

Le RéJIF a lu pour vous  
(par les internes de **Caen**)

- **ARTICLE 1** résumé par L. ANTONINI  
**Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 Years of Follow Up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America.**  
Forrat et al. *Clin Infect Dis*. September 2021
- **ARTICLE 2** résumé par L. ANTONINI  
**Efficacy and Safety of Suvratoxumab for Prevention of *Staphylococcus aureus* Ventilator-Associated-Pneumonia SAATELLITE: a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Phase II Pilot Study.**  
François et al. *Lancet Infect Dis*. September 2021
- **ARTICLE 3** résumé par A. DUJARDIN  
**Systematic Review and Meta-Analysis on the Safety of Dalbavancin.**  
Monteagudo-Martinez et al. *Expert Opin Drug Saf*. September 2021
- **ARTICLE 4** résumé par T. CARTAU  
**Impact of Systematic Whole-Body F-Fluorodeoxyglucose PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: the Prospective Multicenter TEPvENDO Study.**  
Duval et al. *Clin Infect Dis*. September 2021
- **ARTICLE 5** résumé par M. DELAUNAY  
**Combination Versus Monotherapy as Definitive Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: a multicentre retrospective observational cohort study.**  
Babich et al. *J Antimicrob Chemother*. Juillet 2021.

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

Analysis of Hospitalized and Severe Dengue Cases Over the 6 years of Follow-up of the Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) Efficacy Trials in Asia and Latin America

(Article résumé par Luca Antonini)

**CONTEXTE** : Le vaccin contre la dengue CYD-TDV (Dengvaxia<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur) est un vaccin recombinant vivant atténué tétravalent (sérotypes 1,2,3,4), approuvé pour les personnes de 9 à 45 ans avec un antécédent documenté de dengue. Il a été recommandé au terme de 3 essais cliniques ayant démontré une bonne efficacité chez les patients de  $\geq 9$  ans séropositifs pour la dengue. Cependant, il existait un surrisque de dengue grave chez les sujets séronégatifs pour la dengue.

Cette étude présente les résultats d'une analyse post-hoc de ces 3 essais après 6 ans de suivi.

**METHODES** : Les 3 essais analysés étaient des essais contrôlés/randomisés de phase III (CYD14, CYD15) et de phase IIb (CYD23/57) avec un bras « vaccin » (3 doses à 0-6-12 mois), ayant inclus au total près de 35000 patients en Asie/Pacifique (CYD14), en Amérique latine (CYD15) et en Thaïlande (CYD23/57).

- Analyse principale : calcul HR et risques attribuables d'hospitalisation pour dengue ou de dengue grave à 6 ans de suivi.
- Analyse sérologique: détermination du statut sérologique en début d'étude, ou rétrospectivement sur des échantillons collectés après la 3<sup>e</sup> dose et testés pour les IgG anti-NS1, induites par le virus sauvage.

**RESULTATS** : Le nombre de participants ayant complété les 6 ans de suivi était de 3036 (94.8%) pour CYD57, 9874 (96.1%) pour CYD14 et 16319 (78.2%) pour CYD15.

• **Risque d'hospitalisation pur dengue ou de dengue grave chez les  $\geq 9$  ans**

- ✓ *Sujets séropositifs* : le risque était **inférieur** dans le bras « vaccin » vs. placebo sur toute la période de 6 ans, avec des HR plus faibles les 2 premières années et pour le sérotype 4. Le risque attribuable pour 1000 vaccinés sur 6 ans variait de -15,7 à -13,2 pour les hospitalisations et de -4,1 à -3,4 pour les cas graves.
- ✓ *Sujets séronégatifs* : le risque était **supérieur** dans le bras « vaccin » vs. placebo mais non significatif (IC 95% incluant 1). Le risque attribuable pour 1000 vaccinés sur 6 ans variait de 4,8 à 6,2 pour les hospitalisations et de 2,4 à 3,8 pour les cas graves.

