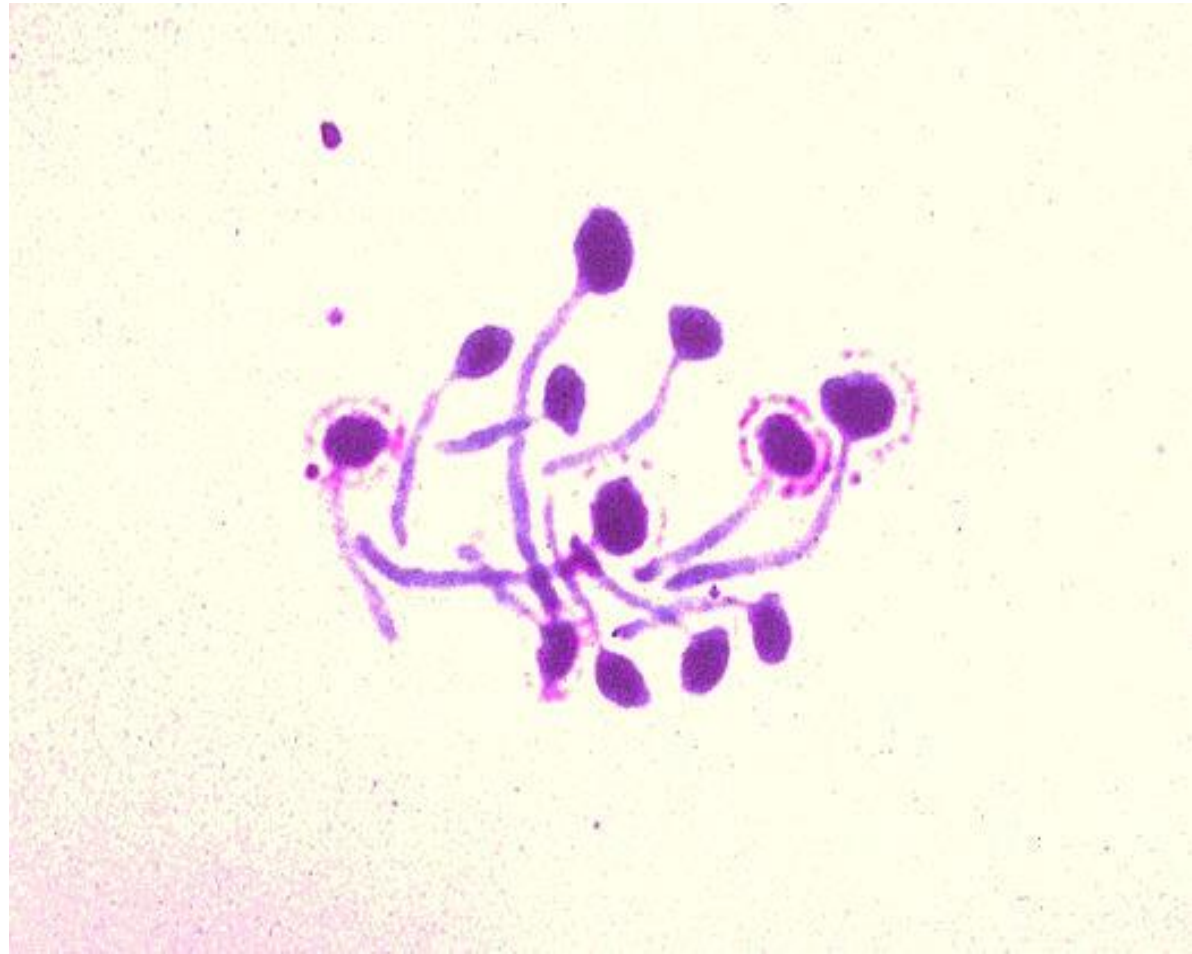


# Chapitre 12. Immunodépression et infections non bactériennes.

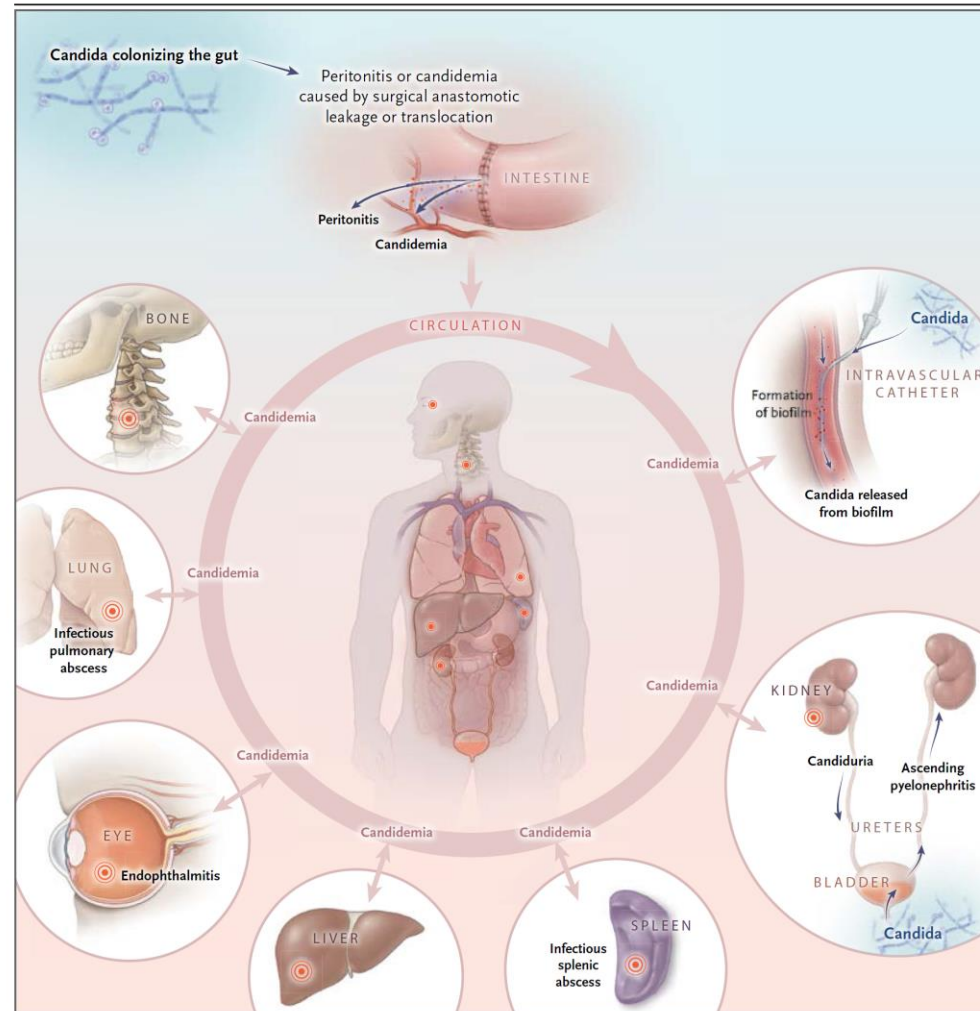
# Les fongémies

# *Candida sp*



# Caractéristiques générales

- Mortalité: ~ 40%
- se présentent le plus souvent comme une **fièvre résistant aux antibiotiques antibactériens** dans un contexte de neutropénie, de corticothérapie, d'alimentation parentérale et/ou de présence d'une voie veineuse
- Dans 10 % des cas : tableau d'hypotension artérielle et de choc septique



**Figure 1. Pathogenesis of Invasive Candidiasis.**

Candida species that colonize the gut invade through translocation or through anastomotic leakage after laparotomy and cause either localized, deep-seated infection (e.g., peritonitis), or candidemia. In patients with indwelling intravascular catheters, candidemia that originates from the gut or the skin leads to colonization of the catheter and the formation of biofilm. Fungi are subsequently released from the biofilm, causing persistent candidemia. Once candidemia has developed, whether from a colonized intravascular catheter or by other means, the fungi may disseminate, leading to secondary, metastatic infections in the lung, liver, spleen, kidneys, bone, or eye. These deep-seated infections may remain localized or lead to secondary candidemia. During candidemia, the fungi in the bloodstream may enter the urine, leading to candiduria. Less frequently, deep-seated candidiasis may occur as a result of ascending pyelonephritis and may either remain localized or lead to secondary candidemia.

N Engl J Med 2015;373:1445-56.  
DOI: 10.1056/NEJMra1315399

# *Facteurs de risque de candidose invasive*

- **Maladie grave, avec un risque particulier chez les patients en séjour prolongé en soins intensifs**
- Chirurgie abdominale, avec un risque particulier chez les patients présentant une fuite anastomotique ou ayant subi des laparotomies répétées
- Pancréatite nécrosante aiguë
- **Maladie hématologique maligne**
- Transplantation d'organes solides
- **Tumeurs d'organes solides**
- **Utilisation d'antibiotiques à large spectre**
- **Présence d'un cathéter vasculaire central, nutrition parentérale totale**
- Hémodialyse
- **Utilisation de glucocorticoïdes ou chimiothérapie pour le cancer**
- **Colonisation à Candida, en particulier si multifocale**

# Tableau clinique

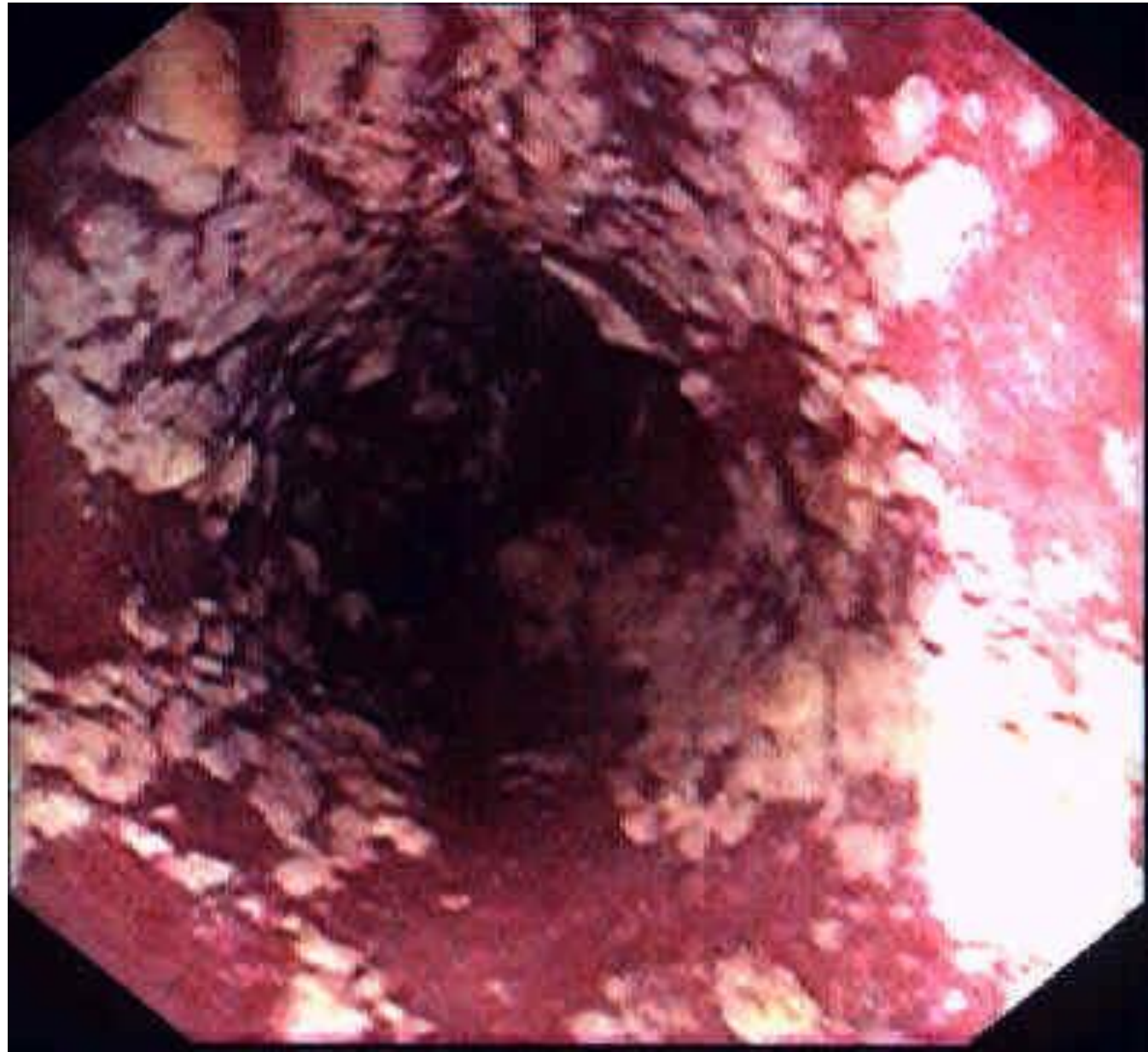
fièvre résistante aux antibiotiques, choc septique, greffe septique :

- au départ d'un cathéter central infecté (hémocultures positives)
- associée à un foyer profond (hémocultures souvent négatives):
  - infiltrats pulmonaires bilatéraux
  - hépatosplénomégalie (candidose hépatique) : faire TDM, voire biopsie hépatique
  - fièvre avec localisations cutanées maculopapulaires (à biopsier) et myalgies













# Diagnostic

- hémocultures
- culture liquides biologiques (LCR, pleural, péritonéal ...)
- biopsie lésion

# Pathogènes (levures)

- *Candida albicans* (50%)
- *Candida tropicalis* (10%)
- *Candida krusei* (10%)
- *Candida parapsilosis* (10%)
- *Torulopsis glabrata* (10%)

# Traitement

- retrait des cathéters impliqués
- **fluconazole**: 400-800 mg/j
- en cas d'infection à *Candida krusei* ou à *candida* résistant in vitro au fluconazole ou de résistance clinique au fluconazole (ou à l'amphotéricine B) ou de contre-indication aux dérivés azolés : **caspofungine** avec en alternative, le voriconazole





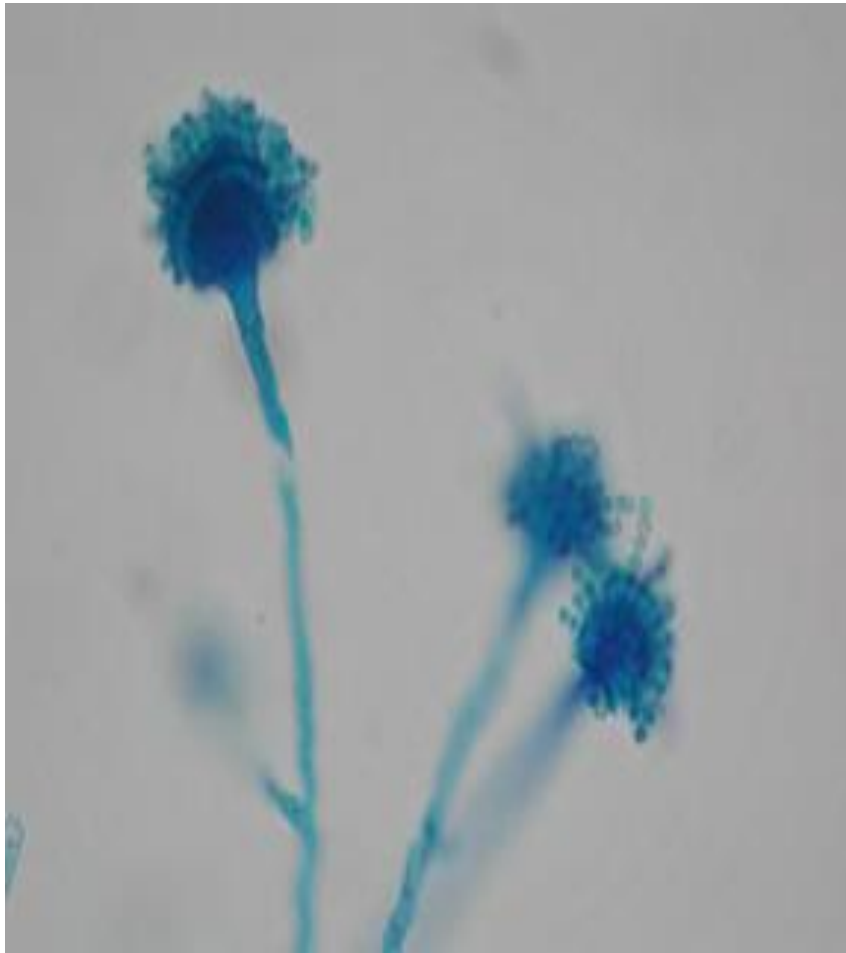
# L'aspergillose invasive

# Remarque

Les infections par *Aspergillus* (champignon filamenteux) peuvent entraîner 3 types de maladies qu'il ne faut pas confondre :

1. Infection saprophytique : **aspergillome**
2. Allergie : **aspergillose bronchopulmonaire allergique**
3. Infection ou **aspergillose invasive** : chez l'hôte immunocompromis (corticothérapie, neutropénie profonde et prolongée)

# *Aspergillose invasive*



- = pneumonie aiguë  
angioinvasive nécrosante
- bronchite aiguë  
ulcéronécrotique
  - invasion artérielle avec  
infarctus hémorragique  
(signe du halo)
  - nécrose locale avec  
cavitation (signe du  
grelot)

# *Facteurs de risque classiques d'aspergillose pulmonaire invasive*

- **Neutropénie prolongée** (< 500 cellules/mm<sup>3</sup> pendant >10 jours)
- Transplantation (le risque le plus élevé concerne la transplantation pulmonaire et la greffe de CSH)
- **Corticothérapie prolongée** (> 3 semaines) et à forte dose
- **Tumeur hématologique (le risque est plus élevé avec la leucémie)**
- **Chimiothérapie**
- SIDA avancé
- Maladie granulomateuse chronique

# Tableau clinique

## 1. aspergillose pulmonaire invasive

- pneumopathie aiguë infectieuse résistante aux antibiotiques antibactériens
- fièvre, toux, douleurs thoraciques, dyspnée, parfois hémoptysies
- aspects radiologiques variables : opacités infiltratives (halo), condensations pneumoniques plurifocales, excavations

## 2. aspergillose sinusienne : obstruction nasale avec rhinorrhée, douleurs, hématome facial

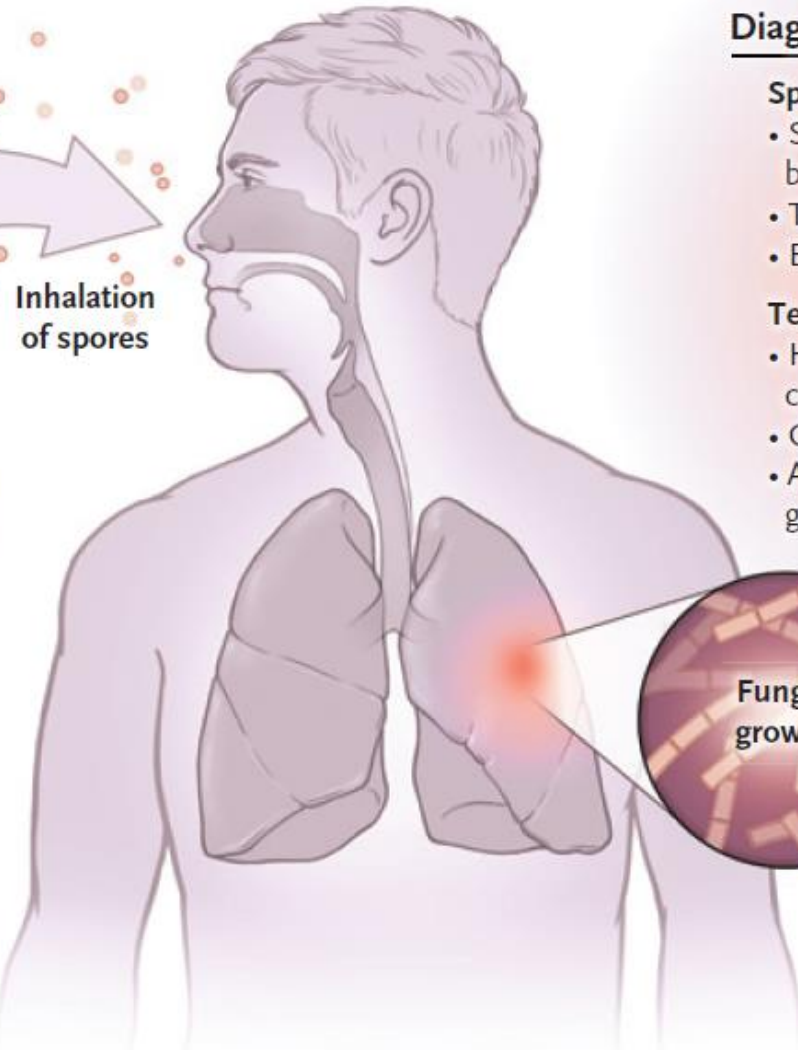
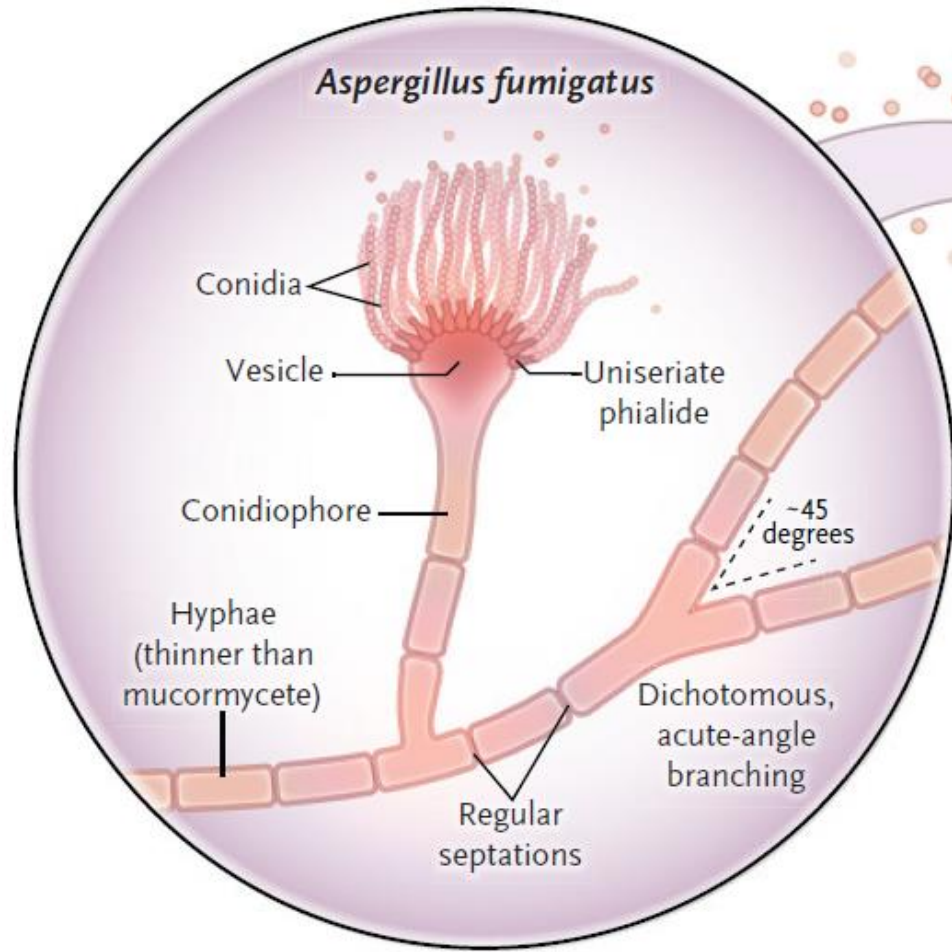
## 3. aspergillose extra-respiratoire : cérébrale (zones abcédées), cutanée (pustules multifocales évoluant vers la nécrose)...

# Diagnostic

1. ***données radio-cliniques*** : TDM thorax (halo hypodense autour des infiltrats, présence d'excavations = *image en grelot*)

2. ***données mycologiques*** :

- isolement d'aspergillus dans les expectorations ou aspirations non protégées : discutable
- lavage bronchoalvéolaire par fibroscopie bronchique : présence de filaments mycéliens à l'examen direct et/ou culture positive
- biopsie pulmonaire : preuve indiscutable
- antigénémie aspergillaire (galactomannane détecté par technique Elisa) : examen sensible si répété et spécifique si confirmé par un deuxième prélèvement à 24-48h surtout dans un contexte de neutropénie



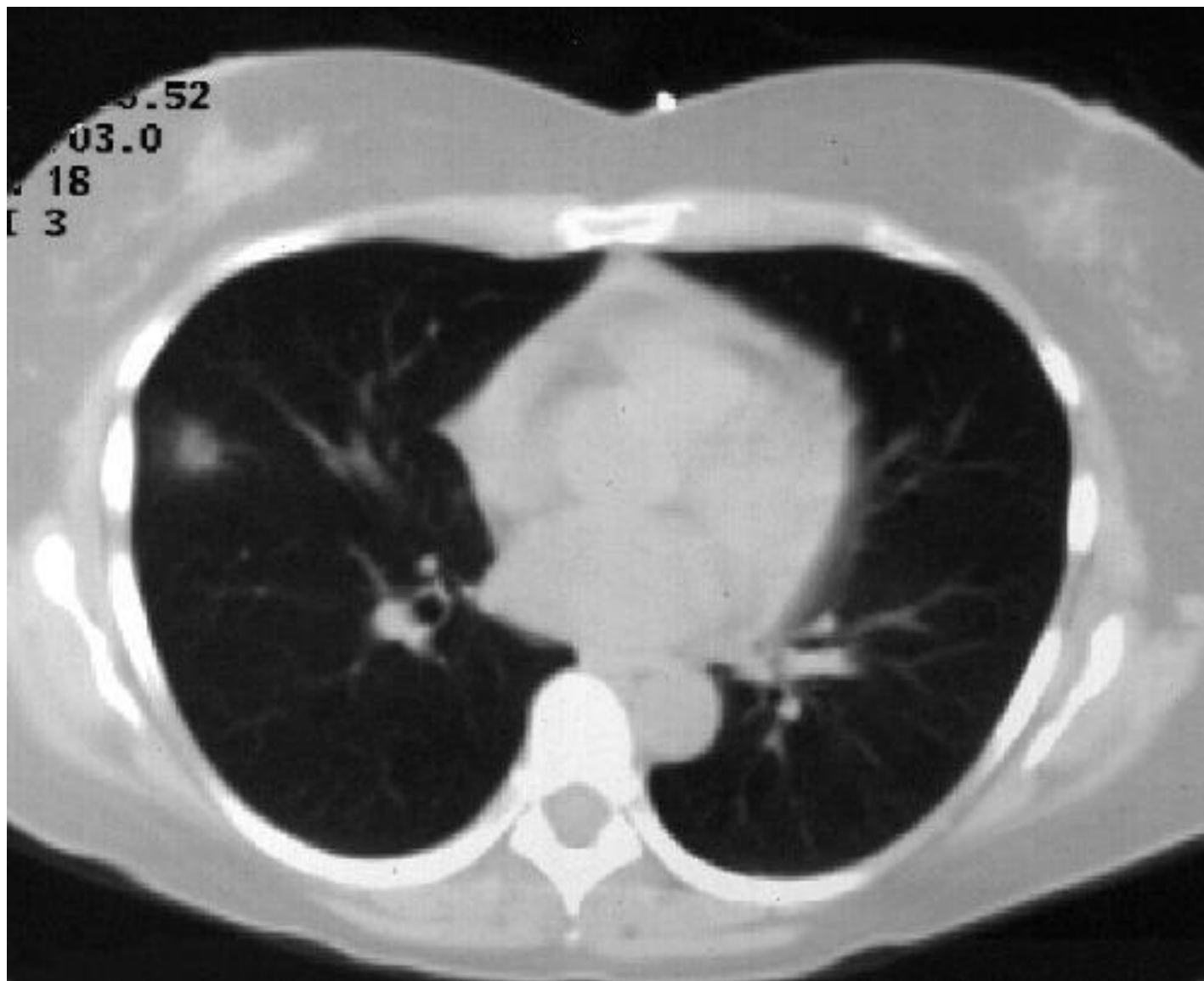
## Diagnosis

### Specimens:

- Sputum, tracheal aspirates, bronchial washings
- Tissue biopsy
- Blood

### Tests:

- Histopathological and cytologic staining
- Culture growth
- Antigen, nucleic acid, and glucan detection

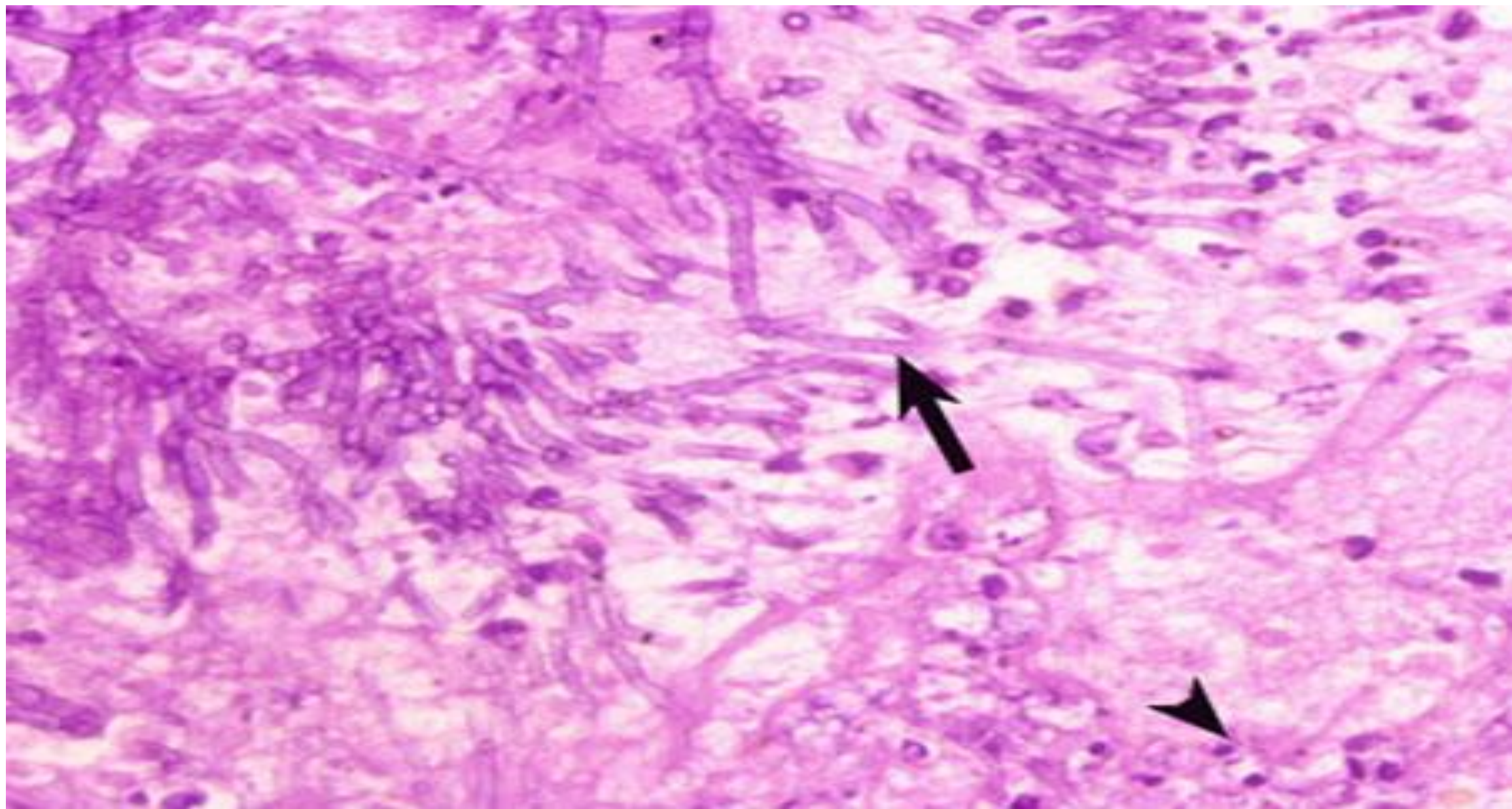


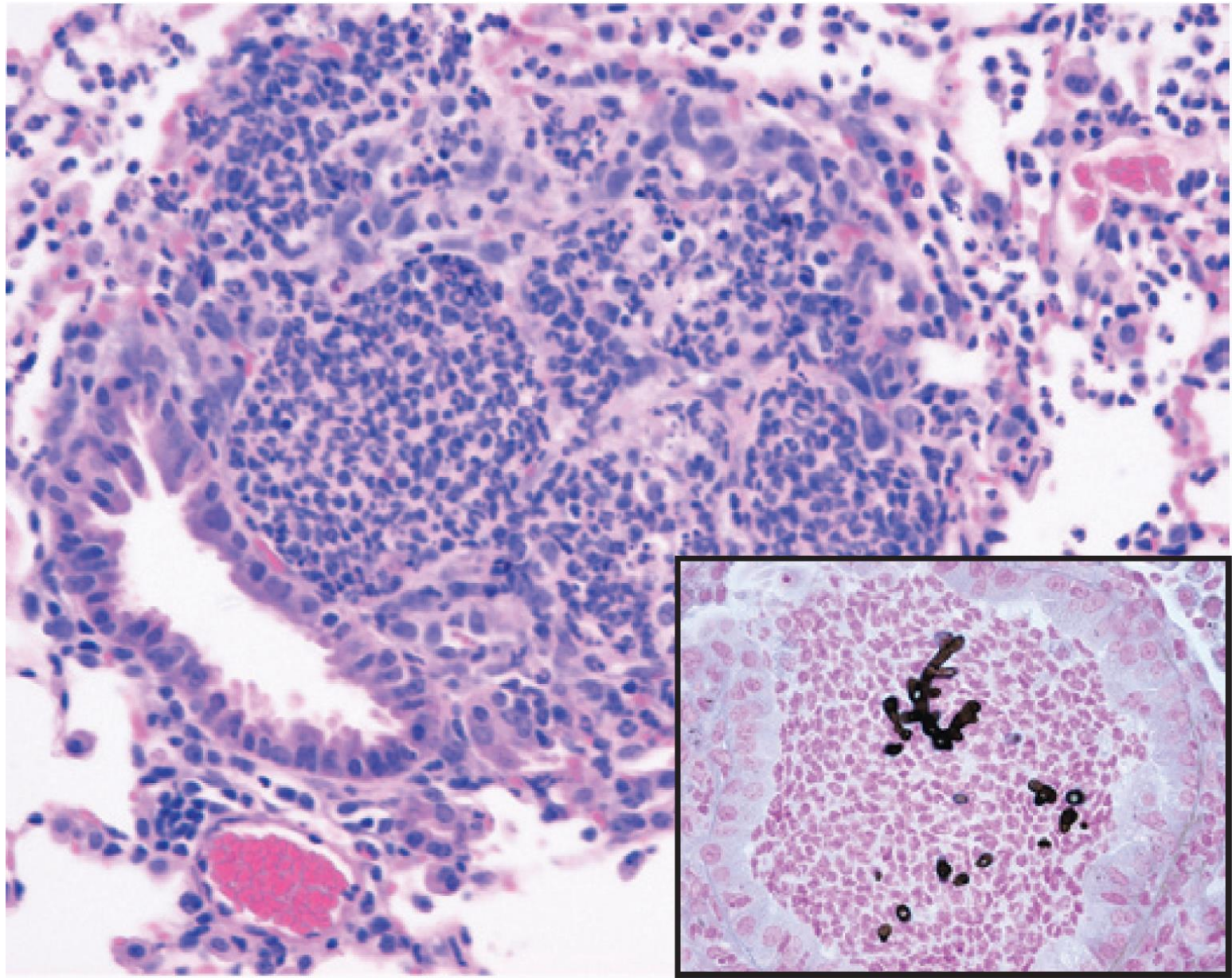






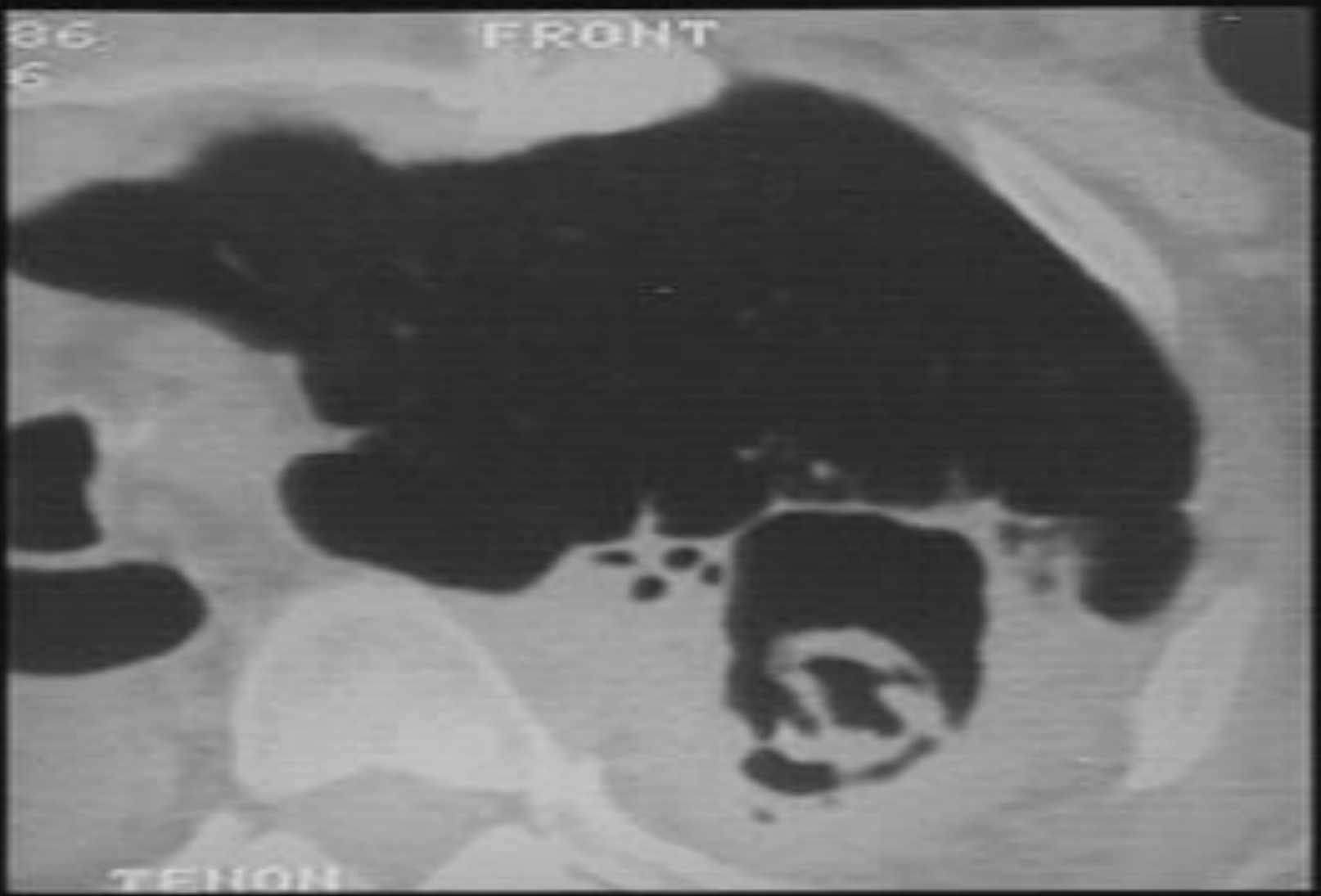




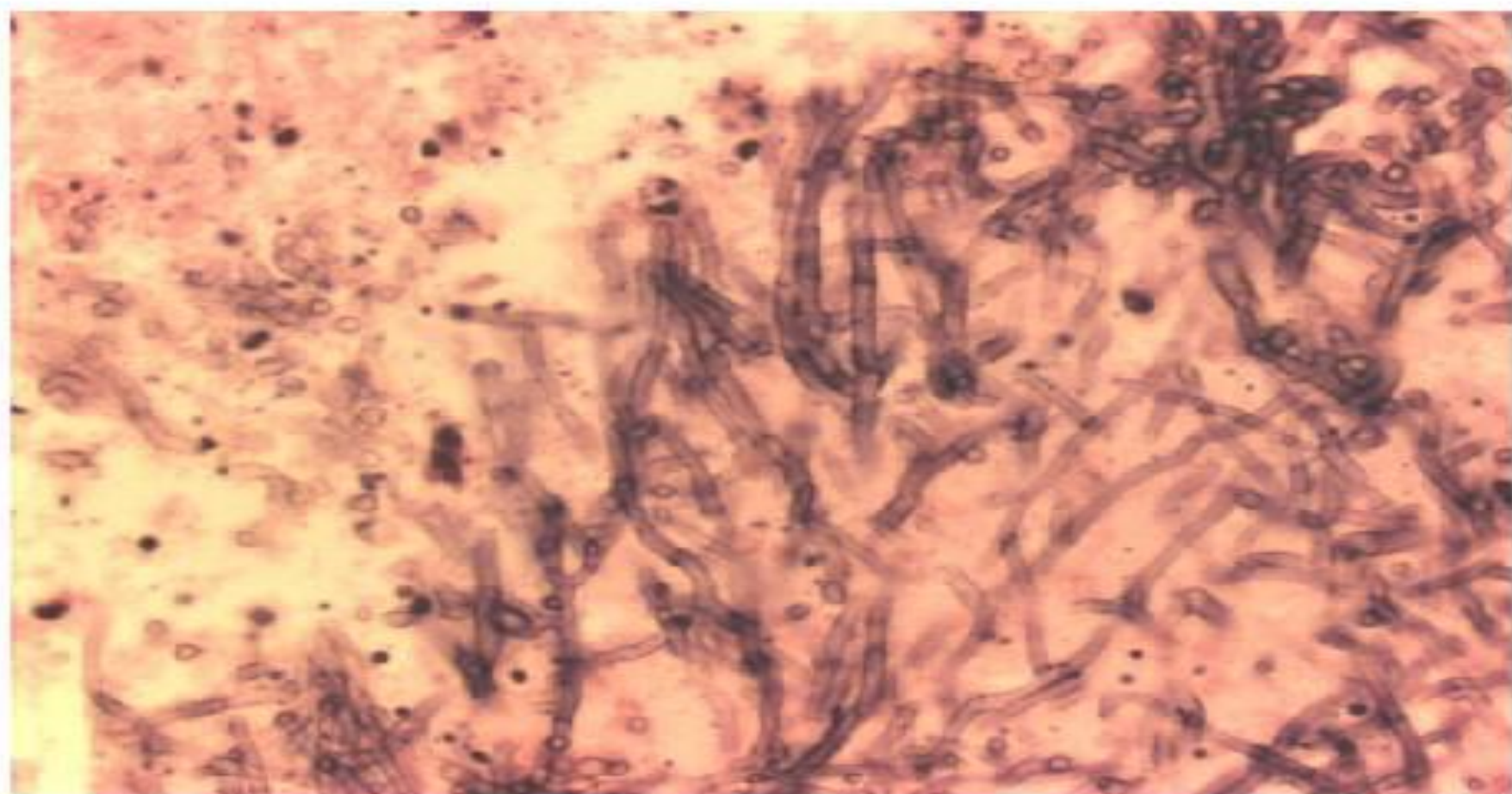


86  
6

FRONT

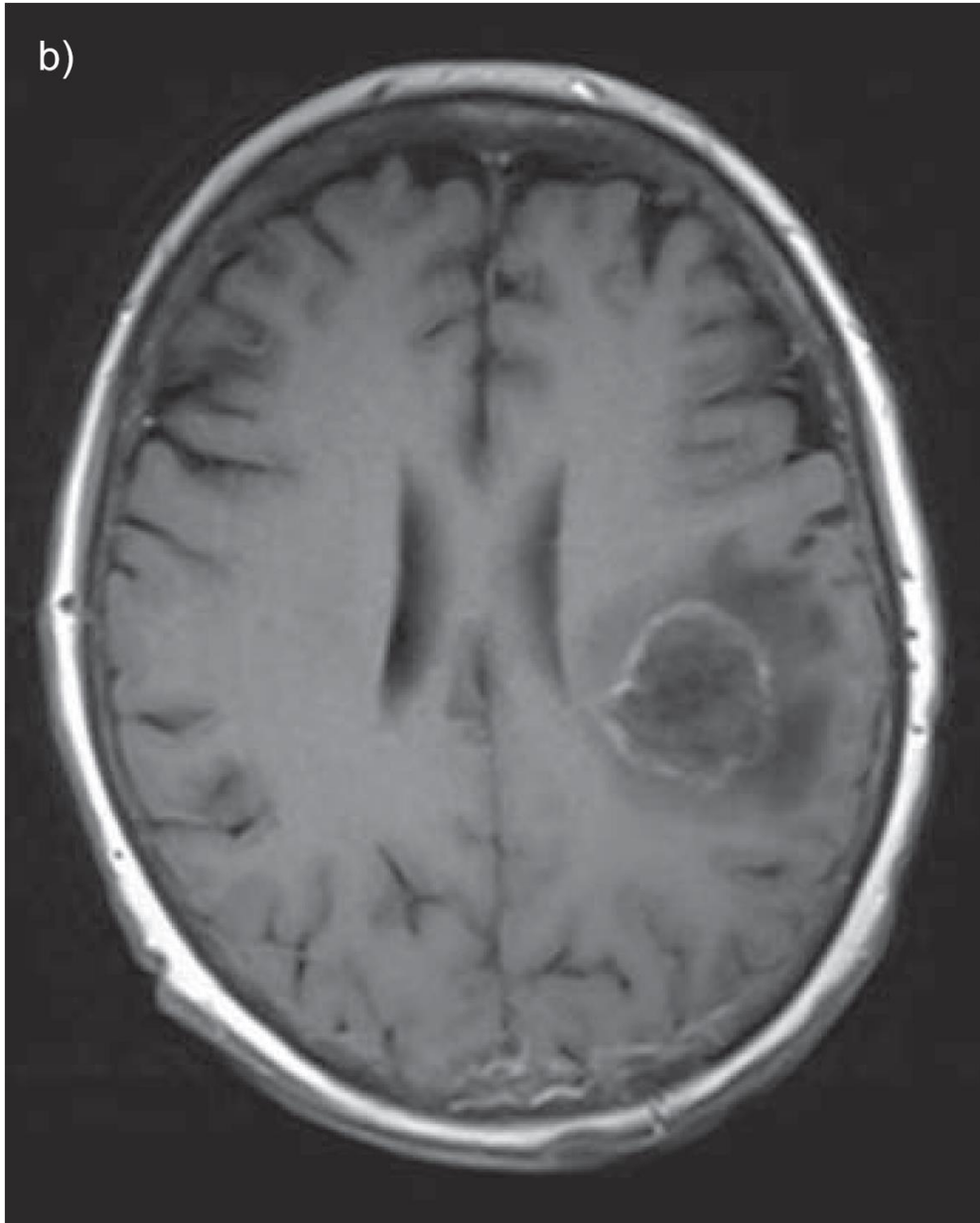


TENON



**Aspergillose pulmonaire :**  
**filaments mycéliens (Aspergillus) dans la**  
**cavité**

b)





# Prévention

en cas de suspicion de neutropénie prolongée

- environnement protégé ([chambre à flux d'air laminaire filtré](#))
- pas de prophylaxie médicamenteuse primaire démontrée mais chimioprophylaxie secondaire systématique recommandée en utilisant une molécule active vis-à-vis du champignon précédemment isolé ou suspecté et couvrant la période d'immunodépression
- penser à l'éradication chirurgicale de foyers résiduels avant réinduction ou greffe de moelle ou de cellules souches

# Traitement

en cas d'aspergillose démontrée ou estimée probable :

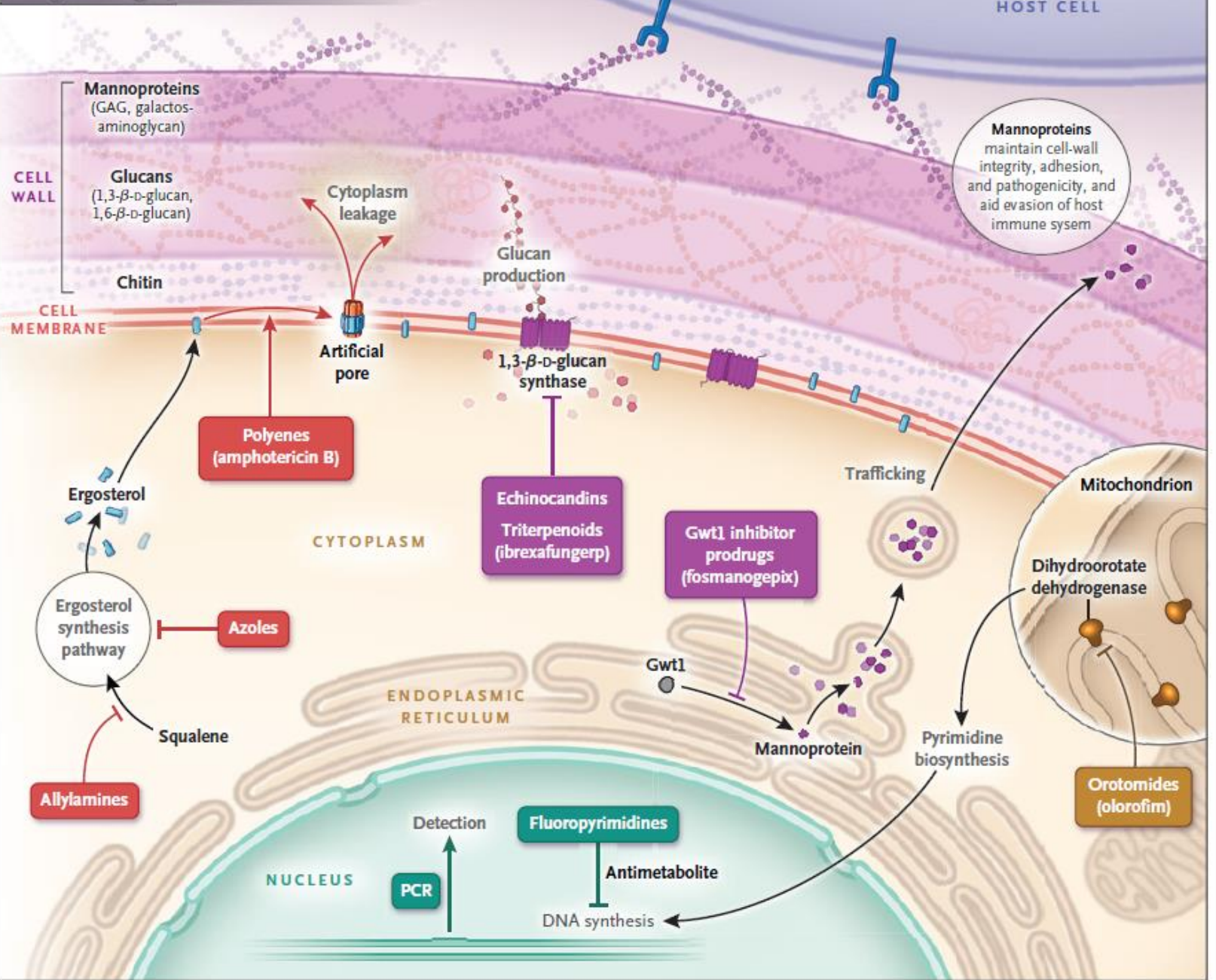
- **voriconazole**: iv 6 mg/kg/12 h 1er jour puis 4 mg/kg/12h ensuite ou po 400 mg /12h 1er jour puis 200 mg 2x/j
- alternatives : amphotéricine B liposomale (3 ou 5 mg/kg/jour) et **caspofungine**

**TABLE 2** Diagnostic criteria for invasive pulmonary aspergillosis

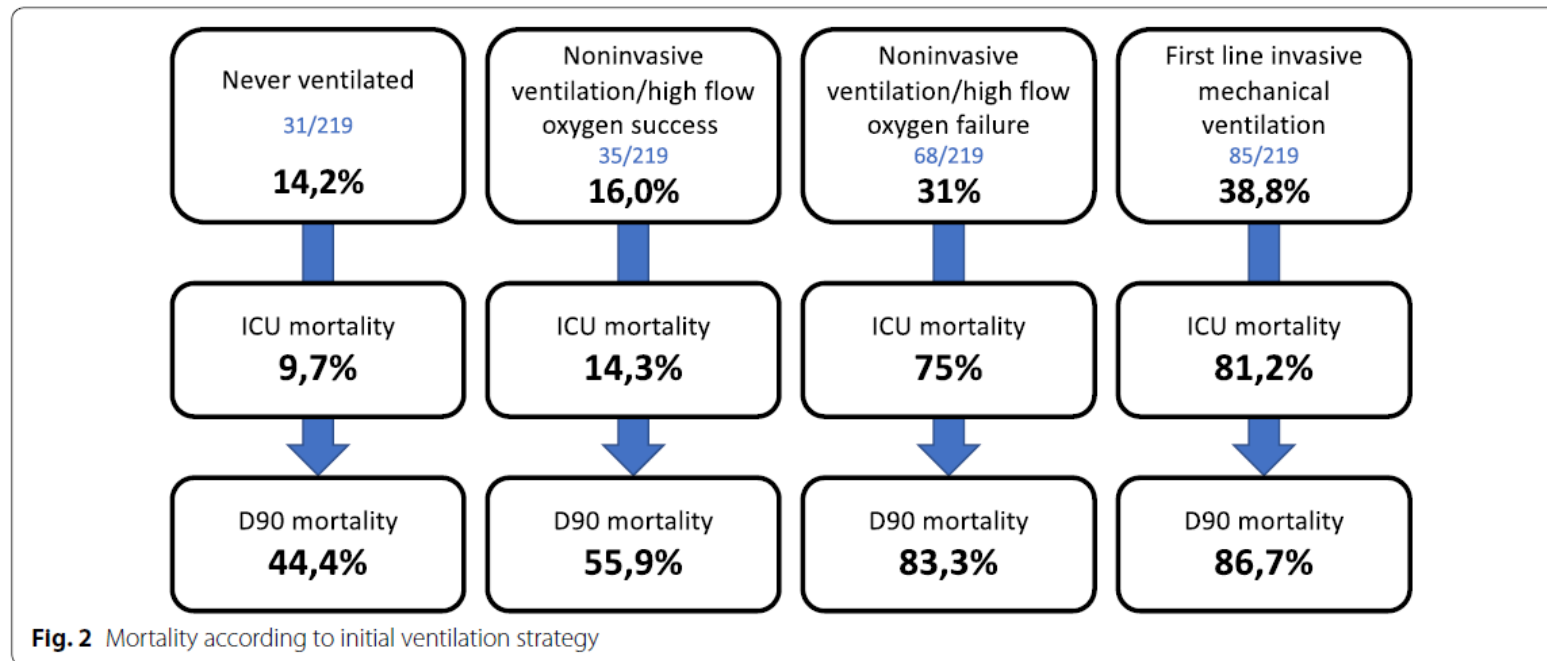
Diagnosis	Criteria
<b>Proven</b>	Histopathological or cytopathological examination of lung tissue showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage OR positive culture result for <i>Aspergillus</i> from a sample obtained by sterile procedure from the lung AND clinically or radiologically abnormal site consistent with infection
<b>Probable</b>	Host factor (table 1) AND mycological evidence (positive <i>Aspergillus</i> microscopy or culture from the sputum or BAL or positive antigen assay <sup>¶</sup> ) AND clinical criteria consistent with infection <sup>‡</sup>
<b>Possible</b>	Host factor (table 1) AND clinical criteria consistent with the infection <sup>‡</sup>

BAL: bronchoalveolar lavage. <sup>¶</sup>: Positive antigen assay: galactomannan antigen detected in plasma, serum, BAL fluid or cerebrospinal fluid, or  $\beta$ -D-glucan detected in serum. <sup>‡</sup>: Clinical criteria: new characteristic infiltrates on computed tomography imaging (dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign, air-crescent sign, or cavity), tracheobronchitis seen by bronchoscopy, or noncharacteristic new infiltrates with a specific pulmonary symptom or sign (such as pleural rub, pleural pain, haemoptysis). Adapted from [117].

Therapeutic Targets



# Le pronostic est réservé en cas de ventilation mécanique



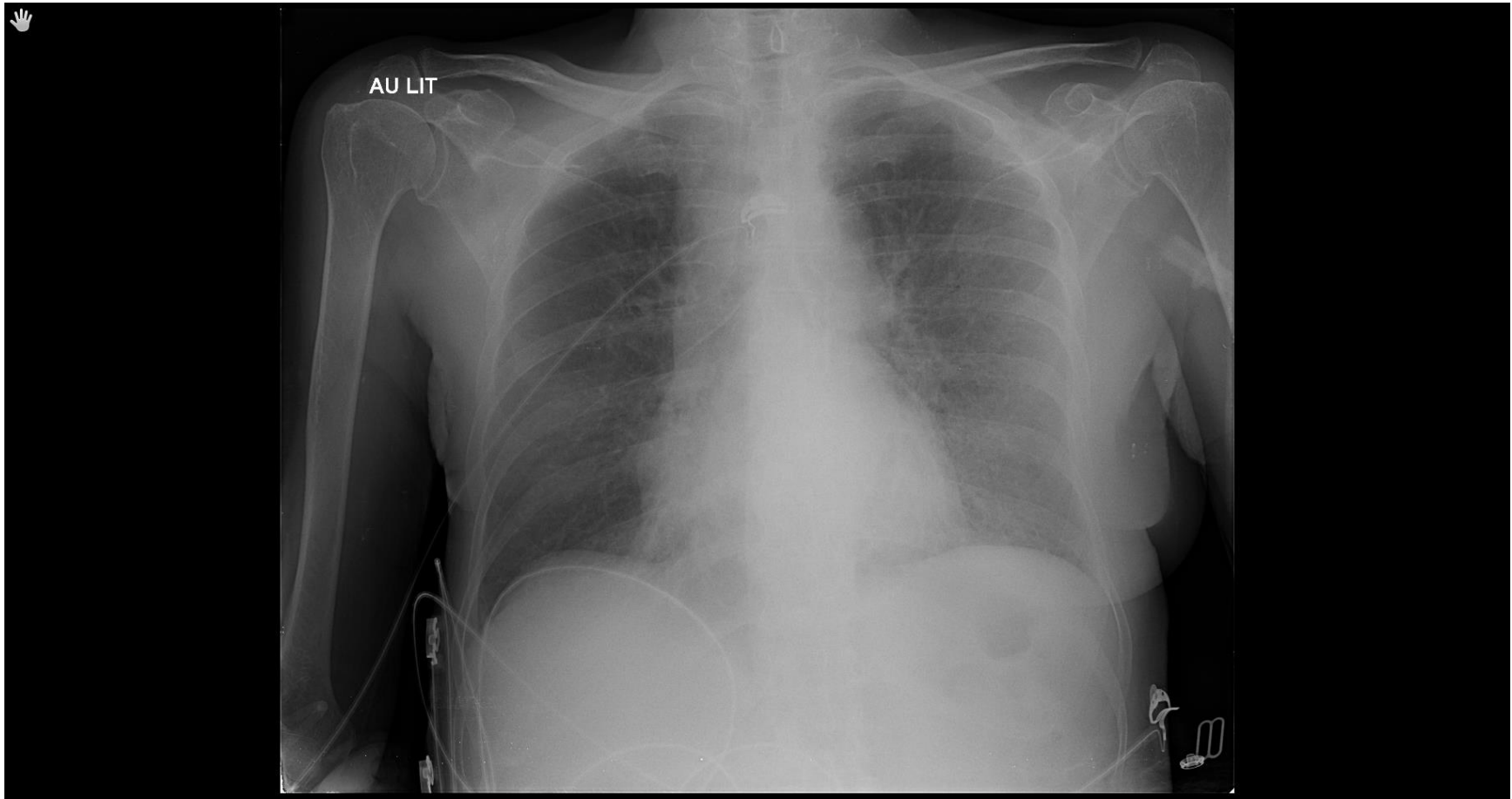


# L'infection à Cytomégalo­virus (CMV)

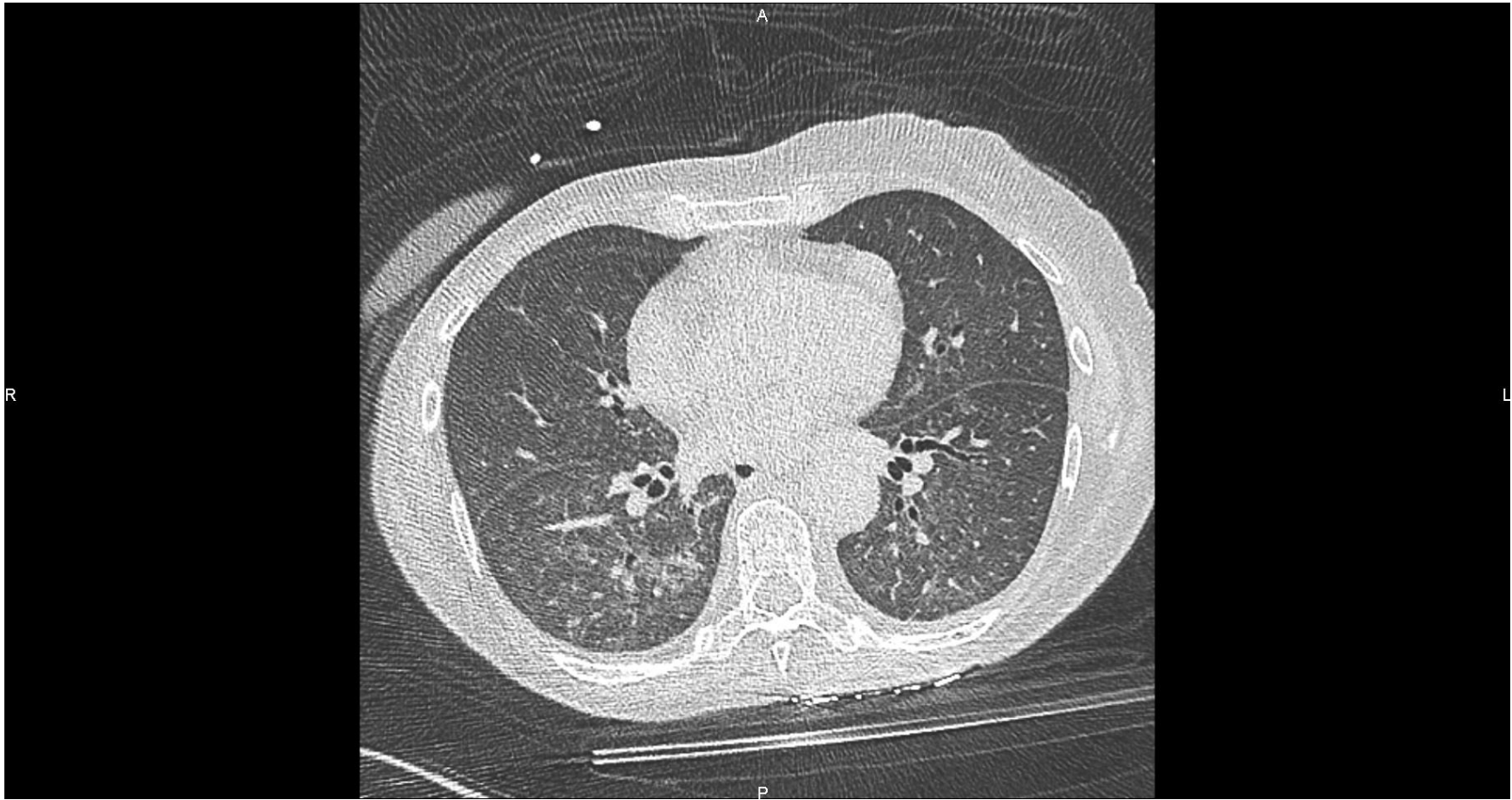
# Tableau clinique

redoutable chez les immunodéprimés, notamment après allogreffe de moelle:

- Fièvre d'origine indéterminée
- Pneumopathie interstitielle (évoluant vers le SDRA)
- Hépatite
- Rétinite
- Atteinte digestive : œsophagite, rectite
- ...



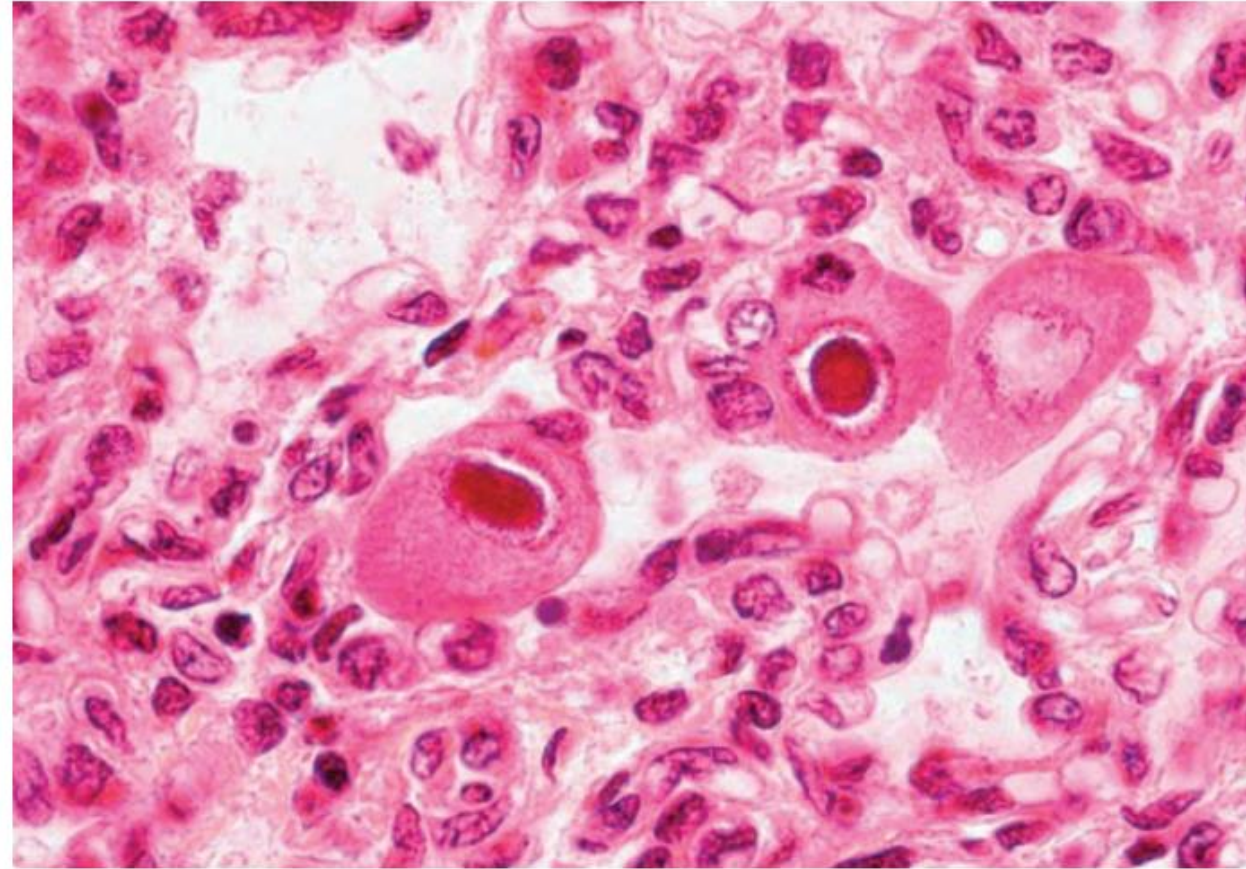




# Diagnostic

- biopsies: inclusions intranucléaires évocatrices, immuno-fluorescence
- isolement du virus dans le sang et le lavage bronchoalvéolaire, par des techniques de PCR et d'immunofluorescence
- culture classique sur fibroblastes humains : délai de 7 à 14 jours en moyenne, qui peut être raccourci par détection en immunofluorescence : sang, urine, LBA

**Figure 1.**  
**Pneumopathie à**  
**cytomégalovirus.**  
Effet  
cytopathogène de  
l'infection virale  
avec présence  
d'inclusions  
intracyto-  
plasmiques en « œil  
de hibou » dans  
des cellules de  
grande taille.  
Patient séropositif  
pour le VIH.



© PR FRANÇOIS LABROUSSE, CHU DE LIMOGES

# Traitement

- association de ganciclovir et d'immunoglobulines
  - ganciclovir : 5 mg/kg ttes les 12h en 2 perfusions quotidiennes d'une heure
    - effets secondaires : leucopénie, thrombopénie, éruptions, convulsions, ↑ transaminases, éosinophilie
  - immunoglobulines : 500 mg/kg/j i.v. x 7 jours puis 1 à 2 x par semaine
  - support ventilatoire (VNI, hypercapnie permissive) : cf SDRA

**les femmes enceintes ne peuvent prendre en charge ces patients**

# Stratégie actuelle

- Mortalité > 50 % , même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes
- **Traitement préemptif** : traiter par le ganciclovir le CMV dès l'apparition de la virémie détectée par une recherche systématique par des tests de biologie moléculaire

# Apparition de nouveaux antiviraux

MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS				
DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Indications	Surveillance particulière
Ganciclovir	Cymevan	IV	Traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique	Hémogramme
Valganciclovir	Rovalcyte	PO	Prophylaxie, traitement préemptif et traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique, durée 6 mois	Hémogramme
Aciclovir	Zovirax	IV	Prophylaxie chez le greffé de CSH	Aucune
Valaciclovir	Zelitrex	PO	Prophylaxie chez l'immunodéprimé Traitement de l'infection congénitale en cours de grossesse	Aucune
Foscarnet	Foscavir	IV	Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables	Fonction rénale
Cidofovir	Vistide	IV	Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables	Fonction rénale
Maribavir	ND	PO	Traitement préemptif (essai de phase III) Résistance aux antipolymérase (ATU et essai de phase III)	Aucune
Letermovir	Prevymis	PO et IV	Prophylaxie chez le greffé de CSH	Aucune

**Tableau 3.** ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; DCI : dénomination commune internationale ; IV : voie intraveineuse ; ND : non déterminé ; PO : *per os*.



