

Le RÉJIF a lu pour vous (par les ANTILLES-
GUYANE) :

- ARTICLE 1 résumé par Jérémie PASQUIER
Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial
Buonfrate et al. *Lancet Infectious Diseases*, Oct 2019
- ARTICLE 2 résumé par Jean-Marie TURMEL
The association of inadequate empirical treatment and time to recovery from bacteriaemic urinary tract infections: a retrospective cohort study
Wiggers et al. *Clinical Microbiology and Infection*, Oct 2019
- ARTICLE 3 résumé par Ornella CABRAS
Residual or recurrent precancerous lesions after treatment of cervical lesions in human immunodeficiency virus-infected women: a systematic review and meta-analysis of treatment feature
Debeaudrap et al. *Clinical Infectious Disease*, Oct 2019
- ARTICLE 4 résumé par Tanguy DEQUIDT
Final Analysis of a Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis
Tait et al. *New England Journal of Medicine*, Oct 2019
- ARTICLE 5 résumé par Caroline VARACHE
Prescription of antimicrobials in primary health care as a marker to identify people living with undiagnosed HIV infection, Denmark, 1998 to 2016
Martin-Iguacel et al. *Eurosurveillance*, Oct 2019

**Sans oublier les bonus
en dernière page!**

Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomized controlled superiority trial

Dora Buonfrate, Joaquin Salas-Coronas, José Muñoz, Begoña Trevino Maruri, Paola Rodari, Francesco Castelli, Lorenzo Zammarchi, Leila Bianchi, Federico Gobbi, Teresa Cabezas-Fernández, Ana Requena Mendez, Gauri Godbole, Ronaldo Silva, Marilena Romero, Peter LChiodini, Zeno Bisoffi

Lancet Infect Dis 2019; 19: 1181–90 doi : 10.1016/S1473-3099(19)30289-0

Par Jérémie PASQUIER

CONTEXTE

L'infection à *Strongyloides stercoralis* est une maladie tropicale négligée d'une prévalence mondiale estimée à au moins 30 millions de cas par an, entraînant de nombreux cas d'importation hors des zones d'endémie. Une méta-analyse Cochrane a montré que l'ivermectine était la molécule privilégiée pour son traitement, mais n'a pas mis en évidence de schéma thérapeutique optimal.

L'objectif de cette étude était de tester si le traitement par ivermectine en doses multiples était supérieur à une dose unique, pour le traitement de l'anguillulose non compliquée, en zone non endémique (pas de risque de recontamination).

MATERIEL ET METHODES

Essai multicentrique randomisé contrôlé de supériorité. 9 centres : 4 en Italie, 3 en Espagne, 2 au Royaume-Uni. Patients de plus de 5 ans et de plus de 15 kg, résidant hors d'une zone endémique, diagnostiqués par mise en évidence de *S. stercoralis* dans les selles, ou par sérologie. Patients randomisés pour recevoir une dose unique d'ivermectine 200µg/kg ou 4 doses à J1, J2, J15 et J16. Critère de jugement principal : proportion de patients dont l'infection à *S. stercoralis* a disparu 12 mois après le traitement.

RESULTATS

351 patients éligibles, 309 recrutés entre mars 2013 et mai 2017, 155 ont reçu 1 dose et 154 ont reçu 4 doses. A 12 mois, en ITT, 86% (IC 95% 79-91) des patients du groupe dose unique (102/118) ont répondu au traitement, contre 85% (IC 95% 77-90) dans le groupe doses multiples (96/113), pour une différence de 1.48% (IC 95% -7.55-10.52 ; p=0.75). Des résultats identiques ont été obtenus en analyse per-protocole.

Les effets indésirables étaient d'intensité modérée, principalement des céphalées, plus fréquents dans le groupe doses multiples. L'essai a été arrêté prématurément suite à une analyse intermédiaire du comité XXX montrant que la probabilité d'établir la supériorité du traitement en 4 doses était <1%.

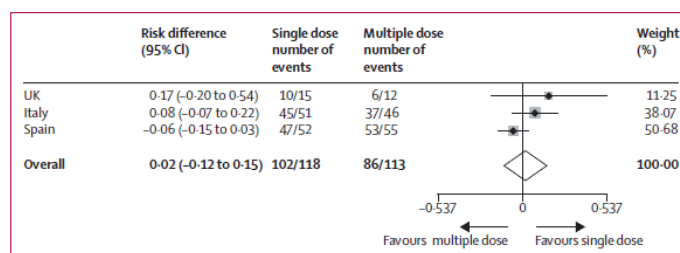


Figure 2: Risk difference between regimens in primary outcome, overall and by country of enrolment

LIMITES

Echantillon plus petit que prévu mais n'affectant pas le critère de jugement principal. Pas de contrôle effectif des prises multiples, pas de recueil du statut HTLV1.

CONCLUSION

Les doses multiples d'ivermectine n'ont pas montré une meilleure efficacité, et ont montré une moins bonne tolérance qu'une dose unique. Une dose unique d'ivermectine 200µg/kg pourrait être le schéma thérapeutique privilégié pour le traitement de l'anguillulose non grave, chez des patients immunocompétents, hors de zone d'endémie.

The association of adequate empirical treatment and time to recovery from bacteraemic urinary tract infections: a retrospective cohort study.

Wiggers, J. B., Sehgal, P., Pinto, R., MacFadden, D., & Daneman, N.

Clinical Microbiology and Infection, Volume 25, Issue 10, October 2019, 1253-1258.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.027>

Par Jean-Marie Turmel

Introduction :

Les différentes présentations cliniques des infections urinaires impliquent différentes stratégies d'antibiothérapie, en termes de timing de mise en place. L'urgence de sa mise en place semble prouvée au cours du sepsis ou du choc septique. Elle n'est cependant pas évidente lors des IU en dehors de ces entités. L'émergence des résistances implique une antibiothérapie probabiliste parfois inadaptée (BLSE, céphalosporinases). Que deviennent ces patients dont l'antibiothérapie probabiliste ne couvre pas l'agent en cause ?

Matériels et méthodes :

Etude rétrospective, monocentrique, entre 2010 et 2015, hôpital de Toronto (1325 lits), incluant tous les premiers épisodes d'IU bactériémiques, définies par l'association d'une hémoculture et d'un ECBU positifs au même germe dans un intervalle de 24H. Étaient exclues : infections polymicrobiennes, IU à *S. aureus*, patient dont la source pourrait ne pas être urinaire à la revue du dossier, pathologies graves non infectieuse mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

L'ATB probabiliste adéquate (APA) était définie par au moins 1 dose efficace (in vitro) dans les 24h de la culture positive. L'ATB probabiliste inadéquate (API) par aucune dose d'antibiotique actif sur la souche. Étaient colligées les constantes (T°, FC, TA, FR, Glasgow, leucocytes/mm³) pendant 14 jours ou jusqu'à la sortie. La guérison était définie par la normalisation des 6 constantes recueillies.

L'analyse primaire a comparé le temps pour obtenir la guérison entre les groupes APA et API en utilisant un score de propension avec une pondération inverse sur les probabilités d'être traité. Ont également été comparées la mortalité à J30 et la probabilité cumulée d'une stabilité clinique. Des analyses en sous-groupes et un modèle de régression de Cox ont aussi été réalisés.

Résultats :

701 IU bactériémiques identifiées. 232 exclues soit 469 incluses. 78% ont été traités par APA. La microbiologie est représentée par *E. coli* (63%), *Klebsiella spp.* (12,4%). ATB : Ceftriaxone pour 49%, Pipe-tazobactam pour 32% et Ciprofloxacine pour 17%. Seul le Meropenem permettait une couverture de l'ensemble des souches retrouvées.

Les patients graves (qSOFA >1) recevaient plus souvent une APA (p<0.001), de même que les patients présentant une anomalie anatomique du tractus urinaire (p=0.021). Les patients recevant une API étaient le plus souvent admis en chirurgie, ou présentaient une IU au cours de l'hospitalisation (p<0.001). Pas de différence en termes de mortalité (OR 0.86, 95% IC 0.47-1.58) ou en termes de temps pour obtenir la guérison dans le groupe APA vs API (HR 0.93, 95%CI 0.73-1.19, p 0.55). Il en est de même dans les sous-groupes (ATB spectre large vs spectre étroit, IU communautaire vs associée aux soins).

En modèle de régression, le temps de guérison est allongé en cas de maladie hépatique, d'AVC, de prescription de Pipé-Tazo, de qSOFA > 1, d'IU associée aux soins, ou de score de bactériémie Pitt élevé.

Discussion :

Une API dans les 24 premières heures ne semble pas péjorative concernant l'issue d'une IU bactériémique. Le temps de guérison n'est pas allongé (en dehors de quelques facteurs retrouvés en Cox)

Cela conforte l'idée d'une antibiothérapie ne prenant pas en compte les FDR de BLSE en l'absence de gravité. Le choix de la Pipé-tazo en probabiliste d'une IU associée aux soins peut également être remis en cause.

Tenons compte des limites de l'étude : monocentrique, rétrospective, n'incluant que les IU bactériémiques (dans un souci d'éviter de recruter les bactériuries asymptomatiques).

Residual or recurrent precancerous lesions after treatment of cervical lesions in human immunodeficiency virus-infected women: a systematic review and meta-analysis of treatment failure

P.Debeaudrap, J.Sobngwi, P-M.Tebeu, G.M.Clifford
Clinical Infectious Diseases Novembre 2019

Par Ornella CABRAS

Introduction: Le cancer du col utérin est la première cause de cancer et une cause importante de décès chez les femmes infectées par le VIH. Les femmes infectées par le VIH ont un plus haut taux d'infection par HPV ainsi qu'un risque plus élevé de développer des lésions précancéreuses et un cancer.

Il existe deux approches dans le traitement des lésions précancéreuses de grade 2-3 (CIN 2+) : excision des lésions (par LEEP ou conisation) ou ablation (cryothérapie, laser, ou thermique).

Un suivi doit être réalisé après LEEP tous les 6 à 12 mois jusqu'à négativation (FCV ou cytologie).

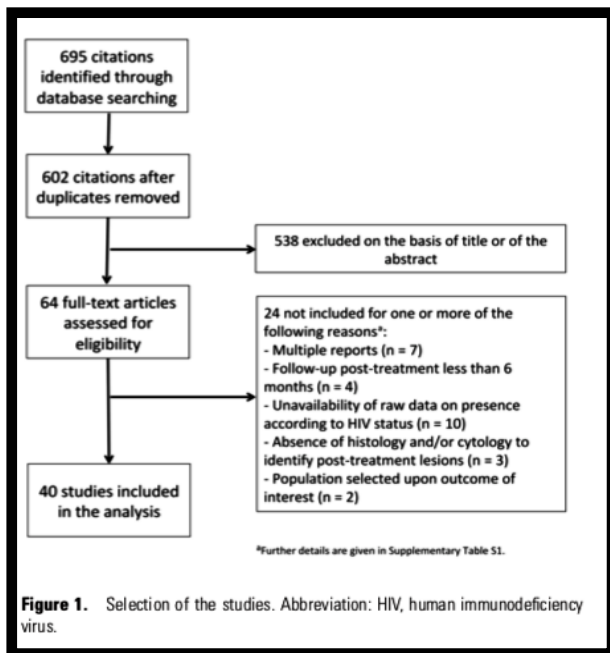
Méthodes: Méta-analyse de janvier 1980 à mai 2018

Critères de sélection des études :

- description des lésions cervicales
- données de prévalence des lésions cervicales identifiées sur critères histologiques et/ou cytologiques 6 mois après le traitement
- inclure ces critères chez les femmes infectées par le VIH

Critère de jugement principal : prévalence d'échec de traitement, défini par la persistance et/ou la récurrence de lésions CIN2+/HSIL+ après traitement, chez les femmes VIH+, en comparaison aux femmes VIH-.

Critère de jugement secondaire: persistance de lésions cervicales de tout grade après traitement, chez les femmes VIH+ et VIH-.



Résultats : 40 études retenues : 4 essais cliniques, 16 cohortes observationnelles, 20 études rétrospectives

- 3975 femmes VIH+: 24 échecs de traitement de lésions CIN2+ /HSIL+ et 34 échecs de traitement quelque soit le grade CIN1+/LSIL+
- Différence dans la durée de suivi entre les différentes études : 27 études (69%) avec une durée médiane de suivi >12 mois.
- Traitement des lésions de haut grade CIN2+ seulement dans 12 études (30%), des lésions de bas grade seulement dans 2 études et des lésions de tout grade confondu dans 26 études (65%).
- La majorité des études (27%) se déroulent dans des pays à hautes ressources (majoritairement aux USA).
- LEEP est le traitement le plus représenté (quelque soit le pays d'étude).

Echec de traitement chez les femmes VIH+ : Taux estimé d'échec de **21,4% (95% IC 15,8-27)**

- La prévalence estimée de lésions récidivantes de tout grade post traitement était plus élevée chez les femmes VIH+ (50,3% IC 95 42,3 - 58,3; n=34; p<0,0001) et était similaire après cryothérapie (56,5% IC 95 29,0-83,9; n=7) ou LEEP (49,1% IC 95 29,5-68,7; n=11; p<0,7)
- Dans les 10 études sélectionnées comparant les échecs de traitements chez les 2 populations, les femmes VIH+ avaient 2 fois plus de risque d'échec de traitement par rapport aux femmes VIH- (**OR 2,7 IC 95 2,0-3,5**)

Discussion :

Cette méta-analyse montre que les femmes VIH+ ont un risque accru d'échec de traitement des lésions pré cancéreuses en comparaison aux femmes VIH-. Le seul facteur favorisant retrouvé aux échecs est le statut positif des marges de résection.

Limites :

- Design, caractéristiques des populations et critères de suivi des études sélectionnées très différents.
- Manque de données sur le taux de CD4 des femmes VIH+ et absence de différence faite entre rechute ou récurrence.

D'autres études devront être réalisées pour déterminer les facteurs favorisant de rechute à plus long terme après un traitement, notamment par ablation chez les femmes VIH+.

Il est nécessaire d'établir des stratégies de suivi des rechutes chez les femmes VIH+, notamment dans les pays en voie de

Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis

D.R. Tait, M. Hatherill, O. Van Der Meeren, A.M. Ginsberg, E. Van Brakel, B. Salaun, T.J. Scriba, E.J. Akite, H.M. Ayles, A. Bollaerts, M.-A. Demoitié, A. Diacon, T.G. Evans, P. Gillard, E. Hellström, J.C. Innes, M. Lempicki, M. Malahleha, N. Martinson, D. Mesia Vela, M. Muyoyeta, V. Nduba, T.G. Pascal, M. Tameris, F. Thienemann, R.J. Wilkinson, and F. Roman
The New England Journal of Medicine – October 28, 2019 DOI : 10.1056/NEJMoa1909953

Par Tanguy Dequidt

Introduction

Selon l'OMS, la tuberculose reste la première cause infectieuse de décès par un seul agent pathogène dans le monde. En 2016, le nombre de nouveaux cas était estimé à 10.4 millions et celui du nombre de décès à 1.7 millions. Un vaccin antituberculeux sûr et efficace est la clé pour diminuer l'incidence de la maladie.

Le seul vaccin commercialisé, le BCG, n'offre pas une protection suffisante contre la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Le vaccin M72/AS01E a déjà montré son efficacité chez l'adultes jeune avec des résultats préliminaires de cette étude publiés à 2 ans de suivi. Cet article présente les résultats finaux de cette étude en se basant sur les analyses d'efficacité et de tolérance du vaccin M72/AS01E.

Matériels et méthodes

Type d'étude : Etude de phase 2b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par un placebo, multicentrique au Kenya, en Afrique du sud et en Zambie.

Critères d'inclusion : Adulte entre 18 et 50 ans avec sérologie VIH négative, QuantiféronTB positif, BK crachats négatifs et sans symptômes cliniques de tuberculose maladie.

Intervention : Deux doses du vaccin M72/AS01E ou le placebo ont été administrés en IM à 1 mois d'intervalle entre août 2014 et Novembre 2015.

Critère de jugement principal : Efficacité du vaccin pour prévenir la tuberculose pulmonaire maladie définie par une culture ou une PCR positive.

Critère de jugement secondaire : Tolérance du vaccin.

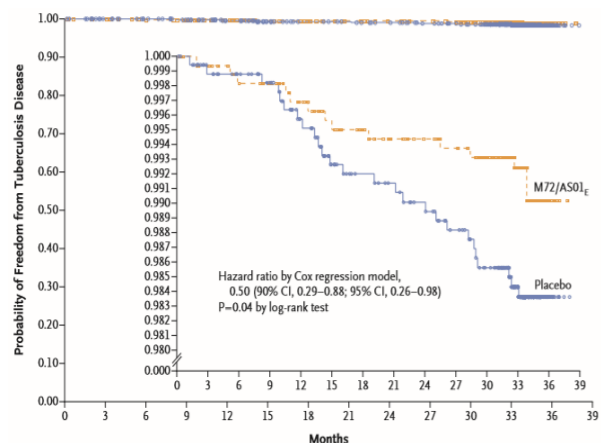
La durée de suivi était de 3 ans.

L'analyse du critère de jugement principal a été réalisé à l'aide d'un modèle de Cox.

Résultats

Sur les 3575 patients randomisés, 3289 participants ont été inclus : 1626 dans le groupe M72/AS01E et 1663 dans le groupe placebo.

13 cas de tuberculose pulmonaire maladie ont été diagnostiqués dans le groupe et 26 dans le groupe placebo ce qui correspond à 0.3 cas pour 100 personnes années vs 0.2 cas pour 100 personnes années. L'efficacité globale du vaccin au 36ème mois était de 49,7% (IC à 90%, 12,1 à 71,2; IC à 95%, de 2,1 à 74,2). Les enquêteurs ont déterminé qu'aucun décès n'était lié à l'essai clinique. Des réactions immunologiques ont été signalées chez 2 participants du groupe M72 / AS01E et chez 6 participants du groupe placebo.



Conclusion

Le vaccin à protéines recombinantes M72/AS01E a fourni environ 50% de protection contre la tuberculose pulmonaire pendant 3 ans à des adultes VIH -, infectés par *M. tuberculosis*. Ces résultats représentent un progrès vers un vaccin répondant aux caractéristiques recommandées par l'OMS pour les nouveaux vaccins antituberculeux destinés aux adolescents et aux adultes.

Ces résultats doivent être confirmés par des études plus longues et de plus grande envergure, menées dans un éventail plus large de populations, y compris chez des patients avec un QuantiféronTB négatif.

Prescription of antimicrobials in primary health care as a marker to identify people living with undiagnosed HIV infection, Denmark, 1998 to 2016

Raquel Martin-Iguacel, Court Pedersen, Josep M Llibre Jens Søndergaard, Frederik Veitland Ilkjær Janne Jensen, Niels Obel, Isik Somuncu Johansen, Line Dahlerup Rasmussen

Euro Surveill. 2019;24(41):pii=1900225. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.41.1900225>

Par Caroline VARACHE

Introduction: Le développement de stratégies complémentaires pour un diagnostic précoce du VIH est nécessaire car environ 50% des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) nouvellement diagnostiquées le sont à un stade tardif.

Matériels et méthodes: Etude cas-témoins. Adultes de la cohorte VIH danoise diagnostiqués positifs pour le VIH du 1/1/1998 au 31/12/2016 qui vivaient au Danemark depuis au moins trois ans. Pour chaque cas étaient identifiés 13 témoins du même groupe d'âge. Evaluation de la consommation d'antimicrobiens (seuls ceux prescrits à plus de 1% des PVVIH) dans les trois années précédant le diagnostic de VIH en dose quotidienne par année-personne. Réalisation d'une analyse stratifiée selon le sexe, l'âge, le mode d'infection, les sous-groupes de PVVIH.

Résultats: 2784 cas pour 36192 témoins. Au cours des 3 années précédant un diagnostic de VIH, 72,4% des cas versus 46,3% des témoins avaient reçus au moins une ordonnance d'antimicrobiens inclus dans l'analyse ($p < 0,001$). Pour toutes les classes d'antimicrobiens, l'association entre la consommation et le risque de diagnostic ultérieur du VIH était statistiquement significative ($p < 0,01$). La prescription de médicament chez les PVVIH augmente à mesure que la date du diagnostic était proche. L'association était identique quelque soit le sexe. En revanche, l'association est plus marquée pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes que les hétérosexuels.

Discussion: Les PVVIH ont souvent recours aux soins primaires dans les années précédant le diagnostic. La transmission du VIH chez les personnes âgées et les hétérosexuels se fait à un stade plus tardif. L'identification d'une prescription accrue d'antimicrobiens devrait sensibiliser les médecins de soins primaires à une éventuelle infection par le VIH qu'il conviendrait de dépister.

Conclusion: La prescription d'antimicrobiens pourrait être intégrée dans le cadre de l'évaluation du risque individuel et aboutir à une proposition du dépistage du VIH.

- Des résultats encourageants de greffe de microbiote vaginal dans le traitement des vaginoses réfractaires
Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis
Lev-Sagie et al. *Nature medicine*, Oct 2019
- Pas besoin d'isoler les patients porteurs de BLSE quand on est propre comme des hollandais
Contact precautions in single-bed or multiple-bed room for patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study
Kluytmans-van den Bergh et al. *Lancet Infectious disease*, Oct 2019
- Pas d'efficacité de l'amoxicilline à dose homéopathique chez les patients souffrant de lombalgies chroniques
Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): a double blind, randomized, placebo controlled, multicenter trial
Braten et al. *British Medical Journal*, Oct 2019
- Effet cumulatif des infections à *C. trachomatis* sur l'infertilité féminine
***Chlamydia trachomatis* and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients.**
Heijer et al. *Clinical Infectious Disease*, Nov 2019
- Pas d'efficacité de la vitamine C en traitement adjuvant chez les patients en sepsis présentant un SDRA
Effects of Vitamin C infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With sepsis and Severe Acute Respiratory Failure
Fowler et al. *JAMA*, Oct 2019
- De la mélioiïdose en Martinique ?
Melioidosis
Pasquier et al. *Lancet Infectious disease*, Oct 2019