

Le RÉJIF a lu pour vous
(par les internes d'Amiens)

• **ARTICLE 1 résumé par A. FROMENT**

Systematic review and meta-analysis of diagnostic biomarkers for pediatric pneumonia.

Gunaratnam et al. *J Pediatric Infect Dis Soc*, October 2021

• **ARTICLE 2 résumé par A. CHAN SUI KO**

Efficacy of adjunctive nebulized colistin in critically ill patients with nosocomial carbapenem-resistant Gram-negative bacterial pneumonia: a multi centre observational study.

Feng et al., *Clin Microbial Infect*, October 2021

• **ARTICLE 3 résumé par N. DUCATEZ**

Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia (the CAP-IT randomized clinical trial)

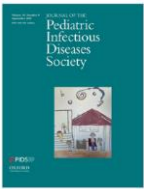
Bielicki et al, *JAMA*, November 2021

• **ARTICLE 4 résumé par F. ROSSI**

The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomized multicentre clinical trial in Sweden.

Edlund et al, *Lancet Infect Dis*, October 2021.

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



Volume 10, Issue 9
September 2021

Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia

Lourdes Cynthia Gunaratnam,¹ Joan L. Robinson,^{1,2} and Michael T. Hawkes^{1,2,3,4,5}

¹Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, ²Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, ³School of Public Health, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, ⁴Distinguished Researcher, Stollery Science Lab, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, and ⁵Member, Women and Children's Research Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

(Article résumé par Antoine Froment)

CONTEXTE : Les pneumopathies demeurent la première cause de mortalité entre 28 jours et 5 ans. L'algorithme de prise en charge le plus utilisé est celui de l'OMS, mais malgré sa bonne sensibilité, il souffre d'une très faible spécificité induisant une surutilisation d'antibiotique. De nombreuses études ont mesuré les caractéristiques de divers biomarqueurs mais avec une grande hétérogénéité des résultats.

OBJECTIF : Evaluer la capacité de divers biomarqueurs à correctement identifier les pneumonies bactériennes.

METHODES : Revue systématique avec méta-analyse jusque mai 2020 sur MEDLINE, EMBASE, CENTRAL et GLOBAL HEALTH.

- **Critère d'inclusion** : étude diagnostique répondant aux mots-clés de la recherche incluant un groupe contrôle, évaluant un biomarqueur facile d'obtention, concluant à une valeur seuil ou une courbe ROC, sur des patients entre la naissance et 18 ans.
- **Critère de jugement principal** : Courbe ROC, AUROC
- **Critère de jugement secondaire** : Risque de biais (QUADAS-2), Spécificité, Sensibilité, Youden Index

RESULTATS : Parmi les 2342 textes analysés, 31 études ont pu être incluses dont 15 avaient un risque élevé de biais, et 16 un risque faible.

16 biomarqueurs n'ont pu être étudiés car n'apparaissant que dans une seule étude chacun. 4 biomarqueurs étaient présents dans un assez grand nombre d'études pour la réalisation de courbes ROC : la CRP, la PCT, la numération des leucocytes et la VS.

- La CRP a une AUROC à 0.71 (0.69 – 0.73) à un seuil de 53mg/L a une sensibilité de 0.7 (0.68 – 0.78) et une spécificité de 0.64 (0.58 – 0.74).
- La PCT a une AUROC à 0.7 (0.67 – 0.74) à un seuil de 0.59ng/mL a une sensibilité de 0.69 (0.65 – 0.77) et une spécificité de 0.64 (0.60 – 0.74).
- La numération leucocytaire a une AUROC à 0.57 (0.55 – 0.60) et la VS a une AUROC à 0.61 (0.59 – 0.66). Pour ces deux derniers marqueurs, la valeur seuil n'a pas été déterminé devant l'AUROC médiocre.

DISCUSSION : La CRP et la PCT constituent les deux meilleurs marqueurs étudiés, quoiqu'insuffisants pour permettre à eux-seuls de déterminer la nature de la pneumopathie. En effet, les pneumopathies atypiques rapportaient des valeurs de CRP, PCT, leucocytes et VS similaires aux pneumopathies virales.

Pour augmenter la valeur diagnostique, il y aurait un intérêt à

1/ Etudier les stratégies à valeurs seuils

2/ Etudier plus avant les panels de biomarqueurs : 2 études ayant étudiés TRAIL, IP-10 et la CRP d'une part et TNFR-2/IL-10 et TIMP-1 d'autre part ont montré des sensibilité et spécificité autour de 95%

Limites

- Difficulté en l'absence de GOLD standard d'avoir un comparateur fiable.
- ROC approximé car extrapolé à partir d'un nombre fini de valeurs.

CONCLUSION : La CRP et la PCT sont à l'heure actuelle les meilleurs marqueurs pour estimer la nature de la pneumopathie en pédiatrie mais ne se suffisent pas à eux-seuls. congénitale.

(Article résumé par Adrien Chan Sui Ko)

CONTEXTE : Les pneumopathies nosocomiales (acquises par ventilation mécanique ou non), sont associées à une forte morbi-mortalité. Il existe une augmentation de la prévalence des Bacilles GRAM négatifs résistants aux carbapénèmes responsables de ces pneumopathies. L'adjonction de colistine par nébulisation est une option thérapeutique mais les études évaluant son efficacité sont de faible niveau de preuve.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité de l'adjonction de nébulisation de colistine dans le traitement des pneumopathies nosocomiales.

METHODES : Etude multicentrique rétrospective menée de Janvier à décembre 2016 dans 5 centres de Taiwan.

- **Critères d'inclusion** : patients admis dans une unité de soins intensif pour pneumopathie acquise après plus de 48h d'hospitalisation, avec un prélèvement respiratoire positif en culture isolant une bactérie résistante à au moins un carbapénème, et traitée par au moins un antibiotique efficace.
- **Critères d'exclusion** : âge <20 ans, diagnostic de pneumopathie aigue communautaire, cancer pulmonaire concomitant, germe résistant à la colistine
- Les patients dans le groupe colistine devait avoir reçu au moins 2 jours de traitement (par nébulisation de colistine minimum 2MIU/jours) dans les 7 jours à partir du diagnostic de pneumopathie.
- **Critère de jugement principal** : réponse clinique à J7, J14 et J28, définie en 3 catégories :
 - Guérison : résolution des symptômes, plus d'antibiotique
 - Amélioration : résolution des symptômes mais toujours sous antibiotiques
 - Echec : persistance ou aggravation des symptômes, nouveaux symptômes, nouvelle infection, aggravation radiologique, décès
- **Critère de jugement secondaire** : mortalité toute cause à J14 et J28.
- Analyse statistique selon deux modèles
 - Modèle 1 : ajustement selon calcul d'un score de propension
 - Modèle 2 : ajustement pour palier au biais de temporalité d'introduction de la colistine (cohorte excluant les patients décédés dans les 3 premiers jours ou recevant la colistine après 3 jours)

RESULTATS : 507 patients ont été analysés : 181 dans le groupe colistine, 326 dans le groupe sans colistine. 166 paires ont pu être constitué dans le modèle 1 et 116 dans le modèle 2.

Dans le modèle 1, les patients avec de la colistine nébulisée avaient moins échecs aux jours 7 (33.1% vs 58.4% p <0,001), 14 (41% vs 54.2%, p=0.016) et 28 (44% vs 56.6%, p= 0.021) une mortalité inférieure à 14 jours (13.9% vs 22.3% p= 0.046). En revanche la mortalité à 28 jours étaient comparables entre les deux groupes.

Dans le modèle 2, les échecs cliniques étaient également moins fréquents dans le groupe colistine à J7, 14 et 28, mais il n'existait pas de différence significative concernant la mortalité.

CONCLUSION / DISCUSSION : Un traitement d'appoint par colistine nébulisée était associé à des taux d'échecs cliniques plus faibles chez les individus admis en unité de soins intensifs avec une pneumonie nosocomiale. La mortalité toutes causes était comparable entre les patients avec et sans colistine nébulisée. Principales limites :

- L'absence de résultat sur la mortalité pourrait être expliqué par le recrutement de patients graves qui peuvent décéder d'une autre cause qu'infectieuse.
- Etude rétrospective avec sévérité différente selon les groupes, correction par le score de propension.
- Le matériel de nébulisation aurait pu être optimisé (non disponible à Taiwan), sous estimant probablement l'efficacité

Effect of Amoxicillin Dose and Treatment Duration on the Need for Antibiotic Re-treatment in Children With Community-Acquired Pneumonia

The CAP-IT Randomized Clinical Trial

Julia A. Bielicki, PhD¹; Wolfgang Stöhr, PhD²; Sam Barratt, MPH²; et al*(Article résumé par Norman Ducatez)*

CONTEXTE : Le traitement des pneumopathies aiguës communautaires (PAC) de l'enfant est mal codifié. L'AMOXICILLINE est recommandée en première ligne, pour une durée de 3 à 5 jours. Il est nécessaire de déterminer la dose et la durée optimale d'antibiotiques pour limiter l'impact environnemental tout en conservant un bon taux de guérison.

OBJECTIF : Déterminer si un traitement par AMOXICILLINE orale 35-50 mg/kg/j est moins efficace qu'un traitement par 70-90 mg/kg/j, et si une durée de 3 jours est-elle moins efficace qu'une durée de 7 jours, pour la prise en charge de PAC de l'enfant vues à l'hôpital

MÉTHODES : Etude de non infériorité, multicentrique, prospective, randomisée, en aveugle, en Grande-Bretagne et en Irlande

- **Sujets** : âge > 6 mois, poids 6 à 24 kg ; diagnostic de PAC porté sur l'association Toux / Température > 38°C / Dyspnée ou symptomatologie thoracique évocatrice (douleurs...) ; prescription d'AMOXICILLINE en monothérapie à la sortie et séjour de moins de 48h à l'hôpital.
- **Critères d'exclusion** : traitement par BL de plus de 48h, ou n'importe quel autre antibiotique quelle que soit la durée / Maladie chronique sévère associée / Contre-indication à l'AMOXICILLINE / pneumopathie compliquée / Tableau plus en faveur d'un asthme
- Randomisation 2x2 pour recevoir : Amoxicilline faible dose (35-50 mg/kg/j) ou forte dose (70-90mg/kg/j) / Traitement court (3 jours) ou long (7 jours)
- **Critère de jugement principal** : nécessité d'une nouvelle antibiothérapie dans les 28 jours après inclusion (marge de non infériorité de 8%)
- **Critère de jugement secondaires** : durée et sévérité des symptômes, effets secondaires, émergence de résistances.

RÉSULTATS : 824 participants inclus, 814 ayant reçu au moins une dose d'antibiotiques ont été analysés

- Critère de jugement principal : pas de différence en fonction de la dose ni de la durée, avec 12.5% (+/- 0.1%, NS) de retraitement dans les 4 groupes mais marge de non infériorité non atteinte dans le groupe « faible dose » pour le sous groupe des PAC sévères
- Critères de jugements secondaires : réduction de 12 à 10 jours de la durée de la toux et un sommeil moins perturbé, dans le groupe 7 jours versus 3 jours respectivement.

Par ailleurs

- Meilleure adhérence au traitement prescrit dans le groupe 3 jours.
- Pas d'incidence sur l'émergence de résistance.

DISCUSSION : En accord avec d'autres études, cet essai tend à montrer qu'un traitement plus court et avec des posologies moins élevées n'est pas moins efficace pour le traitement des PAC de l'enfant. Il convient de tempérer ces résultats pour les PAC graves initialement

Limites : Exclusion des enfants avec trouble ventilatoire obstructif à risques de PAC ; Pas de prise en compte de la nécessité et de l'impact d'une antibiothérapie initiale à l'hôpital ; Manque de puissance pour évaluer la non-infériorité du groupe "faible dose-durée courte".

CONCLUSION: chez les enfants présentant une PAC non sévère, passant par les urgences, et rentrant à domicile dans les 48h, une antibiothérapie par AMOXICILLINE de 3 jours à 35-50 mg/kg/j semble non-inférieure à une antibiothérapie de 7 jours à 80-90 mg/kg/j.

(Article résumé par Florent Rossi)

INTRODUCTION : La témocilline (TM) est une beta-lactamine efficace dans le traitement des infections urinaires fébriles notamment à BLSE. Des études antérieures suggèrent que l'impact de la TM sur le microbiote intestinal et la colonisation à *C. difficile* pourrait être moindre que celui des céphalosporines.

OBJECTIF PRINCIPAL : Evaluer la supériorité d'un traitement initial par TM comparativement à la céfotaxime (CTX) dans les infections urinaires fébriles, en terme d'impact sur le microbiote digestif.

METHODES : Essai randomisé multicentrique (12 hôpitaux suédois) en ouvert (en dehors du laboratoire de microbiologie qui ignorait le traitement administré).

- Critères d'inclusion : patient >18 ans, fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ET une bandelette urinaire positive ET au moins un signe de PNA ET une indication à une antibiothérapie intra-veineuse.
- Critères d'exclusion : Allergie aux bêta-lactamines, grossesse ou allaitement, antibiothérapie < 1 mois (sauf pivmecillinam et nitrofurantoïne), insuffisance rénale chronique et portage connu d'EBLSE.

Randomisation 1 :1 TM 2g*3/j versus CTX 1-2*3/j

- Relais per os (ofloxacin, cotrimoxazole ou cefixime) possible à partir de 3 jours d'antibiothérapie IV en cas d'évolution favorable.
- Durée totale de traitement de 7 à 10 jours (14 jours si bactériémie associée).

Intervention : écouvillonnage rectal à l'inclusion, à l'arrêt du traitement IV et à la fin de l'antibiothérapie, pour analyser les altérations du microbiote fécal

Critère de jugement principal : Colonisation par une entérobactérie de sensibilité diminuée aux C3G, et/ou colonisation par une souche de *C. difficile* toxigène.

Critère de jugement secondaire : Réponse clinique et microbiologique lors du relai per os et à la fin de l'antibiothérapie.

RESULTATS : 207 patients éligibles entre mai 2016 et juillet 2019, 152 randomisés (77 pour la TM et 75 pour le CTX), 22 exclus pour prélèvement rectal manquant

= 130 patients au total ont été analysés en MITT pour le critère de jugement principal.

Dans le groupe CTX, 30/68 individus ont été positifs pour le critère de jugement principal contre 18/62 dans le groupe TM, permettant de conclure à la supériorité de la TM en terme d'impact sur le microbiote, avec une différence de risque de -22% (IC95 : -42% ; -3%).

➔ Ainsi, la proportion d'Enterobacterales de sensibilité diminuée aux C3G était significativement inférieure dans le groupe TM ($p = 0.0049$). Il n'y avait pas suffisamment de patients positifs à *C. difficile* toxigène pour pouvoir effectuer une comparaison.

Concernant le critère de jugement secondaire, la non-infériorité de la TM était démontrée à l'évaluation de la réponse précoce (avant le relai per os) sur le plan clinique, et à J7-J10 après la fin du traitement sur le plan microbiologique. La proportion d'effets indésirables était similaire dans chaque groupe.

DISCUSSION / CONCLUSION : Cette étude suggère que l'impact de la TM sur le microbiote digestif est moindre en termes d'émergence de résistances comparée aux céphalosporines de 3^{ème} génération habituellement recommandées dans les infections urinaires fébriles.

Limites : Approche semi-quantitative pour l'analyse du microbiote (versus étude de métagénomique qui aurait permis une analyse plus fine des modifications du microbiote) ; Essai en ouvert

La TM semble également constituer une alternative sûre et efficace dans le traitement initial des infections urinaires fébriles à la posologie EUCAST de 2g*3/j.

- Dans cette étude observationnelle prospective multicentrique française, la PCR multiplex BioFire FilmArray Pneumonia Panel, un outil moléculaire simple et rapide, a démontré des bonnes performances diagnostiques comparativement à la culture standard pour la détection de bactéries et de gènes de résistance dans les aspirations et bronchiques et le LBA. Un outil intéressant pour accélérer le diagnostic des pneumonies en soins intensifs !

Multicentric evaluation of BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid bacteriological documentation of pneumonia.

Gastli et al., Clin Microb Infect, Sept 2021

- Il existe différentes options pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les patients HIV+ et le bénéfice de plusieurs traitements itératifs n'est pas prouvé dans les régions de forte endémie. Dans cet essai randomisé contrôlé une bithérapie RIFAPENTINE + ISONIAZIDE en prise hebdomadaire était associée à un taux de complétion du traitement significativement plus élevé qu'une monothérapie par ISONIAZIDE pendant 6 mois. EN revanche, il n'était pas retrouvé de bénéfice additionnel à répéter le traitement deux années consécutives dans les régions de forte endémie

Annual Tuberculosis Preventive Therapy for Persons With HIV Infection : A Randomized Trial.

Churchyard et al., Ann Intern Med, August 2021

- Arrêter les analogues nucléotidiques chez les patients traités pour une hépatite B chronique Ag Hbe- bien contrôlés sur le plan virologique ? Dans cette méta-analyse incluant 37 études, les rechutes virologiques étaient fréquentes (> 30% à 1 an) et plus fréquentes chez les cirrhotiques

Discontinuation of nucleot(s)ide analogue therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a meta-analysis.

Anthony Lachlan Hall et al., Gut, Sept 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