

Le RÉJIF a lu pour vous (par BORDEAUX) :

- ARTICLE 1 résumé par F. BOS

Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial.

Kollef et al. *Lancet Infect Dis*, Dec 2019

- ARTICLE 2 résumé par C. VIGNALS

Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study.

Kamar et al. *Clin Infect Dis*, Dec 2019

- ARTICLE 3 résumé par L. BARTHOD:

Clinical Characteristics of Active Tuberculosis Diagnosed after Starting Treatment for Latent Tuberculosis Infection.

Shields et al. *Clin Infect Dis*, Nov 2019

- ARTICLE 4 résumé par S. POIROT-MAZERES:

Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest

François et al. *New Eng J Med*, Nov 2019

- ARTICLE 5 résumé par M. CARRER:

Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an EMR alert.

Moradi et al. *Clin Infect Dis*, Oct 2019

- ARTICLE 6 résumé par E. NYAMANKOLLY:

Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial

Kullberg et al. *Clin Infect Dis*, May 2019

- ARTICLE 7 résumé par M. CARRER:

Weekly sequential antibioprophyllaxis for recurrent UTI among patients with neurogenic bladder: a randomized controlled trial

Dinh et al. *Clin Infect Dis*, Dec 2019

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

Ceftolozane–tazobactam versus Meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Marin H Kollef, Martin Nováček, Ůlo Kivistik, Álvaro Réa-Neto, Nobuaki Shime, Ignacio Martin-Loeches, Jean-François Timsit, Richard G Wunderink, Christopher J Bruno, Jennifer A Huntington, Gina Lin, Brian Yu, Joan R Butterson, Elizabeth G Rhee

The Lancet Infectious disease Dec, 2019, doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30523-7

INTRODUCTION

Cette étude vise à démontrer la non-infériorité de la CEFTOLOZANE-TAZOBACTAME qui pourrait s'avérer être une alternative dans le traitement des pneumopathies nosocomiales à BGN résistants. Les pneumopathies étant une des infections les plus fréquentes et source d'une mortalité importante dans le milieu hospitalier.

MATERIEL ET METHODE

Cet essai contrôlé, randomisé, multicentrique et international (263 hôpitaux, 34 pays), de non-infériorité, en double aveugle est stratifié sur l'âge et le type de pneumopathie.

Les patients inclus sont majeurs, intubés sous ventilation mécanique avec une pneumopathie nosocomiale. Ils sont randomisés en 2 groupes recevant 3g (double de la dose habituelle) de CEFTOLOZANE-TAZOBACTAME (CT) ou 1g de MEROPENEME toutes les 8 heures pendant 8 à 14 jours.

Les critères d'exclusions sont la présence CGP isolés sur les prélèvements respiratoires et les patients ayant reçu un traitement par carbapénème dans les 7 derniers jours, ou la présence d'une infection résistante à une des 2 thérapeutiques.

La présence d'une pneumopathie était définie par la présence de sécrétions respiratoires purulentes associé à un autre critère clinique : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $\leq 35^{\circ}\text{C}$, $\geq 10\ 000$ ou ≤ 4500 leucocytes/mm³, radio ou scanner thoracique avec signes de pneumopathies. Pour les PAVM il faut également une ventilation mécanique depuis 48h et présence d'une hypoxémie.

L'objectif principal est la mortalité toute cause à 28 jours (marge de non-infériorité de 10%). L'objectif secondaire est la réponse clinique à 7 à 14 jours après l'antibiothérapie (marge de non-infériorité de 12.5 %). L'analyse est effectuée en ITT.

RESULTATS

Entre le 16/01/2015 et le 27/04/2018 726 patients ont été inclus et randomisé, 362 dans le groupe CT et 364 dans le groupe MEROPENEME :

	Ceftolozane–tazobactam group	Meropenem group	% difference (95% CI)*
28-day all-cause mortality (ITT population)†			
Overall	87/362 (24.0%)	92/364 (25.3%)	1.1 (-5.1 to 7.4)‡
Ventilator-associated pneumonia	63/263 (24.0%)	52/256 (20.3%)	-3.6 (-10.7 to 3.5)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	24/99 (24.2%)	40/108 (37.0%)	12.8 (0.2 to 24.8)§
28-day all-cause mortality (microbiological ITT population)†	53/264 (20.1%)	63/247 (25.5%)	4.4 (-2.8 to 11.8)‡
Clinical cure at test of cure (ITT population)†			
Overall	197/362 (54.4%)	194/364 (53.3%)	1.1 (-6.2 to 8.3)‡
Ventilator-associated pneumonia	147/263 (55.9%)	146/256 (57.0%)	-1.1 (-9.6 to 7.4)§
Ventilated hospital-acquired pneumonia	50/99 (50.5%)	48/108 (44.4%)	6.1 (-7.4 to 19.3)§

Etude de sécurité : les effets indésirables ont concerné :

- 38 (11%) dans le groupe CT dont 8 ont eu des EI sévères
- 27 (8%) dans le groupe MEROPENEME dont 2 ont eu des EI sévères

DISCUSSION

La CT est au double de la posologie habituelle mais ce choix est justifié par des concentrations pulmonaires inférieures aux concentrations plasmatiques. Meilleure activité anti-pyocyanique du CT et meilleure activité anti-BLSE du MEROPENEME.

CONCLUSION

La CT est non inférieure à MEROPENEME pour les pneumopathies nosocomiales chez les patients intubés sous ventilation mécanique.

Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study

Nassim Kamar,¹ Florence Abravanel,² Patrick Behrendt,³ Jörg Hofmann,⁴ Georges Phillippe Pageaux,⁵ Christelle Barbet,⁶ Valérie Moal,⁷ Lionel Couzi,⁸ Thomas Horvatis,⁹ Robert A. De Man,¹⁰ Elisabeth Cassuto,¹¹ Ahmed M. Elsharkawy,¹² Annelies Riezebos-Brilman,^{13,a} Anne Scemla,¹⁴ Sophie Hillaire,¹⁵ Mhairi C. Donnelly,¹⁶ Sylvie Radenne,¹⁷ Johnny Sayegh,¹⁸ Cyril Garrouste,¹⁹ Jérôme Dumortier,²⁰ François Glowaki,²¹ Marie Matignon,²² Audrey Coilly,²³ Lucile Figueres,²⁴ Christiane Mousson,²⁵ Anne Minello,²⁶ Sébastien Dharancy,²⁷ Jean Philippe Rerolle,²⁸ Pascal Lebray,²⁹ Isabelle Etienne,³⁰ Peggy Perrin,³¹ Mira Choi,⁴ Olivier Marion,² and Jacques Izopet²; for the Hepatitis E Virus Ribavirin Study Group

(Article résumé par Caroline Vignals)

Introduction : Le génotype 3 du virus de l'hépatite E peut être responsable d'hépatites chroniques chez les patients transplantés d'organe solide avec une évolution rapide vers la cirrhose. La diminution des traitements immunosuppresseurs T permet dans un tiers des cas la clairance virale. Dans le cas contraire, la Ribavirine est le traitement de référence.

Cette étude rétrospective européenne multicentrique a pour objectif de décrire le taux d'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) dans une cohorte de patients transplantés d'organe, porteurs d'une hépatite E chronique, traités par une monothérapie de Ribavirine (N = 255), d'identifier les facteurs prédictifs d'obtention d'une RVS et d'évaluer l'impact des mutations de la polymérase de l'ARN VHE sur la réponse virologique.

Méthodologie : Etude rétrospective dans 30 centres européens entre septembre 2009 et mars 2018.

- Critère d'inclusion : Patients transplantés d'organe solide traités par une monothérapie de Ribavirine pour une hépatite E chronique (réplication active du VHE pendant au moins 3 mois).

- Critères d'exclusion : traitement d'une hépatite E aigüe, suivi < 6 mois après l'arrêt de la Ribavirine.

Paramètres virologiques :

- RVS définie comme l'indétectabilité de l'ARN VHE sanguin pendant au moins 6 mois après l'arrêt de la Ribavirine.

- Recherche de mutations de la polymérase virale VHE par séquençage (méthode Sanger)

La Ribavirine est donnée à la posologie médiane de 600mg/j (étendue de 29 à 1200mg/j) pour une durée médiane de 3 mois (étendue de 0.25 à 18 mois).

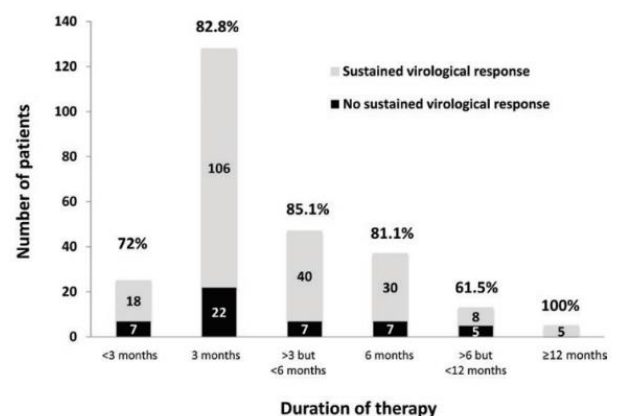
Résultats : Après une première ligne de traitement par Ribavirine, la RVS est obtenue pour 81.2% des patients. Les patients n'ayant pas obtenu une RVS bénéficient d'une seconde ligne de traitement par Ribavirine ce qui permet d'obtenir un taux cumulé de RVS de 89.8%. L'anémie est le principal évènement indésirable.

Un taux élevé de lymphocytes circulants à l'initiation du traitement est un facteur prédictif de RVS.

La mauvaise tolérance hématologique de la Ribavirine avec nécessité d'abaisser les doses (28% des patients), ainsi que le recours à la transfusion sanguine sont des facteurs associés à un taux plus important de rechute à l'arrêt du traitement.

La présence de mutations de la polymérase virale (pré-traitement ou de novo) n'a pas d'impact négatif sur la clairance virale.

Conclusion : Cette large étude rétrospective confirme que la **Ribavirine est hautement efficace dans le traitement des hépatites E chroniques** chez le patient transplanté d'organe solide et montre que la **majorité des mutations de la polymérase virale retrouvées dans cette étude n'ont pas d'impact** sur le taux d'obtention d'une RVS.



Clinical Characteristics of Active Tuberculosis Diagnosed after Starting Treatment for Latent Tuberculosis Infection.

Flynn AG, Aiona K, Haas MK, Reves R, Belknap R.

Clinical Infectious Diseases – Novembre 2019

(Article résumé par Laure Berthod)

Introduction : *M. tuberculosis* peut ainsi entraîner une infection latente (infection tuberculeuse latente ITL), mais également une infection active (tuberculose maladie TM) plus ou moins symptomatique, qui nécessitent chacune un traitement différent. La distinction entre l'ITL et la TM est donc essentielle pour la prise en charge de cette infection. Aux États-Unis, l'ITL est traitée par neuf mois d'isoniazide (INH) ou plus récemment par quatre mois de rifampicine (RMP). Néanmoins, en cas d'erreur diagnostique entre ITL et TM peu symptomatique, la prescription élargie de ces traitements pourrait conduire à l'apparition de résistances aux antituberculeux préalablement prescrits.

L'objectif de cet article est de décrire les cas de TM diagnostiqués dans une cohorte de patients ayant débuté un traitement pour une ITL, pour en déterminer les caractéristiques clinico-microbiologiques et évaluer le risque d'acquisition de résistance.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective et monocentrique, américaine (Denver). Tous les patients ayant débuté un traitement pour une ITL entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2017 étaient inclus. Le diagnostic d'ITL était réalisé sur des critères cliniques (symptômes), biologiques (test à la tuberculine et/ou quantiféron positif, examen direct et culture négatifs) et radiologiques (radiographie pulmonaire considérée normale). Le traitement de l'ITL était de l'INH pour neuf mois avant 2010. Après 2010, une monothérapie de RMP pour quatre mois était préférée. L'observance au traitement n'a pas pu être évaluée.

Le critère de jugement principal était **le diagnostic d'une TM au moins une semaine après le début d'un traitement pour une ITL**.

Résultats : Un diagnostic d'ITL a été posé chez 8472 patients durant la période de l'étude. Parmi eux, 46% avaient reçu 9 mois d'INH et 43% avaient reçu 4 mois de RMP. 1% des patients étaient infectés par le VIH et 6% étaient diabétiques. La durée moyenne de suivi était de 7,4 ans (5,1 dans le groupe RMP et 10,3 dans le groupe INH).

Un diagnostic de TM a été posé chez 24 patients (0,28%) dont 10 pendant le traitement de l'ITL et 14 après. L'incidence cumulée d'échec du traitement de l'ITL était de 4/1000 (IC 95% 2-7), sans différence entre les deux molécules choisies ($p=0,6$). Une confirmation par culture a été possible pour 13 patients (54%) et aucun n'avait acquis de résistance au traitement antituberculeux.

Dans le groupe des patients ayant acquis une TM pendant le traitement de l'ITL ($n=10$), la confirmation par culture était moins fréquente (30% contre 71%) et la fréquence de l'atteinte pulmonaire était moindre (20% contre 57%).

Discussion / conclusion : Les diagnostics de TM durant un traitement pour une ITL étaient rares dans cette cohorte, sans apparition de résistances acquises au traitement. Cette étude semble également en faveur d'une non-infériorité d'une monothérapie courte de RMP, par rapport à neuf mois d'INH. Néanmoins, elle a plusieurs limites : caractère rétrospectif, hétérogénéité du diagnostic d'ITL et des durées de suivi, peu de patients ayant développé une TM, pas d'évaluation de l'observance, pas de différence faite entre possible erreur diagnostique initiale ou échec du traitement de l'ITL, pas de précision sur la durée pour les patients ayant développé une TM à la fin du traitement de l'ITL...

Il faut néanmoins rester vigilant lors du suivi de patients traités pour une ITL, et savoir rechercher la TM en cas d'apparition de nouveaux symptômes. Cependant, des travaux supplémentaires pourraient nous aider à confirmer la cause de ces nouveaux symptômes : réaction paradoxale inflammatoire aux bacilles morts après début d'un traitement pour l'ITL ou réelle TM ?...

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

Bruno François, M.D., Alain Cariou, M.D., Ph.D., Raphaël Clere-Jehl, M.D., Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D., Françoise Renon-Carron, Pharm.D., Thomas Daix, M.D., Christophe Guittou, M.D., Ph.D., Nicolas Deye, M.D., Ph.D., Stéphane Legriel, M.D., Gaëtan Plantefève, M.D., Jean-Pierre Quenot, M.D., Arnaud Desachy, M.D., *et al.*, for the CRICS-TRIGGERSEP Network and the ANTHARTIC Study Group*

New England Journal of Medicine – November 7, 2019 – DOI: 10.1056/NEJMoa1812379

Introduction et rationnel

Il est décrit que les patients ayant présenté un **arrêt cardiaque extrahospitalier, avec rythme choquable, et traités avec une gestion ciblée de la température (objectif 32-36°C)**, présentent un **risque accru d'infections secondaires**, et notamment de **pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)**. Des études rétrospectives ont illustré le **possible rôle bénéfique d'une antibiothérapie précoce et préventive** sur la morbi-mortalité de ces infections. L'hypothèse de l'étude est celle de l'éventuel bénéfice d'une **antibiothérapie empirique de 48 heures par Amoxicilline/Acide Clavulanique** chez ces patients particuliers, avec ACR extrahospitalier, rythme choquable et gestion de la température, sur la **prévention des PAVM, leur morbi-mortalité, la durée d'hospitalisation ainsi que sur les coûts médicaux**.

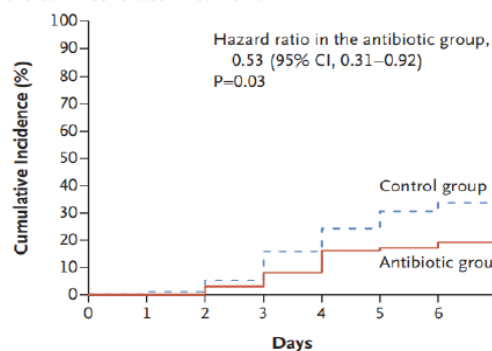
Patients et méthodes

Etude **multicentrique, double insu, randomisée et contrôlée par placebo**. Patients **adultes** (âgés de plus de 18 ans), en **unités de soins intensifs (USI)**, sous **ventilation mécanique, après un arrêt cardiaque extrahospitalier, rythme choquable et traités par une gestion ciblée des températures entre 32 et 34 °C**. Les patients avec antibiothérapie en cours ou prise moins de 7 jours avant l'entrée, ou connus colonisés à BMR, ou avec espérance de vie limitée inférieure à 7 jours ou avec allergie à la molécule étaient exclus. Posologie de l'**Amoxicilline/Acide Clavulanique à 1g/200mg x3/jour pendant 48 heures, ou placebo**, administrés en commençant **moins de six heures après l'arrêt cardiaque**. Critère principal : **survenue d'une PAVM « précoce » < 7 jours d'hospitalisation**, diagnostics retenus par un comité indépendant après analyse des dossiers. Critères secondaires : survenue d'une PAVM « tardive » > 7 jours d'hospitalisation, survenue d'une autre infection nosocomiale, mortalité à J28, acquisition d'un portage rectal de BMR, durée de séjour en USI et durée sans assistance ventilatoire jusqu'à J28.

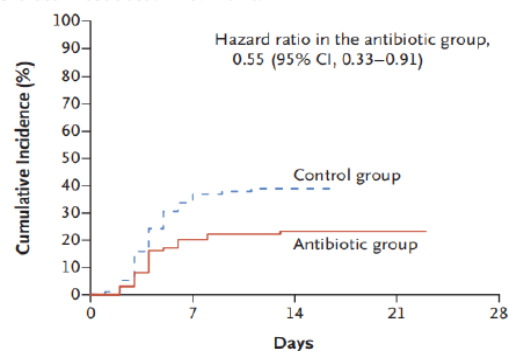
Résultats

198 patients randomisés et 194 inclus dans l'analyse. 60 cas de PAVM ont été retenus par le comité indépendant (51 précoces et 9 tardives) : 23 (23%) dans le groupe antibiotique et 37 (39%) dans le groupe placebo. Incidence cumulée des PAVM précoces à J7 respectivement de **19 patients (19 %) vs 32 (34 %) (HR 0,53 [0,31 à 0,92], p=0,03)**. **Aucune différence significative** entre groupe antibiotique et groupe placebo concernant l'incidence des **PAVM tardives (4% et 5%), le nombre de jours sans ventilation (21 jours vs 19 jours), la durée du séjour en USI (5 jours vs 8 jours chez les survivants, 7 jours vs 7 jours chez les décédés) et la mortalité à J28 (41 % vs 37 %)**. Concernant les **colonisations BMR, aucune différence significative** également (A J0, 5 patients colonisés dans le groupe placebo et 2 dans le groupe antibiotique, et à J7, 7 patients dans le groupe placebo et 1 dans le groupe antibiotique). **Pas de différence concernant les effets indésirables graves** de façon significative entre les deux groupes.

A Early Ventilator-Associated Pneumonia



B Any Ventilator-Associated Pneumonia



Conclusions

Une **antibiothérapie de 48h par Amoxicilline/Acide Clavulanique** chez des patients recevant une stratégie de gestion ciblée de la température après un **arrêt cardiaque extrahospitalier, avec rythme choquable initial, paraît diminuer l'incidence des PAVM précoces**. Aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour les autres variables, comme les jours hors ventilation et la mortalité à J28, ainsi que concernant l'émergence de portage BMR à J7.

Use of Procalcitonin and a Respiratory Polymerase Chain Reaction Panel to Reduce Antibiotic Use via an Electronic Medical Record Alert

Tony Moradi ✉, Nicholas Bennett, Shelby Shemanski, Kevin Kennedy, Andrew Schlachter, Sarah Boyd

Clinical Infectious Diseases, ciz1042, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1042>

(Article résumé par Mathilde Carrer)

Introduction : Les infections respiratoires basses, fréquemment traitées par antibiotiques lors de la prise en charge hospitalière, sont parfois de causes virales. Le **dosage de la PCT (corrélé à d'autres examens) est un marqueur déjà connu dont la sensibilité** est bonne, permettant d'avoir une appréciation concernant l'origine bactérienne ou non d'une pneumopathie. Le but de cette étude multicentrique était de déterminer si l'utilisation d'antibiotiques pouvait être réduite en déployant une alerte automatisée programmée ; celle-ci était basée sur une sorte d'algorithme à partir de la combinaison PCT-PCR multiplex respiratoire.

Méthodologie : Une désescalade avec arrêt de l'antibiothérapie était proposée si **trois critères étaient remplis** (avec un maximum de 48h d'intervalle entre les deux premiers éléments) :

- 1 PCT <0,25 ng/ml (seuil retenu selon les recommandations FDA)
- 2 PCR multiplex respiratoire positive pour ≥ 1 virus (FilmArray, 17 virus et 3 bactéries atypiques)
- 3 Prescription active d'antibiotiques systémiques en probabiliste

L'étude comparait des données rétrospectives de décembre 2015 à mai 2016 sans mise en place d'alerte informatisé, à des données prospectives de décembre 2017 à février 2018 avec la mise en place d'une « EMR best practice alert » (=BPA), c'est-à-dire une alerte exhortant le prescripteur à arrêter l'antibiothérapie. Trois options de réponses étaient attendues : « reconnaître », « ne répond pas aux critères » et « ne pas prendre de décisions sur le plan antimicrobien ».

- Critère principal : antibiothérapie en DDJ.

- Critères secondaires : arrêt des antibiotiques dans les 24h après leur initiation (reprise définie après un jour d'arrêt pour la même indication respiratoire), infection à *Clostridium difficile* (CD), prescription d'antibiotiques à la sortie et nombre de jours prescrits

Résultats : 226 patients inclus dans le groupe prospectif BPA contre 161 dans le groupe rétrospectif avec un score de comorbidité (Charlson) plus élevé dans le groupe BPA et une durée de séjour en soins intensifs moindre ; fréquence également plus élevée pour virus grippe A, B et VRS dans le groupe BPA et moins de rhinovirus.

- **Critère jugement principal : réduction de 2,2 jours de ttt (8 jours vs 5,8, $p < 0,001$)**

- **Critères secondaires** : 37,8% contre 18,6% ont arrêté les antibiotiques à moins de 24h de l'initiation et 29% contre 47,8% ($p < 0,001$) quittaient l'hôpital avec des antibiotiques sur l'ordonnance de sortie. Pas de différence de risque de reprise ou escalade des antibiotiques après leur arrêt (7,6% vs 4,3%), pas de différence concernant les infections à CD ($p = 0,174$).

Après ajustement sur variables confondantes, réduction de 1,48 jours d'antibiothérapie pour groupe BPA ($p = 0,0002$).

Discussion : La mise en place d'alertes automatisées pour adapter la thérapeutique à partir de données biologiques couplées représente un pas en avant dans la lutte contre la mauvaise utilisation des antibiotiques. En réponse à la crainte d'un arrêt précoce de l'antibiothérapie avec risque d'échecs en raison du taux important de co-infections bactériennes (jusqu'à 40%), il n'y avait pas de différence concernant la reprise des antibiotiques dans le groupe BPA après leur arrêt initial. Intérêt donc d'un outil dédié ? D'autant plus en période de garde ou effectif réduit ?

Limites : pas de données sur la mortalité ! Bras comparatifs avec des données rétrospectives de 2015 et donc des différences d'épidémiologie (saisons grippales notamment, plus sévères en 2017-2018) et parfois d'outils diagnostiques. Possible biais de l'utilisation de l'outil immédiatement après sa mise en place avec une équipe médicale avertie. Données coût-efficacité ? Suivi des options de réponse après l'alerte informatisée et prise en compte du message ?

Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

Bart Jan Kullberg,¹ Claudio Viscoli,^{2,3} Peter G. Pappas,⁴ Jose Vazquez,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Coleman Rotstein,⁷ Jack D. Sobel,⁸ Raoul Herbrecht,⁹ Galia Rahav,¹⁰ Sutep Jaruratanasirikul,¹¹ Ploenchan Chetchotisakd,¹² Eric Van Wijngaerden,¹³ Jan De Waele,¹⁴ Christopher Lademacher,¹⁵ Marc Engelhardt,¹⁶ Laura Kovanda,¹⁵ Rodney Croos-Dabrera,¹⁵ Christine Fredericks,¹⁵ and George R. Thompson III¹⁷

(Article résumé par Elsa NYAMANKOLLY)

Introduction : En dépit des performances et des progrès des traitements antifongiques, le taux de mortalité chez les patients atteints d'une candidose invasive peut atteindre 40%. Les antifongiques dont nous disposons aujourd'hui peuvent posséder certains inconvénients. L'isavuconazole, nouvel antifongique azolé large spectre ayant l'AMM dans la prise en charge des aspergilloses invasives et des mucormycoses, possède l'avantage d'exister sous forme injectable et orale. Les propriétés pharmacocinétiques de cette molécule restent intéressantes du fait d'interactions médicamenteuses moins importantes. L'étude ACTIVE a comparé l'efficacité et la sécurité d'un traitement par isavuconazole versus caspofungine dans la prise en charge des candidémies et candidoses invasives.

Méthodologie : Étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, de non-infériorité et multicentrique (116 centres dans 25 pays).

- Critères d'inclusion : âge >18 ans, hémoculture ou culture tissulaire fongique positive 96h avant la randomisation, avec signes cliniques d'infection.

- Critères d'exclusion : insuffisance hépatique, atteinte ostéoarticulaire, endocardite et méningite à *Candida*, immunodépression sévère ou traitement antifongique systémique depuis plus de 48h.

Protocole : Isavuconazole IV (ISA) 200 mg/8h J1 et J2 puis 200mg/24h **ou** caspofungine IV (CAS) 70mg/24h J1 puis 50mg/24h. Après 10 jours de traitement en l'absence de neutropénie :

- Bras ISA : switch vers isavuconazole 200mg PO

- Bras CAS : switch vers voriconazole 400mg/12h à J1 puis 200mg/12h

(durée totale de traitement : 14 jours après la dernière HC positive)

Critère de jugements

- **CJ principal** : succès thérapeutique après traitement IV (end of IV therapy : EOIVT)

- **CJ secondaires** : évolution 2 semaines après la fin du traitement (EOT), mortalité, sécurité.

Résultats : 440 participants inclus : 221 (bras ISA) et 219 (bras CAS) (analyse en ITT).

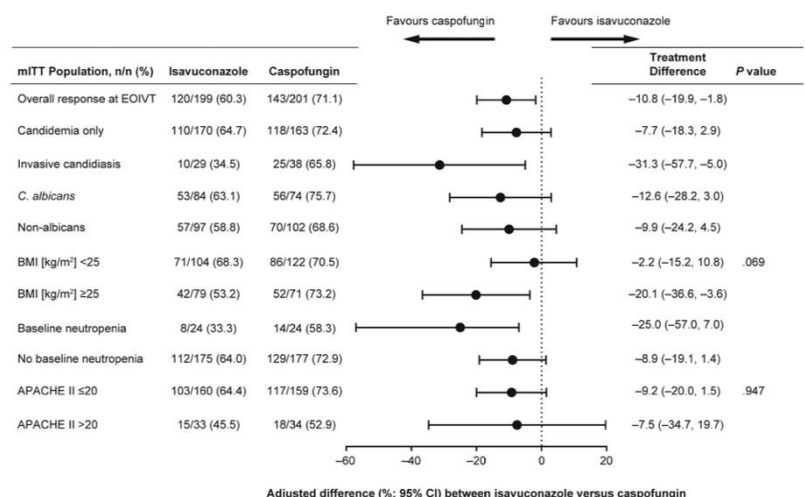
- 400 patients avec candidose invasive ou candidémie documentée (modified ITT, mITT) ; *Candida non-albicans* dans 51.3% des cas dans le groupe ISA vs 53.8% dans le groupe CAS

- Succès après traitement IV : 60.3% des cas dans le groupe ISA vs 71% dans le groupe CAS (différence ajustée : -10.8% ; IC95% -19.9%-1.8% ; non-infériorité de l'isavuconazole non démontrée)

- Réponse EOT similaire entre les 2 groupes

- Pas de différence significative en termes de mortalité ou d'événements indésirables entre les deux groupes.

Discussion / conclusion : Cette étude multicentrique randomisée de phase 3 n'a pas démontré la non-infériorité de l'isavuconazole versus caspofungine dans la prise en charge des candidémies et candidoses invasives. Les échinocandines sont fongicides pour *Candida sp.* Elles sont associées à un meilleur succès clinique et une meilleure survie des patients (Puig-Asensio *et al*, Reboli *et al*). Elles restent donc la classe thérapeutique à privilégier en première ligne



Weekly sequential antibioprophyllaxis for recurrent UTI among patients with neurogenic bladder: a randomized controlled trial

Aurélien Dinh, MD ✉, Marie-Charlotte Hallouin-Bernard, MD, Benjamin Davido, MD, Adrien Lemaigen, MD, Frédérique Bouchand, PharmD, Clara Duran, MSc, Alexia Even, MD, Pierre Denys, PhD, Brigitte Perrouin-Verbe, PhD, Albert Sotto, PhD ... Show more

Clinical Infectious Diseases, ciz1207, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1207>

Published: 23 December 2019 Article history ▼

(Article résumé par Mathilde Carrer)

Introduction : L'incidence des lésions de moelle épinière en Europe, toute étiologie confondue, varie de 10,4 à 29,7 par million d'habitant/an. Les infections urinaires (IU) sont la **première cause de morbidité** chez ces patients et la deuxième cause de mortalité. Chez les patients atteints de vessie neurologique, il a été démontré l'efficacité de petites doses quotidiennes d'antibiotiques en prophylaxie mais avec un risque non négligeable d'émergence de résistance d'où l'absence de recommandations actuelles dans cette population déjà à risque d'infections MDR pour d'autres raisons. L'étude présentée ici, faisant suite à une étude observationnelle ayant montré l'avantage d'une prise cyclique d'antibiotique hebdomadaire (weekly oral cyclic antibiotic « WOCA »), s'intéresse donc à l'efficacité clinique et l'impact écologique chez des patients blessés médullaires utilisant la technique de l'auto-sondage intermittent.

Méthodologie : Etude multicentrique sur 6 mois avec 2 groupes parallèles incluant des blessés médullaires avec auto-sondage intermittent et au moins 4 IU symptomatiques par an (randomisation 1:1)

- Absence de prophylaxie

- Bras WOCA : antibioprophyllaxie avec alternance de 2 ATB en une prise par semaine selon derniers ECBU, parmi **amoxicilline 1g, céfixime 200mg, fosfomycine-trométamol 6g, cotrimoxazole 160/800mg.**

Suivi de J0 jusqu'au 6^{ème} mois : appels téléphoniques réguliers avec un questionnaire + prélèvement ECBU (toutes les semaines puis tous les mois) + détection BMR nasal & rectal à J0 et M6 par écouvillonnage.

Critères de jugement

- **CJ principal** : IU symptomatique définie par bactériurie $\geq 10^3$ UFC/mL + signe clinique <48h (hyperactivité vésicale, spasticité, pyurie, fièvre, frissons ...).

- **CJ secondaires** : nombre d'IU fébriles durant le suivi, nombre d'hospitalisations, tolérance et effets indésirables du traitement, consommation antibiotique autre, nombre de cultures urinaires négatives, émergence de résistance aux antibiotiques sur ECBU, portage BMR positif

Résultats : Inclusion d'août 2011 à Janvier 2016 : 45 patients randomisés dont 23 (51%) dans bras WOCA (arrêt précoce car recrutement difficile).

- **Nombre médian d'IU significativement inférieur dans le groupe WOCA (1,0 vs 2,5, respectivement ; p = 0,024)**

- Association prophylactique la plus fréquente était FOSFOMYCINE-TROMETAMOL & CEFIXIME

- Pas de différence pour les CJ secondaire notamment l'émergence de la résistance aux antimicrobiens

- Effets indésirables les plus fréquents : diarrhées, asthénie, nausées, céphalées (3 arrêts de prophylaxie sur 6 mois).

Variable	WOCA prophylaxis N = 23	No prophylaxis N = 22	P-value
Outcome			
Number of UTIs (median, IQR)	1.0 [0.5-2.5]	2.5 [1.2-4.0]	0.024
Febrile UTI (n, %)	0 (0%)	9 (45%)	<0.001
N Hospitalisations (n, %)	3 (14%)	6 (29%)	0.281
N Hospitalisations due to UTI (n, %)	0 (0%)	2 (9%)	0.233
N additional antibiotic cures* (median, IQR)	0.0 [0.0-2.0]	3.0 [2.0-5.0]	0.004
N antibiotic days* (median, IQR)	0.0 [0.0; 12.0]	11.0 [3.2; 28.5]	0.018

N	Antibiotic association for WOCA prophylaxis
14	Fosfomycin-trometamol / Cefixim
2	Fosfomycin-trometamol / Amoxicillin-clavulanate
2	Fosfomycin-trometamol / Sulfamethoxazole-trimethoprim
2	Fosfomycin-trometamol / Amoxicillin
1	Fosfomycin-trometamol / Furadantin
1	Cefixim / Sulfamethoxazole-trimethoprim

Discussion / conclusion : Malgré un arrêt précoce de l'essai et une taille d'échantillon non atteinte pour l'analyse du critère d'évaluation principal, **l'étude conclue à une supériorité de la prophylaxie WOCA chez des patients blessés médullaires qui s'auto-sondent de manière intermittente.** L'absence de sur-risque d'émergence de résistance aux antimicrobiens dans le groupe prophylaxie pourrait s'expliquer par 1) la diminution de la quantité totale des antibiotiques ingérés, 2) la baisse du taux d'hospitalisations et 3) la diminution du risque pour les bactéries de développer une résistance due à l'alternance des molécules.

Limites : petit effectif, absence de placebo & essai ouvert.

- De l'importance du microbiome fongique dans l'oncogénèse pancréatique : un article fondamental très intéressant

The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL.

Akyut et al., Nature, Oct 2019

- Une autre étude fondamentale qui démontre l'impact de la rougeole sur l'immunité humorale et le risque d'infections secondaires : encore un argument pour renforcer la couverture vaccinale !

Measles virus infection diminishes preexisting antibodies that offer protection from other pathogens

Mina et al., Science, Nov 2019

- VIH et comorbidités cardiovasculaires : une vigilance accrue est indispensable chez les sujets à risque, en particulier les femmes âgées de plus de 65 ans !

Differences by Sex in Cardiovascular Comorbid Conditions Among Older Adults (Aged 50-64 or ≥65 Years) Receiving Care for Human Immunodeficiency Virus.

Frazier et al., Clin Infect Dis, Nov 2019

- Un numéro supplémentaire de *Clinical Infectious Diseases* sur le Céfiderocol, une nouvelle céphalosporine avec sidérophore qui vient renforcer l'arsenal thérapeutique contre les infections à germes producteurs de carbapénémases

The Development of Cefiderocol (S-649266), A Novel Siderophore Cephalosporin, in the Era of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infection

Clin Infect Dis, Volume 69, Issue Supplement_7, Dec 2019

- Un nouveau vaccin conjugué prometteur contre la typhoïde

Phase 3 Efficacy Analysis of a Typhoid Conjugate Vaccine Trial in Nepal

Shakya et al., New Eng J Med, Dec 2019

- Sans oublier les recommandations récentes de l'ATS sur le traitement des tuberculoses multi-résistantes avec le tableau synoptique ci-dessous!

Treatment of Drug-resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline

Nahid al., *Am J Respir Crit Care Med*, Nov 2019

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolone: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolone: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.2 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)
Pyrazinamide	Conditional		Very Low	aOR 0.7 (0.6 to 0.8)	aOR 0.7 (0.5 to 0.9)
Injectables: Carbapenems w/ clavulanic acid	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.5 to 1.7)	aOR 4.0 (1.7 to 9.1)
Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
P-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.2 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrolides: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin-clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

Figure 1. Summary of recommendations on drugs for use in a treatment regimen for patients with multidrug-resistant tuberculosis, including strength of recommendation, certainty in the evidence, and relative effects on death and treatment success. Additional details and other outcomes of interest are provided in the section on Drugs and Drug Classes, and in APPENDIX B: EVIDENCE PROFILES in the online supplement. Success is defined as end of treatment cure or treatment completion. aOR = adjusted odds ratio; CI = confidence interval; WHO = World Health Organization.

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