

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

- **ARTICLE 1** résumé par B. BAILLY
Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards(PTC): a double-blind, randomised, placebo controlled, non-inferiority trial.
Dinh et al. *Lancet*, Mar 2021
- **ARTICLE 2** résumé par C. LEBRETON
Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis.
Dorman et al. *New Eng J Med*, May 2021
- **ARTICLE 3** résumé par L. DEVOOS
Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial.
Pujol et al. *Clin Infect Dis*, May 2021
- **ARTICLE 4** résumé par L. MALINOWSKI
Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa).
Tamma et al. *Clin Infect Dis*, Apr 2021.
- **ARTICLE 5** résumé par L. BOHARD
New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial.
Torrico et al. *Lancet Infect Dis*, Apr 2021.
- **ARTICLE 6** résumé par Y. ZEGGAY
Effectiveness of vancomycin plus cloxacillin compared with vancomycin, cloxacillin and daptomycin single therapies in the treatment of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a rabbit model of experimental endocarditis.
Castaneda et al. *J Antimicrob Ther*, Apr 2021.

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

Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial



Aurélien Dinh, Jacques Ropers, Clara Duran, Benjamin Davido, Laurène Deconinck, Morgan Matt, Olivia Senard, Aurore Lagrange, Sabrina Makhloufi, Guillaume Mellon, Victoire de Lastours, Frédérique Bouchand, Emmanuel Mathieu, Jean-Emmanuel Kahn, Elisabeth Rouveix, Julie Grenet, Jennifer Dumoulin, Thierry Chinet, Marion Pépin, Véronique Delcey, Sylvain Diamantis, Daniel Benhamou, Virginie Vitrat, Marie-Christine Dombret, Bertrand Renaud, Christian Perronne, Yann-Erick Claessens, José Labarère, Jean-Pierre Bedos, Philippe Aegerter, Anne-Claude Crémieux, for the Pneumonia Short Treatment (PTC) Study Group

(Article résumé par Benoit Bailly)

CONTEXTE : Pour le traitement des pneumopathies communautaires (PAC), les recommandations européennes préconisent une durée de 8 jours, contre 5 jours pour les recommandations américaines (Woodhead et al., *Clin Microbiol Infect*, 2011). Le raccourcissement de la durée d'antibiothérapie est un levier important pour diminuer l'émergence de résistances.

Objectif de l'étude : Définir si un traitement par **3 jours de β -lactamine (BL)** est non inférieur à un traitement d'une durée de **8 jours**, chez les patients présentant une PAC hors soins intensifs, et stables à J3 de traitement.

METHODES : Étude de non infériorité en double aveugle, randomisée contrôlée vs placebo, multicentrique (16 centres français).

- **Inclusion** : adultes hospitalisés pour **PAC hors soins critiques** ET présentant des **critères de stabilité à J3 de traitement** (apyrétique, FC < 100 bpm, FR < 24, SpO₂ > 90 %, PAS > 90 mmHg), et traité pa BL.
- **Intervention** : randomisation 1:1 à J3 des patients inclus, avec stratification par site et par sévérité
 - ✓ *Groupe BL = traitement long de 8 jours* : poursuite d'une antibiothérapie par Amoxicilline ou Amoxicilline + Acide clavulanique durant 5 jours
 - ✓ *Groupe placebo = traitement court de 3 jours* : switch par placebo
- **Critère de jugement** : **guérison à J15** après le début de traitement (apyrexie + résolution/amélioration des symptômes + absence de reprise de traitement).

RESULTATS : Entre décembre 2013 et février 2018, 706 patients étaient éligibles au début de traitement, et 310 encore éligibles à J3 lors de la randomisation (car stables).

- **Population** : 157 patients ont été inclus dans le groupe placebo (TTT court), et 153 dans le groupe BL.
 - ✓ L'âge médian était de 73 ans et 43% étaient des femmes
 - ✓ Un quart des patients présentaient au moins deux comorbidités
 - ✓ Le score PSI médian était de 82

(pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes)

- **Analyse en ITT** : la guérison à J15 était observée chez :

117/152 (**77%**) dans le groupe placebo (TTT court de 3 j)

Vs

102/150 (**68%**) dans le groupe beta-lactamine (TTT long)

➔ Objectif de non infériorité atteint.

- **Analyse en per protocole** : 113/145 (78%) dans le groupe placebo (TTT court) vs 100/146 (68%) dans le groupe BL.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient digestifs. A J30, 3 patients (2%) sont décédés dans le groupe placebo (étiologie: bactériémie S.A/OAP/I cardiaque et rénale) vs 1% dans groupe bêta-lactamine (récidive d'une pneumopathie)

CONCLUSION : Etude montrant avec un haut niveau de preuve qu'un traitement court par BL de **3 jours** n'est pas inférieur à un traitement de 8 jours chez les patients hospitalisés en médecine conventionnelle pour PAC et stables à J3.

Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

S.E. Dorman, P. Nahid, E.V. Kurbatova, P.P.J. Phillips, K. Bryant, K.E. Dooley, M. Engle, S.V. Goldberg, H.T.T. Phan, J. Hakim, J.L. Johnson, M. Lourens, N.A. Martinson, G. Muzanyi, K. Narunsky, S. Nerette, N.V. Nguyen, T.H. Pham, S. Pierre, A.E. Purfield, W. Samaneka, R.M. Savic, I. Sanne, N.A. Scott, J. Shenje, E. Sizemore, A. Vernon, Z. Waja, M. Weiner, S. Swindells, and R.E. Chaisson, for the AIDS Clinical Trials Group and the Tuberculosis Trials Consortium



(Article résumé par Cédric Lebreton)

CONTEXTE : La Rifapentine (Rif) est une molécule intéressante pour ses paramètres PK/PD (longue demi-vie) dans le traitement de la tuberculose. Des cliniques de phase 2 ont montré une bonne tolérance de la Rif. De plus, la moxifloxacin (MXF) ajoutée à une quadrithérapie permet de réduire plus rapidement la négativation des crachats.

Objectif : comparer la quadrithérapie standard à un traitement raccourci avec Rif avec ou sans MXF.

METHODES : Essai ouvert de phase 3 randomisé multicentrique international de non infériorité

- Critères d'inclusion : Patients de plus de 12 ans avec diagnostic de TB pulmonaire bacillifère confirmé à l'examen direct ou par PCR (et sensibilité à la rifampicine, isoniazide et aux fluoroquinolones)
- Randomisation 1/1/1 avec stratification par site, présence de caverne et statut VIH.

Groupe contrôle :	Groupe Rif :	Groupe Rif+MXF :
RIF+INH+PZA+ETH pendant 8 semaines puis RIF+INH pendant 18 semaines.	Rif+INH+PZA+ETH pendant 8 semaines puis Rif+INH pendant 9 semaines	Rif+INH+PZA+MXF pendant 8 semaines puis Rif+INH+MXF pendant 9 semaines

RIF = Rifampicine, Rif = Rifapentine 1200mg/j, MXF = Moxifloxacin 400mg/j,

- Critère de jugement principal : suivi pendant 18 mois
 - ✓ Statut favorable : Vivant à M12 avec culture BK négative
 - ✓ Statut défavorable : Culture positive sur 2 crachats après S17 / Décès / Retrait de l'étude ou perdu de vue / Autre traitement antituberculeux
 - ✓ Non évaluable : Culture stérile mais pas atteint M12 / Changement de traitement du fait d'une grossesse / décès non lié à la TB / Traitement additionnel pour tuberculose après réinfection
- Analyses : en ITT et PP, Non infériorité si différence moins de 6.6%

RESULTATS : 5124 patients screenés, dont 2234 évaluables (726 contrôle, 756 Rif+MXF, 752 Rif).

