

Le RéJIF a lu pour vous  
(par toute l'équipe de **LYON**)

- ARTICLE 1 résumé par V FRANCHI:  
**Impact of Clopidogrel on Clinical Outcomes in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia: a National Retrospective Cohort Study**  
Caffrey et al., *Antimicrob Agents Chemother*, Avril 2022
- ARTICLE 2 résumé par S SOUEGES:  
**Oral Tebipenem Pivoxil Hydrobromide in Complicated Urinary Tract Infection.**  
Eckburg et al., *N Engl J Med*, Avril 2022
- ARTICLE 3 résumé par Q BOSCALIS DE REALS:  
**Prospective Validation of a Rapid Host Gene Expression Test to Discriminate Bacterial From Viral Respiratory Infection.**  
Ko et al., *JAMA Netw Open*, Avril 2022.
- ARTICLE 4 résumé par S LANDRE:  
**Multistate Outbreak of Melioidosis associated with Imported Aromatherapy Spray.**  
Gee et al., *N Engl J Med*, March 2022
- ARTICLE 5 résumé par Y MERAD:  
**Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.**  
Goldstone et al., *Lancet Infect Dis*, March 2022.

Sans oublier d'autres conseils de lecture en  
dernière page

# Impact of Clopidogrel on Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: a National Retrospective Cohort Study

Authors: Aisling R. Caffrey , Haley J. Appaneal , Kerry L. LaPlante , Vrishali V. Lopes, Erlinda R. Ulloa, Victor Nizet , George

Article résumé par Victor Franchi

**CONTEXTE** : La morbi-mortalité associée aux bactériémies à *Staphylococcus aureus* (BSA) reste élevée malgré une antibiothérapie adaptée. Des espoirs d'amélioration existent grâce à des thérapies associées ciblant les divers facteurs de virulence du SA.

Deux études récentes observationnelles parues au 1<sup>er</sup> trimestre 2022 ont montré un bénéfice de survie chez les patients traités pour une BSA, sous inhibiteur de P2Y12 au long cours.

**OBJECTIF** : Comparer l'issue clinique des BSA chez des patients sous Clopidogrel depuis 30j au moins au moment de l'admission comparativement à des patients non traités inhibiteur de P2Y12.

**METHODES** : Etude observationnelle rétrospective, de 2010 à 2018 sur la cohorte des vétérans américains.

- **Critères d'inclusion** : bactériémie à SA documentée sur  $\geq 1$  hémoculture, hospitalisation  $\geq 48$ h, pas de décès dans les 1<sup>ères</sup> 48h, traitement antibiotique approprié ; pour le groupe « Clopidogrel » : traitement par inhibiteurs de P2Y12 depuis  $\geq 30$ j avant et poursuivi  $\geq 5$ j après l'admission
- **Critères d'exclusion** : antibiothérapie inappropriée pour le SARM ou SAMS à 3j du prélèvement microbiologique.

Groupe « Clopidogrel » : si traité par Clopidogrel.

- **Méthodologie** : appariement par scores de propension incluant de nombreuses comorbidités, les caractéristiques de l'épisode actuel, SAMS/SARM, antibiothérapie, thrombopénie
- **Critères d'évaluation** : comparaison par modèle de régression de Cox de la mortalité hospitalière, mortalité à 30j, réinfections ou réadmissions dans les 30 jours, négativation des HC ou thrombopénie

**RESULTATS** : 11,499 épisodes de BSA dont 355 chez des patients sous Clopidogrel ont été identifiés. Parmi eux 147 patients ont été identifiés et appariés par score de propension à 147 cas de BSA non traités par inhibiteurs de P2Y12

**Population d'étude** : 97% hommes, âge moyen 69 ans.

- Type d'infection le plus fréquent : peau et tissus mous (20%). Environ 9% d'endocardites.
- 40% d'infection à SARM.
- Sévérité : mortalité totale 7,8%, 36% de patients en soins intensifs, 8% des patients en choc septique.

**Issue clinique** : dans la cohorte appariée avec scores de propension

- **Réduction significative de la mortalité hospitalière (HR 0,11, 95%CI : 0.01-0.86) et de la mortalité à J30 (HR 0,47, 95%CI : 0.19-0.98)** (pas de différence dans la cohorte globale)
- L'utilisation de clopidogrel à l'admission était associée à une réduction de la mortalité hospitalière de 89% et de la mortalité à J30 de 57% chez les patients avec BSA
- Pas de différence sur autres critères (thrombopénie, réinfection, réadmission).

**DISCUSSION/ CONCLUSION** : Cette étude suggère un bénéfice potentiel de l'exposition au Clopidogrel en cas de bactériémie à SA, avec une réduction de 89% de la mortalité hospitalière dans la cohorte appariée. Les hypothèses physiopathologiques évoquées reposent sur des arguments *in vitro*, et sont la restauration de l'immunité innée de l'activité antiplaquettaire, ou la protection des plaquettes de l'action de l'alpha toxine staphylococcique. Cependant, on n'observait pas de différence entre les 2 groupes sur la thrombopénie (effet protecteur attendu du Clopidogrel)

Limites : étude rétrospective, facteurs de confusion non pris en compte, faible effectif si on considère la cohorte appariée (294 patients), résultats non confirmés dans des analyses stratifiées (SARM/SAMS, plaquettes  $</> 100$  G/L), absence de données sur le risque de complications hémorragiques.

Au total, les inhibiteurs de P2Y12 représentent une piste comme thérapie adjuvante à l'antibiothérapie dans les bactériémies à SA, nécessité d'études randomisées.



Article résumé par Sarah Souèges

**CONTEXTE** : Les infections urinaires (IU) compliquées et les pyélonéphrites aiguës (PNA) représentent environ 3 millions de cas chaque année aux USA. Du fait de l'augmentation de l'antibiorésistance, notamment chez les BGN responsables d'infections urinaires (BLSE, résistance aux fluoroquinolones ou au cotrimoxazole), on observe une augmentation du taux d'hospitalisation pour antibiothérapie IV en l'absence de spécialité orale disponible dans le cadre des IU.

**OBJECTIFS** : Etudier la non infériorité du tebipenem pivoxil hydrobromide (prodrogue orale du tebipenem) comparativement à l'ertapenem pour le traitement des IU compliquées ou des PNA

**METHODES** : Etude de non infériorité de phase 3 internationale (95 sites, UE, USA et Afrique du Sud), en double aveugle.

- **Critères d'inclusion** : adultes > 18 ans, diagnostic d'une IU compliquée ou d'une PNA.
- **Critères d'exclusion** : infection avec un germe résistant aux carbapénèmes, insuffisance rénale (DFG < 30ml/mn), avoir reçu plus d'une dose d'un antibiotique à courte durée d'action dans les 72 heures ayant précédé la randomisation, choc septique, atteinte hépatique sévère, grossesse, immunodépression, hypersensibilité aux beta-lactamines.
- **Randomisation** 1:1 : tebipenem pivoxil hydrobromide : 600mg/8h per os (ou 300mg/8h si clairance entre 30 et 50ml/mn) *versus* ertapenem 1g/24h IV pendant 7 à 10 jours (14 jours en cas de bactériémie).
- **Critère de jugement principal** composite d'amélioration clinique (régression complète des symptômes) et de réponse microbiologique (ECBU négatif ou < 10<sup>3</sup>UFC/ml et négativation des HC) à la visite de contrôle à J19 (+/- 2j)
- Marge de non infériorité de 10% revue à la hausse à 12.5%

#### **RESULTATS** :

**1372 patients** randomisés, dont 868 (63.3%) avec confirmation microbiologique inclus dans l'analyse en ITT (449 dans le groupe tebipenem / 419 dans le groupe ertapenem)

- **Epidémiologie** : 50.8% d'IU compliquée / 49.2% de PNA ; **Bactériémie** : 11.5% et **SIRS** : 19.7% des cas.
- **Microbiologie** : >90 % d'entérobactéries ; profil de résistance : BLSE : 24.3%, résistance aux fluoroquinolones : 39%, résistance au cotrimoxazole : 43%.

**CJP : Non-infériorité** de tebipenem pivoxil hydrobromide *versus* ertapenem sur la **réponse globale** (58.8% versus 61.6%, différence -3.3, 95%CI : -9.7-3.2) **et la réponse clinique** (93.1% versus 93.6% ; différence -0.6%, 95%CI -4 ; 2.8).

**Sécurité** : effets indésirables similaires dans les 2 groupes (≈26%), majoritairement bénins (céphalées, nausées, diarrhées) ; pas de différence en termes d'infections à *C. difficile* et pas de différence sur le portage rectal post traitement d'entérobactéries productrices de carbapénémases.

**CONCLUSION / DISCUSSION** : Le tebipenem pivoxil hydrobromide est non inférieur à l'ertapenem pour le traitement des IU compliquées ou des PNA avec un profil de sécurité similaire. On observe de très bons résultats microbiologiques à J5, mais un taux d'ECBU positifs à J19 plus élevé, sans symptômes cliniques associés, permettant de conclure à une bactériurie asymptomatique ne nécessitant pas de traitement.

- **Forces** : étude basée sur les recommandations européennes donc facilement applicable en pratique clinique, inclusion de patients graves avec bactériémie et SIRS dans l'étude.
- **Limites** : exclusion des immunodéprimés qui sont souvent concernés avec des taux de résistance aux ATB plus importants que dans la population générale ; risque de surestimation des succès microbiologiques car les IU à germes multi sensibles ont été traitées par carbapénèmes

## Prospective Validation of a Rapid Host Gene Expression Test to Discriminate Bacterial From Viral Respiratory Infection

Emily R. Ko, MD, PhD; Ricardo Henao, PhD; Katherine Frankey, MHS; Elizabeth A. Petzold, PhD; Pamela D. Isner, BS; Anja K. Jaehne, MD; Nakia Allen, MD; Jayna Gardner-Gray, MD; Gina Hurst, MD; Jacqueline Pflaum-Carlson, MD; Namita Jayaprakash, MBBCh, BAO, MRCEM; Emanuel P. Rivers, MD; Henry Wang, MD, MS; Irma Ugalde, MD; Siraj Amanullah, MD, MPH; Laura Mercurio, MD; Thomas H. Chun, MD, MPH; Larissa May, MD, MSPH; Robert W. Hickey, MD; Jacob E. Lazarus, MD, PhD; Shauna H. Gunaratne, MD, MPH; Daniel J. Pallin, MD, MPH; Guruprasad Jambaulikar, MBBS, MPH; David S. Huckins, MD, MBA; Krow Ampofo, MBChB; Ravi Jhaveri, MD; Yunyun Jiang, PhD; Lauren Komarow, MS; Scott R. Evans, PhD; Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD; L. Gayani Tillekeratne, MD, MSc; Micah T. McClain, MD, PhD; Thomas W. Burke, PhD; Christopher W. Woods, MD, MPH; Ephraim L. Tsaiik, MD, MHS, PhD; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Article résumé par Quitterie Boscals de Relas

**CONTEXTE** : les infections respiratoires aiguës sont une cause fréquente de consultations aux urgences. Il est souvent difficile de différencier cliniquement les étiologies bactériennes et virales. Les tests de diagnostic direct (PCR multiplex) manquent de sensibilité et ne permettent pas de distinguer l'infection d'une simple colonisation. L'utilisation d'un **TDR basé sur la réponse immunitaire (bactérienne ou virale)** pourrait améliorer la prise en charge.

**OBJECTIF** : Validation et évaluation des performances diagnostiques du test HR-B/V parmi les patients atteints de pathologie respiratoire aiguë fébrile.

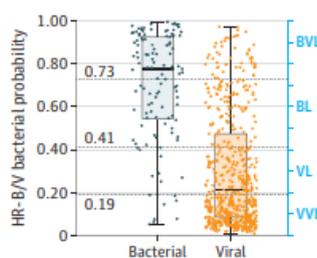
**METHODES** : Etude **prospective multicentrique diagnostique**, menée 10 SAU américains du 03/10/14 au 01/09/2020 puis inclusion de 33 patients COVID du 03/2020 au 03/12/2020

- Critères d'inclusion : enfants > 2 ans et adultes avec **maladie respiratoire fébrile depuis 7 jours ou moins**, à l'exclusion des patients déjà sous ATB pour le traitement de l'infection d'un autre site
- Test diagnostique : **test HR-B/V** quantifiant l'expression de 45 ARNm en 45 minutes (gènes de housekeeping DECR1, PPIB, TRAP1) et dérivant une probabilité d'infection bactérienne (6 groupes)
- Test de référence : **évaluation clinique** par deux médecins indépendants (classification : infection bactérienne / virale / absence d'infection)

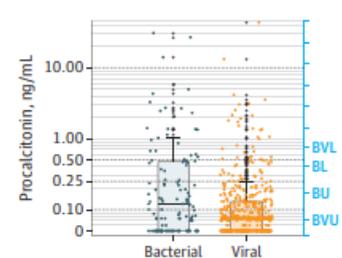
**RESULTATS** : 755 patients inclus (âge médian 26 ans [IQR 16-52 ans], 47% femmes) répartis en 3 cohortes

- Cohorte dite « primaire » : 334 patients avec infection respiratoire très probable (concordance entre les 2 évaluateurs et identification microbiologique) = 49 infections bactériennes / 285 virales
  - Performances test HR-B/V pour la prédiction d'une infection bactérienne : Se 90%, Sp 82%, VPN 98% versus PCT : Sn 29%, Sp 87%, VPN 88%)
  - VPN de 98.9% dans groupe « infection virale très probable », VPP 63.4% dans groupe « infection bactérienne très probable »
- Cohorte dite « secondaire » : 616 patients incluant les patients avec discordance entre évaluation clinique ou absence d'identification microbiologique = 117 bactériennes / 499 virales → Performances test HR-B/V pour la prédiction d'une infection bactérienne : **Se 86%, Sp 72%, AUC ROC 0.85 (versus PCT AUC 0.62)**
- Cohorte COVID : 33 patients, VPP 90%

D HR-B/V results in secondary analysis



E Procalcitonin levels in secondary analysis



### DISCUSSION / CONCLUSION :

Dans cette étude, le test HR-B/V montre une **sensibilité et spécificité médiocres pour le diagnostic étiologique des infections respiratoires fébriles, mais une bonne VPN pour le diagnostic des viroses respiratoires** ce qui permettrait une épargne des antibiotiques. Cette 1<sup>ère</sup> étude démontre l'intérêt de ce type de tests de signature immunitaire, et sa supériorité par rapport à la PCT anciennement utilisée.

**Limites** : test de référence imparfait et sans analyse de reproductibilité, pas d'analyse des conséquences cliniques (prescription antibiotique), de l'influence des coinfections, de la corrélation avec la sévérité

## Multistate Outbreak of Melioidosis Associated with Imported Aromatherapy Spray

Article résumé par Sophie Landré

**CONTEXTE** : Ce « brief report » rapporte 4 cas de mélioiïdose survenus dans 4 états aux USA (où la bactérie *Burkholderia pseudomallei* n'est pas endémique) sur une période de 5 mois.

La bactérie *Burkholderia pseudomallei* responsable de la mélioiïdose est naturellement présente dans les sols humides des régions tropicales, la contamination se fait principalement par inhalation. La mélioiïdose se manifeste le plus souvent par une infection pulmonaire souvent sévère, et peut se généraliser en entraînant des bactériémies, abcès d'organes profonds, infections ostéo-articulaires et du système nerveux central. Aux USA, le CDC reçoit une dizaine de notifications par an de mélioiïdose. Les rares contaminations faites sur le sol américain sont par le fait d'importations : aquarium, animaux exotique (iguane) ou non (chien).

### **CAS CLINIQUES**

- **Cas 1** : Femme de 53 ans avec de lourds antécédents (BPCO, cirrhose, cardiopathie ischémique, intoxication éthylo-tabagique), présentant une détresse respiratoire aiguë fébrile, avec une pneumopathie condensante au scanner. Elle bénéficie initialement d'une bithérapie par C3G-azithromycine, ainsi qu'une corticothérapie dans l'hypothèse d'une exacerbation de BPCO. Elle se dégrade rapidement à J4 avec un tableau de choc septique, pour lequel l'antibiothérapie est realyée par Méropénème + Levofloxacin. Le bilan microbiologique retrouve une bactériémie à BGN qui s'avèrera être *Burkholderia pseudomallei*. L'état de la patiente se dégrade, elle décède à J9.
- **Cas 2** : Fillette de 4 ans, sans ATCD notable, présentant une gastro-entérite fébrile, s'aggravant secondairement avec choc septique et méningo-encéphalite (lésions à l'IRM). L'antibiothérapie initiale par C3G, est escaladée devant la persistance de la fièvre par Méropénème + Vancomycine et ajout d'une corticothérapie. Le diagnostic de mélioiïdose est finalement posé sur un prélèvement respiratoire profond. L'évolution est lentement favorable sous Méropénème puis Ceftazidime pendant 6 semaines, avec relais Bactrim 6 mois, mais la patiente présente des séquelles neurologiques lourdes à M3.
- **Cas 3** : Homme de 53 ans, éthylo-tabagique, admis pour confusion initialement sans fièvre avec une douleur de hanche, dont l'IRM initiale est compatible avec un syndrome de Gayet Wernicke. Dégradation secondaire avec une détresse respiratoire fébrile, et majoration des douleurs de hanche en lien avec une arthrite et myosite associée. Le diagnostic de mélioiïdose est posé devant l'identification de *Burkholderia pseudomallei* dans les hémocultures et la culture de l'épanchement articulaire de la hanche. Après une antibiothérapie initiale par Méropénème, le patient bénéficie d'un traitement par Ceftazidime 8 semaines puis Bactrim (durée non précisée), avec une évolution partiellement favorable (persistance de la confusion et nécrose de hanche).
- **Cas 4** : Garçon de 5 ans, admis pour pneumopathie fébrile aux urgences. La PCR naso-pharyngée initiale revient positive à SARS-Cov2, et il est mis rapidement sous corticoïdes, Remdesivir, C3G et Vancomycine. L'état clinique se dégrade avec une persistance de la fièvre, et l'apparition de signes neurologiques focaux en lien avec AVC hémorragique massif, évoluant vers le décès à J4 d'hospitalisation. Le diagnostic est posé post-mortem sur l'autopsie via un prélèvement d'abcès pulmonaire

**CONCLUSION** : Le point commun de ces 4 patients était l'infection par une même souche de *Burkholderia pseudomallei*. L'interrogatoire des patients et des familles retrouvait l'utilisation d'aromathérapie, avec une fragrance particulière, venue d'Inde à l'arôme Lavande et Camomille, de la marque Better Homes and Gardens. La souche a également été retrouvée dans une des bouteilles.

La présentation clinique associait le plus souvent une atteinte respiratoire et neurologique avec bactériémie associée. L'évolution était défavorable dans la plupart des cas, du fait d'un retard diagnostic important notamment. Les facteurs de risque de décès que l'on pourrait discuter est l'utilisation de corticoïdes, pour les patients 1, 2 et 4.

Article résumé par Yanis Merad

**CONTEXTE** : L'intérêt de la vaccination HPV quadrivalente pour prévenir les lésions cancéreuses liées à l'HPV chez les hommes de plus de 16 ans a déjà été démontré sur des suivis courts. Cependant chez l'homme, le taux d'acquisition de nouvelles souches d'HPV et la prévalence des lésions liées à l'HPV reste stable au cours de la vie, alors qu'elle diminue chez la femme. Ceci pourrait être en partie lié à un taux de séroconversion plus faible chez les hommes.

**OBJECTIF** : L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'efficacité d'une vaccination HPV quadrivalente sur l'incidence à long terme de lésions liées aux HPV 6, 11, 16, et 18 chez les hommes. L'objectif secondaire était d'évaluer l'immunogénicité à long terme.

**METHODES** : Etude de cohorte prospective multicentrique correspondant à la prolongation du suivi d'une étude randomisée vaccin vs placebo

- Inclusion = hommes hétérosexuels de 16 à 23 ans ou HSH de 16 à 26 ans (exclusion des patients présentant des lésions liées à l'HPV à baseline)
- Groupe vaccination précoce (groupe vaccin de l'étude initiale) : vaccination à baseline
- Groupe vaccination de rattrapage (groupe placebo de l'étude initiale) : patients acceptant ou non (contrôles non vaccinés) de recevoir une vaccination à l'issue des 3 ans de l'étude initiale
- Suivi : clinique & proctologique pour les HSH (anuscopies et prélèvements systématiques).

**RESULTATS** : 936 patients ont été inclus dans le groupe vaccination précoce dont 109 HSH (âge moyen 21 ans à baseline), et 867 patients dans le groupe vaccination de rattrapage, dont 128 HSH (âge moyen 20 ans à baseline, 25 ans à vaccination).

- Objectif principal : incidence annuelle des lésions liées à l'HPV
  - Condylomes : vaccination précoce 0%, vaccination de rattrapage 0%, contrôle 1,37%.
  - Condylomes et néoplasies : vaccination précoce 0%, vaccination de rattrapage 0%, contrôle 1,40%.
  - Néoplasies anales chez les HSH : vaccination précoce 0,21%, vaccination de rattrapage 1,01%, contrôle 9,06%.
- Immunogénicité : taux de séropositivité > 90% pour chaque souche (HPV 6, 11, 16, et 18) à 10 ans de suivi.

#### **CONCLUSION / DISCUSSION :**

Cette étude suggère que la vaccination quadrivalente chez l'homme de plus de 16 ans confère une immunité prolongée. Elle apporte également des arguments en faveur de l'intérêt du rattrapage vaccinal chez les hommes après 16 ans, HSH ou non.

**Principale faiblesse** : pas de comparaison directe avec un groupe non vacciné suivi dans les mêmes conditions ; conclusions extrapolées de la comparaison avec le groupe contrôle de l'étude initiale.

- Une question existentielle sur le diagnostic clinique / microbiologique, le traitement ou la prévention des infections sexuellement transmissibles ? N'hésitez pas à consulter le numéro supplémentaire récent de *Clinical Infectious diseases* sur le sujet, avec toutes les recommandations mises à jour, en particulier sur le plan thérapeutique, à la lumière des dernières données sur l'antibiorésistance.

### **Centers for Disease Control and Prevention's Sexually Transmitted Diseases Infection Guidelines.**

**Workowski et al., *Clin Infect Dis*, Apr 2022 (Supplement 2)**

- Chez les patient séropositifs pour le VIH, afin de réduire le cout lié au traitement ARV, une option est de « désimplifier » le traitement en relayant les STR (« Single Tablet Regimen ») par des médicaments génériques. Mais quel est l'impact en vie réelle ? Dans cette étude espagnole incluant 216 patients, malgré une bonne acceptation initiale, près d'un tiers était mécontent de prendre 2 cachets, et 10% déclaraient avoir une moins bonne qualité de vie.

### **Brief Report: Patients' Experiences and Opinions After Desimplification of Their Single-Tablet Regimens for the Treatment of HIV Infection: A Survey in a Multicentre Cohort.**

**Suarez-Garcia et al., *J Acquir Immune Defic Synd*, May 2022**

- Faut-il systématiquement faire un fond d'œil chez les patients avec une candidémie à la recherche de localisations secondaires ? Une question de pratique clinique courante dans cette situation à laquelle cette étude, certes rétrospective, apporte des éléments de réponse. L'incidence des anomalies au fon d'œil était de 23.3% sur la période d'étude, et augmentait avec le temps du fait de l'utilisation des échinocandines en 1<sup>ère</sup> intention (qui ne diffusent pas dans le compartiment oculaire). Vigilance donc ! Le fond d'œil est indispensable, car il peut impliquer en cas d'anomalies un changement de traitement antifongique.

### **The Incidence of Ocular Complications in Candidemic Patients and Implications for the Practice of Routine Eye Exams.**

**Hilenbrand et al., *Open Forum Infect Dis*, Mar 2022**

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

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