

Le RéJIF a lu pour vous (par DIJON) :

- ARTICLE 1 résumé par Thomas MALDINEY:
Personal clinical history predicts antibiotic resistance in urinary tract infections
Yelin et al. *Nature Medicine*, Sept 2019
- ARTICLE 2 résumé par Mathieu BLOT:
Impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia including selective oropharyngeal decontamination.
Landelle et al. *Intensive Care Medicine*, 2018
- ARTICLE 3 résumé par Florian MORETTO:
Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults
Ackerson et al. *Clinical Infectious Disease*, July 2019
- ARTICLE 4 résumé par Valentin PINEAU:
High dose ceftriaxone for bacterial meningitis: optimization of administration scheme based on normogram
Grégoire et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 2019

**Sans oublier les bonus en
dernière page !**

Personal clinical history predicts antibiotic resistance of urinary tract infections

Idan Yelin, Olga Snitser, Gal Novich, Rachel Katz, Ofir Tal, Miriam Parizade, Gabriel Chodick, Gideon Koren, Varda Shalev and Roy Kishony

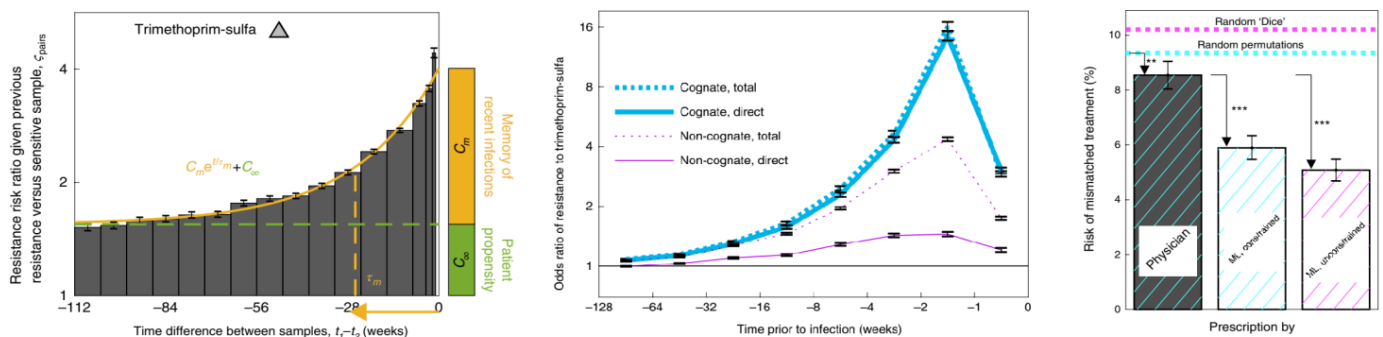
Nature Medicine 2019;25(7):1143-1152. doi: 10.1038/s41591-019-0503-6

(Article résumé par Thomas Maldiney)

Introduction : le traitement des infections urinaires communautaires (IUC) repose encore largement sur la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste dirigée contre les espèces bactériennes les plus fréquentes, *i.e.* *E. coli*, *K. pneumoniae* et *P. mirabilis*. Le risque de résistance dépend de facteurs démographiques (âge, genre, origine ethnique), des co-morbidités (sonde vésicale, diabète, immunodépression) et de l'histoire clinique du patient (récurrence de l'IUC, antécédent d'hospitalisation, consommation d'antibiotiques). Cette étude en population large prévoyait d'identifier les principaux facteurs associés à la résistance bactérienne dans les IUC afin de développer un algorithme de prescription par apprentissage automatique et de diminuer le risque de résistance future.

Méthodes : il s'agit d'une étude longitudinale unicentrique menée en Israël sur une période de 10 ans, entre juillet 2007 et juin 2017, à partir de l'enregistrement des achats d'antibiotiques et de cultures bactériennes anonymes issues d'urines recueillies dans un contexte d'IUC par les services de santé de Maccabi, couvrant un total de deux millions d'habitants. La mesure des profils de résistance était obtenue au moyen du VITEK 2, et la détermination du pouvoir prédictif de certains facteurs cliniques sur la résistance bactérienne modélisée via l'utilisation de plusieurs modèles mathématiques de régression linéaire et l'utilisation d'un "boosting" d'arbre de classification.

Résultats : l'étude rapporte 711 099 cultures positives pour un total de 315 047 patients. L'analyse des antibiogrammes avec les six molécules les plus prescrites dans cette indication (Bactrim, Ciflox, Augmentin, Zinnat, Keforal, Furadantine) confirme une augmentation du taux de résistance bactérienne avec l'âge du patient et l'hébergement en résidence collective, mais une diminution chez les femmes, encore plus marquée en cas de grossesse. Pour un même patient, le risque de résistance au Bactrim et au Ciflox augmente lorsque la durée entre deux prélèvements diminue, alors que la "mémoire" de cette résistance persiste entre six mois et plus d'un an. Tous patients confondus, il existe une forte association entre la résistance à une molécule donnée, et l'achat antérieur d'antibiotiques, de classe apparentée ou non. Cet effet est maximal pour une période de deux semaines séparant le prélèvement du dernier achat d'antibiotique. En revanche, à l'échelle d'un même patient, la sélection de résistances ne se fait que par l'utilisation de molécules apparentées. L'exploitation des modèles de régression permet de définir une probabilité de résistance associée à chaque traitement, et d'orienter le choix de la molécule par apprentissage automatique, avec une diminution significative du risque de traitement inadapté, en comparaison de la démarche proposée par le médecin sans "assistance algorithmique".



Discussion : cette étude fait la preuve de l'utilisation d'un modèle mathématique pour analyser et diminuer le risque de résistance bactérienne dans le cadre de prescription-assistée par apprentissage automatique, sur la base de données cliniques simples. Il existe ici des limites liées à un possible biais de sélection lié au recours récurrent à une culture bactérienne (diagnostic, contrôles post-traitement), dans le cadre des IUC, qui nécessitent la confirmation de cette méthode dans d'autres contextes cliniques avant transposition.

Impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia including selective oropharyngeal decontamination.

C. Landelle, V. Nocquet Boyer, M. Abbas, E. Genevois, N. Abidi, S. Naimo, R. Raulais, L. Bouchoud, F. Boroli, H. Terrisse, J.L. Bosson, S. Harbarth and J. Pugin
(Article résumé par Mathieu Blot)

INTRODUCTION:

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) demeurent une complication sévère, aggravant la mortalité, prolongeant la durée d'hospitalisation et augmentant le coût des hospitalisations dans les services de réanimation. Plusieurs mesures préventives sont recommandées. L'utilisation d'une décontamination sélective oro-pharyngée (DSOP) par application d'antibiotiques dans l'oropharynx n'a jamais été investiguée.

METHODES :

Design : Etude quasi-expérimentale avant/après, monocentrique, dans un service de Médecine Intensive de Genève, évaluant l'impact d'une approche multifacette associant plusieurs mesures préventives des PAVM dont une DSOP.

Population : Tous les patients bénéficiant d'une VM de plus de 48 heures

Intervention (septembre 2014 -> aout 2015):

- Task-force multidisciplinaire (Intensivistes, IDE, pharmaciens, hygiénistes) formée.
- Application de 9 mesures préventives recommandées (ATS/IDSA/méta-analyses)
- Optimisation des bonnes pratiques (Hygiène des mains, position du corps inclinée à 30°, hygiène orale 3 fois par jour avec une solution de Chlorhexidine à 0,2%, pression du ballonnet ≥ 25 cm H₂O, discussion quotidienne d'un arrêt des sédations, essai de sevrage quotidien de la VM, mobilisation active quotidienne (A partir de septembre 2014)
- Aspiration continue des sécrétions supra-glottique (A partir de décembre 2014)
- DSOP 3 fois par jour (colymicine + tobramycine + nystatine) (A partir de mars 2015)

Poursuite de ces mesures lors d'une phase post-intervention (septembre 2015 -> Juillet 2016)

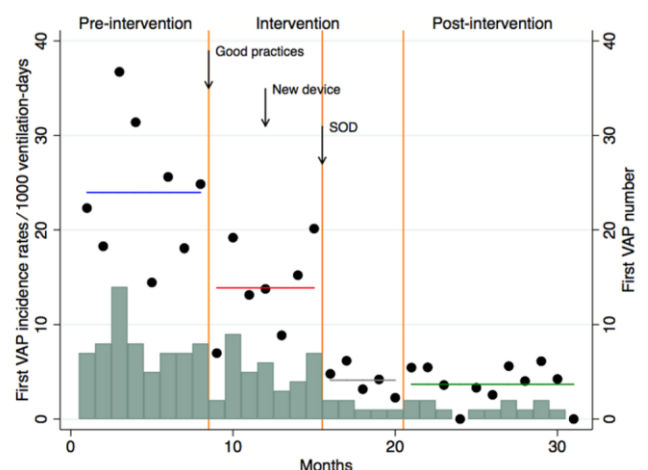
Critères de jugement : principal : survenue d'une PAVM. Secondaires : adhérence au protocole, résistance bactérienne.

RESULTATS :

Au cours des périodes de pré-intervention, intervention et post-intervention sont survenus respectivement 24, 11 et 3,9 épisodes de PAVM/1000 jours de ventilation. Le taux de PAVM a diminué de 56% (HR 0,44, IC95% 0,29-0,65) dans la période d'intervention et de 85% (HR 0,15, IC95% 0,08-0,27) dans celle de post-intervention. Pendant l'intervention, le taux de PAVM a diminué de 42% (HR 0,58, IC95% 0,38-0,87) après l'implémentation des 8 premières mesures et de 70% après l'ajout de la DSOP (HR 0,30, IC95% 0,13-0,72). L'incidence de bactéries résistantes (colymicine, tobramycine) n'a pas augmenté. En revanche ont été observé : 1) une diminution significative du nombre de jour sous antibiotiques à large spectre pour traiter des infections respiratoire basses ($p < 0,028$), 2) une durée médiane de VM diminuée (de 7,1 à 6,4 jours, $p < 0,003$) et 3) une diminution de la mortalité (de 16,2 à 13,5%, $p < 0,049$).

CONCLUSIONS :

Ce programme de mesures préventives a permis une diminution significative de l'incidence des PAVM avec un effet additif de la décontamination sélective oropharyngée par antibiotiques.



Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults

Bradley Ackerson, Hung Fu Tseng, Lina S. Sy, Zendi Solano, Jeff Slezak, Yi Luo, Christine A. Fischetti, and Vivek Shinde

Clinical infectious diseases, July 2019

Par Florian MORETTO

INTRODUCTION

Le VRS est une cause bien connue d'infection respiratoire chez le nouveau-né et le jeune enfant. Cependant, de récentes études ont montré que sa prévalence était aussi importante chez les personnes âgées (16% des adultes hospitalisés pour une infection respiratoire). Une étude américaine a estimé que le VRS était à l'origine de 177 000 hospitalisations, 10 000 à 14 000 décès et d'un coût de plus d'un milliard de dollars chaque année.

De plus, la gravité de l'infection par le VRS semble sous-estimée et pourrait être comparable à celle de la grippe.

Cette étude a donc évalué une cohorte de patients avec une infection par le VRS ou le virus de la grippe afin de comparer les deux infections.

MÉTHODES

Etude observationnelle rétrospective réalisée en Californie.

Critères d'inclusion : patients âgés de plus de 60 ans avec un test positif pour le VRS ou la grippe entre janvier 2011 et juin 2015 (exclusion des patients positifs pour les deux virus).

Données recueillies sur la durée d'hospitalisation, la survenue de complications, la nécessité d'un passage en soins intensifs, la réhospitalisation, la nécessité d'utiliser des vasopresseurs, la mortalité.

Analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, l'ethnie, la vaccination antigrippale/antipneumococcique, les antécédents de BPCO, l'utilisation récente d'antiviraux/antibiotiques, l'index de Charlson.

RÉSULTATS

645 VRS et 1878 gripes

Caractéristiques des patients :

- Dans le groupe VRS : âge plus élevé, plus de femmes, plus vaccinés contre la grippe, plus d'insuffisance cardiaque congestive, plus de BPCO/asthme, plus de cancer, plus de prise récente d'antiviraux.
- Dans le groupe grippe : plus de diabète.

Analyse multivariée :

- Fréquence respiratoire et besoin en O₂ significativement plus élevés dans le groupe VRS.
- Survenue d'une complication respiratoire significativement plus fréquente dans le groupe VRS.
- Nombre de patients avec durée d'hospitalisation supérieure à 7 jours significativement plus important dans le groupe VRS.

DISCUSSION

L'infection à VRS a une morbidité et une mortalité équivalentes voire supérieures à la grippe chez les patients âgés de plus de 60 ans. Les patients infectés par le VRS sont, comme dans d'autres études, plus âgés et ont plus de comorbidités, notamment cardiorespiratoires. Bien que cette étude n'ait pas retrouvé une mortalité supérieure avec le VRS, les complications respiratoires sont plus fréquentes avec le VRS.

Au vu de ces résultats, le développement de thérapeutiques et vaccins contre le VRS semble nécessaire pour avoir les moyens nécessaires pour prendre en charge cette infection potentiellement grave chez des patients avec des terrains cardiorespiratoires fragiles.

High-dose ceftriaxone for bacterial meningitis : optimization of administration scheme based on nomogram

Matthieu Grégoire, Eric Dailly, Paul Le Turnier, Denis Garot, Thomas Guimard, Louis Bernard, Pierre Tattevin, Yves-Marie Vandamme, Jérôme Hoff, Florian Lemaître, Marie-Clémence Verdier, Guillaume Deslandes, Ronan Bellouard, Véronique Sébille, Anne Chiffolleau, David Boutoille, Dominique Navaso, Nathalie Assera
Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Par Valentin Pineau

INTRODUCTION

La ceftriaxone, céphalosporine à large spectre recommandée pour le traitement empirique des méningites bactériennes, possède des caractéristiques pharmacocinétiques originales (double élimination biliaire et rénale et longue demi-vie). Les doses recommandées pour traiter les méningites diffèrent d'une société savante à l'autre, mais sont toujours largement supérieures aux doses usuelles. Par ailleurs, il n'existe presque aucune recommandation d'adaptation de dose à la fonction rénale, celle-ci étant souvent augmentée en cas de méningite.

L'objectif de cette étude était donc de décrire la pharmacocinétique de la ceftriaxone dans une large cohorte de patients traités par de hautes doses de ceftriaxone pour une suspicion de méningite bactérienne afin de proposer une dose optimale en fonction du poids et de la fonction rénale.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Type d'étude : étude ancillaire d'un essai multicentrique prospectif (« High-dose ceftriaxone in Central Nervous System Infections »)

Patients :

- Critères d'inclusion : infection du SNC suspectée ou prouvée avec décision de traitement par ceftriaxone à une dose quotidienne ≥ 4 g ou 75 mg/kg
- 6 centres participants

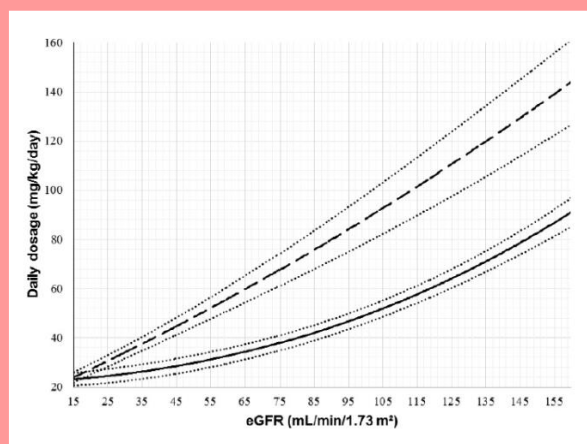
Intervention :

- Dosage de ceftriaxone en vallée dans le plasma et dans le LCS
- Analyse pharmacocinétique avec modélisation mathématique pour le calcul de la constante d'élimination de la ceftriaxone et du volume de distribution des patients
- Évaluation de l'influence de covariables : âge, sexe, poids corporel, créatininémie, DFG (MDRD), DFG (CKD-EPI), albuminémie, corticothérapie, ventilation mécanique, type de méningite (communautaire vs nosocomiale)
- Construction d'un nomogramme établissant la dose-poids à administrer en fonction du DFG
- Dose cible entre 20 et 100 mg/L :
 - 20 mg/L : 4 x CMI du germe le plus résistant dans les méningites (PSDP : CMI = 0,5 mg/L) en tenant compte de la liaison de la ceftriaxone aux protéines plasmatiques
 - 100 mg/L : dose au-delà de laquelle le risque de toxicité est largement majoré

RÉSULTATS

- 153 patients inclus (133 en contexte communautaire, 20 en contexte nosocomial)
- Dose moyenne de ceftriaxone = 95,7 mg/kg, majoritairement en 2 fois/jour
- Germes principaux : pneumocoque > méningocoque > autres
- Amélioration clinique pour la majorité des patients
- Paramètres pharmacocinétiques :
 - Concentration plasmatique totale médiane = 63,55 mg/L [21,6 ; 201,3 mg/L]
 - Concentration plasmatique libre médiane = 7,57 % [1,61 ; 49,30 %]
 - Concentration médiane dans le LCS = 14,95 mg/L [1,65 ; 27,1 mg/L]
 - Ratio médian LCS/plasma = 14,39 % [5,86 ; 65,94 %]

Nomogramme pour le calcul de la dose-poids à administrer selon le DFG (trait plein : C = 20 mg/L ; trait discontinu : C = 100 mg/L)



DISCUSSION

Cette première étude pharmacocinétique chez les adultes atteints de méningite traités par hautes doses de ceftriaxone suggère un intérêt à adapter les doses de ceftriaxone à la fonction rénale, compte tenu du risque de sous-dosage chez les patients au DFG normal voire augmenté, et du risque de surdosage chez les patients insuffisants rénaux. Cette étude a également montré une corrélation entre le poids corporel et le volume de distribution des patients, motivant donc le choix d'une dose-poids plutôt que d'une dose fixe.

Il faut néanmoins tenir compte des limites de cette étude, à savoir le faible nombre de patients obèses inclus, l'utilisation de la concentration plasmatique totale comme cible thérapeutique et non de la concentration plasmatique libre ou dans le LCS, l'absence de correction du DFG par la surface corporelle et l'absence de prise en compte des dosages de nitro

- Des données épidémiologiques inquiétantes sur l'augmentation de la résistance à P.falciparum : attention à l'EURARTESIM chez les accès palustres au retour d'Asie du Sud-Est

Determinants of dihydroartemisinin-piperaquine treatment failure in Plasmodium falciparum in Cambodia, Thailand and Vietnam: a prospective clinical pharmacological, and genetic study

Van der Pluijm et al., Lancet Infect Dis, Sept 2019

- Les risques associés à une 'allergie à la pénicilline': une antibiothérapie sub-optimale et un risque accru de décès...

'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes

West et al., J Antimicrob Chemother, Sept 2019

- Attention au gonocoque chez les patients sous ECULIZUMAB : des infections disséminées décrites !

Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab : a case series

Crew et al., Clin Infect Dis, Aug 2019

- Une nouvelle option pour le traitement préemptif chez les patients transplantés avec le MARIBAVIR : moins de cytopénies mais plus de troubles digestifs

Maribavir for preemptive treatment of Cytomegalovirus Reactivation

Maertens et al., New Eng J Med, Sept 2019

- Une étude qui vient conforter les pratiques : pas plus de 7 jours d'antibiotiques pour une bactériémie à BGN non compliquée (à point de départ urinaire le plus souvent) et d'évolution rapidement favorable

Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated Gram-negative bacteremia: a non-inferiority randomized controlled trial

Yahav et al., Clin Infect Dis, Sept 2019

Retrouvez la bibliothèque du RÉJIF actualisée et mise à jour tous les mois sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues » (à enrichir et à consulter autant que possible !)

https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues