

## LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE DE TOURS)

1

résumé par Lisa GRAMMATICO  
Oral Regimens for Rifampicin-Resistant,  
Fluoroquinolones-Susceptible Tuberculosis.  
Guglielmetti et al., *NEJ*, Janvier 2025

2

résumé par Antoine BEAU  
Prosthetic Joint Infections due to Candida  
Species : A Multicenter International Study  
Dinh et al., *CID*, Aout 2024

3

résumé par Julie ALFONSO  
Prognostic value of serial (1,3)- $\beta$ -d-glucan  
measurements in ICU patients with invasive  
candidiasis  
Simone Carelli et al., *Critical care*, Juillet 2024

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



## Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis

L. Guglielmetti, U. Khan, G.E. Velásquez, M. Gouillou, A. Abubakirov, E. Baudin, E. Berikova, C. Berry, M. Bonnet, M. Cellamare, V. Chavan, V. Cox, Z. Dakenova, B.C. de Jong, G. Ferlazzo, A. Karabayev, O. Kirakosyan, N. Kiria, M. Kunda, N. Lachenal, L. Lecca, H. McIlleron, I. Motta, S.M. Toscano, H. Mushtaque, P. Nahid, L. Oyewusi, S. Panda, S. Patil, P.P.J. Phillips, J. Ruiz, N. Salahuddin, E.S. Garavito, K.J. Seung, E. Ticona, L. Trippa, D.E.V. Vasquez, S. Wasserman, M.L. Rich, F. Varaine, and C.D. Mitnick, for the endTB Clinical Trial Team\*

### CONTEXTE

Selon l'OMS, 410 000 personnes développent une tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR) chaque année. Le traitement standard de la tuberculose résistante à la rifampicine repose sur des schémas de 18 à 24 mois responsables d'effets secondaires importants.

### OBJECTIF

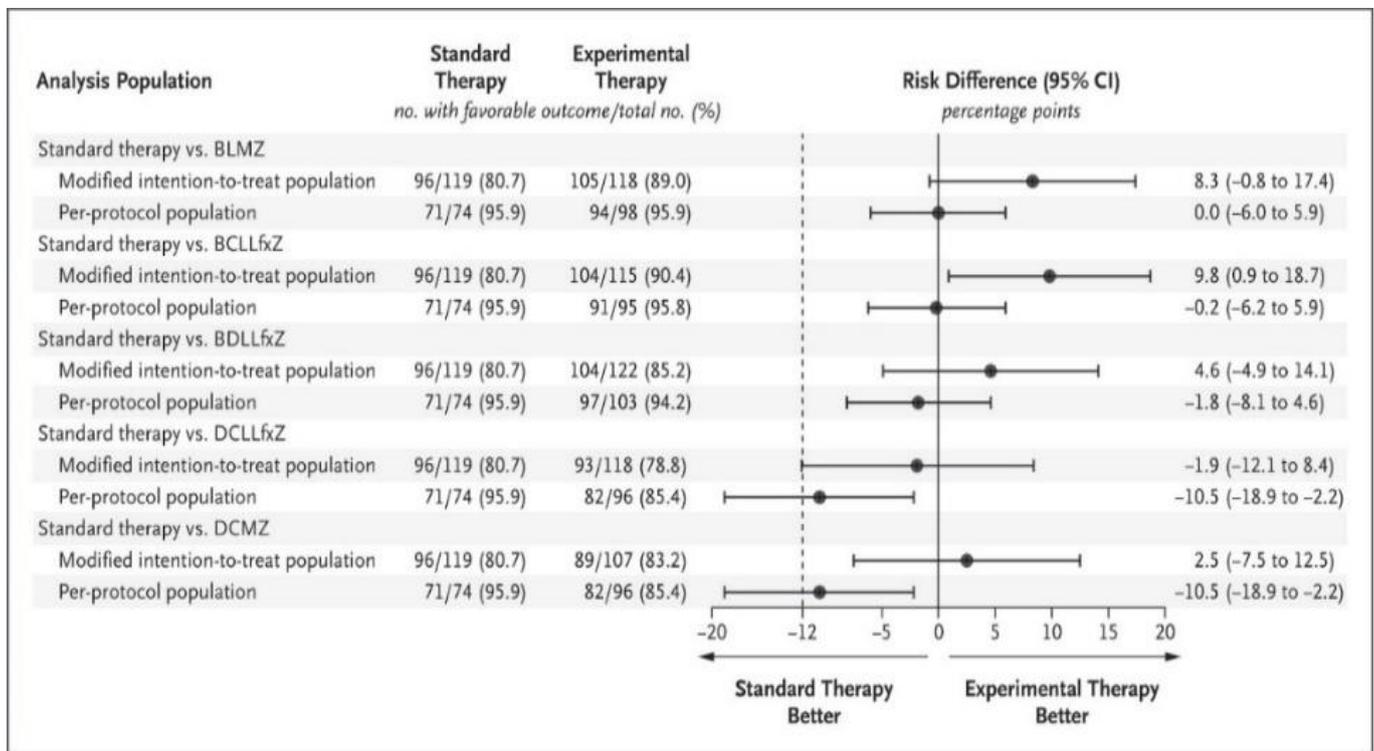
Comparer le **traitement standard de la tuberculose résistante** à la rifampicine avec **5 différentes combinaisons orales de 9 mois**

