

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

- **ARTICLE 1** résumé par Olivia COHEN

Outcomes of partial oral antibiotic treatment for complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia in people who inject drugs.

Wildenthal et al., *Clinical Infectious Diseases*, Février 2022

- **ARTICLE 2** résumé par Baptiste JEAN

Impact of *Enterococcus faecalis* endocarditis treatment on risk of relapse.

Danneels et al., *Clinical Infectious Diseases*, Janvier 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Marine JOLY

Resistance analyses in highly treatment-experienced people with human immunodeficiency virus treated with the novel capsid HIV inhibitor Lenacapavir.

Margot et al., *Journal of Infectious Diseases*, September 2022

- **ARTICLE 4** résumé par Clément VIGUIER

The effect of the acute phase of infection on absorption of and exposure to orally administered antibiotics in non-critically ill, hospitalized patients.

Van Den Broek et al., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Février 2023

- **ARTICLE 5** résumé par Julien MARIE

Deconstructing the dogma: systematic literature review and meta-analysis of adjunctive gentamicin and rifampin in Staphylococcal prosthetic valve endocarditis

Ryder et al., *Open Forum Infectious Diseases*, October 2022

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

Sans oublier d'autres conseils de lecture en dernière page

Outcomes of Partial Oral Antibiotic Treatment for Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia in People Who Inject Drugs

[Get access >](#)

John A Wildenthal, Andrew Atkinson, Sophia Lewis, Sena Sayood, Nathaniel S Nolan, Nicolo L Cabrera, Jonas Marschall, Michael J Durkin, Laura R Marks ✉

Clinical Infectious Diseases, Volume 76, Issue 3, 1 February 2023, Pages 487–496,

CONTEXTE : *Staphylococcus aureus* est le premier germe responsable d'infection sévère chez les patients toxicomanes. Le traitement recommandé reste une antibiothérapie intraveineuse d'au moins 4-6 semaines en fonction du site infectieux même si des études récentes (POET, OVIVA) suggèrent la possibilité d'un relais oral. Mais, ces travaux s'intéressent peu à la population usagère de drogue par voie intraveineuse (UDIV) et les données sur les infections compliquées à SARM restent limitées.

OBJECTIF : Comparer l'efficacité du traitement standard (IV complet) à un traitement IV incomplet +/- relais oral dans la prise en charge des bactériémies compliquées à *S.aureus* chez les patients UDIV.

METHODES : Cohorte rétrospective monocentrique (Missouri, USA) suivant des patients UDIV admis pour une bactériémie compliquée à *S. aureus*. Suivi sur dossier médical jusqu'à J90 après la sortie.

- **Inclusion:** Patients UDIV hospitalisés, avec au moins une hémoculture positive à *S. aureus* entre Janvier 2016 et Décembre 2021 et une endocardite et/ou une arthrite septique et/ou un abcès épidual et/ou une ostéomyélite vertébrale.
- **Exclusion:** Patients décédés avant la sortie d'hospitalisation, sortis avec un programme d'antibiothérapie parentérale ambulatoire, porteur d'une assistance ventriculaire gauche.
- **Design:** Répartition des patients en 3 groupes en fonction du traitement reçu:
 - A: Traitement standard = antibiothérapie IV complète
 - B: Traitement IV interrompu sans prescription de relais oral (contre avis médical)
 - C: Relais oral après début de traitement IV (relais organisé ou lors de sortie contre avis médical)
- **Critère de jugement principal:** Échec microbiologique dans les 90 jours après la sortie = nouvelle hospitalisation ou décès en lien avec l'infection (exclusion hospitalisations/décès dus à d'autres causes).

RESULTATS : 293 patients screenés et **238** inclus.

Groupes comparables à Baseline sauf pour certaines caractéristiques résumées ci dessous:

Caractéristiques à Baseline	Sortis bactériémiques (11)	Groupe A (122)	Groupe B (36)	Groupe C (69)
Durée bactériémie en jours, p=0.03	NA	3 [1, 6]	2 [1, 3]	3 [1, 6]
Durée ATB IV avant sortie	NA	A=42 [42,42]	B=15 [4,27]	18 [7,32]
Nombre de comorbidités (Elixhauser) p.002	NA	7 [5, 9]	5 [3, 6]	5 [4, 8]
Absence d'assurance p=0.03	7 (63%)	29 (23.8%)	16 (44.4)	25 (36.2)
Infection à SARM p=0.6	1 (9%)	48 (39.3%)	18 (41.7%)	32 (46.4%)
Endocardite infectieuse p=.007	6 (54%)	90 (73.8%)	22 (61.1%)	36 (52.1)

[IQR], n (%)

RESULTATS (suite) :

Critère de jugement principal:

A: n= 13 (10.7%)

B: n= 16 (44.4%)

