

Le RéJIF a lu pour vous (par BESANCON) :

- ARTICLE 1 résumé par Benoit BAILLY:  
**Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection (NEJM)**  
Tarakji et al. *New Eng J Med*, Mars 2019
- ARTICLE 2 résumé par Louis BOHARD:  
**Prevalence and Etiology of Community-acquired pneumonia in Immunocompromised Patients.**  
Di Pasqual et al. *Clin Infect Dis*, Mai 2019
- ARTICLE 3 résumé par Pauline NAUDION:  
**A Trial of a Shorter Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis**  
Nunn et al. *New Eng J Med*, mars 2019
- ARTICLE 4 résumé par Yacine ZEGGAY:  
**Incidence of acute kidney injury among critically ill patients with brief empiric use of antipseudomonal B-lactams with vancomycin**  
Schreier et al. *Clin Infect Dis*, Mai 2019
- ARTICLE 5 résumé par Kevin BOUILLER:  
**New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China**  
Wang et al. *New Eng J Med*, Mai 2019
- ARTICLE 6 résumé par Cedric LEBRETON:  
**Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of human papillomaviruses between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study**  
Malagon et al. *Lancet infect Dis*, 2019

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues »  
(à enrichir et à consulter autant que possible !)

[https://www.zotero.org/groups/jeunes\\_infectiologues](https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues)

## **Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection (NEJM)**

Tarakji et al. New Eng J Med, Mars 2019

Par Benoit Bailly

### **Introduction :**

L'incidence par année des infections sur dispositifs cardiaques implantables (DIC) varie selon les études. Elle semble être nettement inférieure à 1%. Les principaux pathogènes responsables d'infections de DCI sont les Staphylocoques à coagulase négative et les staphylocoques dorés. Les infections de DCI sont graves et nécessitent souvent le retrait total du matériel. L'antibioprophylaxie utilisée d'après les recommandations de la SFAR est la Céfazoline. On distingue les infections de boîtiers et les endocardites sur sondes.

### **Objectif :**

Evaluer l'efficacité et la sécurité d'une « enveloppe d'antibiotique » pour prévenir la survenue d'une infection de DCI.

### **Méthodologie :**

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentriques financée par Medtronic.

**Inclusion :** patients à risques d'infections bénéficiant de la mise d'un DCI. Les types de DCI étaient : Pace maker, stimulateur, resynchronisation cardiaque avec pace maker, ou resynchronisation cardiaque avec défibrillateur.

**Intervention et randomisation :** La randomisation était appariée sur le type de DCI. Deux bras étaient créés : bras enveloppe d'antibiotiques, bras contrôle. L'enveloppe était constituée de deux antibiotiques : Rifampicine et Minocycline (cf photo). Tous recevaient une antibioprophylaxie.

**Critère de jugement principal :** infections majeures du DCI dans les 12 mois définis par une infection nécessitant une extraction ou une procédure invasive, une infection nécessitant une antibiothérapie longue et ayant récidivé après échec, toutes infections entraînant le décès

### **Résultats :**

Au total 6983 patients ont été randomisés : 3495 dans le groupe enveloppe et 3488 dans groupe contrôle. Une infection majeure était survenue chez 25 patients du groupe enveloppe et 42 patients du groupe contrôle (0,7% vs 1,2%,  $p=0,04$ ), le risque relatif était de 0,60. La durée moyenne de suivi était de 20,2 mois. Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables dans le groupe enveloppe.

**Table 2. Summary of Initial Major CIED Infections within 12 Months.**

End Point	Envelope (N = 3495)	Control (N = 3488)	Total (N = 6983)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>number of patients (percent)</i>			
Primary end point: major CIED infection within 12 mo	25 (0.7)	42 (1.2)	67 (1.0)	0.60 (0.36–0.98)*
Type of major CIED infection				
Pocket infection	14 (0.4)	36 (1.0)	50 (0.7)	0.39 (0.21–0.72)
Bacteremia or endocarditis	11 (0.3)	6 (0.2)	17 (0.2)	1.57 (0.61–4.05)

\*  $P=0.04$ .



