

Le RéJIF a lu pour vous (par **Angers**)

- **ARTICLE 1** résumé par C.DECLERCK
Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study ?
Babiker et al. *Lancet Infect Dis*, Janv 2020
- **ARTICLE 2** résumé par J.REQUIN
Outcomes in previously healthy cryptococcal meningoencephalitis patients treated with pulse-taper corticosteroids for post-infectious inflammatory syndrome. Anjum et al. *Clin Infect Dis*, Dec 2020
- **ARTICLE 3** résumé par J.PEHLIVAN
Risk-stratified management to remove low-risk penicillin allergy labels in the ICU. Stone et al. *Am J Respir Crit Care Med*, Jun 2020
- **ARTICLE 4** résumé par P.DANNEELS
Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. Chamat-Hedemand et al. *Circulation*, Aug 2020
- **ARTICLE 5** résumé par R.GARDIC
Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study.
Kuehl et al. *Lancet Infect Dis*, Dec 2020
- **ARTICLES 6 & 7** résumé par R.DHERSIN
Association of infections and use of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection.
Dong et al. *JAMA Int Med*, Sept 2020
Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection.
Gopalakrishna et al. *JAMA Int Med*, Sept 2020

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

Effectiveness of adjunctive clindamycin in β -lactam antibiotic-treated patients with invasive β -haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study

Ahmed Babiker, Xiaobai Li, Yi Ling Lai, Jeffrey R Strich, Sarah Warner, Sadia Sarzynski, John P Dekker, Robert L Danner, Sameer S Kadri

(Article résumé par Charles Declerck)

CONTEXTE : La mortalité des infections invasives à streptocoques β -hémolytique (streptocoques groupe A vs groupe B, C et G) est importante (jusqu'à 59% en cas de choc toxique streptococcique). La clindamycine a une efficacité *in vitro* sur ces infections (action anti-toxinique), mais les études cliniques sur son utilisation ont des résultats contradictoires . L'objectif de cette étude est de décrire l'utilisation de la clindamycine en association aux β -lactamines et à évaluer son impact sur la mortalité hospitalière chez les patients avec une infection invasive à streptocoque β -hémolytique du groupe A (iGAS) ou non lié au groupe A ou B (iNABS).

METHODES : Étude rétrospective multicentrique incluant, à partir des données d'une base de données informatiques regroupant 233 hôpitaux américains tous les patients entre 2000 et 2015 avec

- Prélèvement (en dehors écouvillons nasaux et rectaux) positif à un Streptocoque β -hémolytique
- Antibiothérapie par β -lactamine avec ou sans clindamycine dans les +/- 3 jours après le résultat positif (Critère d'exclusion : infections à streptocoque du groupe B, prélèvements avec culture polymicrobienne, résistance à la clindamycine sur l'antibiogramme, patients ayant reçu du linézolide)

Les patients ont été séparés en 2 cohortes (iGAS vs iNABS) et appariés par score de propension et rapport (1:2) entre les patients ayant reçu la clindamycine ou non selon les critères suivants : caractère prouvé de l'infection invasive, choc avec amines vasopressives, passage en unité de soins intensifs

Le critère de jugement principal était la mortalité intra-hospitalière dans les 2 sous-cohortes iGAS et iNABS. attente de l'identification.

RESULTATS : Inclusion de 1956 patients de 118 hôpitaux (1079 avec iGAS et 877 avec iNABS) dont 459 ont reçu de la clindamycine (343 avec iGAS et 116 avec iNABS). La proportion de patients ayant reçu la clindamycine était plus grande en cas d'infection iGAS ou d'une fasciite nécrosante. L'utilisation de la clindamycine était associée à :

- Diminution de la mortalité non significative dans la cohorte iGAS non appariée non ajustée mais significative dans la cohorte iGAS appariée ajustée (**OR 0,44 [95% CI 0,23-0,81] p=0,011**).
- Augmentation significative de la mortalité dans la cohorte iNABS non appariée non ajustée mais non significative dans la cohorte iNABS appariée ajustée (**OR 2,60 [95% CI 0,94-7,52] p=0,067**).

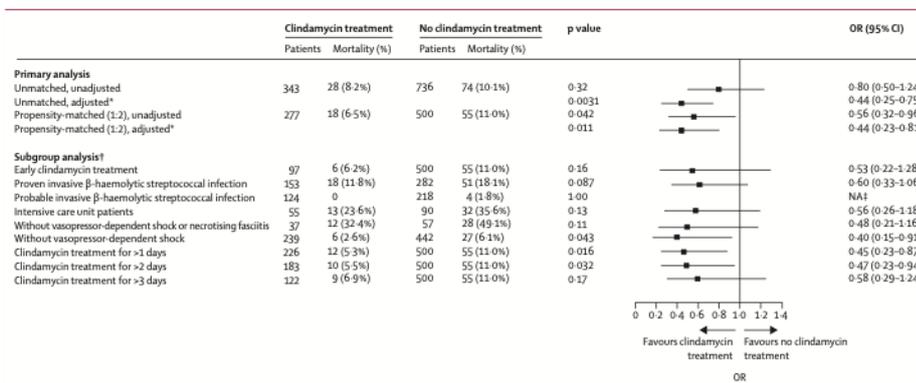


Figure 4: OR of in-hospital mortality in patients with invasive group A β -haemolytic streptococcal infection treated with versus without adjunctive clindamycin

CONCLUSION : L'utilisation de la clindamycine en association aux β -lactamines apparait bénéfique dans le traitement des infections à streptocoque β -hémolytique du groupe A, même dans les formes sans signes de gravité. Elle apparait au contraire néfaste dans les infections iNABS, surtout lors de la présence de signes de gravité. Une des possibles explications à cette différence serait une résistance à la clindamycine plus importante dans les infections iNABS, les auteurs n'ayant pas les données de résistance pour tous les prélèvements, ce qui constitue une des limites de cette étude. Les autres limites sont la possible persistance de facteurs de confusion malgré l'appariement avec le score de propension et le caractère rétrospectif de l'étude avec de possibles données manquantes dans la base de données.

Les formes avec signes de gravité étant le plus souvent causées par les infections iGAS, la balance bénéfice-risque serait plutôt en faveur de l'utilisation de la clindamycine en attente de l'identification.

Outcomes in Previously Healthy Cryptococcal Meningoencephalitis Patients treated with Pulse – Taper Corticosteroids for Post-infectious Inflammatory Syndrome

(Article résumé par Jim Requin)

CONTEXTE : Le « Post-infectious inflammatory response syndrome » (PIIRS) a été décrit pour la première fois en 2015. Il concerne les patients non-immunodéprimés atteints d'une cryptococcose neuroméningée (CM) dont l'état neurologique ne s'améliore pas ou se dégrade malgré un traitement par Amphotéricine B et la stérilisation du LCS. La physiopathologie présumée est une atteinte inflammatoire du SNC secondaire à une hyperactivation lymphocytaire Th1 et à un défaut de clairance des débris fongiques (en lien avec l'activation d'un phénotype « alternatif » de macrophages M2 versus M1 classiquement). La prise en charge repose le plus souvent sur les corticostéroïdes avec quelques succès thérapeutiques rapportés.

METHODES : Étude américaine prospective observationnelle monocentrique ayant inclus entre 03/2015 et 03/2020 les patients âgés de plus de 15 ans non immunodéprimés répondant aux critères suivants

- CM confirmée par culture de LCS positive à *Cryptococcus sp*
- 1^{ère} ligne thérapeutique par Amphotéricine B + Flucytosine avec relais par FLUCONAZOLE
- PIIRS défini par : stérilisation du LCS associé à 1 critère majeur + 1 critère secondaire parmi les suivants :
 - ✓ Critères majeurs : état neurologique/cognitif non amélioré ou se détériorant / déficit ophtalmologique non réfractif / déficit d'audition
 - ✓ Critères secondaires non détaillés (paramètres biochimiques, immunophénotypiques et cytokiniques du LCS)

Les patients inclus recevaient une corticothérapie (CTC) selon le schéma suivant : bolus de méthylprednisolone 1g/j pendant une semaine / relais prednisone orale 1mg/kg/j pendant un mois / décroissance par pallier de 5mg/mois selon l'évolution clinique et les contrôles IRM (avec poursuite FLUCONAZOLE et prophylaxie par BACTRIM 2 fois par semaine).

L'état neurologique/cognitif des patients était apprécié par les critères suivants : Montreal Cognitive Assessment (MOCA), échelle de Karnofsky, IRM cérébrale, analyse de LCR +/- évaluation ORL.