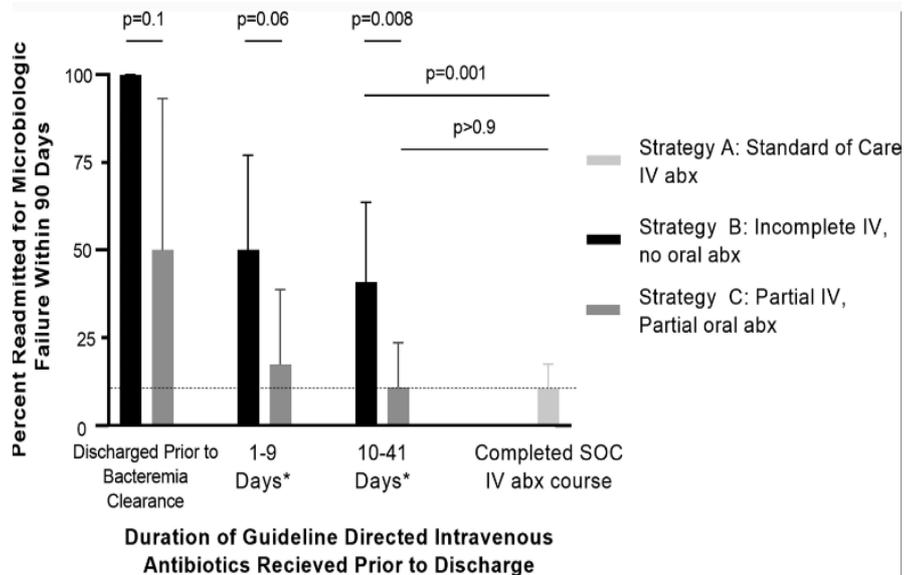
C: n= 9 (13.0%).

A vs C: $p= 0.6$. B vs A et C: $p < 0.001$.

Sous-groupe ≥ 10 jours d'ATB IV:

C vs A \rightarrow OR ajusté = 1.3 [0.4, 3.7]

B vs C \rightarrow OR ajusté = 6.7 [1.9, 25.8].



Sous-analyse Groupe C:

- Durée médiane de l'antibiothérapie orale = 21 jours.
- Pas de différence entre infection à SARM et SAMS \rightarrow 4/32 échecs dans groupe SARM (12.5%) et 5/37 dans groupe SAMS (13.5%), $p > 0.9$.
- Relai oral: 52 monothérapies, 21 bithérapies \rightarrow 13% d'échec dans le groupe monothérapie contre 19% dans le groupe bithérapie (différence non significative). Meilleure observance rapportée avec la monothérapie. ATB les + prescrits = Doxycycline (n= 37) et Cotrimoxazole (n= 26).

DISCUSSION : Étude s'intéressant à une population particulièrement difficile à traiter qui apporte de nombreuses réponses sur la prise en charge des patients UDIV.

- Validation du relais oral dans cette population avec des résultats rassurant sur les infections à SARM.
- Possibilité d'utilisation de monothérapies orales permettant d'augmenter l'observance et de diminuer les interactions (entre rifampicine et traitements opioïdes substitutifs par exemple).
- Une durée de 10 jours avant le relais oral semble optimal mais les résultats sur les relais plus précoces restent rassurant si les hémocultures sont négativées.

Plusieurs limites imposées par le format rétrospectif et monocentrique.

- Le centre d'étude ayant mis en place de nombreux programmes de suivi des patients UDIV en ambulatoire, les résultats peuvent ne pas être extrapolables à toutes les structures.
- Également, les groupes ne sont pas complètement comparable à baseline (patients semblent plus graves dans le groupe 100% IV).
- Une étude prospective reste cependant compliquée à mettre en place dans cette population.

CONCLUSION : La réalisation d'un relais oral dans les bactériémies à *S. aureus* compliquées d'un foyer valvulaire ou ostéo-articulaire après un traitement initial intraveineux dans cette population particulièrement difficile est de loin préférable à un traitement intraveineux non mené à terme. Les données sur les infections à SARM et sur l'utilisation de monothérapies orales sont rassurantes mais demandent confirmation dans des études spécifiques. La sortie précoce sans relais oral est à proscrire.

Impact of *Enterococcus faecalis* Endocarditis Treatment on Risk of Relapse

Pierre Danneels, Jean-François Hamel, Léa Picard, Schéhérazade Rezig, Pauline Martinet, Aurélien Lorleac'h, Jean-Philippe Talarmin, Rodolphe Buzelé, Thomas Guimard, Gwenaël Le Moal ... [Show more](#)

[Author Notes](#)

Clinical Infectious Diseases, Volume 76, Issue 2, 15 January 2023, Pages 281–290,

CONTEXTE : Les endocardites infectieuses (EI) à *Enterococcus spp* représentent 13 à 18% des EI et *Enterococcus faecalis* est l'espèce responsable dans 90% des cas. Le traitement de référence, associant l'amoxicilline à la gentamicine, est grevé d'une toxicité rénale élevée. L'utilisation d'une bithérapie par ceftriaxone et amoxicilline a montré un taux de succès thérapeutique équivalent au traitement de référence avec une moindre toxicité. Certains auteurs questionnent l'intérêt d'une bithérapie et proposent une monothérapie par amoxicilline. Cependant le taux de rechute de cette infection est élevé.

OBJECTIF : étudier le risque de rechute selon le schéma thérapeutique utilisé pour traiter une EI à *E. faecalis*.