### **Discussion :**

L'enveloppe réduit de 60% la survenue d'une infection majeure. Les auteurs précisent que cet évènement reste rare même chez les patients à risque (1%), mais que la morbi mortalité est importante. Cependant les auteurs discutent peu le types d'infections majeures : la réduction d'infections concerne uniquement les infections de boîtier comme on peut le voir ci-dessus, le nombres d'infections de sonde de PM ne varie pas dans les deux groupes.

### **Conclusion :**

Une enveloppe d'antibiotiques peut diminuer la survenue d'infection de loges chez les patients à risques. Il n'y a pas de preuve sur la réduction du nombre d'EI sur sonde.

# Prevalence and Etiology of Community-acquired pneumonia in Immunocompromised Patients.

Marta Francesca Di Pasqual et al. *Clin Infect Dis*, 05/2019

Par Louis Bohard

## Introduction

- L'antibiothérapie des pneumonies communautaires est le plus souvent probabiliste car une documentation est disponible uniquement dans 30% des cas, d'où la nécessité d'avoir des notions d'épidémiologie.
- De plus en plus de patients immunodéprimés pourtant ils sont souvent exclus des études et absent des recommandations
- **Objectif** : Décrire la prévalence et l'étiologie des pneumopathies communautaires chez les immunodéprimés admis à l'hôpital

## Méthodologie

- Cohorte observationnelle internationale multicentrique. 2<sup>ème</sup> étude utilisant la cohorte GLIMP incluant des patients admis pour pneumopathie de Mars à Juin 2015 (222 centres dans 54 pays avec une majorité d'inclusion en Europe et en Amérique du nord)
- Pneumopathie définie par un infiltrat radiographique associé à : l'apparition ou la majoration d'une toux ET/OU une fièvre ET/OU un syndrome inflammatoire.

## Résultats

- 3702 patients inclus avec 17.6% d'immunodéprimés (plus de 50% ayant plus d'un facteur d'immunodépression)
- Principaux facteurs d'immunosuppression : corticothérapie à forte dose (45%), hémopathie maligne (25%), patients sous chimiothérapie (22%), autres (21%), SIDA (10%), neutropénie (7%), cancers solides traités par immunosuppresseurs (6%), biothérapies (6%), cancer pulmonaire (5%), aplasie (2%), asplénie (2%), transplantation pulmonaire (1%)
- Prélèvement microbiologique positif en culture (hémoculture ou prélèvement respiratoire incluant ECBC) chez 40% des immunodéprimés (ID) et 36% des immunocompétents (IC) ( $p \leq 0.05$ )
  - Le pneumocoque reste le principal microorganisme dans les 2 groupes (8.4% vs 8.3%)
  - La légionellose est également présente dans les 2 groupes sans différence (ID, 1.7% vs IC, 0.8%  $p=0.08$ )
  - Germes plus fréquemment documentés chez l'immunodéprimé : *Pseudomonas aeruginosa* (5.9% vs 3.7%,  $p=0.02$ ), *Nocardia sp* (0.7% vs 0  $p<0.001$ ), *Aspergillus fumigatus* (1.3% vs 0.4%  $p=0.01$ ), *Pneumocystis jirovecii* (2.2% vs 0.2%  $p<0.001$ ), *Coronavirus* (0.5% vs 0.1%  $p=0.047$ ) et VRS (1% vs 0.3%  $p=0.03$ )
- **Analyse multivariée** : association statistiquement significative entre
  - Infection fongique et VIH ou cancer hématologique
  - Infection mycobactérienne (tuberculose et mycobactéries atypiques) et VIH ou dénutrition
  - Infection virale non grippal et cancer hématologique.

