

Le RéJIF a lu pour vous
(par l'équipe de PARIS)

• **ARTICLE 1** résumé par G. COSSON

Impact of letermovir primary Cytomegalovirus (CMV) prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) : a retrospective cohort study.

Su et al. *Clin Infect Dis*, January 2022

• **ARTICLE 2** résumé par V. GUIRAUD

Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2) : an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial.

De Castro et al., *Lancet Infect Dis*, June 2021

• **ARTICLE 3** résumé par C. RABAULT

Evaluation of serum Mucorales PCR for the diagnosis of Mucormycoses: The MODIMUCOR prospective trial.

Millon et al, *Clin Infect Dis*, January 2022

• **ARTICLE 4** résumé par H. DO REGO

Invasive Pulmonary Aspergillosis Complicating Noninfluenza Respiratory Viral Infections in Solid Organ Transplant Recipients.

Apostolopoulou et al, *Open Forum Infect Dis*, October 2021.

• **ARTICLE 5** résumé par G. THIZY

Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019.

Certain et al, *Clin Infect Dis*, February 2022.

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

Impact of Letermovir Primary Cytomegalovirus Prophylaxis on 1-Year Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort Study

Yiqi Su,^{1,4} Anat Stern,^{1,2,3,4} Eleni Karantoni,^{1,2} Tamara Nawar,¹ Gyuri Han,¹ Phaedon Zavras,¹ Henry Dumke,¹ Christina Cho,^{4,5} Roni Tamari,^{4,5} Brian Shaffer,^{4,5} Sergio Giralt,^{4,5} Ann Jakubowski,^{4,5} Miguel-Angel Perales,^{4,5} and Genovefa Papanicolaou^{1,4}

(Article résumé par Guillaume Cosson)

CONTEXTE : La séropositivité CMV chez le receveur (R+) d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est associée à une augmentation de la mortalité comparativement aux coups R-/D-. Dans une étude randomisée contre placebo de 2017, l'utilisation du Letermovir chez les patient R+ a montré une augmentation de la survie à 24 semaines, confirmée par une étude posthoc à 48 semaines.

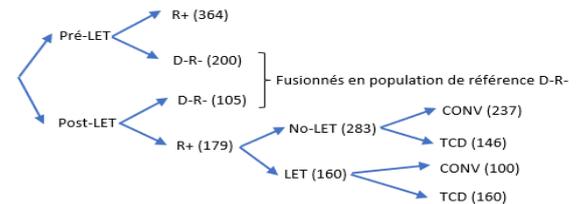
OBJECTIF : Evaluer l'impact d'une prophylaxie par Letermovir sur la mortalité (toute cause et mortalité sans rechute) à 1 an d'une greffe de CSH chez des patients R+ dans un modèle multivarié.

METHODES : Etude américaine de cohorte, monocentrique, rétrospective sur deux périodes : « pré-Letermovir » (01/2013 → 12/2017) et « post-Letermovir » (dès 12/2017), incluant:

- Patients receveurs d'une greffe de CSH Dans le groupe post-LET, patients R+ répartis en groupes « LET » et « no-LET »,
- Distinction de sous-groupes selon le traitement prophylactique anti-GVH reçu : conventionnel (« CONV » = tacrolimus et/ou sirolimus + MMF +/- MTX) ou CSH avec déplétion T (« TCD »).
- Exclusion des patients D+ ou si statut CMV inconnu.
- Suivi des patients pendant 1 an avec
 - Groupe LET : 1 comprimé de Letermovir quotidien de J7 à J180 (sauf en cas de greffe histocompatible sans GVH : de J20 à J100).
 - Patients R+ : Surveillance qPCR CMV 1/semaine jusque J100 puis 1/2 semaines jusqu'à J180

RESULTATS : 848 patientes étudiés :

- Infection CMV significatives
 - 10,7% dans le groupe LET vs 47% (p<0,0001)
 - Réduction de la consommation d'antiviraux dans groupe LET
- Mortalité toute cause augmentée dans le groupe pré-LET R+ comparé au groupe pré-LET D-/R- avec HR 1,55 [1,05-2,28] ; Pas de différence de mortalité dans les **groupes D-/R- en pré et post-LET**
- Incidence cumulée de la mortalité toute cause : 20,7% (D-/R-), 18,7% (R+ LET) et 27,4% (R+ no-LET)
 - Mortalité LET et no-LET (vs D-/R-) : **aHR 0,89** [0,57-1,41] et aHR 1,4 [1,01-1,93] respectivement (résultats similaires en mortalité sans rechute)
 - **Mortalité ajustée n'est pas différente entre les groupes D-/R- et R+ LET.**
- Chez les patients R+
 - **Baisse de la mortalité toute cause à 1 an dans le groupe LET : 18,8% vs 27,4%, HR 0,62 [0,4-0,98]** (sous-groupe CONV : aHR 0,9 [0,54-1,49] / Sous-groupe TCD : aHR 0,21 [0,07-0,65])
 - Pas de baisse significative de la mortalité sans rechute dans le groupe LET : HR 0,57 [0,29-1,09] (Sous-groupe CONV : aHR 1,07 [0,49-2,33] / Sous-groupe TCD : aHR 0,18 [0,05-0,68])



CONCLUSION / DISCUSSION : Cette étude met en évidence :

- La réduction de la différence de mortalité entre D-R- et R+ grâce à la prophylaxie primaire par LET.
 - La baisse de 79% de la mortalité toute cause grâce à la prophylaxie par Letermovir dans le groupe R+, principalement dans le groupe recevant une greffe de CSH avec déplétion T (TCD) (37.3% des patients)
- Limites de l'étude inhérentes aux études rétrospectives (mais la réalisation d'une étude randomisée sur le long terme semble difficile à mener du fait de l'efficacité et de la sécurité du traitement par LET). L'absence d'effet favorable dans la sous-population ayant reçu un traitement anti-GVH conventionnel implique des études supplémentaires pour déterminer les populations devant effectivement bénéficier de la prophylaxie par Letermovir.

Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial



Nathalie De Castro*, Olivier Marcy*, Corine Chazallon, Eugène Messou, Serge Eholié, Jean-Baptiste N'takpe, Nilesh Bhatt, Celso Khosa, Isabel Timana Massango, Didier Laureillard, Giang Do Chau, Anaïs Domergue, Valdilea Veloso, Rodrigo Escada, Sandra Wagner Cardoso, Constance Delaunay, Xavier Anglaret, Jean-Michel Molina, Beatriz Grinsztejn, for the ANRS 12300 Replate TB2 study group†

(Article résumé par Vincent Guiraud)

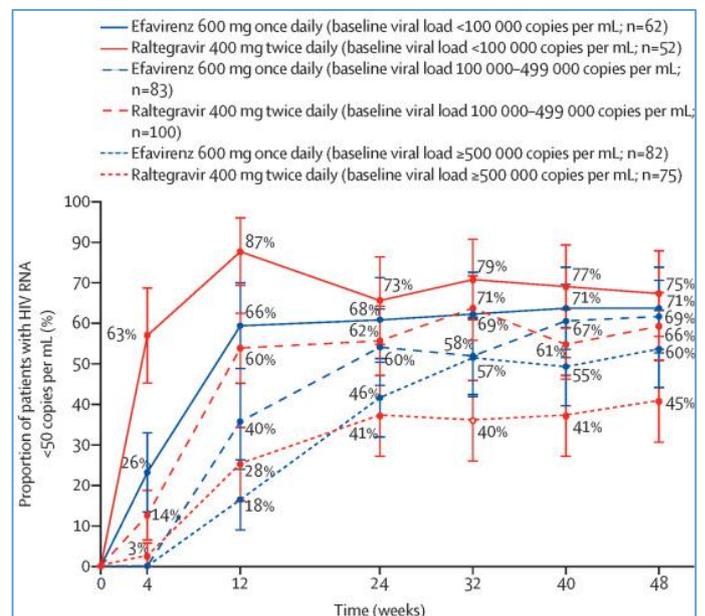
CONTEXTE : La co-infection TB/VIH est fréquente, mais sa prise en charge reste complexe du fait d'interactions médicamenteuses liées à la rifampicine (RIF), conduisant à toujours recommander en première intention d'associer à 2 INRT l'EFVIRENZ (EFV) malgré la tolérance neuro-psychiatrique médiocre de cet ARV. Le RALTEGRAVIR (RAL) présente peu d'interactions médicamenteuses avec la RIF et une meilleure tolérance, le positionnant comme une alternative au schéma conventionnel.

METHODES : Essai randomisé de non infériorité en ouvert multicentriques mené 5 pays (Brésil, Côte d'Ivoire, France, Mozambique, Vietnam). Randomisation stratifiée sur le pays, par blocs de 4 ou 6.

- **Critères d'inclusion** : âge >18 ans, infection VIH prouvée naïve d'ARV, et tuberculose (suspectée cliniquement ou documentée) avec traitement comportant de la RIF depuis moins de 8 semaines.
- **Critères d'exclusion** : Infection VIH-2, TB rifampicine R, méningite tuberculeuse, ALAT > 5N, DFG < 60 ml/min, grossesse en cours.
- **Traitements** : quadrithérapie anti-TB standard, associée à TDF/3TC et RAL 400 mg x2/j ou EFV 600 mg/j.
- **Critères de jugement principal** : proportion de patients indétectables à S48 en ITT (l'arrêt du RAL ou de l'EFV était considéré comme un échec) avec marge de non infériorité pré-spécifiée à -12%.
- **Critères secondaires** : taux de CD4 à S48, proportion d'échecs virologiques, émergence de VIH résistant, nombre d'événement classant SIDA, IRIS, adhérence au traitement (mauvaise si oubli de 5% des pilules...) adhérence au traitement

RESULTATS :

- **Patients** : 460 inclus, dont **hommes 60%**, **Age médian** : 35 ans +/-7, **CD4** : médiane 130/mm³ (IQR 38-239), **CV VIH** : médiane 5.5 log (IQR 5-5.8). **TB** : 70% pulmonaire, 70% documentée. **Co-infection VHB 10%**, **Co-infection VHC 3%**.
- **Critère principal** : Succès virologique 66% efavirenz vs 61% raltegravir, différence -5.2% (IC95% : -14 ; 3.6). **Non infériorité non atteinte en ITT** (Résultat identique en per protocole)
- **Critères secondaires** : élévation des CD4 similaire (+180/mm³). Succès du traitement anti tuberculeux similaire (90%). Adhérence moindre dans le bras RAL (43% vs 27%). Effet indésirable grave et taux d'apparition de résistance aux ARV similaires



CONCLUSION / DISCUSSION : Dans cet essai, la non-infériorité du RAL par rapport à l'EFV n'était pas démontrée chez les patients VIH+ naïfs de traitements avec une co-infection tuberculeuse.

L'échec était lié principalement à une moindre efficacité virologique du RAL pour les patients avec CV > 500 000 copies/ml à l'inclusion (45% succès vs 75% si CV <5 log), et à une moindre adhérence au traitement, probablement lié à une prise biquotidienne (en plus de celle de la thérapie anti TB) et à un nombre de comprimés plus élevés.

Evaluation of Serum Mucorales Polymerase Chain Reaction (PCR) for the Diagnosis of Mucormycoses: The MODIMUCOR Prospective Trial

Laurence Millon,^{1,2} Denis Caillot,³ Ana Berceanu,⁴ Stéphane Bretagne,^{5,6,7} Fanny Lanternier,^{5,7,8} Florent Morio,^{8,10} Valérie Letscher-Bru,¹¹ Frédéric Dalle,^{12,13} Blandine Denis,¹⁴ Alexandre Alano,^{5,6,7,9} David Boutolle,¹⁵ Marie-Elisabeth Bougnoux,^{16,17,9} Françoise Botterel,^{18,19} Taieb Chouaki,^{20,21} Amandine Charbonnier,²² Florence Ader,²³ Damien Dupont,²⁴ Anne-Pauline Bellanger,^{1,2} Steffi Rocchi,^{1,2} Emeline Scherer,^{1,2} Houssein Gbaguidi-Haore,^{2,25} and Raoul Herbrecht^{26,27}

(Article résumé par Charlotte Rabault)

CONTEXTE : Le diagnostic précoce des infections à mucormycoses, nécessaire à l'instauration d'un traitement efficace rapide, est rendu difficile par une présentation clinico-biologique parfois peu spécifique et des performances diagnostiques histologiques et mycologiques limitées par la nécessité d'une expertise, la qualité des prélèvements. Le recours à des techniques non invasives de diagnostic tel que la PCR sanguine permettrait de faciliter ce diagnostic.

OBJECTIFS : Déterminer les performances de la PCR quantitative Mucorales pour le diagnostic précoce et le suivi des infections à mucormycoses.

METHODES : Etude prospective multicentrique dans 9 CHU français du 1/01/2015 au 30/06/2017.

- **Critères d'inclusion** : Tout patient avec suspicion d'infection fongique invasive (IFI) ; Classification à 6 mois en IFI possible, probable ou prouvée selon les critères EORTC/MSGERC 2020.
- **Prélèvement de sérum x2/semaine** pour PCR Mucorale jusqu'à deux prélèvements successifs positifs.
 - PCR spécifique ciblant *Lichtheimia* spp. *Rhizomucor* spp et *Rhizopus* / *Mucor* spp
 - Variabilité inter-laboratoire contrôlée faible.
- **Analyse secondaire** : évaluation de la cinétique de la charge ADN Mucorale sanguine sous traitement : recrutement de cas prouvés/probables supplémentaires hospitalisés durant la même période dans les mêmes hôpitaux (= Cohorte 2 + IFI prouvées/probables de la Cohorte 1).

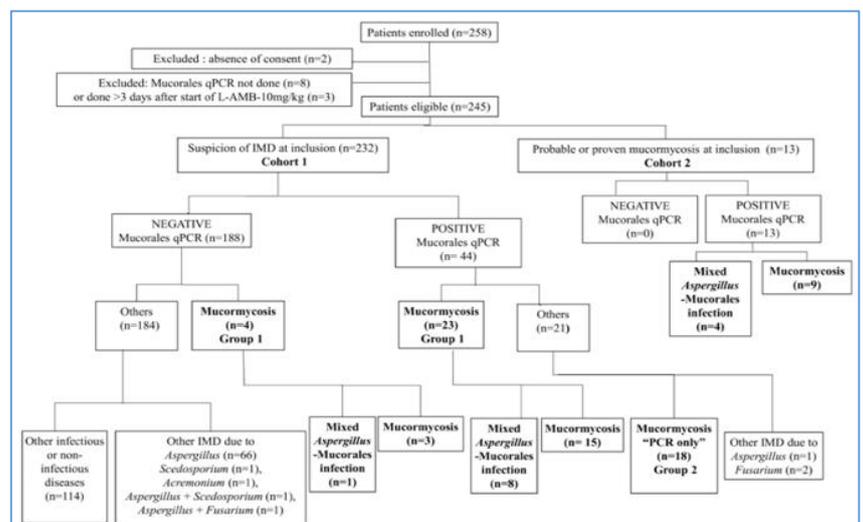
RESULTATS :

Cohorte 1 : 232 patients inclus

- Groupe 1 : infections prouvées/probables : 27 cas (12%) dont 9 avec infection mixte
- Groupe 2 : infections possible sans critère mycologique mais uniquement une PCR positive : 18 cas (8%)

Cohorte 2 : 40 MM prouvées/probables

- PCR positive en moyenne **4 jours** (IQR 0-9) avant le premier résultat histologique ou mycologique
- PCR positive en moyenne **1 jour** (IQR (-2)-6) avant 1^{ère} imagerie
- Patients traité par L-AMB : 21/30 avec négativation de la PCR dans les 4 jours après le début des AF
- Survie à 30 jours (aHR **0,15**, 95%CI 0.03-0.73 ; p = 0.02) et 6 mois (aHR 0,12, 95%CI 0.03-0.40 ; p = 0.001) plus importante dans le sous-groupe ayant une PCR négative dans les 7 jours suivant l'introduction du traitement



CONCLUSION / DISCUSSION : La PCR mucorales sur sérum apparaît comme un outil fiable pour le diagnostic précoce et l'évaluation pronostique, suggérant son intégration dans les critères diagnostiques de l'EORTC/MSGERC pour le diagnostic des infections à Mucormycose. Elle présente également un intérêt en termes de surveillance épidémiologique avec une parfaite concordance dans l'identification des différents genres entre la PCR et les techniques d'identification classiques (même si elle se limite à la détection des 3 principales d'espèces de Mucorales

Cette étude révèle également de nombreuses co-infections avec *Aspergillus*, suggérant la réalisation précoce d'une PCR sanguine Mucorales en cas de non réponse rapide au traitement anti-aspergillaire.

(Article résumé par Hermann Do Rego)

CONTEXTE : Les infections virales à VRS, adénovirus ou *Parainfluenzae* peuvent cause des infections des voies respiratoires basses chez les immunodéprimés, et des cas d'aspergillose invasive secondaire à ces infections ont été rapportés chez les allo-greffés. Le but de l'étude était d'évaluer l'association entre ces infections virales et la survenue d'aspergillose pulmonaire invasive chez les transplantés d'organes solides (TOS).

METHODES : Etude rétrospective monocentrique américaine

- **Critères d'inclusion** : TOS entre Janvier 2011 à décembre 2019 / infection virale respiratoire documentée à PIV, VRS ou à Adénovirus par PCR sur écouvillon nasopharyngé ou LBA
- **Critères d'exclusion** : ATCD de PCR positive au même virus < 6 mois; Culture Aspergillaire respiratoire > 7 jours avant le diagnostic ; Mort 30 jours après le jour de la transplantation.

RESULTATS :

Sur la période d'étude, 2986 patients ont eu une TOS avec une durée médiane de suivi de 43 mois, **221 patients** ont eu une infection respiratoire virale documentée pour **255 épisodes**

- 44% à PIV (113/255), 41% à VRS (104/255), 15 % à Adénovirus (38/255).
- 26 % étaient des pneumonies ; 47 % étaient des infections respiratoires des VAS ; 27 % étaient des infections asymptomatiques.

Culture positive à *Aspergillus spp* chez 17 % (43/255)

- **Classification EORTC 2020** : 3 IA prouvées / 8 infections probables ; 7 infections présumées (ni prouvé ou probable mais traité), let 25 considérées comme colonisation
- Documentation uniquement chez transplantés pulmonaires et intestinales (incidence 5% et 33% respectivement)

Mortalité à 180 jours : 27 % pour ceux ayant eu une infection aspergillaire invasive contre 7% n'en ayant pas eu ($p = 0.007$)

Facteur de risque en multivariée d'avoir une infection aspergillaire invasive pulmonaire (prouvée ou probable)

- Dose cumulée de corticoïdes (140 mg d'équivalent prednisone) dans les 7 jours de l'infection ($p = 0.0001$)
- Pneumonie virale à Adénovirus/VRS/PIV ($p = 0.009$)

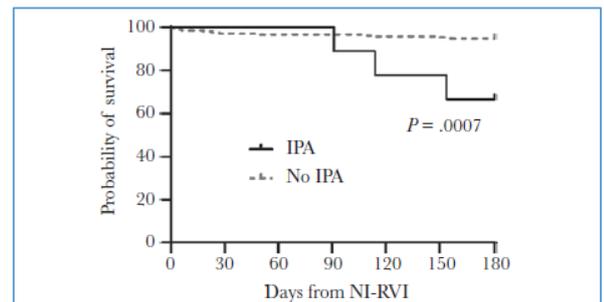


Figure 2. Mortality of patients with noninfluenza respiratory virus infection, stratified by presence or absence of invasive pulmonary aspergillosis. Abbreviations: IPA, invasive pulmonary aspergillosis; NI-RVI, noninfluenza respiratory virus infection.

CONCLUSION / DISCUSSION : Malgré le faible niveau preuve de l'étude, il est raisonnable de penser que la corticothérapie haute dose et les pneumonies virales à Adénovirus, VRS et PIV soient des facteurs de risque de développer une aspergillose invasive pulmonaire dans une population de TOS. D'autres études de meilleures qualités seront à réaliser pour confirmer cette relation de causalité du fait de plusieurs limites

- Etude rétrospective, biais potentiels de confusion et sélection
- Pas de détails sur les co-infections bactérienne ou la prise d'antibiotiques
- Pas d'informations sur la gravité de l'infection, le passage en réanimation ou l'intubation
- Faible incidence des aspergilloses prouvées ou probables (seulement 11 cas)

Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019

Maria Certan,¹ Hannah M. Garcia Garrido,^{1*} Gino Wong,¹ Jarom Heijmans,² Martin P. Grobusch,¹ and Abraham Goorhuis¹

¹Centre of Tropical Medicine and Travel Medicine, Department of Infectious Diseases, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, The Netherlands; and ²Department of Hematology, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, The Netherlands

(Article résumé par Guillaume Thizy)

CONTEXTE : Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) sont une complication infectieuse fréquente et sévère chez les patients d'hématologie. Il existe peu de données récentes concernant l'incidence et les facteurs de risque des PAC dans cette population.

METHODES : Etude cas-témoins nichée dans une cohorte rétrospective

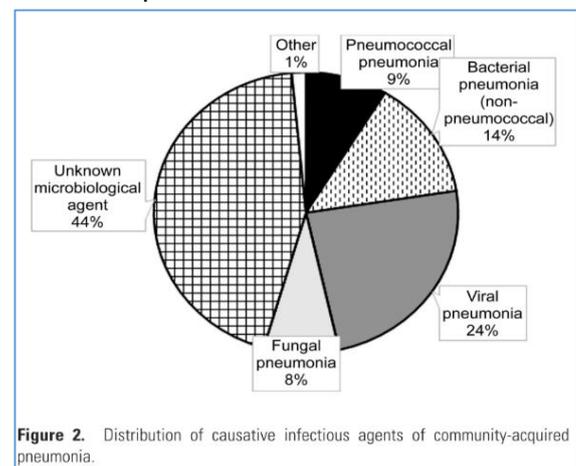
- **Cohorte** : Tous les adultes avec un diagnostic d'hémopathie, pris en charge de 2016 à 2019, dans 2 centres hospitaliers d'Amsterdam.
- **Cas** : Patients avec un diagnostic de PAC, défini par la présence d'anomalies radiologiques associées à des signes cliniques (fièvre, toux, expectorations ou hypoxie) compatibles avec une pneumonie. Exclusion des pneumonies nosocomiales (diagnostic > 48h après l'hospitalisation) et des patients avec un diagnostic alternatif non-infectieux.
- **Témoins** : Patients d'hématologie, matchés par sous-type d'hémopathie, pris en charge durant la même période et sans diagnostic de PAC sur la période d'étude.

RESULTATS : Au total, 275 PAC diagnostiqués durant 6 264 patients-années de suivi. **Le taux d'incidence de PAC était 16 fois plus élevé chez les patients d'hématologie comparé à la population générale de l'hôpital.**

- Les taux d'incidences de PAC les plus élevés étaient observés pour les patients allogreffés (IRR=55.3), autogreffés (IRR = 24.5) et ceux suivis pour une leucémie (LAM IRR = 26.8 ; LAL IRR= 23.2) ou un myélome multiple (IRR=22.7).
- **Le pathogène le plus fréquemment identifié était *S.pneumoniae*** (24 cas), avec un taux d'admission en réanimation plus élevé comparés aux autres pathogènes (35% vs 7.7% ; $p < 0.01$).
- Les infections à pneumocoques (OR=10.24), la BPCO (OR=6.9), la présence d'une neutropénie (OR=4.1) et l'utilisation d'une antibioprofylaxie (OR=2.53) étaient des facteurs prédictifs de PAC sévère.

Dans l'étude cas-témoin, les facteurs de risque de PAC incluaient : le sexe masculin, l'anémie, la lymphopénie, la présence d'une maladie cardiovasculaire, l'insuffisance rénale chronique, l'auto et l'allogreffe, la GvH, un traitement par rituximab dans l'année et un traitement par immunomodulateur (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide, méthotrexate) dans le mois précédant le diagnostic de PAC.

La mortalité toutes causes des patients avec un diagnostic de PAC sur la période d'étude était plus élevée que celle des témoins (OR=6.85).



CONCLUSION / DISCUSSION : Les patients atteints d'hémopathie présentent un risque élevé de PAC avec une importante morbi-mortalité. Le pneumocoque était le principal organisme identifié, et constituait un facteur de risque indépendant de PAC sévère. Dans cette étude, seulement 18% des patients avec une PAC étaient vaccinés contre le pneumocoque, démontrant que la vaccination contre les pathogènes respiratoires comme le pneumocoque devrait être implémentée tôt dans leur prise en charge hématologique.

Limites : Pas de documentation pour 44% des PAC dans cette étude. L'incidence des PAC à pneumocoque était possiblement sous-estimée en raison du faible nombre de tests diagnostiques réalisés (Seulement 10% des patients avec un antigène pneumocoque et 36% avec un ECBC).

- Un nouveau traitement pour les infections à VRS ? Dans cet essai de phase IIa randomisé en double aveugle, l'efficacité de l'EDP-938, un nouvel antiviral qui agit en modulant la protéine N du VRS, était comparé contre placebo chez des patients sains inoculés avec une souche de VRS. L'utilisation d'EDP-938 était associée à une réduction de la charge virale VRS (lavages nasopharyngés) et une atténuation des symptômes.

EDP-938, a Respiratory Syncytial Virus Inhibitor, in a Human Virus Challenge.

Ahmad et al., N Engl J Med, Feb 2022

- Cette article fait le point sur l'incidence des infections fongiques invasives (IFI) chez les patients traités par inhibiteur de kinase (29 molécules suivis) en analysant les bases de données IBM MarketScan Research Databases (>40 millions de patients). La plus forte incidence d'IFI retrouvée chez les patients sous Midostaurin 10.6% (11/104). Concernant l'ibrutinib, l'incidence à 1an d'IFI était de 3% (38/1286) et survenant en médiane 169 [91-272] jours après l'introduction de l'ibrutinib. Les aspergilloses invasives représentaient 37% (14/38) des IFI.

Incidence of Invasive Fungal Infections in Patients Initiating Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors – United States, July 2016- June 2019.

Gold et al., Clin Infect Dis, Dec 2021

- Dans cette étude cas-témoins rétrospective, les auteurs ont étudié la mortalité attribuable des fongémies à *Candida* comparés à des témoins sans fongémie avec facteur de risque de candidémie. La mortalité à J90 des patients avec une hémoculture positive à *Candida* était de 42.4% (vs 17.1% pour les contrôles ; HR 2.12 ; p<0.001), et très importante en cas de candidémie à *C.kruzei* (83%). L'article mettait en avant un risque de mortalité à J90 plus élevée chez les patients à faible risque de candidémie, car moins traités (*Candida* considéré comme contaminant), et insiste sur la nécessité d'une prise en charge agressive des candidémies chez ces patients.

Attributable mortality of *Candida* Bloodstream Infections in the modern Era : A Propensity Score Analysis.

Mazi et al., Clin Infect Dis, Jan 2022

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