(NB : Les résultats chez les  $< 9$  ans, détaillés dans l'étude, ne sont pas présentés dans cette synthèse)

• **Persistance des anticorps**

- ✓ Pour les 2 tranches d'âge ( $>$  et  $<$  à 9 ans) le taux d'anticorps post-vaccination présentait un pic après la 3<sup>e</sup> dose (1 an) puis diminuait progressivement courant la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> année
- ✓ Le taux restait globalement stable à 6 ans, avec des titres plus élevés pour les  $>9$  ans.

**DISCUSSION / CONCLUSION** : Cette analyse *post-hoc* confirme le bon niveau de protection conféré par le vaccin contre la dengue vis-à-vis des hospitalisations et des cas de dengue grave chez les patients séropositifs âgés de  $>9$  ans, sur une période de 6 ans.

Le meilleur niveau de protection observé pendant les 2 premières années concorde avec la cinétique du taux d'anticorps.

Les principales limites de l'étude sont :

- Variabilité des méthodes analytiques utilisées pour déterminer le statut sérologique (2 méthodes différentes dont une rétrospective)
- Possible effet centre avec différence de pratique entre les pays et les régions au sein d'un pays.
- Potentiel conflit d'intérêt, les 3 essais d'origine étaient financés par Sanofi et la quasi-totalité des auteurs étant employés actuels / anciens de la firme.

(Article résumé par Luca Antonini)

**CONTEXTE** : *Staphylococcus aureus* est responsable d'environ 25% des pneumopathies associées à la ventilation mécanique (PAVM). Les stratégies de prévention (principalement des mesures d'hygiène) n'ont pas eu d'impact significatif sur l'incidence des PAVM sur les 15 dernières années. L'utilisation préventive d'anticorps monoclonaux plutôt que d'antibiotiques a plusieurs avantages potentiels : meilleure spécificité, pas d'émergence d'antibiorésistance, longue demi-vie.

Le SUVRATOXUMAB est un anticorps monoclonal humanisé avec une longue demi-vie, ciblant la toxine  $\alpha$  de *S. aureus*, ayant montré des résultats encourageants sur des modèles animaux.

**OBJECTIF** : Evaluer chez les patients sous ventilation mécanique avec une colonisation respiratoire à *S. aureus*, l'efficacité d'une perfusion de Suvratouxumab sur l'incidence de PAVM à *S. aureus* à J30.

**METHODES** : Essai de phase II multicentrique, international (9 pays), randomisé, double-aveugle, avec trois groupes parallèles

- **Critères d'inclusion** :  $\geq 18$  ans, ventilation mécanique, colonisation respiratoire à *S. aureus* prouvée par PCR sur aspiration trachéale/LBA.
- **Principaux critères d'exclusion** : pneumopathie ou infection staphylococcique prouvée ou suspectée, antibiothérapie anti-staphylococcique  $>48$ h à  $\pm 72$ h de la randomisation.
- **Randomisation** 1:1:1 par blocs stratifiée par pays pour recevoir une perfusion unique de Suvratouxumab de 2000mg ou 5000mg (ou un placebo), administrée dans les 36h après l'obtention du résultat de PCR positive sur aspiration trachéale/LBA ; suivi clinique de J1 à J191
- **Critère de jugement principal** : incidence de pneumopathie à *S. aureus* à J30 en ITT.
- **Principaux critères secondaires** : événements indésirables à J30 et J90, mortalité toutes-causes confondues, présence d'Ac anti-suvratouxumab à J90 (et analyses en sous-groupe par âge)

**RESULTATS** : Les résultats concernent la comparaison du bras Suvratouxumab 5000mg vs. Placebo (inclusions dans le bras Suvratouxumab 2000mg interrompues à 1 an suite à une analyse intermédiaire sur les paramètres PK montrant l'absence de bénéfice d'une dose de 2000mg)

La population finale en ITT comprenait 211 patients inclus entre 10/2014 et 04/2018 : 96 dans le groupe Suvratoux. 5000mg et 100 dans le groupe placebo (15 dans le bras Suvratoux. 2000mg)

