VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU RéJIF
N°28 – Mars 2022

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

• **ARTICLE 1** résumé par A. COURDURIE

Effect of antibiotic therapy on the prognosis of ventilator-associated pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*.

Puech et al. *Ann Intensive Care*, November 2021

• **ARTICLE 2** résumé par L. HOFFMANN

A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial.

Landman et al., *Lancet HIV*, February 2022

• **ARTICLE 3** résumé par C. DURAND

Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial.

Sojo-Dorado et al, *JAMA Netw Open*, January 2022

• **ARTICLE 4** résumé par R. SCUSSEL

Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis.

Jarvis et al, *New Eng J Med*, March 2022.

• **ARTICLE 5** résumé par V. CAUHAPE

Bloodstream infections in patients with rectal colonization by Klebsiella pneumoniae producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study).

Falcone et al, *Clin Microb Infect*, February 2022.

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

Annals of Intensive Care

Effect of antibiotic therapy on the prognosis of ventilator-associated pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*

Bérénice Puech[1*], Clémence Canivet[1], Laura Teysseyre[1], Guillaume Miltgen[2,3], Thomas Aujoulat[1], Margot Caron[1], Chloé Combe[1], Julien Jabot[1], Olivier Martinet[1], Jerome Allyn[1,4], Cyril Ferdynus[4] and Nicolas Allou[1,4]

(Article résumé par Audrey Courdurié)

CONTEXTE : *Stenotrophomonas maltophilia* est l'un des 10 germes le plus fréquemment isolé dans les prélèvements respiratoires en réanimation. Le diagnostic différentiel entre colonisation ou infection est parfois difficile, d'autant qu'il est associé dans la moitié des cas à d'autres microorganismes. Cependant, la mortalité attribuable des patients avec des prélèvements respiratoires positifs à *S. maltophilia* est élevée (20 à 38%) du fait d'un traitement probabiliste le plus souvent inapproprié, et d'une absence de consensus concernant la stratégie thérapeutique.

OBJECTIF : Évaluer l'effet de la stratégie antibiotique sur le pronostic des patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) à *S. maltophilia.*

METHODES : Etude rétrospective, monocentrique (Réanimation du CHU de La Réunion) entre 2010 et 2018.

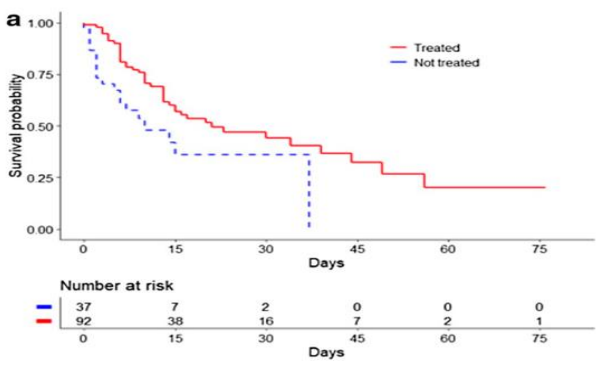
- **Critères d'inclusions :** âge > 18 ans, PAVM à *S. maltophilia*
- **Définition PAVM à *S. maltophilia* :** infiltrat radiologique; T > 38,0 °C ou < 36,5 °C ; GB > 12 G/L ou < 4 G/L ; sécrétions purulentes; chute de l'oxygénation; culture d'un prélèvement respiratoire (LBA, PDP ou aspiration endotrachéale) positive et survenue ⩾ 48 heures après l'intubation trachéale.
- **Traitements :** triméthoprime–sulfaméthoxazole (TMP-SMX) (1200 mg/240 mg)/6 h et/ou ciprofloxacine (CPF) 400 mg/8 h et/ou moxifloxacine (MX) et/ou ticarcilline–acide clavulanique (TAC) 4 g/8 h et/ou ceftazidime (CTZ) 2 g/6 h

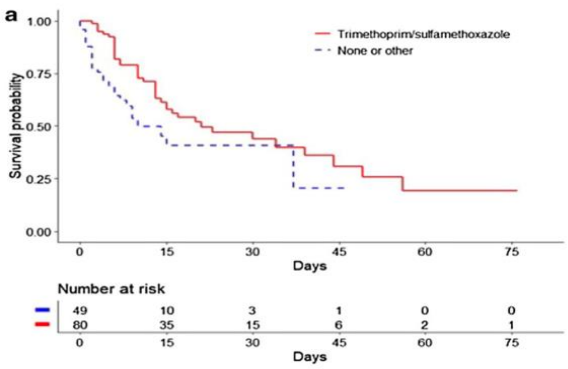
RESULTATS : 130 PAVM causées par *S. maltophilia* ont été identifiées

- **Microbiologie** : infection polymicrobienne dans 44,6% des cas (dont 24% avec *P. aeruginosa*) ; Profil sensibilité *S. maltophilia* : TMP-SMX 86,2%, fluoroquinolones 85,4%, TAC 58,5%, CTZ 40,0%.
- **Traitement** : 29,2% des patients n'ont pas reçu de traitement anti-*S.maltophilia*. Pour les autres, instauration d'une antibiothérapie appropriée dans un délai médian de 2 jours avec 2 antibiotiques ou plus dans la quasi-totalité des cas (et active contre le(s) germe(s) co-infectant(s) dans 86,2 % des cas)

Pronostic : mortalité globale de 50% avec différence significative de la survie en réanimation et à l'hôpital entre les patients traités et non traités. En analyse de régression multivariée

- ATB appropriée associée à une diminution de la mortalité en réanimation (HR = 0,42; *p*=0,003) et à l'hôpital (HR=0,47; *p*=0,04).
- Seul traitement ATB associée à une différence significative entre les patients traités et ceux non traités ou par une autre ATB anti *S. maltophilia* était le TMP-SMX
- Pas d'effet du délai d'instauration de l'antibiothérapie ni de sa durée





CONCLUSION / DISCUSSION : Une antibiothérapie appropriée par TMP-SMX est associée à une diminution de la mortalité hospitalière et en réanimation chez les patients atteints de PAVM causée par *S. maltophilia*. Malgré ses limites (rétrospective et monocentrique), cette étude est l'une des rares à avoir évalué le pronostic de l'absence de traitement approprié des PAVM à *S. maltophilia.*

(Article résumé par Lucas Hoffmann)

CONTEXTE : La trithérapie anti VIH a comme objectif de réduire la morbi mortalité de l'infection par le HIV et de prévenir la transmission du virus entre les individus. Le traitement devant être pris à vie, il existe un risque de faible observance et de toxicité à long terme. Différentes stratégies ont été étudiées pour diminuer le temps d'exposition aux antirétroviraux. Une de ces approches consiste en la prise intermittente de la trithérapie. Les résultats présentés sont ceux de l'étude française ANRS QUATUOR.

OBJECTIF : Établir l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie anti-VIH prise de façon intermittente (4 jours par semaine) contre une prise continue (traitement standard).

METHODES : Etude randomisée, ouverte, multicentrique (59 hôpitaux en France), en parallèle et de non infériorité.

- Critères d'inclusion : infection par le HIV-1 avec une charge virale indétectable depuis plus d'un an, pas de modification de la trithérapie depuis au moins 4 mois, ni de résistance connue à leur traitement, pas de co infection par le VHB, CD4 > 250/mm^3
- Randomisation 1:1 entre prise intermittente (4 jours par semaine) ou continu pendant 48 semaines puis passage en prise intermittente pour tous avec un suivi jusqu'à la 96ème semaine.

CJP : efficacité du traitement à S48 définie par une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml en ITT avec une marge de non infériorité pré-définie de 5%

CJS : proportion de patients en échec virologique confirmé (2 charges virales > 50 copies/ml à 4 semaines d'intervalle), la survenue de résistances, la modification de la qualité de vie et l'évolution des marqueurs inflammatoires.

RESULTATS : Au total, entre septembre 2017 et janvier 2018, 636 participants ont été inclus (318 dans chaque bras).

