

Le RéJIF a lu pour vous (par **Rouen**)

- **ARTICLE 1** résumé par C. MARLAT

Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis.

D’Silva et al. *Clin Microb Infect*, Jan 2021

- **ARTICLE 2** résumé par M. STOLDICK

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.

Von Dach et al. *JAMA*, Jun 2020

- **ARTICLE 3** résumé par B. CAPPELIEZ

How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia ?

Rosselli Del Turco et al. *Clin Microb Infect*, Mar 2021

- **ARTICLE 4** résumé par G. LE ROY

Malaria chemoprevention in the postdischarge management of severe anemia.

Kwanbai et al. *New Eng J Med*, Dec 2020.

Sans oublier d’autres conseils de lecture en dernière page !

Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis

Kristin M. D'Silva ^{1,†}, Raaj Mehta ^{2,†}, Michael Mitchell ³, Todd C. Lee ^{4,5}, Vibha Singhal ⁶, Marnie Goodwin Wilson ^{7,†}, Emily G. McDonald ^{4,8,*}, †

(Article résumé par Clément Marlat)

CONTEXTE : Les infections à *Clostridium difficile* (ICD) sont un problème de santé publique. Leur coût est évalué à 6,3 milliards dollars/an aux USA. Les récurrences sont fréquentes, entre 20 à 35% des cas. Plusieurs études suggèrent une association entre l'utilisation des IPP et la récurrence d'une ICD (a contrario des anti-H2), mais il manque des études à fort niveau de preuve, et les précédentes méta-analyses souffrent d'hétérogénéités suite à l'actualisation des recommandations de prise en charge des ICD de l'IDSA en 2018. **L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer l'association entre la consommation d'IPP et le risque de récurrence d'infection à *Clostridium difficile*.**

METHODES : Méta-analyse avec revue systématique de la littérature, extraction des données par deux lecteurs indépendants avec grille de donnée standardisée, et évaluation de la qualité des études par échelle de Newcastle-Ottawa (NOS)

- **Critères d'inclusion** : Etudes de cohorte, cas-témoins et essais cliniques issus de EMBASE ET MEDLINE depuis leur création jusqu'au 2 août 2020, contenant les termes relatifs aux IPP et aux ICD.
- **Critères d'exclusion** : Revues systématiques et méta-analyses, absence mention dans l'abstract de l'existence ou non d'un TTT par IPP, ou utilisation concomitante d'anti-H2, absence de mention de récurrence d'ICD, méthode diagnostic non décrite/validée .

Critère de jugement principal: Récurrence d'une ICD 14 à J90 après la fin du traitement de l'épisode initial.

RESULTATS : Sur 194 études identifiées, 49 ont été sélectionnées sur l'abstract et finalement **16 retenues** pour méta-analyses (autres exclues pour manque de données)

- NOS moyen de 8 (score >6 =étude de haute qualité)
- Hétérogénéité de la définition d'exposition aux IPP (existence d'une utilisation avant primo-infection à CD VS nécessité de maintien durant TTT)
- Hétérogénéité des méthodes diagnostic et d'évaluation du CJP : ELISA, PCR (et seulement « amélioration après TTT par vancomycine » pour une étude)

Objectif principal : Sur 57477 patients, 6870 (12%) utilisaient des IPP, dont 1668 soit 24% ont présenté une récurrence d'ICD vs 9047 soit 18% des patients qui n'en consommaient pas

➔ **Association significative entre utilisation des IPP et récurrence d'ICD (OR 1.69, 95%CI 1.46-1.96).**

Les analyses en sous-groupe (Cas-témoins vs Cohorte, Haute qualité vs faible qualité, délais de récurrence 30vs60vs90j) ne montrant pas d'impact sur la significativité des résultats, de même que l'analyse de sensibilité.

DISCUSSION : Méta-analyse de fort niveau de preuve avec analyse en sous groupe et de sensibilité confortant la robustesse des résultats

- Résultats concordants avec données de la littérature qui confirment l'association épidémiologique entre la consommation d'IPP et le risque accru de récurrence à ICD
- Physiopathologie non élucidée pour autant... une hypothèse est que les IPP étant métabolisés par de nombreuses bactéries, ils pourraient réduire la colonisation des espèces commensales au profit de BMR et d'espèces invasives mais aussi des virus.