# La Pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci* (ex *carinii*)





## **Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014**

L. Cooley,<sup>1</sup> C. Dendle,<sup>2,3</sup> J. Wolf,<sup>4,5</sup> B. W. Teh,<sup>6</sup> S. C. Chen,<sup>7,8,9</sup> C. Boutlis<sup>10,11</sup> and K. A. Thursky<sup>6,12</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology and Infectious Diseases, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, <sup>2</sup>Departments of Infectious Diseases and General Medicine, Monash Medical Centre, Monash Health, Clayton, Victoria, <sup>3</sup>Southern Clinical School, Faculty of Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Center, Memphis, Tennessee, USA, <sup>5</sup>University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis, Tennessee, USA, <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases and Infection Control, Peter MacCallum Cancer Centre, East Melbourne, Victoria, <sup>7</sup>Centre for Infectious Diseases and Microbiology Laboratory Services, ICPMR – Pathology West, Westmead, New South Wales, <sup>8</sup>Department of Infectious Diseases, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, <sup>9</sup>Sydney Medical School, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, <sup>10</sup>Department of Infectious Diseases, Wollongong Hospital, Wollongong, New South Wales, <sup>11</sup>Graduate School of Medicine, University of Wollongong, Wollongong, New South Wales, <sup>12</sup>Victorian Infectious Diseases Service, The Doherty Institute for Infection and Immunity, Parkville, Victoria

# Contexte

Immunodépression:

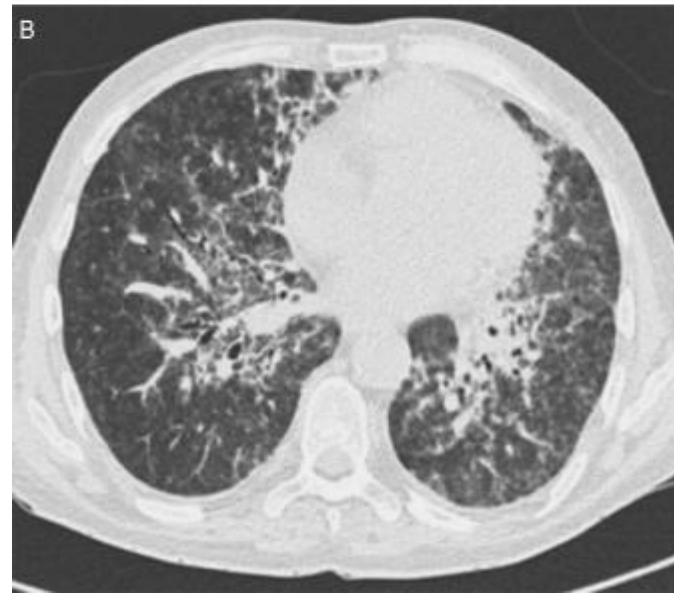
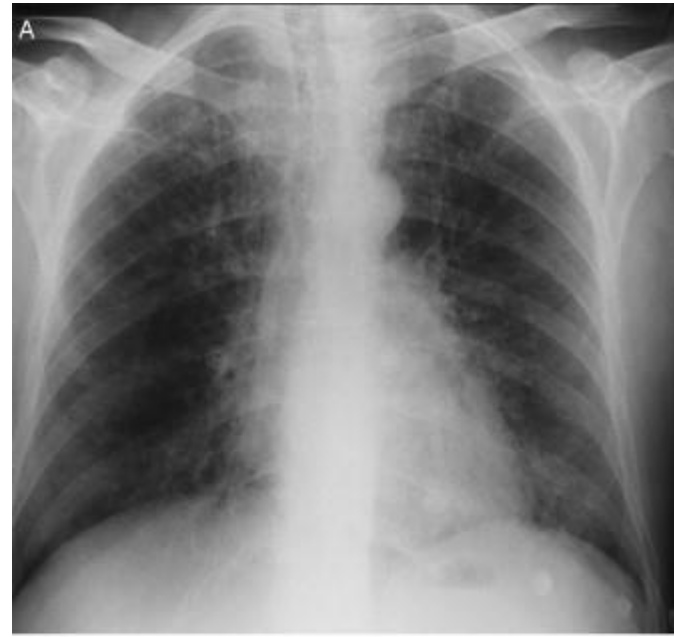
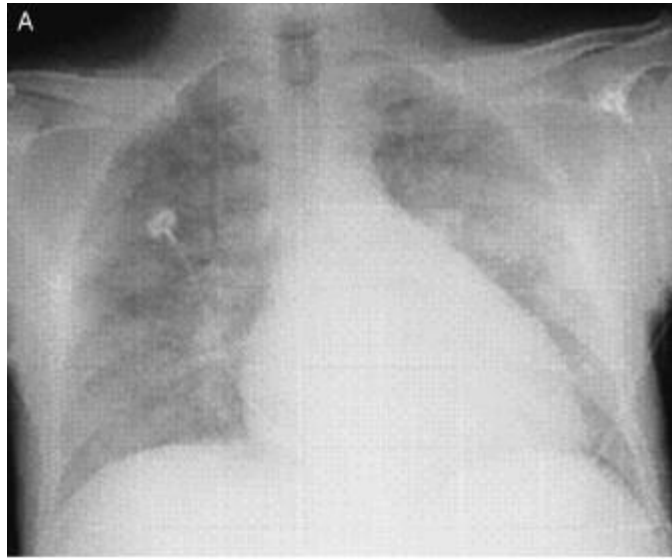
- greffe de moelle allogénique
- leucémies
- lymphomes
- SIDA
- tumeurs solides (corticothérapie, taxol)

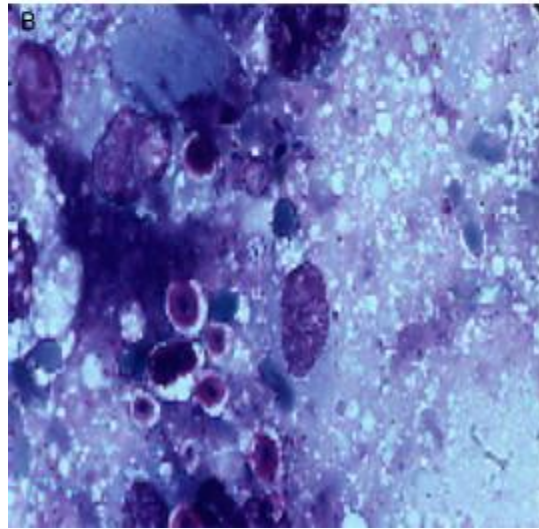
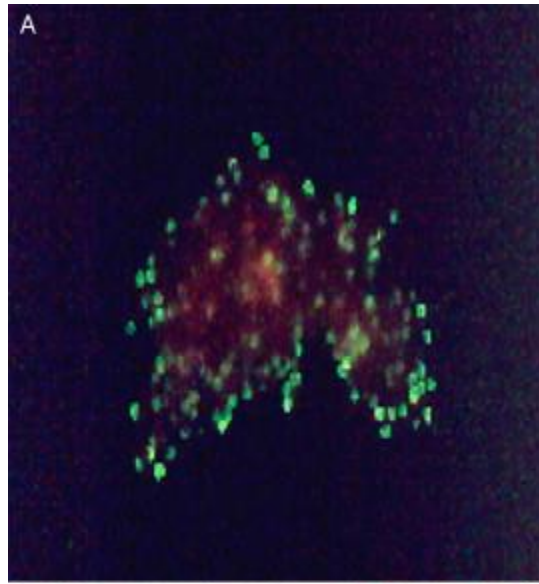
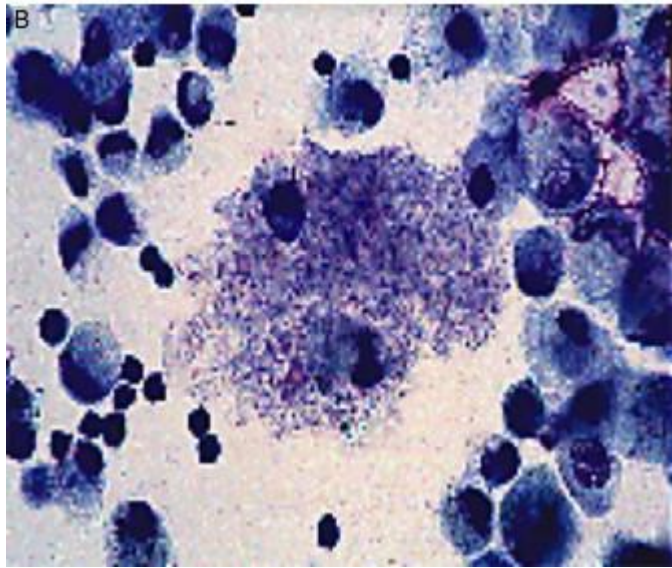
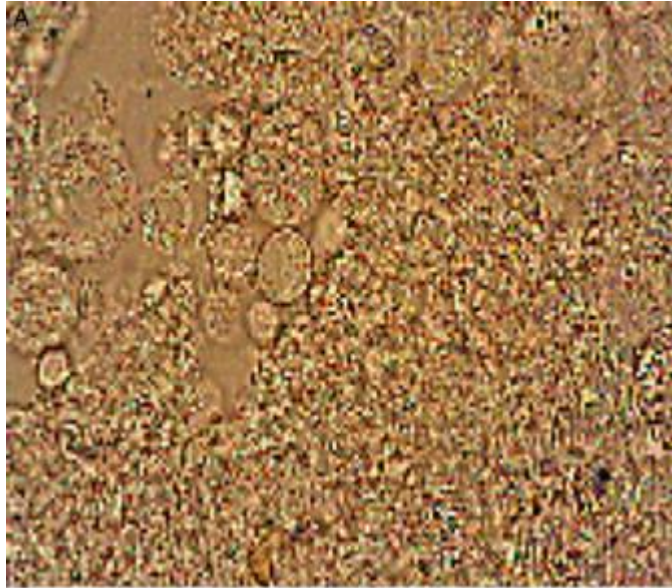
*Patients atteints d'une tumeur maligne à haut risque de pneumonie à  
Pneumocystis jirovecii*

- Patients lourdement prétraités (par exemple, plusieurs lignes de chimiothérapie pour le lymphome hodgkinien et non hodgkinien, les maladies lymphoprolifératives ou le myélome).
- Maladie en rechute.
- Corticostéroïdes à forte dose (souvent en combinaison avec une chimiothérapie).
- Chimiothérapie, anticorps monoclonaux ou maladies provoquant une lymphopénie prolongée (par exemple LLA, alemtuzumab, R-CHOP).

# Tableau clinique

- Début : fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, toux et dyspnée
- **Pneumopathie interstitielle diffuse avec fièvre évoluant spontanément vers le SDRA**
  - au début, une radiographie de thorax normale n'exclut pas le diagnostic
- Diagnostic : lavage bronchoalvéolaire avec examen direct (Giemsa, coloration argentique, IF)





# Traitement non spécifique

- oxygénothérapie
- VNI
- ventilation mécanique invasive (cf SDRA)
- en cas d'hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  sous  $\text{FiO}_2 = 0,21$ ) : corticoïdes i.v.
  - méthylprednisolone 60 mg i.v. toutes les 6h x 5 jours

# Traitement spécifique

- *cotrimoxazole* (association triméthoprime-sulfaméthoxazole amp i.v. à respectivement 80 et 400 mg): respectivement 20 et 100 mg/kg/j en 4 infusions (1 amp par 125 ml de soluté glucosé 5 %)

durée: 2 semaines

toxicité : cutanée (prurit, rash), hématologique (réversible à l'arrêt) : ajouter 5 à 20 mg/j d'acide folinique en cas d'apparition de cytopénie, insuffisance rénale, troubles digestifs

contre-indication : allergie aux sulfamidés

- en cas de résistance: *pentamidine*



# Prévention

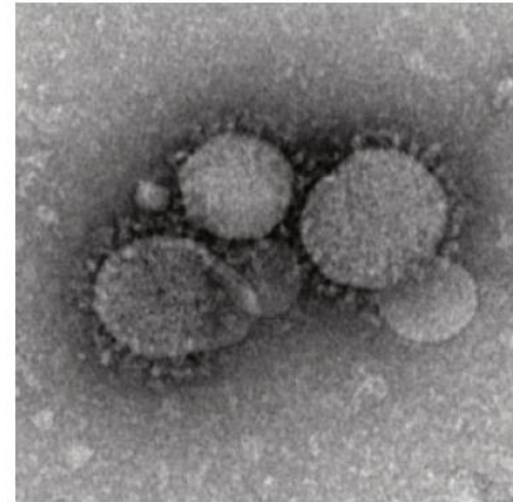
L'administration de cotrimoxazole oral à titre préventif a considérablement réduit le risque de pneumopathie interstitielle hypoxémiante chez le sujet à risque (greffe de moelle allogénique).



# Le Covid-19

# Coronavirus

- famille comptant un grand nombre de virus qui peuvent provoquer des maladies très diverses chez l'homme, allant du rhume banal au SDRA, et qui causent également un certain nombre de maladies chez l'animal.



- 3 formes graves chez l'homme:
  - SRAS (2003)
  - syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (2012)
  - Covid-19 (2019)

# Variants

original : Wuhan (chinois)

$\alpha$  : anglais

$\beta$  : brésilien

$\gamma$  : sud-africain

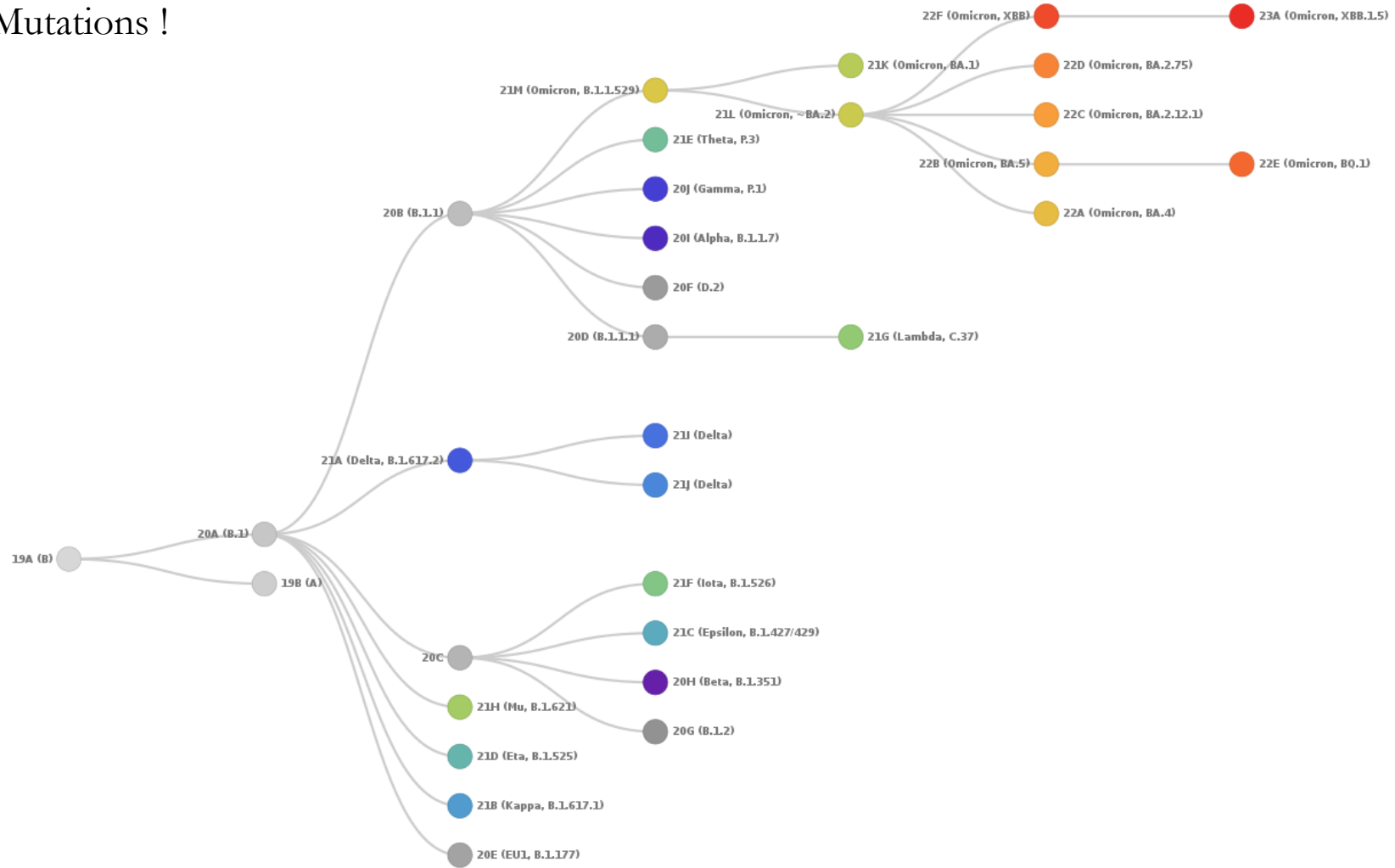
$\delta$  : indien

$\theta$  : sud-africain

sous-variants BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4

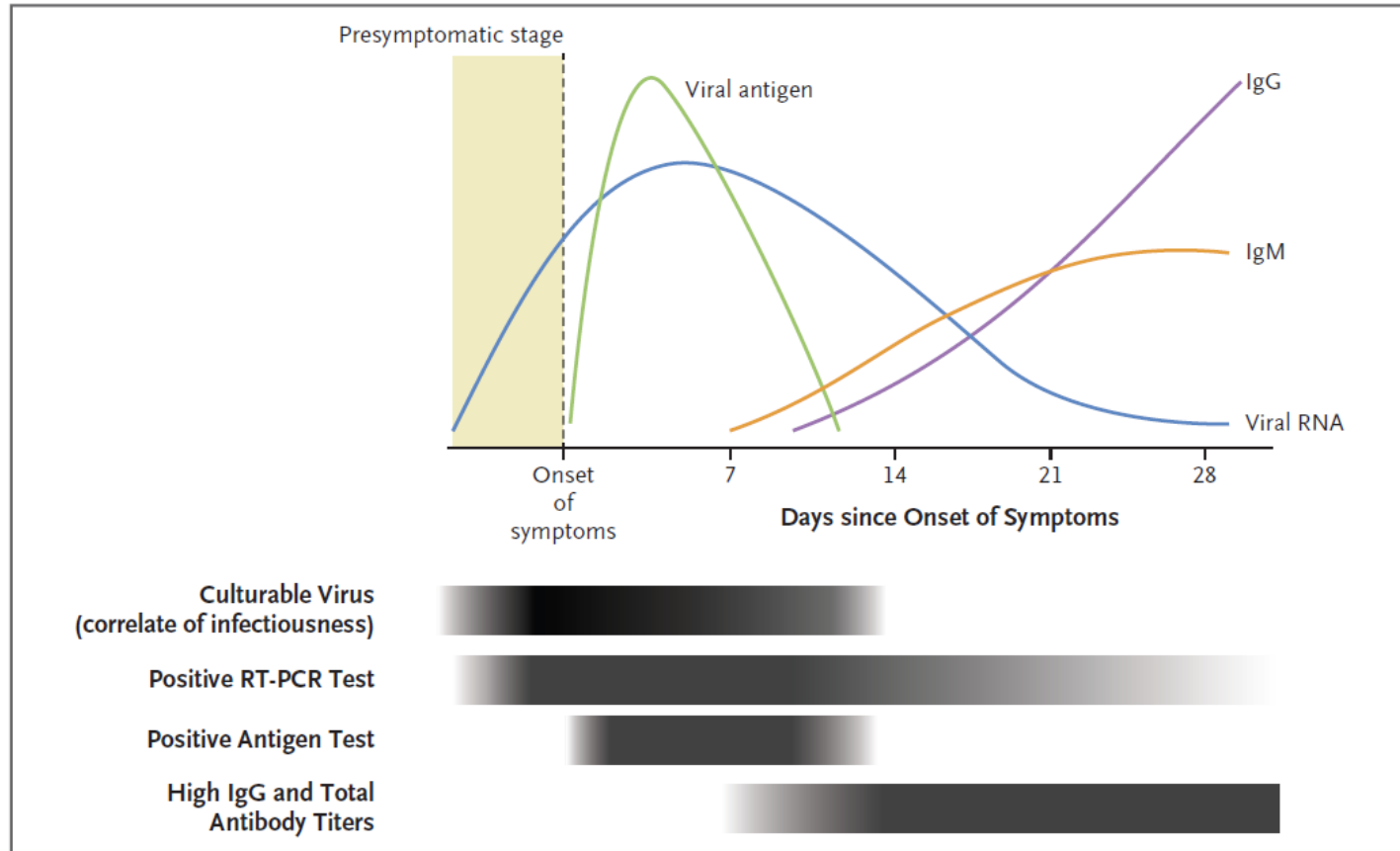
actuellement en Belgique : variant BA.4 prédominant

# Mutations !



# Covid-19: Symptômes

- Fièvre et signes respiratoires de type toux, sensation d'oppression et/ou douleur thoracique, avec parfois dyspnée (essoufflement).
  - Triade: toux + fièvre + dyspnée: 15 % des cas
- Durée de l'incubation : estimée à 4 à 6 jours mais peut aller jusqu'à 14 à 16 jours voire plus.
- Contagiosité : mal connu
- Symptômes les plus spécifiques: anosmie, agueusie
- Dans les cas plus graves : syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance rénale aiguë, voire d'une défaillance multiviscérale pouvant entraîner le décès.

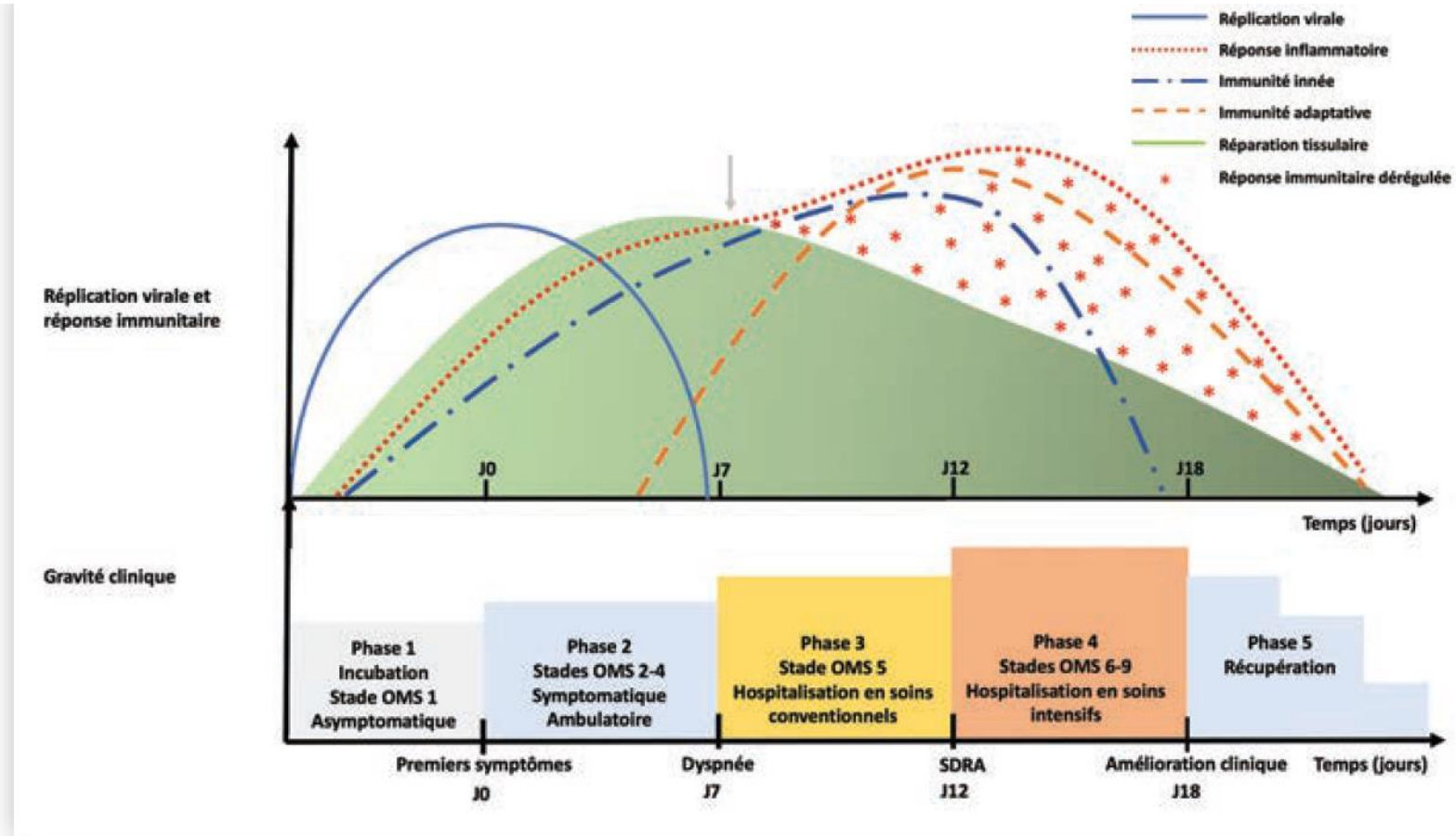


**Figure 1.** Pathophysiology and Timeline of Viremia, Antigenemia, and Immune Response during Acute SARS-CoV-2 Infection.

In some persons, reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) tests can remain positive for weeks or months after initial infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), but this positivity rarely indicates replication-competent virus that can result in infection.



# 5 phases (pas toutes obligatoires)

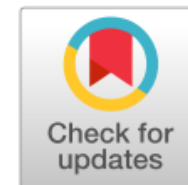


**Figure.** Évolution de la gravité clinique, de la réplication virale et de la réponse inflammatoire en fonction du temps après l'infection par le SARS-CoV-2. La réponse immunitaire de l'hôte (composée des réponses innée et adaptative) est dite dérégulée dès lors qu'elle surpasse les capacités de réparation tissulaire, généralement après 7 jours de symptômes (flèche). Elle induit alors des dommages tissulaires responsables de l'aggravation clinique, qu'il est possible de diviser en stades OMS. OMS : Organisation mondiale de la santé ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après les références 1 et 9).

CANCER-RELATED COMPLICATIONS

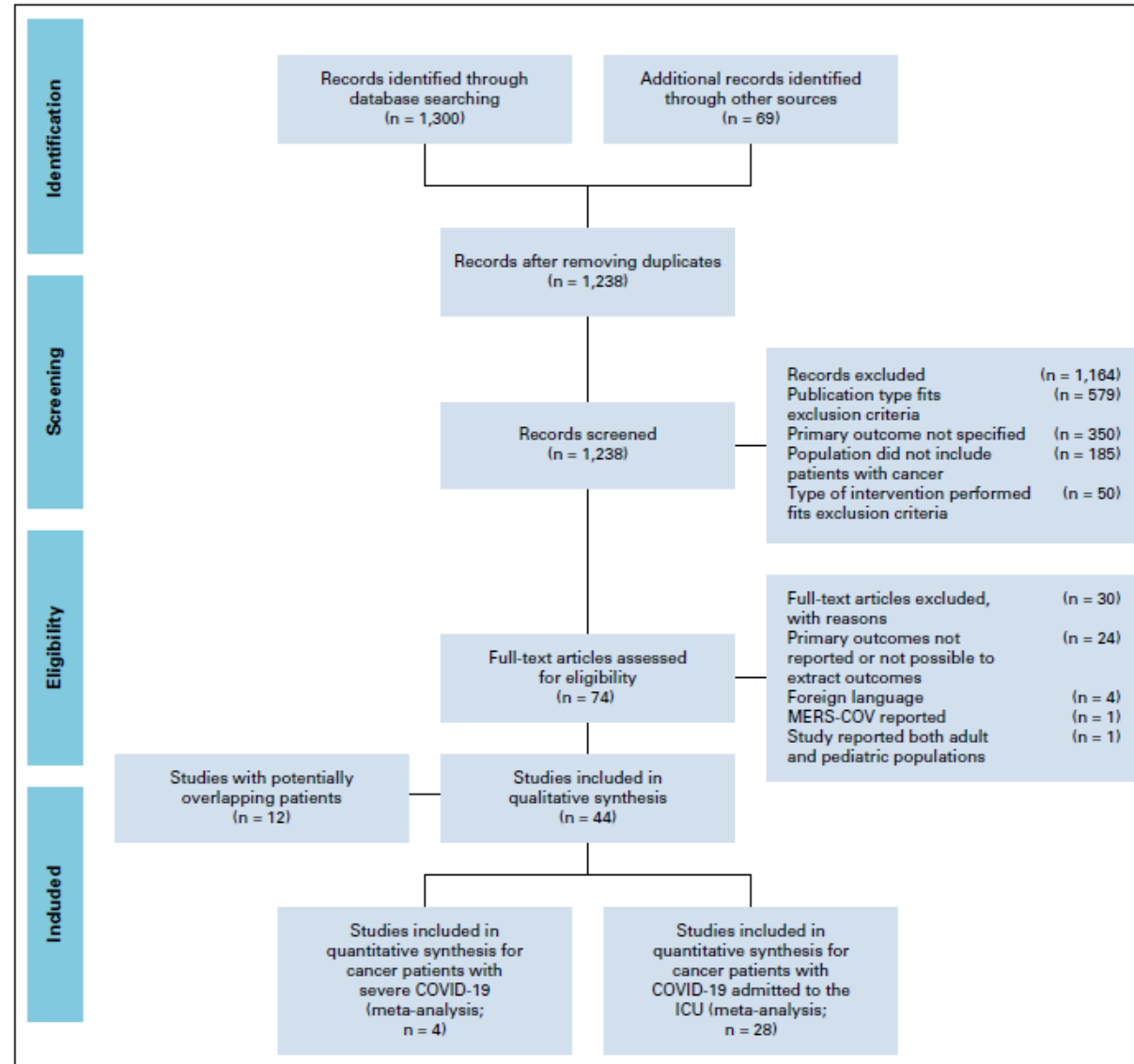
# Mortality in Cancer Patients With COVID-19 Who Are Admitted to an ICU or Who Have Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

Amogh Rajeev Nadkarni, MBBS<sup>1</sup>; Swapna C. Vijayakumaran, MD<sup>1</sup>; Sudeep Gupta, MD, DM<sup>2</sup>; and Jigeeshu V. Divatia, MD<sup>1</sup>



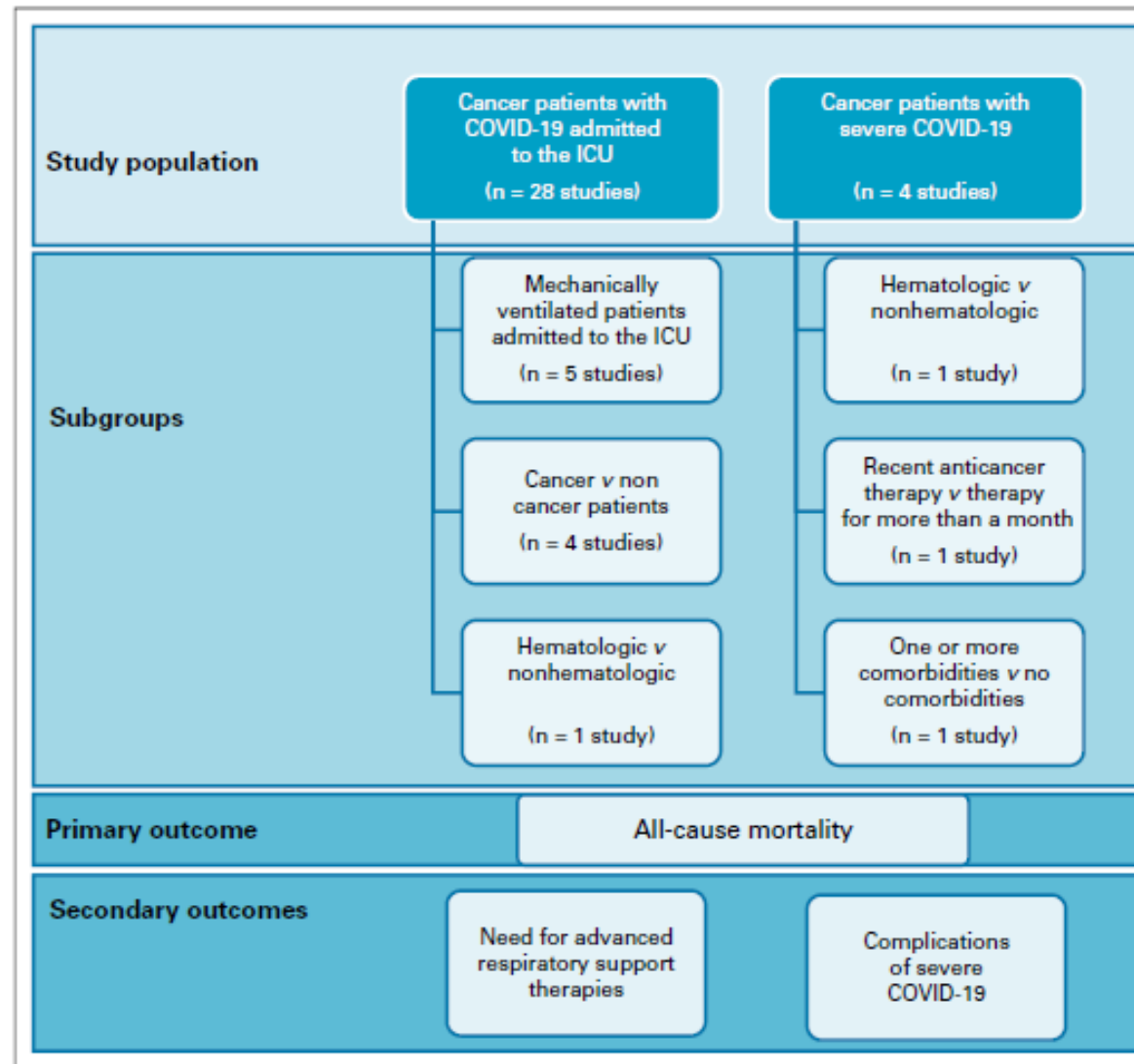
Accepted on June 28, 2021 and published at [ascopubs.org/journal/go](https://ascopubs.org/journal/go) on August 18, 2021: DOI <https://doi.org/10.1200/GO.21.00072>

- Les patients atteints de cancer courent un **risque accru de complications liées au COVID-19** et peuvent nécessiter une admission dans une unité de soins intensifs (USI).
- Bien que plusieurs études aient rendu compte de résultats des patients cancéreux atteints de COVID-19, cette revue systématique avec méta-analyse a spécifiquement étudié la mortalité des patients cancéreux atteints de COVID-19 admis aux soins intensifs (28 études) ou ceux atteints de COVID-19 sévère (quatre études).
- La mortalité regroupée chez les patients cancéreux atteints de COVID-19 admis dans une **unité de soins intensifs** était de **60,2 %** ; chez les patients cancéreux atteints de COVID-19 **sévère**, la mortalité groupée était de **59,4 %**.
- **La mortalité des patients cancéreux gravement malades atteints de COVID-19 n'est pas excessivement élevée.** Les décisions d'admission aux soins intensifs pour ces patients doivent être individualisées en tenant compte de l'état de performance du patient et du potentiel de guérison ou de palliation significative du cancer.
- Ces données peuvent aider à éclairer les décisions d'admettre ou non des patients gravement malades atteints de cancer et de COVID-19 dans une unité de soins intensifs.



**FIG 1.** PRISMA chart listing included and excluded studies. ICU, intensive care unit; MERS-COV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

**FIG 2.** Schematic representation of primary and secondary outcomes analyzed. ICU, intensive care unit.



USI

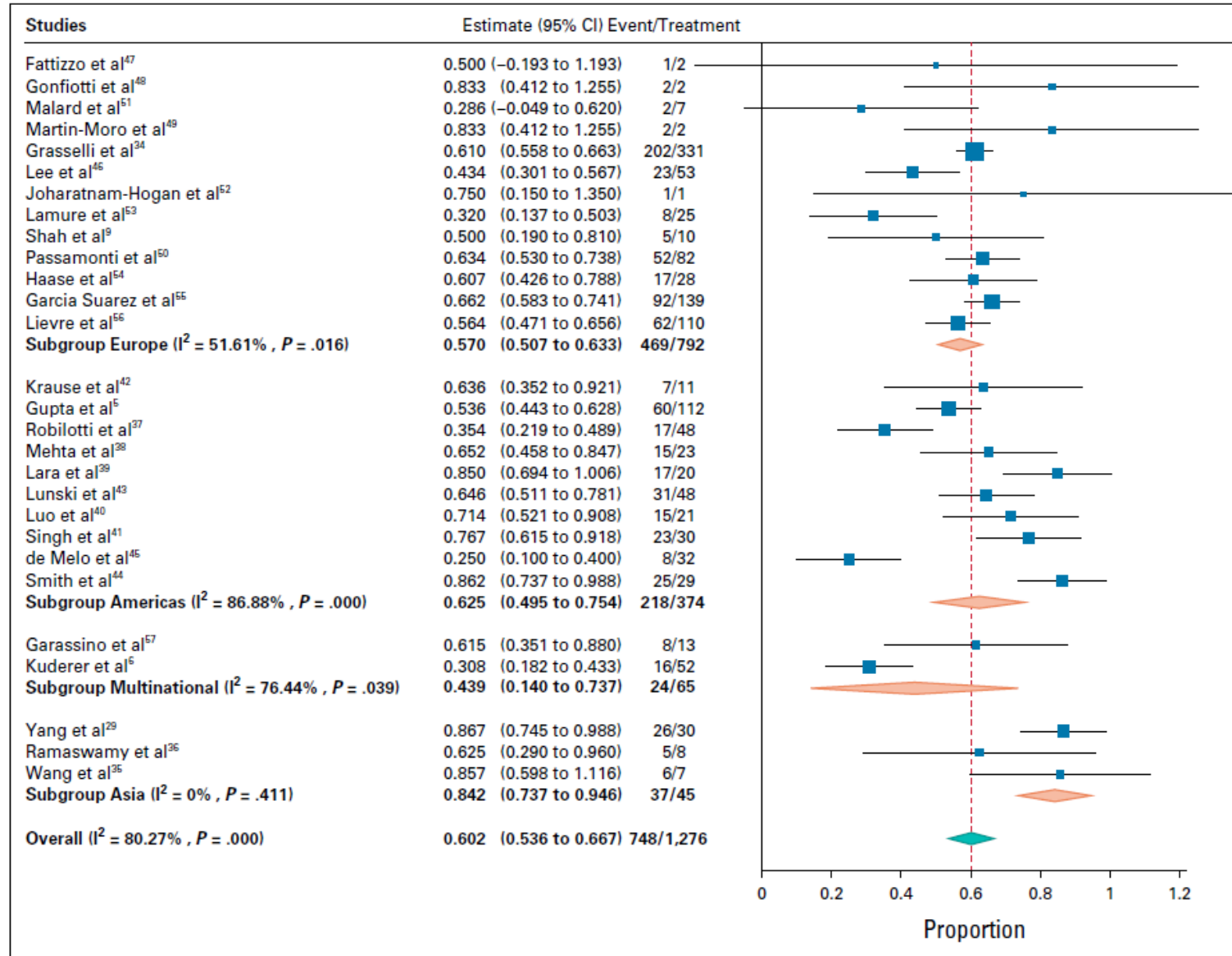
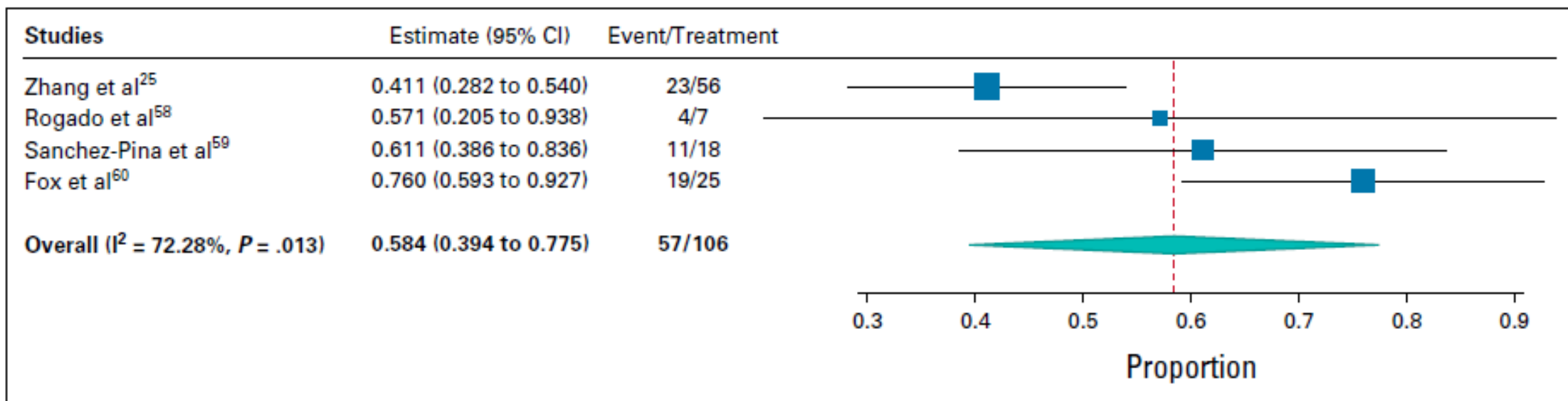


FIG 3. Meta-analysis, including subgroup analysis on geographical location.



**FIG A3.** Meta-analysis of cancer patients with severe COVID-19.



# Coronavirus disease 2019 in immunocompromised patients: a comprehensive review of coronavirus disease 2019 in hematopoietic stem cell recipients

---

*Antoine Lafarge, Asma Mabrouki, Elise Yvin, Swann Bredin, Yannick Binois, Raphael Clere-Jehl, and Elie Azoulay*

---

## **Purpose of review**

Immunocompromised patients are notably vulnerable to severe coronavirus disease 2019. This review summarizes COVID-19 features and outcomes in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) recipients.



- Les bénéficiaires d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) présentent une charge élevée de comorbidités et des caractéristiques cliniques de COVID-19 **presque similaires à la population générale de COVID.**
- Les receveurs de SCSH présentent une **excrétion prolongée** du SRAS-CoV-2, prolongeant la durée des symptômes et favorisant la génération de virus hautement mutés.
- Les receveurs de GCSH affichent de mauvais résultats en cas de COVID-19, principalement en raison de l'âge, des comorbidités, du temps écoulé depuis la transplantation et de l'immunosuppression en raison à la fois des traitements et de l'hémopathie maligne sous-jacente.

**Table 1.** Nine studies focusing on adult autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with coronavirus disease-19

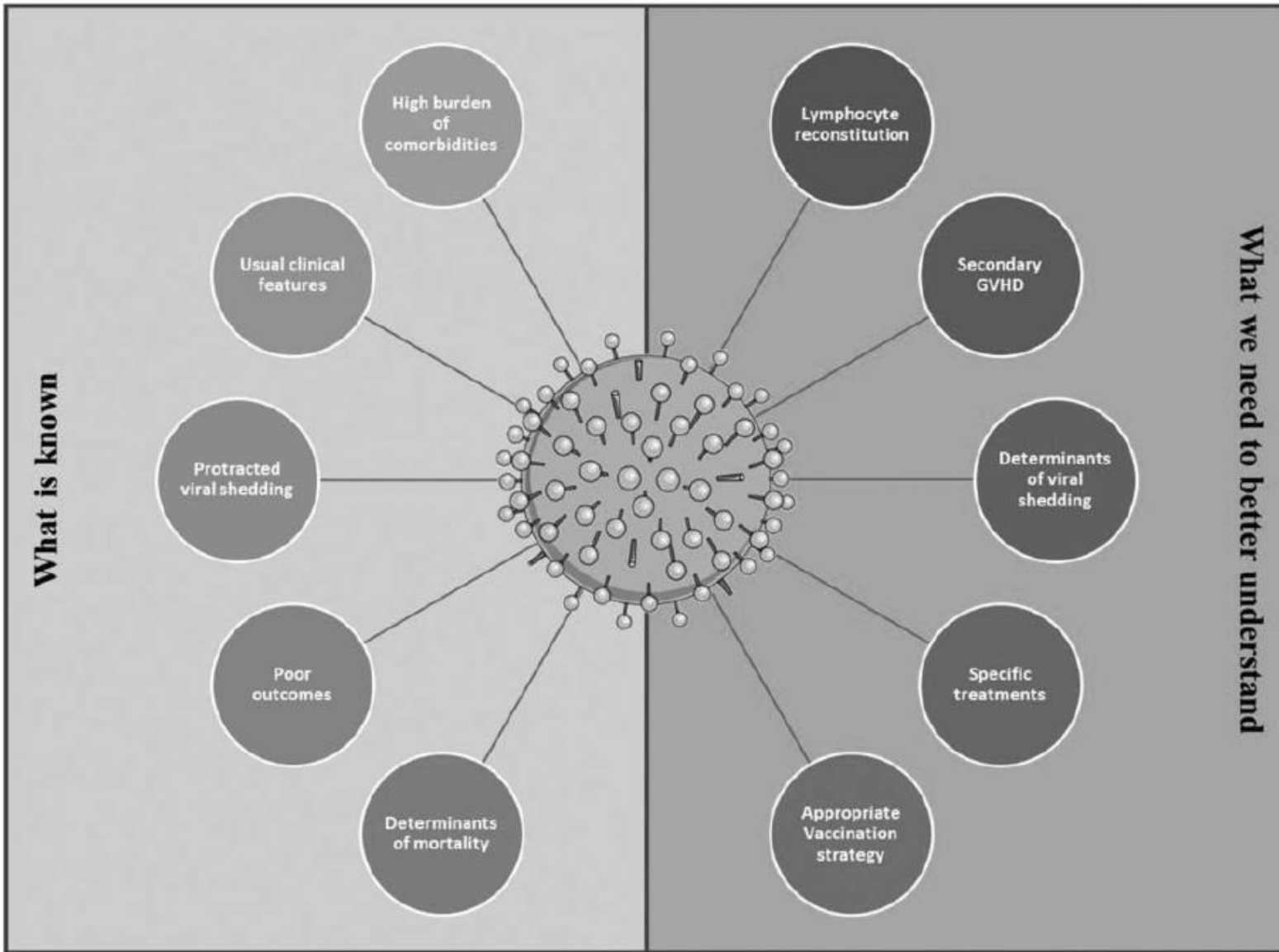
Author	N	Demographics	Common symptoms	Follow-up	Time from HSCT to COVID-19	Viral shedding (days)	COVID-19 directed therapies	Outcomes	Risk factors
Belsky <i>et al.</i> , meta-analysis	Auto: 7 Allo: 23	Age range: 10.5–64 years	Fever: 56% Dyspnea: 56% Cough: 56%		77 days to 3 years		Corticosteroids: <1% Convalescent plasma <1% Tocilizumab <1% Remdesivir <1%	Severe COVID-19: 32.2%	IS Pneumonia Thrombopenia
Camargo <i>et al.</i> , USA	Auto: 12 Allo: 15	Age: 67 years (50–67) Male: 57%	Fever: 71% Cough: 54% Dyspnea: 33%	59 days (44-88)	21,5 months (10.6-41.8)	26 (7–64)	IS reduced/discontinued: 45% Corticosteroids: 67% Remdesivir: 60% Convalescent plasma: 27% Tocilizumab: 27% IVIg: 7%	Severe: 36% ICU: 25% MV: 25% Secondary infection: 25% Overall mortality: 25%	Age $\geq$ 50 Time from HSCT <12 months $\geq$ 2 IS
El Fakih <i>et al.</i> , Middle East	Auto: 39 Allo: 52	Age: 35 years Male: 58% GVHD: 13%	Fever: 56% Cough: 41% Dyspnea: 24%		14.9 months (16.3–38.9)	37 (14–116)		Severe COVID-19: 15% ICU: 16% MV: 10% Overall mortality: 4.4%	Time from HSCT <12 months

**Table 1 (Continued)**

Author	N	Demographics	Common symptoms	Follow-up	Time from HSCT to COVID-19	Viral shedding (days)	COVID-19 directed therapies	Outcomes	Risk factors
Mushtaq <i>et al.</i> , USA	Auto: 23 Allo: 32	Age: 58 years (24–77) Male: 64% GVHD: 22%		6.1 months (0.5–13.6)	17.7 months (0.2–201.9)	54 (14–131)	Remdesivir: 41% Convalescent plasma: 35% Corticosteroids: 22% Monoclonal antibodies: 19% Tocilizumab: 3%	Overall mortality: 16.3% Severe COVID-19: 28% ICU: 19% MV: 10% Secondary infection: 19%	Allogeneic HSCT IS Prior GvHD
Passamonti <i>et al.</i> , Italy	Auto: 51 Allo: 31	Age: 56.4 years (± 11.2)		20 days (10–34)				Overall mortality: 34.1%	Progressive disease status
Sharma <i>et al.</i> , USA	Auto: 134 Allo: 184	Age: 60 years (49–65) Male: 60%		25 days (12–35)	23 months (8–51)		Corticosteroids 1% Remdesivir 11.5% Convalescent plasma 6%	Overall mortality: 19% Empiric antibiotics: 14%	Underlying lymphoma
		Age: 47 years (30–60) Male: 58% GVHD: 33%	Fever: 57%	21 days (8–41)	17 months (8–46)		Corticosteroids 1% Remdesivir 15% Convalescent plasma 7%	Overall mortality: 22% Empiric antibiotics 5%	Age ≥50 Male sex Time from HSCT <12 months
Shah <i>et al.</i> , USA	Auto: 37 Allo: 35	Age: 62 years (25–78) Male: 64% GVHD: 17%	Cough: 65% Fever: 58% Fatigue: 39%	23 days (14–35)	25.6 months (11.6–52.8)	28 (22–35)	Corticosteroids: 18% Convalescent plasma: 16% Tocilizumab 10% Remdesivir 4%	Overall mortality: 22% Secondary infection: 14% MV: 15%	Number of comorbidities Chest infiltrates Neutropenia
Varma <i>et al.</i> , USA	Auto: 14 Allo: 20	Age: 57 (24–76) Male: 65% GVHD: 26%	Fever 71% Cough 79% Dyspnea: 64%		17.4 months (1–248.7)		IS reduced/discontinued: <1% Hydroxychloroquine: 44% Tocilizumab: 18% Remdesivir: 15% Convalescent plasma: 6%	Severe COVID-19: 41% Hospitalization: 74% ICU: 32% Mechanical ventilation: 24% Overall mortality: 21%	Age >40 BMI ≤20 Steroids at diagnosis of COVID-19 Time from HSCT <12 months Anemia Thrombopenia Lymphopenia
Xhaard <i>et al.</i> , Europe	Allo: 54	Age: 55 years Male: 57.4	Fever: 72% Cough: 44.4%		15.6 months (0–108)		Corticosteroids: 25.9%	Overall mortality: 25.9% ICU: 24.1%	

Allo, allogeneic HSCT; auto, autologous HSCT; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; IS, immunosuppressants; MV, mechanical ventilation.

# COVID-19 in Hematopoietic Stem-Cell Recipients



# Importante remarque

Il faut être bien conscient que l'épidémie évolue avec l'apparition de variants dont les plus récents ne sont pas pris en compte dans ces études.

# Traitement chez l'immunodéprimé : règles belges

# Patients sévèrement immunodéprimés (déf. Sciensano)

- Hémopathie maligne
- Cancer solide activement traité par chimiothérapie cytotoxique
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Thérapies de déplétion lymphocytaire B depuis moins d'un an (p. ex. rituximab, ocrelizumab, alemtuzumab)
- Déficit immunitaire primaire
- VIH avec CD4 <200/mm<sup>3</sup> et/ou charge virale détectable
- Traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (thérapie CAR-T)
- Médicaments immunosuppresseurs tels que des agents antiprolifératifs (azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil), des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine, etc.), des agonistes des CTLA-4 (abatacept), des inhibiteurs de JAK (baracitinib, ruxolitinib, tofacitinib, etc.)
- Traitement chronique par fortes doses de corticostéroïdes (> 20 mg de prednisolone ou équivalent par jour) ou de méthotrexate (> 20 mg par semaine)
- Hémodialyse et dialyse péritonéale.

# Antiviraux

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid®)

En Belgique : proposés aux **patients sévèrement immunodéprimés**, à haut risque d'évolution vers une maladie sévère



Clinical category	Supportive Care	Additional therapy (Strength of recommendation - GRADE)
Prophylaxis against COVID-19	Preventive treatment in adjunction to vaccination	Evusheld® (or any other mAB) <b>is no longer recommended</b> in severely immunocompromised patients because of <i>in-vitro</i> inefficacy against the currently circulating variants, (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population).
Confirmed mild or moderate COVID-19	Symptomatic treatment	<p><b>mABs should currently not be administered for therapeutic use</b> because in-vitro data shows inefficacy against current circulating Omicron variants.</p> <p>Antivirals should be proposed to <b>severely immunocompromised patients</b>, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed <b>AS EARLY AS POSSIBLE</b> (targeting &lt; 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days</b>, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days</b> (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• <b>Molnupiravir (Lagevrio®) is no longer recommended nor available.</b></li> </ul> <p>The safety and efficacy of these treatments have hardly been evaluated in immunocompromised patients.</p>

La sécurité et l'efficacité de ces traitements n'ont guère été évaluées chez les patients immunodéprimés.

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 27, 2022

VOL. 386 NO. 4

Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19  
in Outpatients

R.L. Gottlieb, C.E. Vaca, R. Paredes, J. Mera, B.J. Webb, G. Perez, G. Oguchi, P. Ryan, B.U. Nielsen, M. Brown, A. Hidalgo, Y. Sachdeva, S. Mittal, O. Osiyemi, J. Skarbinski, K. Juneja, R.H. Hyland, A. Osinusi, S. Chen, G. Camus, M. Abdelghany, S. Davies, N. Behenna-Renton, F. Duff, F.M. Marty,\* M.J. Katz, A.A. Ginde, S.M. Brown, J.T. Schiffer, and J.A. Hill, for the GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators†

N Engl J Med 2022;386:305-15.

DOI: 10.1056/NEJMoa2116846

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Remdesivir (N = 279)	Placebo (N = 283)	Total (N = 562)
Age — yr	50±15	51±15	50±15
Age category — no. (%)			
≥60 yr	83 (29.7)	87 (30.7)	170 (30.2)
<18 yr	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
Female sex — no. (%)	131 (47.0)	138 (48.8)	269 (47.9)
Coexisting conditions — no. (%)			
Diabetes mellitus	173 (62.0)	173 (61.1)	346 (61.6)
Obesity	154 (55.2)	156 (55.1)	310 (55.2)
Hypertension	138 (49.5)	130 (45.9)	268 (47.7)
Chronic lung disease	67 (24.0)	68 (24.0)	135 (24.0)
Current cancer	12 (4.3)	18 (6.4)	30 (5.3)
Cardiovascular or cerebrovascular disease	20 (7.2)	24 (8.5)	44 (7.8)
Immune compromise	14 (5.0)	9 (3.2)	23 (4.1)
Chronic kidney disease, mild or moderate	7 (2.5)	11 (3.9)	18 (3.2)
Chronic liver disease	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

# September 18, 2020, through April 8, 2021

**Table 2. Efficacy Calculated with the Use of a Cox Proportional-Hazards Model with Baseline Stratification Factors as Covariates.\***

End Point	Remdesivir (N = 279)	Placebo (N = 283)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy end point				
Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 28 — no. (%)†	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 to 0.59)	0.008
Secondary efficacy end points				
Covid-19–related hospitalization or death from any cause by day 14 — no. (%)	2 (0.7)	15 (5.3)	0.13 (0.03 to 0.59)	
Covid-19–related medically attended visit or death from any cause — no./total no. (%)‡				
Day 14	2/246 (0.8)	20/252 (7.9)	0.10 (0.02 to 0.43)	
Day 28	4/246 (1.6)	21/252 (8.3)	0.19 (0.07 to 0.56)	
Death from any cause by day 28 — no.	0	0	NC	
Hospitalization for any cause by day 28 — no. (%)§	5 (1.8)	18 (6.4)	0.28 (0.10 to 0.75)	

ORIGINAL ARTICLE

# Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report

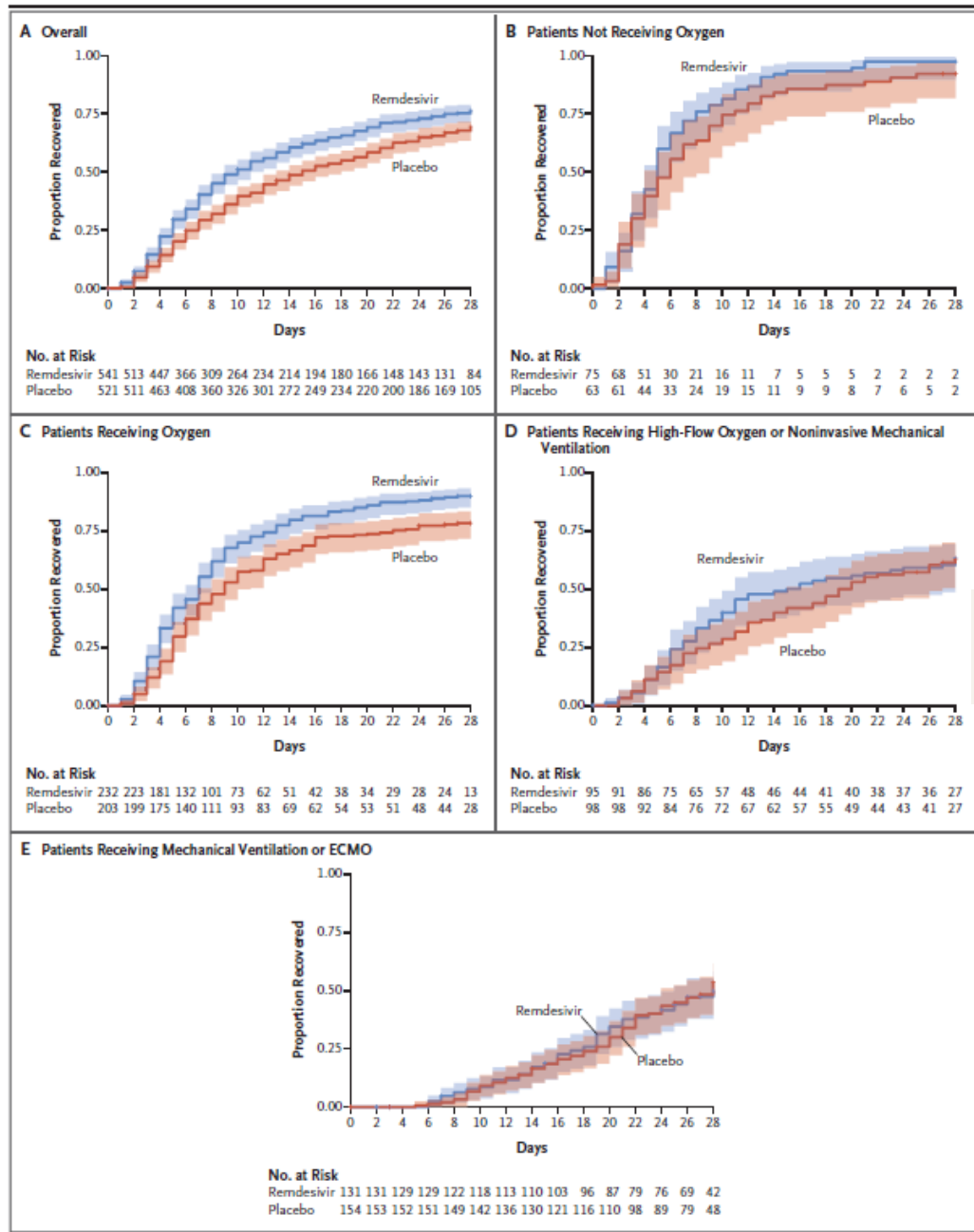
J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil,  
E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla,  
R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes,  
D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh,  
G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar,  
C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess,  
T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane,  
for the ACTT-1 Study Group Members\*

DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	All (N = 1062)	Remdesivir (N = 541)	Placebo (N = 521)
Age — yr	58.9±15.0	58.6±14.6	59.2±15.4
Male sex — no. (%)	684 (64.4)	352 (65.1)	332 (63.7)
Race or ethnic group — no. (%)†			
American Indian or Alaska Native	7 (0.7)	4 (0.7)	3 (0.6)
Asian	135 (12.7)	79 (14.6)	56 (10.7)
Black or African American	226 (21.3)	109 (20.1)	117 (22.5)
White	566 (53.3)	279 (51.6)	287 (55.1)
Hispanic or Latino — no. (%)	250 (23.5)	134 (24.8)	116 (22.3)
Median time (IQR) from symptom onset to randomization — days‡	9 (6–12)	9 (6–12)	9 (7–13)
No. of coexisting conditions — no. /total no. (%)‡			
None	194/1048 (18.5)	97/531 (18.3)	97/517 (18.8)
One	275/1048 (26.2)	138/531 (26.0)	137/517 (26.5)
Two or more	579/1048 (55.2)	296/531 (55.7)	283/517 (54.7)
Coexisting conditions — no./total no. (%)			
Type 2 diabetes	322/1051 (30.6)	164/532 (30.8)	158/519 (30.4)
Hypertension	533/1051 (50.7)	269/532 (50.6)	264/519 (50.9)
Obesity	476/1049 (45.4)	242/531 (45.6)	234/518 (45.2)



Cumulative recovery

Prescrire 2020 : **pas d'impact sur la mortalité**

## RAYON DES NOUVEAUTÉS

NOUVELLE SUBSTANCE

### **remdésivir** (VEKLURY<sup>o</sup>) **et covid-19**



Trop d'incertitudes, tant sur l'efficacité que sur les effets indésirables



POINT DE VUE DE LA RÉDACTION

**Mise sur le marché du remdésivir dans l'Union européenne :  
l'EMA ne sert pas assez l'intérêt des patients**



# Paxlovid

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

## Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19

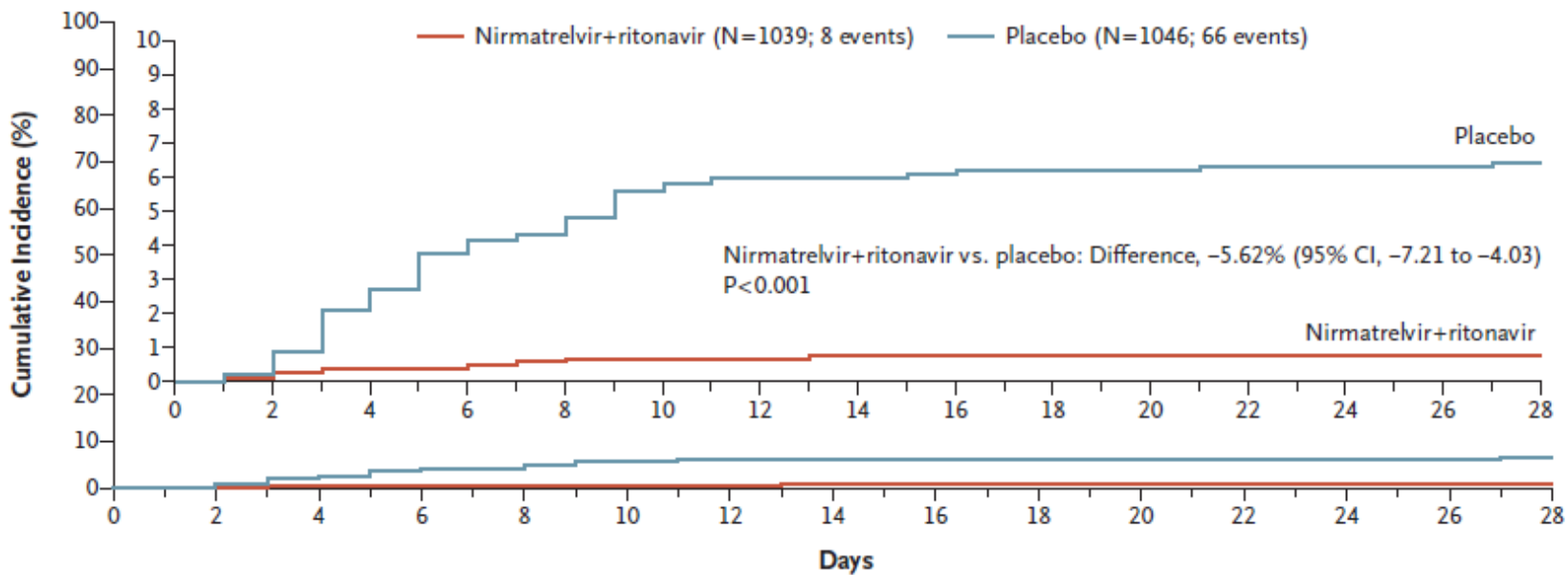
Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D.,  
Weihang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,  
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.,  
for the EPIC-HR Investigators\*

Les principaux facteurs de forme grave de covid-19 étaient : une obésité définie par un indice de masse corporelle (IMC) d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup> (environ 36 % des patients), une hypertension artérielle (32 %), un diabète (12 %) (5,8). Les patients immunodéprimés comptaient pour seulement environ 1 %. Environ 41 % des patients avaient un seul facteur de risque, 36 % en cumulaient deux, 14 % trois.

**Table 3: Efficacy results in non-hospitalised adults with COVID-19 dosed within 5 days of symptom onset who did not receive COVID-19 monoclonal antibody treatment at baseline (mITT1 analysis set)**

	<b>Paxlovid (N=1,039)</b>	<b>Placebo (N=1,046)</b>
COVID-19 related hospitalisation or death from any cause through Day 28		
n (%)	8 (0.8%)	66 (6.3%)
Reduction relative to placebo <sup>a</sup> [95% CI], %	-5.62 (-7.21, -4.03)	
All-cause mortality through Day 28, %	0	12 (1.1%)

**B Covid-19–Related Hospitalization or Death from Any Cause through Day 28 among Patients Treated ≤5 Days after Symptom Onset**



**No. at Risk**

NMV-r	1039	1034	1023	1013	1007	1004	1002	1000	997	995	993	993	993	993	992
Placebo	1046	1042	1015	990	977	963	959	959	955	953	951	948	948	948	945

# Analyse de Prescrire (16-9-2022)

---

## **Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) et covid-19**

Probablement utile aussi en cas de variant  
Omicron prédominant

● L'association *nirmatrelvir + ritonavir* (Paxlovid®) a été autorisée dans l'Union européenne chez certains adultes atteints de covid-19 sur la base d'un essai mené en 2021, alors que le variant Delta du Sars-CoV-2 prédominait. Une étude épidémiologique, portant sur début 2022 alors que le variant Omicron prédominait, montre des risques moindres d'hospitalisation pour covid-19 et de mort par covid-19 chez des patients à risque élevé de formes graves et qui ont reçu cette association. Ces résultats sont cohérents avec l'efficacité démontrée sur le variant Delta, avec des données d'activité antivirale *in vitro* et avec le mécanisme d'action du *nirmatrelvir*.

Mis en ligne dans l'Application Prescrire le 16 septembre 2022

# Règles d'isolement (Be)

Fin de l'isolement	Pour qui ?	Remarques
<p><b>7j</b> après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique  <i>Ensuite 3 jours de port continu du masque en intérieur + limitation stricte des contacts</i></p>	<p>Patients ambulatoires en isolement à domicile</p>	<p>7j après le prélèvement du test pour les patients asymptomatiques            Y compris les patients sortis de l'hôpital &lt;14j après l'apparition des symptômes            Excepté les patients dans les collectivités résidentielles.</p>
<p><b>10j</b> après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique</p>	<p>Résidents MRS</p>	
<p><b>14j</b> après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique</p>	<p>Patients hospitalisés à cause de COVID</p>	<p>Excepté des patients nécessitant des soins intensifs.</p>
<p>min. 3j sans fièvre + amélioration clinique + <b>21j*</b> après l'apparition des symptômes            OU  <b>14j</b> après l'apparition des symptômes ET PCR 2x &lt;10<sup>5</sup> copies/mL avec un intervalle de 24 h minimum</p>	<p>Soins intensifs</p>	<p>Une approche fondée sur les tests et les symptômes peut être choisie.            *28 jours si le patient est encore intubé.</p>
<p><b>21j</b> après l'apparition des symptômes + min. 3j sans fièvre + amélioration clinique</p>	<p>Gravement immunodéprimé</p>	<p>Consultation pluridisciplinaire - Variations possibles au cas par cas – Envisager la sérologie et la PCR répétée</p>