

Le RéJIF a lu pour vous
(par les internes d'**Antilles-Guyanne**)

- **ARTICLE 1** résumé par J. LE FORESTIER
Antibiotic Therapy of 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection.
Bernard et al. *New Eng J Med*, May 2021
- **ARTICLE 2** résumé par D. POREZ
Cefazolin versus ceftriaxone as definitive treatment for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: a retrospective multicentre study in Singapore.
Russel Lee et al. *J Antimicrob Chemother*, Apr 2021
- **ARTICLE 3** résumé par P. PICHERIT-STEINBRUCKER
Tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine maintenance strategy in virologically controlled adults with low HIV-1 DNA: 48 week results from a randomized open-label, non-inferiority trial.
Prazuck et al. *J Antimicrob Chemother*, May 2021
- **ARTICLE 4** résumé par T. DEQUIDT
Efficacy of Cefazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales.
Falcone et al. *Clin Infect Dis*, Jun 2021.
- **ARTICLE 5** résumé par C. THOMAS
Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue.
Utarini et al. *Nex Eng J Med*, Apr 2021.

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

Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection



L. Bernard, C. Arvieux, B. Brunschweiler, S. Touchais, S. Ansart, J.-P. Bru, E. Oziol, C. Boeri, G. Gras, J. Druon, P. Rosset, E. Senneville, H. Bentayeb, D. Bouhour, G. Le Moal, J. Michon, H. Aumaître, E. Forestier, J.-M. Laffosse, T. Begué, C. Chirouze, F.-A. Dauchy, E. Devaud, B. Martha, D. Burgot, D. Boutoille, E. Stindel, A. Dinh, P. Bemer, B. Giraudeau, B. Issartel, and A. Caille

(Article résumé par Jonas Le Forestier)

CONTEXTE : les infections de prothèses articulaires sont des situations cliniques complexes : la morbidité est considérable, le traitement long et coûteux, les échecs fréquents (11 à 35%). La durée d'antibiothérapie recommandée est basée sur des avis d'experts, sans essai à l'appui. Sa diminution permettrait de réduire la durée d'hospitalisation, les effets indésirables, et la sélection de résistance, à l'instar d'autres indications (cf recommandations durée des anti-infectieux, SPILF 2021).

Objectif de l'essai DATIPO : comparer l'efficacité et la tolérance d'une antibiothérapie de 6 semaines contre 12 semaines chez les patients avec infection de prothèse articulaire.

MÉTHODES : essai français de non-infériorité contrôlé randomisé multicentrique en ouvert.

- **Inclusion** : adultes avec infection de prothèse articulaire (hanche ou genou) documentée (au moins 2 cultures) après prise en charge chirurgicale adéquate (remplacement articulaire en 1 ou 2 temps ou débridement).
- **Randomisation** : groupes parallèles 1:1 stratifiée sur le mode opératoire, l'articulation infectée, et l'épisode infectieux (1^{er} ou au moins le second).
- **Intervention** : 6 semaines ou 12 semaines d'antibiothérapie. Choix des traitements probabilistes et définitifs à la discrétion du clinicien, selon les recommandations SPILF ou IDSA.
- **Critère de jugement principal** : persistance ou récurrence de l'infection dans les 2 ans, documentée avec la bactérie initiale. Évalué par consensus d'un comité indépendant et en aveugle.
- **Critères de jugement secondaires** : nouvelle infection (documentation microbiologique nouvelle), échec probable du traitement (signe clinique d'infection sans documentation microbiologique), durée d'hospitalisation, pronostic fonctionnel, tolérance.
- **Analyse statistique** : en ITT modifiée, exclusion des décédés et des retraits de consentement. Perdus de vue considérés infection persistante. Non-infériorité atteinte si différence inférieure à 10%.

RÉSULTATS : 410 patients inclus (205 dans chaque) sur 28 sites entre novembre 2011 et janvier 2015.

Population : groupes comparables à l'inclusion. Groupe 6 semaines plus souvent infecté à *S. aureus* 38% (vs 30%) et moins à *S. coagulase négative* 29,5% (vs 35,2%). Choix de l'antibiothérapie et durée intraveineuse homogène. 26 patients exclus (20 décédés et 6 retraits consentement). 6 perdus de vue classés échec (3 chaque).

Analyse en ITT modifiée : infection persistante chez 35/193 patients (18,1%) groupe 6 semaines contre 18/191 (9,4%) groupe 12 semaines : **différence de 8,7% (95% CI 1,8-15,6%), non-infériorité non atteinte.**

Résultats identiques en analyse per-protocole, et en analyse de sensibilité (perdus de vue et décédés retirés)

Analyses secondaires : nouvelle infection, échec probable du traitement, durée d'hospitalisation sans différence significative. Plus d'effets secondaires mineurs dans le groupe 12 semaines (mycoses et troubles gastro-intestinaux).

DISCUSSION : Forces de l'étude :

- Choix du critère clinique et durée de suivi pertinents.
- Peu de perdus de vue, bonne adhésion au traitement et à la durée attribuée.
- Population, antibiothérapie choisie et taux de guérison similaires aux données connues, bonne extrapolabilité.

Faiblesses de l'étude :

- Essai en ouvert (mais évaluation par comité en aveugle).
- Choix de l'antibiothérapie et durée intraveineuse non standardisées (mais comparables).
- Plus d'infections à *S. aureus* et moins de SCN dans le groupe 6 semaines à l'inclusion.

CONCLUSION : une antibiothérapie raccourcie à 6 semaines n'atteint pas la non-infériorité face à 12 semaines chez les patients traités pour infection de prothèse articulaire.

Tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine maintenance strategy
in virologically controlled adults with low HIV-1 DNA: 48 week results
from a randomized, open-label, non-inferiority trial

(Article résumé par Déborah Porez)

CONTEXTE : Augmentation de l'incidence des bactériémies à BGN, et du nombre de BMR (notamment les souches de *K. pneumoniae* [KP] NDM) + association entre prescription de Ceftriaxone et apparition de BLSE.

<u>Données préexistantes in vitro</u>	<u>Nécessité de données cliniques</u>
<ul style="list-style-type: none"> - La Céfazoline est généralement active sur les BGN non producteurs de BLSE ou de carbapénémase. - La CMI modale de la céfazoline de la KP est de 1mg/mL ; les données pharmacologiques montrent qu'1g de Cefazoline permettrait d'attendre une concentration sanguine de 40xCMI 	<ul style="list-style-type: none"> - Crainte de « l'effet inoculum » et/ou d'induction d'hyper-expression de la β-lactamase SHV-1 par la Cefazoline, effet moindre de la Ceftriaxone démontré. - Une seule étude clinique de Cefazoline sur KP sans bras comparateur.

DESIGN Etude rétrospective multicentrique non randomisé incluant des patients avec bactériémie à KP : Cefazoline 2g x 3 / 24 IV vs Ceftriaxone 2g / 24h IV

<u>Critère de jugement principal</u>	<u>Critères de jugement secondaires</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité à 28 jours 	<ul style="list-style-type: none"> - Localisation secondaires après ≥ 2 jours d'ATB - Présence d'une bactérie MDR ou diarrhée à <i>C. difficile</i> dans les 6 mois - Réadmission à l'hôpital dans les 28 jours

POPULATION

<u>Critères d'inclusion</u>	<u>Critères d'exclusion</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Premier épisode de bactériémie à KP sensible Ceftriaxone / Cefazoline (Clinical breakpoint EUCAST) - Recrutement du 1 janvier au 31 décembre 2016 dans 3 hôpitaux publics de Singapore 	<ul style="list-style-type: none"> - Décès (cause non précisé) avant début de l'ATB - Durée d'administration < 2 jours - Participation à une autre essai - Bactériémie pluri-microbienne
<u>Population non équilibrée entre les deux bras</u>	<u>Analyse bivariée pour rechercher les biais</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Un centre responsable de 96% du recrutement de cefazoline - Groupe Cefazoline : plus d'infarctus, d'AVC et de démence, taux d'albumine plus bas ($p < 0.001$) - Groupe Ceftriaxone : plus d'abcès hépatique et de localisations secondaires avant de débuter le traitement définitif 	<p>Les patients décédés à 28 jours était plus âgés, plus comorbides (cardiaque et hépatique), plus souvent en soins intensifs et avait une albumine plus basse. Le point de départ infectieux était plus fréquemment pulmonaire. La présence d'embolie secondaire avant le traitement n'était pas associée à la mortalité</p>

RÉSULTATS

- 917 inclus; Durée médiane sous Ceftriaxone : 6 jours (IQR 4–8) / Cefazoline : 7 jours (IQR 4–11)
- CJP : Pas de différence entre cefazoline et ceftriaxone (mortalité respective à J28 : 10.5% vs 7.1%, $p = 0.403$)
- Pas de différence sur les critères de jugements 2nd (34% de BMR pour Céfazoline, 53% Ceftriaxone, $p = 0.187$)

CONCLUSION : Pas de différence sur la survie à 28 jours. Objectifs secondaires (diminution de l'incidence des BMR) non atteint. Multiples biais (population non équilibré) et faible niveau de preuve (rétrospectif, manque de gestion des données manquantes). Un essai contrôlé randomisé doit être envisagé avant de modifier nos pratiques.

**Tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine maintenance strategy
in virologically controlled adults with low HIV-1 DNA: 48 week results
from a randomized, open-label, non-inferiority trial**

(Article résumé par Philippe Picherit-Steinbrucker)

CONTEXTE : L'un des enjeux actuels chez les patients vivant avec le VIH (PV VIH) est de trouver une bithérapie d'allègement, afin de réduire coût, toxicité, et interactions médicamenteuses potentielles. Deux études évaluant une bithérapie par INTI n'ont pas prouvé leur efficacité, seules les bithérapies comprenant un IP boosté ou inhibiteur d'intégrase ont montrés une efficacité comparable à une trithérapie, mais ces deux classes comportent plus couramment des effets secondaires et des interactions que les INTI. Une étude récente sur un faible nombre de sujet (n=37) a démontré une non-infériorité du Tenofovir disoproxy fumarate/emtricitabine (TDF/FTC), chez des patients présentant un faible réservoir viral.

Objectif de l'essai TRULIGHT : comparer l'efficacité d'une bithérapie par TDF/FTC versus une trithérapie à base de TDF/FTC dans le maintien d'une charge virale indétectable.

MÉTHODES : essai clinique de non-infériorité, contrôlé multicentrique, en ouvert, avec randomisation aléatoire 1:1 en deux bras, par blocs de tailles variables selon les centres, centralisée.

- **Inclusion** entre décembre 2014 et août 2017 dans 15 centres français de patients VIH-1, indétectables depuis plus d'un an, sous trithérapie comprenant du TDF/FTC, sans antécédent d'échec virologique ni de mutation identifiée. Autres critères d'inclusion : ADN pro-viral < 2.7 log copies/million de PBMCs ; nadir de CD4 > 150/mm³ ; CV n'ayant jamais dépassée 150 000 copies/ml.
- **Intervention** : traitement par TDF/FTC 300mg/200mg 1/j vs trithérapie comprenant TDF/FTC + troisième agent en 1 à 2 prise/j (Usage des génériques autorisé dans les deux bras)
- **Critère de jugement principal** : charge virale indétectable (<50 copies/ml) à 48 semaines.
- **Critères de jugement secondaires** : émergence de résistances aux INTI, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, le coût, la présence de « blip »

RESULTATS : 223 patients inclus dans l'étude

- CJP : 100/113 (88.5%) sous bithérapie étaient indétectables à la semaine 48 contre 100/110 (90.9%) sous trithérapie ; différence de 2.4% (95% IC -5.9 to 10.7) = **non infériorité non atteinte**
- **8 cas d'échecs virologiques** (6 bithérapie et 2 trithérapie) : la CV moyenne était de 698 copies/mL ; 5/8 avec génotype réalisé (dans le bras test 4/6 ont pu être amplifié : une mutation M184V, une K65R dans un contexte d'inobservance du patient ; dans le groupe contrôle 1/2 amplifié : virus sauvage)
- Effets secondaires : 1/14 statistiquement significatif (métrorragies non grave 0% vs 4%, p= 0.028)
- Interactions médicamenteuses plus importantes dans le groupe contrôle (0% vs 5.4%, p= 0.01)
- Coût moyen pour 48 semaines : 3820 € bithérapie, 7407 € trithérapie.

DISCUSSION : Les échecs après bithérapie d'allègement survenait en majorité le premier mois. Dans cette étude, la durée d'indétectabilité avant simplification était de 2.5 ans en moyenne contre 3 et 6 mois dans les 2 études précédentes. Le choix de critères d'inclusion associé à un faible réservoir virale peut également expliquer cette différence de résultat. Le seuil de 2.7 millions de copie d'ADN proviral a été choisi par les auteurs car c'est le taux moyen VIH-1 chronique, et est sans doute trop élevé. Il est à noter un risque d'apparition de mutations sous traitement, favorisé par l'inobseTenofovirrvance.

CONCLUSION : dans cette étude, une bithérapie par TDF FTC n'est pas inférieure à une trithérapie TDF/FTC + un autre agent, chez des patients indétectables, non coinfecté, avec un supposé faible réservoir viral. Les critères de définition de « faible réservoir » doivent être affinés et le suivi accru le premier mois après allègement

Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales

Marco Falcone¹, George L Daikos², Giusy Tiseo¹, Dimitrios Bassoulis², Cesira Giordano³, Valentina Galfo¹, Alessandro Leonildi³, Enrico Tagliaferri¹, Simona Barnini³, Spartaco Sani⁴, Alessio Farcomeni⁵, Lorenzo Ghiadoni⁶, Francesco Menichetti¹

(Article résumé par Tanguy Dequidt)

CONTEXTE : L'incidence des infections à entérobactéries productrices de métallobactamases (MBL) augmente dans le monde entier. Les MBL hydrolysent l'ensemble des antibiotiques de la classe des β -lactamines hormis l'aztréonam qui ne peut cependant être utilisé seul en raison de la production par les bactéries d'autres enzymes (BLSE, KPC, céphalosporinases...). Les données *in vitro* soutiennent l'utilisation de l'association Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) et Aztréonam (ATM) pour le traitement des entérobactéries productrices de MBL, mais les données cliniques sont limitées.

OBJECTIF : Evaluer l'impact de l'association CAZ-AVI et ATM sur la survie de patients atteints d'une bactériémie à entérobactéries productrices de MBL en comparaison à d'autres antibiotiques.

METHODES : Etude observationnelle prospective multicentrique (Italie et Grèce) menée de novembre 2018 à décembre 2019.

- **Critères d'inclusion** : Âge \geq 18 ans, \geq 1 hémoculture positive à une entérobactérie productrice de MBL, traitement administré pendant au moins 48h et comprenant \geq 1 antibiotique actif *in vitro* contre la bactérie isolée.
- **Choix des traitements** : Décision du choix de l'antibiothérapie par 5 médecins indépendants en aveugle des résultats de l'étude.
- **Critère de jugement principal** : Mortalité toutes causes confondues à 30 jours.
- **Critères de jugements secondaires** : Echec clinique à 14 jours et durée d'hospitalisation.

RESULTATS : 102 patients inclus dans l'étude (82 NDM et 10 VIM). 52 patients (51%) ont été traités par l'association CAZ-AVI + ATM tandis que 50 (49%) ont reçu d'autres traitements antibiotiques.

- **Critère de jugement principal** : Le taux de mortalité à 30 jours était de **19.2%** pour le groupe CAZ-AVI + ATM tandis que celui-ci était de **44%** dans le groupe « autres traitements » (**p=0.007**). En analyse multivariée, l'utilisation de CAZ-AVI + ATM était associée à une réduction de la mortalité (HR 0.37, IC95%, 0.13–0.74 ; p=0.01).
- **Critères de jugements secondaires** : En analyse multivariée, l'utilisation de CAZ-AVI + ATM était associée à une réduction des échecs cliniques à J14 (HR, 0.30 [95% CI, 0.14–0.65]; P = 0.002) et de la durée de séjour (HR, 0.30 [95% CI, 0.14–0.65]; P = 0.002).
- La mortalité dans le sous-groupe de patients traités par une association d'antibiotiques incluant la colistine était de 59.3% (16/27).
- Un seul patient (1.9%) dans le groupe CAZ-AVI + ATM contre dix (20%) dans le groupe « autres traitements » ont développé une insuffisance rénale aiguë. Neuf de ces dix patients étaient traités par une association d'antibiotiques incluant la colistine.

CONCLUSION : Bien que cette étude ne soit pas randomisée et n'inclue pas un nombre important de patients, il semble licite que l'association CAZ-AVI + ATM soit la meilleure option thérapeutique dans le traitement des bactériémies à entérobactéries productrices de métallobactamases. Un autre argument en faveur de l'utilisation de cette association est la faiblesse des alternatives thérapeutiques. En effet, la tigécycline et la colistine semblent avoir une efficacité modérée, et la colistine est associée à une toxicité rénale certaine et non négligeable.



Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue

A. Utarini, C. Indriani, R.A. Ahmad, W. Tantowijoyo, E. Arguni, M.R. Ansari, E. Supriyati, D.S. Wardana, Y. Meitika, I. Ernesia, I. Nurhayati, E. Prabowo, B. Andari, B.R. Green, L. Hodgson, Z. Cutcher, E. Rancès, P.A. Ryan, S.L. O'Neill, S.M. Dufault, S.K. Tanamas, N.P. Jewell, K.L. Anders, and C.P. Simmons, for the AWED Study Group*

Résumé par Caroline Thomas

CONTEXTE : La dengue est une arbovirose médiée par les moustiques *Aedes aegypti* qui touche chaque année 75 millions de personnes dans le monde. Les stratégies de contrôle des vecteurs sont inefficaces. Dans des études préliminaires, l'infection de moustiques par *Wolbachia pipiens* (bactérie intracellulaire qui infecte naturellement de nombreux autres insectes) semblait montrer un freinage dans la transmission des arboviroses.

OBJECTIF : Démontrer une réduction de 50% du nombre de cas de dengues confirmées virologiquement lorsque l'on déploie des moustiques *A. aegypti wMel* (moustiques infectés à *Wolbachia*).

METHODE : Etude prospective randomisée en ouvert, monocentrique (Yogyakarta, Indonésie) du 8 janvier 2018 au 18 mars 2020.

- **Critères d'inclusion :** âge 3-45 ans, température > 37,5°C 1 à 4 jours avant la consultation, et résidant dans le même cluster les dix dernières nuits.
- **Critères d'exclusion :** symptômes spécifiques faisant évoquer un diagnostic alternatif ; inclusion dans les 4 semaines préalables

Les patients inclus ont été répartis en 24 clusters localisés dans une zone urbaine de 26 km² (311 700 personnes), et randomisés en 2 groupes :

- « Intervention group » (12 clusters) : dépôt d'œufs de moustiques infectés par *Wolbachia* de mars à décembre 2017 en 9 à 14 fois.
- « Control group » (12 clusters) : pas de dépôt d'œufs de moustique.

Les deux groupes étaient comparables (nombre, pourcentage population < 15 ans, niveau scolaire)

- **Critères de jugement principal :** survenue d'une dengue virologiquement confirmée (RT-PCR) symptomatique toute sévérité confondue, tout sérotype confondu.
- **Critères de jugement secondaire :** Dengue virologiquement confirmée (RT-PCR) et symptomatique causée par chaque sérotype (DENV-1 DENV-2 DENV-3 DENV-4), Chikungunya et zika symptomatiques et virologiquement confirmés (RT-PCR). **L'analyse de sureté** inclue l'hospitalisation ou le décès dans les 21 jours post inclusion.

RESULTATS : Après l'intégration réussie de *Wolbachia* dans les clusters infectés (prévalence moustiques infectés 95,8%), 8144 patients ont été inclus et randomisés

- Critères de jugement principal : ITT : 67 /2905 positifs dans le groupe intervention ; 318/3401 dans le groupe contrôle 3401 (OR 0,23 ; IC95% 0,15-0,35 ; **p= 0,004**)
- Critères de jugement secondaires : efficacité supérieure pour DENV-2 (83,8%) et un peu moins pour DENV-1(71,0%)
- Sureté : 13/2905 hospitalisations dans le groupe intervention ; 102/3401 dans le groupe contrôle (IC 95% 66,2-94,3)

CONCLUSION : L'infection de moustiques *A.aegypti* par *Wolbachia* est une stratégie efficace pour la réduction du nombre de cas de dengues virologiquement confirmée, ainsi que le nombre d'hospitalisations associées.

LIMITES :

- Étude monocentrique et réalisée en ouvert (validité externe limitée)
- Accès aux soins identique pour tous les participants ?
- Validité externe : Population d'étude différente de la population générale
- Impact à long terme des moustiques wMel dans la population générale des moustiques inconnu

- C'est une stratégie thérapeutique qui est désormais largement répandue dans le traitement des IST, mais cet essai de méthodologie robuste a le mérite de trancher la question. En cas de dépistage positif à *Chlamydia trachomatis* sur écouvillon anal chez un patient asymptomatique, privilégier la DOXYCYCLINE à l'AZITHROMYCINE !

Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal Chlamydia trachomatis.

New Eng J Med, Jun 2021

- Un autre dilemme antibiotique, cette fois-ci pour le traitement de la légionellose : fluoroquinolones ou macrolides ? Cette méta-analyse fait le point et conclut à une efficacité similaire entre les deux molécules et un taux d'effets secondaires comparables. Résultats à nuancer cependant car les études incluses dans la méta-analyse n'incluaient que peu de patients immunodéprimés et en soins intensifs donc vigilance dans cette population !

Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating Legionella Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis.

Jasper et al., Clin Infect Dis, Jun 2021

- Un troisième et dernier article évaluant deux stratégies thérapeutiques alternatives, cette fois-ci pour le traitement de la neurosyphilis ! Dans cette étude multicentrique rétrospective française, la CEFTRIAXONE avait une efficacité clinique et sérologique équivalente au traitement de référence (PENICILLINE G), et était associée à une réduction de la durée d'hospitalisation. Une option séduisante car nettement plus facile d'utilisation en pratique clinique !

Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study.

Bettuzzi et al., Lancet Infect Dis, May 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