

# Maladies infectieuses

## Acquis, nouveautés et perspectives en 2021

Dre FANNY BLONDET<sup>a,\*</sup>, Dre ORIANE AEBISCHER<sup>a,\*</sup>, Dre SELIN TUSGUL<sup>a</sup>, Dre LIA MONSALVE ARTEAGA<sup>a</sup>, Pr NICOLAS SCHAAD<sup>b</sup>,  
Dre CORINNE CHALLET<sup>b</sup>, Dre NICOLE DOSER<sup>a</sup>, Dre ALINE SEDDA<sup>a</sup>, Dr LUIS URBANO<sup>a,\*</sup> et Pr OSCAR MARCHETTI<sup>a,\*</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 173-81 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.767.173

Les progrès spectaculaires des dernières décennies dans le domaine des maladies infectieuses ont sensiblement amélioré leurs prévention, diagnostic et traitement. Les sciences de base et cliniques ont répondu présent face à de multiples défis: infections émergentes, complications infectieuses de pratiques médicales de plus en plus complexes, ralentissement préoccupant du développement de nouveaux agents antimicrobiens. Pendant la crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19, la «normalité médicale» a dû être mise entre parenthèses, mais les progrès médicaux se sont – fort heureusement – poursuivis. Dans cet article, nous vous présentons de nouvelles connaissances en matière d'infections bactériennes, virales ou fongiques qui pourraient faire évoluer nos pratiques hospitalières et ambulatoires. Les acquis marquants dans le domaine du Covid-19 feront l'objet d'un article à venir.

### Infectious diseases: Achievements, new Developments and Perspectives in 2021

*The substantial progresses during the last decades in the field of infectious diseases have significantly improved their prevention, diagnosis and treatment. Basic and medical sciences have efficiently dealt with the challenges of emerging infections, infectious complications related to the increasing complexity of medical practices and marked slow-down in the development of new antimicrobial agents. During the worldwide crisis related to the COVID-19 pandemic, the «medical normality» has been put in stand-by, but medical advances have fortunately continued. In the present article we present new knowledge in the field of bacterial, viral and fungal infections, which may modify hospital and ambulatory practices. Significant achievements in the field of COVID-19 will be presented in a future article.*

### INTRODUCTION

La surveillance des maladies infectieuses et l'évolution dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des infections constituent une vraie course contre la montre pour les scientifiques et les cliniciens.<sup>1</sup> Chaque année, de nouvelles connaissances nous permettent d'évoluer dans nos

activités cliniques quotidiennes. Dans le présent article, nous avons le plaisir de vous présenter un choix – certes incomplet – de lectures scientifiques passant en revue un large spectre de nouveautés infectiologiques, entre l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement des infections bactériennes, virales et fongiques.

### DIAGNOSTIC

#### Corrélation entre type de microorganisme responsable d'une bactériémie et cancer colorectal

Quand faut-il faire une colonoscopie lors de bactériémie sans source identifiée?

Une altération du microbiote intestinal caractérisée par la présence accrue de certaines bactéries (par exemple *Bacteroides fragilis*, certaines espèces de *Streptococcus*, *Fusobacterium* et *Peptostreptococcus*) a été associée au développement d'un cancer colorectal. De nombreuses études ont investigué les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse associée à l'effet pro-inflammatoire induit par cette dysbiose digestive.<sup>2</sup> D'autre part, un cancer colorectal est à l'origine d'une brèche dans la barrière anatomique de la muqueuse digestive pouvant favoriser une translocation bactérienne avec la survenue d'une bactériémie d'origine occulte. Une bactériémie à *Streptococcus gallolyticus*, une espèce du groupe *S. bovis*, a été typiquement associée à la présence d'un cancer colorectal, jusqu'à chez deux tiers des patients. Dans une étude rétrospective conduite à Hong Kong et ayant inclus plus de 13000 patients hospitalisés avec une bactériémie due à l'une des 11 bactéries du microbiote intestinal connues pour avoir un possible lien avec le cancer colorectal, les auteurs ont recherché chez lesquels de ces patients ce type de néoplasie était diagnostiqué par la suite.<sup>3</sup> L'étude a duré 10 ans et les données ont été extraites des dossiers des patients informatisés et centralisés sous le contrôle des autorités sanitaires de Hong Kong. Les résultats montrent que le risque de se voir diagnostiquer un cancer colorectal est important chez les patients ayant présenté une bactériémie à *B. fragilis* (Hazard Ratio (HR): 3,85; IC 95%: 2,2-5,64;  $p < 0,0001$ ) et *S. gallolyticus* (*S. bovis*) (HR: 5,73; IC 95%: 2,18-15,1;  $p < 0,001$ ). L'étude a aussi montré une association significative avec un cancer colorectal de bactériémies dues à d'autres microorganismes: *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens* et *Gemella morbillorum*. Ces résultats sont d'autant plus probants que des éventuels biais de sélection ont été limités par un appariement, selon un score de propension, du groupe de patients avec bactériémie à l'un des germes étudiés avec un groupe de patients ayant les mêmes comorbidités, âge et genre, mais sans bactériémie.

<sup>a</sup>Département de médecine, Ensemble hospitalier de la Côte, 1110 Morges, <sup>b</sup>Pharmacie interhospitalière de la Côte, Ensemble hospitalier de la Côte, 1110 Morges  
fanny.blondet@ehc.vd.ch | oriane.aebischer@ehc.vd.ch | selin.tusgul@ehc.vd.ch  
lia.monsalve@ehc.vd.ch | nicolas.schaad@ehc.vd.ch | corinne.challet@ehc.vd.ch  
nicole.doser@ehc.vd.ch | aline.sedda@ehc.vd.ch | luis.urbano@ehc.vd.ch  
oscar.marchetti@ehc.vd.ch

\*Ces auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

### Quand une colonoscopie lors de bactériémie sans source identifiée est-elle nécessaire? Bien plus souvent que nous ne l'imaginions.

Cette étude épidémiologique rétrospective, impressionnante par le nombre de patients (13000) et la longueur du recrutement et du suivi (10 ans), nous apprend que *S. gallolyticus* (*S. bovis*) n'est pas le seul microorganisme associé au cancer colorectal en cas de bactériémie. En l'absence d'un foyer clinique clairement identifié pouvant expliquer une bactériémie, une colonoscopie de dépistage à la recherche d'un cancer colorectal devrait être systématiquement effectuée en présence d'un des microorganismes précités, en particulier *B. fragilis*.

## DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

### Traitement à l'hôpital d'une pneumonie acquise dans la communauté (PAC)

Trois jours d'antibiothérapie intraveineuse sont-ils suffisants ?

Le ralentissement préoccupant du développement de nouveaux agents anti-infectieux pendant les 2 dernières décennies impose une optimisation stricte de l'utilisation de l'arsenal thérapeutique disponible de nos jours afin de réduire autant que possible l'émergence de résistances bactériennes.<sup>4</sup> Pour répondre à ce défi permanent, la tendance est à une réduction progressive de la durée de l'antibiothérapie pour de nombreuses infections, confirmée par une mise à jour en temps réel de nombreuses recommandations de traitement.<sup>5</sup> Des études positives publiées récemment corroborent le bien-fondé de ces tendances séculaires guidées par le leitmotiv «less is more», par exemple dans l'infection urinaire non fébrile chez l'homme (7 jours d'antibiothérapie comme alternative à 14 jours), mais les limites méthodologiques de l'étude ne permettent cependant pas de trancher de manière définitive sur son application au quotidien.<sup>6-9</sup>

Des résultats intéressants ont également été rapportés dans la bactériémie non compliquée due à des bactéries Gram négatif (une antibiothérapie de 7 jours est non inférieure à 14 jours de traitement, sous réserve d'une sélection attentive du type de patients pouvant en bénéficier).<sup>10</sup>

Toutefois, des études visant à réduire la durée de l'antibiothérapie n'arrivent pas aux résultats attendus, par exemple dans les infections cutanées de type dermo-hypodermite (étude ne concluant pas à une non-infériorité d'une antibiothérapie de 6 jours comparée à 12 jours),<sup>11</sup> les infections de prothèses orthopédiques (meilleure réponse avec une antibiothérapie de 12 semaines versus 6 semaines),<sup>12</sup> et – tout récemment – dans la bactériémie à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline à «bas risque» (il n'est pas sûr que, même avec une sélection attentive des patients, une antibiothérapie de 6 à 10 jours garantisse une efficacité similaire à celle de la durée recommandée de 14 jours).<sup>13,14</sup>

Et chez les patients hospitalisés avec une PAC, où en sommes-nous? Les recommandations européennes et nord-américaines préconisent entre 5 et 10 jours de traitement antibactérien.<sup>5,15</sup> Mais peu d'études randomisées ont été réalisées pour conso-

lider les évidences à ce sujet.<sup>16-18</sup> L'étude d'Uranga et coll. avait comparé une antibiothérapie de 5 ou 10 jours pour le traitement de la PAC chez des patients hospitalisés ayant atteint des critères prédéfinis de réponse clinique au 5<sup>e</sup> jour. Celle-ci n'avait pas montré de différence significative entre 5 et 10 jours d'antibiothérapie, concluant que les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) et de l'American Thoracic Society (ATS) peuvent être implémentées dans la vie réelle de l'hôpital sans prise de risque.<sup>15</sup>

Une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée et en double aveugle, publiée en 2021 par Dinh et coll., a comparé deux durées d'antibiothérapie (3 vs 8 jours) chez des patients avec une PAC, hospitalisés en dehors des soins intensifs.<sup>19,20</sup> Si le patient avait répondu cliniquement après 3 jours de monothérapie antibactérienne parentérale (amoxicilline-acide clavulanique ou céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération), l'antibiothérapie était arrêtée dans le groupe expérimental (5 jours supplémentaires de placebo) alors que le groupe contrôle bénéficiait d'une durée totale de 8 jours d'antibiothérapie (amoxicilline 1 g plus acide clavulanique 0,125 g 3 ×/jour par voie orale pour 5 jours supplémentaires). Les patients immunosupprimés, à risque d'être infectés par des germes résistants, avec une suspicion ou documentation d'infection à légionnelle, une insuffisance rénale chronique, déjà traités par d'autres antibiotiques, ainsi que ceux avec une pneumonie compliquée, sévère, associée aux soins ou à une bronchoaspiration, étaient exclus.

Sur 706 patients évalués, 303 (43%) ont été inclus, dont 152 dans le «groupe 3 jours» et 151 dans le «groupe 8 jours» (âge médian 73 ans, 41% de femmes, 24% avec au moins 2 comorbidités et 39% avec un score PSI (Pneumonia Severity Index) > 91 les situant dans les classes de risque 4 et 5). Les analyses du taux de guérison à 15 jours en «intention de traiter» (tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement selon l'étude) ont démontré la non-infériorité de l'antibiothérapie de 3 jours par rapport à celle de 8 jours (77 vs 68%; différence 9,42%, IC 95%: 0,38-20,04). L'analyse restreinte uniquement aux cas évaluable (selon protocole) a montré des résultats similaires. La guérison à 30 jours (72 vs 72%), la mortalité à 30 jours (2 vs 1%), le nombre d'effets indésirables (16 vs 23%) et la durée de séjour hospitalier (5 vs 6 jours) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Les taux de réponse avec les deux durées de traitement sont homogènes dans les analyses de sous-groupes, notamment les patients de > 65 ans et ceux souffrant d'une pneumonie sévère avec PSI > 91, cependant sur de petits collectifs avec des IC très larges.

Au-delà de ces résultats à première vue très prometteurs, il est important de relever quelques limitations non négligeables de cette étude.<sup>19,21-23</sup> Le recrutement de 303 patients dans 16 hôpitaux a duré 5 ans, ce qui peut remettre en cause la validité externe de ces observations. 57% des patients évalués n'ont pas pu être randomisés, dont 122 n'avaient pas répondu favorablement après 3 jours d'antibiothérapie intraveineuse. Le taux de réponses d'environ 70% après 15 jours est par ailleurs étonnamment bas par rapport à celui attendu pour une PAC «simple». Les mêmes auteurs ont publié une analyse secondaire des facteurs associés à une non-réponse à 15 jours: ils ont trouvé une association du genre masculin et de l'âge

avec un échec du traitement de la PAC, mais aucun facteur directement lié à la PAC elle-même. Il est légitime de se questionner sur les vraies raisons de ces échecs de l'antibiothérapie. Le fait de ne pas avoir utilisé une bithérapie couvrant les bactéries respiratoires «atypiques» comme recommandé chez un sous-groupe de patients hospitalisés pour une PAC, selon des critères faisant l'objet d'un débat encore très ouvert.<sup>15,21,24</sup> La présence de pathologies cardiopulmonaires non infectieuses concomitantes, voire prédominantes d'un point de vue clinique qui ont été déterminantes – de manière complètement indépendante d'une éventuelle composante infectieuse – pour l'issue clinique, quelle que soit la durée de l'antibiothérapie? L'échantillon limité, en particulier dans les sous-groupes, doit interpeller le lecteur concernant la puissance statistique des analyses présentées. Enfin, seulement 18 des 303 épisodes de PAC (6%) ont été documentés microbiologiquement par une culture positive à un microorganisme «typique», dont 5 (2%) avec une bactériémie. De plus, des valeurs médianes de procalcitonine de 0,55 µmol/l (groupe 3 jours) et 0,2 µmol/l (groupe 8 jours) ont été observées, donc plutôt basses, voire très basses, pour une PAC bactérienne «typique» nécessitant un séjour à l'hôpital.<sup>25</sup>

L'étude d'Uranga et coll.<sup>17</sup> ayant comparé 5 à 10 jours d'antibiothérapie chez des patients hospitalisés avec une PAC avait rapporté des cultures positives pour une bactérie «typique» chez 19% des cas, soit trois fois plus que dans l'étude de Dinh et coll.<sup>17,19</sup> La différence du taux de documentation d'une infection bactérienne entre les deux études est patente. Ces observations remettent sérieusement en question la présence d'une étiologie bactérienne «typique» de la PAC nécessitant un traitement antibiotique par bêta-lactamine dans un bon nombre de cas inclus dans l'étude de Dinh et coll.<sup>19</sup>

#### Trois jours d'antibiothérapie intraveineuse sont-ils suffisants pour traiter une PAC à l'hôpital? Probablement pas encore en «prime time».

Si cette étude randomisée semble à première vue suggérer qu'une mono-antibiothérapie par bêta-lactamine parentérale de 3 jours pourrait suffire chez certains patients hospitalisés pour une PAC «simple», reste à savoir si et quels patients avec une vraie PAC bactérienne «typique», après exclusion des étiologies virales, «atypiques» ou même non infectieuses, pourraient en bénéficier. Des études supplémentaires avec une stratégie de documentation microbiologique plus performante – combinant les cultures bactériennes traditionnelles avec les méthodes moléculaires pour la détection des bactéries atypiques et des virus respiratoires – aideront à clarifier la validité clinique de cette stratégie – certes très attractive, car «less is more» – en vue de son application dans la vie réelle de l'hôpital.

### Infections rectales asymptomatiques à *Chlamydia trachomatis*

#### Azithromycine pour 1 jour ou doxycycline pour 7 jours?

Les infections rectales à *Chlamydia trachomatis* – très souvent asymptomatiques – jouent un rôle important dans la transmission silencieuse de cette infection dans la communauté. L'épidémiologie de cette infection est en plein essor aussi en

Suisse selon les données de surveillance épidémiologique de l'OFSP (Office fédéral de la santé publique) qui montrent une nette augmentation des cas déclarés sur les deux dernières décennies (environ 3000 infections/année en 2000 contre environ 12 000 en 2020) ([www.bag.admin.ch/ofsp-bulletin](http://www.bag.admin.ch/ofsp-bulletin)). Le traitement préventif de cette infection sexuellement transmise représente par conséquent un enjeu majeur de santé publique.

Une récente étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo a montré la supériorité d'un traitement de 7 jours de doxycycline (100 mg 2 x/jour) par rapport à une dose unique d'azithromycine (1 g) pour les infections rectales asymptomatiques à *C. trachomatis* chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.<sup>26</sup> Le critère primaire pour évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie était une PCR rectale négative pour *C. trachomatis* 4 semaines après le traitement. 625 hommes ont été inclus, 314 dans le groupe doxycycline et 311 dans le groupe azithromycine. La guérison microbiologique a été documentée chez 281 des 290 cas évaluables (96,9%) dans le groupe doxycycline et 227 des 297 cas évaluables (76,4%) dans le groupe azithromycine, pour une différence ajustée de 19,9% (IC 95%: 14,6-25,3; p < 0,001). Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes, hormis des diarrhées plus fréquentes dans le groupe azithromycine.

Une autre petite étude, toute récente, a investigué la même question en comparant 7 jours de doxycycline (70 patients) à une dose unique d'azithromycine (65 patients).<sup>27</sup> Le taux de guérison microbiologique à 4 semaines (PCR rectale négative) était supérieur avec 7 jours de doxycycline (100%) en comparaison d'une dose unique d'azithromycine (74%), avec une différence de 26% (IC 95%: 16-36; p < 0,001).

#### Azithromycine 1 jour ou doxycycline 7 jours pour traiter l'infection rectale asymptomatique à *C. trachomatis*? Pour cette fois, «more is more»

En conclusion, une dose unique d'azithromycine donne des résultats moins bons que 7 jours de doxycycline. Dans les nouvelles recommandations du Centers for Disease Control (CDC) de 2021, la doxycycline est proposée en première intention pour les infections à *C. trachomatis* chez l'adulte (100 mg 2 x/jour pendant 7 jours), à l'exception de la grossesse où l'azithromycine reste le 1<sup>er</sup> choix (1 g en dose unique).<sup>28</sup>

## COLITE À CLOSTRIDIODES DIFFICILE

La colite à *Clostridioides difficile* est typiquement une surinfection liée aux antibiothérapies administrées de manière prolongée ou itérative pour le traitement d'autres infections bactériennes. Cette complication peut évoluer de manière sévère et résulter en une augmentation de la morbidité et mortalité, en particulier en cas d'infection à des souches de *C. difficile* associées à une virulence accrue. L'IDSA a mis à jour en 2021 ses recommandations concernant le traitement de la colite à *C. difficile*.<sup>29</sup> Face aux changements majeurs dans les options thérapeutiques recommandées, il est légitime – à nos latitudes – de se poser des questions...: «looking forward or looking back»?

## Fidaxomicine d'emblée pour tous?

L'IDSA recommande désormais la fidaxomicine en première intention pour un premier épisode de colite à *C. difficile* (recommandation conditionnelle, degré d'évidence modéré), tout en admettant que son utilisation dépend des ressources à disposition et que la vancomycine en régime standard reste une alternative acceptable. Lors de récurrences, la fidaxomicine en régime standard ou pulsé est recommandée (recommandation conditionnelle, degré d'évidence modéré). La vancomycine en régime standard, pulsé ou à dose décroissante, reste une alternative acceptable pour une première récurrence. Lors de multiples récurrences, la vancomycine en régime à dose décroissante ou pulsée, la vancomycine suivie par la rifaximine, ainsi que la transplantation de microbiote fécal restent des options possibles.

Cette mise à jour se base sur deux études randomisées et contrôlées récemment publiées.<sup>30,31</sup> Celles-ci viennent s'ajouter à deux études antérieures ayant démontré l'efficacité de la fidaxomicine comme nouvelle option thérapeutique contre *C. difficile* («proof of concept studies»<sup>32,33</sup>). Une analyse effectuée par le comité d'experts de l'IDSA rassemblant les résultats de ces quatre études montre une meilleure efficacité de la fidaxomicine pour réduire le risque de récurrence à 30 jours lors d'un premier épisode (RR (risque relatif): 1,16; IC 95%: 1,09-1,24). Cet effet traduit en d'autres chiffres signifie que 268 (IC 95%: 218-312) patients sur 1000, traités par fidaxomicine présentent une récurrence à 30 jours contre 369 patients sur 1000 traités par vancomycine. À noter toutefois que l'efficacité de la fidaxomicine sur la réponse initiale (2 jours après la fin du traitement) et la mortalité (dans les 4 à 12 semaines) était superposable à celle de la vancomycine.

Lors de récurrence, la fidaxomicine avait une meilleure efficacité contre la récurrence à 30 jours (RR: 1,27; IC 95%: 1,06-1,54), avec 291 (IC 95%: 173-408) récurrences sur 1000 cas traités avec la fidaxomicine contre 442 récurrences sur 1000 avec la vancomycine. L'effet bénéfique de la fidaxomicine n'a toutefois pas été retrouvé ni sur les récurrences à 90 jours, ni sur la réponse initiale (2 jours après la fin du traitement), ni sur la mortalité à 90 jours. Ces résultats ne sont pas faciles à interpréter, et surtout à traduire dans la pratique clinique quotidienne!

En 2021, l'American College of Gastroenterology (ACG) a également publié la mise à jour de ses recommandations.<sup>34</sup> On y trouve ici un discours plus nuancé, la vancomycine et la fidaxomicine ayant leur place pour le traitement d'un premier épisode de colite non sévère ou sévère à *C. difficile*, alors que le métronidazole peut être considéré chez les patients à bas risque de complications pour un épisode initial de colite non sévère. Lors d'une première récurrence, vancomycine ou fidaxomicine sont recommandées.

Et les recommandations en Suisse? En 2020, la Société suisse d'inféctiologie (SSI) a édité ses propres recommandations:<sup>35</sup> le discours y est encore plus nuancé. Le métronidazole reste l'option préférée pour l'épisode initial de colite non sévère à bas risque de récurrence, la vancomycine étant le deuxième choix. En présence de facteurs de risque pour une récurrence lors de l'épisode initial (âge > 65 ans, infection(s) à *C. difficile* dans le passé, colite sévère, immunosuppression, antibiothérapie

prolongée, traitement par inhibiteur de la pompe à protons, comorbidités ou insuffisance rénale) et en cas de première récurrence, la vancomycine est recommandée en premier choix et la fidaxomicine en deuxième choix. À partir d'une deuxième récurrence, la fidaxomicine est le médicament de choix, le recours à la transplantation de microbiote fécal pouvant être envisagé en combinaison avec la thérapie par fidaxomicine.

### Fidaxomicine d'emblée pour tous? Pas encore pour nos patients

À première vue, la révolution est en marche en Amérique du Nord pour faire front – entre autres facteurs – à l'émergence de souches hypervirulentes de *C. difficile* qui sont à l'origine d'une morbidité et mortalité accrues. Si l'effet bénéfique de la fidaxomicine sur la réduction du risque de récurrence à court terme de colite à *C. difficile* semble démontré, reste à déterminer si celui-ci est durable et quels sous-groupes de patients pourraient en bénéficier le plus d'un point de vue pronostique. Beaucoup d'Européens confrontés à une épidémiologie moins inquiétante ont probablement raison de rester attachés à leurs traditions (métronidazole et vancomycine) et peut-être... à leurs sous. Au vu du coût très élevé de la fidaxomicine (prix public selon le Compendium suisse des médicaments: CHF 1897 pour un traitement de 10 jours), la prudence vis-à-vis de son utilisation est de mise. Notre expérience clinique au quotidien nous suggère que les recommandations suisses de 2020 restent – pour l'instant – tout à fait adaptées à la situation dans nos hôpitaux. D'autre part, la prévention visant en premier lieu la réduction des facteurs de risque de développer une colite à *C. difficile* qui sont sous notre maîtrise – en particulier une utilisation large, prolongée ou itérative d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons – a toute sa place pour limiter la survenue de cette complication infectieuse, potentiellement grave, voire mortelle, associée aux traitements d'autres infections.<sup>36,37</sup>

### Bezlotoxumab pour les patients à haut risque de récurrence?

Les nouvelles recommandations de l'IDSA proposent d'ajouter le bezlotoxumab (un anticorps monoclonal qui se lie à la toxine B de *C. difficile*) à l'antibiothérapie orale en présence de facteurs de risque de récurrence (cf. supra). Deux études récentes ont montré une diminution du risque de récurrence à 90 jours et des réadmissions à 30 jours.<sup>38,39</sup> Aucun effet bénéfique n'a cependant été démontré sur la mortalité. À noter que la prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque en raison d'un risque augmenté de décompensation cardiaque et de mortalité à 90 jours. Finalement, sur le plan logistique, le traitement doit être administré par perfusion intraveineuse sur une durée de 60 minutes (dose unique de 10 mg/kg).

### Bezlotoxumab pour les patients à haut risque de récurrence? Pas de fuite en avant, du moins pour le moment

Le bezlotoxumab semble avoir sa place chez les patients avec un risque élevé de récurrence. À noter toutefois les données limitées pour son association avec la fidaxomicine. Ces données seront donc à confirmer avec des études supplémentaires.

Et en Suisse? La SSI propose d'évaluer son utilisation en combinaison avec la fidaxomicine à partir de la deuxième récidence: ici aussi une attitude plus conservatrice et raisonnablement adaptée à notre épidémiologie. Par ailleurs, cet agent thérapeutique n'est pas encore admis dans la liste des spécialités en Suisse.

## INFECTIONS VIRALES ÉMERGENTES

### Fièvre hémorragique de Crimée-Congo: bientôt en Suisse?

La fièvre hémorragique de Crimée-Congo (FHCC) est une zoonose causée par un arbovirus à ARN simple brin, transmis par des tiques, principalement du genre *Hyalomma*.<sup>40,41</sup> Les trois segments du génome du virus, nommés S, M et L (petit, moyen et grand, selon leurs initiales en anglais), codent respectivement les protéines structurelles suivantes: la nucléocapside, le précurseur glycoprotéique et la polymérase. C'est sur la base du séquençage du segment S que les sept souches génétiques du virus peuvent être distinguées: deux sont répandues en Asie, trois en Afrique et deux en Europe. La FHCC représente l'infection virale transmise par des tiques la plus répandue dans le monde. Le cycle de transmission est caractérisé par des passages circulaires du virus entre les tiques et les animaux ongulés.<sup>42</sup> Ces animaux, une fois infectés, présentent une virémie sans aucun symptôme de la maladie.<sup>43</sup> L'homme – un hôte accidentel du virus – peut être infecté par la piqûre d'une tique adulte infectée, ou alors par contact direct avec du sang (ou d'autres fluides biologiques) soit d'animaux infectés, soit de patients hospitalisés avec une FHCC (professionnels de la santé), ou enfin par transmission verticale.<sup>44</sup> Comme pour d'autres arboviroses, le spectre clinique de la FHCC est très large, entre une infection asymptomatique ou paucisymptomatique, qui passe le plus souvent inaperçue, et une maladie sévère caractérisée par une fièvre hémorragique à mortalité élevée, entre 10 et 40%.<sup>41,45-47</sup> Pour l'instant, nous ne disposons ni de vaccins, ni d'agents antiviraux ayant fait leurs preuves selon l'«evidence-based medicine» contre cette maladie émergente.

La FHCC est associée à des foyers épidémiques survenant au printemps et en été en Europe, Asie et Afrique,<sup>48</sup> avec une nette prédominance dans l'hémisphère Nord. En Europe, le virus a été décrit pour la première fois chez des soldats soviétiques dans la péninsule de Crimée pendant la Seconde Guerre mondiale.<sup>49</sup> Depuis 1950, la maladie est devenue endémique en Bulgarie.<sup>50</sup> Dans les années 2000, la maladie est également apparue en Turquie, pays fortement touché de nos jours, surtout dans la région côtoyant la mer Noire.<sup>51,52</sup> La FHCC a ensuite pris de plus en plus d'ampleur sur notre continent, avec sa nouvelle apparition dans la péninsule Ibérique depuis environ 10 ans.<sup>52</sup> Des oiseaux migrateurs infectés par des tiques porteuses de la souche virale Afrique III (typique de la région nord-ouest de l'Afrique) ont été identifiés comme vecteurs.<sup>53</sup>

Récemment, une nouvelle souche virale (V) provenant de l'est de l'Europe a été détectée en Espagne,<sup>54</sup> tant chez des animaux que chez des hommes.<sup>55</sup> Cette expansion géographique de la maladie est possiblement associée à plusieurs facteurs: le réchauffement climatique, les déplacements

humains, les nouveaux modèles «intensifs» de production agricole et le trafic animalier.<sup>56-58</sup> Une récente enquête de séroprévalence a révélé des anticorps contre la FHCC chez des animaux sauvages en Catalogne,<sup>59</sup> tout près de la frontière avec le sud de la France, où la présence des tiques *Hyalomma* a été démontrée depuis plus de 10 ans.<sup>60</sup> Même si la FHCC n'a pas encore fait son apparition dans l'Hexagone, le virus a déjà été retrouvé en Corse, une séroprévalence élevée ayant été observée chez des animaux d'élevage.<sup>61,62</sup> Ces éléments épidémiologiques laissent présager l'apparition de la maladie chez l'homme dans les années à venir, en France.<sup>61</sup> Une étude de séroprévalence le long de la côte méditerranéenne permettrait d'ailleurs de déterminer si le virus circule déjà dans ce territoire. En Italie, la détection du virus a été récemment rapportée sur l'île de Ventotene, dans la mer Tyrrhénienne au large des côtes entre Naples et Rome, chez une tique portée par un oiseau migrateur en provenance d'Afrique du Nord.<sup>63</sup> La possible apparition du virus dans un futur proche en Italie continentale fait désormais l'objet d'une surveillance épidémiologique attentive des vecteurs de tiques potentiellement infectées et de mammifères pouvant être infectés à leur tour, ce qui reste pour l'instant essentiellement du ressort de la médecine vétérinaire.<sup>64</sup>

### Fièvre hémorragique de Crimée-Congo? Peut-être, bientôt aussi en Suisse

Et la Suisse au milieu de tout cela? Bien que jusqu'à présent le virus n'ait pas encore été retrouvé chez l'homme dans nos pays voisins (Italie, Allemagne, France ou Autriche), la présence des tiques du genre *Hyalomma* a déjà été documentée au Tessin. D'autre part, le changement climatique est accompagné par une progression constante du nombre de cas déclarés de maladies transmises par les tiques.<sup>45,65</sup> La possibilité que, dans un futur pas trop lointain, la FHCC fasse son apparition aussi dans notre pays est par conséquent tout à fait réaliste. Il faut donc se préparer à l'idée qu'un jour nous devons commencer à dépister des patients qui consultent pendant la période estivale pour une fièvre, éventuellement associée à des troubles de la coagulation et/ou une perturbation des tests hépatiques, en particulier les personnes à plus haut risque d'exposition comme les agriculteurs, les randonneurs et les ouvriers des abattoirs. La prise en charge de ces cas impliquera le développement d'algorithmes pour coordonner le transfert des malades potentiellement porteurs du virus dans les centres universitaires spécialisés, équipés d'infrastructures permettant un isolement approprié en raison de leur contagiosité, ainsi que le transport sécurisé d'échantillons biologiques potentiellement hautement infectieux vers des laboratoires spécialisés dans le diagnostic moléculaire et sérologique des fièvres hémorragiques.

## INFECTIONS FONGIQUES

### Épidémiologie et traitement des infections à *Candida* en Suisse

L'épidémiologie de la candidémie en Suisse reste-t-elle figée dans le temps?

*Candida* est la cause la plus fréquente des infections fongiques invasives en milieu hospitalier. Le «Fungal Infection

Network of Switzerland» (FUNGINOS) étudie l'épidémiologie des candidémies en Suisse depuis les années nonante.<sup>66</sup> La dernière publication portant sur 2273 candidémies survenues pendant la période 2004-2018 dans les hôpitaux suisses a montré que l'incidence de cette infection grave est à la hausse (1 épisode/10 000 journées d'hospitalisation) et que la répartition des espèces de *Candida* est – pour la première fois – en train d'évoluer.<sup>67</sup> La proportion de *Candida albicans*, l'espèce principale, a baissé de 66% en 1991-2000 à 53% en 2014-2018 à la faveur d'une hausse de *C. glabrata*, de 15% à 27%, par analogie à ce qui avait été déjà observé dans d'autres pays sur les trois dernières décennies. L'utilisation croissante d'antifongiques de la classe des azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, et isavuconazole) – exerçant entre autres une pression de sélection sur les espèces de *Candida* qui colonisent le tube digestif humain – a probablement contribué à cette tendance épidémiologique.<sup>68,69</sup>

Une autre étude chez 170 patients atteints d'une candidémie dans un hôpital universitaire suisse a rapporté une morbidité et mortalité croissantes pendant la période 2004-2017.<sup>70</sup> Dans la deuxième partie de la période étudiée, 42% des patients se trouvaient déjà ou ont dû être admis aux soins intensifs (vs 12% 10 ans auparavant) et 34% (vs 18%) sont décédés. Des facteurs comme l'âge et la présence d'une immunosuppression, d'un cancer et/ou d'une maladie chronique ont été associés à cette tendance inquiétante. Si le lien causal entre la survenue d'une candidémie et l'issue fatale n'a pas été démontré par cette étude, la candidémie a été identifiée comme un marqueur de la fragilité croissante des patients soignés dans nos hôpitaux.

### L'épidémiologie de la candidémie en Suisse reste-t-elle figée dans le temps? Non, ça bouge

Ces observations anticipent que les patients souffrant d'une candidémie dans les hôpitaux suisses – de plus en plus malades et avec un risque accru d'infections résistantes à la classe des antifongiques azolés – auront de plus en plus souvent besoin de traitements fongicides à large spectre, en particulier par des échinocandines.

### Dosage du traitement antifongique de la candidémie: «does one size fit all?»

Aujourd'hui, les échinocandines constituent le traitement de première ligne pour les candidoses invasives compliquées, en particulier lors de choc septique et/ou de défaillance d'organes ou lorsque le patient a déjà reçu une prophylaxie ou un traitement par des azolés, ou s'il est neutropénique.<sup>68,69,71</sup> Comme *Candida glabrata*, la nouvelle espèce émergente aussi en Suisse est moins sensible, voire résistante, aux antifongiques azolés, le recours aux échinocandines (caspofungine, anidulafungine) sera de plus en plus fréquent, tant pour le traitement empirique que ciblé, une fois l'espèce connue. Par ailleurs, une autre étude récente de FUNGINOS a montré que des cas isolés de résistance de *Candida* aux échinocandines ont déjà été détectés dans les hôpitaux suisses. Cette observation, mise en lien avec un traitement préalable par cette classe d'antifongiques, laisse présager de la probable évolution des résistances fongiques en Suisse dans les années à venir.<sup>72,73</sup>

L'optimisation de l'utilisation des antifongiques est par conséquent une vraie priorité afin de réduire au minimum le risque d'émergence de nouvelles résistances. Celle-ci inclut tout d'abord un strict respect des indications à un traitement ou à une prophylaxie antifongique selon les recommandations. Une individualisation des traitements est un autre élément clé qui peut modifier l'efficacité et la toxicité du traitement, tout particulièrement lorsque le patient se trouve dans un état critique. Celle-ci est basée sur les caractéristiques du champignon, notamment sa sensibilité aux antifongiques, et – «last but not least» – du patient, notamment son poids et les conditions qui influencent l'absorption, la distribution et l'élimination des médicaments. Une étude hollandaise et australienne de modélisation pharmacocinétique s'est intéressée à l'évaluation de la biodisponibilité de la caspofungine selon le poids des patients aux soins intensifs.<sup>74</sup> Cette analyse a montré qu'un dosage standard fixe de caspofungine est insuffisant pour obtenir une concentration efficace – définie selon des cibles tenant compte de la sensibilité des espèces de *Candida* à cet antifongique – chez 100% des patients avec un poids supérieur à 120 kg, chez 80% des patients avec un poids moyen de 78 kg et même chez 25% des patients pesant moins de 50 kg. Les auteurs suggèrent qu'une posologie adaptée au poids du patient pourrait s'avérer plus appropriée, par exemple une dose de charge de 2 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 1,25 mg/kg/jour.

### Dosage du traitement antifongique de la candidémie: «does one size fit all?» Pas sûr

Alors que cette étude ne montre aucun lien direct entre une exposition potentiellement insuffisante des patients au traitement de caspofungine et une perte de son efficacité thérapeutique, elle a le mérite de nous rendre attentifs à l'extrême variabilité individuelle de la pharmacocinétique de la caspofungine chez des patients de soins intensifs. Des études cliniques prospectives devront toutefois démontrer si une stratégie de posologie individualisée pourrait contribuer à améliorer la réponse de l'infection au traitement par des échinocandines. L'ajustement de la posologie en cours de traitement basé sur la surveillance thérapeutique des médicaments («therapeutic drug monitoring») pourrait de son côté venir compléter – dans des cas sélectionnés selon des critères à définir – cette approche personnalisée visant à optimiser l'efficacité antifongique en présence de multiples facteurs qui modifient de manière souvent imprévisible la distribution et l'élimination des médicaments, comme cela a été démontré pour des antifongiques azolés.<sup>75,76</sup> Des outils analytiques de laboratoire très performants sont en tout cas disponibles – aussi en Suisse – pour approfondir ces questions qu'il est – de nos jours – légitime de se poser.<sup>77</sup>

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** Les auteurs remercient le Pr Frédéric Lamoth, Institut de microbiologie, Département des laboratoires et Service des maladies infectieuses, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire vaudois, pour sa lecture critique du manuscrit et ses conseils avisés.

- 1 \*Elias C, Nkengasong JN, Qadri F. Emerging Infectious Diseases – Learning from the Past and Looking to the Future. *N Engl J Med* 2021;384:1181-4.
- 2 Kordahi MC, Stanaway IB, Avril M, et al. Genomic and Functional Characterization of a Mucosal Symbiont Involved in Early-Stage Colorectal Cancer. *Cell Host Microbe* 2021;29:1589-1598.e6.
- 3 \*\*Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, et al. Association Between Bacteremia from Specific Microbes and Subsequent Diagnosis of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018;155:383-390.e8.
- 4 Morel CM, Mossialos E. Stoking the Antibiotic Pipeline. *BMJ* 2010;340:1115-8.
- 5 \*Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2021;174:822-7.
- 6 \*Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, Kuskowski M, Johnson JR. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms among Afebrile Men with Urinary Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326:324-31.
- 7 Ahmed H, Gillespie D, Thomas-Jones E. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotics Among Afebrile Men with Urinary Tract Infection. *JAMA* 2021;326:2080.
- 8 Goldberg J, Powers JH. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotics Among Afebrile Men with Urinary Tract Infection (Comment & Response). *JAMA* 2021;326:2079.
- 9 Yap S. Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotics Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection (Comment & Response). *JAMA* 2021;326:2079-80.
- 10 \*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 Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:2160-9.
- 11 \*Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, et al. Antibiotic Treatment for 6 Days versus 12 Days in Patients with Severe Cellulitis: A Multicentre Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Non-Inferiority Trial. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:606-12.
- 12 \*Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med* 2021;384:1991-2001.
- 13 \*Thorlacius-Ussing L, Sandholdt H, Nissen J, et al. Comparable Outcomes of Short-Course and Prolonged-Course Therapy in Selected Cases of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pooled Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:866-72.
- 14 \*Tong SYC, Walls G. Shortening the Duration of Therapy for *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Opening the Overtone Window. *Clin Infect Dis* 2021;73:873-5.
- 15 \*Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67.
- 16 el Moussaoui R, de Borgia CAJM, van den Broek P, et al. Effectiveness of Discontinuing Antibiotic Treatment after Three Days versus Eight Days in Mild to Moderate-Severe Community Acquired Pneumonia: Randomised, Double Blind Study. *BMJ* 2006;332:1355-8.
- 17 \*Uranga A, Espana PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1257-65.
- 18 Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-Course Antimicrobial Therapy for Pediatric Community-Acquired Pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2021;175:475-82.
- 19 \*\*Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing  $\beta$ -Lactam Treatment after 3 Days for Patients with Community-Acquired Pneumonia in Non-Critical Care Wards (PTC): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2021;397:1195-203.
- 20 Department of Error. Erratum for Discontinuing  $\beta$ -Lactam Treatment after 3 Days for Patients with Community-Acquired Pneumonia in Non-Critical Care Wards (PTC): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2021;397:2150.
- 21 \*\*Niederman MS, Mandell LA. How Low Can We Go in Community-Acquired Pneumonia Therapy? *Lancet* 2021;397:1160-1.
- 22 Butler-Laporte G, Halme A, Simard C. Antibiotic Treatment Duration for Bacteraemic Pneumonia. *Lancet* 2021;398:1485.
- 23 Leone M, Lopez A, Userovici C, De Waele J. A Three-Day Antimicrobial Course for Community-Acquired Pneumonia? Still no Evidence in Intensive Care Unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021;40:100883.
- 24 Garin N, Genné D, Carballo S, et al.  $\beta$ -Lactam Monotherapy vs  $\beta$ -Lactam-Macrolide Combination Treatment in Moderately Severe Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1894-901.
- 25 \*Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral from Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020;70:538-42.
- 26 \*\*Lau A, Kong FYS, Fairley CK, et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal Chlamydia Trachomatis. *N Engl J Med* 2021;384:2418-27.
- 27 \*Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, et al. Doxycycline versus Azithromycin for the Treatment of Rectal Chlamydia in Men Who Have Sex With Men: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2021;73:824-31.
- 28 \*\*Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydial Infections. STI Treatment Guidelines. 2021. Disponible sur : [www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chlamydia.htm](http://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chlamydia.htm) (consulté le Nov 29, 2021).
- 29 \*\*Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides Difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;73:755-7.
- 30 \*Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-Pulsed Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium Difficile Infection in Patients 60 Years and Older (EXTEND): A Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:296-307.
- 31 \*Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, et al. Efficacy and Safety of Fidaxomicin for the Treatment of Clostridioides (Clostridium) Difficile Infection in a Randomized, Double-Blind, Comparative Phase III Study in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:744-52.
- 32 \*Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium Difficile Infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
- 33 \*Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Infection with Clostridium Difficile in Europe, Canada, and the USA: A Double-Blind, Non-Inferiority, Randomised Controlled Trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.
- 34 \*\*Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides Difficile Infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1124-47.
- 35 \*\*Société Suisse d'Infectiologie. Infection à Clostridioides difficile. 19 janvier 2021. Disponible sur : <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3275> (consulté le Nov 29, 2021).
- 36 Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M, et al. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium Difficile Infection. *Clin Infect Dis* 2021;72:e1084-9.
- 37 Villafuerte-Gálvez JA. Proton Pump Inhibitors and Incident Clostridioides Difficile Infection: Beyond Controversy, Pragmatic Approaches Are Needed. *Clin Infect Dis* 2021;72:e1090-2.
- 38 \*Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infection. *N Engl J Med* 2017;376:422-3.
- 39 \*Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis* 2018;67:649-56.
- 40 Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: An Update. *Med Mal Infect* 2019;49:574-85.
- 41 \*Ergönül O. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
- 42 Hawman DW, Feldmann H. Recent Advances in Understanding Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus. *F1000Research* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1715.
- 43 Akuffo R, Brandful JAM, Zayed A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Livestock Ticks and Animal Handler Seroprevalence at an Abattoir in Ghana. *BMC Infect Dis* 2016;16:324.
- 44 Pshenichnaya NY, Leblebicioglu H, Bozkurt I, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Pregnancy: A Systematic Review and Case Series from Russia, Kazakhstan and Turkey. *Int J Infect Dis* 2017;58:58-64.
- 45 \*Stavropoulou E, Troillet N. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : une maladie virale émergente en Europe. *Rev Med Suisse* 2018;14:1786-9.
- 46 \*Vorou R, Pierroutsakos IN, Maltezos HC. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:495-500.
- 47 Papa A, Mirazimi A, Köksal I, Estrada-Pena A, Feldmann H. Recent Advances in Research on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Clin Virol* 2015;64:137-43.
- 48 \*\*Dreshaj S, Ahmeti S, Ramadan N, et al. Current Situation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Southeastern Europe and Neighboring Countries: A Public Health Risk for the European Union? *Travel Med Infect Dis* 2016;14:81-91.
- 49 Hoogstraal H. The Epidemiology of Tick-Borne Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979;15:307-417.
- 50 \*Maltezos HC, Andonova L, Andraghetti R, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Europe: Current Situation Calls for Preparedness. *Euro Surveill* 2010;15:19504.
- 51 Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1379-84.
- 52 \*\*Monsalve-Arteaga L, Alonso-Sardón M, Muñoz Bellido JL, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Humans in the World Health Organization European Region: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0008094.
- 53 Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks from Migratory Birds, Morocco. *Emerg Infect Dis* 2013;19:260-3.
- 54 Moraga-Fernández A, Ruiz-Fons F, Habela MA, et al. Detection of New Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus Genotypes in Ticks Feeding on Deer and Wild Boar, Spain. *Transbound Emerg Dis* 2021;68:993-1000.
- 55 \*\*Monsalve Arteaga L, Muñoz Bellido JL, Negredo AI, et al. New Circulation of Genotype V of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus in Humans from Spain. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15:e0009197.
- 56 \*\*Monsalve Arteaga L, Muñoz Bellido JL, Vieira Lista C, et al. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (CCHF) Virus-Specific Antibody Detection in Blood Donors, Castile-León, Spain, Summer 2017 and 2018. *Euro Surveill* 2020;25:1900507.
- 57 Kilpatrick AM, Randolph SE. Drivers, Dynamics, and Control of Emerging Vector-Borne Zoonotic Diseases. *Lancet* 2012;380:1946-55.
- 58 López-Vélez R, Molina Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Publica* 2005;79:177-90.
- 59 Espunyes J, Cabezon O, Pailler-García L, et al. Hotspot of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Seropositivity in Wildlife, Northeastern Spain. *Emerg Infect Dis* 2021;27:2480-4.
- 60 Vial L, Stachurski F, Leblond A, et al. Strong Evidence for the Presence of the Tick *Hyalomma Marginatum* Koch, 1844 in Southern Continental France. *Ticks Tick Borne Dis* 2016;7:1162-7.
- 61 Reynard O, Ritter M, Martin B, Volchkov V. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo, une future problématique

- de santé en France ? *Med Sci* 2021;37:135-40.
- 62 Grech-Angelini S, Stachurski F, Vayssier-Taussat M, et al. Tick-Borne Pathogens in Ticks (Acari: Ixodidae) Collected from Various Domestic and Wild Hosts in Corsica (France), a Mediterranean Island Environment. *Trans-bound Emerg Dis* 2020;67:745-57.
- 63 Mancuso E, Toma L, Polci A, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Genome in Tick from Migratory Bird, Italy. *Emerg Infect Dis* 2019;25:1418-20.
- 64 De Liberato C, Frontoso R, Magliano A, et al. Monitoring for the Possible Introduction of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever Virus in Italy Based on Tick Sampling on Migratory Birds and Serological Survey of Sheep Flocks. *Prev Vet Med* 2018;149:47-52.
- 65 \*Papadopoulos B, Humair PF, Aeschlimann A, Vaucher C, Buttiker W. Ticks on Birds in Switzerland. *Acarologia* 2001;42:3-19.
- 66 \*Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of Candidemia in Swiss Tertiary Care Hospitals: Secular Trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38:311-20.
- 67 \*\*Adam KM, Osthoff M, Lamoth F, et al. Trends of the Epidemiology of Candidemia in Switzerland: A 15-Year FUNGINOS Survey. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab471.
- 68 \*Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID\* Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Non-Neutropenic Adult Patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl.7):19-37.
- 69 \*Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
- 70 \*\*Battistolo J, Glampedakis E, Damonti L, et al. Increasing Morbidity and Mortality of Candidemia over One Decade in a Swiss University Hospital. *Mycoses* 2021;64:1512-20.
- 71 \*Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID Task Force on Practical Management of Invasive Candidiasis in Critically Ill Patients. *Intensive Care Med* 2019;45:789-805.
- 72 \*\*Kritikos A, Neofytos D, Khanna N, et al. Accuracy of Sensititre YeastOne Echinocandins Epidemiological Cut-Off Values for Identification of FKS Mutant *Candida Albicans* and *Candida Glabrata*: A Ten Year National Survey of the Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1214.e1-4.
- 73 \*\*Coste AT, Kritikos A, Li J, et al. Emerging Echinocandin-Resistant *Candida Albicans* and *Glabrata* in Switzerland. *Infection* 2020;48:761-6.
- 74 \*\*Märtson AG, van der Elst KCM, Veringa A, et al. Caspofungin Weight-Based Dosing Supported by a Population Pharmacokinetic Model in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e00905-20.
- 75 \*Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
- 76 \*Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics-Based Analysis of Adult Patients with Invasive Fungal Infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:381-90.
- 77 \*Decosterd LA, Rochat B, Pesse B, et al. Multiplex Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Simultaneous Quantification in Human Plasma of Fluconazole, Itraconazole, Hydroxyitraconazole, Posaconazole, Voriconazole, Voriconazole-N-Oxide, Anidulafungin, and Caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5303-15.

\* à lire

\*\* à lire absolument