

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de **REIMS**)

- **ARTICLE 1** résumé par Paul DALLA-POZZA et Charles-Antoine FICHEUX
Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial
de Thompson et al., *Lancet*, Novembre 2022
- **ARTICLE 2** résumé par Romane POUY
Efficacy and safety of acoziborole in patients with human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2/3 trial
Kande et al., *Lancet Infect Dis*, Novembre 2022
- **ARTICLE 3** résumé par Paul DALLA-POZZA
Effect of oral antimicrobial prophylaxis on surgical site infection after elective colorectal surgery: multicentre, randomised, double blind, placebo controlled trial
Futier et al., *BMJ*, Novembre 2022
- **ARTICLE 4** résumé par Antoine SPECKLIN
The Safety and Efficacy of Dalbavancin and Active Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections
Giorgobiani et al., *Pediatr Infect Dis J*, Décembre 2022
- **ARTICLE 5** résumé par Maiwenn PETITHOMME-NANROCKI
Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial
Ewoldt et al., *Intensive Care Med*, Novembre 2022
- **ARTICLE 6** résumé par Marin MOUTEL
Effect of positive microbiological testing on antibiotic de-escalation and outcomes in community-acquired pneumonia: a propensity score analysis
Kayentao et al., *The New England Journal of Medicine*, Octobre 2022

Sans oublier d'autres conseils de lecture en dernière page

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF actualisée et mise à jour tous les mois sur ZOTERO
via le groupe « jeunes infectiologues »
(à consulter et enrichir autant que possible !)
https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial

THE LANCET

George R Thompson III, Alex Soriano, Oliver A Cornely, Bart Jan Kullberg, Marin Kollef, Jose Vazquez, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, John Pullman, Methee Chayakulkeeree, Ivan Poromanski, Cecilia Dignani, Anita F Das, Taylor Sandison, Peter G Pappas, on behalf of the ReSTORE trial investigators

CONTEXTE :

- 15 à 20% de mortalité associée à la candidémie/candidose invasive
- Les échinocandines sont des antifongiques concentration dépendants recommandés en 1^{ère} ligne dans ces cas
- REZAFUNGINE : nouvelle échinocandine avec amélioration de la stabilité et de la pharmacocinétique, meilleure concentration plasmatique pour moins d'injections, demi-vie prolongée : 133h, possible élimination plus rapide du Candida, potentiellement moins d'émergence de résistance

OBJECTIF :

- Étude sur la REZAFUNGINE vs CASPOFUNGINE en traitement de la candidémie et de la candidose invasive
- Avec une désescalade optionnelle vers le FLUCONAZOLE

METHODES :

- Étude de phase 3 de non-infériorité, multicentrique (15 pays, 66 centres tertiaires), prospective, randomisée 1:1, double aveugle, du 12 octobre 2018 au 29 août 2021
- Stratifiée sur : Diagnostic (candidémie ou candidose invasive), score APACHE II et le compte de PNN (APACHE II \geq 20 OU PNN $<$ 0,5 vs APACHE II $<$ 20 ET PNN \geq 0,5)
- **Inclusion** : Majeurs, signes systémiques d'infection attribuables à une candidémie/candidose invasive (fièvre, hypothermie, hypotension, tachycardie, tachypnée), documentation fongique dans les 96h avant randomisation, accord pour l'utilisation d'une contraception
- **Non inclusion** : Arthrites septiques sur prothèses, ostéomyélite, endocardite, myocardites, méningites, chorioretinite et infection du SNC, candidose chronique disséminée, traitement antifongique dans les 48h, ASAT ou ALAT $>$ 10N, défaillance hépatique sur cirrhose (Child-Pugh $>$ 9), présence d'un cathéter ne pouvant être retiré, hypersensibilité connue aux échinocandines
- **Diagnostic** : candidémie = au moins 1 hémoculture positive ; candidose invasive = au moins 1 prélèvement d'un site stérile positif (prélèvements $<$ 4 jours avant la randomisation) ; Hémocultures répétées quotidiennement jusqu'à la 1^{ère} négative ; Prélèvements centralisés (sauf Chine) avec identification d'espèce et antifongigramme
- **Thérapeutique** :
 - REZAFUNGINE 400mg IV à J1 et 200mg IV à J8.
En cas de traitement $>$ 14 jours : 200mg IV à J15 +/- 200mg IV à J22
 - CASPOFUNGINE dose de charge 70mg à J1 puis 50mg par jour
 - Minimum 3 jours et maximum 28 jours de traitement
 - Dans chaque groupe le traitement pouvait être rétrogradé à 3 jours :
Groupe CASPO → FLUCO oral 200 à 800mg/j
Groupe REZA → Placebo oral et poursuite de la REZAFUNGINE hebdomadaire
 - Durée minimale de traitement IV + PO : 14j et max 28j

- **Critères de jugement** : Critères d'efficacité primaire (EMA et FDA)
 - EMA : Guérison globale à J14 (guérison clinique et radiologique, éradication mycologique à J14)
 - FDA : Mortalité toute cause à J30
- Critères d'efficacité secondaires : guérison globale, clinique et radiologique (J5, J30, fin de traitement et visites de suivi), éradication mycologique

RESULTATS :

- 222 patients éligibles, 199 randomisés : 100 dans le groupe REZA et 99 dans le groupe CASPO
- Populations comparables mais plus d'hommes avec la REZA. Moyenne d'âge 61 ans.
- *C. albicans* > 99% des cas
- Critère de jugement principal :
 - EMA : guérison à J14 pour 55 patients (59%) groupe REZA vs 57 patients (61%) groupe CASPO (différence -1,1 [-14,9 ; 12,7]) → Non-infériorité atteinte
 - FDA : décès toute cause à J30 pour 22 patients (24%) groupe REZA vs 20 patients (21%) groupe CASPO (différence 2,4 [-9,7 ; 14,4]) → Non-infériorité atteinte
- Critères de jugement secondaires :
 - Négatation des hémocultures à H24 : 54% pour groupe REZA et 46% pour groupe CASPO
 - Négatation des hémocultures à H48 : 74% pour groupe REZA et 64% pour groupe CASPO
 - Pas de différence sur la guérison globale, la guérison clinique, l'éradication mycologique à J5 ou à J14 que ce soit chez tous les sujets, les candidémies ou les candidoses invasives

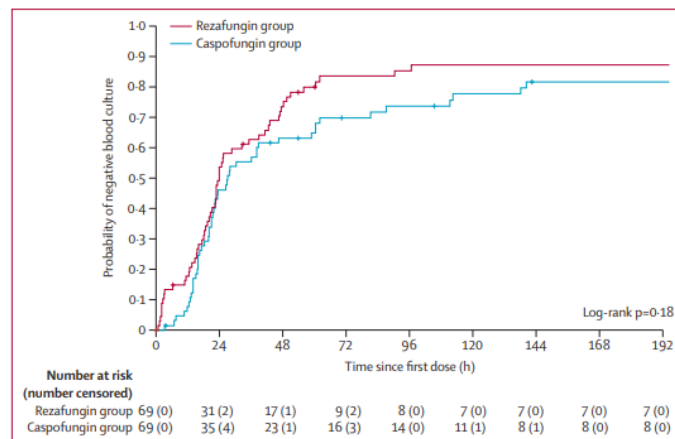


Figure 2: Time to negative blood culture after treatment with rezafungin versus caspofungin in the modified intention-to-treat population

DISCUSSION :

- Propriétés pharmacocinétiques intéressantes : Une injection hebdomadaire, réduction de la durée d'hospitalisation
- Effets indésirables chez 91% dans le groupe REZA (fièvre 14%, hypokaliémie 13%, pneumonie 10%, choc septique 10%, anémie 9%) vs 85% dans le groupe CASPO (choc septique 9%, hypokaliémie 9%, anémie 9%, IRA 8%, diarrhées 7%)
- Probable efficacité plus rapide et meilleure éradication fongique
- Intérêt présumé de la REZAFUNGINE dans les traitements prolongés et pour les infections de sites sanctuaires, mais à étudier
- **Limites** : exclusion de la population pédiatrique, critères d'exclusion notamment les infections compliquées avec traitement prolongé (EI, ostéo-arthrites, etc.)
- **Forces** : étude multicentrique randomisée, répond aux différents objectifs internationaux (EMA et FDA) profil de sécurité de la REZA

CONCLUSION :

- La REZAFUNGINE est non inférieure à la CASPOFUNGINE en termes de mortalité toute cause à 30 jours et de guérison globale à 14 jours.
- Demande en cours pour un accès en compassionnel de la REZAFUNGINE, prix non publié
- Pour rappel : prix de la CASPOFUNGINE en diminution : 70mg = 189€ / 50mg = 148€

Efficacy and safety of acoziborole in patients with human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a multicentre, open-label, single-arm, phase 2/3 trial

Victor Kande Betu Kumeso, Wilfried Mutombo Kalonji, Sandra Rembry, Olaf Valverde Mordt, Digas Ngolo Tete, Adeline Prêtre, Sophie Delhomme, Médard Ilunga Wa Kyhi, Mamadou Camara, Julie Catusse, Stefan Schneitter, Morgane Nusbaumer, Erick Mwamba Miaka, Hélène Mahenzi Mbembo, Joseph Makaya Mayawula, Mariame Layba Camara, Félix Akwaso Massa, Lewis Kaninda Badibabi, Augustin Kasongo Bonama, Papy Kavunga Lukula, Sylvain Mutanda Kalonji, Phyll Mariero Philemon, Ricardo Mokilifi Nganyonyi, Hugues Embana Mankiara, André Asuka Akongo Nguba, Vincent Kobo Muanza, Ernest Mulenge Nasandhel, Aimée Fifi Nzeza Bambuwu, Bruno Scherrer, Nathalie Strub-Wourgaft, Antoine Tarral

Lancet Infect Dis 2022

CONTEXTE : La trypanosomose humaine africaine (THA) est une maladie transmise par la mouche tsé-tsé causée par le protozoaire *Trypanosoma brucei* (*gambiense* ou *rhodesiense* selon les régions). Malgré l'intensification des mesures de lutte antivectorielle et d'accès à la prise en charge qui a permis une diminution du nombre estimé de nouveaux cas, cette maladie reste endémique en Afrique subsaharienne principalement en République Démocratique du Congo (*T. b. gambiense*). L'histoire naturelle de la maladie évolue en deux phases, d'abord lymphatico-sanguine (phase précoce) puis méningo-encéphalique (phase tardive). Le traitement de ce dernier stade implique quasi systématiquement une hospitalisation soit pour l'administration intraveineuse d'éflornithine en combinaison avec le nifurtimox (CTNE), soit pour l'administration de fexinidazole dont l'administration par voie orale facilite certes l'accès mais qui nécessite la plupart du temps une surveillance (traitement de 10 jours).

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'acoziborole chez les sujets atteints de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense*.

METHODES :

- **Design** : étude de phase 2 multicentrique (10 hôpitaux de République Démocratique du Congo et de Guinée), prospective, ouverte, à un seul bras.
- **Critères d'inclusions** : diagnostic confirmé de THA stade précoce ou tardif (mise en évidence de trypanosome dans le sang et/ou le LCR et plus de 20 cellules/ μ L dans le LCR pour le stade tardif), score de Karnofsky <50, aptitude à avaler les comprimés, traçabilité/adresse, possibilité d'effectuer le suivi, accord d'une hospitalisation après la prise du traitement.
- **Critères d'exclusions** : malnutrition sévère (IMC<16kg/m²), grossesse ou allaitement, autre affection médicale significative, précédent traitement pour une trypanosomose humaine africaine (hormis pentamidine), usage de drogue ou d'alcool.
- **Procédure** : administration d'une dose unique d'acoziborole (3 comprimés de 320mg) à jeun avec surveillance hospitalière de 15 jours puis suivi pendant 18 mois (visite à 3, 6, 12 et 18 mois).
- **Critère de jugement principal** : taux de guérison à 18 mois chez les patients avec une THA stade tardif (absence de trypanosomes et < 20 cellules/ μ L dans le LCR). L'échec était défini par une rechute, le décès toute cause, l'utilisation d'un autre traitement en sauvetage, signes ou symptômes évoquant une rechute de la maladie en cas d'absence de ponction lombaire, patients perdus de vue.
- **Critères de jugement secondaires** : taux de guérison à 12 mois chez les sujets avec THA stade tardif, délai avant échec du traitement chez les sujets avec une THA stade tardif, taux de guérison à 6, 12, 18 mois chez tous les sujets (THA stade tardif et précoce), effets indésirables.
- **Analyse à postériori** : comparaison du taux de guérison à 18 mois chez les sujets avec THA stade tardif avec les taux de guérison des thérapeutiques usuelles (CTNE).

RESULTATS : Entre octobre 2016 et mars 2019, 208 sujets ont été inclus (167 patients avec une THA stade tardif et 41 patients avec un stade précoce). Le **taux de guérison à 18 mois** était de **95.2% (95% CI 91.2–97.7) chez les patients présentant un stade tardif de la maladie** et de 100% chez les patients aux stades précoces. Les résultats des critères de jugements secondaires sont très similaires (avec des taux de guérison chez les patients stade précoce et stade tardif à 6, 12 et 18 mois entre 94.6 et 100%). Des effets indésirables lié au traitement ont été rapportés chez 14% des patients (dont aucun effet indésirable grave). L'analyse post-hoc a quant à elle montré des résultats similaires au taux de réussite du CTNE estimé historiquement à 94%.

Table S7: Success rates at 18, 12 and 6 months (mITT set)

	Early/intermediate-stage N=41	Late-stage N=167	Overall N=208
18 months			
Treatment success	41 (100.0%) [94.1; 100.0]	159 (95.2%) [91.2; 97.7]	200 (96.2%) [92.9; 98.2]
Treatment failure	-	8 (4.8%) [2.3; 8.8]	8 (3.8%) [1.8; 7.1]
12 months			
Treatment success	41 (100.0%) [94.1; 100.0]	160 (95.8%) [91.9; 98.1]	-
Treatment failure	-	7 (4.2%) [1.9; 8.1]	-
6 months			
Treatment success	41 (100.0%) [94.1; 100.0]	158 (94.6%) [90.4; 97.3]	-
Treatment failure	-	9 (5.4%) [2.7; 9.6]	-

Data are presented as n (%) [95% CI]. CI=Confidence interval. mITT=modified intention-to-treat.

DISCUSSION : Compte tenu de son efficacité élevée et de son profil de sécurité favorable, le bénéfice-risque de l'utilisation de l'acoziborole chez les patients atteint de THA à *T.b. gambiense* apparaît favorable aux deux stades de la maladie avec pour avantage sa simplicité d'utilisation (une prise unique per os) facilitant l'accès au traitement. Ce traitement pourrait également avoir l'avantage, au vu de l'efficacité et de la sécurité, de ne pas nécessiter de ponction lombaire (diagnostic/suivi).

- **Forces** : design prospectif et multicentrique, résultats concordant avec les études précédentes, critères de jugement avec définitions strictes, documentation de la détection microscopique du parasite par vidéo/photos.
- **Limites** : absence de groupe de contrôle avec randomisation, taille de l'échantillon.

CONCLUSION : L'acoziborole apparaît être un candidat prometteur pour le traitement oral en dose unique des deux stades de la maladie pour atteindre l'objectif de l'OMS d'interrompre la transmission de la THA d'ici 2030.

CONTEXTE : Les infections de site opératoire (ISO) sont grevées d'une morbidité, d'un taux de réadmission, d'un coût et d'une mortalité non négligeable. Les sujets qui subissent une chirurgie colorectale sont particulièrement à risque d'ISO, avec une incidence allant jusqu'à 26%. Une antibioprophylaxie IV est recommandée pour diminuer le risque d'ISO après une chirurgie colorectale. Plusieurs études rétrospectives et des méta-analyses ont rapportés qu'une antibioprophylaxie orale associée à l'antibioprophylaxie IV pourrait réduire les ISO. Mais les résultats sont contrastés. Une méta-analyse récente a montré une réduction de plus de 50% des ISO après une chirurgie colorectale avec une antibioprophylaxie PO en adjonction à celle IV.

OBJECTIF : Comparer l'antibioprophylaxie IV vs antibioprophylaxie PO et IV pour montrer l'efficacité de l'antibioprophylaxie PO pour réduire les ISO après une chirurgie colorectale (étude COMBINE).

METHODES :

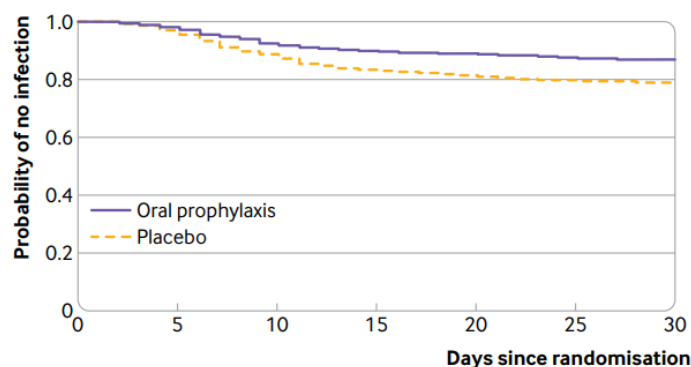
- Etude pragmatique, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée
- 11 CHU ou CH en France de mai 2016 à aout 2019
- **Critères d'inclusion** : tout patient avec une chirurgie colorectale par laparoscopie ou coelioscopie programmée
- **Critères d'exclusion** : procédure chirurgicale concomitante, infection bactérienne active, antibiothérapie dans les 2 semaines avant la chirurgie, ATCD de MICI, allergie aux β -lactamines ou aux imidazolés, IMC \geq 35kg/m², IRC stade 4 ou 5, allergie ou intolérance au lactose ou au galactose, femme enceinte ou allaitante.
- Randomisation par centre en 1:1 pour recevoir en pré-opératoire 12 heures avant 1 dose orale d'1g d'ORNIDAZOLE ou une dose de placebo. Stratification sur le centre, la technique chirurgicale (laparo ou coelio) et antiseptique cutané (chlorhexidine ou bétadine).
- Même antibioprophylaxie IV par CEFOXITINE 2g 1 dose 30 minutes avant l'incision et une 2^e dose si intervention de plus de 2 heures.

Critères de jugement :

- **Principal** : ISO dans les 30 jours post-opératoires
- **Secondaires** : Proportion des patients selon les types d'infection, selon les types de chirurgie, selon les complications chirurgicales (par la classification de Clavien-Dindo), ...

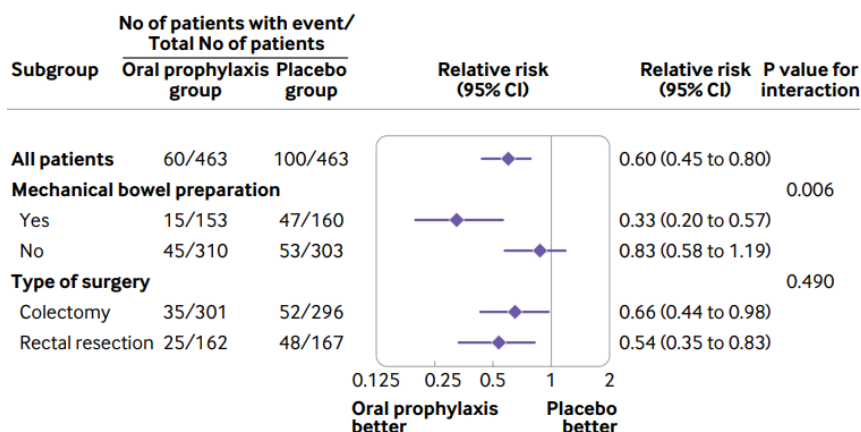
RESULTATS :

- De mai 2016 à aout 2019 : 960 patients inclus et randomisés, 479 dans le groupe ORNIDAZOLE et 481 dans le groupe placebo.
- Populations comparables sauf plus d'hommes et de coronaropathies dans le groupe placebo. Indication principale : cancer dans plus de 75% des cas.
- 65% de colectomie, 35% de résection rectale. Laparo dans 14%, coelio dans 73%, coelio convertie en laparo dans 14%.
- Temps moyen entre la prise d'ORNIDAZOLE et l'incision : 13 heures
- Temps moyen entre l'injection de CEFOXITINE et l'incision : 37 minutes
- **Critère de jugement principal** : ISO dans les 30 jours post-opératoires chez 60 des 463 patients (13,0%) du groupe ORNIDAZOLE et chez 100 des 463 patients (21,6%) du groupe placebo (RR 0.60, IC [0,45 ; 0,80]).



- Critères de jugement secondaires :

- Diminution de l'occurrence d'une infection profonde (4,8% vs 8,0%, RR 0,54, IC [0,31 ; 0,92], d'une infection d'un organe creux (5,0% vs 8,4%, RR 0,53, IC [0,31 ; 0,91], d'une complication grave (grade ≥ 3) dans les 30 jours post-opératoires (RR 0,67, IC [0,46 ; 0,96])
- Diminution de l'occurrence d'un sepsis ou d'un choc septique (RR 0,62, IC [0,39 ; 0,99])
- Diminution du risque d'ISO peu importe la chirurgie, effet accentué si préparation digestive



- Pas de différence de mortalité à J30 ou à J90. Bonne tolérance

DISCUSSION :

- Utilisation de l'ORNIDAZOLE car demi-vie plus longue que celle du METRONIDAZOLE, permettant l'administration d'une seule dose. Profil de tolérance satisfaisant.
- Variété de protocoles d'antibioprophylaxie dans la littérature qui rendent la validation externe difficile
- Problème principal de l'utilisation de l'antibioprophylaxie PO en cas de préparation digestive.
- Publication en juin 2018 de nouvelles recommandations françaises suggérant l'administration d'une dose d'1g de METRONIDAZOLE en plus de la CEFOXITINE. Réalisation d'une analyse post-hoc ne retrouvant pas de différences (avant vs après la publication des recommandations)

- Forces :

- Même taux d'ISO dans l'étude (17,3%) que dans la littérature (de 7 à 26%) → Bonne validation externe.
- Etude multicentrique avec un large effectif, critères d'exclusion pas trop stricts (960 patients inclus sur 1300 éligibles)

- Limites :

- Biais dus à la préparation digestive qui était laissée à la discrétion des chirurgiens
- Changement des recommandations pendant la période d'inclusion de l'étude
- Obèses et patients avec MICI non inclus, qui représentent une part non négligeable des patients avec une résection colorectale.

CONCLUSION : Comparé à un placebo, l'antibioprophylaxie orale par ORNIDAZOLE 1g 12 heures avant la chirurgie en complément de l'antibioprophylaxie intraveineuse réduit significativement le nombre d'infections du site opératoire dans les 30 jours.



The Safety and Efficacy of Dalbavancin and Active Comparator in Pediatric Patients With Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Manana Giorgobiani, MD, PhD,* Margaret H. Burroughs, MD,† Tinatin Antadze, MD,*
Timothy J. Carrothers, ScD,‡ Todd A. Riccobene, PhD,‡ Rinal Patel, PharmD,‡ Tao Lin, MS,‡ and
Penka Stefanova, MD§

CONTEXTE : Les infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus cutanés sont une source importante de morbidité chez les enfants, avec une forte prévalence de SARM dans les études nord-américaines. La sécurité et l'efficacité de la dalbavancine pour le traitement des infections cutanées à SARM ont déjà été démontrées dans plusieurs études chez l'adulte, avec des données robustes de pharmacocinétique. Chez l'enfant il n'a pas été démontré d'effets indésirables graves, ni d'ototoxicité. En se basant sur les résultats de différentes études de PK/PD et de l'étude de phase 3 DUR001-306, la dalbavancine a reçu une autorisation d'utilisation pédiatrique par la FDA (pas encore de l'EMA). Cette étude présente les résultats de sécurité et d'efficacité descriptive de l'étude DUR001-306.

OBJECTIFS :

- **Primaire** : Déterminer la sécurité de la dalbavancine chez l'enfant de la naissance à 18 ans pour les infections cutanées à bactéries gram positif, incluant le SARM.
- **Secondaire** : Evaluer l'efficacité de la dalbavancine en population pédiatrique sur la réponse clinique à 48-72h, à la fin du traitement et à l'examen de contrôle ; et sa pharmacocinétique chez cette population.

MÉTHODES :

- **Design** : Essais ouvert multicentrique, randomisé, comparatif contrôlé, évaluant la sécurité d'une dose IV de dalbavancine, deux injections de dalbavancine 1 fois par semaine par rapport à un comparateur qui était soit de la vancomycine, de l'oxacilline ou de la flucoxacilline.
- **Critères d'inclusion** : Sujets < 18 ans avec critères d'infections bactériennes aiguës des tissus cutanés OU sujets < 3 mois de vie avec critères de sepsis.
- **Procédure** : Les patients étaient divisés en 5 cohortes suivant leur âge, les cohortes définissant la dose de dalbavancine reçue. Ils étaient ensuite randomisés pour savoir s'ils allaient avoir une seule dose de dalbavancine, 2 doses ou le traitement comparateur. La cohorte numéro 5 faisait exception, ne concernant que les sujets < 3 mois qui recevaient forcément une seule dose de dalbavancine. Les résultats étaient collectés à J14 +/- 2 et J28 +/- 2.
- **Critère de jugement principal** : La tolérance et la sécurité de la dalbavancine, évaluée par : examens physiques, signes vitaux, effets indésirables, tests de l'acuité auditive, effet de la dalbavancine sur la flore intestinale. Les patients avec une anomalie à l'examen de contrôle étaient suivis à 3 mois et 6 mois post-dose.
- **Critère de jugement secondaire** : L'efficacité de la dalbavancine par rapport au traitement comparateur utilisé, à 48-72h (réduction > 20% de la taille de la lésion), à la fin du traitement, et à l'examen de contrôle. Dans la 5^e cohorte : la réponse était définie par un arrêt de la croissance de la lésion et une décroissance de l'érythème ou de la sensibilité de la lésion en cas d'infection cutanée, ou l'amélioration d'au moins une anomalie clinique ou biologique liée au sepsis en cas de sepsis.

RÉSULTATS : Au total 196 sujets ont été screenés pour 191 retenus, dont 97,9% ont complété le traitement et ont eu un suivi complet. Au **total 7,2% ; 9,0% et 3.3% dans les bras dalbavancine unidose, 2 doses et comparateurs respectivement ont eu un effet indésirable**, 3 effets indésirables graves ont été constatés, aucun ne semblait être lié au traitement. La plupart des effets indésirables rencontrés étaient de la fièvre, de la toux et une anémie. Les tests otologiques étaient normaux à la fin de la période de suivi. La flore intestinale a été modifiée chez 9 patients dont 5 testés positifs à *C. difficile* à la fin de l'étude et 4 à entérocoques résistants à la vancomycine. **Le taux de réponse à 48-72h était de 97,4% ; 98,6% et 89,7%** respectivement pour les groupes à une dose de dalbavancine, 2 doses, et le groupe comparateur. A la visite finale de contrôle, **le taux de guérison clinique était de 96,1% ; 97,3% et 100%** respectivement pour les groupes à une dose de dalbavancine, 2 doses, et le groupe comparateur, sans aucune rechute.

DISCUSSION : L'efficacité et la tolérance d'une seule dose de dalbavancine **semblent équivalents au schéma thérapeutique avec 2 doses, et au traitement comparateur avec un excellent taux de guérison sans rechute à la visite de contrôle comparable**. De plus les réponses sont sensiblement identiques entre les différentes cohortes. Les résultats microbiologiques sont similaires à travers les différents groupes randomisés dans les différentes cohortes avec un faible taux de complications. L'étude, associée à 3 études de pharmacocinétique de la dalbavancine chez l'enfant, a permis la **mise en place d'un protocole avec justification d'une seule dose de dalbavancine**.

Forces : large échantillon de patients randomisés, prospectif et multicentrique, peu de perdus de vue, critère de jugement principal objectif, résultats concordants avec les précédentes études

Faiblesses : étude ouverte, taille des cohortes différente, différents critères de la 5^e cohorte par rapport aux autres.

CONCLUSION : La dalbavancine peut être utilisée dans la population pédiatrique avec une bonne efficacité et des effets indésirables limités ; ainsi qu'une pharmacocinétique justifiant l'utilisation d'une seule dose.

Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt^{1,2,3*}, Alan Abdulla^{2,3}, Wim J. R. Rietdijk², Anouk E. Muller^{3,4,5}, Brenda C. M. de Winter^{2,3}, Nicole G. M. Hunfeld^{1,2}, Ilse M. Purmer⁶, Peter van Vliet⁷, Evert-Jan Wils^{1,8}, Jasper Haringman⁹, Annelies Draisma¹⁰, Tom A. Rijpstra¹¹, Attila Karakus¹², Diederik Gommers¹, Henrik Endeman¹ and Birgit C. P. Koch^{2,3}



Introduction

En réanimation, l'atteinte de concentrations cibles d'antibiotiques est cruciale pour une meilleure chance de bonne évolution des patients. Pour palier aux temps d'attentes de dosage pour certaines molécules, des modèles prédictifs prenant en compte les caractéristiques des patients et la pharmacocinétique habituelle permettent des projections de concentrations attendues.

Matériel et méthodes

Antibiothérapie non continue par fluoroquinolone ou β lactamine. Randomisation dans les 36 heures après la première dose.

Critère de jugement principal : durée de séjour en réa, Secondaires : décès 28 jours, décès en réa, décès 6 mois, survenue EI. Analyse coût/efficacité

Cibles antibiotiques = [β lactamine] > CMI durant 100% du temps ou $AUC_{FQ}/CMI > 125$

Groupe test : Dosage à H12, J3 et J5 avec proposition d'adaptation de dose.

Groupe contrôle : dosage à intervalle habituel et ajustement à la discrétion du médecin.



Résultats



388 patients randomisés → 189 dosage avec projection, 199 approche classique

Caractéristiques (médianes) : 64 ans, APACHE IV 70, 65% infections pulmonaires, SOFA 8, infections documentées : 101 projections et 105 classiques

Aucune différence en critère primaire ou 2^{aire} entre les groupes

Cibles atteintes dans les mêmes proportions de patients avec ou sans modèle de projection

5.312 € supplémentaires dans dosage avec absence de coût/efficacité

Discussion

Changements importants de pharmacocinétique au cours du temps d'un même patient non prédictible par les modèles :

Dialyse

Insuffisance d'organe

Remplissage



Ajustement de posologie dans modèle prédictif limités avec changement maximum → majoration nécessaire rendue impossible par protocole ?

Identifier les patients avec une hyperclairance rénale au préalable et l'incorporer dans le modèle ? (doublement de dose de C3G décrit précédemment)

Cibles trop élevées ? cut off ECOFF des pathogènes utilisé tant que CMI non disponible

Effect of positive microbiological testing on antibiotic de-escalation and outcomes in community-acquired pneumonia: a propensity score analysis

Gabriela Abelenda-Alonso^{1,2}, Alexander Rombauts^{1,2}, Carlota Gudiol^{1,2,3,4,*}, Esther García-Lerma⁵, Natalia Pallarés⁵, Carmen Ardanuy^{3,6,7}, Laura Calatayud^{6,7}, Jordi Niubó^{4,6}, Cristian Tebé⁵, Jordi Carratalà^{1,2,3,4}



CONTEXTE :

- Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) sont la quatrième cause de décès à travers le monde et sont génératrices d'une forte consommation d'antibiotiques.
- L'intérêt du diagnostic étiologique des PAC est débattu et il existe peu de données sur l'impact d'un diagnostic microbiologique positif sur la prise en charge thérapeutique.

OBJECTIF : Évaluer l'effet d'une documentation microbiologique sur la désescalade antibiotique et sur l'impact clinique.

METHODES :

- Analyse **rétrospective** d'une cohorte prospective de patients hospitalisés de janvier 1995 à février 2017, **monocentrique** au sein d'un hôpital universitaire de Barcelone.
- **Critères d'inclusion :** Patients adultes immunocompétents avec diagnostic de PAC radiologiquement prouvé aux urgences.
- **Critères d'exclusion :** Décès < à 72h de l'admission, antibiothérapie initiale optimale, données manquantes sur le traitement, empyème, pneumonie d'inhalation.
- **Critère de jugement principal** = désescalade antibiotique / **2^{aires}** = survie J30, durée des ATB par voie IV, durée totale des ATB, effets secondaires, durée d'hospitalisation et récurrence de la PAC.
→ Désescalade si passage à pénicilline/amoxicilline/amoxicilline+clavulanate ou quinolones/macrolides si légionelle ou oseltamivir si grippe

RESULTATS :

- 3677 épisodes de PAC, dont 1924 (52,3%) présentaient un diagnostic documenté microbiologiquement (majoritairement pneumocoque, peu d'infections virales documentées malgré la mise en place d'une PCR multiplex virale à partir de 2009).
- Analyse univariée puis multivariée des caractéristiques cliniques des patients ayant une PAC documentée microbiologiquement versus non documentée :
 - Antécédent de BPCO, de néoplasie, d'hépatite chronique ou la présence d'une toux ou d'un choc à l'admission étaient significativement associés à une documentation microbiologique ;
 - A l'inverse une antibiothérapie antérieure était associée à l'absence de documentation microbiologique.
- Désescalade dans 33,7% des cas si documentation microbiologique versus 10,2% si non documenté (OR, 4.46; 95% CI, 3.76-5.36) ;
- La combinaison hémocultures + antigènes urinaires + ECBC était la plus à même de conduire à une documentation ;
- Si désescalade :
 - Bêta-lactamines + quinolones ou macrolides (43% empirique → 0% en ciblé *cf* définition de désescalade)
 - Monothérapie bêta-lactamines (40% en empirique → 80% en ciblé)
 - Monothérapie antiviraux (0% en empirique → 4,2% en ciblé)
- Analyse univariée puis multivariée des critères de jugements secondaires selon la présence ou l'absence de désescalade : désescalade associée à une \searrow de la mortalité à J30, à une \searrow des effets secondaires et de la durée d'hospitalisation.

DISCUSSION :

Limites :

- Amplitude de la période étudiée : évolution des recommandations, des méthodes diagnostiques et des prises en charge ;
- Nature rétrospective de l'étude ;
- Les auteurs ne donnent pas les résultats des critères de jugement secondaires entre les groupes avec et sans documentation microbiologique mais entre les groupes désescalade et non-désescalade, ce qui ne correspond pas directement à la problématique initiale.
- A noter que les sujets en antibiothérapie initiale optimale étaient exclus.

CONCLUSION :

Cette étude apporte des arguments en faveur d'une attitude exhaustive quant à la recherche d'une documentation microbiologique chez les patients présentant une PAC et l'importance de combiner hémocultures, antigénurie et un prélèvement respiratoire afin de réduire l'utilisation d'antibiotiques. L'arrivée d'approches syndromiques de diagnostic rapide pourrait faciliter la documentation et permettre une désescalade rapide de l'antibiothérapie. Une étude française multicentrique (MULTI-CAP) est en cours afin d'évaluer l'impact d'une PCR multiplex respiratoire chez les patients de réanimation présentant une PAC. Des études seront nécessaires afin d'évaluer le bénéfice de ces dernières et leur positionnement dans la stratégie diagnostique ainsi que la place du *stewardship* anti-infectieux.

- Face aux problématiques de l'émergence de résistance aux antipaludéens en Asie du sud-est, l'utilisation de la chimioprophylaxie anti-palustre en zones forestières les plus à risque au Cambodge a été évaluée dans cette étude en schéma ouvert, où des participants âgés de 16 à 65 ans, passant des nuits en forêts recevaient de façon randomisée 1:1 une prophylaxie par un traitement de 3 jours d'artemether-lumefantrine 4cp x 2/j puis à la même dose une fois par semaine pendant la durée du séjour en forêt puis 4 semaines après la sortie de la zone à risque (vs un traitement par vitamines). Le critère de jugement principal était la survenue d'un accès palustre à n'importe quelle espèce de *Plasmodium* jusqu'à 84 jours ou des infections infra-cliniques détectées par PCR (J28/J56/J84). 1480 sujets ont été inclus entre mars et novembre 2020, dont 738 recevant de l'artemether-lumefantrine et 742 des polyvitamines. 713/738 et 714/742 respectivement ont eu un test de dépistage (PCR ou TDR) positif pour le *Plasmodium*. Parmi ceux-ci, 19/713 (3% IC95% 2-4) et 123/714 (17% IC95% 15-20)) ont présenté des signes cliniques d'accès palustre ou une parasitémie, soit une différence de risque de 15% (IC95% 12-18; $p < 0.0001$). L'observance auto-déclarée était de 97% dans le groupe traité. Une chimioprophylaxie par artemether-lumefantrine pourrait donc avoir un intérêt pour la prévention des accès palustre dans les zones à risque d'Asie du sud-est (bien que la proportion de *P. falciparum* reste faible).

Antimalarial chemoprophylaxis for forest goers in southeast Asia: an open-label, individually randomised controlled trial

Tripura et al., *Lancet Infect Dis*, Jan 2023

- Dans cette étude de phase 2, randomisée, en schéma ouvert, aux Etats-Unis et République Dominicaine, l'efficacité du Lenacapavir, un inhibiteur de capsid, a été évaluée selon différents schémas en initiation de traitement : (1+2) lenacapavir SC toutes les 26 semaines + TAF/FTC PO x1/j pendant 28 semaines puis poursuite du lenacapavir SC avec PO (1) du TAF OU (2) du bictégravir ; (3) lenacapavir PO x 1/j + TAF/FTC PO x1/j ; (4) TAF/FTC/Bictégravir PO x 1/j. Le critère de jugement principal était le pourcentage de participation en contrôle virologique (RNA <50 copies/ml) à S54. Les effectifs dans chaque groupe étaient : (1) 52, (2) 53, (3) 52, (4) 25. Le contrôle virologique par groupe était respectivement : (1) 90% (2) 85%, (3) 85%, (4) 92%. Le lenacapavir semble être donc prometteur par voie orale ou SC en association avec un autre traitement antirétroviral, et les résultats de l'étude de phase 3 sont en attente. Par ailleurs, les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (13%), nausée (13%), et pour la forme injectable spécifiquement : érythème (27%), œdème (23%), douleur (19%), d'intensité faible à modéré.

Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial

Gupta et al., *Lancet HIV*, Jan 2023

- Le but de cette étude de cohorte rétrospective, incluant des sujets atteints de pneumopathie à pneumocoque bactériémiques de 2009 à 2017, a été d'évaluer l'effet d'un traitement par macrolides ou quinolones dans la prise en charge empirique des pneumopathies. 2016 sujets étaient identifiés, d'âge médian de 67.2 ans, et 55.1% étaient des hommes. 95.3% ont reçu des antibiotiques à couverture anti-pneumococcique. Les bactéries atypiques ont été couvertes dans 57,6% des cas, et parmi ceux-là 64% avaient reçu des macrolides. 18.5% des sujets de la cohorte ont nécessité une ventilation mécanique et la mortalité était de 19.7%. Le fait de recevoir initialement des macrolides, même sur une durée courte, réduisait les risques de mortalité de 45%. L'effet était plus évident pour l'azithromycine et la roxithromycine. Un traitement par quinolones n'avait pas d'effet sur la mortalité. D'autres études semblent rattacher ces résultats à la gravité de la pneumonie plutôt qu'à l'infection à Pneumocoque en elle-même. Cette étude interroge donc le mécanisme permettant ce possible effet protecteur : facteurs confondants, co-infection... ? Des données prospectives seront nécessaires pour conclure.

The Effect of Macrolides on Mortality in Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: A Retrospective, Nationwide Cohort Study, Israel, 2009–2017

Chowers et al., *Clin Infect Dis*, Déc 2022