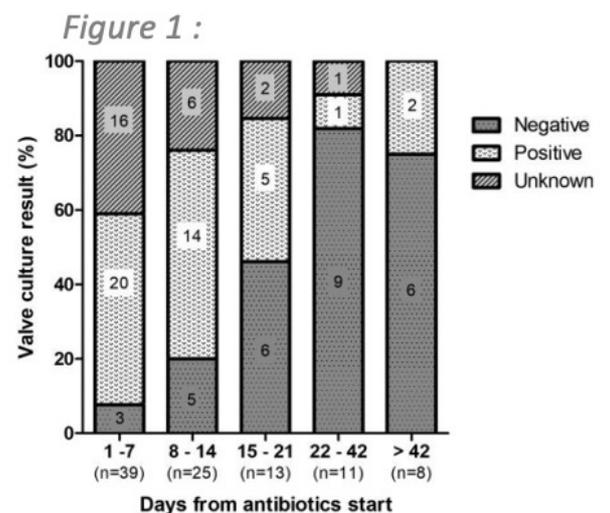
MÉTHODES : étude observationnelle multicentrique rétrospective de 14 hôpitaux français sur une période de janvier 2015 à décembre 2019.

- **critère de jugement principal** : survenue d'une rechute durant l'année qui suit le diagnostic d'EI.
- **critère de jugement secondaire** : mortalité toutes causes confondues dans l'année qui suit le diagnostic.
- Définition de la rechute : positivité d'une hémoculture ou d'une culture de valve après arrêt de l'antibiothérapie.

Les patients étaient classés en 4 groupes : **A** : amoxicilline, **A-G** : amoxicilline + gentamicine, **A-C** : amoxicilline + ceftriaxone, **A-G/A-C** correspondait à un traitement séquentiel.

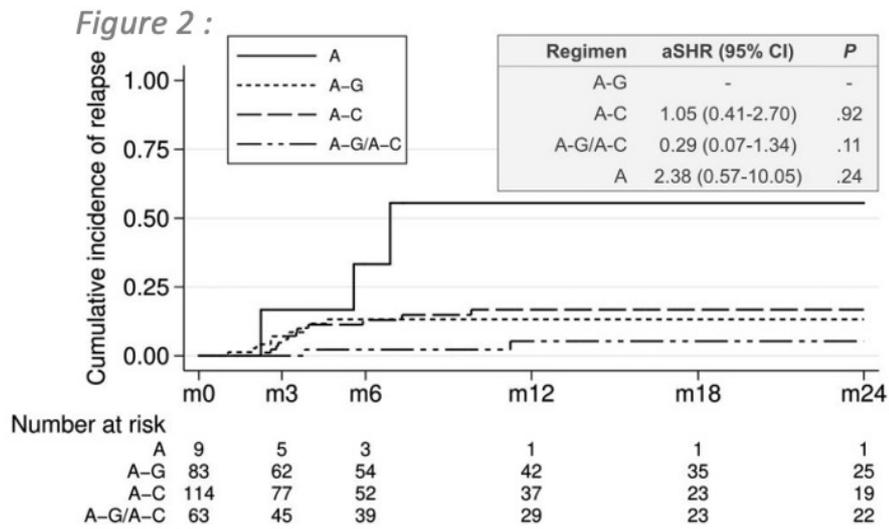
RÉSULTATS : 279 patients ont été inclus.

- La proportion des différents schémas thérapeutiques utilisés était A-C : 40.1%, A-G : 30.0%, A-G/A-C : 22.6%, A : 3% et d'autres traitements dans 3.6% des cas.
- A un an, 26.5% des patients étaient décédés et 9.3% des patients avaient rechuté.
- Une chirurgie valvulaire a été réalisée dans 32.3 %. La proportion de culture négative sur valve augmentait avec le délai entre la chirurgie et l'initiation de l'antibiothérapie à la chirurgie (*figure 1*).
- La rechute est survenue chez 1% des patients ayant eu une chirurgie valvulaire contre 13% des patients non opérés ($p = 0.01$).



RÉSULTATS (suite) :

- Le taux de rechute était le plus élevé dans le groupe traité par A en monothérapie (46.2%) et le plus bas pour le schéma séquentiel A-G/A-C (4.3%). Cependant il n'a pas été retrouvé de différence significative de rechute à un an entre les différents schémas thérapeutiques et le schéma par A-G (figure 2).



- La mortalité à un an était la plus élevée dans le groupe traité par A-C mais ce résultat était expliqué par de plus importantes comorbidités dans ce groupe et l'analyse multivariée ne retrouvait pas de différence significative de mortalité à un an entre les différents groupes.

DISCUSSION : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de rechute et de mortalité entre les différents schémas thérapeutiques et le schéma de référence par A-G. On ne retrouvait notamment pas plus de rechute dans le groupe A-C que dans le groupe A-G.

Malgré l'absence de résultats statistiquement significatifs du fait d'un faible effectif, les auteurs suggèrent de ne pas utiliser le schéma par AMOXICILLINE en monothérapie en vue du fort taux de rechute.

L'incidence de rechute la plus faible correspondait au groupe utilisant un traitement séquentiel et ce résultat ouvre la perspective d'une étude prospective. Cette étude souligne également le risque de rechute d'une EI à *E. faecalis* (9.3% à un an) notamment en l'absence d'une chirurgie valvulaire.

Resistance Analyses in Highly Treatment-Experienced People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Treated With the Novel Capsid HIV Inhibitor Lenacapavir

Nicolas A. Margot,¹ Vidula Naik,¹ Laurie VanderVeen,¹ Olena Anoshchenko,² Renu Singh,² Hadas Dvory-Sobol,³ Martin S. Rhee,³ and Christian Callebaut¹

¹Clinical Virology, Gilead Sciences, Inc, Foster City, California, USA; ²Clinical Pharmacology, Gilead Sciences, Inc, Foster City, California, USA; and ³Clinical Research, Gilead Sciences, Inc, Foster City, California, USA

CONTEXTE : Lenacapavir (LEN) = 1^{er} ARV de la classe des inhibiteurs de capsid.

- Cible plusieurs étapes du cycle de réplication, précoces (transport nucléaire) et tardives (polymérisation de la capsid, relargage des virions).
- En cours de développement clinique, dans 2 indications :
 1. Patients infectés par le VIH-1 avec lourds antécédents thérapeutiques et multirésistance
 2. Prophylaxie préexpositions des groupes à risque
- Posologie : injection sous-cutanée de 927 mg tous les 6 mois, associée à une dose de charge orale de 600 mg à J1 et J2, puis 300 mg à J8
- In vitro : L'activité du LEN sur la réplication du VIH-1 n'est pas affectée par la présence de mutations aux NRTI, NNRTI, PI, INSTI, inhibiteurs de maturation ou d'entrée, ni par la présence de polymorphismes de gag. Des expériences de sélection de résistance au LEN ont identifié 7 mutations survenant dans la protéine de capsid. Aucune n'était présente en analysant 1500 souches cliniques de VIH-1, indiquant **l'absence de résistance génotypique préexistantes au LEN**.
- Essai CAPELLA : essai de phase 2/3 comparant LEN vs placebo, ajouté à un régime ARV optimisé (OBR = *optimized background regimen*) en échec chez des patients avec VIH-1 MDR. Critère de jugement principal : réduction de la charge ARN VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/ml à J14 → atteint chez **88% des patients dans le groupe LEN vs 17% groupe placebo (p<.0001)**. Groupe LEN : 81% de suppression virologique à S26, 83% à S52 avec augmentation moyenne des CD4 de 83/mm³.

Cet article décrit le profil des patients traités par LEN et les analyses de résistance effectuées à S26 dans l'essai CAPELLA.

MÉTHODES :

- **Définition MDR** : résistance à ≥ 2 ARV dans chacune de ≥ 3 classes d'ARV parmi NRTI, NNRTI, PI et INSTI, et charge ARN VIH-1 ≥ 400 copies/mL au screening sous régime ARV.
- Analyse des résistances à baseline : données issues du génotypage de résistance à l'inclusion (phénotypique et génotypique) ou historique fourni par les investigateurs cliniciens.
- Détermination d'un score de susceptibilité globale (OSS = *overall susceptibility score*).
- Analyse des résistances post-baseline : pour tout patient en échec virologique.

RÉSULTATS : Résistances à baseline :

- 99% mutations associées à la résistance aux NRTI, 94% aux NNRTI, 83% aux PI, 67% aux INSTI
- 70% n'avaient aucune option d'ARV possible dans ≥ 2 classes, 1/3 dans ≥ 3 classes
- 46% des patients avaient une résistance à 4 classes et 53% à 3 classes
- Sensibilité phénotypique et génotypique au LEN pour tous les patients à baseline

RÉSULTATS (suite) :

- OBR choisi à la discrétion du clinicien investigateur : TAF/TDF 79%, FTC 68%, DRV 61%, DTG 50%, DOR 26%, IBA 24%. Sur 72 participants,
 - Nombre médians d'ARV dans l'OBR = 4
 - OSS médian de l'OBR = 2
 - Nombre médian d'ARV complètement actifs dans l'OBR = 1
- 20/72 patients remplissaient les critères pour une analyse de résistance à S26 :
 - **8/72 (11%) avaient développé une mutation de résistance au LEN dans la protéine de capsid : 4 en monothérapie fonctionnelle de LEN, 4 avec 2 ARV actifs dans l'OBR mais indétectables en dosage**
 - 6/72 (8%) M66I +/- autre substitution
 - 1/72 Q67H + K70R
 - 1/72 K70H
 - 12/72 (17%) sans mutation de résistance au LEN, dont 9 parvenant finalement à une suppression virologique au cours de l'étude sans modification du régime ARV.

DISCUSSION :

- 81% de suppression virologique durable à S26 sous LEN + OBR ≠ 94% de suppression virologique chez des patients naïfs d'ARV sous régime comprenant le LEN (essai CALIBRATE 2021)
- **Les 8 patients ayant développé une résistance au LEN étaient en monothérapie fonctionnelle de LEN** → importance de maintenir un OBR contenant au moins 1 agent actif si possible, et de favoriser l'observance
- Mutation de résistance au LEN : au site de liaison du LEN entre 2 monomères de la capsid hexamérique → confirme le site d'activité inhibitrice du LEN
- 12 participants sans mutation de résistance au LEN dont 9 ont finalement atteint la suppression virologique sans développer de résistance (tous sauf 1 avaient au moins 1 ARV actif dans l'OBR)

CONCLUSION : Un régime associant LENACAPAVIR à une régime ARV optimisé représente une option thérapeutique intéressante pour les PVVIH aux lourds antécédents thérapeutiques avec VIH MDR.

The effect of the acute phase of infection on absorption of and exposure to orally administered antibiotics in non-critically ill, hospitalized patients

A. K. Van Den Broek^{1*}, C. E. Visser², J. Veenstra³, B. T. J. Van Den Berg⁴, J. M. Prins¹ and R. M. Van Hest⁵

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Février 2023

CONTEXTE : La voie intraveineuse est préférée à la voie orale à la phase aiguë des infections. Si l'impact pharmacocinétique de la phase aiguë des infections chez le sujet grave a été largement documenté (augmentation du Vd, modification de la clairance rénale), peu de données existent chez le sujet non-grave. Une récente revue de la littérature suggère que la biodisponibilité des antibiotiques oraux à la phase aiguë des infections chez le sujet non-grave n'est pas altérée. Cependant, les études incluses (n = 9) présentaient des effectifs limités, des biais majeurs et utilisaient des modèles pharmacocinétiques obsolètes.

Actuellement, un switch oral est recommandé après 48-72h d'antibiothérapie intraveineuse et amélioration clinique dans les infections systémiques non-graves. Chez ces patients, le switch oral permet de raccourcir les durées de séjours hospitaliers, réduire les coûts et le risque d'infections nosocomiales, sans impacter l'efficacité clinique du traitement.

OBJECTIF : Évaluer l'impact de la phase aiguë des infections non-graves sur l'exposition à l'amoxicilline (AMX) et à la ciprofloxacine (CIP).

MÉTHODES : Étude EXPO-AB. Essai clinique, en ouvert, non randomisé, multicentrique (3 centres aux Pays-Bas dont 2 CHU).

- **Critères d'inclusion** : ≥ 18 ans, syndrome fébrile aigu ($T^{\circ} > 38,3$), antibiothérapie intraveineuse \neq AMX / CIP, indication potentielle à AMX ou CIP, non grave (= hospitalisation hors ICU)
- **Critères d'exclusion** : Vomissements, diarrhées sévères, altération connue de l'absorption (syndrome du grêle court, gastroparésie sévère, résection digestive...), DFG < 30 ml/min/m², cirrhose / hépatite aiguë / insuffisance hépatique, ATCD OH/drogues, PNN < 1 G/L, Chimiothérapie $< 28J$, grossesse en cours.
- **Critère de jugement principal** : Rapport des ASC (AMX : ASC₀₋₈ ; CIP : ASC₀₋₁₂) phase aiguë (SV1) / phase résolutive apyrétique (SV2).
- **Critères secondaires** :
 - o Probabilités d'atteindre l'objectif PK/PD (PTA) \rightarrow objectif atteint si PTA $> 90\%$
 - AMX $\rightarrow > 50\%$ du temps passé avec $C^{\circ} > CMI$ sur un intervalle de 8 heures.
 - CMI utilisées = seuils ECOFF de *S. pyogenes* et *S. pneumoniae* (0,06 mg/L) et *H. influenzae* (2,0 mg/L)
 - CIP $\rightarrow ASC_{0-24} / CMI \geq 125$
 - CMI utilisées = seuils ECOFF de *E. coli* (0,064 mg/L) et *P. aeruginosa* (0,5 mg/L)
 - o Rapport des C_{max}
- **Protocole expérimental** : L'étude comportait deux visites.
 - o **SV1 (« phase fébrile »)** : $T \geq 38,3^{\circ}C$ au moins une fois depuis l'admission, antibiothérapie IV $< 24h$.
 - o **SV2 (« phase apyrétique »)** : Amélioration clinique + $T^{\circ} \leq 38,3^{\circ}C > 24$ heures

A chaque visite, une **dose orale unique d'AMX 750 mg** ou de **CIP 500 mg** (en adéquation avec le diagnostic final retenu) était administrée, **en plus de l'antibiothérapie IV**. Les concentrations plasmatiques en AMX ou CIP étaient mesurées par 3 mesures successives au cours des 4 premières heures puis une fois entre H6 et H8. A chaque visite un dosage de créatinine plasmatique, bilirubine, ALAT, ASAT, PAL, GGT et albumine était réalisé ; les constantes et les éventuelles co-médications étaient recueillies. Le choix de l'antibiothérapie IV était à la discrétion de l'équipe en charge du patient.

MÉTHODES (suite) :

- Analyses statistiques : Les ASC étaient considérées équivalentes si leur rapport était contenu dans l'intervalle **80 à 125%**. Seuls les patients ayant réalisé les deux visites ont été inclus dans l'analyse du CJP. L'intégralité des données de dosage plasmatique a été utilisée pour la création du modèle de pharmacocinétique de population (PPK).
- Modèle pharmacocinétique de population : les valeurs individuelles d'ASC, C_{max} et PTA ont été calculées à l'aide d'un modèle PPK développé par modélisation non linéaire à effets mixtes. Un modèle PPK structurel a d'abord été développé. Ensuite, une analyse de corrélation entre les données démographiques et biologiques des patients et les paramètres PK identifiés dans le modèle PPK structurel a été réalisée. La robustesse du modèle final a été analysée.

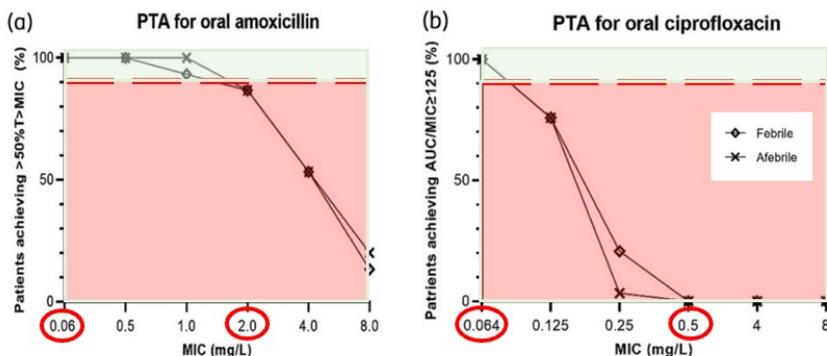
RÉSULTATS

- 52 patients ont été inclus, **44** ont réalisé les deux visites (n = 15 AMX ; n = 29 CIP).
- Le site infectieux définitif était majoritairement **pulmonaire** dans le groupe AMX (n=9) et **urinaire et digestif** dans le groupe CIP (n = 16 et n = 8 respectivement).
- Analyse PPK : Les analyses multivariées entre les paramètres démographiques, cliniques, biologiques des patients et les paramètres du modèle PPK développé ont montré :
 - Pour AMX : CKD-EPI significativement associé à la clairance rénale (CL)
 - Pour CIP : CKD-EPI significativement associé à CL et T°C corporelle significativement associée au Vd.
- La robustesse des modèles PPK pour AMX et CIP a été démontrée.
- Équivalence ASC et C_{max} :

	SV1 « Fébrile »	SV2 « Apyrétique »	Ratio (%)	90% IC
Amoxicilline				
ASC ₀₋₈ (mg·h/L)	34.79 (1.64)	36.0 (1.59)	97	80-117
C_{max} (mg/L)	8.86 (1.56)	9.45 (1.42)	94	71-124
Ciprofloxacine				
ASC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	10.74 (1.46)	9.58 (1.40)	112	108-116
C_{max} (mg/L)	1.82 (1.34)	1.63 (1.29)	111	106-117

- Les ASC étaient équivalentes aux deux visites pour AMX et CIP.
- Les C_{max} étaient équivalentes aux deux visites pour CIP mais pas pour AMX (fébrile < apyrétique)

- Probabilité d'atteindre l'objectif PK/PD :



PTA identiques entre phase fébrile et apyrétique.

Pour AMX :

- **100%** pour CMI 0,06 mg/L
- **86,7%** pour CMI 2 mg/L

Pour CIP :

- **100%** pour CMI 0,064 mg/L
- **0%** pour CMI 0,5 mg/L

DISCUSSION/ CONCLUSION :

L'exposition à l'AMX et à la CIP n'est pas différente pendant la phase aiguë de l'infection par rapport à la phase résolutive chez les patients hospitalisés pour des infections non-graves. De plus, la probabilité d'atteindre la cible PK/PD est élevée pour AMX en cas de CMI ≤ 1 mg/L et pour CIP en cas de CMI $\leq 0,064$ mg/L. Ce travail conforte la tendance actuelle de l'administration orale précoce des antibiotiques.

DISCUSSION/ CONCLUSION (suite) :

- La comparaison des modèles PPK pour AMX et CIP développés dans cette étude à ceux d'études réalisés chez des sujets graves montre que la variabilité interindividuelle du facteur « clairance rénale » est bien moins importante chez le sujet non-grave, suggérant que l'exposition à ces deux antibiotiques est **plus prévisible chez les patients non-graves**, y compris à la phase aiguë de l'infection.
- Les résultats de cette étude sont conformes aux données de la littérature. Pour **CIP**, la probabilité d'atteindre la cible PK/PD était **insuffisante** pour des bactéries ayant des **CMI > 0,064 mg/L**, en phase fébrile comme apyrétique. Les études précédentes avaient montré que CIP 500 mg 2 fois par jour ne permettait pas d'atteindre la cible PK/PD pour des souches ayant des CMI > 0,125 mg/L, ni un schéma 750 mg 2 fois par jour pour des infections difficiles à traiter telles que les infections à *P. aeruginosa* (CMI = 0,5 mg/L). Bien que la littérature s'accorde sur le seuil $AUC_{0-24}/CMI \geq 125$ pour assurer une efficacité thérapeutique optimale tout en limitant la sélection de mutants résistants, les résultats de cette étude doivent désormais être confrontés à ceux d'études portant sur des critères cliniques / microbiologiques.
- Seules des **administrations uniques** d'antibiotiques ont été étudiées, pouvant **sous-estimer** la PTA. Ces résultats, en particulier pour CIP, sont en effet bien inférieurs à ceux retrouvés par des études portant sur des administrations répétées à l'équilibre.
- L'évaluation de la PTA pour CIP vis-à-vis de *P. aeruginosa* a porté sur une posologie de CIP de **500 mg**, inférieure à la posologie recommandée pour le traitement de ces infections. Cependant, les auteurs rapportent avoir réalisé des simulations avec une posologie de 750 mg montrant toujours une PTA = 0% pour des CMI = 0,5 mg/L (résultats non présentés).
- Concernant la non-équivalence de la C_{max} aux deux phases de l'infection pour AMX, la largeur de l'IC 90% suggère que la taille de la population d'étude n'était pas suffisante pour montrer une potentielle équivalence. De plus, la C_{max} n'est pas le paramètre PK/PD d'intérêt pour AMX.

Forces : Première étude PK chez le sujet non-graves utilisant les patients comme propre témoin, modèle PPK robuste, population variée (âge, clairance rénale, type d'infection).

Limites : La température médiane à SV1 (Phase « Fébrile) était de 37,2°C (36,6 – 38,6) pour le groupe AMX et 37,2°C (36,1 – 40,5) pour le groupe CIP ; cela peut avoir limité l'identification d'association entre la température corporelle et des paramètres PK. Évaluation portant sur des administrations uniques. Exclusion des patients neutropéniques et insuffisants rénaux sévères.

Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis

Jonathan H. Ryder,^{1,*} Steven Y. C. Tong,^{2,3} Jason C. Gallagher,⁴ Emily G. McDonald,⁵ Irani Thevarajan,^{2,3} Todd C. Lee,^{5,a} and Nicolás W. Cortés-Penfield^{1,a}

CONTEXTE : Les endocardites infectieuses (EI) sur valve prothétiques sont des infections sévères : 44% des patient requièrent un geste chirurgical ; 37% de mortalité hospitalière. Les staphylocoques (coagulase négative (SCN) et *aureus* (SA)) représentent la première cause d’EI sur valve prothétique. Le traitement actuellement recommandé associe une β -lactamine (BL) anti-staphylococcique ou un glycopeptide (GP), de la rifampicine (RPM) et de la gentamicine (GEN). Ces recommandations de classe I et de niveau B n’ont pas évolué depuis 40 ans et reposent sur des études de faible niveau de preuve (bactériologie sur valve, études animales...). Ces combinaisons ont déjà été remise en cause dans les bactériémies ou les endocardites sur valve native à staphylocoques. De la même façon des études récentes suggèrent un bénéfice limité à l’ajout de rifampicine dans les infections sur prothèses ostéoarticulaires à staphylocoques. Il semble de plus que l’utilisation de rifampicine ou gentamicine majore le risque d’effets indésirables et d’interactions médicamenteuses.

OBJECTIF : évaluer l’efficacité clinique et la sécurité du traitement des EI à staphylocoques sur valve prothétique.

MÉTHODES : modification posthoc de la question PICO (Population, Intervention, Control, Outcome), car trop faible effectif de la première question posée (1 seule étude identifiée).

- **PICO posthoc** : chez les patients traités pour une EI à staphylocoques sur valve prothétique, l’addition de rifampicine et/ou de gentamicine aux régimes ne comprenant pas l’une ou les 2 molécules permet-elle une :
 - Diminution de la mortalité (toutes définitions)
 - Diminution des reprises chirurgicales
 - Diminution des récives (toutes définitions)
 - Diminution du temps d’hospitalisation
 - Augmentation des effets indésirables et interactions médicamenteuses
- **Critère d’inclusion** : études cas témoins, cohortes, essais randomisés
- **Critères d’exclusions** : études in vitro, in silico, études animales, rapport clinique ou point de vue sans nouvelles données. Etudes avec résultats non stratifiés par antibiotiques ou par nature de valve.
- Recherche sur PubMed et Cochrane depuis leur création jusqu’en Septembre 2021
- Evaluation du risque de biais de chaque étude par l’échelle de Newcastle-Ottawa à 9 points

RÉSULTATS : 4 articles retenus (1 initial et 3 posthoc) : cohortes rétrospectives avec un risque de biais modéré.

- 343 patients entre 1975 et 2018 :
 - 1 étude (n=46 Karchner et al, 1983): BL/GP vs BL/GP + **GEN**
 - 2 études (n=23, Karchner et al, 1983);(n=94, Ramos-Martinez et al 2018): BL/GP + RMP vs BL/GP + RMP + **GEN**
 - 1 étude (n=180, Le Bot et al, 2021): BL/GP + GEN vs BL/GP + GEN + **RMP**
- (n=343) : 44,9% de SA et 55,1% de SCN
- (n=249) : 50,2% de méti R (SA et SCN)
- (n=163) : BL = 42,3% et GP =57,7%
- (n=343) : RMP utilisé chez 70,3% des patients des 4 études
- (n=163) : GEN utilisé chez 61,3% des patients de 3 études
- (n=343) : Chirurgie réalisée chez 39,9% des patients des 4 études

RÉSULTATS (suite) : Méta-analyse : critères de jugement principaux :

- Mortalité à 1 an : Pas d'hétérogénéité significative
 - BL/GP + RMP + **GEN** vs BL/GP + RMP (2 études n=117) → **OR: 0,98 [0,39-2,46]**
 - BL/GP + GEN + **RMP** vs BL/GP + GEN (2 études n=201) → **OR: 1,29 [0,71- 2,33]**
 - BL/GP + **GEN** + **RMP** vs BL/GP **ou** BL/GP + GEN **ou** RMP (3 études n=320) → **OR: 1,18 [0,7-1,96]**
- Rechutes : Pas de différence sur le risque de rechute avec adjonction de RMP ou de GEN dans 2 études
 - **Aucune rechute** avec ou sans GEN (n=94, Ramos-Martinez et al 2018)
 - Rechute **avec RMP 5,9% vs sans RMP 8,9% (p=0,45)** (n=180, Le Bot et al, 2021)
- Durée d'hospitalisation : Augmentée dans le groupe RMP (**42,3j vs 31,3j p<0,001**) (n=180, Le Bot et al, 2021)
- Reprise chirurgicale : Pas de données suffisantes
- Sécurité : évaluée dans 2 études :
 - Néphrotoxicité : Pas de différence dans les groupes BL/GP + RMP vs BL/GP + RMP + **GEN (52,9% Vs 54,5% P=0,904)** (n=94, Ramos-Martinez et al 2018), 1 arrêt de la RMP : hépatotoxicité
 - Dans l'étude BL/GP + GEN vs BL/GP + GEN + **RMP** (n=180, Le Bot et al, 2021). La RMP a été interrompu chez **30% (31/101)** des patients : 11 hépatotoxicités, 2 néphrotoxicités
 - Interactions médicamenteuses dans l'étude BL/GP + GEN vs BL/GP + GEN + **RMP** (n=180, Le Bot et al, 2021). **42,9% (15/35)** des patients traités par RMP+ AVK ont eu des perturbations de l'INR **contre 22,2% (6/27)** dans le groupe sans RMP. 4 autres patients ont présenté des interactions avec la RMP.

DISCUSSION :

- Pas de bénéfice sur la mortalité à 1 an d'une trithérapie comprenant de la RMP et de la GEN versus une bithérapie comprenant seulement de la RMP ou de la GEN.
- Pas de différence sur le risque de rechute d'une bithérapie comprenant RMP ou GEN par rapport à une trithérapie
- Possible augmentation de la durée d'hospitalisation en lien avec l'utilisation de RMP
- Pas de sur risque de néphrotoxicité lié à l'adjonction de GEN à une bithérapie par BL/GP +RMP
- Fréquence de l'interruption médicamenteuse et des interactions médicamenteuses lors de l'ajout de RMP à une bithérapie par BL/GP + GEN.
- Limites :
 - N'étudie pas les différents groupes individuellement
 - Etudes observationnelles rétrospectives de faibles effectifs dont 2 datant de 40 ans
 - Stratification inconstante des résultats dans les sous groupes SA Vs SCN et MetiS Vs Meti R
 - Mêmes patients dans les deux études de Karchmer et al ? (n=24 → Sous groupe des patients traités par RMP ?)
 - Définitions hétérogènes du diagnostic d'EI et du critère de jugement principale dans les différentes études
 - Présence de nombreux biais

CONCLUSION : Ce travail a le mérite d'ouvrir la discussion sur une question fréquente en pratique dans un service de maladies infectieuses, mais n'apporte pas de conclusion du fait notamment de l'agrégation de données issues d'études rétrospectives de faible effectif. En attendant d'éventuelles études contrôlées permettant de répondre à cette question, il est probablement au moins possible de dire qu'il n'y a pas de donnée permettant d'affirmer que la non administration de RMP et/ou de GEN soit délétère chez un patient présentant une EI à staphylocoque sur valve prothétique et des limites à l'utilisation de RMP et/ou de GEN.

- Essai de non-infériorité, randomisé, ouvert, comparant 7 jours vs 14 jours de doxycycline 100 mg deux fois par jour dans le traitement de l'érythème migrant solitaire en Slovénie. L'étude a comparé les données de 294 patients. Le critère de jugement principal était l'échec thérapeutique, défini par un érythème persistant, l'apparition de nouveaux signes objectifs de borréliose ou l'isolement du spirochète lors d'une biopsie cutanée à 2 mois. La marge de non-infériorité était de 6%. L'étude rapporte 3% d'échec dans le groupe 7 jours vs 2% dans le groupe 14 jours, $p=0,64$. Il s'agissait chaque fois d'une persistance de l'érythème, sans autre manifestation. Ces données soutiennent l'utilisation de la doxycycline 7 jours pour les patients européens souffrant d'érythème migrant (au lieu des 14 jours actuellement recommandés).

Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial.

Dasa Stupica et al., *The Lancet Infectious Diseases*, Mars 2023

- Essai multicentrique, randomisé, contrôlé, réalisé dans 18 unités de soins intensifs recrutant des patients en sepsis à haut risque d'infections invasives à candida (nutrition parentérale, chirurgie digestive dans les 7 jours, antibiothérapie > 48h, hémodialyse). Le traitement antifongique était guidé soit uniquement par les résultats de la culture (groupe témoin), soit par la culture et le dosage du BDglucane (groupe contrôle). En plus du traitement ciblé par la culture, les patients du groupe contrôle recevaient un traitement antifongique si deux BDglucane étaient ≥ 80 pg/ml. Le critère d'évaluation était la mortalité à 28 jours. 48 infections invasives à candida ont été diagnostiquées parmi les 339 patients inclus. Le dosage du BDglucane était associé à une prescription plus fréquente et plus précoce d'antifongique, mais sans impact sur la mortalité à 28 jours (33,7% dans le groupe BDG vs 30,5% dans le groupe témoin, $p=0,53$). L'avantage dans des populations plus sélectionnées reste encore à démontrer.

(1 → 3)- β -D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial.

Frank Bloos et al., *Intensive Care Medicine*, Juin 2022

- Étude prospective ayant questionné 227 professionnels de santé (90 sage-femmes, 75 pharmaciens, 62 médecins) sur leurs connaissances concernant la prescription, la délivrance et l'administration des vaccins. Cette étude met en évidence une maîtrise partielle des connaissances sur les vaccins de la part de ces professionnels (réponses erronées sur l'administration des vaccins vivants, acronymes incorrects, méconnaissance de certaines AMM, durée de conservation des vaccins hors du réfrigérateur ou encore certaines modalités d'administration, comme celles du vaccin contre le rotavirus). L'étude propose dix points clés pour la formation initiale ou continue des professionnels de santé, afin d'éviter des erreurs médicamenteuses potentielles liées aux vaccins.

Understanding and preventing vaccination errors

C. Poiraud et al., *Infectious Diseases Now*, Mars 2023