- **Critère principal : pas de différence significative** entre le bras Suvratoux. 5000mg (N=17, 18%) placebo (N=26, 26%) sur l'incidence de PAVM à J30 (réduction du RR de 31.9%, IC95% : 7.5-56.8,  $p=0.17$ ).
- **Principaux critères secondaires** : pas de différence significative entre les deux groupes
  - Pneumopathies toutes causes confondues (21% vs. 30%)
  - Mortalité toutes causes confondues (28% vs. 24%)
  - Événements indésirables à J30 et J90 similaires
- **Analyses en sous-groupes** : réduction de l'incidence de pneumopathie à *S. aureus* dans le bras Suvratoux. 5000mg vs. placebo pour les patients de  $\leq 65$  ans (RRR 47.4% [90% CI 3.5-71.4],  $p=0.075$ ).
- Aucun patient positif pour des anticorps anti-Suvratouxumab à la fin de l'étude.

**DISCUSSION / CONCLUSION** : L'utilisation d'une perfusion de Suvratouxumab 5000mg chez les patients sous VM avec une colonisation respiratoire à *S. aureus* ne montre d'efficacité sur l'incidence de PAVM à *S. aureus* de façon significative à 30 jours. Néanmoins, absence de signal d'alerte concernant la tolérance, et bénéfice potentiel de l'administration du médicament chez les sujets de moins de 65 ans, justifiant la nécessité d'études plus larges sur le sujet

**Principales limites** : faibles effectifs ; faible représentativité de la population (nette majorité d'admissions pour une cause neurologique).



## Systematic review and meta-analysis on the safety of dalbavancin

N Monteagudo-Martínez<sup>a</sup>, J Solís-García Del Pozo<sup>b</sup>, Ichiro Ikuta<sup>c</sup>, Mf Galindo<sup>d</sup> and J Jordán<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Gerencia De Atención Integrada De Villarrobledo, Albacete, Spain; <sup>b</sup>Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Gerencia De Atención Integrada De Albacete, Albacete, Spain; <sup>c</sup>Department of Radiology & Biomedical Imaging Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; <sup>d</sup>Pharmaceutical Technologic, Medical Sciences Department, Albacete School of Pharmacy, University of Castilla-La Mancha, Albacete, Spain; <sup>e</sup>Pharmacology, Medical Sciences Department, Albacete School of Medicine, University of Castilla-La Mancha, Albacete, Spain

(Article résumé par Arthur Dujardin)

**CONTEXTE** : La dalbavancine est un lipopeptide antibactérien semi-synthétique voisin de la téicoplanine avec une activité sur les bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives. Son avantage principal est sa longue demi-vie de 6 à 10 jours permettant potentiellement une réduction de la durée d'hospitalisation et des voies d'abord intravasculaires. Elle est indiquée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous et a également été utilisée dans les bactériémies liées aux cathéters, les ostéomyélites et les infections à SARM.

**OBJECTIF** : Evaluer le profil de tolérance de la dalbavancine dans son utilisation indiquée ou hors-AMM.

**METHODES** : Revue systématique dans les bases de données MEDLINE et Cochrane des essais contrôlés randomisés en double-aveugle de phase II et III sur l'utilisation de la dalbavancine. Après exclusion des études avec moins de 20 patients, sans données suffisantes sur les effets secondaires et/ou avec un score de qualité de JADAD insuffisant, **6 études ont été incluses dans la méta-analyse.**

**RESULTATS** : Parmi les 6 études méta-analysées :

- Posologie variable : Deux études ont étudié un schéma à une dose (1100 ou 1500 mg J1) et les autres le schéma « habituel » à 2 doses (1000 mg J1 et 500 mg J8).
- 5/6 études comparatives évaluaient la dalbavancine comparativement à d'autres antibiotiques à savoir : vancomycine (avec un relais par linézolide), vancomycine seule ou « standard of care ».

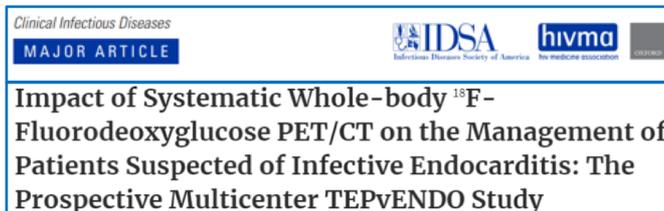
Au total, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les troubles gastro-intestinaux, les céphalées et les réactions liées à la perfusion et le prurit. **Comparativement aux autres antibiotiques étudiés**, il était observé avec la dalbavancine :

- Réduction significative des épisodes de diarrhée et de prurit avec respectivement : OR 0,53, IC<sub>95%</sub>[0,32 – 0,88], p = 0,01 ; OR 0,51, IC<sub>95%</sub>[0,26 – 0,99], p = 0,05)
- Réduction significative de effets indésirables émergents (30,6% vs 38,1%, OR 0,79 IC<sub>95%</sub>[0,66 – 0,94]).
- Baisse du nombre de décès lié aux effets indésirables (0,31% vs 0,95%, OR 0,26 IC<sub>95%</sub>[0,07 – 0,90])
- Pas de différence sur le pourcentage d'arrêt de traitement et d'effets indésirables graves.

**DISCUSSION** : Cette revue de la littérature montre un **profil de tolérance favorable pour la dalbavancine** avec un nombre d'effets indésirables émergents, de diarrhée et de prurit moindre par rapport aux autres antibiotiques utilisés dans ces indications, sans majoration de la mortalité.

De nombreux biais limitent l'interprétation de ces résultats : diagnostics cliniques hétérogènes (3 types différents d'infection), nombreuses indications hors-AMM, schémas posologiques et durées de traitement variables. Par ailleurs, en dehors d'un seul des essais cliniques, il n'existait pas de données sur la toxicité biologique potentielle (créatininémie, transaminases).

**CONCLUSION** : La dalbavancine semble avoir un profil de tolérance favorable dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous, des infections liés aux cathéters et des ostéomyélites par rapport aux antibiotiques utilisés dans ces indications, en particulier la vancomycine. Des études plus précises incluant une analyse des marqueurs biologiques de dysfonction d'organe sont nécessaires pour conclure avec plus de certitude.



(Article résumé par Tom Cartau)

**CONTEXTE** : Le diagnostic des endocardites infectieuses (EI) est souvent difficile, en particulier quand l'échographie cardiaque ou les prélèvements biologiques ne sont pas contributifs. Plusieurs études observationnelles ont évalué l'aide diagnostique de la TEP dans les infections sur prothèses valvulaires (PV). L'apport de la TEP dans les EI sur valve native (NV) a été moins étudié.

**OBJECTIF** : Evaluer l'impact de la réalisation d'un TEP scanner sur le diagnostic et la prise en charge des EI.

**METHODES** : Etude prospective multicentrique française dans 8 centres de soins tertiaires ayant une « endocarditis team », d'avril 2015 à mars 2016.

- **Critères d'inclusion** : âge  $\geq$  18 ans ; EI prouvée ou forte suspicion d'EI AVEC antibiothérapie adaptée initiée ; ETT ou ETO réalisée ; état clinique stable ; absence de chirurgie cardiaque.
- **Critères d'exclusion** : patient ayant déjà eu une TEP pour l'épisode actuelle ; contre-indication à la TEP ; valve posée < 2 mois ; femme enceinte ou allaitant ; chirurgie cardiaque entre l'inclusion et la TEP.

Tous les patients inclus bénéficiaient de la réalisation d'une  $^{18}\text{F}$ FDG-TEP scanner corps entier avec interprétation qualitative par un opérateur ayant reçu une formation spécifique d'une journée.

➔ Pour chaque patient : classification

- Selon les critères de Duke modifiés par Li, avant la TEP puis après réalisation et interprétation de la TEP.
- A 6 mois (Gold Standard) prenant en compte toutes les données

**RESULTATS** : 140 patients inclus sur la période d'étude (70 PV, 70 NV) : classification initiale

- Critères de Duke-Li avant la TEP : 34 PVEI, 46 NVEI
- Gold standard à 6 mois : 47 PVEI, 48 NVEI

**Impact de la TEP sur le diagnostic** : ajout d'un critère de Duke dans 43 cas (30,7% ; 95% CI 23-39%).

- **Modification de la classification selon les critères de DUKE-LI après la TEP** dans 21 cas (15%) dont 17 PV (24,3%), 4 NV (5,7%), ( $p=0,004$ )
- **A 6 mois** : Le reclassement vers le diagnostic était adéquat dans 16/18 des cas (13/15 PV, 3/3 NV), le reclassement vers le non-diagnostic était confirmé dans 1/3 cas (PV).

**Impact de la TEP sur le traitement** : modification de prise en charge 37/140 (26,4% CI 19,1%-35,5%)

- 15 (21,4%) sur PV, 22 (31,4%) sur NV
- Modification de l'antibiothérapie chez 22 patients, décision de chirurgie chez 7 (et les 2 chez 5)

**AU TOTAL** : Modification de la classification et/ou de la prise en charge dans 40% des cas (CI 95% : 32-48%), principalement en cas d'ETT non contributive ( $p<0,001$ ), sans différence entre PV et NV.

**DISCUSSION** : La réalisation d'un TEP a permis d'affirmer le diagnostic d'EI sur PV et NV chez plusieurs patients mais surtout en cas de PVEI (5 fois plus qu'en cas de NVEI). L'intérêt du TEP sur NV est probablement sous-estimé car le TEP a une plus faible sensibilité sur NV, et l'ETT une meilleure sensibilité NV que sur PV pour le diagnostic d'EI.

**Limites de l'étude**

- Techniques : Pas d'utilisation d'iode, qui augmente la sensibilité du TEP sur PV ; pas de vérification de la fixation au TEP après traitement, qui serait le seul moyen d'éliminer un faux positif
- Pas d'évaluation du devenir des patients ni d'étude coût efficacité
- Absence de réalisation d'une ETO en amont chez 1/5 des PV
- Biais de sélection des patients suspect d'EI avec sur-représentation des EI sur VP.

**CONCLUSION** : Cette étude est la première à montrer que la TEP a un impact significatif sur la classification et la prise en charge des EI sur PV > NV, à condition que la TEP soit interprétée par un opérateur entraîné.

Combination versus monotherapy as definitive treatment for  
*Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a multicentre retrospective  
observational cohort study

(Article résumé par Marin Delaunay)

**CONTEXTE** : Les bactériémies à *P. aeruginosa* s'accompagnent d'une mortalité de 30% à 30 jours. La bithérapie est une stratégie communément utilisée, et repose sur un effet synergique mis en évidence *in vitro*. Peu d'études ont comparées ces deux stratégies et les résultats sont discordants.

**OBJECTIF** : Evaluer l'impact d'une bi-ATB sur la mortalité des bactériémies à *P. aeruginosa*.

**METHODES** : Etude de cohorte rétrospective multicentrique du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 octobre 2015.

- **Critères d'inclusion** : Patients adultes hospitalisés avec une bactériémie monomicrobienne à *P. aeruginosa* (au moins 2 hémocultures positives)
- **Critères d'exclusion** : Patients présentant une bactériémie plurimicrobienne, traitement par Colistine ou Fosfomycine.
- **Comparaison entre deux groupes**
  - ✓ **Groupe monothérapie** : traitement par  $\beta$ -lactamine seule au moins 72h dans les 5 jours suivant l'identification de *P. aeruginosa*.
  - ✓ **Groupe bithérapie** : Combinaison entre une  $\beta$ -lactamine ET une quinolone ou un aminoside pendant au moins 48H dans les 5 jours suivant l'identification.
- **Critère de jugement principal** : Mortalité à 30 jours
- **Critères de jugement secondaires** : échec thérapeutique à J7, émergence de résistances, EI

**RESULTATS** : 1119 patients inclus dont 843 dans le groupe monothérapie et 276 dans le groupe bithérapie (dont 162 (58.7%) avec un aminoside et 114 (41.3%) avec une quinolone)

- Prévalence *P. aeruginosa* MDR : 87/1119 (7.8%)
- Groupe bithérapie : sujets plus jeunes (62.5 ans vs 68 ans), origine pulmonaire plus fréquente (22.6% vs 14.7%), créatinine de base plus basse, plus de neutropénie (19.5% vs 29.3%)

**Critère de jugement principal** : Mortalité à J30 similaire dans les 2 groupes = bithérapie (45/276 ; 16.3%) et monothérapie (144/843 ; 17.1%) ; p=0.765 (absence de diminution de la mortalité en analyse multivariée : HR 0.98, 95% CI 0.64-1.53).

**Critères de jugements secondaires**

- Echec thérapeutique à J7 n'était significativement pas plus élevé dans le groupe monothérapie (296/684 ; 43.3%) vs bithérapie (84/221 ; 38%) (P=0.168)
- Emergence de souches résistantes à J30 (p=0.051), colonisation à SARM ou VRE (p= 0.365 et p=0.106) similaires dans les deux groupes.
- Effets secondaires (diarrhées, infection à *C. difficile*, choc anaphylactique) identiques en dehors de l'insuffisance rénale aiguë plus fréquente dans le groupe monothérapie (98/814 ; 12% versus bithérapie : 14/262 ; 5.2% ; p= 0.045).

**DISCUSSION** : L'étude met en évidence l'absence de bénéfice d'une bithérapie en termes de mortalité, d'échec thérapeutique ou microbiologique, ou de complications dans les bactériémies mono-microbiennes à *P. aeruginosa* (résultats concordants avec 2 méta-analyses récentes). Le surrisque d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe monothérapie peut s'expliquer par la limitation d'emploi des aminosides chez les patients « à risque d'insuffisance rénale » plus nombreux dans ce groupe.

**Limites de l'étude** : Caractère rétrospectif, la présence d'un biais résiduel de sélection pour le groupe bithérapie, absence de données sur le dosage des aminosides ou sur le traitement probabiliste.

**CONCLUSION** : Ces résultats associés à ceux de plusieurs études récentes suggèrent l'utilisation d'une monothérapie plutôt qu'une bithérapie dans le traitement des bactériémies documentées à *P. aeruginosa*.

- La lutte contre le paludisme reste un des objectifs de santé prioritaires de l'OMS et de nouvelles stratégies préventives émergent parmi lesquelles la vaccination. Dans cet essai randomisé contrôlé multicentrique en Afrique sub-saharienne, la vaccination saisonnière combinée à une chimioprophylaxie (par sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine) était associée -à une réduction significative de l'incidence des accès palustres simples et graves, ainsi que de la mortalité liée au paludisme.

### **Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention.**

Chandramohan et al., New Eng J Med, Aug 2021

- Une étude africaine qui démontre le bénéfice de poursuivre la prophylaxie par BACTRIM chez les patients infectés par le VIH, même après contrôle de la charge virale et reconstitution immunitaire ( $CD4 > 250/mm^3$ ), avec une réduction de la survenue des événements de grade 2 à 4 lié au VIH (pas de bénéfice significatif sur la mortalité). Une stratégie à envisager dans des régions où le monitoring immunovirologique et l'accès aux soins sont difficiles comme en Afrique sub-saharienne

### **Revisiting Co-trimoxazole Prophylaxis for African Adults in the Era of Antiretroviral Therapy: A Randomized Controlled Clinical Trial.**

Leurens et al., Clin Infect Dis, 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](https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues)