de 18 ans jusqu'à 79 ans, sans prise en compte des facteurs de risque (niveau d'évidence B).⁷⁶⁻⁷⁹ Ce dépistage est à réaliser une seule fois dans la vie, hormis en cas de persistance de comportements à risque (usage de drogues par voie intraveineuse ou intranasale, hommes séropositifs ayant des rapports sexuels non protégés avec des hommes). Il est également préconisé un dépistage chez les adolescents avec des comportements à risque. À noter que les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) des États-Unis recommandent un dépistage à chaque grossesse (excepté dans des zones avec une prévalence inférieure à 0,1%) afin de permettre un suivi et traitement postpartum. Cela s'inscrit dans une politique de dépistage élargie étant donné l'accès à un traitement antiviral efficace et bien toléré, avec, en parallèle, une recrudescence aux États-Unis de nouveaux cas chez les jeunes adultes, liée à l'épidémie de dépendance aux opioïdes contribuant à la transmission. Cette recommandation prend en compte le fait que les traitements antiviraux permettent d'obtenir une réponse virale soutenue chez > 95% des patients. En effet, l'éradication du VHC est associée à une diminution de la mortalité liée à la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire ou à l'hépatocarcinome.⁸⁰ Enfin, il s'agit d'une recommandation américaine dont la mise en pratique reste à observer.

Qu'en est-il en Europe?

L'association européenne pour l'étude du foie (EASL) propose, lors de ses dernières recommandations hépatite C (2020), une stratégie de dépistage sur l'épidémiologie locale. En Suisse, il n'y a actuellement pas de recommandation pour un dépistage élargi de la population. Du point de vue de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), il n'y a actuellement pas d'argument pour un dépistage élargi, d'autant plus sans analyse de la faisabilité et du coût-efficacité d'une telle mesure.⁸¹

Cependant, plusieurs études montrent qu'un dépistage universel serait coût-efficace si associé à un traitement instauré à un stade précoce de la maladie.⁸²⁻⁸⁴ Enfin, face aux objectifs ambitieux de l'OMS, des approches de microélimination en ciblant des groupes précis (prisonniers, migrants, etc.) sont à encourager.⁸⁵

Conflit d'intérêts: Angela Huttner a mené le projet suisse PIRATE, financé entièrement par une subvention du Fonds national suisse. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pandémie de Covid-19 a montré en 2020 qu'il n'y avait pas d'alternative à la réalisation de grands essais randomisés multicentriques pour investiguer la véritable efficacité des traitements potentiels
- Une réduction de la durée des antibiotiques est à envisager face à la dissémination de la menace de l'antibiorésistance. Un traitement guidé par la CRP pour les bactériémies à Gram négatif offre une piste pertinente
- Le baloxavir a été approuvé par Swissmedic dans le traitement de la grippe non compliquée chez l'adulte

- 1 World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
- 2 Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, Aragie TG, Masresha SA. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e040129.
- 3 Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
- 4 Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [En ligne]. 2020;69. Disponible sur : www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf.
- 5 Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *Internist (Berl)* 2020;61:782-8.
- 6 Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020;1-14. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
- 7 Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020;52:583-9.
- 8 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 9 Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26:681-7.
- 10 Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:eabd4585.
- 11 Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369:718-24.
- 12 Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020;5:eabd2071. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd2071.
- 13 Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020;181:1489-1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.045.
- 14 Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584:457-62. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z.
- 15 Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological immunoassay. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1386-94. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.024.
- 16 Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol* 2020;5:eabe0367.
- 17 European Centre for Disease Prevention and Control. Transmission of COVID-19. 2020. Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission.
- 18 Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med* 2020;288:335-44.
- 19 Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3-11.
- 20 *Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-73. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- 21 Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan. *Allergy* 2020;75:1730-41. DOI: 10.1111/all.14238.
- 22 Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-4. DOI: 10.1126/science.abc1669.
- 23 Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9. DOI: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- 24 Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, et al. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020;e13986. DOI: 10.1111/dth.13986.
- 25 Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- 26 Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- 27 Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421-4.
- 28 *Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20:e276-88. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
- 29 Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020;145:e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
- 30 Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1370-1. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
- 31 Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
- 32 Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthier M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. *Pediatrics* 2020;146:e20201576. DOI: 10.1542/peds.2020-1576.
- 33 *Baggio S, L'Huillier AG, Yerly S, et al. SARS-CoV-2 viral load in the upper respiratory tract of children and adults with early acute COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1157.
- 34 Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653-61.
- 35 Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;24:100433.
- 36 Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1038/s41390-020-1015-2.
- 37 World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Disponible sur : www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19.
- 38 Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69.
- 39 Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26:1701-7.
- 40 Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1074-80.
- 41 Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr* 2020;226:45-54.e1.
- 42 Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:517-25.
- 43 **Swiss Society for Infectious Disease. Guidelines SSI. SARS-CoV-2/COVID-19 – Antiviral and immunomodulatory treatment considerations (continually updated). Disponible sur : ssi.guidelines.ch/guideline/3352.
- 44 **RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2021436.
- 45 Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
- 46 **Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379.
- 47 World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. Disponible sur : www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1.
- 48 *Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med*

- 2020;383:994.
- 49 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-78.
- 50 McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. *JAMA* 2020;324:1041-2.
- 51 Rochwerf B, Agarwal A, Zeng L, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370:m2924.
- 52 Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020;323:1582-9.
- 53 Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:9490-6.
- 54 Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:460-70.
- 55 Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852.
- 56 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2041-52.
- 57 Bessière F, Rocca H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* 2020;5:1067-9.
- 58 Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1036-41.
- 59 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.
- 60 *Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;51198-743X(20)30423-7.
- 61 Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10.
- 62 Von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated gram-negative bacteraemia: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2160-9.
- 63 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
- 64 Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:835-64.
- 65 Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011;134:123-39.
- 66 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- 67 Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct* 2017;47:77-84.
- 68 Gou X, Pan L, Tang F, Gao H, Xiao D. The association between vitamin D status and tuberculosis in children: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12179.
- 69 Gurjav U, Ankhbat M, Ganbaatar G, et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis infection among household contacts in Ulaanbaatar, Mongolia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019;23:919-23.
- 70 *Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D Supplements for Prevention of Tuberculosis Infection and Disease. *N Engl J Med* 2020;383:359-68.
- 71 Public summary SwissPAR. Xofluza® (principe actif : baloxavir marboxil). Disponible sur : www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/notre-profil/publications/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-xofluza.html.
- 72 *Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs* 2020;80:1109-18.
- 73 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23.
- 74 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20:1204-14.
- 75 Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:700-5.
- 76 US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2020.1123.
- 77 Graham CS, Trooskin S. Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Step Toward Elimination. *JAMA* 2020;Epub ahead of print.
- 78 Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-17.
- 79 Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;Epub ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2019.20788.
- 80 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-64.
- 81 Sadeghimehr M, Bertisch B, Schaefer C, et al. Modelling the impact of different testing strategies for HCV infection in Switzerland. *J Virus Erad* 2019;5:191-203.
- 82 Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69:785-92.
- 83 Younossi Z, Blissett D, Blissett R, et al. In an era of highly effective treatment, hepatitis C screening of the United States general population should be considered. *Liver Int* 2018;38:258-65.
- 84 Krauth C, Rossol S, Orsätter G, et al. Elimination of hepatitis C virus in Germany: modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis* 2019;19:1019.
- 85 Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis* 2018;38:181-92.
- 86 Swiss Society for Infectious Diseases. SARS-CoV-2. Disponible sur : www.sginf.ch/sars-cov-2/sars-cov-2.html.
- 87 World Health Organization. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). Disponible sur : www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications.
88. Office fédéral de la santé publique. Coronavirus : informations pour les professionnels de la santé. Critères de suspicion, de prélèvement d'échantillons et de déclaration. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft.html.

* à lire

** à lire absolument