VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU RéJIF
N°43 – Été 2023

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

- **ARTICLE 1** résumé par Damien JEUNE

Effectiveness of adjunctive high dose infliximab therapy to improve disability free survival among patients with severe CNS tuberculosis: a matched retrospective cohort study
Manesh *et al.*, *Clinical Infectious Diseases*, Juillet 2023

- **ARTICLE 2** résumé par Vincent Prunet

Positive Impact of [18F]FDG-PET/CT on Mortality in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia Explained by Immortal Time Bias
van der Vaart *et al.*, *Clinical Infectious Diseases*, Juillet 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Faustine GIRARDET

Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients
Mikulska *et al.*, *Clinical Infectious Diseases*, Juillet 2023

- **ARTICLE 4** résumé par Hugues BEUDET

Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in HIV-infected people in Kenya (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial
Kimathi *et al.*, *Lancet Infectious Diseases*, Août 2023

- **ARTICLE 5** résumé par Solenne HULOT

Clinical Impact of Polymerase Chain Reaction–Based Aspergillus and Azole Resistance Detection in Invasive Aspergillosis: A Prospective Multicenter Study
Huygens *et al.*, *Clinical Infectious Diseases*, Juillet 2023

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

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Effectiveness of Adjunctive High-Dose Infliximab Therapy to Improve Disability-Free Survival Among Patients With Severe Central Nervous System Tuberculosis: A Matched Retrospective Cohort Study

Abi Manesh,[1] Priyanka Gautam,[1] Selwyn Selva Kumar D,[1] Pavithra Mannam,[2] Anitha Jasper,[2] Karthik Gunasekaran,[3] Naveen Cherian Thomas,[4] Rohit Ninan Benjamin,[5] Leeberk Raja Inbaraj,[6] Emily Devasagayam,[1] Mithun Mohan George,[1] Rajiv Karthik,[1] Ooriapadickal Cherian Abraham,[3] Harshad A. Vanjare,[2] Ajith Sivadasan,[5] Prabhakar Thirumal Appaswamy,[5] Edmond Jonathan,[7] Joy S. Michael,[8] Prasanna Samuel,[9] and George M. Varghese[1]

CONTEXTE : La tuberculose neuro-méningée est une maladie grave avec une mortalité ou des séquelles fonctionnelles pouvant toucher 50% des patients. Il existe peu d'options thérapeutiques pour les patients s'aggravant sous traitement optimal (antituberculeux (ATT) et corticoïdes).
Les corticoïdes ont réduit la mortalité mais pas les séquelles fonctionnelles. Le thalidomide et le cyclophosphamide ont également été essayés avec des degrés de succès variables.
Le TNF-α est essentiel à la formation et la maintenance du granulome.
Or l'**infliximab** bénéficie d'une bonne pénétration dans le SNC et plusieurs cas suggérant une efficacité ont été rapportés. Son utilisation pourrait potentiellement réduire la réponse inflammatoire de l'hôte et l'aggravation des lésions tuberculeuses en diminuant la formation et favorisant la destruction des granulomes.

OBJECTIF : Etudier l'efficacité de l'infliximab chez des patients atteints de tuberculose avec atteinte du SNC en addition du traitement standard par antituberculeux et corticoïdes.

METHODES : Etude de cohortes rétrospectives appariées sur l'échelle du Medical Research Council (MRC) et le score de Rankin modifié (mRS) au début de la prise en charge, comparant 2 groupes d'adultes atteints de tuberculose du SNC dans un CHU du sud de l'inde.
- **Patients** : Adultes avec tuberculose neuro-méningée.
Cohorte A : 30 patients, ayant reçus au moins une dose d'infliximab en cours de traitement par ATT et corticoïdes entre mars 2019 et juillet 2022.
Les raisons rapportées ayant conduit à l'instauration du traitement par infliximab étaient: déficits nouveaux ou persistants sous traitement de référence, tuberculomes réfractaires symptomatiques, aggravation clinique récurrente à la diminution de la corticothérapie, atteinte du chiasma optique, et arachnoïdites récentes avec paraparésie.
Cohorte B : 60 patients, traités dans les 10 dernières années et n'ayant pas reçu d'infliximab.
- **Critère de jugement principal** : survie sans incapacité (mRS score ≤2) à 6 mois,
- **Critères de jugement secondaires composites** : Handicap avec séquelle fonctionnelle sévère et mortalité toutes causes confondues dans les deux groupes à 6 mois.
Un handicap sévère était défini par un score mRS de 4 ou 5 à 6 mois.

RESULTATS :
Dans la cohorte A la durée médiane entre début de l'ATT et corticoïdes et le traitement par infliximab était de 6 mois (IQR : 3,7–13). 19/30 ont reçu 3 dose d'infliximab, 7/30 deux doses, 4/30 une dose.
19/26 (73.1%) ont eu une amélioration radiologique, 5/26 (19.2%) en stabilité, 2/26 (7.6%) une aggravation, et 4 n'avaient pas d'imagerie disponible.
Les notes de base du MRC et les scores mRS étaient similaires entre les cohortes

Critère de jugement principal : En analyse univariée le traitement par infliximab était associé à une meilleure survie sans incapacité (RR: 2.0; 95% CI: 1.26–3.17)
En multivariée seule l'exposition à l'infliximab était associée positivement (aRR : 6,2 ; IC à 95 % : 2,18 à 17,83 ; P = 0,001) avec survie sans incapacité à 6 mois.

Critère de jugement secondaire : Handicap grave (5/30 [16,7 %] et 21/60 [35 %]) et mortalité toutes causes confondues (2/30 [6,7 %] et 13/60 [21,7 %]) à 6 mois étaient plus faibles dans la cohorte A, par rapport à la cohorte B, respectivement.

Pas d'effet secondaire immédiat du traitement par infliximab, 1 patient a développé un zona disséminé à 3 semaine (Facteur confondant : VIH avec peu de 52 CD4).

DISCUSSION :

L'infliximab pourrait avoir potentiellement amélioré un patient sur trois par rapport à la thérapie conventionnelle.
L'amélioration clinique davantage que radiologique est prédictive d'une bonne réponse.
Si pas d'amélioration après la première dose = facteur de risque d'échec, intérêt moindre à poursuivre l'infliximab. Intérêt d'identifier des sous groupe à risque de réponse favorable.
Un traitement précoce (< 3 mois) semble préférable.

Force :

- Postulat de base cohérent (rôle du TNF-α dans le maintien des lésions de TB macroscopique → composées de granulome)
- Résultats de l'étude comparable à ce qui est retrouvé dans la littérature (16 case reports comparés sur même échelles/score)

Limite :

- Patients de la cohorte A suivis entre 2019 et 2022, et s'étalant sur 10 ans pour la cohorte B, différences potentielle sur le standard of care.
- Etude rétrospective, échantillon faible, appariement sur l'état fonctionnel plus que sur les lésions (différence entre les groupes sur le type de lésions et l'aggravation paradoxal sous traitement), les sujets traités pouvaient donc avoir des atteintes différentes de ceux non traités.
- Centre de 4e ligne, où les patients arrivaient de manière tardive avec un état clinique avancé, pas de possibilité de traitement précoce d'infliximab
- Nombreux patient avec lésions cérébrale imposante CI la PL ce qui limitait le nombre de PL et de données du LCR

CONCLUSION : **L'infliximab pourrait être une stratégie d'appoint au traitement de référence efficace et sûre chez les patients atteints de tuberculose du SNC pour réduire le risque de séquelles neurologiques. Des essais cliniques de phase 3 suffisamment puissants seront nécessaires pour confirmer ces premiers résultats et définir les indications de ce traitement dans la prise en charge des tuberculoses neuro-méningées.**

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Positive Impact of [18F]FDG-PET/CT on Mortality in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia Explained by Immortal Time Bias

Thomas W. van der Vaart,[1,2] Jan M. Prins,[2] Cornelis H. van Werkhoven,[1] Thijs ten Doesschate,[1] Robin Soetekouw,[3] Gitte van Twillert,[4] Jan Veenstra,[5] Bjorn L. Herpers,[6] Wouter Rozemeijer,[7] Rogier R. Jansen,[8] Marc J. M. Bonten,[1] and Jan T. M. van der Meer[2]

CONTEXTE : Les bactériémies à *Staphylococcus aureus* sont des infections fréquentes et mortelles et se compliquent de localisations secondaires à type d'endocardites, ostéomyélites vertébrales et abcès profonds. Le TEP-TDM est un outil diagnostique permettant la détection de ces dernières et plusieurs études suggèrent une réduction de la mortalité lorsque la prise en charge est guidée par cet examen. En revanche, ces études soulèvent de multiples questions concernant la validité de leurs résultats probants et une revue de la littérature récente conclue à des biais majeurs concernant plusieurs de ces celles-ci, notamment sur le biais du temps d'immortalité *(partant du principe que ceux ayant eu un TEP-TDM sont aussi ceux ayant survécu suffisamment longtemps pour l'avoir).*

OBJECTIF : Déterminer l'efficacité du TEP-TDM sur la mortalité dans une large cohorte de patients avec une bactériémie à *Staphylococcus aureus* en contrôlant les cofacteurs et le biais du temps d'immortalité.

METHODES :

- Utilisation des données de l'étude *Improved Diagnostic Strategies in Staphylococcus aureus bacteremia* (IDISA) : étude de cohorte, prospective, multicentrique (2 CHU et 5 CH), sur une période d'août 2017 à septembre 2019
- **Critères d'inclusion** : patients de ≥ 18 ans avec ≥ 1 hémoculture positive à *Staphylococcus aureus*
- **Critères d'exclusion** : patients décédés dans les 48 heures après la première hémoculture positive (impossibilité d'effectuer le TEP-TDM)
- **Procédure** : TEP-TDM réalisé à la discrétion du clinicien, durée de suivi de 90 jours après le premier jour de bactériémie
- **Critère de jugement principal** : toute cause de mortalité à 90 jours
- **Critère de jugement secondaire** : mortalité liée à l'infection à 90 jours
- Analyse statistique : utilisation d'un modèle de Cox pour le CJP (correction du biais de temps d'immortalité en considérant le TEP-TDM comme une covariable temps dépendant, le patient considéré ainsi dans le groupe sans TEP-TDM jusqu'à ce que celui-ci soit fait), prise en compte des cofacteurs avec risque prouvé sur la mortalité (âge, index de comorbidité Charlson, positivité des hémocultures de contrôle à H48, choc septique à l'admission et présence d'une endocardite), utilisation d'un modèle de Fine et Gray pour le CJS.

RESULTATS :

- 476 patients inclus dans la cohorte
- 178 patients (37.4%) dans le groupe TEP-TDM
- Intervalle médian de 9 jours entre les premières hémocultures positives et la réalisation du TEP-TDM
- Différences notables entre les 2 groupes : plus souvent de matériel implantable (46% vs 35%), de bactériémie communautaire (48% vs 26%), d'endocardites et d'IOA, de consultation avec un infectiologue, d'échocardiographie, et durée totale de traitement plus long (médiane 42 vs 16 jours) dans le groupe TEP-TDM

Table 2. Effect of Correcting for Confounders (Age, Charlson Comorbidity Index, Positive Follow-up Blood Cultures, Septic Shock and Presence of Endocarditis) and Immortal Time on the Effect of [18F]FDG-PET/CT on 90-day Mortality Rates

	Crude Model HR (95% CI)	Model Corrected for Confounders aHR (95% CI)	Crude Model Corrected for Immortal Time Bias HR (95% CI)	Model Corrected for Confounders and Immortal Time Bias aHR (95% CI)
Primary outcome				
All-cause mortality	0.59 (.41–.86)	0.50 (.34–.74)	1.07 (.72–1.57)	1.00 (.68–1.48)
Secondary outcome				
Infection-related mortality: cause specific hazard ratio	0.69 (.43–1.11)	0.41 (.25–.68)	1.74 (1.05–2.90)	1.30 (.77–2.21)
Subgroup analyses—high-risk SAB (n = 236)				
High-risk SAB—all-cause mortality	0.62 (.38–.99)	0.47 (.28–.77)	1.22 (.73–2.04)	1.07 (.63–1.83)
High-risk SAB—infection-related mortality: cause specific hazard ratio	0.65 (.38–1.11)	0.42 (.24–.75)	1.51 (.84–2.71)	1.24 (.67–2.28)

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; 18F]FDG-PET/CT, [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography; HR, hazard ratio; SAB, *Staphylococcus aureus* bacteremia.

DISCUSSION/CONCLUSION :

- Pas d'association entre la réalisation d'un TEP-TDM et l'amélioration de la mortalité globale après un suivi de 90 jours pour les bactériémies à *Staphylococcus aureus*.
- Nécessité d'une étude randomisée pour évaluer la balance bénéfice-risque de l'utilisation du TEP-TDM en routine pour les bactériémies à *Staphylococcus aureus* (coût, irradiation, incidentalome).
- Pas de rationnel évident pour une réduction de la mortalité chez les patients bénéficiant d'un TEP-TDM qui ne peut pas être expliqué seulement par la réalisation de cet examen : traitement plus long chez cette population mais mortalité liée à l'infection survenant le plus souvent dans les 4 premières semaines de l'infection, mise en évidence de foyers secondaires par le TEP-TDM mais corrélation avec l'implication thérapeutique et la responsabilité dans la mortalité difficilement évaluable.
- **Forces** : taille de l'échantillon, exhaustivité des données et rigueur statistique.
- **Limites** : pas d'analyse de l'influence du TEP-TDM sur les décisions thérapeutiques, éventuels facteurs confondants résiduels (sévérité plus importante des patients bénéficiant un TEP-TDM).

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients

Malgorzata Mikulska,[1,2] Chiara Sepulcri,[1,2] Chiara Dentone,[2] Federica Magne,[2] Elisa Balletto,[1,2] Federico Baldi,[1,2] Laura Labate,[1,2] Chiara Russo,[1,2] Michele Mirabella,[2] Laura Magnasco,[2] Carmen Di Grazia,[3] Chiara Ghiggi,[3] Anna Maria Raiola,[3] Daniele Roberto Giacobbe,[1,2] Antonio Vena,[1,2] Sabrina Beltramini,[4] Bianca Bruzzone,[5] Roberto M. Lemoli,[2,6] Emanuele Angelucci,[3] and Matteo Bassetti[1,2]

CONTEXTE :

La gestion des infections prolongées/récidivantes à SARS CoV-2 est un enjeu majeur chez les patients sévèrement immunodéprimés (principalement onco-hémato : lymphopénie B par anti CD20 ou CART-cell ↔ durées allongées d'excrétion virale, infections récurrentes symptomatiques décrites)

➔ 3 traitements antiviraux approuvés :

- REMDESIVIR : analogue nucléosidique inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante
- NIRMATRELVIR/Ritonavir (booster) (*Paxlovid*°) : inhibiteur de la protéase 3-C like
- MOLNUPINAVIR (*Lagevrio*°) : analogue nucléosidique ciblant l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp)

Associations synergiques décrites in vitro entre le Molnupinavir et le Nirmatrelvir

➔ Anticorps anti-spike (mAbs)

➔ plasma de convalescent (CCP)

Associations potentiellement efficaces combinant CCP ou mAbs avec des antiviraux

OBJECTIF : évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une trithérapie par antiviraux + mAbs chez des patients sévèrement immunodéprimés présentant une infection à SARS-CoV-2.

METHODES : étude observationnelle rétrospective monocentrique

- **Critères d'inclusion :** tous les patients immunodéprimés présentant une rechute ou un COVID-19 prolongé ayant été traités par une combinaison de 2 antiviraux + Ac anti spike (si disponible) entre Février et Octobre 2022

	REMDESIVIR IV 10 jours	+	**NIRMATRELVIR/r** PO 5 jours	+	**mAbs** actif contre la souche si disponible
OU						
	REMDESIVIR IV 10 jours	+	**MOLNUPINAVIR** PO 5jours Si Cl<30ml/min	+	**mAbs** actif contre la souche si disponible

Si mAbs indisponibles : bithérapie anti virale uniquement

En cas d'échec, les patients étaient traités une 2ème fois par la trithérapie initiale

Suivi par un test PCR hebdomadaire pharyngé

- **Critères de jugement** : réponse virologique à J14 et réponse virologique et clinique (réponse considérée positive si survie, asymptomatique, PCR sur écouvillon nasopharyngé négative) à J30 et au dernier jour du suivi

RESULTATS :

22 patients inclus, tous symptomatiques avec 36% présentant des besoins en oxygène (variant Omicron majoritairement ; 86% avec hémopathie maligne, 68% recevant des anti-CD20)

→ **91%** (18/22) **ont reçu 2 antiviraux + mAbs** : à 95% l'association avec le nirmatrelvir/r

→ 9% (4/22) ont reçu 2 antiviraux seuls car mAbs indisponibles

■ **Taux de réponse à J14 : 75%** (15/20 évaluables – les autres avaient une PCR sur LBA)
→ taux significativement supérieur si 2 antiviraux + mAbs (87 vs 25%, p=0,032)

■ **Taux de réponse à J30 : 73%** (16/22)
→ taux significativement supérieur si 2 antiviraux + mAbs (83 vs 25%, p=0,046)

■ **Taux de réponse à la fin du suivie >30j: 82%** (18/22)

→ Pas de différence significative si 2 antiviraux + mAbs (89 vs 50%, p=0,135)

→ taux significativement supérieur en cas de nombre élevé de doses de vaccins (p=0,013)

En moyenne : traitement introduit dans les 42j suivant la 1ère PCR positive

Effets indésirables graves chez 2 des patients (9%) : bradycardie sous Remdesivir et infarctus du myocarde

DISCUSSION/CONCLUSION :

- La combinaison de 2 antiviraux + mAbs quand cela était possible permettait une bonne réponse virologique et clinique à J14 et J30 chez ces patients sévèrement immunodéprimés (lymphodéplétion B ++) dans le cadre de rechute ou de COVID prolongé

- **Limites** : faible nombre de patients, pas de groupe contrôle, des durés d'infections avant prise en charge différente, indisponibilité des mAbs pour 4 patients, la mise en route possible d'un traitement anti inflammatoires dans les formes sévères suivant les recommandations en vigueur

- Mais reste la plus large cohorte de patients immunodéprimés présentant un COVID long ou en rechute ayant reçu une trithérapie par 2 antiviraux + mAbs

➔ **Enjeux** : la durée optimale de traitement reste à définir et problématique de la non-disponibilité des Ac anti-Spike devant l'évolution des variants

THE LANCET
Infectious Diseases

Immunogenicity and safety of fractional doses of 17D-213 yellow fever vaccine in HIV-infected people in Kenya (YEFE): a randomised, double-blind, non-inferiority substudy of a phase 4 trial

Derick Kimathi, Aitana Juan-Giner, Benedict Orindi, Kyra H Grantz, Ndeye S Bob, Stanley Cheruiyot, Mainga Hamaluba, Naomi Kamau, Gamou Fall, Moussa Dia, Moses Mosobo, Felix Moki, Kenneth Kiogora, Oscar Chirro, Alexander Thiong'o, Jane Mwendwa, Andrew Guantai, Henry K Karanja, John Gitonga, Daisy Mugo, Kelly Ramko, Ousmane Faye, Eduard J Sanders, Rebecca F Grais, Philip Bejon, George M Warimwe

CONTEXTE : La fièvre jaune (YF) est une arbovirose réémergente, avec 15% de formes graves, et endémique en Afrique subsaharienne liée à de mauvaises couvertures vaccinales. La sécurité et l'efficacité immunologique des doses standards et fractionnées des vaccins issus de la souche vivante atténuée 17D ont déjà été démontrées dans la population générale. Malgré une forte prévalence dans ces régions, cette étude n'est pas applicable aux personnes vivants avec le VIH (PvVIH) devant la potentielle virulence de la souche vaccinale (atteintes digestive et neurologique) et un rendement immunologique médiocre chez les immunodéprimés.

OBJECTIFS : Evaluation de l'immunogénicité et de la sécurité d'une fraction de dose du vaccin 17D-213 YF parmi les PvVIH du Kenya côtier.

MÉTHODES : Etude contrôlée randomisée en blocs, équilibrée (1:1), en double aveugle

- **Vaccin** : 1/5ème de la dose standard du vaccin vivant atténué provenant de la souche 17D-213 YF produit par Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis en Russie.
- **Test d'immunogénicité** : utilisation de la séroneutralisation par réduction des plages de lyse, gold standard pour l'évaluation de l'immunité fonctionnelle en réponse à la vaccination contre la YF.
- **Critères d'inclusion** : 18 à 59 ans, sans C.I. ou antécédents de vaccination ni antécédents de YF, taux de CD4>200/ml.
- **Critères d'exclusion** : Grossesse, voyage en pays avec vaccin YF obligatoire, déménagement hors zone d'étude prévu.
- **Critère de jugement principal** : proportion des participants qui présentaient une séroconversion à J28 post vaccination (dose fractionnée contre standard) dans la population per protocole. La séroconversion était définie par une multiplication par 4 du titre des anticorps neutralisants après la vaccination.
- La non-infériorité était retenue pour la dose fractionnée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (95%) pour la différence de séroconversion était supérieure à -17%.
- **Critères de jugement secondaires** : Moyennes des titres et des facteurs d'augmentation des titres, l'évaluation des effets indésirables, Séroconversion à J10 et J365.

RÉSULTATS :

- **250** participants inclus et vaccinés (126 dose fractionnée, 124 dose standard).
- A J28, la séroconversion était obtenue chez **96%** (95%CI 90-99) des sujets pour la dose fractionnée et **98%** (95%CI 94-100) pour la dose standard.
- La différence de séroconversion était de -3% (95%CI -7 à 2), faisant conclure à une non-infériorité jusqu'à 1 an de suivi post-vaccinal.

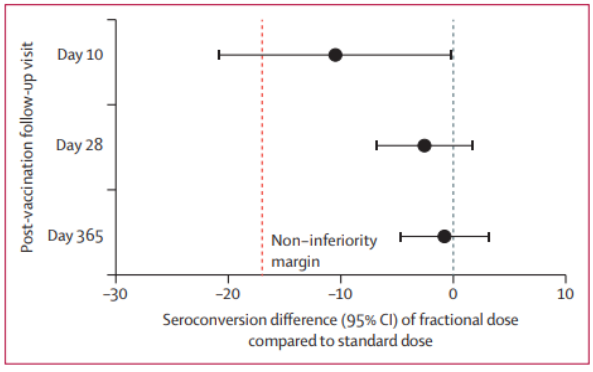

Figure 2: **Non-inferiority of seroconversion of fractional doses compared with standard dose**

	Fractional dose group (n=126)	Standard dose group (n=124)
Overall		
At least one adverse event	49 (39%)	61 (49%)
Vaccine-related adverse events	18 (14%)	33 (27%)
Severity		
Mild	48 (38%)	59 (48%)
Moderate	1 (<1%)	2 (2%)
Severe	0	0
Life threatening	0	0
Serious adverse events	2 (2%)	5 (4%)

Data are n (%).

Table 3: **Adverse events up to 28 days after vaccination and serious adverse events throughout follow-up**

DISCUSSION :
L'étude est cohérente avec les publications précédentes concernant le profil de sécurité. A noter que le taux de séroconversion était plus élevé que les taux rapportés précédemment dans la population adulte générale.

Limitations :

- Etudes des patients avec une infection VIH non sévère seulement (CD4>200/ml).
- Durée de suivi courte
- Attrition de 9% à 1 an à cause de la pandémie COVID-19
- Seule l'immunité humorale est prise en compte dans l'évaluation de l'efficacité vaccinale dans cette étude.
- Les doses produites des vaccins restent imprécises avec plus du quintuple des doses standards minimales recommandées souvent retrouvées.

CONCLUSION : L'administration d'une dose fractionnée du vaccin de la fièvre jaune 17D-213 est non inférieure à une dose standard de vaccin chez les patients présentant une infection au VIH non sévère pour l'acquisition d'une immunité.

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Clinical Impact of Polymerase Chain Reaction–Based *Aspergillus* and Azole Resistance Detection in Invasive Aspergillosis: A Prospective Multicenter Study

Sammy Huygens,[1,a,©] Albert Dunbar,[1,a] Jochem B. Buil,[2] Corné H. W. Klaassen,[3] Paul E. Verweij,[2] Karin van Dijk,[4] Nick de Jonge,[5] Jeroen J. W. M. Janssen,[5] Walter J. F. M. van der Velden,[6] Bart J. Biemond,[7] Aldert Bart,[8] Anke H. W. Bruns,[9] Pieter-Jan A. Haas,[10] Astrid M. P. Demandt,[11] Guy Oudhuis,[12] Peter von dem Borne,[13] Martha T. van der Beek,[14] Saskia K. Klein,[15,16] Peggy Godschalk,[17] Lambert F. R. Span,[18] Douwe F. Postma,[18] Greetje A. Kampinga,[19] Johan Maertens,[20,21] Katrien Lagrou,[21,22] Toine Mercier,[20,21] Ine Moors,[23] Jerina Boelens,[24] Dominik Selleslag,[25] Marijke Reynders,[26] Willemien Zandijk,[3] Jeanette K. Doorduijn,[27] Jan J. Cornelissen,[27] Alexander F. A. D. Schauwvlieghe,[25] and Bart J. A. Rijnders[1,©]

CONTEXTE : L'aspergillose invasive (IA), fréquente et grave chez les patients immunodéprimés, est habituellement traitée en première ligne avec des azolés. Cependant, l'émergence de la résistance aux azolés, principalement due à des mutations dans le gène *cyp51A*, est devenue préoccupante. Le retard dans le traitement antifongique adéquat (croissance lente des cultures, délais de transport aux laboratoires de référence…) entraîne une augmentation de la mortalité. L'utilisant d'une PCR *Aspergillus* avec PCR de résistance aux azolés (AsperGenius°) pourrait avoir un intérêt.

OBJECTIF : Évaluer l'utilité clinique de cette PCR chez les patients avec suspicion d'IA.
Objectif principal : déterminer la proportion de patients atteints d'une aspergillose probable causée par *A. fumigatus* résistant aux azolés avec échec du traitement dans les 6 semaines (décès du patient ou switch d'antifongique après au moins 5 jours de traitement de première intention)
Objectifs secondaires : prévalence globale de la résistance aux azolés, devenir des patients avec une PCR positive isolée pour Aspergillus dans le LBA, mortalité dans les différents sous-groupes.

METHODES : Étude multicentrique prospective dans 12 centres Belges et Néerlandais entre avril 2017 et mars 2021
Critères d'inclusions : patients d'oncohématologie présentant une nouvelle infiltration pulmonaire au scanner, pour lesquels un prélèvement de LBA était prévu ou effectué dans les 48 heures.
Critère d'exclusion : présence de 2 souches différentes d'Aspergillus dont une sensible et l'autre résistante
Méthodologie : L'aspergillose invasive est défini par l'EORTC et MSGERC 2020. Un protocole thérapeutique a été établi incluant le PCR AsperGenius sur le LBA et des directives sur le traitement antifongique. Les PCR sont réalisées sur LBA avec des cultures fongiques, et envoie dans le centre de Référence en Mycologie des Pays-Bas et de la Belgique.

RESULTATS :
323 patients ont été inclus (âge médian 63ans, 70% de Leucémie aigue ou SMD et 30% de patients avec greffe allogénique. 293 patients ont pu avoir des PCR sur LBA, 40% de positifs dont 75% d'*A. fumigatus*. 36% patients avaient une Aspergillose probable (imagerie + aux choix culture/Galactommanane/PCR x2). Avec la version précédente (2008) des critères EORTC/MSGERC (sans la PCR Aspergillus), seuls 26 % été considérés comme ayant une aspergillose probable.

Objectif principal : au total, 6 patients ont eu une aspergillose probable résistante aux azolés avec 1 échec de traitement (ajout d'AMBISOME 42 jours après le début du traitement) et décès à J64. Comparée au taux d'échec de traitement historique prédéfini de 75 %, la proportion de 16,7 % était significativement plus faible (P = 0,005).

Objectifs secondaires :
- Prévalence de la résistance : 2,7% (8/293)
- pas de surmortalité dans le groupe avec PCR positive isolée, galactommanane et culture négatives (6 semaines : 24 % contre 19 %, P = 0,324 ; 12 semaines : 31 % contre 27 %, P = 0,457)
- surmortalité dans le groupe avec un taux de galactomannane élevé (>1,0) dans le LBA (6 semaines : 32 % contre 16 %, P = 0,004 ; 12 semaines : 40 % contre 24 %, P = 0,010)

DISCUSSION/CONCLUSION :

Il existe une diminution de la mortalité avec l'utilisation de la PCR mais devant le très faible nombre de cas, les résultats de l'étude sont à prendre avec précaution. La comparaison avec les anciennes études est délicate devant une surestimation des résistances car ce type d'Aspergillus pousse plus facilement en culture. De plus, certains praticiens ont pris la liberté d'instaurer en première intention de l'ambisome ou une échinocandines malgré le protocole initial chez 2 patients avec des résistances avant d'avoir les résultats de résistance, ce qui a pu également expliquer la meilleure survie. L'interprétation de 2 PCR positives isolée est complexe, et n'a pas d'impact sur la mortalité.

Sur les 89 PCR positives seulement 58 ont pu avoir un résultat de résistance. Ces 58 cas étaient associée avec un galactommanane élevé dans le LBA et un CT sur la PCR aspergillaire plus bas (CT à 34,6 pour une Se 79% et Sp 90%)

Devant le faible taux de mortalité, les azolés peuvent rester le traitement de première intention si une PCR de résistance peut être réalisé rapidement devant une suspicion d'aspergillose invasive.

- Première étude de phase 3, incluant 7769 participants randomisés, vivant avec le VIH, à évaluer l'utilisation d'une statine (la pitavastatine à 4mg/j) en prévention primaire, chez des sujets à risque cardio-vasculaire faible à modéré, versus placebo. L'âge médian des participants était de 50 ans, et la majorité étaient des sujets bien contrôlés sous traitement antirétroviral. L'étude a été arrêtée précocement car le critère d'efficacité (évaluant la survenue d'un évènement cardiovasculaire au sens large ou un décès de cause indéterminé) a été atteint après un suivi médian de 5,1 ans (IQR 4,3-5,9). L'incidence d'évènement cardiovasculaire était de 4,81/1000 personne-année sous pitavastatine contre 7,32 dans le groupe placebo (HR 0,65 ; 95%CI 0,48-0,9 ; P=0,002). La tolérance du traitement semblait globalement bonne. Il n'y a pas d'étude comparable avec une autre statine pour évaluer l'effet propre de cette molécule. Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un évènement diminue selon le risque cardio-vasculaire. La place de ce traitement notamment chez les personne qui sont à bas risque cardio-vasculaire et qui n'auraient pas relevé d'une prise en charge spécifique autrement reste à déterminer.

Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection

Grinspoon et al., *NEJM*, Août 2023

- Etude contrôlée randomisée de 4 pays européens incluant 607 patients en soins critiques avec un sepsis ou un choc septique, et comparant l'utilisation du meropeneme en administration continue par rapport à une administration intermittente. Le mode d'administration continue n'a pas permis de réduire le critère composite de mortalité toute cause et émergence de BHR à J28 (47% versus 49% en intermittent).

Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis

Monti et al., *JAMA*, Juin 2023

- Mise à jour des recommandations américaines de 2020 pour la prise en charge de l'hépatite C, sans modification majeur, en accentuant toujours l'importance du dépistage dans la stratégie d'éradication de la maladie, mais en apportant des propositions pour des situations particulières, notamment chez les patients non observants, les transplantés et les personnes vivant avec le VIH.

Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection

Bhattacharya et al., *Clinical Infectious Diseases*, Mai 2023