RESULTATS : 15 patients dont 12 hommes d'un âge médian de 51 ans (39-62) ont été inclus. La CTC a été débutée après une médiane de 6 semaines de traitement antifongique (IQR 3-9 semaines) et 3 avaient déjà une dérivation ventriculaire en place pour hydrocéphalie. Une amélioration sous CTC a été observée sur

- Echelle de Karnofsky (+20%, p=0.0001) et de MOCA (+ 9 points en médiane, p=0.0002)
- Atteinte oculaire (pour les 11 patients atteints dont 8 avec un œdème papillaire) et auditive (5 patients atteints sur 7)
- Imagerie : régression des images à l'IRM chez 11 des 14 patients avec une atteinte initiale

Tous les paramètres analysés dans le LCS montraient également une diminution des marqueurs d'inflammation et d'activation des leucocytes après CTC. 6 patients présentaient une augmentation de la pression d'ouverture du LCR, dont 4 ont développé une HTIC nécessitant une DVE

A la date d'écriture de l'article, 9 patients avaient fini la décroissance de CTC, 5 étaient toujours en cours de décroissance et 1 décédé d'une embolie pulmonaire. Chez 3 patients, de nouvelles « poussées de PIIRS » ont nécessité une majoration temporaire des CTC d'entretien qui s'est avérée efficace.

Les effets indésirables observés associés à la CTC étaient la prise de poids de plus de 6Kg (N=7), la survenue de cataracte (N=4), d'un diabète (N=3), d'une hypertension oculaire (N=2), d'une ostéopénie (N=2), ou d'une décompensation psychiatrique (N=1).

DISCUSSION : Cette série de cas de PIIRS post-CM est la plus grande à ce jour et semble montrer l'efficacité d'une CTC initiée par de forts bolus intraveineux sans complications notables, à l'exclusion de celles attendues par la CTC. La rareté du diagnostic permet difficilement d'envisager des études randomisées à l'avenir. Cependant, bien que non décrit ici, l'élévation de l'IL-6 ou du CD-25 soluble dans le LCR en cas de PIIRS, laisse entrevoir l'essai de thérapies plus ciblées à visée d'épargne cortisonique.

(Article résumé par Jonathan Pehlivan)

CONTEXTE : Entre 8 et 15% de la population américaine est étiquetée allergique à la pénicilline, alors que moins de 5 % est vérifié par des tests allergologiques. Une allergie supposée a un impact négatif sur les soins à plusieurs niveaux : utilisation accrue de molécules à spectre plus large, délai allongé d'introduction d'une antibiothérapie, risque majoré d'infections de sites opératoires, d'infections à *Clostridioides difficile*, de colonisation à SARM ou ERV. En réanimation, l'antibiothérapie précoce est souvent nécessaire du fait de comorbidités sévères ou d'immunodépression. L'objectif de l'étude était de déterminer si les patients de réanimation dont l'histoire évoquait un faible risque d'allergie à la pénicilline pouvaient recevoir une dose d'amoxicilline afin d'écartier l'allergie supposée.

METHODES

1/ Développement d'un outil de stratification du risque allergique dans une cohorte de 318 patients d'allergologie inclus de 2014 à 2018 (recueil de l'anamnèse / tests cutanés / challenge oral par 250 mg d'amoxicilline / surveillance 90 minutes et à 24 heures). Les patients étaient catégorisés en 3 groupes selon le niveau de risque (important, modéré à important ou faible) et la VPN à partir des tests réalisés comparés au risque allergique.

2/ Validation de l'outil dans une cohorte de patients de réanimation admis entre le 31/03/19 et le 31/10/19, stables hémodynamiquement et capables de décrire l'anamnèse. Ceux dont le risque était supposé faible bénéficiaient d'un challenge oral de 250 mg d'amoxicilline avec observation d'une heure. En l'absence de symptômes, l'allergie à la pénicilline était retirée du dossier.

RESULTATS :

1/ Validation du modèle : parmi les 318 patients en allergologie, 195 (61%) étaient identifiés à faible risque, avec une VPN de 99 % (95% IC 96-100%). Parmi les patients à faible risque ayant accepté un challenge oral, 184/184 (100%) étaient asymptomatiques et n'étaient plus considérés allergiques.

2/ En réanimation : sur la période de 7 mois, 216/1859 (11.6%) étaient étiquetés allergiques. 114/216 (53%) étaient éligibles à l'évaluation. 68/114 (60%) avaient un faible risque et 54/68 (79%) ont accepté l'amoxicilline, parmi lesquels 54/54 (100%) n'ont pas eu de symptômes immédiats ou retardés.

Plusieurs patients avaient une indication d'antibiothérapie et ont été traités par pénicillines (14/54, 31%) ou céphalosporines (24/54, 44%) durant le même séjour ou plus tardivement, sans réaction allergique. Un total de 23 traitements par pénicilline et 37 par céphalosporines ont été donnés dans les 30 jours suivants. Sur la période de 7 mois, seulement un patient a été étiqueté de nouveau allergique (vomissements et diarrhée sous amoxicilline-clavulanate).

CONCLUSION : Un diagnostic erroné d'allergie à la pénicilline impacte fortement la prise en charge du patient. Ces résultats démontrent l'efficacité d'un challenge oral direct par amoxicilline chez des patients de réanimation à faible risque allergique. L'utilisation de tests cutanés chez des patients à faible risque allergique pourrait être inutile, avec un risque de faux négatif en réanimation. Cette étude suggère également qu'une désensibilisation n'est peut-être pas nécessaire chez les patients à faible risque.

Limites : patients stables et dans un environnement très contrôlé, non extrapolable à l'ensemble des services. Dans cette étude, l'urticaire récent (> 5ans) et le rash cutané ont été utilisés comme à faible risque alors qu'ils sont plutôt considérés à risque modéré.

Higher Risk History		Low Risk History
Highest Risk: Severe Delayed Symptoms at any point in the past:	Moderate to High Risk: Anaphylaxis, especially in the last 5 years:	
<ul style="list-style-type: none"> • Mouth or Eye Ulcerations • Skin or mucosal sloughing or blistering • Serum sickness • Immune mediated kidney Injury • Immune mediated liver Injury • Stevens-Johnson Syndrome (SJS) • Toxic epidermal necrolysis (TEN) • Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) • Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) • Febrile skin rash without a better explanation 	<p>After administration of the first dose of a new treatment course with a penicillin, patient developed any of the following severe symptoms within one hour, up to 6 hours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disseminated Hives/ Urticaria/Flushing/Pruritis • Angioedema/Swelling of Face/Throat • Shortness of Breath, Wheezing, Coughing • Shock • Weak Pulse • Loss of Consciousness/ Confusion • Severe Gastrointestinal Symptoms (Diarrhea, Vomiting) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria only, >5 years have passed • Self-limited cutaneous rash at any point • Gastrointestinal symptoms only • Remote childhood reaction with limited details • Family history of penicillin allergy only • Avoidant from fear of allergy only • Known tolerance of a penicillin since the original reaction occurred • Other symptoms, non-allergy

(Article résumé par Pierre Danneels)

CONTEXTE : Des données estiment qu'environ 7% des bactériémies monobactérienne à *Streptococcus sp.* (BMS) sont associées à une endocardite infectieuse (EI). Pour autant le genre *Streptococcus* représente un groupe hétérogène composé de plus de 50 espèces dont certaines sont plus à risque d'EI. Les critères de Duke considèrent d'ailleurs comme critère majeur d'EI des hémocultures positives à streptocoque des groupes *bovis* et *viridans*. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des endocardites associées aux BMS selon l'espèce.

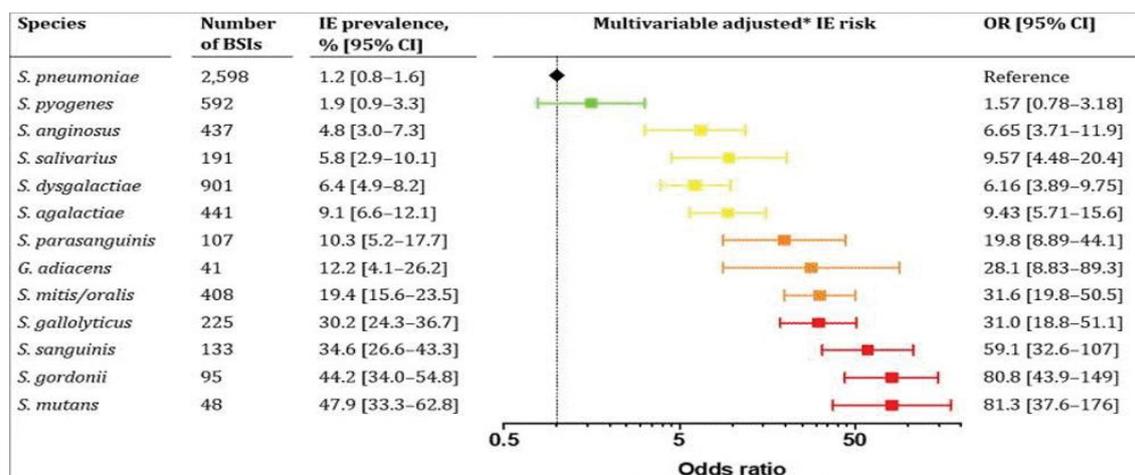
METHODES : Etude rétrospective multicentrique entre 2008 et 2017 dans la région de Copenhague, à partir des bases de données nationales danoises portant sur toutes les hospitalisations.

- Inclusions de toutes les BMS chez des patients ayant reçu au moins 2 semaines d'antibiothérapie IV pour limiter le biais des EI diagnostiquées par excès.
- Classement des espèces en 8 groupes sur la base de séquençage de l'ARN 16S : Mitis, *S. pneumoniae* (apparenté aux Mitis mais formant un groupe à lui seul), Salivarius, Anginosus, Mutans, Pyogenes, Bovis et « autres » incluant les streptocoques déficients nutritionnels-NVS (*Abiotrophia* et *Granulicatella*). Basé sur la prévalence des EI, les espèces étaient répertoriées à bas risque (<3%), à risque modéré (3-10%), à haut risque (10-30%) ou à très haut risque (>30%) d'EI.

RESULTATS : 6506 BMS ont été incluses correspondant à 6224 patients (236 avec > 1 BMS).

L'âge moyen était 68,1 ans, il y avait 52% d'homme. *S. pyogenes* avait la moyenne d'âge la plus basse et *S. gallolyticus* la plus élevée. La prévalence totale d'EI dans la cohorte était de 7.1% (âge moyen 69 ans et 66% d'hommes). Au sein des groupes de streptocoques, la fréquence des EI pouvait varier de manière importante comme dans le groupe Mitis allant de 0% à 44% (moyenne 24%), ou dans le groupe Bovis de 0 à 30% (moyenne 27%). La mortalité à 1 an dans le groupe EI était de 23%, maximale pour *S. dysgalactiae* (29%) et minimale pour *S. gallolyticus* (13%).

La figure représente les différentes prévalences d'EI selon l'espèce et le risque d'EI ajusté en multivariée à l'âge, le sexe et les facteurs de risque d'EI (valvulopathie, matériel intracardiaque, antécédent d'EI et >3 hémocultures positives) en prenant *S. pneumoniae* comme référence.



CONCLUSION : Le risque d'endocardite est donc dépendant de l'espèce de *Streptococcus* avec certaines considérées à très haut risque. Il semble y avoir une relation inversement proportionnelle entre le risque d'EI et à la fréquence des espèces responsables de bactériémie. Les différences observées au sein des groupes de streptocoques invitent à estimer le risque d'EI plutôt à l'échelle de l'espèce. Les limites de l'étude sont l'utilisation de registres basés sur du codage, l'absence d'information notamment sur l'imagerie cardiaque et la limitation géographique de l'étude.

Richard Kuehl, Laura Morata, Christian Boeing, Isaac Subirana, Harald Seifert, Siegbert Rieg, Winfried V Kern, Hong Bin Kim, Eu Suk Kim, Chun-Hsing Liao, Robert Tilley, Luis Eduardo Lopez-Cortés, Martin J Llewellyn, Vance G Fowler, Guy Thwaites, José Miguel Cisneros, Matt Scarborough, Emmanuel Nsutebu, Mercedes Gurgui Ferrer, José L Pérez, Gavin Barlow, Susan Hopkins, Hugo Guillermo Ternavasio-de la Vega, M Estée Török, Peter Wilson, Achim J Kaasch, Alex Soriano, on behalf of the International *Staphylococcus aureus* collaboration study group and the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis*

(Article résumé par Raphaël Gardic)

CONTEXTE : *Staphylococcus aureus* est le germe le plus fréquemment impliqué dans les bactériémies persistantes. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la persistance d'une bactériémie et l'augmentation de mortalité, l'apparition de foyers secondaires et les rechutes. Cependant, la définition d'une bactériémie persistante à *S. aureus* n'est pas uniforme ce qui rend les études difficilement comparables. L'objectif de cette étude est de tenter de définir une durée de bactériémie cliniquement pertinente en fonction des complications associées.

METHODES : Etude européenne prospective observationnelle multicentrique, de janvier 2013 à avril 2015 ayant inclus les patients hospitalisés, âgés de plus de 18 avec une bactériémie à *S. aureus*, définie par au moins une HC positive (étaient exclus ceux perdus de vue avant J30, n'ayant pas d'hémocultures de contrôle et ceux ayant une initiation de l'antibiothérapie plus de 3 jours après la 1^{ère} HC positive). Les durées de bactériémie étaient définies par rapport à l'initiation d'une antibiothérapie efficace et réparties en plusieurs catégories : 1 jour, 2-4 jours, 5-7 jours et plus de 7 jours.

Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à 30 jours, la mortalité intra-hospitalière et l'apparition d'un foyer secondaire.

RESULTATS : 1585 patients étaient éligibles et 987 ont été inclus (âge médian 65 ans, 63% d'hommes).

La durée médiane de bactériémie était de 3 jours. Les patients bactériémiques plus de 24 heures avaient à l'admission un index de comorbidité Charlson, une CRP et un score SOFA plus élevés ainsi qu'un plus grand délai entre les premiers symptômes et la réalisation d'hémocultures.

La mortalité globale à 90 jours était de 28%. Elle était de 22% pour une bactériémie ≤ 24 heures, 39% pour l'intervalle de 2-4 jours et 43% pour l'intervalle de 5-7 jours. Le seuil de 2 jours (≥ 24 h) avait le Hazard Ratio associé à la mortalité le plus important (HR ajusté : 1,93 [1,51 ; 2,46] p < 0,0001).

On observait une augmentation progressive de la mortalité jusqu'au 4^{ème} jour de bactériémie, suivie d'un plateau.

Les localisations secondaires emboliques étaient retrouvées chez 13% des patients bactériémiques ≥ 2 jours, contre 6% des patients avec ≤ 24 heures de bactériémie.

DISCUSSION : Cette large étude propose donc de définir une bactériémie prolongée à *S. aureus* comme étant supérieure à 2 jours sous antibiothérapie adaptée, la plus grande augmentation du risque de mortalité étant également constatée à 2 jours. Les auteurs mettent ainsi en avant l'intérêt potentiel d'hémocultures de contrôle plus précoces, dès 24 heures, pour identifier les patients à risque.

Limites : absence d'hémocultures quotidiennes permettant de connaître la durée exacte de la bactériémie, pas de données sur l'antibiothérapie afin d'en évaluer son impact. Résultats non applicables dans une population avec prévalence élevée de SARM.

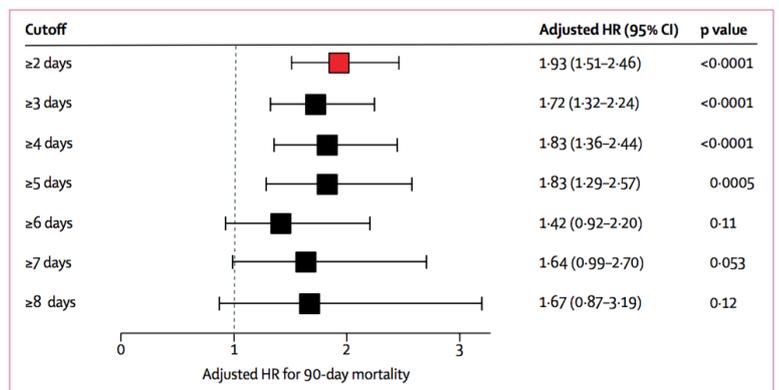


Figure 4: Comparison of adjusted HR for 90 day-mortality with different cutoffs for persistent bacteraemia. Data are based on the model presented in figure 3B. The red box indicates the proposed cutoff. HR=hazard ratio.

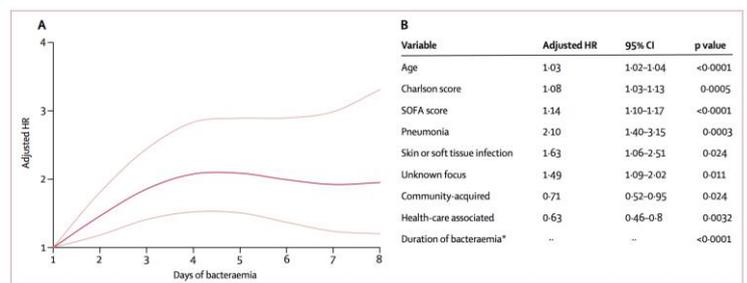


Figure 3: Adjusted hazard ratio for 90-day mortality with increasing duration of bacteraemia. (A) Reference day 1. (B) Calculated from the corresponding time-dependent Cox regression model taking days as individual splines. Faint lines represent 95% CI. HR=hazard ratio. SOFA=sequential organ failure assessment. *Duration of bacteraemia is calculated as a non-linear effect.

Association of Infections and Use of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection

Yaa-Hui Dong, PhD; Chia-Hsueh Chang, MD, ScD; Jiun-Ling Wang, MD; Li-Chiu Wu, MS; Jou-Wei Lin, MD, PhD; Sengwee Toh, ScD

Association of Fluoroquinolones With the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection

Chandrasekar Gopalakrishnan, MD, MPH; Katsiaryna Bykov, PharmD, ScD; Michael A. Fischer, MD, MS; John G. Connolly, ScD; Joshua J. Gagne, PharmD, ScD; Michael Fralick, MD, PhD

(Article résumé par Robin Dhersin)

CONTEXTE : Les fluoroquinolones (FQ) sont suspectées depuis plusieurs années de majorer le risque de survenue d'anévrisme aortique (AA) et de dissection aortique (DA). Ce risque est basé sur les données d'études observationnelles et de séries de cas, et a conduit entre autres la FDA, l'EMA et l'ANSM à publier des alertes de pharmacovigilance. Néanmoins, ces études souffrent de plusieurs biais, en particulier de l'absence d'ajustement sur l'indication du traitement (comparaison FQ vs. patients non infectés). Ces 2 larges études publiées dans l'édition de décembre de *JAMA Internal medicine* visent à préciser le lien entre l'utilisation de FQ et la survenue de ces anomalies vasculaires

METHODES :

Dong et al. : Etude **cas-témoins issue d'une cohorte populationnelle** de 23 millions d'adultes issus de la base de données de l'assurance maladie taiwanaise (à l'exclusion des patients présentant une prédisposition congénitale et un historique d'AA/DA)

- Cas = Patients pris en charge pour un AA et une DA
- Sélection de 10 témoins par cas appariés sur l'âge, le sexe et la durée de suivi.

Identification des infections pouvant être une indication à des FQ et des antibiotiques reçus dans les 60 jours précédant l'événement.

- Calcul d'OR pour l'association entre infection et AA/DA par régression logistique avec ajustement sur les facteurs d'appariement, sur le tabac, les comorbidités, les infections, l'utilisation d'antibiotiques.
- Parmi les cas ayant présenté une infection : calcul d'OR pour l'association entre utilisation de FQ et AA/DA versus une association pénicilline A + inhibiteur / céphalosporine

Gopalakrishna et al. : **Etude de 2 cohortes distinctes** (une cohorte pneumopathies et une cohorte infections) issues d'une base de données d'assurance privée américaine (IBM MarketScan). Au sein de chaque cohorte constitution d'un groupe FQ et d'un groupe de comparaison (azithromycine dans la cohorte pneumopathies, cotrimoxazole dans la cohorte infections urinaires) par score de propension incluant 85 potentiels facteurs de confusion.

- Critères d'inclusion: Âge > 50 ans, antibiothérapie débutée dans les 3 jours du diagnostic
- Critères d'exclusion : **patients avec antécédent d'AA/DA**, des patients hospitalisés dans les 6 mois ou ayant reçu d'autres antibiotiques.

Le critère de jugement principal était l'hospitalisation avec un diagnostic d'AA/DA dans les 60 jours à partir de l'initiation de l'antibiothérapie (calcul de HR par modèle de Cox)

RESULTATS :

Dong et al. : Identification de **28 948 cas et 289 480 témoins** : 71,4% d'hommes, âge moyen 67,4 ans.

En analyse multivariée

- **Association significative entre infection et survenue d'AA/DA (OR 1,66-1,81)** : observée pour tous les types d'infection mais en particulier pour
 - **Infections intra-abdominales** (OR 2,45-3,65)
 - **Septicémie** (OR 2,63-3,78)
- **Pas d'association retrouvée entre utilisation de FQ et AA/DA** comparativement à l'utilisation d'une association pénicilline A + inhibiteur ou céphalosporine.