- Population : Caractéristiques démographiques et cliniques semblables (8% PVVIH)
- Patients guéris (=statut favorable) : le pourcentage de patients avec évolution favorable était similaire dans les 3 groupes (contrôle, RIF/MXF, RIF) à la fois dans la population microbiologique éligible (respectivement 85.4, 84.5 et 82.3%) et la population évaluable (respectivement 88.4, 90.4 et 85.8%)
- Évolution défavorable
 - Analyse en ITT : groupe contrôle : 20.9 % (173/829), groupe Rif/MXF : 21.3% (181/849) donc différence de 0.4 (-3.5 to 4.3) ; groupe Rif : 23.0 % (193/838) donc différence de 2.1 (-1.8 to 6.1).
 - Analyses en PP75% : la non infériorité était atteinte pour le régime Rif/MXF était atteinte mais pas pour le régime Rif seul comparativement au groupe contrôle

Des effets secondaires sévères ou grade 3 étaient observés chez 159/825 (19.3 %) du groupe contrôle contre 159/846 (18.8 %) du groupe Rif/MXF (différence de -0.6 (-4.3 to 3.2)) et 119/845 (14.3 %) du groupe Rif (différence de -5.1 (-8.7 to -1.5)). Le taux d'arrêt de traitement toutes causes était similaire dans les trois groupes.

CONCLUSION : Ces données suggèrent qu'un régime raccourci avec Rifapentine et Moxifloxacin pendant 4 mois est non inférieur à la quadrithérapie classique sans majoration du risque d'effets secondaires dans une population d'étude grande et représentative avec peu de perdus de vus. Ceci pourrait permettre une meilleure adhérence au traitement, de réduire les interactions médicamenteuses et éventuellement de réduire les coûts (avec de nouvelles formulations)

Limites : non applicables aux patients VIH+ peu représentés dans l'étude

Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial

Miquel Pujol,^{1,4} José-Maria Miró,^{2,4} Evelyn Shaw,¹ Jose-Maria Aguado,³ Rafael San-Juan,³ Mireia Puig-Asensio,⁴ Carles Pigrau,⁴ Esther Calbo,³ Miquel Montejo,⁴ Regino Rodríguez-Alvarez,⁴ María-Jose Garcia-Pais,¹ Vicente Pintado,⁴ Rosa Escudero-Sánchez,⁴ Joaquín López-Contreras,³ Laura Morata,² Milagros Montero,²⁰ Marta Andrés,¹¹ Juan Pasquau,¹² María-del-Mar Arenas,¹³ Belén Padilla,¹³ Javier Marillas,¹⁴ Alfredo Jover-Saenz,¹⁵ Luis-Eduardo López-Cortés,¹⁶ Graciano García-Pardo,¹⁷ Oriol Gasch,¹⁸ Sebastian Videla,¹⁹ Pilar Hereu,¹⁹ Cristian Tebé,²⁰ Natalia Pallarès,²⁰ Mireia Sanllorente,¹⁹ María-Ángeles Domínguez,²¹ Jordi Càmarà,²¹ Anna Ferrer,²² Ariadna Padullés,²² Guillermo Cuervo,¹ and Jordi Carratalà^{1,*}, for the MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators

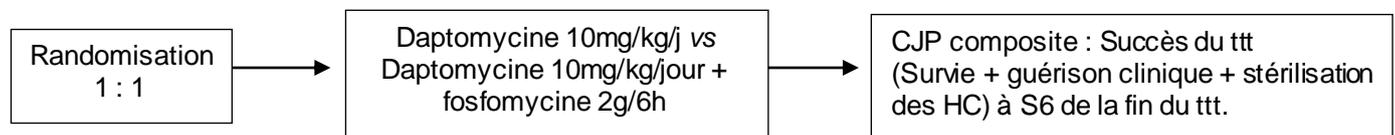
(Article résumé par Léa Devoos)

CONTEXTE : Les infections à SAMR sont un enjeu de santé publique au vu du taux de mortalité et du risque d'échec thérapeutique. La bithérapie se présente comme une option afin d'éviter l'émergence de résistance sous traitement et l'échec thérapeutique. L'adjonction de fosfomycine à la daptomycine, accélérerait la bactéricidie, sans développer de résistance croisée, du fait de mécanismes d'action différents. Ce modèle a été décrit l'animal ou sur des séries de cas mais aucun essai randomisé n'a jusqu'alors été réalisé.