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

(Article résumé par Marine Stoldick)

CONTEXTE : La durée de traitement des bactériémies à BGN n'est pas consensuelle et des données récentes montrent la non infériorité d'une durée de 7 jours contre 14 jours. L'objectif de l'étude est donc de comparer une durée d'antibiothérapie individualisée et guidée par la CRP à une durée fixe de 7 ou 14 jours sur le risque d'échec clinique à J30, pour le traitement d'une bactériémie à BGN non compliquée.

METHODES : Etude de non infériorité multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée d'avril 2017 à août 2019 dans 3 hôpitaux suisses

- **Critères d'inclusion** : ≥ 18 ans, hospitalisé, ≥ 1 HC positive à BGN et antibiothérapie adaptée
- **Critères d'exclusion** : complication septique, immunosuppression sévère, polymicrobien, ATCD de bactériémie dans les 60 jours

Patients randomisés à J5 du traitement (ratio 1 :1 :1) avec stratification par site en 3 groupes :

- **Individualisée et guidée par la CRP** (arrêt des ATB si CRP diminuée de 75% par rapport à son pic avec apyrexie depuis 48h)
- **7 jours et 14 jours**

Suivi téléphonique à J30 (+/- 7), J60 (+/- 14) et J90 (+/-21) → **CJP composite** : survenue d'un échec clinique à J30 (récurrence, complication locale ou à distance, reprise d'ATB sur aggravation clinique, décès)

RESULTATS : 504 patient inclus dans le groupe individualisé (N=170), 7j (N=169) et 14j (N=165)

- **Population** : âge médian 79 ans, 61% de femmes, index de comorbidité Charlson (IQR) : 1
- **Bactériémie** : origine urinaire le plus souvent (69%), 17% abdominal, 7% pulmonaire et pathogène *
- **Pathogène** : 74% E coli, 71% Klebsiella spp, 4% Proteus
- Durée médiane d'antibiothérapie dans le groupe CRP était de 7 jours

Critère de jugement principal : Echec clinique constaté à J30 (98% de suivi) chez : 4/164 (2.4%) groupe CRP ; 11/166 (6.6%) groupe 7jours ; 9/163 (5.5%) groupe 14 jours

- Non infériorité pour une durée d'antibiothérapie guidée par la CRP et une durée de 7 jours par rapport à une durée de 14jours (**différence -3.1% [1-sided 97.5% CI, -∞ to 1.1]**)
- Motifs d'échec : 12 décès toute cause, 7 reprises des ATB, 3 récurrences et 2 complications locales.
- **Analyse multivariée** : la présence de matériel étranger et l'origine pulmonaire de la bactériémie (OR de 2.82 et 3.88 respectivement) étaient retrouvés comme des facteurs de risque significatifs d'échec clinique et un âge <70 ans comme facteur protecteur (OR, 0.10)

Pas de différence observée sur les critères de jugement secondaires (échec clinique à J60/J90, mortalité) ni concernant le taux d'EI (infection à C difficile, 3%, diarrhées, 1%) suivi par les diarrhées autres (5/493 patients [1%]) ou l'émergence de résistance aux ATB utilisés même si peu d'échantillons collectés à cet effet

DISCUSSION : Dans cette étude randomisée, les durées d'antibiothérapie guidées par la CRP ou de 7 jours étaient non inférieures à une durée de 14 jours sur le taux d'échec clinique à 30 jours chez les patients avec une bactériémie à BGN non compliquée. L'interprétation des résultats est limitée par un nombre d'évènements inférieur à celui préspecifié dans le calcul de la marge de non infériorité. Le groupe CRP avait le moins d'échec en tout temps, mais cette stratégie posait des problèmes logistiques (violations de protocoles à J30 plus nombreuses - refus des prises de sang d'échantillons perdus, volume insuffisant)



(Article résumé par Bertrand Cappeliez)

PRINCIPE : Revue de la littérature concernant la prise en charge des bactériémies à entérocoques (*E. faecalis* & *E. faecium*) à partir des données de PubMed depuis sa création jusqu'au 31/05/20 .