## Discussion :

Intérêts	Limites
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mise en lumière qu'1 patient sur 5 hospitalisé pour pneumopathie est immunodéprimé et donc plus à risque d'être atteint par des microorganismes opportunistes</li><li>• Même si certains microorganismes sont plus fréquents chez les immunodéprimés, ils restent rares</li><li>• Le pneumocoque reste la principale bactérie responsable de pneumopathie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Etude internationale avec une grande disparité</li><li>• Population hétérogène avec des types et des profondeurs d'immunodépressions différents</li><li>• L'évolution n'a pas été recueillie</li></ul>

# A Trial of a Shorter Regimen for Rifampicin-Resistant Tuberculosis

Par Pauline Naudion

A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith, C.-Y. Chiang, F. Conradie, D. Dalai, A. van Deun, P.-T. Dat, N. Lan, I. Master, T. Mebrahtu, D. Meressa, R. Moodliar, N. Ngubane, K. Sanders, S.B. Squire, G. Torrea, B. Tsogt, and I.D. Rusen, for the STREAM Study Collaborators

Mars 2019, *New Eng J Med*

## Quelques chiffres

Peu de données sur la TB-MR et des recommandations internationales avec un faible niveau de preuve.  
Plus de 500 000 cas/ an et 237 000 décès en 2017.  
Moins d'un quart des cas traités, et moins de 50% terminent le traitement.

Van Deun, *AJRCCM* 2010 :

Régime de 9 mois à base de gatifloxacine = 82.5% de guérison

Durée non retenue par l'OMS car : étude observationnelle / non contrôlée / peu coinfection VIH

MAIS intéressant pour certains patients aux lésions limitées, traités par moxi ou gatifloxacine.

Recommandations OMS 2011 : traitement d'attaque 8 mois, durée totale 20 mois

## Matériels & Méthodes

- **Design** : essai de phase III international randomisé et de non infériorité
- **Randomisation**
  - Ratio 2:1, en fonction lieu de l'essai et statut VIH,
  - Schéma long (OMS 2011) versus schéma court (9 à 11 mois) – *moxifloxacine haute dose, clofazimine, éthambutol, pyrazinamide 40 semaines (+kanamycine, isoniazide, prothionamide 16 premières semaines)*.
- Dose de moxifloxacine : (400-mg <33 kg, 600-mg 33-50 kg; 800-mg >50 kg)
- **Analyse** en ITT modifiée et per-protocole
- **Critères d'inclusion** : Patients > 18 ans et atteint d'une TB résistante à la rifampicine
- **Critère de jugement principal** : guérison à 132 semaines, définie par la négativité de toutes les cultures pour *M. tuberculosis* à compter de la randomisation.
- **Critères secondaires**
  - Résistance aux FQ, aminosides et PZD
  - Décès pendant suivi
  - Effets indésirables graves (allongement du QT et perturbation du bilan hépatique)

## Résultats

- 282 assignés schéma court/142 schéma long
- Caractéristiques des patients similaires entre les deux groupes
  - 126 d'Ethiopie, 33 de Mongolie, 165 d'Afrique du Sud et 100 du Viet-Nam
  - 33 % co infectés VIH.
- Durée médiane de traitement :
  - Schéma court : 40.1 semaines
  - Schéma long 82.7 semaines
- Perdus de vue : 1.2 % / 5.4 % respectivement
- Evolution favorable à S132 en ITT modifiée :
  - 78.8 % schéma court
  - 79.8% schéma long
  - Différence de 1% avec ajustement VIH, (IC 95%, -7.5-9.5)
- Décès :
  - 8.5% schéma court
  - 6.4% schéma long
  - (HR, 1.38 ; IC 95%, 0.64-.2.96)
- Evènements indésirables similaires :
  - 48.2% schéma court (QT : 11%)
  - 45.4% schéma long (QT : 6.4%)

## Discussion / Conclusion

- Un schéma thérapeutique court est non inférieur au schéma long pour les patients atteints de TB résistante à la rifampicine en terme d'efficacité et de sécurité.
- Essai bien mené qui corrobore les conclusions de l'équipe de Van Deun, ce qui devrait renforcer les recommandations de schéma court de l'OMS.
- Cependant, d'autres études ne contenant pas de drogues injectables doivent être réalisées et ainsi transformées le traitement de la TB-MR avec des schémas plus courts et plus sûrs.

# Incidence of Acute Kidney Injury Among Critically Ill Patients With Brief Empiric Use of Antipseudomonal $\beta$ -Lactams With Vancomycin

Diana J. Schreier,<sup>1</sup> Kianoush B. Kashani,<sup>2,3</sup> Ankit Sakhuja,<sup>3</sup> Kristin C. Mara,<sup>4</sup> Mohammad S. Tootooni,<sup>5</sup> Heather A. Personett,<sup>1</sup> Sarah Nelson,<sup>1</sup> Andrew D. Rule,<sup>2</sup> James M. Steckelberg,<sup>6</sup> Aaron J. Tande,<sup>8</sup> and Erin F. Barreto,<sup>1,7</sup>

## Introduction et objectif

- Insuffisance rénale aiguë en réanimation
  - Complication commune et multifactorielle mais
    - 40 % des cas liés à une exposition à un traitement néphrotoxique
    - Vancomycine et Pipéracilline/Tazobactam sont néphrotoxiques
  - Augmente le risque de décès (facteur 3 à 5)
- Association VAN/PTZ augmente le risque d'IRA mais :
  - Les études réalisées le montrent avec traitement > 48h
  - IRA survient souvent après 3 à 5 jours d'exposition
- En cas d'antibiothérapie probabiliste, désescalade le plus souvent avant 48h de traitement

**Comparer si une courte durée de traitement par pipéracilline/tazobactam et vancomycine augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë par rapport à une autre antibiothérapie large spectre chez les patients hospitalisés en réanimation**

## Méthodes

- Etude de cohorte, rétrospective
- A la clinique Mayo du Rochester (Minnesota)

- Critères d'inclusion :**
  - Adultes hospitalisés en réanimation
  - Entre janvier 2006 et décembre 2016
  - Avec une antibiothérapie probabiliste
    - Pendant plus de 24h
    - Mais moins de 72h
    - Par VAN/PTZ ou VAN/CEF ou VAN/MER

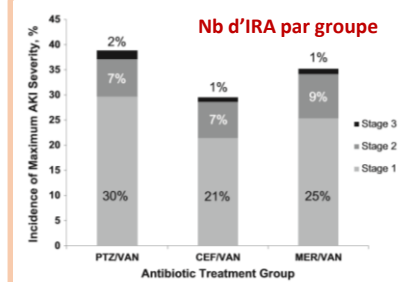
- Critères d'exclusion :**
  - > 1 lactamine anti-Pyo
  - Antibiothérapie débutée plus de 24h avant admission
  - IRA de grade 2 ou 3 avant admission
  - IRA avant 24h de traitement
  - IRC terminale avec dialyse
  - Femme enceinte
  - Décès dans les 48h

- Critère de jugement principal**
  - IRA de stade 2 ou 3
  - 24h après le début des ATB et jusqu'à 7 jours après l'arrêt d'un des ATB
- Critères de jugement secondaires**
  - IRA de stade 1, 2 ou 3
  - Major acute kidney events dans les 60 jours
    - Doublément du taux de créatininémie
    - Nécessité de dialyse
    - Décès

## Résultats

- 3299/5191 patients inclus**
  - Principales causes d'exclusion :
    - 1338 patients ont reçu plus d'une  $\beta$ lactamine anti-Pyo
    - 903 patients avaient une IRA stade 2 ou 3 avant ou moins de 24h après début de l'antibiothérapie
- Antibiothérapie :**
  - Débutée en moyenne 3,2 (-0,4 à 12) heures après admission
  - Durée d'antibiothérapie probabiliste diminuée avec l'avancement de l'étude (ex, en 2016 : 1,5 j [0,9-2,6])

- Distribution des patients**
  - PTZ/VAN : n = 1540
  - CEF/VAN : n = 1373
  - MER/VAN : n = 386
- Caractéristiques des patients**
  - 3 groupes identiques pour : âge (moy : 64 ans), sexe, ethnie, IMC, score de Charlson, utilisation d'amines
  - Groupe MER/VAN : score APACHE III et SOFA plus élevé ( $p < 0,001$ ) => plus sévère
  - IRA stade 1 plus fréquente à l'initiation des ATB dans groupe PTZ/VAN
  - Facteurs de risque connus d'IRA
    - Pas de différence significative en terme d'IRC, IHC, Insuff. Cardiaque, athérosclérose, ventilation mécanique
    - HTA plus fréquente dans le gp PTZ/VAN ( $p = 0,006$ )
    - Acidose ( $p < 0,001$ ), anémie ( $p = 0,03$ ) et sepsis ( $p < 0,001$ ) plus fréquent dans gp MER/VAN
  - Exposition aux traitements néphrotoxiques
    - Pas de différence sauf pour exposition au produit de contraste iodé plus fréquente dans le gp PTZ/VAN ( $p = 0,01$ )
    - A noter peu d'utilisation d'aminosides (seulement 1% par groupe)
    - Plus forte posologie de VAN dans gp CEF/VAN (26,2 mg/kg/j vs 25,4 pour PTZ/VAN ( $p = 0,001$ ))



- CJP**
  - Moyenne d'incidence : 8,8 %
  - Moyenne de survie : 0,9 (0,4-1,9) jour après début ATB
  - Pas de différence entre les 3 groupes
    - En univariée
    - En multivariée
    - Après ajustement à la créatininémie de base
- CJS sur 1217 (37%) patients**
  - Pas de différence significative si analyse en critère simple
  - Si analyse en critère composite : augmentation mortalité dans le gp MER/VAN

## Discussion et conclusion

- Biais de l'étude**
  - Etude rétrospective**
    - Manque les facteurs influençant le choix de l'antibiothérapie
    - Possible facteurs de risque indépendant d'IRA non pris en compte
    - Influence des dosages de vancocynémie (à priori plus de dosage dans le gp PTZ/VAN)
  - Mortalité plus élevée dans le groupe MER/VAN mais patients plus graves
  - Plus grand nombre d'IRA de stade 1 dans le gp PTZ/VAN
    - Hypothèse des auteurs : augmentation isolée de la créatininémie secondaire à la Pipéracilline qui est un inhibiteur des transporteurs actifs tubulaires du rein

- Association PTZ/VAN probablement à risque d'IRA en cas d'antibiothérapie de longue durée (en réanimation et hors réanimation)**
- Mais probablement peu d'impact en cas d'association inférieure à 72h chez les patients hospitalisés en réanimation**
  - Sur le taux d'IRA dans les 7 jours suivant l'antibiothérapie
  - Sur le taux d'EI rénaux dans les 60 jours



# A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China

Wang et al. *New Eng J Med*, mai 2019

Par Kevin Bouiller



## 1. Introduction

Nous savons que la tique est porteuse de nombreuses bactéries, virus et parasites mais que seulement quelques-unes sont transmises à l'homme. Cet article rapporte la découverte d'un nouveau virus segmenté à ARN (le virus Alongshan : ALSV) transmis par la tique chez des personnes vivants dans la région de Mongolie intérieure, province du nord de la chine.

## 2. Méthode

En avril 2017, une agricultrice de 42 ans, originaire de la ville d'Alongshan en Mongolie intérieure se présente à l'hôpital pour une fièvre, avec céphalée et antécédents de piqure de tiques. Aucune étiologie n'a été mise en évidence. Une enquête a été menée pour identifier l'agent pathogène responsable. Tous les patients hospitalisés pour fièvre et céphalée ont été identifiés. Les tiques et moustiques de la région ont également été analysés.

## 3. Résultats

ALSV a été isolé dans le sang du cas index avec un effet cytopathogène positif. Au microscope optique, le virus est sphérique, enveloppé, avec un diamètre de 80-100 nm (1 à 4 segments, avec au total 11 350 nucléotides). Le segment 1 contient une région qui code pour la protéine NS1, semblable à la protéine NS5 spécifique des flavivirus. L'étude phylogénétique montre que le virus appartient au groupe des jingmen virus.

## 4. Etude épidémiologique

De mai à septembre 2017, 374 patients ont consulté pour fièvre et céphalée avec un antécédent de piqure de tique. **86 patients étaient positifs**, confirmé par RT-PCR. 80% des infections se sont produites entre mai et juillet et 98% des patients étaient des fermiers ou des bucherons. L'incubation était de 3 à 7 jours en moyenne. L'ARN d'ALSV a été retrouvé dans la tique *Ixodes persulcatus* avec une prévalence de 6,5%, ainsi que chez des moustiques. Pas de notion de transmission inter humaine.

