

Le RéJIF a lu pour vous (par Reims) :

- ARTICLE 1 résumé par P. DALLA-POZZA
Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation. A Randomized Clinical Trial.
Luyt et al. *JAMA Intern Med*, Dec 2019
- ARTICLE 2 résumé par J. DESTOOP:
Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial.
Cranendonk et al. *Clin Microbiol Infect*, Sept 2019
- ARTICLE 3 résumé par M BERMEJO:
A Multicenter, Longitudinal Cohort Study of Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus-negative People in the United States.
Marr et al. *Clin Infect Dis*, Jan 2020
- ARTICLE 4 résumé par M. PETITHOMME NANROCKI:
Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Consortium.
Donnelly et al. *Clin Infect Dis*, Dec 2019
- ARTICLE 5 résumé par M. MOUTEL:
Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects ?
Abbar et al. *AIDS*, Feb 2020

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

Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation A Randomized Clinical Trial

Charles-Edouard Luyt, MD, PhD¹; Jean-Marie Forel, MD, PhD²; David Hajage, MD, PhD³; et al

JAMA Intern Med. Published online December 16, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.5713

(Article résumé par Paul Dalla-Pozza)

INTRODUCTION : L'herpes simplex virus (HSV) est l'un des Herpesviridae les plus fréquents chez l'immunocompétent. Les réactivations oropharyngées à HSV surviennent dans 20 à 50% des patients sous ventilation mécanique. Les infections broncho-pulmonaires à HSV exposent les patients à une moindre survie dans les études observationnelles et dans une méta-analyse. Cette étude a pour but de déterminer si un traitement préemptif par Aciclovir en intraveineux chez les patients sous ventilation mécanique (VM) atteints d'une réactivation à HSV diminue la durée sous VM.

METHODES : Etude française randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo réalisée dans 16 unités de soins intensifs françaises entre février 2014 et février 2018.

- **Critères d'inclusion** : patients majeurs sous VM depuis 96h avec une durée sous VM prédite de plus de 48h ET un écouvillon oropharyngé + pour HSV.
- **Critères d'exclusion** : utilisation d'un antiviral avec action sur l'HSV au moment de la randomisation, hypersensibilité à l'Aciclovir, infection à HSV ou CMV traitée dans le mois précédent, grossesse ou allaitement, cytopénies, transplantation, traitement immunosuppresseur, infection par le VIH, état moribond, limitations thérapeutiques et réadmission en réanimation durant la même hospitalisation.
- **Randomisation** : ratio de 1:1 et stratifiée sur le site, sur la durée sous VM avant la randomisation (≤ 14 or > 14 jours) et le nombre de défaillances d'organes selon le score SOFA (< 2 or ≥ 2).
- **Intervention** : Aciclovir intraveineux 5mg/kg/8h (adapté à la fonction rénale) pendant 14 jours maximum ou placebo.
- **Critères de jugement** : **Principal** : nombre de jours sans VM à J60. **Secondaires** : mortalité à J60 ; durée sous VM ; survenue d'une broncho-pneumopathie à HSV ou d'une infection active à CMV ; survenue d'une pneumonie / bactériémie / fongémie ; survenue d'un SDRA ; survenue d'un choc septique.
- **Analyses statistiques** : Objectif de diminution de 8 jours sans VM ; Puissance 80% ; risque alpha 5% ; Nombre de sujets nécessaires : 240 patients

RESULTATS : Sur les 1621 patients screenés, 239 ont été randomisés.

- Groupes comparables sauf sur l'IMC (29.3 kg/m² dans le groupe Aciclovir contre 27.2 kg/m² dans le groupe contrôle)
- A J60, le nombre de jours sans VM était de 35 dans le groupe Aciclovir contre 36 dans le groupe témoin (**p=0.17**) → Pas de différence significative sur le CJP.
- A J60, 26 patients (22%) dans le groupe Aciclovir sont décédés contre 39 (33%) dans le groupe contrôle (**IC 95% CI, -0.004 to 0.22; p=0.06**). On note une diminution du risque de décès avec un hazard ratio sur la mortalité à J60 de 0.61 (**IC 95%, 0.37-0.99 ; p=0.047**). A J60, 33 patients (28%) sous Aciclovir étaient soit décédés soit toujours sous VM contre 48 patients (40%) dans le groupe contrôle (p=0.08).
- Il n'y avait pas de différence significative concernant les autres critères de jugements secondaires.
- Les effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes, notamment le nombre d'insuffisance rénale aigüe (3 pour le groupe Aciclovir soit 3% et 2 pour le groupe contrôle soit 2%).

CONCLUSION ET DISCUSSION : Chez des patients sous ventilation mécanique avec une réactivation à HSV, traiter de manière préemptive par Aciclovir ne diminue le nombre de jours sans VM, mais tendance à une diminution de la mortalité (p=0.06)

- Hypothèse initiale H0 de diminuer de 8 jours sans VM surement trop optimiste
- Faible effectif de l'étude (même si nombre de sujets nécessaires atteints)

Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

D.R. Cranendonk^{1,2,*}, B.C. Opmeer³, M.A. van Agtmael⁴, J. Branger⁵, K. Brinkman⁶, A.I.M. Hoepelman⁷, F.N. Lauw⁸, J.J. Oosterheert⁷, A.H. Pijlman⁹, S.U.C. Sankatsing¹⁰, R. Soetekouw¹¹, J. Veenstra¹², P.J. de Vries¹³, J.M. Prins¹, W.J. Wiersinga^{1,2}

(Article résumé par Justin Destoop)

CONTEXTE : Les infections cutanées bactériennes sont des infections fréquentes et sont responsables de nombreuses hospitalisations chaque année. Devant l'augmentation inquiétante des bactéries multi résistantes, l'optimisation de l'antibiothérapie est un enjeu de santé publique. De nombreuses études dans d'autres infections (pulmonaires, urinaires) ont permis une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Faute de données suffisantes dans les infections cutanées sévères, la durée de l'antibiothérapie optimale reste inconnue.

METHODES : Il s'agit d'un essai hollandais multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, de non-infériorité.

- Etaient inclus les patients adultes hospitalisés pour une cellulite sévère et traités par la flucloxacilline 1000mg/6h IV avec un switch à 500 mg/6h PO à l'appréciation du médecin en charge du patient.
- A J5 les participants présentant une amélioration des symptômes ont été randomisés en deux groupes : 6 jours de flucloxacilline par voie orale ou placebo dans un rapport 1:1, stratifié pour le diabète et l'hôpital.
- Le critère de jugement principal était une guérison à J14, sans rechute à J28. Les critères de jugement secondaire comprenaient une guérison modifiée évaluation et taux de rechute au jour 90.

RESULTATS : Entre août 2014 et juin 2017, 151 des 248 participants inclus ont été randomisés.

- La population en intention de traiter était composée de 76 et 73 participants répartis sur 12 et 6 jours d'antibiothérapie (âge moyen de 62 ans, 67% d'hommes, 24% de diabétiques)
- 38/76 (50,0%) et 36/73 (49,3%) ont été guéris dans les groupes de 12 et 6 jours (ARR 0,7, **IC à 95%: -15,0 à 16,3**). Les taux de guérison étaient de 56/76 (73,7%) et 49/73 (67,1%) avec l'évaluation de guérison modifiée (ARR 6,6, IC à 95%: -8,0 à 20,8)
- Les taux de rechute au 90e jour étaient plus élevés dans le groupe de 6 jours (**6% contre 24%, p <0,05**).

LIMITES :

- Ces données ne peuvent pas être généralisé au patient ambulatoire ainsi qu'à une autre antibiothérapie que la flucloxacilline.
- La randomisation à J5 a pu engendré un biais de sélection.
- Relais IV/PO à l'appréciation du praticien en charge du patient a pu influencer le taux de guérison.

CONCLUSION : Étant donné les larges intervalles de confiance, la non infériorité d'un traitement cours n'a pas pu être démontré. Cependant, il existait un plus grand nombre de rechute à J90 dans le groupe à traitement cours. Ces résultats doivent être confirmés dans de futures études.

A Multicenter, Longitudinal Cohort Study of Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus–negative People in the United States

Kieren A. Marr,¹ Yifei Sun,² Andrej Spec,³ Na Lu,¹ Anil Panackal,^{4a} John Bennett,⁴ Peter Pappas,⁵ Darin Ostrander,¹ Kausik Datta,¹ Sean X. Zhang,⁶ and Peter R. Williamson⁴, for the Cryptococcus Infection Network Cohort Study Working Group

¹Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; ²Department of Biostatistics, Columbia University, New York; ³Department of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri; ⁴Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; ⁵Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham; and ⁶Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland

(Article résumé par Messaline Bermejo)

Contexte : La cryptococcose est bien connue chez les patients VIH et moins fréquente depuis l'avènement des antirétroviraux. Mais elle est en augmentation chez les non VIH, notamment en présence d'autres facteurs d'immunosuppression. Elle demeure cependant moins étudiée.

Méthodologie : Etude de cohorte prospective dans 25 centres aux USA ayant lieu entre juillet 2013 et mai 2016. Inclusion de 145 patients non atteints par le VIH et présentant un diagnostic de cryptococcose, avec ou sans atteinte du système nerveux central (SNC). Suivi de 2 ans.

Résultats : Le patient-type était un homme (65,5% d'hommes), caucasien (comme 75% des patients, 17% de Noirs), âgé de 57 ans en moyenne, et non-fumeur (32% de fumeurs).

Un facteur d'exposition était retrouvé dans 79% des cas (BTP, jardinage, travaux fermiers).

Pathologies et traitements associés : transplantations d'organes solides (34%), maladies auto-immunes (16%), hémopathies (12%). Pas de pathologie sous-jacente dans 17,2% des cas.

De plus, 47,6% des patients étaient sous corticothérapie et 41,4% sous chimiothérapie.

Clinique : sur 145 patients, 49% avaient une atteinte du SNC et 64% une atteinte pulmonaire. Parmi tous les patients, il y avait 51% de céphalées, 32,4% de signes neurologiques et 27,6% de fièvre. Dans 30% des cas, le MoCA était < 22 (normal si > 26), témoignant de troubles cognitifs.

Délai diagnostique : dans 23% > 1 mois, plus long si absence de fièvre ou atteinte pulmonaire seule.

Paraclinique : 68 patients avaient un antigène sérique positif sur 113 testés (60,1%, 5 cas de *C. gattii* au total) et ≈ 87% des patients avec une atteinte du SNC avaient un antigène (sérum ou LCR) positif.

Traitement : 86 patients (≈ 60%) ont eu un traitement d'induction à base d'Amphotéricine B (dont bithérapie avec Flucytosine n=63). Le délai moyen de traitement était de 37 semaines en cas d'atteinte du SNC (28 semaines sinon). La plupart des patients avaient un antigène positif ≥ 3 mois après le diagnostic.

Suivi : Le MoCA ne s'est amélioré que chez un patient parmi ceux qui avaient un score initial < 22. La mortalité à 1 an était de 30%, dont le principal facteur de risque était l'âge > 60 ans (mortalité moins élevée en cas de transplantation d'organe solide ou d'hémopathie).

Conclusions :

- Délai diagnostique important et présentation atypique (pas de fièvre)
- ≈ 50% d'atteinte du SNC, avec séquelles neuro-cognitives à long terme
- Exposition environnementale à rechercher, ≈ 20% de patients sans pathologie sous-jacente
- Mortalité + élevée si âge > 60 ans et – élevée si hémopathie ou transplantation
- Titre d'antigène + élevé en cas d'atteinte du SNC et reste élevé plusieurs mois

Population pédiatrique :

- Candidémie : FDR majeur = prématurité, conséquences : épilepsie, hémorragie intraventriculaire et retard développemental, germe = Candida parapsilosis ++
- FDR infection fongique invasive : déficit immunitaire congénital
- Arguments biologiques : CRP élevée, thrombopénie, β D glucane validé dans LCR pour méningoencéphalite, prélèvement urinaire positif a la même valeur qu'une hémoculture positive

Critères radiologiques

- Patient neutropénique : signe du halo, croissant gazeux (tardif et non spécifique)
- Patient non neutropénique : nodule, cavité, pleurésie, verre dépoli, atelectasie, condensation
- Mucormycose pulmonaire = condensation, nodules multiples et pleurésie majoritairement

Antigène aspergillaire

- Validé dans LCR ou plasma
- Argument pour une aspergillose invasive mais pas considérée comme un argument microbiologique / !\ faux négatif si traitement par antifongique en cours

β D glucane

- Aide au diagnostic probable avec un tableau clinique compatible (pathologie hématologique ou soins continus avec certaines atteintes digestives et arguments cliniques pour une infection active)
- Spécificité augmente avec répétition des tests et valeur très supérieure au seuil (de 80 pg/mL)

T2 candida assays

- Détection rapide de candida spp dans le sang, très bonne VPN
- Considéré comme une preuve microbiologique dans certaines études

PCR Aspergillaire

- Validé dans sang, plasma, sérum et LBA, pour dépistage et diagnostic
- Performance similaire aux β D G et Ag aspergillaire, tests actuels standardisés
- Détecte les espèces et la présence d'une résistance au triazole

Diagnostic anatomopathologique :

- Mise en évidence d'éléments fongiques sur une pièce fixée
- PCR et séquençage ADN possible



Pneumocystose

- FDR étendus : CTC 2 semaines dans les 2 mois, anti inflammatoire, anti cancéreux, immunosuppresseurs, CD4 bas
- Critères cliniques peu spécifiques : toux, dyspnée, hypoxie
- Critères radiologiques : verre dépoli bilatéral, pleurésie, petits nodules, condensation
- PCR quantitative en temps réel (LBA, ECBC, lavage buccal) mais \emptyset seuil consensuel
- Si autres IIF exclues et pas de preuve microbiologique, 2 β D Glucanes positifs la rendent probable



Cryptococcose

- Diagnostic posé si : population à haut risque & Ag cryptocoque sérum positif (\emptyset symptôme nécessaire)
- 3 types reconnus: pulmonaire, du SNC ou autre extrapulmonaire (cryptococcose disséminée abandonnée)
- Identification d'espèce intéressante chez non VIH car clinique et réponse au traitement différente entre neoformans et gattii

Mycoses endémiques

- Pathogènes chez immunocompétent et déprimé
- Probable si : exposition géographique + tableau compatible + anticorps anti-coccidiodes sérum ou LCR à 2 reprise ou antigène des espèces Histoplasma ou blastomyces dans tout fluide corporel

Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV: what about anti-HIV effects?

Abbar B¹, Baron M¹, Katlama C², Marcelin AG³, Veyri M⁴, Autran B¹, Guihot A¹, Spano JP⁴.

(Article résumé par Marin Moutel)

CONTEXTE : Le principal écueil au traitement curatif du VIH est la persistance de réservoirs avec de l'ADN du virus intégré au génome des LT CD4 latents. Ces LT CD4 expriment des check-points immuns d'autant plus intensément que le taux d'ADN VIH intégré à la cellule est élevé.

Éliminer le VIH de l'organisme nécessite donc de mobiliser ces cellules (le « shock ») puis de les détruire via les LT CD8 spécifiques du VIH (le « kill »), double-rôle que pourrait remplir les inhibiteurs de checkpoints immuns (ICPi). A ce jour, il n'existe pas de donnée sur la sûreté et la tolérance des ICPI chez les PVVIH tandis que des données contradictoires sont publiées sur les effets des ICPI sur les réservoirs du VIH.

METHODES : Recherche PUBMED le 13 Août 2019 pour identifier toutes les études cliniques étudiant la sûreté, la charge virale (CV) VIH, le nombre des CD4, le réservoir VIH et/ou le comptage des LT CD8 spécifiques du VIH.

- **mots clefs** : HIV nivolumab, HIV pembrolizumab, HIV atezolizumab, HIV durvalumab, HIV avelumab, HIV ipilimumab, HIV anti PD-L1, HIV PD-1 blockade, HIV anti PD-1 and HIV anti CTLA-4
- critères d'inclusion : case-report, série de cas, étude de cohorte ou essai clinique
- critères d'exclusion : P-non-VVIH, étude n'évaluant pas les ICPI, étude pré-clinique et review.

AU TOTAL : 31 études prospectives et rétrospectives incluses dont 19 case-report, 9 séries de cas, 3 essais cliniques. 176 participants au total, dont 30 sans cancer associé. 71% anti-PD1, 17,6% anti CTLA-4, 5,1% anti PD-L1 et 6,3 % thérapies combinées.

RESULTATS :

1/ Sûreté (165 patients) :

- 26 effets indésirables sévères chez 20/165 patients dont : 6 pneumopathies infectieuses, 1 neurosyphilis, Pas d'IRIS, pas d'hépatites chez le co-VHC/VHB
- 1 maladie de Castleman, 3 colites, 2 hépatites, 4 anémies, 2 neutropénies, 2 lymphopénies

2/ Effets sur la charge virale et le nombre de CD4 (117 patients) :

- **Charge virale** (seuil : 50 copies) **stable chez 91,9%**, augmentation précoce chez 5,8% et baisse chez 2,3%
- **Nombre de CD4** (seuil : 200 CD4/mm³) **stable chez 60,7%**, augmentation chez 24,6% et baisse chez 14,7%

3/ Effets sur les réservoirs du VIH :

- **ADN VIH du réservoir (13 patients) : diminution chez 2/13 patients**
- **LT CD8 spécifique du VIH (9 patients) : augmentation chez 4/9 patients** dont 1 seul (sur 9) avec élévation transitoire de la CV suivie d'une augmentation des T CD8 spécifiques du VIH puis d'une décroissance de l'ADN VIH du réservoir.

LIMITES :

- Assemblage d'études très différentes (pro/retrospectif, cas cliniques/essais cliniques...)
- Dosage de l'ADN VIH du réservoir sur sang périphérique débattu et non standardisé. Idem pour les LT CD8.
- L'étude du réservoir sur 9 patients ayant également un cancer, l'hypothèse d'une altération de l'effet des ICP sur les réservoirs du VIH en raison du cancer ne peut être éliminée.

CONCLUSION

- Données de sûreté rassurantes et comparables avec les patients non vivant avec le VIH.
- CV et nombre de CD4 globalement stable sous ICPI.
- Effets décevants sur l'activation des LT CD8 et sur les réservoirs du VIH (1/9 avec réponse intéressante).

➔ **L'utilisation des ICPI seuls dans une stratégie d'éradication des réservoirs du VIH apparaît insuffisante et devra être combiné à d'autres approches.**

Ouverture : Un dosage des check-points immuns avant initiation des ICPI pourrait être intéressante, la restauration immunitaire sous ARV pourrait induire une diminution de l'expression des check-points immuns chez les lymphocytes spécifiques du VIH qui limiterait la réponse aux ICPI.

- Des schémas de vaccination alternatifs chez les non-répondeurs à la vaccination anti-VHB : Fendrix ou HBVaxPro-40 sont à privilégier

Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial.

Raven et al., Lancet Infect Dis, Jan 2020

- Une étude fondamentale passionnante qui décortique un nouveau mécanisme de résistance des moustiques aux antipaludéens !

A sensory appendage protein protects malaria vectors from pyrethroids.

Ingham et al., Nature, Dec 2019

- Les traitements courts (4 mois) avec fluorquinolones pour les TB multi-sensibles à éviter : plus de rechutes et davantage d'effets secondaires

Shortened treatment regimens versus the standard regimen for drug-sensitive pulmonary tuberculosis.

Grace et al., Cochrane Database Syst Rev, Dec 2019

- Après les allogreffés de CSH, des données prometteuses sur l'efficacité d'un nouveau vaccin contre le zona chez les transplantés rénaux

Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial.

Vink & al., Clin Infect Dis, Jan 2020

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