L'objectif de cette étude est de montrer la supériorité d'un traitement par fosfomycine + daptomycine par rapport à la daptomycine dans le traitement des bactériémies et endocardites sur valve native à SAMR.

METHODES : Essai multicentrique contrôlé randomisé (1:1), de supériorité, ouvert, mené de décembre 2013 à Novembre 2017, dans 18 hôpitaux espagnols.

- **Critères d'inclusion** : ≥ 18 ans, bactériémie à SAMR avec ≥ 1 HC positive + signes cliniques d'infection.
- **Critères d'exclusion** principaux : espérance de vie < 24 h, bactériémie poly microbienne, bactériémie secondaire à une pneumonie, porteur de valve prothétique, autre antibiotique anti-SARM, allergie
- Intervention : antibiothérapie 10-14 jours pour les bactériémies non compliquées, 28-42 jours pour les bactériémies compliquées



RESULTATS : 155 patients inclus dans l'analyse en ITT modifiée (74 bithérapie / 81 monothérapie).

- Population : Âge médian 73 ans, 67% d'hommes, index de comorbidité Charlson (IQR) : 3, 15% avec matériel orthopédique, 11% porteur d'un PM dans le groupe bithérapie versus 5%
- Porte d'entrée : infection nosocomiale ++ (45% sur cathéters, 7% ISO).
- Bactériémies compliquées d'endocardites dans 11,6% des cas
- Durée médiane de traitement de 14 jours

Critère de jugement principal : Succès du traitement à S6 \rightarrow 40/74 (54,1%) dans le groupe bithérapie versus 34/81 (42%) dans le groupe daptomycine seule. RR = 1.29 (0.93 – 1.8) P = 0.133.

(Analyse en sous-groupes : supériorité de la bithérapie dans le groupe < 73 ans et le groupe Pitt score > 1)

Critères de jugement secondaire :

- Stérilisation plus rapide des hémocultures dans le groupe bithérapie (2 hémocultures positives/74 à J3 versus 15/81) RR = 0.15 (0.04 – 0.63),
- Aucun échec microbiologique ou clinique de traitement dans le groupe bithérapie vs 12/81 dans le groupe monothérapie.
- **Effets indésirables** entraînant un arrêt thérapeutique significativement plus élevés dans le groupe bithérapie (17.6% vs 4.9%, p=0.012) \rightarrow insuffisance cardiaque et hypokaliémie, survenue à J10
- Pas de différence sur la mortalité globale

Motifs d'échec thérapeutique (bithérapie vs monothérapie) : mortalité toute cause (18 versus 22). Echecs microbiologiques (0 vs 9), échecs cliniques (0 vs 3), arrêts de traitements pour effets indésirables (13 vs 4), modification de l'antibiothérapie (9 vs 19).

CONCLUSION : L'association daptomycine + fosfomycine semble montrer une efficacité supérieure à celle de la daptomycine seule dans le traitement des bactériémies et endocardites à SAMR, mais ce résultat n'est pas significatif. Une analyse post hoc a montré un meilleur rapport bénéfice risque de la bithérapie, du fait d'une survenue moins fréquente de résistances et de complications de la bactériémie.

Limites : faible nombre de sujets.

(Article résumé par Léa Malinowski)

CONTEXTE : L'augmentation de la résistance bactérienne est un phénomène mondial responsable d'une importante morbi-mortalité. La place des nouveaux antibiotiques reste encore mal définie. L'IDSA propose ici des recommandations afin d'aider le clinicien dans la prise en charge des infections liées aux entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (ESBL-E), aux entérobactéries résistantes aux carbapénèmes et à *Pseudomonas Aeruginosa* « with difficult-to-treat-resistance » (DTR).

METHODES : Ces recommandations basées sur l'écologie américaine ont été élaborées par des infectiologues sur la base d'une revue de la littérature et de retour d'expériences cliniques. Le coût des antibiotiques n'a pas été pris en compte dans le choix de l'antibiothérapie, le traitement empirique ainsi que la durée d'antibiothérapie ne sont pas abordés dans ce document.

RESULTATS

1- Les infections à ESBL-E ont connu une augmentation majeure ces dernières années et notamment les infections communautaires. La prescription de Pipéracilline-tazobactam ou de Céfépime doit être évitée dans les infections à ESBL-E documentée.

Infection	Première intention	Deuxième intention
Cystite	NIT, SXT	E.Coli : AM, Aminoside une dose, FOF Autre : CIP, LVX, ETP, MEM, IMP
Pyélonéphrite ou IU à risque de complication	ETP, MEM, IMP, CIP, LVX, SXT	
Infections non urinaires	MEM, IMP, ETP	

2. Le CDC définit les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) comme résistance à au moins un carbapénème ou produisant une carbapénémase. Le traitement repose sur la connaissance du mécanisme à l'origine de la résistance. La prescription de polymyxine B et de colistine doit être évitée dans le traitement des infections à CRE documentée. De même, la bithérapie n'est pas recommandée en première intention.

Infection	Première intention	Deuxième intention
Cystite	CIP, LVX, SXT, NIT, ou aminoside une dose	CZA, MVB, IR, FDC, CST (dernière alternative)
Pyélonéphrite ou infection urinaire à risque de complication	CZA, MVB, I-R, FDC	Aminoside 1x/j
Infections non urinaires (ETP-R, MEM-S, et statut producteur de carbapénémase inconnu ou négatif)	MEM	CZA
Infections non urinaires (ETP-R, MEM-R, statut producteur de carbapénémase inconnu ou négatif)	CZA, MVB, I-R	FDC ou TGC et ERV pour infections intra abdominales)
KPC (ou producteur de carbapénémase + mais non identifié)	CZA, MRB, I-R	FDC ou TGC et ERV pour infections abdos
Metallo- β -lactamases (NDM, VIM, IMP)	CZA + ATM, FDC	TGC, ERV (pour infection abdos)
Carbapénémases type OXA-48	CZA	FDC ou TGC et ERV pour infections abdos)

3- *Pseudomonas Aeruginosa* est considéré comme DTR- lorsqu'il est résistant à l'ensemble des molécules ci-dessous : PTZ, ATM, CEF, CZA, MPN, imipénème, ciprofloxacine et levofloxacine. La prescription d'une bithérapie n'est pas recommandée lorsque le germe est sensible au traitement de 1^{ère} intention.

Infection	Première intention	Deuxième intention
Cystite	C/T, CZA, I-R, FDC ou une dose d'aminoside	CST
Autres infections urinaires	C/T, CZA, I-R, FDC	Aminoside 1x/j
Infections non urinaires	C/T, CZA, I-R	FDC, Aminoside (pour bactériémie simple)

Amoxicilline- Acide Clavulanique = AMC , Aztréonam = AT, Ceftazidime-avibactam = CZA, Céfiderocol = FDC , Ceftozolane-tazobactam = C/T Ciprofloxacine = CIP, Colistine = CST , Eravacycline = ERV, Ertapénème =ETP, Fosfomycine = FOF, Imipénème = IMP, Imipénème-relebactam =I-R Lévofloxacine = LVX, Méropénème = MEM, Méropénème-vaborbactam =MVB, Nitrofurantoïne = NIT, Triméthophrine- sulfaméthoxazole =SXT, Tygécycline =TGC ; -R= Résistant -S= sensible

New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial

Faustino Torrico*, Joaquín Gascón*, Fabiano Barrera, Bethania Blum, Igor C Almeida, Cristina Alonso-Vega, Teyndi Barbosa, Graeme BBBe, Erika Correa, Wilson Garcia, Lourdes Ortiz, Rudy Parrado, Juan Carlos Ramirez, Isabela Ribeiro, Nathalie Strub-Woungoff, Michel Vaillat, Sergio Soza-Estani, on behalf of the BENDITA study group†

(Article résumé par Louis Bohard)

CONTEXTE : La maladie de Chagas est une parasitose liée à une infection par *Trypanosoma cruzi*, un protozoaire endémique dans 21 pays d'Amérique latine. On estime que plus de 6 millions d'individus sont infectés. Cette maladie évolue en 3 phases dont une phase aigüe souvent asymptomatique, une phase intermédiaire non symptomatique durant plusieurs années puis une phase chronique qui fait toute la gravité de cette pathologie (1/3 des cas évoluant vers une cardiomyopathie ou une atteinte digestive chronique). Actuellement le traitement par benznidazole 300mg/J durant 8 semaines est le traitement de référence : il est indiqué en phase aigüe et intermédiaire où il a montré une clairance parasitaire prolongée et une réduction du risque d'évolution vers une maladie chronique. Seulement ce traitement a une tolérance médiocre (20% d'arrêt pour effets secondaires). Le fosravuconazole a un meilleur profil de tolérance mais ne permet pas une clairance parasitaire soutenu à 12 mois. Un traitement alternatif moins toxique et efficace est donc nécessaire.

METHODES : Etude de phase 2 en double aveugle randomisée multicentrique dans 3 centres boliviens.

- **Critères d'inclusion** : Patients de 18-50 ans avec une maladie de Chagas confirmée par sérologie ET PCR qualitative ; absence de signe clinique et ECG pour une infection chronique.
- **Randomisation** en 7 groupes (benznidazole 300mg/J durant 8, 4 et 2 semaines ; benznidazole 150mg/J 4 semaines ; benznidazole 150mg/J + fosravuconazole 4 et 8 semaines ; placebo)
- **Critères de jugement d'efficacité et de tolérance** : (1) Clairance parasitaire continue durant 6 mois. Incidences et gravités des effets indésirables liés au traitement. (2) Clairance parasitaire continue durant 12 mois. Interruption du traitement due aux effets indésirables.

RESULTATS : 210 patients randomisés, 190 patients dans l'analyse per protocole

CJP d'efficacité : clairance parasitaire en ITT (Résultats similaires en analyse per protocole)

- A 6 mois : 83% (24/29 patients dans les groupes benznidazole 300mg durant 2 semaines et benznidazole 300mg + fosravuconazole 8 semaines) et 89% (25/28 patients dans les groupes benznidazole 300mg durant 4 et 8 semaines).
- A 12 mois : 79% (23/29 patients dans les groupes benznidazole 300mg durant 2 semaines) et 89% (25/28 patients dans les groupes benznidazole 300mg durant 4 semaines).

Tous ces résultats étaient significatifs par rapport au placebo ou la clairance parasitaire spontanée à 6 et 12 mois était de 3% (1/30 ; p<0.0001).

CJP de tolérance : Les effets indésirables liés au traitement étaient similaires dans chaque groupe traité activement (63-73%) et dans le groupe placebo (47%). Les plus fréquents étaient les céphalées (27%), les troubles gastro-intestinaux (24%) et le prurit (19%). 6 patients (3%) ont présenté au moins un EI grave associés au traitement (neutropénies et rash maculo-papuleux fébriles). Aucun de ces événements n'ont eu lieu dans les groupes benznidazole 300mg/J durant 2 semaines et 150mg/J durant 4 semaines. 15 patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables, la majorité dans le groupe benznidazole 300mg/J durant 8 semaines (6/30, 20%) et benznidazole 300mg + fosravuconazole durant 8 semaines (4/30, 13%)

