

Le RÉJIF a lu pour vous
(par les internes de **Marseille**)

• **ARTICLE 1 résumé par L. AILHAUD**

Cumulative Incidence of Infective Endocarditis in patients with congenital heart Disease : A nationwide, Case-Control study over nine decades.

Ulrika Snygg-Martin et al. *Clin Infect Dis*, October 2021

• **ARTICLE 2 résumé par A. DE WAARD**

Three Weeks versus Six Weeks of Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis : A Prospective, Randomized, Non inferiority Pilot Trial

Gariani et al., *Clin Infect Dis*, October 2021

• **ARTICLE 3 résumé par F. CARDONA, relecture Dr DUDOUE**

Impact of Immunosuppressive Agents on Clinical Manifestations and Outcome of Staphylococcus aureus Bloodstream Infection : A Propensity Score-Matched Analysis in 2 Large, Prospectively Evaluated Cohorts.

Camp et al, *Clin Infect Dis*, October 2021

• **ARTICLE 4 résumé par C. MORTIER**

Seasonal Malaria vaccination with or without seasonal Malaria Chemoprevention.

Chandramohan et al, *New Eng J Med*, September 2021.

• **ARTICLE 5 résumé par V. EIFERMAN**

Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era.

Sassine et al., *Clinical Infect Dis*, October 2021

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



Volume 73, Issue 8
15 October 2021

Cumulative Incidence of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: A Nationwide, Case-Control Study Over Nine Decades



Ulrika Snygg-Martin ✉, Kok Wai Giang, Mikael Dellborg, Josefina Robertson, Zacharias Mandalenakis

Clinical Infectious Diseases, Volume 73, Issue 8, 15 October 2021, Pages 1469–1475,
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab478>

(Article résumé par Lucie Ailhaud)

CONTEXTE : Les cardiopathies congénitales sont présentes chez environ 1% des nouveau-nés et constituent une prédisposition à l'endocardite infectieuse (EI), avec une incidence dans cette population 20 à 70 fois supérieure à la population générale, et constitue un facteur de morbi-mortalité important.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence de l'EI chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale.

METHODES : Etude cas-témoins sur registres (Swedish National Patient Register & Cause of Death Register) avec identification des patients atteints de cardiopathie congénitale (CC) nés entre 1930 et 2017 (cas). Pour chaque cas, 10 patients contrôles ont été appariés par année de naissance et sexe à partir du Swedish Total Population Register.

- **Objectif principal** : description de l'incidence cumulée de l'EI chez les patients atteints d'une CC et les contrôles sur deux périodes temporelles (1930–1969 et 1970–2017).
- **Objectifs secondaires**: estimation de l'incidence de l'EI selon l'âge et le type de CC ; investigation de l'étiologie microbiologique de l'EI.

RESULTATS : Un total de 89 541 patients atteints de CC et 890 470 contrôles (ratio de 9.4) nés entre 1930 et 2017 ont été identifiés et suivi de leur naissance jusqu'à la fin de l'étude (31 décembre 2017). Parmi eux, 1477 patients avec CC et 447 contrôles ont développé une EI

- Les patients avec CC étaient plus jeunes au diagnostic d'EI (36.2 ± 21.1 vs $57.1.0 \pm 18.8$ ans, $P < .001$)
- Une chirurgie cardiaque avant le diagnostic d'EI avait été réalisé chez 627 (42.5%) patients avec cardiopathie congénitale contre 96 (21.5%) patients contrôles ($P < .001$)
- La mortalité non ajustée totale pendant le suivi était supérieure chez les contrôles avec EI que chez les patients avec CC avec EI, 169/447 (41.6%) versus 387/1477 (28.0%), $P < .001$.

Objectif principal : L'incidence cumulée d'EI à l'âge de 87 ans était de 8,5 % chez les patients atteints de CC contre 0,7 % chez les témoins (correspondant à l'incidence cumulée chez les patients avec CC à l'âge de 18 ans). L'incidence de l'EI ne différait pas selon la période de naissance avant ou après 1970.

Objectifs secondaires

- L'incidence de l'EI était supérieure dans tous les groupes de lésions de CC : maximal dans les lésions du groupe 1 (158/100.000 PA) et le plus faible chez les porteurs d'une CIV (27.8/100 000 PA).
- EI avec documentation microbiologique : les streptocoques étaient l'étiologie bactérienne la plus fréquemment enregistrée chez les patients atteints de cardiopathie congénitale (43.3% versus 25.9%, $p < 0.01$), tandis que *S.aureus* était plus fréquemment identifié parmi les témoins (29.8% versus 47.8%, $P < 0.01$)

CONCLUSION / DISCUSSION : Dans cette étude cas-témoins nationale basée sur un registre, l'incidence de l'EI était plus importante chez les patients atteints de cardiopathie congénitale dans toutes les tranches d'âge et tous les groupes de lésions cardiaques, sans modification de l'incidence observée avant ou après 1970. Ces résultats confirment que l'EI est une complication importante dans cette population sur une cohorte nationale de grande taille sur près de 9 décennies ; avec la limite qu'elle a été réalisée sur registre avec les biais que cela comporte.

Three Weeks Versus Six Weeks of Antibiotic Therapy for Diabetic Foot Osteomyelitis: A Prospective, Randomized, Noninferiority Pilot Trial

Karim Gariani, Truong-Thanh Pham, Benjamin Kressmann, François R Jornayvaz, Giacomo Gastaldi, Dimitrios Stafylakis, Jacques Philippe, Benjamin A Lipsky, Iker Uçkay □

Clinical Infectious Diseases, Volume 73, Issue 7, 1 October 2021, Pages e1539–e1545, <https://doi-org.lama.univ-amu.fr/10.1093/cid/ciaa1758>

(Article résumé par Aurianne De Waard)

CONTEXTE : Il existe une tendance à l'utilisation prolongée des antibiotiques (> 6 semaines) dans le traitement de l'ostéite du pied diabétique en raison du pronostic fonctionnel, malgré l'augmentation du risque d'effets secondaires, du développement de résistance aux antibiotiques, et du coût.

OBJECTIF : Comparaison d'une antibiothérapie de 3 semaines ou 6 semaines post débridement chirurgical sur ostéite du pied diabétique.

METHODE : Etude pilote monocentrique prospective, randomisée, de non infériorité

- **Critères d'inclusion** : >18ans, un diabète « sucré, une ostéite définie selon critères IDSA ayant bénéficié d'un débridement des tissus nécrotiques
- **Critères d'exclusion** : présence de matériel étranger, une antibiothérapie dans les 96 dernières heures, une amputation complète des tissus infectés, une destruction osseuse complète au-delà de la corticale, une autre infection concomitante traitée par antibiotiques.

Les patients inclus étaient randomisés en deux groupes **après débridement chirurgical** : traitement antibiotique 3 semaines ou 6 semaines (ratio 1 pour 1), et suivis à J1 (inclusion), J8 (+/-4), J20 (+/-4), J40 (+/-4) puis J60 (+/-10)

- **Critère de jugement principal** : rémission clinique après 2 mois de suivi (absence de signe clinique et radiologique d'infection 2 mois après la fin du traitement) versus échec du traitement (récurrence, persistance du même pathogène ou nouvelle infection sur le même site ou amputation pour progression de l'infection, ischémie ou nécrose)
- **Critère de jugement secondaire** : Incidence d'EI dans les deux groupes.

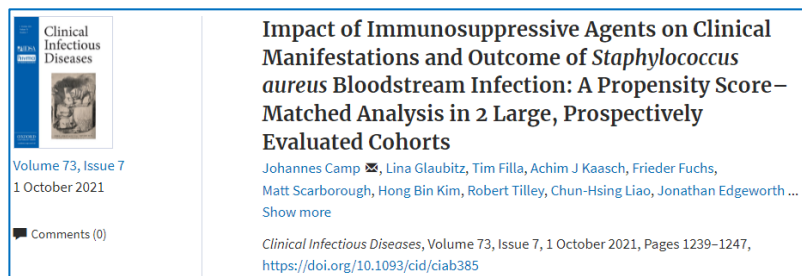
RESULTATS : 93 patients ont été inclus et randomisés avec en ITT : 44 patients dans le groupe ATB 3 semaines et 49 dans le groupe ATB 6 semaines (caractéristiques comparables dans les 2 groupes)

- **Critère de jugement principal** : 73/93 patients présentaient une rémission à 2 mois (78%) en ITT dont 37 (84%) dans le groupe 3 semaines et 36 (73%) dans le groupe 6 semaines (P=0.21) (pas de différence observée en analyse per-protocole). Parmi les 20 échecs de traitement : 8 récurrences microbiologiques avec le même pathogène, 12 avec un pathogène différent.
- Critère de jugement secondaire : taux d'EI similaire dans les deux groupes (17/44 et 16/49, P=0.51) dont 11/24 en lien avec le traitement antibiotique (4 intertrigos, 1 anaphylaxie, 1 fièvre sous Bactrim, 3 éruptions cutanées, 1 diarrhée, 1 nausée).

CONCLUSION / DISCUSSION : Cette étude pilote suggère qu'un traitement antibiotique court de 3 semaines versus 6 semaines post débridement des tissus nécrotiques n'était pas inférieur en termes de rémission clinique à 2 mois, ni en terme de survenue d'événements indésirables.

Plusieurs limites à cette étude

- Pas de stratification sur des critères aggravants (équilibre diabète, artériopathie associée...)
- Délai de suivi de 2 mois pour ce type d'infection qui peuvent récidiver de façon très tardive
- Inclusion de patients post débridement chirurgical seulement
- Pas de prise en compte des différents pathogènes dans les taux de rémission.



(Article résumé par Florian Cardona, relecture Dr Dudouet)

CONTEXTE : Les bactériémies à *S. aureus*, malgré un management optimal, ont une mortalité entre 18 % et 30 % avec certains FDR de mortalité bien identifiés. Mais certaines études retrouvent des résultats discordants en termes de mortalité chez les patients sous immunosuppresseurs.

OBJECTIF : Evaluer l'impact de l'utilisation d'agents immunosuppresseurs sur la mortalité toutes causes au cours des bactériémies à *Staphylococcus aureus*.

METHODES : Analyses **post-hoc** de 2 larges cohortes prospectives multicentriques : INSTINCT (2 centres en Allemagne, du 1 janvier 2006 au 31 décembre 2012 ; durée de suivi : 365 jours) et ISAC multicentrique et internationale, du 1 janvier 2013 au 31 janvier 2015 ; durée de suivi : 90 jours.

- **Critère d'inclusion** : Traitement par 40 mg/jour d'équivalent prednisolone >2 semaines, calcineurine ou Inhibiteur de mTOR, MMF, cyclophosphamide, MTX >0.4 mg/kg par semaine ou AZA >2 mg/kg/j, ou nouveau immunosuppresseur utilisé avant la bactériémie à SA.
- **Critère d'exclusion** : traitement par sulfasalazine, hydroxychloroquine, mesalazine, acide fumarique, rétinoïdes, dapsonne ou méthotrexate/azathioprine à des seuils inférieurs que les critères d'inclusion.

Les patients inclus dans le groupe immunosuppresseurs (IMS) étaient répartis en 2 sous-groupes : corticoïdes en monothérapie (CSMT) et immunosuppresseur autre que corticoïdes (IMOTS) ; appariement avec cohorte contrôle selon score de propension (ratio 1:1 pour les CSMT et 1:3 pour le groupe IMOTS).

- **Critère de jugement principal** : Mortalité toutes causes durant le suivi.
- **Critère de jugement secondaire** : Complications tardives de la bactériémie.

RESULTATS : Sur 3188 patients analysés et suivis pour SAB (*S. aureus* bacteriemia), 309 ont été inclus dans le groupe IMS (140 CSMT et 113 IMOTS) et matchés avec 309 patients contrôles (caractéristiques similaires)

- **Critère de jugement principal** : Pas de surmortalité significative chez les patients du groupe IMS comparativement aux patients non IMS (33,9% vs 30,4% respectivement, HR 1.20 (95%CI 0.84-1.71)).
- **Critère de jugement secondaire** : Complications tardives similaires dans les deux groupes avec un CSHR à 1.81 IC95 (0.85-3.87).

Analyses en sous-groupe

- Pas d'effet traitement sur la mortalité mais plus de complications tardives dans le sous-groupe IMOTS vs contrôle CSHR 3.69 IC95 (1.41-9.68).
- Pas de différence entre les deux cohortes mais mortalité plus élevée dans le sous-groupe IMOTS de la cohorte INSTINCT que ISAC avec (HR à 2.42 versus 0.7) mais plus de transplanté d'organe/CSH dans le sous-groupe IMOTS de la cohorte INSTINCT.

DISCUSSION : L'étude ne met pas en évidence de différence de mortalité ni de complications tardives dans le groupe Immunosuppressions versus le groupe contrôle, hormis un risque plus élevé de complications tardives dans le groupe IMOTS. Principales limites

- Facteur de confusion non pris en compte dans le calcul du score de propension.
- Faible effectif dans les sous-groupes CSMT et IMOST avec possibilité de manque de puissance.
- Durée de suivi faible de 90 jours dans la Cohorte ISAC.
- Hétérogénéité des groupes dans les 2 cohortes.

CONCLUSION : Ces résultats suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'arrêter les traitements IS lors d'une SAB mais d'être vigilants sur les complications potentielles spécialement chez les patients sous IMOTS.

Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention

D. Chandramohan, I. Zongo, I. Sagara, M. Cairns, R.-S. Yerbanga, M. Diarra, F. Nikiéma, A. Tapily, F. Sompougou, D. Issiaka, C. Zougrana, K. Sanogo, A. Haro, M. Kaya, A.-A. Sienou, S. Traore, A. Mahamar, I. Thera, K. Diarra, A. Dolo, I. Kuepfer, P. Snell, P. Milligan, C. Ockenhouse, O. Ofori-Anyinam, H. Tinto, A. Djimde, J.-B. Ouédraogo, A. Dicko, and B. Greenwood

(Article résumé par Coline Mortier)

CONTEXTE : Le paludisme est la première endémie parasitaire mondiale. Une chimio-prévention (CP) saisonnière par sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine est efficace dans la prévention de survenue d'accès palustre chez les enfants. De plus, un essai de phase 3 multicentrique sur des jeunes enfants concernant le vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01_E a montré une réduction de l'incidence du paludisme.

METHODE : Etude contrôlée, randomisée en double aveugle multicentrique (Burkina Faso et Mali). Inclusion entre février et mars 2017 d'enfants âgés de 5 à 17 mois au 1^{er} avril 2017, vivant dans la zone d'inclusion, et randomisés au 1^{er} avril 2017 en 3 groupes

1/ **CP seule** : sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine tous les mois / 4 mois, répétée chaque année
2/ **vaccination seule** : vaccin RTS,S/AS01_E 3 doses en avril, mai et 2017, puis 4^{ème} dose et 5^{ème} dose en juin 2018 et 2019

3/ combinaison de CP et vaccination

Tous les enfants ont reçu une moustiquaire imprégnée pour la nuit lors de l'inclusion et ont été suivis chaque semaine (24 enfants sélectionnés de façon aléatoire), 1 mois après dernière prise CP, et à la fin de la saison 2018 et 2019 (sélection randomisée de 200 enfants asymptomatiques entre 6 et 12 ans résidant dans même zone : test diagnostique rapide et frottis

- **CJP** : survenue d'un accès palustre non grave
- **Critères de jugement secondaires** : Hospitalisation pour paludisme, mort par paludisme, parasitémie ou anémie à la fin de la saison du paludisme.
- **Analyse statistique** : NSN 2000 par groupe, pour non infériorité avec seuil de significativité 2,5%, puissance 80%, différence significative de HR de 20% (vaccin versus CP). Analyse en ITT. Pour supériorité (combinaison versus méthode seule), P 90% pour différence HR de 15%.

RESULTATS : 5920 enfants ont été randomisés dont 1965 dans groupe CP seule, 1988 dans groupe vaccin et 1967 dans groupe combiné (en ITT, caractéristiques cliniques comparables dans les 3 groupes)

- CJP (en ITT modifiée) : incidence de paludisme dans groupe vaccin seul 278,2/1000 PA, 304,8/1000 PA dans le groupe CP seule, et 113/1000PA dans groupe combiné soit une efficacité protectrice de 62,8% (58,5-66,8) versus CP seule, et 59,6% versus vaccin seul.
- CJS : Efficacité protectrice de groupe combiné versus CP seule et vaccin seul sur la survenue de paludisme ; les hospitalisations pur paludisme grave et la réduction du risque de décès par paludisme.

CONCLUSION / DISCUSSION : La combinaison CP par 4 doses annuelles de sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine avec la vaccination est associée à une réduction de l'incidence des accès de paludisme non grave, une hospitalisation pour forme grave de paludisme et une mortalité par paludisme. L'efficacité de combinaison est plus importante la première année que les 2 années suivantes. Cependant, ces liens doivent être confirmés pour affirmer une causalité.

De plus, elle suggère une non infériorité de la vaccination par RTS,S/AS01_E par rapport à la CP seule même si cette dernière est plus efficace pendant la durée isolée des 4 mois.

Principales limites :

- Evaluation uniquement sur le paludisme saisonnier
- Nombreux perdus de vue (14% dans groupe vaccin et groupe combiné)

Refractory and Resistant Cytomegalovirus After Hematopoietic Cell Transplant in the Letermovir Primary Prophylaxis Era

Joseph Sassine,^{1,2,*} Fareed Khawaja,¹ Terri Lynn Shigle,³ Victoria Handy,³ Farnaz Foolad,¹ Samuel L. Aitken,^{3,*} Ying Jiang,¹ Richard Champlin,⁴ Elizabeth Shpall,⁴ Katy Rezvani,⁴ Ella J. Ariza-Heredia,¹ and Roy F. Chemaly¹

(Article résumé par V Eiferman)

CONTEXTE : Le letermovir est approuvé depuis 2017 en prophylaxie primaire pour les patients allogreffés de moelle séropositifs pour le CMV. L'étude princeps montrait une réduction des infections CMV cliniquement significatives (CS-CMVi), mais sans données d'efficacité sur la prévention des formes réfractaires (19 à 29%) et/ou résistantes (entre 1,7% et 14,5%).

Définitions

- Infection CMV réfractaire : augmentation de la PCR CMV > 1 log après 2 semaines de traitements
- Infection CMV réfractaire probable : PCR CMV stable ou augmentation < 1 log après deux semaines de traitement

OBJECTIF : Evaluer l'incidence et le pronostic des infections réfractaires ou résistantes à CMV chez les patients greffés de moelle CMV+ sous prophylaxie par LETERMOVIR

METHODES : Étude de cohorte rétrospective mono centrique entre mars 2016 et octobre 2018 sur 567 patients CMV+ consécutifs ayant bénéficié d'une greffe allo génique

RESULTATS

Population : Parmi les 567 patients de la cohorte inclus dans l'étude, 123 ont bénéficié d'une prophylaxie par LET et 414 n'en ont pas reçu

- Caractéristiques comparables pour les deux groupes
- MAIS différences liées à l'évolution des pratiques (source cellules souches, administration cyclophosphamide post allogreffe groupe letermovir plutôt que ATG)

Nombre de maladies à CMV

- Avec prophylaxie : 2 patients réfractaires probable, pas de mutation retrouvée (mais recherchée seulement pour un seul patient)
- Sans prophylaxie : 30 réfractaires, 12 réfractaires probables, 3 résistances UL 54 (le centre privilégie le foscarnet au ganciclovir pour le traitement)

Analyse multivariée : la prophylaxie par LETERMOVIR était associée à une réduction significative

- CS-CMVi (HR 0,26, 95%CI : 0,16-0,41) et maladies à CMV (OR 0,23, 95%CI : 0,10-0,52)
- Des infections réfractaires ou résistantes : HR 0,15 (0,04-0,52 p=0,06)
- Mortalité sans rechute à S48 : HR 0,55 (0,32-0,93)*
- Réduction charge virale CMV si réactivation (median 756 IU/mL versus 1485 IU/mL, p=0.047)

CONCLUSION / DISCUSSION : Cette étude de vraie vie suggère que le LETERMOVIR prévient également l'apparition de formes réfractaires et résistantes et de maladie à CMV, avec également un bénéfice sur la réduction de la mortalité sans rechute à la 48^{ème} semaine

Principales limites

- Biais effet temps avec évolution des pratiques
- Biais de sélection avec quelques différences entre les groupes (notamment utilisation ATG)

- La prise de poids sous ARV, une problématique de plus en plus fréquente dans le suivi des PVVIH. Cette analyse poolée de 12 essais randomisés identifie les facteurs associés à la prise de poids lors d'une modification du traitement ARV : le switch de l'EFAVIRENZ à la RILPIVIRINE, et/ou du TDF vers le TAF étaient associés à la prise de poids la plus importante, donc vigilance !

Weight Change Following Antiretroviral Therapy Switch in People With Viral Suppression: Pooled Data from Randomized Clinical Trials.

Erlandson et al., Clin Infect Dis, Oct 2021

- Dans cette étude longitudinale menée en Ouganda de 2017 à 2019, les auteurs ont observé une augmentation significative de l'incidence des souches de *P.falciparum* résistantes à l'artémisinine secondaires à des mutations du gène kelch13, mais avec des mutations différentes de celles observées dans les souches résistantes d'Asie du Sud Est.

Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Africa.

Balikagala et al., New Eng J Med, 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