

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU RÉJIF N°25 - Décembre 2021

<u>Le RéJIF a lu pour vous</u> (par les internes de **Bordeaux**)

• ARTICLE 1 résumé par F BOS

Non-carbapenem β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review

Zhang et al. Int J Antimicrob Agents, October 2021

• ARTICLE 2 résumé par K. RADJABALY

Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial.

Molina et al., Clin Microbial Infect, September 2021

• ARTICLE 3 résumé par M. CAREER

Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial

Avery et al, Clin Infect Dis, December 2021

• **ARTICLE 4** résumé par X. BROUSSE

Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomized, open-label, proof-of-concept trial.

Vanderbeke et al, Intensive Care Med, June 2021.

• ARTICLE 5 résumé par J. CEBRON

Clinical manifestations, diagnosis and treatment outcome of CNS aspergillosis: a systematic review of 235 cases.

Meena et al, Infect Dis Now, November 2021.

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



International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimie



Non-carbapenem β -lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: a systematic review



Huan Zhang a,b,1, Beibei Liang a,1, Jin Wang a, Yun Cai a.*

(Article résumé par Féline Bos)

<u>CONTEXTE</u>: Les entérobactéries (EB) telles que *E.coli* et *K.pneumoniae* sont les micro-organismes les plus fréquemment responsables d'infections urinaires (IU), et sont susceptibles d'être porteuses de BLSE (augmentation de 50 % aux USA entre 2012 et 2017), qui entrainent un surcout, une durée de séjour plus longue et un risque de mauvaise évolution clinique. Jusqu'à présent, les carbapénèmes étaient les agents anti-infectieux utilisés en 1ère intention dans le traitement des IU à EB BLSE, mais il est nécessaire de trouver des alternatives thérapeutiques afin de préserver l'activité des carbapénèmes.

OBJECTIF: Comparer l'issue clinique des IU à EB BLSE traitées par carbapénèmes versus beta-lactamines avec inhibiteurs de beta-lactamases (BLIBL: PIPERACILLINE-TAZOBACTAM) ou CEFTAZIDIME-AVIBACTAM)

METHODE: Méta-analyse avec articles sélectionnés à partir des bases Cochrane, PubMed et Embase entre 1979 et 2020, à l'aide des mots-clés suivants : ('extended-spectrum beta-lactamase' OR 'ESBL') and ('carbapenem sparing' OR 'BLI' OR 'β-lactamase inhibitor' OR 'tazobactam' OR 'avibactam') and ('UTI' OR 'urinary tract' OR 'cystitis' OR 'pyelonephritis').

- Critères de sélection des études
 - Etudes comparatives (BLIBL = traitement / carbapénèmes = contrôle)
 - Population : adultes avec un diagnostic d'IU (cystite, pyélonéphrite) dû à des EB BLSE
 - Outcome : au moins une issue clinique
- · Critères d'exclusion : études pédiatriques, études in vitro, revues de la littérature, letters ou résumés de conférence.
- Evaluation de la qualité des articles randomisés et contrôlés par la « Cochrane collaboration risk-of-bias tool », et des études de cohorte par le « Newcastle-Ottawa scale ».

Les éléments étudiés étaient (avec intervalle de confiance de 95%)

- le succès clinique (régression des symptômes initiaux)
- le succès microbiologique (absence du pathogène ou quantification <10⁴ UFC/ml)
- la mortalité

RESULTATS: 10 études ont été inclues (3 essais randomisés, 7 études de cohorte dont 6 rétrospectives et 1 prospective), incluant 1612 patients au total ; le risque de biais était estimé faible.

- 1- Succès clinique: pas de différence significative entre carbapénèmes et BLIBL (RR = 0.99, 95% CI 0.96-1.03; P = 0.71)
- 2- Succès microbiologique significativement plus important dans le groupe BLIBL (RR = 1.06, 95% CI 1.01-1.11; P = 0.01). Cette supériorité est probablement liée à l'efficacité de l'association CEFTAZIDIME-AVIBACTAM dans une étude.
- 3- Mortalité légèrement plus faible dans le groupe BLIBL (RR = 0.63, 95% CI 0.30-1.32; P = 0.22)

CONCLUSION: Cette méta-analyse montre que les BLIBL ne sont pas inférieurs aux carbapénèmes, en termes de succès clinique & microbiologique, et de mortalité, ce qui renforce leur position dans les recommandations. Cependant il manque des essais randomisés contrôlés de large échelle pour confirmer ces résultats.



Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial

José Molina ^{1, 2}, Enrique Montero-Mateos ³, Julia Praena-Segovia ^{1, 2}, Eva León-Jiménez ⁴ Clara Natera ⁵, Luis E. López-Cortés ^{2, 6}, Lucía Valiente ⁷, Clara M. Rosso-Fernández ^{2, 8}, Marta Herrero ^{1, 2}. Ana I. Aller-García ⁴. Ángela Cano ⁵. Belén Gutiérrez-Gutiérrez ^{2, 6}.

(Article résumé par Kayyum Radjabaly)

<u>CONTEXTE</u>: La durée de traitement des bactériémies liée aux entérobactéries varie entre 7 et 14 jours, et repose avant tout sur des avis d'experts. Une courte durée de traitement pourrait permettre une réduction du risque d'effets indésirables et d'émergence de bactéries résistantes.

<u>OBJECTIF</u>: Démontrer qu'une durée d'antibiothérapie de 7 jours permet de diminuer l'exposition aux ATB comparativement à une durée prévue de 14 jours, avec une non-infériorité sur l'efficacité clinique.

METHODES: Essai randomisé en ouvert, multicentrique (5 hôpitaux espagnols), de 09/2014 à 09/2016.

- Critères d'inclusion : âge > 18 ans, bactériémie à entérobactérie
- <u>Critères d'exclusion</u>: Grossesse, porte d'entrée non contrôlée, foyer nécessitant une durée de traitement prolongée, infection polymicrobienne, germe producteur de carbapénémase, neutropénie prolongée
- Randomisation des patients inclus 1 :1 en 2 groupes selon la durée de traitement (7 jours vs 14 jours)
 - Arrêt des ATB à la fin de la durée prévue si patient asymptomatique > 72h et négativation des HC
 - Suivi de 28 jours après arrêt du traitement.
- <u>Critère de jugement principal</u> (Supériorité) : Durée réelle d'antibiothérapie (toute indication confondue)
- <u>Critère de jugement clinique</u> (Non infériorité, marge de 10%) : Guérison clinique, récidive de la fièvre, récidive de la bactériémie
- Critères de jugement secondaire: Mortalité, infection à un germe différent, effets indésirables

RESULTATS: parmi les 1496 patients screenés, 248 ont été inclus (119 dans le bras 7 jours, 129 dans le bras 14 jours), et 47 patients perdus de vue ou exclus.

- Population : patients comparables à l'inclusion, excepté la porte d'entrée respiratoire et l'insuffisance rénale chronique (plus importante dans le groupe 14 jours).
- <u>CJP</u>: Durée médiane réelle d'antibiothérapie de 7 jours [EIQ : 7 ; 14] dans le groupe 7 jours, de 14 jours [14 ; 16] dans le groupe 14 jours, soit une DA de 7 jours [IC95% 7 ; 7], démontrant la supériorité
- <u>Critères de jugement clinique</u> : Pas de différence significative entre les 2 groupes mais marge de non infériorité non respectée pour la récidive de fièvre (différence absolue= 0,4% [-10,3 ; 11,3])
- <u>CJS</u>: Plus d'effets indésirables sévères dans le bras 14 jours, sans différence significative : -8.3% [-∞ ;1.1]. <u>Analyse de sensibilité</u> post hoc DOOR/RADAR (prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement testé) : 77,7% de probabilité d'obtenir de meilleurs résultats dans le bras 7 jours.

DISCUSSION: Un traitement prévu de 7 jours permet

- 1. De réduire l'exposition aux ATB, même si 25% de patients du bras « 7j » ont été traités pendant 14j
- 2. D'obtenir des résultats comparables en termes d'efficacité clinique par rapport à un traitement de 14 jours (voire plus intéressants selon l'analyse DOOR/RADAR) ; ces résultats en cohérence avec 2 essais randomisés récents montrant la non infériorité d'un traitement de 7 jours par rapport à 14 jours.

<u>Forces</u>: Bonne validité externe avec beaucoup de patients comorbides, immunodéprimés (12%), ou en sepsis (13%). Analyse DOOR/RADAR utilisée pour la première fois dans cette situation.

<u>Limites</u>: Intervention (durée prévue d'antibiothérapie) proche du CJP (durée réelle d'antibiothérapie). Inclusion rapide (dans les 72h de l'identification microbiologique), entrainant l'inclusion de patient dont la porte d'entrée n'était pas contrôlée (patients exclus au cours de l'étude).

<u>CONCLUSION</u>: Une durée de 7 jours est acceptable pour la prise en charge d'une bactériémie à entérobactéries, et permet de réduire l'exposition des patients aux antibiotiques. Certaines situations nécessitent un traitement prolongé, et pourraient être identifiées selon l'évolution clinique.



Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial 6

Robin K Avery, Sophie Alain, Barbara D Alexander, Emily A Blumberg,
Roy F Chemaly, Catherine Cordonnier, Rafael F Duarte, Diana F Florescu,
Nassim Kamar, Deepali Kumar, Johan Maertens, Francisco M Marty,
Genovefa A Papanicolaou, Fernanda P Silveira, Oliver Witzke, Jingyang Wu,
Aimee K Sundberg, Martha Fournier , for the SOLSTICE Trial Investigators

(Article résumé par Mathilde Career)

CONTEXTE: L'infection à CMV est une complication grave post-transplantation. Le maribavir (MBV) est un inhibiteur de la sérine/thréonine kinase (UL97) qui joue un rôle dans la sortie nucléaire du virus, la réplication virale, ou la régulation du cycle de la cellule hôte. Des études de phase 2 ont déjà montré son efficacité sur le contrôle d'une virémie CMV réfractaire, avec ou sans résistance (**R**_{efractory}/**R**_{esistant}).

<u>MÉTHODES</u>: Essai de **phase 3 randomisé ouvert multicentrique** chez des transplantés d'organe solide (**SOT**) et de cellules souches hématopoïétiques (**HCT**), R/R, ≥ 12 ans, mené de 2016 à 2020 avec un suivi de 12 semaines

- INCLUSION : virémie CMV (charge virale ≥ 910 UI/mL sur 2 tests consécutifs ≥ 1 jour) réfractaire au traitement le plus récent, définie par l'absence de diminution > 1 log₁₀ de l'ADN après 14 jours de traitement bien conduit (avec ou sans résistance documentée ≥ 1 mutation génétique)
- EXCLUSION : infection à CMV R/R sur mauvaise adhésion à un traitement antérieur **ET/OU** maladie à CMV avec atteinte du SNC / rétinite **ET/OU** utilisation de léflunomide/letermovir/artésunate.

Randomisation 2:1 (maribavir oral 400mgx2/j vs monothérapie ou bithérapie au choix du centre) pendant 8 semaines, stratifiée sur le type de transplantation (HCT/SOT) et la charge virale CMV

- 1 Critère de jugement principal : clairance virale à la semaine 8 (S8).
- **Critère de jugement secondaire** : clairance du CMV et contrôle des symptômes de S8 à S16 (disparition de symptôme si maladie à CMV, absence de symptôme si infection asymptomatique à l'inclusion).

RÉSULTATS: 352 patients randomisés (40,1% HCT et 59,9% SOT): 235 MBV vs 117 autre traitement (IAT)

- 257 patients ont terminé le suivi : 199 MBV vs 58 IAT avec 22 patients ayant reçu MVB en « rescue ».
- La durée médiane de l'exposition était de 57 (2-64) jours avec le MBV et 34 (4-64) avec l'IAT
- Délai médian jusqu'à la disparition confirmée de la virémie plus précoce dans le groupe MBV (22,0 [21,0-23,0] vs 27,0 [22,0-30,0] jours ; p=0,04, test log-rank).

Critère de jugement principal = clairance virale S8	131/235 (55,7 %) MBV 28/117 (23,9 %) IAT	IC 95 % : 32,8 % [22,80 – 42,74] p<0,001	
* Si résistance basale à IAT	62,8 % MBV vs 20,3 % IAT	IC 95 % : 44,1 % [31,33 – 56,94].	
* Si réfractaire sans résistance	43,8 % MBV vs 32,4 % IAT	IC 95 % : 12,6 % [-6,24 – 31,43].	
Critère de jugement secondaire = stabilité S16	18,7 % MVB 10,3 % IAT	IC 95 % : 9,5 % [2,02 – 16,88] p=0,01.	
Mortalité	8/40 décès liés à une maladie à CMV : 4 MVB (1,7 %) et 4 IAT (3,4 %)		

Tolérance : Moins de patients ont abandonné le MBV que l'IAT en raison d'effets indésirables (13,2 % vs 31,9 %). La dysgueusie était l'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe MBV. Une augmentation des taux sanguins d'immunosuppresseurs a été notée chez 9 % patients dans le groupe MBV vs 0,9 % dans le groupe IAT.

<u>DISCUSSION / CONCLUSION</u>: MBV représente un traitement prometteur pour les infections R/R à CMV chez les patients greffés (notamment car actif contre les souches de CMV résistantes au ganciclovir, foscarnet, cidofovir) avec un profil de tolérance correct.

<u>Limites/biais</u>: étude en ouvert, quelques différences sur les deux groupes (âge plus élevé, plus d'hommes pour MBV) exclusion des patients sévères à risque de décès, plus de patients avec CMV réfractaire sans résistance inclus dans le groupe MBV.

/!\ Inhibition de p-gp: surveiller les interactions sous MBV \rightarrow dosages des immunosuppresseurs.



ORIGINAL

Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial

(Article résumé par Xavier Brousse)

<u>CONTEXTE</u>: L'aspergillose invasive pulmonaire (AIP) est une complication fréquente des grippes sévères admises en réanimation avec une incidence d'environ 20%. Elle est associée à une augmentation importante de la morbi-mortalité avec des durées de séjour plus importantes.

<u>OBJECTIF</u>: Evaluer l'impact de la prophylaxie par POSACONAZOLE chez les patients admis en réanimation pour détresse respiratoire grippale sur l'incidence des AIP survenant <u>plus de 48 heures après l'admission.</u>

<u>METHODES</u>: Essai randomisé, en ouvert, dans 12 centres (Belgique – Pays-Bas – France) d'Octobre 2017 à Décembre 2020.

- Randomisation non stratifiée en 1:1 entre le groupe POSACONAZOLE (300mg x 2 à J1 puis 300mg/jour jusqu'à J7) et le groupe SOC.
- Diagnostic d'AIP par un comité indépendant en aveugle du groupe de randomisation selon les critères AspICU modifiés tout au long de l'hospitalisation. LBA systématique à l'entrée (si état respiratoire compatible) pour exclure les AIP présentes des l'arrivée en réanimation de l'analyse.

	Critères d'inclusion		Critères d'exclusion
-	Patient > 18ans	-	Survie estimée ≤ 48 heures.
-	Admis en réanimation pour détresse respiratoire	-	Arguments pour une IPA à l'arrivée en réanimation.
	(P/F < 300 ou FR > 25).	-	Hypersensibilité aux azolés.
-	PCR grippe positive < 7 jours avant l'admission ou	-	QTc > 500 ms.
	dans les 48 heures suivant l'arrivée en réanimation.	-	Child C.
-	Symptômes grippaux évoluant depuis < 10 jours.	-	Participation à un autre essai.

<u>RESULTATS</u>: 88 patients ont été randomisés: 43 patients ont été assignés au groupe POS et 45 au groupe SOC (15 patients exclus de l'analyse car IPA dès l'admission)

Population

- Démographie : majorité d'hommes (56%), âge moyen 61 ans, plus de 30% d'obèses ; peu de patients avec critères EORTC notamment aucun patient neutropénique.
- Prise en charge : > 50% des patients ont été intubés et > 90% ont reçu un traitement par Oseltamivir

CJP : <u>L'incidence des AIP était de 2/37 dans le groupe POS (soit 5,4%) contre 4/36 dans le groupe SOC (soit 11,1%) mais sans significativité</u>.

- Tendance à un diagnostic plus tardif des AIP dans le groupe POS (10 jours contre 5 jours dans le bras SOC).
- · Aucun impact sur la mortalité en ICU ou à J90 n'a été démontré ni sur la durée d'hospitalisation.
- Effets indésirables : incidence des QTs allongés et des hépatites similaires dans les 2 groupes.

<u>CONCLUSION/DISCUSSION</u>: Au total, les auteurs ne peuvent déterminer si la prophylaxie par POS peut être bénéfique chez les patients admis en réanimation pour une forme de grippe grave. En effet, l'effectif n'était pas du tout adapté à ce calcul puisque la plupart des patients avec une AIP (71%) ont été exclues de l'analyse puisqu'elles étaient présentes dès l'admission en réanimation. Il s'agirait donc majoritairement d'une co-infection initiale plutôt qu'une surinfection secondaire. Il convient cependant de modérer tout cela en gardant en tête que les critères diagnostics des AIP sont complexes, multiples et qu'une confusion entre colonisation et infection vraie reste possible notamment en réanimation. Les auteurs proposent néanmoins de réaliser un LBA à tous les patients admis en réanimation pour grippe et d'éventuellement débuter un traitement antifongique curatif à l'admission avant de rétrograder à une prophylaxie si les prélèvements mycologiques restent négatifs .



(Article résumé par Jean Cebron)

CONTEXTE: L'aspergillose invasive du système nerveux central (SNC) est une maladie grave sans clinique spécifique, fatale si découverte tardive, n'étant que peu étudiée de par son incidence faible.

OBJECTIF: Mise à jour de la clinique, des outils diagnostiques et des traitements dans la neuro-aspergillose.

<u>METHODES</u>: Revue systématique des cas cliniques d'aspergillose du SNC publiés sur Medline, PubMed et Google Scholar de Janvier 2000 à Décembre 2020 selon les mots clés « aspergillosis », « CNS infections », « meningitis », « brain abscess » puis validés par 2 auteurs indépendants.

- Critères de sélection : prélèvement *in situ* montrant de l'aspergillus en histologie, cytologie ou à l'examen direct associé à une lésion tissulaire ; exclusion des cas probables (pas d'histologie/PCR/culture positive)
- Comparaison des facteurs de risques et issues de traitement avec 2 groupes : « Non répondeurs/Décès » (exclusion décès < 48h / autre maladie) et « Répondeurs » (suivi minimal de 2 mois)

RESULTATS: 235 cas inclus au total

1. Démographie : majorité d'asiatiques et de caucasiens ; moyenne d'âge 51 ans ; 57% d'homme ; 43% de sujets immunodéprimés.

Principaux FR: corticoïdes (23%), cancers (19% dont ¾ hémopathies) puis la neutropénie sévère, le diabète, la transplantation et l'insuffisance rénale terminale. 32% n'avaient aucune comorbidité ou FR.

2. Présentation clinique: Signes cardinaux = céphalées puis les déficits neurologiques focaux et fièvre (50%, 44% et 28% respectivement). Moins fréquemment: paralysies des nerfs crâniens à 28% (surtout n. III, IV, V et VI dans le syndrome du sinus caverneux), la confusion et les crises d'épilepsie.

12% n'ont aucun symptôme neurologique ; 23% de formes disséminés (>1 autre site non contigu).

3. Méthodes diagnostiques

- Isolement d'A. Fumigatus (71%), puis A. Flavus (19%) (que 7 cas avec antifongigramme et des CMI)
- Histologie: positive dans 85% des cas avec culture des tissus contributive dans 19% des cas
- LCR: méningite à prédominance lymphocytaire (55%) hyper-protéinorachique (med: 83 mg/dL) normoglycorachique (65%); 19/27 PCR positive dans le LCR; Ag GM LCR élevé dans 73% cas (med: 1,8 ng/ml)
- Sérum : Ag GM élevé dans 18/28 cas
- Imagerie: abcès ++ (70%); méningites, infarctus, anévrysmes, hydrocéphalie ou abcès intra-dural.

4. Traitement

42% de traitement par Voriconazole (autres : polyènes, échinocandines et autres azolés). La médiane de durée de traitement parmi les survivants était de 6 mois.

Mortalité globale de 45%

- « Non répondeurs/Décès » : plus de maladies disséminées, de comorbidités et un faible Glasgow initial
- « Répondeurs » : traitement plus fréquent par Voriconazole.
- A. fumigatus était plus associé à la mortalité que l'A. flavus (53% vs 19%).

CONCLUSION/DISCUSSION: Dans cette étude observationnelle, les éléments clés sont

- Augmentation de la prévalence d'A. flavus dans les pays tropicaux et sous-tropicaux particulièrement chez l'immunocompétent (81%)
- Présentation clinique variable entre l'immunocompétent (forme moins agressive : abcès et granulomes) et l'immunodéprimé (tropisme vasculaire par production d'une élastase : AVC, anévrysme, hémorragie)
- Analyse du LCR utile au diagnostic via le galactomannane ou la PCR pouvant éviter la
- Traitement de 1ère ligne : Voriconazole (bonne diffusion dans le LCR contrairement aux polyènes et autres azolés) mais les thérapies combinées n'ont été que très peu étudiées et la durée de traitement optimale n'est pas établie.

• La prise en charge de l'infection tuberculeuse latente reste une problématique clinique toujours complexe en pratique clinique quotidienne. La rubrique « Clinical practice » du New England de début Décembre fait le point de manière très didactique et claire sur la conduite à tenir. Qui dépister, et comment, qui traiter et avec quelles molécules, toutes les réponses à vos questions sont dans cet article à garder sous la main

Latent Tuberculosis Infection.

Shah et al., N Engl J Med, Dec 2021

• Quid des surinfections en cas d'aspergillose invasive ? Dans cette large étude rétrospective française de l'équipe de Strasbourg ayant inclus 690 patients, 40% des patients présentaient une co-infection au diagnostic essentiellement respiratoire (48%) bactérienne (40%), virale (21%) ou fongique (21%). Vigilance accrue chez les patients allogreffés de CSH, fébriles, intubés, inflammatoires (CRP >180mg/L) et avec des lésions non nodulaires au scanner thoracique qui sont particulièrement à risque, d'autant que la co-infection était retrouvée comme un facteur de risque indépendant de mortalité à 12 semaines.

Factors associated with coinfections in invasive aspergillosis: a retrospective cohort study.

Danion et al., Clin Microbiol Infect, August 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