CONCLUSION : Des études avec un effectif plus important sont nécessaires pour conclure, mais l'efficacité du traitement ne semble pas impactée par la réduction de dose ou de durée de traitement tout en associant moins d'effet indésirable grave et d'arrêt de traitement

(Article résumé par Yacine Zeggay)

Introduction et objectif

- ❖ Vancomycine : utilisée pour le traitement des endocardites à SAMR, mais activité moindre sur les SAMS par rapport aux bêta-lactamines
→ Alternative à considérer si CMI par E-test ≥ 2 mg/L
- ❖ Idéalement, pour un succès thérapeutique
 - ❖ AUC/CMI ≥ 400 et vancomycémie > 15 mg/L
 - ❖ Mais risque important d'effet indésirable
- ❖ Association vancomycine + bêta-lactamines ont un effet synergique sur les SAMR
- ❖ Essai CAMERA2 : pas de différence entre vancomycine ou daptomycine en monothérapie par rapport à leurs associations avec une bêta-lactamine pour le traitement des bactériémies à SAMR

- **Evaluer si l'ajout de cloxacilline permet d'augmenter l'activité de la vancomycine envers les SAMS et les SAMR sur un modèle animal d'endocardite aortique.**
- **Comparaison de cette activité à la daptomycine en monothérapie**

Méthodes

- ❖ Isolats : 5 SAMS + 5 SAMR + 1 GISA
- ❖ CMI et CMB déterminées en milieu liquide
- ❖ Définition :
 - ❖ Synergie = diminution de 2 log du nombre de UFC/ml
 - ❖ Bactériémie = diminution > 3 log de UFC à H24
- ❖ Lapins infectés avec deux taux d'*inoculum* : standard à 10^5 et important à 10^8 (\approx végétation)
 1. Pose de cathéter pour inoculation bactérienne
 2. Contrôle de la bactériémie par 1 mL de sang
 3. Administration des antibiotiques guidée par ordinateur pour correspondre aux paramètres pharmacocinétiques de l'homme
 4. Après 48 heures, euthanasie des lapins pour culture de valve après homogénéisation dans 2 ml de solution saline
- ❖ Entre 13 et 18 lapins par groupe
- ❖ Posologies : Daptomycine 6mg/kg, cloxacilline 2g/8h, vancomycine 1g/6h

Résultats

Etude de synergie *in vitro*

- ❖ Pour les SAMR
 - ❖ Effet synergique observé avec tous les isolats pour l'association vancomycine + cloxacilline
 - ❖ Pour les *inoculum* importants, l'effet synergique était moins important sauf pour l'isolat GISA
- ❖ Pour les SAMS
 - ❖ Effet synergique de l'association vancomycine + cloxacilline pour l'*inoculum* standard
 - ❖ Perte de l'effet synergique pour des forts *inoculum*

Traitement des endocardites

- ❖ Pour les SAMS
 - ❖ Taux de stérilisation des valves pour la daptomycine > cloxacilline (100% vs 60%, $p=0.02$)
 - ❖ Taux de stérilisation semble supérieur pour la daptomycine par rapport à la vancomycine mais non significatif ($p=0.09$)
- ❖ Pour les SAMR
 - ❖ L'association vancomycine + cloxacilline > vancomycine seule (87 % de stérilisation vs 50%, $p=0.05$)
 - ❖ L'association vancomycine + cloxacilline et daptomycine n'ont pas de différence d'efficacité
- ❖ Activité de la daptomycine semble supérieure pour les SAMS que pour les SAMR

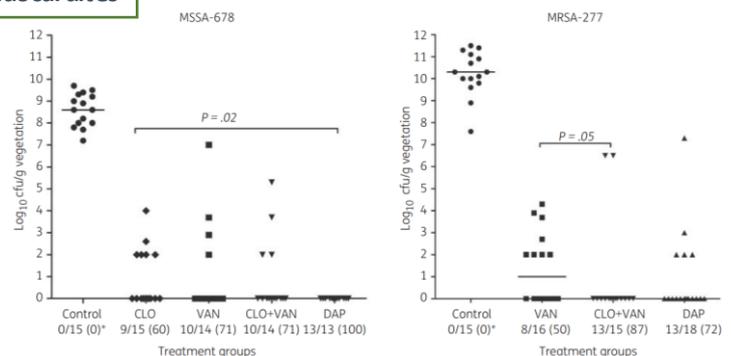


Figure 3. Treatment of experimental endocarditis caused by strains MSSA 678 and MRSA 277. Densities of MSSA/MRSA in aortic vegetations in the IE model due to 10^5 cfu/ml challenges of study strains. The number of rabbits with sterile vegetations/total number of rabbits (%) is shown for each treatment group under the abscissae. Each dot represents one animal. Horizontal black bars indicate mean and interquartile MSSA/MRSA densities.

Discussion et conclusion

❖ Biais de l'étude

- 1) Etude de l'efficacité *in vivo* réalisée seulement sur un isolat de SAMS et un isolat de SAMR
- 2) Pas d'évaluation de l'évolution de la résistance à la vancomycine ni à la cloxacilline
- 3) Posologie de la daptomycine (6mg/kg) inférieure à celle recommandée de 10 mg/kg/j pour cette étiologie
- 4) Posologie de la vancomycine pour obtenir les paramètres PK/PD de cette étude est associée à un risque important de néphrotoxicité
- 5) Absence d'étude de l'association daptomycine + cloxacilline parfois utilisée en clinique

Conclusion

Si l'on transpose ces résultats à la pratique clinique :

- L'association vancomycine plus cloxacilline n'est pas la meilleure option pour le traitement définitif de l'EI à SAMS ou à SAMR
- Mais elle peut avoir un rôle majeur en tant que traitement probabiliste, jusqu'à obtention du profil de sensibilité, en particulier dans les environnements à forte prévalence de SAMR où la daptomycine ou d'autres alternatives fiables ne sont pas disponibles.
- Daptomycine > cloxacilline pour les SAMS, donnée confirmée par d'autres modèles animaux. Pas d'étude clinique

- Quand et comment prescrire des **verrous d'antibiotiques en cas d'infection de cathéter** ? Une question quasi-quotidienne dans la vie de l'infectiologue ? Le groupe de travail « Sous les verrous » de la SPILF répond à toutes vos questions dans ses dernières recommandations. Un document à conserver précieusement !

Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020.

Infect Dis Now, May 2021

- Le traitement de la **tuberculose chez les patients coinfectés par le VIH** : toujours un casse-tête du fait des interactions et des risques de toxicité ! Dans cette étude française, la non-infériorité du RALTEGRAVIR (400mg x2/j) comparativement à l'EFAVIRENZ (600mg/j) n'était pas démontrée pour le contrôle virologique à S48, en particulier du fait d'une faible adhérence au traitement après S24. De quoi soulever des questions sur le bénéfice du traitement par DOLUTEGRAVIR double dose désormais recommandé en 1^{ère} intention par l'OMS...

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, Mar 2021

- Virus ou bactérie ? Une question récurrente en cas de sepsis qui conditionne la prescription d'antibiotiques, et pour laquelle il n'est pas toujours facile de trancher. Cette étude évalue un nouvel outil d'aide au diagnostic : le panel BioFire FilmArray évaluant déterminant le profil d'expression de 45 transcrits ARN. Résulta en 45 min et une performance bien supérieure à la PCT pour discriminer entre infection virale et bactérienne. Un nouvel outil potentiellement intéressant à implémenter dans la démarche diagnostique.

Discriminating Bacterial and Viral Infection Using a Rapid Host Gene Expression Test.

Tsalik et al., Crit Care Med, Apr 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