- Population : majorité d'hommes (85%), âge médian de 49 ans, traitement ARV à base de 2 INTI avec 3ème agent = inhibiteur d'intégrase (48%), INTI (47%) ou IP boosté (6%).

Critère de jugement principal : efficacité à S48 de 96% (304/318) dans le groupe "intermittent" versus 97% (308/318) dans le groupe "continu", sans différence statistiquement significative (95%CI: -4,2 : 1,7)).

Critères de jugement secondaires

- Un échec virologique est survenu chez 6 patients du groupe "intermittent" et 4 du groupe "continu".
- 58% des participants du groupe intermittent déclarent une amélioration de la qualité de vie contre seulement 7% dans le groupe continu (p<0,0001).
- On observait une réduction significative du coût lié aux ARV (baisse de 43%, p< 0.001)
- Les marqueurs inflammatoires (CRP, IL6, IL10, TNF, CD163 et CD14 solubles), l'évolution des CD4 et le nombre de blips n'étaient pas modifiés entre les 2 groupes

CONCLUSION / DISCUSSION : Cette étude démontre la non-infériorité du traitement intermittent comparé au traitement continu, et ce dans une population bien définie à savoir une population observante, avec une charge virale indétectable et sans résistance au traitement. Elle est également associée à une baisse significative des coûts liés aux ARV et une amélioration de la qualité de vie

Principale limite : étude en ouvert ne permettant pas de juger du nombre réél de prise par les participants

JAMA Network Open

Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections
A Randomized Clinical Trial

(Article résumé par Claire Durand)

CONTEXTE : L'émergence de bactéries multi-résistantes, favorisée par l'utilisation massive des céphalosporines et des fluoroquinolones, est responsable de l'utilisation croissante d'antibiotiques de dernier recours comme les carbapénèmes. De vieilles molécules, telles que la fosfomycine, peuvent être une alternative pour le traitement ciblé des infections à entérobactéries multi-résistantes.

OBJECTIF : Evaluer la non-infériorité de la fosfomycine IV par rapport à la ceftriaxone ou au méropénème pour le traitement ciblé des infections urinaires bactériémiques à *Escherichia coli* multi-résistants.

METHODES : Essai randomisé de non-infériorité, ouvert, multicentrique, mené de juin 2014 à décembre 2018 dans 22 hôpitaux espagnols .

- **Critères d'inclusion :** Patients adultes hospitalisés pour infection urinaire mono-microbienne à *E. coli* résistant à ≥ 1 molécule de 3 familles ATB mais sensible à la fosfomycine ET à la ceftriaxone (ou au méropénème si ceftriaxone-R) et indication de traitement ATB IV pendant ≥ 4 jours
- **Critères d'exclusion :** Choc septique, prostatite, transplantation ou polykystose rénale, retard > 48h de dérivation des urines / drainage d'abcès, soins palliatifs, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, cirrhose, hémodialyse, allergie aux ATB évalués, traitement probabiliste depuis > 3j lors de la randomisation
- **Randomisation :** Selon un radio 1:1 dans le bras fosmomycine ou comparateur (ceftriaxone ou méropénème si ceftriaxone-R)
- Possibilité de switch PO après 4 jours de traitement IV (switch PO par fosfomycine trométamol dans le groupe fosfomycine), pour une durée totale de 10 à 14 jours
- **CJP :** Guérison clinique et microbiologique à J5-7 post-traitement ATB avec une marge de NI fixée à 7%
- **CJS :** Guérison clinique, guérison microbiologique, durée d'hospitalisation, rechute d'infection, récidive d'infection, mortalité à 60 jours, effets indésirables.

RESULTATS : Parmi les 1578 patients screenés, 161 patients ont été randomisés et 143 inclus dans l'analyse en mITT (70 dans le groupe FOS et 73 dans le groupe comparateur)

- **Population :** 51% de femmes avec âge médian de 72 ans (IQR 62-81). Groupes comparables à l'inclusion sauf % de gestes invasifs sur les voies urinaires dans le mois précédent plus élevé dans le groupe FOS.
- Durée moyenne de traitement ATB IV de 5.45 jours
- **CJP :** Guérison clinique et microbiologique chez 48/70 (68,6%) dans le groupe FOS versus 57/73 (78,1%) dans le groupe comparateur (différence de risque de -9,4%, 95%CI: infini, -21,5%, p=0,10) : non-infériorité non atteinte
- **CJS :** Plus d'effets indésirables graves dans le groupe FOS (18.6% vs 13.7%) avec 8.6% des patients du groupe FOS ayant développé une insuffisance cardiaque
- **Analyse impact écologique sur sous-échantillon de 38 patients :** Acquisition d'un portage rectal de bactérie résistante à la ceftriaxone ou au méropénème chez 4/17 patients du groupe comparateur vs 0/21 patients du groupe FOS

CONCLUSION / DISCUSSION : Dans cet essai, la non-infériorité de la FOS par rapport à la ceftriaxone ou au méropénème n'a pas été démontrée. Malgré des résultats prometteurs sur son faible impact écologique, la FOS présentait dans cet essai une toxicité non négligeable. À noter que la fosfomycine était administrée en 1h mais une durée de perfusion lente de 1 g/h, soit 4h au total, est reconnue comme favorisant la tolérance. (Florent A. *et al*. IJAA 2011)

- **Forces :** Échantillon avec patients âgés et avec comorbidités, protocole de désescalade de vie réelle, analyse de l'impact écologique
- **Limites :** NSN non atteint, étude en ouvert, hétérogénéité de la population et des tableaux cliniques, arrêt de la fosfomycine à cause des effets indésirables considéré comme un échec dans l'analyse en mITT, échantillon de l'analyse de l'impact écologique faible

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis

Jarvis JN et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2111904

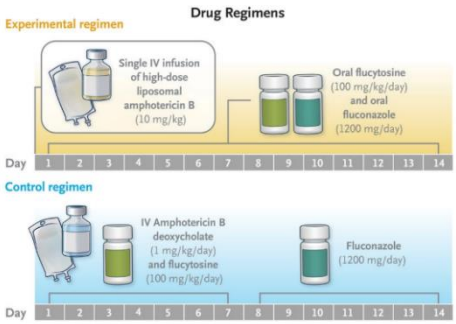
(Article résumé par Renaud Scussek)

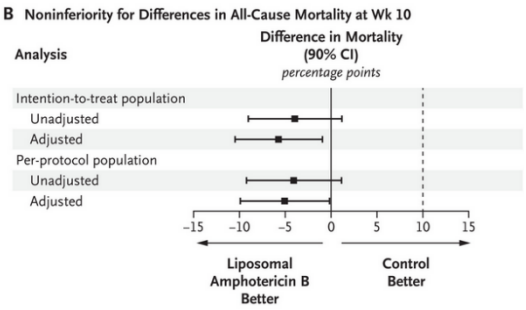
CONTEXTE : La cryptococcoses neuro-méningée est une des principales causes de mortalité chez les patient·e·s VIH en Afrique sub-saharienne. Le traitement d'induction recommandé par l'OMS *(dans les situations ou l'ampho-B liposomale n'est pas disponible pour une semaine de traitement*) repose sur l'association entre Ampho-B déoxycholate pendant une semaine + flucytosine relayée par Fluconazole. Une bithérapie orale de 14 jours par Flucytosine + fluconazole est également efficace (Molloy et al, NEJM 2018). Ces traitements sont toxiques et difficiles d'accès dans des pays aux ressources limitées.

OBJECTIF : Démontrer la non infériorité d'une haute dose unique d'ampho B liposomale (HDUAB) en association à la 5FC et au fluconazole per os comparativement au traitement d'induction de l'OMS.

METHODES : Essai de Phase 3, Randomisé, contrôlé, de non infériorité, en ouvert, multicentrique (8 hôpitaux dans 5 pays d'Afrique).

- **Critères d'inclusion** : Patient·e·s ≥18ans, VIH+, Diagnostic de cryptococcose neuro-méningée avec LCS positif à l'encre de chine.
- **Critères d'exclusion** : neutropénie ou thrombopénie, avoir déjà reçu >2 doses d'Ampho B ou de fluconazole, grossesse, allaitement.
- **CJP :** Mortalité toutes causes à 10 semaines avec une marge de non inferiorité définie à 10%.
- **CJS** : tolérance, clairance fongique dans le LCS





RESULTATS : 884 patient·e·s inclus de 01/2018 à 02/2021. Les 2 groupes étaient comparables avec un taux médian de CD4 est de 26 (HDUAB) vs 28 (contrôle) /mm3.

Critère de jugement principal : 24.8% de mortalité à S10 [20.7-29.3] dans le groupe HDUAB vs 28.7% [24.4-33.4] dans le groupe standard soit une différence -3.9 %, p<0.001 = non infériorité démontrée (mais supériorité non démontrée)

Résultats secondaires :

- Clairance du LCS similaire dans les 2 groupes : -0.40 log CFU/ml (intervention) vs -0.42 CFU/ml (contrôle).
- EI grade 3-4 significativement plus faible dans le groupe HDUAB : 50 vs 62.3%, p<0.001.

CONCLUSION / DISCUSSION : Un schéma avec amphotéricine B liposomale en unique haute dose associée au fluconazole et à la flucytosine pendant 14 jours est non inférieur par rapport au traitement recommandé par Ampho B deoxycholate 7 jours + flucytosine puis relais fluconazole, avec moins d'évenements indésirables

- Forces : méthodologie robuste, pas de perdus de vue, traitement pragmatique
- Limites : bras comparateur de l'OMS non fait en pratique en France notamment donc validité externe des résultats difficiles, peu de données sur l'instauration concomitant du traitement ARV

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION
ESCMID

Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study)

Marco Falcone [1,*], Giusy Tiseo [1], Valentina Galfo [1], Cesira Giordano [2], Alessandro Leonildi [2], Emanuele Marciano [3], Paolo De Simone [4], Giandomenico Biancofiore [5], Ugo Boggi [6], Simona Barnini [2], Francesco Menichetti [1], on behalf of Italian Group of Antimicrobial Stewardship (the GISA study group)

(Article résumé par Vincent Cauhapé)

CONTEXTE : Les entérobactéries porteuses de carbapénémases (EPC) font partie des bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe), et la lutte pour limiter leur diffusion est considérée comme prioritaire sanitaire par l'OMS. La colonisation digestive à EPC est reconnue comme facteur de risque d'infection invasive avec des susceptibilités variables selon les classes de carbapénémases. Chez les patients porteurs de *Klebsiella pneumoniae*-KPC, le risque de bactériémje varie de 8 à 23%.

OBJECTIF : Evaluer le sur-risque chez les patients avec un portage rectal de *Klebsiella pneumoniae*-EPC et comparer le risque en fonction de la classe enzymatique (classe A = KCP ; Classe B = NDM, VIM ; classe D = Oxa-48).

METHODES : Etude prospective, longitudinale observationnelle, monocentrique, italienne (CHU de Pise) ayant inclus tous les patients adultes hospitalisés du 01/12/2018 au 01/12/2019.

- **Critères d'exclusion :** Hospitalisation prévue <48 h, colonisation ≥ 2 EPC.
- **Dépistage :** réalisation d'un écouvillon rectal 1x/semaine hors réanimation & 2x/semaine en réanimation et analyse microbiologique (détection moléculaire gênes *bla* (Xpert-CARBA test) ; culture, identification et antibiogramme +/- détermination d'une séquence type ST)
- **Evaluation :** Enregistrement de toutes les bactériémies à KP-EPC = concordance germe colonisant vs bactériémie définie par une même identification / mécanisme moléculaire de résistance (KPC, NDM, VIM, Oxa-48) / même phénotype & suivi des patients jusque J30 ou décès fongique dans le LCS

RESULTATS : Sur 12.426 patients screenés, 717 ont été dépistés positifs à EPC (5.7%) dont 677 colonisés à *Kpn*-EPC inclus dans l'analyse

- 225/677 positifs à l'admission, 452/677 dépistés durant l'hospitalisation
- 3 groupes : **NDM** = 57% (382/677) ; **groupe VIM** = 6% (39/677) ; **groupe KPC** = 36% (247/677) *; Exclusion du groupe Oxa-48 car effectif trop petit (1%, 9/677)*
- Résultats du séquençage : grp KPC 41/41 = ST512 ; grp NDM 151/152 = ST147 ; grp VIM 9/9 = ST37.

A baseline : pas de différence entre les groupes sur les caractéristiques démographiques ou cliniques en dehors d'**une répartition plus importante de Kpn-NDM en service de médecine (58.1% vs 47.8 et 46.2% pour Kpn-KPC ou VIM ; *[p= 0.025]*)**.

Critères d'évaluation principal : **Incidence bactériémie significativement plus élévée groupe NDM (15.4% 59/382**) vs groupe KPC (8.1% 20/247) et groupe VIM (2.6% 1/39) *p= 0.004.*

➔ FR indépendants associés à une bactériémie chez patients colonisés en analyse multivariée : site de colonisation hors rectum > 2 (OR 9.48 p= 0.001) ; transplanté d'organe solide (OR 4.66 p= 0.003) ; dispositifs intra-vasculaires (OR 3.72 p< 0.001) ; colonisation rectale à NDM (OR 3.27 p< 0.001) ; séjour en réanimation (OR 2.2 p= 0.018).

CONCLUSION / DISCUSSION : Au sein de cette cohorte, chez les porteurs rectaux de *Kpn*-EPC le risque de développer une bactériémie au germe colonisant est plus élevé chez les porteurs de *Kpn*-NDM (vs *Kpn*-KPC ou VIM). Le type de carbapénémase est fortement lié à un *sequence type* spécifique. Le clone NDM-ST147 pourrait être du à plasmide plus virulent ayant diffusé au sein du centre d'étude induisant une surestimation du risque de bactériémie.

Limites : monocentrique, étude italienne (incidence élevée d'EPC) donc difficilement applicable à la France, la potentielle diffusion d'un clone (ST147-NDM) ayant pu influencer les résultats et le caractère difficilement réalisable du séquençage en routine.

- Une étude séro-épidémiologique de grande envergure dans une cohorte de militaires américains, qui met en évidence une augmentation du risque d'u facteur 32 de développer une sclérose en paques chez les patients après une séroconversion EBV. Une étude qui a fait beaucoup de bruit et remet sur le devant de la scène le virus EBV et son implication potentielle dans les pathologies dysimmunitaires.

Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis.
Bjornevi et al., Science, Jan 2022

- Dans cette étude prospective randomisée contrôlée menée chez des patient transplantés rénaux CMV+ à haut risque de maladie à CMV (induction par SAL), un immuno-monitoring régulier en post-greffe par Quantiferon CMV permettait d'interrompre de manière précoce la prophylaxie par VALACICLOVIR (60 versus 90jour en médiane) et de limiter la toxicité médullaire induite par les antiviraux. Un outil intéressant dont la place reste à définir dans la stratégie de surveillance du CMV après la transplantation rénale

Immunoguided Discontinuation of Prophylaxis for Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Treated With Antithymocyte Globulin: A Randomized Clinical Trial.
Paez-Vega et al., Clin Infect Dis, Mar 2022

- L'exploration d'une fièvre prolongée reste une problématique fréquente en pratique clinique quotidienne, pour laquelle la stratégie diagnostique peut s'avérer longue et complexe Cette belle revue fait le point sur les principales causes à évoquer et sur la hiérarchisation des examens.

Fever of Unknown Origin.
Haidar et al., New Eng J Med, Feb 2022

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF actualisée et mise à jour tous les mois
sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues »
(à enrichir et à consulter autant que possible !)
https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues