

Le RéJIF a lu pour vous (par LILLE) :

- **ARTICLE 1** résumé par Kévin SERMET:  
**Once-Daily Plazomicin for complicated Urinary tract Infection**  
Wagenlehner, N Engl J Med, Feb 2019
- **ARTICLE 2** résumé par Macha TETART:  
**One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis**  
Swindells, N Engl J Med, March 2019
- **ARTICLE 3** résumé par Zélie GUITTON:  
**Association of HIV PreExposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection**  
Traeger, JAMA, April 2019
- **ARTICLE 4** résumé par Jules BAUER:  
**Hélicobacter Pylori Infection**  
Crowe, N Engl J Med, March 2019
- **ARTICLE 5** résumé par Ava DIARRA:  
**The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.**  
GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. Lancet infectious Disease Feb2019
- **ARTICLE 6** résumé par Sarah STABLER:  
**Cadazolid for the treatment of Clostridium difficile infection: results of two double blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials**  
Gerding, Lancet infectious Disease Jan 2019

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues »  
Le mois prochain, c'est BESANCON !

## Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections : Etude EPIC

Wagenlehner et al. NEJM 02/2019

[K.SERMET, Lille]

### CONTEXTE :

- IU : volume de prescription antibiotique massif, poste important de prescriptions de carbapénèmes, relèvent parfois d'une résistance aux carbapénèmes
- des essais concernant des alternatives sont en place pour :
  - 1) stratégie d'épargne des carbapénèmes ;
  - 2) recherche de molécules en cas de résistance aux carbapénèmes
- Plazomicine : aminoside contournant la plupart des mécanismes de résistance aux autres aminosides ; constitue une alternative crédible dans les infections à BGN comme en témoigne l'étude de sécurité de phase III CARE (NEJM 2019) ; AMM aux USA

### MATERIEL & METHODES :

Essai de phase III international multicentrique interventionnel randomisé en double aveugle de non infériorité conduit en 2016 :

- 1) Population
  - n=609 sur 68 sites aux USA + Europe de l'est et centrale
  - >18a avec IU compliquée = cystite à risque de complication OU pyélonéphrite
  - DFG > 30mL/min
- 2) Intervention
  - randomisation par blocs 1:1 : MEROPENEM 1gx3/j- PLAZOMICINE 15mg/kg/j une injection
  - relais PO autorisé si  $\geq 4j$  IV, avec préférence Lévoﬂoxacine sauf CI ; durée totale 7 à 10j
- 3) Endpoint
  - CDJ primaire : composite : guérison clinique (J15) ET microbiologique
  - population ITT modifiée : ECBU sensible à Mero et Plazo, et avec ECBU de contrôle disponible

### RESULTATS :

- 388/609 dans l'analyse ITT modifiée
- Plazo non inférieure à Mero pour le CDJ principal (88 vs 91 % de guérison mixte à J5, 82 vs 71 à J15)
- Plazo vs Mero : 7 vs 4 % d'insuffisance rénale aiguë surajoutée, surtout si IRC et Plazo > 5jours ; pas d'ototoxicité

### DISCUSSION :

#### Critiques :

- carences méthodologiques (analyse en ITT modifiée car sur CDJ composite comprenant l'éradication microbienne, marge de non infériorité de 15 % discutable, pas de comparaison de baseline entre les deux groupes) ; ECBU seuil  $10^5$  ; durée totale courte pour les graves ; CMI choisie 4 mais 2 dans l'AMM américaine ;
- conflits d'intérêt : auteurs ayant des parts et étant financés par Achaogen ; financement de l'étude par Achaogen

#### Intérêts :

- pas d'alarme majeure concernant la toxicité ou l'échec dans les IU
- haut taux de BGN multi-R dont BLSE et EPC (mais Mero-S) grâce aux pays sélectionnés ; choix du Mero comme comparateur
- donc permet de commencer à positionner la molécule pour des essais futurs, et déterminer sa place dans la stratégie actuelle de carba-sparing

## One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis S.Swindells et al. NEJM March 2019

### INTRODUCTION

- En 2016, 1.7 millions de personnes sont décédées de la tuberculose, dont 400 000 personnes co-infectés par le VIH. 1.7 milliards de personnes dans le monde présenteraient une infection tuberculeuse latente.
- Objectif : déterminer la non-infériorité d'un régime associant Rifapentine et Isoniazide durant 1 mois versus Isoniazide seul durant 9 mois pour prévenir la tuberculose maladie chez des sujets séropositifs pour le VIH.

### MATERIELS et METHODES

Étude ouverte, randomisée, de phase III, multicentrique, internationale, de non-infériorité comparant l'efficacité et la tolérance de deux régimes différents (auto-administrés) :

- Bras A : 1 mois de Rifapentine (600mg/J si poids >45kilos) + Isoniazide (300mg/J) pendant 1 mois
- Bras B : 9 mois d'Isoniazide (300mg/J)

chez sujets VIH+ de plus de 13 ans, vivant dans des pays de haute prévalence tuberculeuse ou ayant une infection tuberculeuse latente prouvée.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une tuberculose maladie ou de décès toutes causes confondues. La marge de non-infériorité a été estimée à une différence maximale de 1.25 évènements pour 100 personnes-années.

### RESULTATS

- 3000 patients ont été randomisés : 54% de sexe féminin, taux de CD4 médian à 470/mm<sup>3</sup>, 50% de traitement antirétroviral déjà introduits (dont 77% avec une charge virale indétectable). 23% présentaient une infection tuberculeuse latente prouvée immunologiquement. Le suivi médian a été de 3,3ans.
- Le critère de jugement principal survenait chez 32/1488 sujets dans le bras d'essai (soit un taux d'incidence de 0.65 pour 100 personne année) versus 33/1498 dans le bras contrôle (soit 0.67 pour 100 personne année), soit une différence de taux d'incidence de - 0.02 (-0.35 à 0.30).
- Les sujets qui présentaient moins de 250 CD4/mm<sup>3</sup> avaient tendance à présenter plus d'évènements dans le bras A que dans le bras B : incidence de 1.93 pour 100 personnes années dans le bras d'essai Rifapentine et Isoniazide pendant 1 mois, versus 1.28 cas pour 100 personnes années dans le bras Isoniazide pendant 9 mois.
- Le taux d'effets indésirables sévères étaient similaires : 6% dans le bras d'essai versus 7% dans le bras contrôle par Isoniazide seul (p=0.07).
- Le traitement était considéré complet chez 97% des patients dans le bras bithérapie 1 mois, versus 90% dans le bras Isoniazide seul 9 mois (p<0.001)

### DISCUSSION

- L'utilité d'un traitement préventif des patients VIH+ en pays de forte incidence ou présentant une infection tuberculeuse latente a été démontrée via l'étude TEMPRANO ANRS 12136. Trente millions de personnes dans le monde pourraient répondre à cette indication de traitement préventif.
- La survenue globale de tuberculose était bien moindre que celle attendue, ce qui limite la puissance des analyses en sous-groupes.
- Les taux d'observance étaient particulièrement élevés dans les deux bras d'étude, mais significativement meilleurs dans le bras de traitement ne durant qu'un mois.

### AU TOTAL

La Rifapentine n'est pas (encore?) commercialisée en France, mais semble une alternative intéressante en association avec l'Isoniazide pour prévenir la tuberculose chez les sujets VIH à haut risque.

## Association of HIV PreExposure Prophylaxis With Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Individuals at High Risk of HIV Infection

Michael W. Traeger et al, JAMA, 04/2019

### INTRODUCTION

- la PrEP a prouvé son efficacité dans la réduction de transmission du VIH chez les HSH
- cependant la question se pose de prises de risque sexuels supplémentaires chez les PrEPeurs qui augmenterait les transmissions des IST d'origines bactériennes
- discordance littérature : plusieurs études ne décrivent pas de diminution d'utilisation des préservatifs sous PrEP, mais une revue récente décrit une majoration de portage anal d'IST
- objectif : évaluer l'incidence des IST dans une cohorte de PrEPeurs

### MATERIEL ET METHODE

- étude de cohorte multicentrique (5 centres Australiens), ouverte, interventionnelle (mise en place PrEP), durée de 20 mois
- Critère jugement principal : incidence des IST bactériennes (*C.trachomatis*, *N.gonorrhoeae*, syphilis)
- Critères jugement secondaire : évaluer les FDR IST + évaluer la modification d'incidence des IST sous PrEP en comparant aux données des IST des patients > 1 an avant l'inclusion dans l'étude

### RESULTATS

- 2981 patients ont été inclus : 98,5% HSH, médiane âge 34 ans, 29% PrEP antérieure à l'étude
  - 1427 (48%) ont présentés des IST (2928 évènements) : 1434 chlam, 1242 gono, 252 syphilis
  - incidence d'IST de 91.9 pour 100 patients années
  - 25 % patients (736) ont présentés 76 % des IST (2237 épisodes)
  - FDR : jeune âge, nombre élevé de partenaire, sexe en groupe
- 1378 avec données IST antérieures :
  - ↗ incidence 69.5 pour 100 PA à 98.5 pour 100 PA (IRR 1.41 [IC 95 1.29-1.56])
  - en ajustant sur le nombre de test ( plus nombreux après l'inclusion dans l'étude) augmentation significative d'incidence des IST globales (IRR 1.12 [1.02-1.23]) et chlam (IRR 1.17 [1.13-1.66]), sauf dans le sous-groupe qui était déjà sous PrEP avant étude

### DISCUSSION

- incidences de chlamydia et gonocoques élevées dans l'étude mais comparable à celles des autres cohortes de la littérature
- pas d'association retrouvée entre usage des préservatifs et IST : possiblement en lien avec la faible taux d'utilisation systématique du préservatif + protection du préservatif pour les IST bactérienne n'est pas optimale
- au vu baisse utilisation préservatif chez HSH, intérêt d'un dépistage et traitement précoce des IST pour diminuer transmission / réinfections
- limitations : PrEPeurs non représentatifs ensemble HSH : non généralisable, sous-déclaration possible des prise de risque, absence de recueil des traitements des IST, pas d'inclusion des patients en schéma de PrEP à la demande, perdus de vue

### CONCLUSION

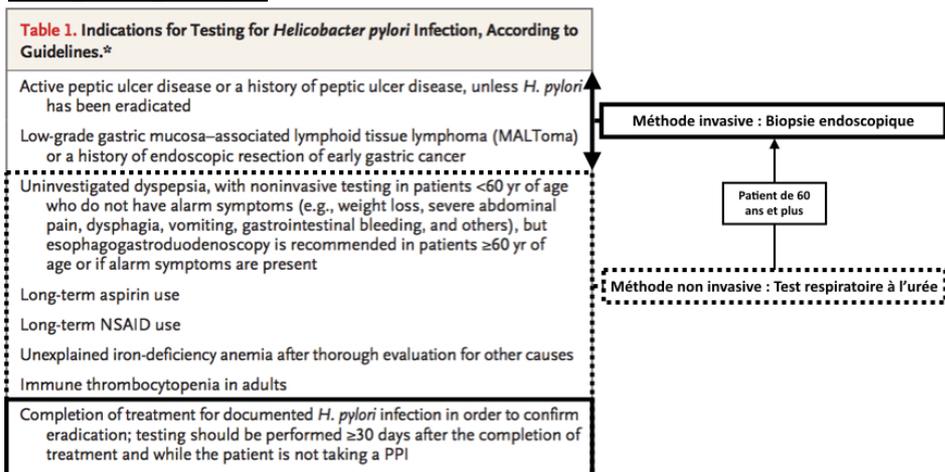
Incidence élevée des IST + ↗ incidence après mise sous PrEP : nécessité dépistage rapproché

## Helicobacter pylori Infection (NEJM – Mars 2019) / Jules BAUER (Lille)

### Introduction :

- L'infection à *Helicobacter pylori* est une des infections bactériennes chroniques les plus fréquentes et touchant l'ensemble des populations du globe.
- Différentes études de prévalence ont montré des différences de taux selon les régions.
- Le nombre de personnes infectées semble stable voire augmente sur les trente dernières années, principalement du fait de l'accroissement de la population mondiale et des réinfections due à des échecs d'éradication. Le facteur de risque principal est la précarité socio-économique.

### Stratégies diagnostiques :



### Traitements :

#### 1) Bénéfices démontrés de l'éradication d'*H. pylori*

- Dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux ainsi que sur la baisse de l'incidence des ADK gastriques (dans des zones de haute prévalence comme l'Asie).
- Sur la survenue d'UGD si l'éradication est réalisée avant l'introduction d'AINS au long cours (données en revanche moins robustes concernant la prise d'aspirine).

#### 2) Régimes de traitements

##### a. Critères de choix

- Allergie à la pénicilline & Exposition préalable aux macrolides
- Taux local de résistance à la clarithromycine (10-20% en Europe centrale et du sud & USA)

##### b. 1<sup>ère</sup> lignes (applicable à l'Europe centrale & USA)

- En l'absence d'exposition aux macrolides : IPP-Clarithromycine-Amoxicilline [10-14j]
- Si exposition aux macrolides / Allergie pénicilline : Quadrithérapie bismuthée [10-14j]

##### c. 2<sup>ème</sup> lignes (cf. table 2 : Evidence-based treatment regimens for *H. pylori* in North America)

- Sauvetage par Levofloxacine ou Rifabutine

#### 3) Etat de la résistance

- Les recommandations américaines suggèrent de ne pas utiliser la clarithromycine dans les zones géographiques où le taux de résistance est supérieur à 25%.
- Une méta-analyse menée en 2017 par l'OMS (178 études / 66 000 souches) rapporte les taux de résistances à la clarithromycine et au métronidazole pour de nombreux pays et atteste de valeurs au moins égales à 15% pour la majeure partie d'entre eux (20 à 40% en Chine).
- Pour tous les antibiotiques, on remarque une association significative entre échecs d'éradication et émergence de résistance.

**Conclusion :** Compte-tenu de l'écologie européenne, il est licite de proposer un traitement par trithérapie IPP-Clarithromycine-Amoxicilline en l'absence de contre-indication et d'exposition aux macrolides.

- Les échecs sont fréquents (15 à 40% de clarithromycine-R)
- Le traitement de deuxième ligne à proposer est la quadrithérapie bismuthée.

### Discussion :

#### Points (+) :

- Article de « pratique clinique » s'appuyant sur les recommandations américaines & européennes actualisées (2017)
- Algorithme de prise en charge simple pour le choix du traitement initial

#### Points (-) :

- Données de résistances nationales aux principaux ATB peu robustes et difficiles à manier
- Pas de positionnement concernant l'apport des PCR pour l'étude de la sensibilité aux ATB des souches d'*H. pylori*

The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. Lancet infectious Disease February 2019.

A.Diarra Lille

Introduction

- Les fièvres typhoïde et paratyphoïde sont causées par Salmonella enterica sérotypes Typhi et Paratyphi A, B et C.
- Contrairement aux infections à salmonelles non typhiques, elles sont pourvoyeuses de multiples complications du fait d'un passage systémique (tuphos, iléus, perforation et saignement digestif, choc septique voire décès).
- Elles touchent principalement les pays avec un accès à l'eau et à un assainissement de l'eau limité
- **Le but de cette analyse est d'estimer l'incidence des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes par pays, années, âge et sexe ainsi que d'en évaluer les conséquences en termes d'années de vie perdue, handicap induit et qualité de vie**, dans le but de définir des politiques de santé publique et vaccinales adaptée.

Méthode

- Estimation de l'incidence de la maladie via l'outil de méta régression Bayésien DisMod-MR
- Estimation de l'étiologie typhique ou paratyphique selon les programmes de surveillance national, étude de cohorte basée sur les populations et registres d'état civil
- Estimation du taux de létalité via données hospitalières, estimation de la mortalité via registre d'état civil si de bonne qualité, sinon estimation en faisant le produit de l'incidence et du taux de mortalité

Résultats

- En 2017 : 14.3 millions de cas de fièvres typhoïdes et paratyphoïdes contre 25.9 millions en 1990 soit un déclin estimé à 44.6%
- L'Asie du Sud a le plus fort taux d'incidence et concentre la majorité des cas soit 71.8%, suivi par la super-région de l'Asie du Sud Est, l'Asie de l'est et l'Océanie avec 14.1% des cas puis l'Afrique subsaharienne 12.1% des cas
- La majorité des cas sont attribuables à Salmonella Typhi (76.3%), qui semble 1.89 fois plus létale que la fièvre paratyphoïde.
- Le taux d'incidence est plus élevé chez les enfants, avec un pic entre 5 et 9 ans.
- Le taux moyen de létalité, tout âge confondu, est de 0.95%, avec une augmentation chez les enfants et les personnes âgées ainsi que ceux vivant dans un pays de faibles revenus
- En termes d'années de vie perdue les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes représentent 105.5 et 9.4 milliers respectivement, 8.3 et 1.3 millions d'années avec handicap, 9.8 millions d'années ajustées sur l'incapacité

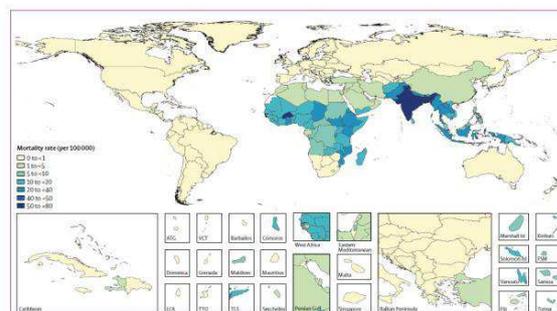


Figure 3. Typhoid and paratyphoid fever mortality rates (per million), by country, in 2017

Points positifs	Points négatifs
Estimations sur pays, âge, années, sexe Concordantes avec littérature antérieure	Données manquantes en Afrique et en Océanie, potentiellement forte endémicité

## Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials.

Gerding, LID, 29-01-2019

### Introduction

Le cadazolid = nouvel antibiotique de la classe des quinoxolidinones qui a montré une activité in vitro sur l'inhibition de la synthèse protéique de *Clostridium difficile* permettant une réduction de la production de toxines et une inhibition de la sporulation.

Les études de phase II ont mis en évidence une activité anti *Clostridium* avec une efficacité similaire à la vancomycine per os.

**L'objectif** de cet essai thérapeutique de phase 3 est d'évaluer l'efficacité du cadazolid dans le traitement des infections à *Clostridium difficile*.

### Méthodes

**Design** : Deux essais thérapeutiques internationaux identiques, multicentriques (mondiaux), de phase III, randomisés, en double aveugle, avec double placebo et de non infériorité

**Randomisation** selon un ratio 1 :1 avec une stratification sur le centre et le nombre d'épisode.

**Critères d'inclusion** : patients majeurs avec un épisode d'infection modérée à sévère à *Clostridium difficile*

**Critères d'exclusion** : infections multi-récurrentes et mettant en jeu le pronostic vital

**Critère de jugement principal** : guérison clinique définie comme la disparition des diarrhées sous traitement et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement.

**Les critères de jugements secondaires** :

(1) la guérison soutenue correspondant à une guérison sans récurrence dans les 30 jours

(2) le temps jusqu'à disparition des diarrhées

(3) et la modification des symptômes évaluée par un questionnaire standardisé à remplir quotidiennement.

### Résultats

1263 patients randomisés : groupe cadazolid = 604 et groupe vancomycine = 637 (22 exclusions)  
Seule  $\neq$  entre les 2 groupes  $\rightarrow$  + de souches hyper-virulentes (R027) dans le groupe Vancomycine

Non infériorité démontrée pour le premier essai et NON le deuxième ...

essai 1 : différence entre les traitements de -1,4 (-7,2 ;4,3) en ITT et -4,1 (-9,2 ;1) en PP

essai 2 : différence entre les traitements 4,7(-10,7 ;1,3) en ITT et -4,9(-10,4 ;0,6) en PP

Pas de différence entre les deux groupes concernant la guérison soutenue à 30 jours.

Pas de différence entre les deux groupes pour le temps jusqu'à disparition des diarrhées.

Pas de différence entre les deux groupes concernant les symptômes évalués subjectivement à Baseline et à J3.

### Discussion / CONCLUSION

- **Grande force méthodologique de l'essai et non infériorité du cadazolid non démontrée / Vancomycine**
- **Pas d'avantage / rechutes ou rapidité d'action ou effets secondaires ou épargne microbiote**  
 $\rightarrow$  suite de développement du médicament peu probable
- Observation de majoration des taux de portage d'ERV dans le groupe Vanco mais dépistage BMR réalisé en fin de traitement. A surveiller néanmoins ?