RéJIF
Réseau des Jeunes Infectiologues Français

VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU RéJIF
N°11 – Septembre 2020

Le RéJIF a lu pour vous (par **Toulouse**) :

- **ARTICLE 1** résumé par S.ROUSSET

Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity : a retrospective cohort study.
Vercheval et al. *Clin Microbiol Infect*, Jul 2020

- **ARTICLE 2** résumé par X.BOUMAZA

Use of Oral Vancomycin for Clostridioides difficile Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci. Stevens et al. *Clin Infect Dis*, Jul 2020

- **ARTICLE 3** résumé par C.BECK

Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial.
Coussement et al. *Clin Microbiol Infect*, Sept 2020

- **ARTICLE 4** résumé par M.JOLY

Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant Plasmodium falciparum kelch13 R561H mutant parasites in Rwanda. Uwimana et al. *Nat Med*, Aug 2020

- **ARTICLE 5** résumé par R.LAJAUNIE

Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. Ulloa et al. *Clin Infect Dis*, Sept 2020

- **ARTICLE 6** résumé par A.JOURDES

Infective Endocarditis Related to Unusual Microorganisms: A Prospective Population-Based Study. Limonta et al. *Open Forum Infect Dis*, Amy 2020

- **ARTICLE 7** résumé par O.COHEN

Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales in non-critical care wards: a cluster-randomised crossover trial. Maeschler et al. *Lancet Infect Dis*, May 2020

- **ARTICLE 8** résumé par N.RASANDISONA

Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Daley et al. *Eur Respir J*, July 2020

- **ARTICLE 9** résumé par B.JEAN

Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. Kozal et al. *New Eng J Med*, Mar 2020

Continuous infusion of cefepime and neurotoxicity: a retrospective cohort study

C. Vercheval [1,2,*], B. Sadzot [3], N. Maes [4], R. Denooz [2,5], P. Damas [6], F. Frippiat [7]

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION
ESCMID

(Article résumé par Stella Rousset)

CONTEXTE : Intérêt des perfusions continues de céfépime (CFP) pour optimiser la PK/PD (ATB temps-dépendant), mais risque de neurotoxicité, notamment en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.
L'objectif principal est d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de neurotoxicité associée à l'utilisation de CFP IVSE. Un objectif secondaire est de déterminer un seuil de concentration plasmatique associé à la survenue d'une neurotoxicité de la CFP.

METHODES : Etude rétrospective monocentrique au CHU de Liège (Belgique)

- **Population** : patients ≥ 18 ans traités par CFP 4g/j IVSE (dose ajustée selon le DFG) et ayant eu ≥ 1 dosage plasmatique total de CFP à l'équilibre (≥ 24h après initiation de l'IVSE) entre 01/2017 et 06/2019.
- **Cible PK/PD** : concentration plasmatique totale (CPT) de CFP entre 4 à 5 fois la CMI du germe identifié en cause pendant 100% du temps d'administration. Pour les infections non documentées, une cible entre 32 et 40 mg/L a été choisie par défaut.
- Recueil des données démographiques, microbiologiques et pharmacologiques ont été recueillies. La cible de PK/PD était une
- Une neurotoxicité à la CFP était suspectée en cas de nouveau signe ou symptôme évocateur survenant après ≥ 24h de l'initiation de la CFP, et/ou d'anomalie EEG ou en imagerie cérébrale. Les événements avec une imputabilité de la CFP qualifiée de 'certaine', 'probable', ou 'possible' (méthode WHO-UMC)

RESULTATS : 98 patients ont été inclus, d'âge moyen 66.3 ± 13.3 ans, ayant eu 201 dosages de CFP, traités surtout pour des pneumopathies (58.2%) ; 70.4% d'infections microbiologiquement documentées (71% entérobactéries, 29% *P. aeruginosa*).

- **Neurotoxicité suspectée pour 31 patients (31.6%), et retenue après analyse d'imputabilité pour 14 patients (14.3%)** (imputabilité possible) **:** 12 patients ont eu des symptômes, 2 ont eu des perturbations EEG uniquement, avec un délai médian de survenue de 3.5 jours (IQR 1.5-6.5)
- **Facteurs de risque de neurotoxicité** (analyse univariée) **: présence d'une maladie neurologique sous-jacente** (35.7% (5/14) vs 11.9% (10/84), p=0.030), et des **CPT de CFP élevées** (71.8 ± 32.9 mg/L vs 49.6 ± 30.6, p=0.036).
- **Seuil de CPT de CFP à l'équilibre pour discriminer les patients avec ou sans neurotoxicité était 63.2 mg/L** (Courbe ROC : Se 64.3%, Spe 82.1%, AUC 0.74 (95%CI 0.60-0.88)) > seuil de 35 mg/L précédemment documentés dans la littérature

DISCUSSION : 1ère étude de sécurité d'emploi neurologique de la CFP en perfusion continue, à posologie standard (4g/j) = définition d'un nouveau seuil de neurotoxicité avec une méthode d'imputabilité validée + expertise dans l'évaluation (dossiers revus par binôme infectiologue + neurologue, et en cas de désaccord, staff pluridisciplinaire). Plusieurs limites cependant

- Méthodologie rétrospective monocentrique et faibles effectifs
- Biais de sélection (les patients de cette étude ont tous eu un dosage plasmatique de CFP probablement car plus à risque de neurotoxicité) ;
- Difficulté diagnostique de la neurotoxicité de la CFP (signes cliniques non spécifiques, facteurs confondants potentiels : maladie, autres médicaments)
- Pharmacocinétique mal évaluée : fraction libre de CFP = meilleur reflet de l'exposition médicamenteuse / pas de dosage concomitant de CFP dans le LCR en cas d'EI neurologique

Conclusion : L''utilisation de CFP à 4g/j IVSE adapté à la fonction rénale semble présenter un bon rapport bénéfice/risque. Attention néanmoins aux patients avec une maladie cérébrale sous-jacente.
Les dosages pharmacologiques de B-lactamines sont intéressants pour optimiser leurs posologies. (recommandations de la SFPT/SFAR : Guilhaumou et al. Critical Care 2019 ; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925922/)

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE
IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci

Vanessa W. Stevens,[1,2] Karim Khader,[1,2] Kelly Echevarria,[3,4] Richard E. Nelson,[1,2] Yue Zhang,[1,2] Makoto Jones,[1,2] Tristan T. Timbrook,[1,2,5] Matthew H. Samore,[1,2] and Michael A. Rubin[1,2]

(Article résumé par Xavier Boumaza)

CONTEXTE : L'infection à *Clostridium difficile* (ICD) constitue la principale cause de diarrhée nosocomiale. Les recommandations IDSA 2018 placent la vancomycine PO en 1ère ligne (devant le métronidazole) ce qui a fait craindre une sélection plus importante des entérocoques résistants a la vancomycine (ERV). Le rôle de l'utilisation de la vancomycine dans l'émergence d'ERV reste débattu surtout en cas d'utilisation *per os*, (études de petites taille, ayant par ailleurs suggéré que le métronidazole jouerait également un rôle dans cette pression de sélection). Le but de cette étude était d'étudier le risque d'identifier un ERV chez des patients précédemment traités par vancomycine ou métronidazole pour une ICD

METHODES : Etude de cohorte rétrospective multicentrique de patients ambulatoires ou vivant en établissement de longue durée, du service de santé américain des anciens combattants entre 2006 et 2016 et appariés par score de propension

- Critères d'inclusion : premier épisode d'ICD prouvée par PCR ou par test immuno-enzymatique, chez des patients traités par vancomycine per os ou IV ou par métronidazole per os
- Critères d'exclusion : patients non traités ou traités par les deux molécules ATCD d'ERV < 1 an

Le critère de jugement principal (CJP) était la présence d'ERV en culture sur un prélèvement réalisé dans un but diagnostique à 3 et 6 mois après le traitement de l'ICD. Les autres critères de jugement étaient la présence d'ERV dans les hémocultures et/ou sur un prélèvement de dépistage systématique.

RESULTATS : 5269 (6%) patients traités par Vancomycine et 56268 (68.3%) traités par Métronidazole.

- Risque d'identification d'ERV en culture sur un prélèvement à 3 mois (CJP) a diminué de 4.8% à 1.2% sur la période 2006-2016. Durant cette même période l'utilisation de métronidazole en monothérapie a diminué tandis que celle de la vancomycine en monothérapie a progressivement augmenté.
- Le dépistage ERV a été réalisé chez seulement 1.9% des patients traités par vancomycine et chez 1.4% des patients traités par métronidazole dans les 6 mois suivant l'ICD. **Par rapport au métronidazole, le traitement par vancomycine n'était pas plus pourvoyeur d'ERV à 3 mois ou 6 mois**

Table 2. Adjusted Relative Risks and Risk Differences Comparing the Impact of Vancomycin to Metronidazole on the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci

Outcome	Relative Risk[a]	95% CI[a]	Risk Difference[a] (%)	95% CI[a]
VRE clinical culture at 3 months	0.96	(.77 to 1.20)	−0.11	(−.68 to 0.47)
VRE bloodstream infection at 3 months	0.56	(.3 to 1.05)	−0.22	(−.45 to 0.00)
VRE from any source at 3 months	0.98	(.79 to 1.21)	−0.07	(−.69 to 0.55)
VRE in clinical culture at 6 months	1.05	(.85 to 1.28)	0.14	(−.5 to 0.78)

DISCUSSION : Ces résultats suggèrent que ces deux molécules ont un impact similaire sur le risque d'émergence d'ERV et qu'il n'y a pas lieu de préférer le métronidazole à la vancomycine PO sur cet argument. Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites

- Caractère rétrospectif
- La colonisation à ERV n'a pu être évaluée précisément en raison de la faible proportion de tests de dépistages réalisés dans ces établissements de santé. L'impact du traitement sur le risque de transmission d'ERV entre patients n'a également pas pu être évalué du fait du design de l'étude.
- Résultats difficilement généralisables car restreinte à une population majoritairement masculine et comportant de nombreuses comorbidités (vétérans américains).

Conclusion : La vancomycine ne semble pas entrainer une pression de sélection plus importante que le métronidazole sur le risque d'émergence d'ERV.

CMI CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION

Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial

Julien Coussement • Nassim Kamar • Marie Matignon • ... Marc Hazzan • Daniel Abramowicz •

Open Access • Published: September 09, 2020 • DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.005

(Article résumé par Coleen Beck)

CONTEXTE : Le dépistage et le traitement systématique des **bactériuries asymptomatiques** (BA) est une pratique fréquente dans le suivi les transplantés rénaux, du fait des conséquences des infections urinaires (IU) sur le pronostic rénal, et de la possibilité de pyélonéphrites asymptomatiques. Cela conduit cependant à une consommation importante d'antibiotiques (notamment de fluoroquinolones) et expose ces patients fragiles à l'émergence de germes résistants.

METHODES : Essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique (Franco-Belge)

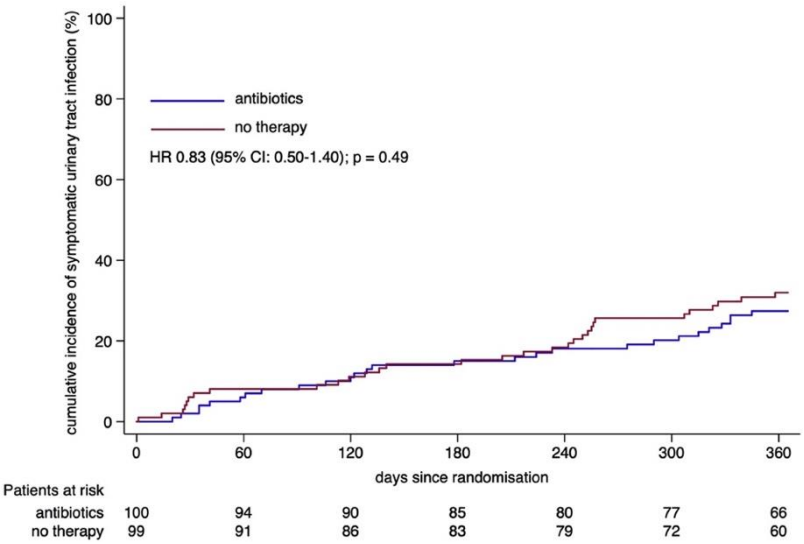
- *Population* : adultes à plus de 2 mois post transplantation rénale, présentant une BA (> 10^5 UFC/mL, mono microbienne) lors d'une consultation de suivi, à l'exclusion des patients sondés.
- *Intervention* : 1 groupe antibiothérapie = traitement de la BA initiale puis de tous les épisode suivants, antibiotique au choix du praticien mais adapté à l'antibiogramme, pour une durée de 10 jours.
- *Comparaison* : 1 groupe sans traitement des BA (sauf en cas d'IU avérée)
- *Évaluation* : visite + ECBU tous les 2 mois pendant 12 mois.
- *Critère de jugement principal* : incidence des IU symptomatiques pendant les 12 mois de suivi (cystite, prostatite, pyélonéphrite, bactériémie à point de départ urinaire, ECBU germes ≥ 10^4 UFC/mL).

RESULTATS : 199 patients inclus (âge médian 60 ans, sexe féminin dans 75% des cas)

- **Incidence globales des IU = 29.1% durant l'année de suivi.**
- **Le risque relatif de présenter une IU ne différait pas significativement entre les 2 groupes en ITT**

Impact du traitement systématique des BA *(résultats significatifs, groupe traité vs contrôle)* :

- ECBU plus souvent négatif à 1 mois *(71% vs 34%)*
- Moins d'épisodes de BA dans les 12 mois *(médiane 1[0-3] vs 3[1-6] épisodes)*
- Plus d'exposition aux antibiotiques *(médianes de 30 jours[20-41] vs 6 jours [0-15])* sur 12 mois
- Pas de différence en termes de mortalité, de fonction rénale à 1 an, ou de rejet de greffon
- Plus de bactéries résistantes (aux fluoroquinolones, Cotrimoxazole, ou C3G) dans le groupe antibiothérapie lors des épisodes de BA ou d'IU suivants *(18% vs 4%)*



DISCUSSION : Cette étude confirme l'efficacité purement microbiologique et non pas clinique de l'antibiothérapie systématique des BA, sans effet sur la morbidité rénale associée, et renforce lles conclusions des méta-analyses récentes sur le sujet, ainsi que les dernières recommandations américaines (ATS / IDSA) et européennes. Limites de l'étude

- **Absence d'aveugle**, justifiée par les auteurs par le choix d'un essai au plus proche des conditions réelles de prise en charge.
- Résultats non extrapolables aux IU des 2 premiers mois post-transplantation dû au degré d'immunosuppression et à la présence fréquente de sondes vésicales ou urétérales.

Conclusion : Chez le transplanté rénal à plus de 2 mois de la greffe, le dépistage et le traitement systématique des BA n'est pas efficace pour prévenir la survenue d'IU, mais favorise l'émergence de bactéries résistantes. À quand l'abandon des ECBU systématiques dans le suivi des transplantés rénaux ?

Emergence and clonal expansion of in vitro artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum kelch13* R561H mutant parasites in Rwanda

nature medicine

(Article résumé par Marine Joly)

CONTEXTE : Historiquement, 1ère résistance de *P. falciparum* = résistance à la chloroquine (émergence dans la région du Mékong, puis extension à l'Afrique). Plus récemment, apparition d'une **résistance à l'artémisinine (ART)** définie par une clairance retardée de *P. falciparum* suite à un traitement par ART en monothérapie ou en combinaison (répandue autour du Mékong). La **mutation du domaine *Pfkelch13*** (impliquée dans l'endocytose de l'Hb hôte médiée par le parasite) constitue le premier déterminant de la résistance à l'ART.

ETAPES DE LA RECHERCHE :

① **Essai clinique sur l'efficacité de l'artémether-luméfantrine (AL) et dihydroartémisinine-pipéraquine (DP)** dans le traitement du paludisme non grave à *P. falciparum* dans 2 centres rwandais entre 2013 et 2015 chez des enfants de 1 à 14 ans (âge médian 8 ans) : efficacité clinique

- Parasitémie négative à J3 = 99,6% pour AL et 100% pour DP
- Guérison sans rechute à 42 jours = 95,2% pour AL et 97,5% pour DP

② **Génotypage de *Pfkelch13*** sur 507 échantillons parasitaires pré-thérapeutiques tirés de cet essai + 420 échantillons tirés d'une autre étude menée de 2012 à 2015 sur 4 centres rwandais

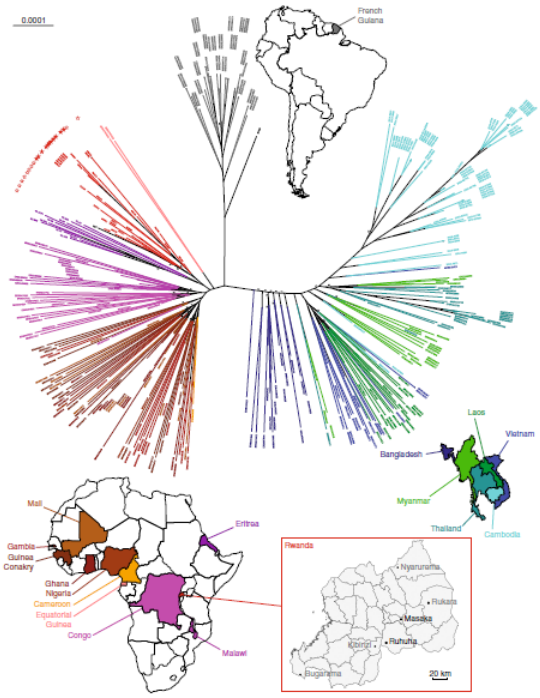
- **35 (6,9%) et 10 (2,4%)** des échantillons respectivement **porteurs d'une mutation non synonyme de *Pfkelch13*** (*mutation d'un nucléotide associée à une modification de l'acide aminé après traduction)*
- Mutation prédominante : **R561H**

③ **Pas d'association significative entre les mutations de *Pfkelch13* et l'efficacité clinique dans les études rwandaises** contrairement à ce qui est observé en Asie du Sud-Est (mutation R561H associée à une diminution de la clairance de la parasitémie dans la région du Mékong)

④ **Etude de la sensibilité *in vitro* à l'ART des mutants R561H et P574L** sur parasite mutant recombinant (méthode CRISPR-Cas9) vs parasite wildtype (WT)

- **Mutation R561H associée une résistance *in vitro* à l'ART** : taux de survie 4,3% pour R561H vs 0,6% pour WT ($p < 0,0001$)
- Taux de survie *in vitro* des mutants R561H comparable à celui des mutants C580Y, mutation prédominante conférant l'ART-R en Asie du Sud-Est !

Hypothèse physiopathologique : importance de l'immunité naturelle acquise en Afrique en raison de la haute transmission parasitaire



⑤ **Comparaison des souches de *P. falciparum* à travers le monde par séquençage pangénomique** (454 souches africaines, 164 Asie du Sud Est et Bangladesh, 45 Amérique du Sud)

- **Phylogénie :** séparation nette entre les souches parasitaires en Asie, Afrique et Amérique du Sud
- Pas de relation génétique entre les mutants R561H rwandais et ceux détectés en Asie du Sud Est (émergence *de novo* en Afrique*)*

Conclusion : Les mutations de Pfkelch13 R561H retrouvées en Afrique, sont associées à une résistance à l'ART *in vitro* mais pas *in vivo* (immunité acquise en raison de la circulation du parasite en Afrique), et ont émergé de novo (pas d'importation d'Asie du Sud Est)

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Cefazolin and Ertapenem Salvage Therapy Rapidly Clears Persistent Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Erlinda R. Ulloa,[1,2] Kavindra V. Singh,[3,4] Matthew Geriak,[5] Fadi Haddad,[6] Barbara E. Murray,[3,4] Victor Nizet,[1,7] and George Sakoulas[1,5]

(Article résumé par Rebecca Lajaunie)

CONTEXTE : L'optimisation de l'antibiothérapie des bactériémies persistantes à Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline (SAMS) malgré le contrôle de la source et la réduction de l'inoculum est débattue. Cette étude évalue l'efficacité de l'association Cefazoline/Ertapenem dans cette situation avec des données expérimentales (modèles *in vitro* et modèle animal) et des données cliniques.

METHODES :
- Série rétrospective de 11 patients avec bactériémie persistante à SAMS, dont 6 ont bénéficié d'un test de synergie *in vitro*, et données dans un
- Modèle animal d'endocardite à SAMS chez le rat, avec comparaison de la charge bactérienne des végétations aortiques en fonction des antibiotiques administrés.

RESULTATS :

1. **Données cliniques :** Série rétrospective de 11 patients
- Clinique: 6 endocardites infectieuses (dont 2 tricuspidiennes avec végétations ≥ 2cm), 2 spondylodiscites avec épidurite/abcès)
- Microbiologie : Bactériémie persistante à SAMS de durée médiane 6 jours (4-9)
- Traitement reçu : antibiothérapie probabiliste (comprenant de la vancomycine) puis par Cefazoline ou Nafcilline après documentation ; relais par Cefazoline + Ertapénème.

Données d'efficacité clinique
- Négativation des hémocultures après relais (sans mesure de réduction de l'inoculum dans l'intervalle (bactériémie < 24h)
- Durée de la bactériémie après relais de moins de 24 heures pour 8 des 9 patients qui ont eu des hémocultures quotidiennes (incluant notamment les 2 patients avec végétation tricuspidienne ≥ 2 cm), et de 2 jours pour le 9ème patient.
- Un cas d'échec clinique après arrêt du traitement par Ertapénème

2. Données *in vitro* : effet synergique ou additif de l'association Cefazoline + Ertapénème pour les 6 souches étudiées, avec une hétérogénéité selon les milieux de culture utilisés

3. Modèle animal : l'association Cefazoline + Ertapénème semble associée à une amélioration de la bactéricidie en comparaison à la monothérapie.

DISCUSSION / CONcLUSION : Outre le débat sur l'effet inoculum de la céfazoline (au sujet duquel le PHRC CloCeBa devrait apporter des réponses) ce travail **encore très préliminaire** dont le rationnel est basé sur la complémentarité d'effet des 2 molécules sur les PBP 1 et 2 suggère l'intérêt potentiel de l'association Cefazoline + Ertapénème dans les bactériémies persistantes à SAMS. Nous rappelons que dans cette situation l'attention du clinicien doit surtout se porter sur le contrôle de la source de l'infection.

Open Forum Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Infective Endocarditis Related to Unusual Microorganisms: A Prospective Population-Based Study

Silvia Limonta,[1,*] Emmanuelle Cambau,[2,*] Marie-Line Erpelding,[3] Caroline Piau-Couapel,[4] François Goehringer,[5] Patrick Plésiat,[6] Matthieu Revest,[1] Véronique Vernet-Garnier,[7] Vincent Le Moing,[8] Bruno Hoen,[5] Xavier Duval,[9] and Pierre Tattevin[1,©]; for the EI 2008 de l'AEPEI working group

(Article résumé par Aurélie Jourdes)

CONTEXTE : Augmentation récente de la documentation bactériologique dans les endocardites (prélèvements opératoires et progrès en biologie moléculaire notamment PCR 16S), conduisant à une meilleure connaissance de l'épidémiologie des endocardites à germes atypiques.

METHODES : Etude ancillaire à partir de la base de données de surveillance épidémiologique française (7 régions) de l'AEPEI pour l'année 2008.

Critères d'inclusion :

- **Endocardites certaines** selon les critères de Duke
- Documentation à germes autres que CGP

RESULTATS : Parmi les 497 cas d'endocardites répertoriés dans la base de données, 471 étaient documentés parmi lesquels **46 (9.8%) étaient liées à des germes atypiques**

- Bactéries du groupe HACEK (n=7)
- Entérobactéries (n=4)
- *Candida albicans* (n=4)
- *Cutibacterium acnes* (n=4)
- *Pseudomonas aeruginosa* (n=3)
- *Cardiobacterium hominis* (n=3)
- *Coxiella burnetii* (n=2)

La documentation était le plus souvent obtenue à partir des **hémocultures (80.4%),** plus rarement à partir des prélèvements opératoires (15%, culture et PCR) ou sérologie (2%).

L'âge médian de ces patients était de 61 ans avec une prédominance d'hommes (76.2%).

Les endocardites à germes atypiques étaient plus souvent associées à l'existence d'une **cardiopathie préexistante** (69.0% vs 44.3%, p=0.002), à la présence d'une **valve prothétique** (40.5% vs 18.1%, p=0.0006), à une **fièvre prolongée** (35.1 jours vs 12.5 jours, p=0.003) et plus souvent **d'origine nosocomiale** (38.1% vs 20.2%, p=0.02).

Il existait une différence de délai diagnostique, cependant non significative, sans différence sur le pronostic notamment sur la mortalité.

Table 2. Unusual Microorganisms Documented by Culture, Serology, or PCR in Definite IE Cases (n = 46, Including 4 Polymicrobial Cases)

Microorganisms[a]	Total	Blood Culture	Valve or Other Site (Culture/ PCR)
HACEK			
Aggregatibacter actinomycetemcomitans (i)	1	1	0
Cardiobacterium hominis (i)	3	2	1 (valve PCR)
Haemophilus spp. (i)	2	2	0
Haemophilus parainfluenzae (i)	1	0	1 (valve PCR)
Gram-negative bacilli			
Acinetobacter ursingii (ii)	1	1	0
Campylobacter fetus (i)	1	1	0
Escherichia coli (i)	1	1	0
Francisella tularensis (ii)	1	1	0
Klebsiella pneumonia (i)	1	1	1 (valve culture)
Proteus mirabilis (i)	1	1	0
Pseudomonas aeruginosa (ii)	3	3	0
Serratia marcescens (i)	1	1	0
Stenotrophomonas maltophilia (ii)	1	1	1
Gram-negative cocci			
Moraxella catarrhalis (i)	1	1	0
Neisseria elongata (i)	1	1	0
Gram-positive bacilli			
Bacillus cereus (ii)	1	0	1 (pacemaker culture)
Corynebacterium jeikeium (i)	1	1	0
Corynebacterium mucifaciens (i)	1	1	0
Erysipelothrix rhusiopathiae (ii)	1	1	0
Gordonia bronchialis (i)	1	1	0
Lactobacillus rhamnosus (i)	1	0	1 (PCR on vertebral biopsy)
Lactobacillus spp. (i)	2	2	2 (valve culture)
Listeria monocytogenes (ii)	1	1	0
Anaerobes			
Catabacter honkongensis (i)	1	1	0
Cutibacterium acnes (i)	4	2	2 (valve culture)
Veillonella spp. (i)	1	1	0
Other bacteria			
Bartonella quintana (ii)	1	0	1 (valve PCR)
Coxiella burnetii (ii)	2[b]	0	1 (valve PCR)
Tropheryma whipplei (ii)	1	0	1 (valve PCR)
Yeasts			
Candida albicans (i)	4	4	1 (valve culture)
Candida parapsilosis (i)	2	2	0
Candida glabrata (i)	1	1	0
Candida spp. (i)	1	1	0
Candida pelliculosa (i)	1	0	1 (valve culture)

DISCUSSION / CONCLUSION :

- Prédominance d'anaérobies, de BGN et levures (mais hétérogène ++) en partie liée au caractère nosocomial.
- Rareté des germes intra-cellulaires (*Coxiella* et *Bartonella*).
- Endocardites fongiques non rares (attention car non documentées par PCR 16S.
- Germes non couverts par l'antibiothérapie probabiliste des EI, y penser notamment chez patient ayant une cardiopathie ou une prothèse valvulaire ou dans un contexte nosocomial.

Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in non-critical care wards: a cluster-randomised crossover trial

Friederike Maechler et al.The Lancet Infectious disease, May 2020

Par Olivia COHEN

Introduction

Il est recommandé pour diminuer la diffusion des *EBLSE*, d'isoler les patients colonisés ou infectés en ajoutant des précautions complémentaires «contact type 1» (PCC1) aux précautions standards (PS). Les études, de faible niveau de preuve, menées jusque-là montrent des résultats contradictoires quant à l'efficacité de ces mesures dans les services d'hospitalisation traditionnelle. Cependant cet isolement à de nombreuses conséquences néfastes : augmentation du travail pour les équipes, examens complémentaires différés, coût...

Objectif principal: Montrer l'efficacité de l'isolement «contact» pour diminuer l'incidence des colonisations et infections à *EBLSE* dans des service d'hospitalisations traditionnelles adultes.

Méthodologie:

Il s'agit d'une étude interventionnelle randomisée en cross over multicentrique.
Design: Randomisation des services d'hospitalisation traditionnelle de médecine et chirurgie en groupes PS ou PCC pendant 12 mois puis wash-out de 1 mois (avec exclusions des patients admis pendant cette période) puis inversement pendant 12 mois de plus. Laboratoire et analystes en aveugle, patients/médecins/paramédicaux en ouvert.
Tous les patients sont dépistés pour un portage d'*EBLSE* par écouvillon rectal à l'admission, puis 1 fois par semaine et à la sortie pendant la durée de l'étude.
Groupe PS: Tous les patients en PS seules sauf si autre indication à PCC (SARM, EPC...)
Groupe PCC: Ajout de PCC si antériorité d'infection/colonisation à *EBLSE* ou prélèvement positif à *EBLSE* pendant l'hospitalisation
Critère de jugement principal: incidence de colonisation/infection par *EBLSE* chez les patients hospitalisés au moins 1 semaine.

Résultats:

20 services ont participés :12 de chirurgie et 8 de médecine, 5 hôpitaux, 4 pays européens.
11368 patients dans l'analyse per protocole (inclus les patients hospitalisés > 1 semaine).
→ Incidence d'infection/colonisation à EBLSE acquise pendant l'hospitalisation était de 6,0 évènements/1000 patients-jours (IC 95% 5,4-6,7) pour le groupe PCC et de 6,1 évènements/1000 patients jours (IC 95% 5,5-6,7) pour le groupe PS. **Risque relatif de 1** (0,9-1,11 ; p=0,9710)
→ Analyse per protocole ajustée en multivariée ne montre pas non plus d'association entre taux d'acquisition d'EBLSE et isolement contact (Incidence rate ratio 0·99 [95% CI 0·80–1·22]; p=0·9177).
→ Pas de différence lors de l'analyse par micro-organisme (*Klebsiella pneumoniae* ou *E. Coli* productrices de BLSE)

Discussion :

Première étude randomisée d'évaluation de l'efficacité des mesures d'isolement « contact » en secteur d'hospitalisation traditionnelle avec une bonne méthodologie et des effectifs importants. Etude européenne avec des résultats extrapolables en France (même mesure d'isolement que celles recommandées, résultats similaires entre les services, pas d'effet centre...). Ne concerne pas la réanimation où les données disponibles sont discordantes (mais études de moindre niveau de preuve). Cela peut s'expliquer par une application variable par les personnels des mesures et une efficacité probablement très limitée au vu des résultats ici en secteur traditionnel.

Conclusion: Absence d'efficacité de l'isolement « contact » dans la prévention de la diffusion des *EBLSE* en secteur d'hospitalisation traditionnelle par rapport à l'application des précautions standards seules.

Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline

(Article résumé par Nicolas Rasandisona)

CONTEXTE : L'incidence et la prévalence des infections à mycobactéries atypiques (NTM) sont en augmentation dans le monde, touchant particulièrement les personnes âgées et les patients avec des pathologies respiratoires sous-jacentes. Grâce aux progrès des techniques de biologie moléculaire, environ 190 espèces et sous-espèces de NTM ont pu être identifiées, les principaux pathogènes étant *M.avium* complex (MAC), *M.kansasii*, *M.xenopi* et *M.abscessus*. Des recommandations internationales concernant la prise en charge des infections pulmonaires à NTM ont été actualisées et publiées par un ensemble d'experts des sociétés savantes.

METHODES : Un comité d'experts spécialisés dans les infections pulmonaires à NTM a été créé et a proposé des recommandations basées sur plusieurs études thérapeutiques et leur expérience clinique, et présentées sous forme de 22 questions/réponses en précisant pour chaque réponse le niveau de recommandation selon l'approche GRADE.

DIAGNOSTIC : le diagnostic positif d'infection pulmonaire à NTM repose sur l'association de 3 critères

- Critère **clinique**
- Critère **radiologique** (*lésions nodulaires ou cavitaires compatibles*)
- Critère **microbiologique** (*2 cultures positives sur ECBC ou 1 culture positive sur LBA ou 1 culture positive sur biopsie ciblée*)

TRAITEMENT

***M.avium* complex**

- Forme nodulaire/cavitaire
  - *3 fois par semaine*
  - Azithromycine (clarithromycine)
  - Rifampicine (Rifabutine)
  - Ethambutol
  - +/- Amikacine/streptomycine IV initialement si forme sévère ou résistance aux macrolides
- Forme réfractaire (culture positive après 6 mois de traitements)
  - *Quotidien*
  - Azithromycine (clarithromycine)
  - Rifampicine (Rifabutine)
  - Ethambutol
  - +/- Amikacine inhalée

M.kansasii

Quotidien

- Rifampicine (Rifabutine)
- Ethambutol
- au choix : Azithromycine (clarithromycine) Ou Isoniazide

M.xenopi

Quotidien

- Rifampicine (Rifabutine)
- Ethambutol
- au choix : Azithromycine (clarithromycine) Ou Moxifloxacine +/- Amikacine IV (si forme cavitaire ou étendue)

M.abscessus

Selon le phénotype M.L.Sb des macrolides

- Azithromycine (clarithromycine)
- Linézolide
- Au moins 1 autre ATB parmi : Imipeneme, Tigécycline, Clofazimine, Amikacine

Durée ? au moins 12 mois après négativation des cultures

Durée ? avis d'experts

Traitement chirurgical ? À discuter en cas d'échec du traitement médical, dans les formes cavitaires ou les formes compliquées (hémoptysies, DDB sévère)

LIMITES

- Les experts se sont appuyés sur des études comparatives peu nombreuses dans la littérature et avec une faible puissance (du fait d'un faible nombre de diagnostic positif d'infection à NTM.
- Les recommandations actualisées ne s'intéressent qu'aux formes pulmonaires (pas de consensus sur les formes ganglionnaires aux infections à MAC par exemple)
- Les recommandations ont été proposées sur une population n'incluant pas les cas de mucoviscidose ni les patients avec infection à VIH.

Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

(Article résumé par Baptiste Jean)

CONTEXTE : Certains patients vivant avec le VIH ont acquis de nombreuses mutations du fait de l'exposition à de multiples classes d'anti rétroviraux (ARV) aboutissant parfois à des impasses thérapeutiques. Le FOSTEMSAVIR, prodrogue du TEMSAVIR, est un nouvel ARV inhibiteur d'entrée qui bloque l'attachement de la gp 120 au récepteur CD4. Cette molécule a l'avantage de ne pas avoir de résistances croisées *in vitro* avec d'autres classes d'ARV. Cependant, des substitutions d'acides aminés sur 4 positions différentes de la gp120 sont associées à une baisse de sensibilité du virus à ce nouvel ARV.
Cette étude présente un essai clinique de phase 3 du FOSTEMSAVIR à la posologie de 600 mg x 2/j chez des patients atteints d'une infection à VIH-1 multirésistante.

.

METHODES : Inclusion de patients VIH+ en échec de leur traitement ARV (CV > 400 copies/mL) et ne pouvant recevoir au moins 4 des 6 classes principales d'ARV (INTI, INNTI, II, IP, anti-CCR5 et inhibiteur de fusion) pour cause de résistance / effets secondaires antérieurs / contre-indications.

- **1ère partie (J1 à J8)** : seuls les patients conservant des sensibilités pour 1 ou 2 classes d'ARV étaient randomisés en 3 : 1 avec leur ancien traitement considéré inefficace + FOSTEMSAVIR ou leur ancien traitement considéré inefficace + placebo. **La variation de la charge virale (CV) était contrôlée à J8 et correspondait à l'objectif principal**.
- **2ème partie :** cette première cohorte rejoignait une seconde cohorte correspondant aux patients ne pouvant recevoir aucune classe d'ARV classique.

Les 2 cohortes étaient suivies en essai ouvert non comparatif avec un traitement par FOSTEMSAVIR + traitement de fond optimisé. Les objectifs secondaires étaient la réponse virologique (< 40 copies/mL), le taux de CD4 à la 48e semaine, la recherche d'effets indésirables (EI) et la recherche d'échec virologique. Ce dernier aboutissait à la recherche d'une baisse de sensibilité au TEMSAVIR. L'ensemble des données a été analysée en intention de traiter.

RESULTATS : 371 patients ont participé, 272 dans la première cohorte et 99 dans la seconde cohorte.

- **La variation de charge virale à J8 (objectif principal) était de -0,79 log copies/mL dans le groupe avec le FOSTEMSAVIR contre - 0,17 log copies/mL dans le groupe placebo** soit une **différence de -0,63 log copies/mL** (IC 95% [-0,81 ; -0,44] ; p < 0,001).
- Chez les patients à charge virale > 1 000 copies/mL, celle-ci diminuait de -0,86 log copies/mL dans le groupe FOSTEMSAVIR contre -0,2 log copies/mL dans le groupe placebo.

Dans la seconde phase de l'étude, 54% des patients de la première cohorte avaient obtenu une réponse virologique à S48 et une augmentation de 139 CD4+/mm^3 en moyenne, contre 38% et une majoration de 63,5 CD4+/mm^3 dans la seconde cohorte.
Peu d'effets indésirables imputables au traitement étaient rapportés (principalement des diarrhées (22%) et des nausées (16%)). 18% des patients de la première cohorte étaient en échec virologiques dont 43% avaient une baisse de sensibilité prouvée au TEMSAVIR tandis que 46 % des patients de la seconde cohorte étaient en échec virologique dont 70% avaient une baisse de sensibilité prouvée.

DISCUSSION : Le FOSTEMSAVIR est donc efficace après 8 jours d'un traitement équivalent à une monothérapie chez les PVVIH 1 multi résistants. L'étude confirme un bon profil de tolérance.
L'échec virologique n'était pas systématiquement associé à la présence de mutations ou de diminution de sensibilité à la molécule notamment dans le groupe conservant une sensibilité à plusieurs ARV. Un seuil de sensibilité phénotypique pour le TEMSAVIR reste à préciser.
es principales limites de cette étude résident dans l'analyse au-delà de J8 qui était non comparative avec une variabilité des traitements considérés comme optimisés.

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