EPIDEMIOLOGIE

- **Population** : Plus souvent chez les patients âgés, hospitalisé ou immunodéprimés
- **Mortalité** pouvant atteindre jusqu'à 20% (Facteurs de risque de mortalité : état clinique du patient, comorbidités, bactériémie compliquée ou endocardite infectieuse (EI), résistances, recours à la réanimation)
- **Microbiologie** : *E. faecalis* plus souvent associé à des anomalies génito-urinaires et responsable de 90% des EI à entérocoques ; *E. faecium* davantage associé à une porte d'entrée digestive ou un cathéter, une bactériémie pluri-bactérienne, une antibiothérapie large spectre pré-emptive, une cirrhose ou une transplantation
- La résistance à l'Ampicilline, la Vancomycine ou les Fluoroquinolones = mauvais pronostic

Entérocoques et endocardite : Les bactériémies à *E. faecalis* sont associées à la plus grande prévalence d'EI comparativement aux autres bactériémies à entérocoques (11.5% d'EI dans les bactériémies à *E. faecalis*, 1.2% pour *E. faecium*), sous réserve de nombreux biais (peu de réalisation d'échocardiographie)

- Existence d'un score « DENOVA » pour aider à la décision de réaliser ou non une ETT/O devant une bactériémie à *E. faecalis*
 - Considérer l'ETT/O si ≥ 1 point ; réaliser l'ETT/O si ≥ 3 points
 - Pas d'aide pour le diagnostic d'EI au vu de nombreux critères de Duke présent dans le score...
- Pas de recommandation pour *E. faecium*

ANTBIOTHERAPIE : Affinité plus faible connue des PLP pour les β -lactamines actives sur les entérocoques et bactéricidie faible ce qui entraîne des échecs lorsque l'inoculum est important

- Privilégier la bithérapie dans les EI
- Monothérapies par Ampicilline et Vancomycine réservées au traitement des bactériémies non compliquées à savoir : bactériémie acquise à l'hôpital ; bactériémie non persistante et sans matériel intravasculaire, nouveau souffle, décompensation/choc cardiaque ou présence d'embols d'allure septique
- Absence d'effet synergique Amox-Ceftriaxone sur *E. faecium* car expression différente de PLP
- Traitement des ERV : Linézolide et Daptomycine semble être équivalents en termes d'efficacité; Tigécycline et Quinupristine-Dalfopriline ne sont à envisager qu'en traitement de sauvetage
- Durée de traitement
 - 7-14j si bactériémie à entérocoque non compliquée
 - 12-16j si bactériémie à ERV (mais raisonnable d'étendre à 14j après la première Hc négative)

CONCLUSION : Article intéressant faisant un état des lieux d'une situation courante pour nous donner plus d'informations pour la prise en charge des bactériémies à *E. faecalis*, qui insiste en particulier sur la nécessité de considérer plus fréquemment la réalisation d'une ETT/O

NB : A voir les 3 cas cliniques dans l'article avec le raisonnement vis-à-vis de la prise en charge



Malaria Chemoprevention in the Postdischarge Management of Severe Anemia

T.K. Kwambai, A. Dhabangi, R. Idro, R. Opoka, V. Watson, S. Kariuki, N.A. Kuya, E.D. Onyango, K. Otieno, A.M. Samuels, M.R. Desai, M. Boele van Hensbroek, D. Wang, C.C. John, B. Robberstad, K.S. Phiri, and F.O. ter Kuile

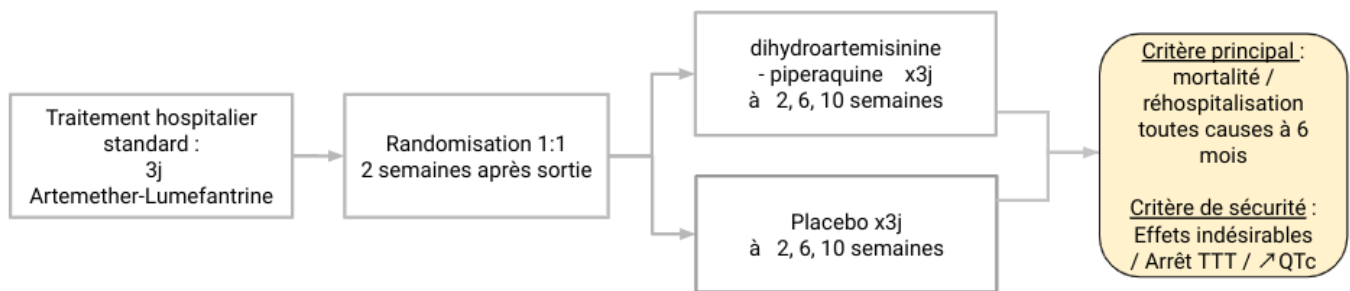
(Article résumé par Guillaume Le Roy)

CONTEXTE : L'anémie sévère contribue fortement à la mortalité infantile et est une des premières causes d'hospitalisation dans les pays d'Afrique où le paludisme est endémique. Dans ces zones, la mortalité survient majoritairement après la prise en charge hospitalière. En effet, la reconstitution hématologique nécessite 2 à 3 mois minimum et les fréquentes réinfections grèvent le pronostic dans les mois qui suivent la sortie. Aucune stratégie préventive après la sortie d'hospitalisation n'est actuellement appliquée en zone d'endémie.

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité d'une chimioprophylaxie par dihydroartémisinine-pipéraquline pendant 3 mois chez les enfants hospitalisés pour anémie sévère (toutes causes confondues).

METHODES : Essai prospectif, randomisé, contrôlé, en double-aveugle menée dans 9 centres hospitaliers au Kenya et en Ouganda de mai 2016 à mai 2018 (zones de transmissibilité per-annuelle)

- **Critères d'inclusion** : âge < 5 ans, anémie sévère (Hb < 5g/dL, Ht < 15%, nécessité transfusionnelle)
- **Critères d'exclusion** : anémie liée à drépanocytose / traumatisme / hémopathie, allongement QT



RESULTATS : 1049 patients inclus et randomisés dont 524 TTT / 525 contrôle avec populations comparables dans les 2 groupes (âge 26 mois, Paludisme 85% des cas, Hb initiale 4,1g/dL / à la randomisation 8,1g/dL)

- **Critère principal** : 500 événements à 6 mois (Groupe TTT : 184 vs Groupe placebo : 316) → Supériorité démontrée de la chimioprophylaxie (**HR 0,65** CI95% [0,54-0,78] $p < 0,001$)
- Analyse du CJP stratifié en pré-randomisation : Perte de différence après arrêt de la prophylaxie
 - ✓ Période per-TTT (semaine 2 à 14) 58 vs 209 **HR 0,30** CI95% [0,22-0,42] $p < 0,001$
 - ✓ Période post-TTT (semaine 15 à 26) 126 vs 107 **HR 1,13** CI95% [0,54-0,78] $p = 0,35$
- **Critère de sécurité** : 818 événements graves dont aucun en lien avec le traitement (Groupe TTT : 284 vs Groupe placebo : 534) → Pas d'événements graves attribués au TTT
- Groupe TTT : augmentation médiane QTc de 18ms, aucun QTc > 480ms

DISCUSSION : Une chimioprophylaxie par dihydroartémisinine-pipéraquline chez les enfants hospitalisés pour anémie sévère en zone d'endémie palustre permet une diminution significative de la mortalité et des ré-hospitalisations. Les données pré-existantes quant à la bonne tolérance du traitement sont confirmées.

- **Points forts** : Etude en ITT, en conditions réelles, avec haut pourcentage de prise de TTT (98%) et de patients analysables (92%)
- **Points faibles** : Manque de données sur les causes de décès post-hospitalisation. Mortalité plus faible qu'attendue dans le groupe placebo, signe probable d'un accès au soin supérieur à la population-cible.
- **Questions en suspens** : Intérêt d'un traitement plus long. Coût-efficacité à étudier plus avant.

- Deux nouvelles études qui alertent le risque de prise de poids et de dyslipidémies lié à l'usage des nouveaux traitement ARV chez les patients naïfs et prétraités : vigilance accrue avec les nouveau inhibiteurs de l'intégrase (DOLUTEGRAVIR, BICTEGRAVIR) et le TENOFOVIR ALAFANEMIDE !

Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study.

Surial et al., Ann Intern Med, Mar 2021

Brief Report: Weight Gain Following ART Initiation in ART-Naïve People Living With HIV in the Current Treatment Era.

Ruderman et al., J Acquire Immune Defic Syndr, Mar 2021

- C'est une (autre) véritable épidémie à laquelle nous sommes tous confrontés... les BHR ! Comment les traiter à l'heure des nouveaux traitements antibiotiques disponibles (cefiderocol, nouvelles associations β -lactamines / inhibiteurs) ? L'IDSA y répond en actualisation ses recommandations sur le sujet.

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa).

Tamma et al., Clin Infect Dis, Apr 2021

- Une métaanalyse qui fait le point sur l'intérêt des schémas thérapeutiques avec de la RIFAMPICINE haute dose (20mg/kg/jour ou plus) pour le traitement des tuberculoses pulmonaires. Pas de différence en terme de mortalité comparativement aux doses standard (10mg/kg), mais une négativation plus rapide des BK crachats en culture, sans majoration de la toxicité hépatique! Une option intéressante chez les patients fortement bacillifères pour réduire plus rapidement la contagion.

Standard versus high dose of rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.

Onorato et al., Clin Microb Infect, Apr 2021

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