Gopalakrishna et al. :

Cohorte pneumopathies : **388 259 patients** répondant aux critères d'inclusion sur 27 407 199 analysés.

- Après appariement **139 772 patients inclus dans chaque groupe** : 46,4% d'hommes, âge moyen 63,7 ans ; FQ la plus utilisée = Levofloxacine (73%)
- **Fréquence significativement plus élevée de survenue d'AA/DA dans le groupe FQ** que dans le groupe azithromycine : **incidence 0,03% vs. 0,01%, HR 1,36-4,86.**
- Les AA constituent 83% des cas et l'association y est la plus claire : HR 1,35-5,68 contre un HR à 0,48-7,68 pour les DA (mais nombre d'événement très faible).

Cohorte infections urinaires : 1 762 364 patients répondant aux critères d'inclusion sur 20 443 671 analysés.

- Après appariement **474 182 patient inclus dans chaque groupe** : 13,1% d'hommes, âge moyen 62,1 ans ; FQ la plus utilisée = Ciprofloxacine (85%)
- **Pas de différence significative entre le groupe FQ et le groupe cotrimoxazole** : **incidence < 0,01%** dans les deux groupes, **HR 0,62-1,57.**

DISCUSSION :

- L'étude de Dong *et al.* met en évidence que le lien observé entre traitement par FQ et AA/DA est au moins en partie liée au facteur de confusion constitué par l'infection initiale. Toutes les infections constituant une indication à un traitement par FQ sont indépendamment associées au risque d'AA et de DA. Aucun lien n'est mis en évidence entre FQ et AA/DA après ajustement.
- L'étude de Gopalakrishna *et al.* montre au contraire une association entre traitement pas FQ dans les pneumopathies et survenue d'AA/DA avec un HR à 2,57 (1,36-4,86) par rapport à un traitement par azithromycine, mais un risque absolu restant faible (0,03%). Cette association n'est pas retrouvée dans les infections urinaires.

Les 2 études partagent comme force la taille de leur échantillon et la prise en compte de très nombreux facteurs de confusion potentiels. Elles partagent comme faiblesse le recueil d'information uniquement sur des bases de données d'assurance maladie à l'origine de potentiels biais d'information et de classement. Il faut également noter que les patients aux antécédents d'AA et DA ont été exclus, nous n'avons donc aucune donnée sur l'utilisation de FQ chez ces patients. De même, les deux études se limitent à une période de 60 jours entre la prise de FQ et les événements étudiés, pas de données sur les effets potentiels au-delà.

On pourrait expliquer la différence de conclusion par un effet réel mais spécifique aux pneumopathies (ou spécifique de la lévofloxacine) donc « dilué » dans l'étude coréenne, ou au contraire par la présence de facteurs de confusion non pris en compte dans l'étude US.

CONCLUSION :

Le lien entre AA/DA et traitement par fluoroquinolone reste équivoque. S'il existe, il est moins important que celui suspecté initialement par des études moins robustes. Il semble légitime de rester prudent chez les patients à haut risque, en particulier dans les infections respiratoires, et notamment chez les patients avec antécédent d'AA et DA chez qui les données manquent. Toutefois, le risque absolu reste très faible et ne doit pas empêcher la prescription de fluoroquinolones en cas d'indication valable.

- Une étude prospective japonaise qui démontre la supériorité de la DOXYCYLINE dans le traitement des infections rectales à Chlamydia trachomatis chez les HSH VIH- comparativement à l'azithromycine (sous réserve de l'absence de cas de LGV dans la cohorte)

Effectiveness of doxycycline 100mg twice daily for 7 days and azithromycin 1g single dose for the treatment of rectal Chlamydia trachomatis infection among MSM.

Mizushima et al., J Antimicrob Chemother, Jan 2021

- Une étude française du CNR pneumocoque qui souligne les bénéfices de la vaccination par le PREVENAR 13 sur la réduction de l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans toutes les catégories d'âge, mais alerte sur l'émergence depuis 2015 des infections à souches non vaccinales...

Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study.

Ouldali et al., Lancet Infect Dis, Jan 2021

- Une revue infectio-immuno passionnante du New England sur l'impact des modifications épigénétiques post-infectieuses qui peuvent être bénéfiques ou délétères selon les cas.

Postinfectious Epigenetic Immune Modifications - A Double-Edged Sword.

Di Nardo et al., New Eng J Med, Jan 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