## 5. Symptômes et traitement

- Les symptômes étaient non spécifiques, les plus courants étant **des céphalées (69 patients), la fièvre (67 patients), une asthénie (51 patients)**, dépression (32 patients), coma (30 patients), manque d'appétit (27 patients), nausées (26 patients), myalgie ou arthralgie (23 patients), et éruption cutanée, ou pétéchies (22 patients).
- Sur le plan biologique : LDH augmentés (68 % des patients), augmentation de la CRP (dans 50%), et cytolysse hépatique chez environ 25 % des patients. L'imagerie du système nerveux central a montré des lésions de démyélinisation de la substance blanche (7 patients sur 54).
- Etude du LCR chez 2 patients ; 1 méningite lymphocytaire
- Les 86 patients ont été traités de façon empirique par une combinaison de ribavirine et de pénicilline-G pendant 3 à 5 jours.
- Les symptômes ont disparu après 6 à 8 jours et **aucun patient n'a gardé de séquelle.**

## 5. Conclusion

Découverte d'un nouveau virus transmis à l'homme par la tique *Ixodes persulcatus*. Cette tique est présente essentiellement en Chine, Europe de l'est, Corée, Japon, Mongolie et Russie. Une transmission par piqure de tique n'est pas impossible.

**Cette étude nous montre qu'on ne connaît pas encore tout sur les maladies transmises par les tiques, il faut cependant noter que ces patients se sont présentés avec des symptômes subjectifs quelques jours après la piqure de tique avec une résolution rapide des symptômes et aucun n'a gardé de séquelles et/ou n'est décédé.**

## Hand to genital and genital to genital transmission of HPV

Malagon et al. *Lancet Infect Dis*, 2019

Par Cedric LEBRETON

### Fondement/Justification de l'étude

- Études déjà réalisées sur le sujet mais puissance faible et résultats contradictoires.
- De plus en plus de patient(e)s ont un diagnostic de HPV +, notamment depuis l'arrivée de la PCR, et on ne connaît pas bien le risque de transmission, surtout par manu portage.
- Étude de cohorte prospective monocentrique (4 universités et 13 lycées de Montréal) se déroulant de 2005-2011

<u>Inclusion</u>	<u>Exclusion</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Femmes 18-24 ans et leurs partenaires</li><li>• Activité sexuelle débutée dans les 6 derniers mois</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enceinte ou projet dans les 2 ans</li><li>• Hystérectomie, lésions cervicales ou cancer</li></ul>

### Déroulement

- Consultation à J0 et tous les 4-6 mois pendant 2 ans pour les femmes
- Consultation à J0 et à 4-6 mois pour les hommes

### Modalités

Questionnaire / PCR de 36 sérotypes sur prélèvement cutané au niveau de la main et prélèvement génital

**Résultats** : 264 femmes, 291 hommes, 265 couples

- Prévalence du portage (femme/homme)
  - Tous sérotypes confondus 35/36 % aux mains, 60/63 % au niveau génital
  - Prévalence des sérotypes HPV à haut risque oncogène, 20%/21% au niveau des mains, 43%/45% au niveau génital.
  - Très faible nombre de patient avec prélèvements mains positifs et génitaux négatifs. (53/82, 7%)
- Corrélation entre
  - Portage main/génital (dans les 2 sexes),
  - Portage de HPV au niveau d'un même couple surtout au niveau génital
- Incidence : portage au niveau des mains relié au portage au niveau génital d'une même personne par contre le portage au niveau génital est relié au portage génital du conjoint.

### Conclusion/discussion

- Transmission avec gradient génital-génital puis auto contamination vers les mains.
- Contamination main → génitale n'est pas le mode de transmission majoritaire (mais ne peut pas être exclu)
- Hypothèse d'un biais sur le fait que l'HPV parfois détectable de manière intermittente au niveau des mains : contamination par dépôts
- Ce biais serait minimisé si on extrapole les résultats sur toute la population hétérosexuelle car avec l'espacement des relations sexuelles, il y aurait moins de contamination par dépôts