### MÉTHODE

- Essai de **non-infériorité** (marge de 12%), de phase 3, ouvert, randomisé et contrôlé, international (7 pays, 4 continents).
- **Critères d'inclusion** : Patients  $\geq 15$  ans atteints d'une TB pulmonaire sensible aux fluoroquinolones et résistante à la rifampicine. Recrutés dans 12 sites. Infection possible par le VIH, le VHB, le VHC.
- **Critères d'exclusion** : Grossesse - Enzymes hépatiques élevées - Troubles électrolytiques non corrigibles - QTc long - Résistance à la bédaquiline, au délamanide, à la clofazimine ou au linézolide OU exposition antérieure pendant  $\geq 30$ J - Traitement par un antituberculeux de 2e intention  $\geq 15$ J au cours de l'épisode actuel de TB
- **Critère de jugement principal** : **Résultat favorable à la semaine 73 =**
  - **2 BK crachats négatifs en culture** (dont un entre les semaines 65 et 73)
  - **OU évolution bactériologique, clinique et radiologique favorable** (défavorable = décès, switch ou ajout d'une nouvelle molécule dans les bras expérimentaux, ou de 2 molécules dans le bras « thérapie standard », ou l'initiation d'un nouveau traitement pour une TB-RR)
- **Critères de sécurité** : Effets indésirables (EI) de grade  $\geq 3$  - EI graves - Décès - Abandon d'au moins un médicament dû à des EI - EI de grade  $\geq 3$  à S73 : hépatotoxicité, hématotoxicité, névrite optique, neuropathie périphérique, allongement du QTc
- **Patients randomisés** (Randomisation adaptative bayésienne) pour recevoir :
  1. Traitement standard pendant 18 à 24 mois (recommandations OMS, modifiées pendant l'étude)
  2. Combinaisons expérimentales pendant 9 mois : associations comprenant : bédaquiline (B), délamanide (D), clofazimine (C), linézolide (L), lévofloxacine (Lfx), moxifloxacine (M) et pyrazinamide (Z). Si présence de linézolide: dose diminuée à S16 ou plus tôt si nécessaire.
- Analyses en ITT modifiée (N= 699) et en Per Protocole (N= 562) + Analyses de Sécurité (N= 745)

### RÉSULTATS

- Patients inclus entre février 2017 et octobre 2021 - 754 participants randomisés
- 62,2 % d'hommes - Age médian 32 ans - PVVIH 14,0 % - TB extensive 22% - TB cavitaire 57,1% - Pyrazinamide R 53.9%
- **Résultat critère de jugement principal** :
  - 80,7 % des patients du groupe de traitement standard ont eu des résultats favorables
  - Les bras expérimentaux sont non-inférieurs au traitement standard en ITT modifiée, hormis le schéma DCLLfxZ
  - Les 3 schémas comprenant de la bédaquiline, sont non-inférieur en Per Protocole
- **Sécurité** :
  - Proportion similaire d'EI dans tous les schémas
  - Événements hépatotoxiques de grade  $\geq 3$  : + fréquents dans les groupes expérimentaux (à l'exception du groupe BDLLfxZ), que dans le groupe de traitement standard



## DISCUSSION – CONCLUSION

- **Non-infériorité des schémas BLMZ, BCLLfxZ et BDLLfxZ par rapport au traitement standard OMS**
- Effets toxiques liés au linézolide généralement moins fréquents dans les groupes expérimentaux que dans le groupe de traitement standard : probablement lié à la réduction systématique de la dose hebdomadaire de linézolide au cours du traitement
- **LIMITES** : Essai ouvert. Modification des recommandations pour le traitement standard en cours d'étude.  
 → Schéma BPaLM (bédaquiline, prétomanide, linézolide et moxifloxacine) recommandé par l'OMS en 2022 chez les personnes non enceintes âgées  $\geq 14$  ans (à la suite des résultats de l'essai clinique TB-PRACTECAL)
- **POINTS FORTS** : Essai contrôlé. Meilleure performance du traitement standard que dans les études précédentes. Validité externe : population hétérogène, 4 continents

Possibilité de l'utilisation de 3 nouveaux schémas thérapeutiques, Per Os, de 9 mois, pour les TB-RR. En août 2024, l'OMS a approuvé l'utilisation de ces trois schémas par rapport au régime oral plus long. Les 2 schémas d'épargne de bédaquiline étudiés (DCMZ et DCLLfxZ) ne sont pas non-inférieurs à un traitement standard contenant de la bédaquiline.

Aurélien Dinh,<sup>1,6</sup> Martin McNally,<sup>2</sup> Emma D'Anglejan,<sup>1</sup> Christel Mamona Kilu,<sup>1</sup> Julie Lourtet,<sup>3</sup> Rosemary Ho,<sup>2</sup> Matthew Scarborough,<sup>2</sup> Maria Dudareva,<sup>2</sup> Gerald Jesuthasan,<sup>2</sup> Cecile Ronde Oustau,<sup>4</sup> Stéphane Klein,<sup>4</sup> Laura Escolà-Vergé,<sup>5</sup> Dolores Rodriguez Pardo,<sup>5</sup> Pierre Delobel,<sup>6</sup> Jaime Lora-Tamayo,<sup>7</sup> Mikel Mancheño-Losa,<sup>7</sup> Maria Luisa Sorli Redó,<sup>8</sup> José María Barbero Allende,<sup>9</sup> Cédric Arvieux,<sup>10</sup> Danguole Vaznaisiene,<sup>11</sup> Thomas Bauer,<sup>12</sup> Anne-Laure Roux,<sup>13</sup> Latifa Noussair,<sup>13</sup> Stéphane Corvec,<sup>14</sup> Marta Fernández-Sampedro,<sup>15</sup> Nicolò Rossi,<sup>16</sup> Adrien Lemaigen,<sup>17</sup> Mauro José Costa Salles,<sup>18</sup> Taiana Cunha Ribeiro,<sup>18</sup> Julien Mazet,<sup>19</sup> Milène Sasso,<sup>19</sup> Jean-Philippe Lavigne,<sup>19</sup> Albert Sotto,<sup>19</sup> Etienne Canoui,<sup>20</sup> Éric Senneville,<sup>21</sup> Pauline Thill,<sup>21</sup> Olivier Lortholary,<sup>22,23</sup> Fanny Lanternier,<sup>22,23</sup> Laura Morata,<sup>24</sup> Alex Soriano,<sup>24</sup> Gérard Giordano,<sup>25</sup> Camille Fourcade,<sup>26</sup> Bernhard J. H. Frank,<sup>27</sup> Jochen G. Hofstaetter,<sup>27</sup> Clara Duran,<sup>1</sup> and Eric Bonnet<sup>26</sup>; for the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Implant Associated Infections (ESGII)<sup>a</sup>

## CONTEXTE

Les infections de prothèse articulaire (PJI) sont une complication sévère des arthroplasties (1-2% des procédures) avec une **morbi-mortalité importante**, parmi lesquelles les infections fongiques représentent environ 1,3% des cas (dont plus de 90% de *Candida*) et posent **3 problématiques** :

- Augmentation du nombre de cas du fait du vieillissement de la population et du nombre de patients immunodéprimés
- Capacités d'adhérence, de persistance et de récurrence des *Candida spp*
- Pas de recommandation claire quant à la stratégie médico-chirurgicale optimale à suivre

## OBJECTIF

**Décrire l'épidémiologie** des PJI à *Candida*

Comparer et analyser les différentes prises en charge médicales et chirurgicales ainsi que **les facteurs de mauvais pronostic**.

## MÉTHODE

Etude observationnelle **rétrospective multicentrique** entre 2010 et 2021

**Critère d'inclusion** : PJI confirmée par la culture de *Candida spp* sur au moins 2 prélèvements peropératoires ou échantillons stériles (biopsie, culture de matériel, liquide synovial), signes cliniques (fièvre, douleur, autres signes d'inflammation).

La **guérison** est définie par l'absence de signes d'infection après 2 ans de suivi.

**L'échec de traitement** est défini par l'un des 3 critères suivants : la réapparition de symptômes après le traitement initial associé à la mise en évidence du même germe ou d'un nouveau germe, la nécessité d'un traitement suppressif, le décès.

## RÉSULTATS

**Population** : 269 patients inclus, 10,8% d'immunodéprimés. Les principaux sites de PJI sont la hanche (53,5%) et le genou (43,1%), 30,1% ont reçu une chirurgie dans le dernier mois sur le même site, 75,8% d'infection antérieure sur le même site.

**Clinique** : signes inflammatoires (50,6%), fistule (33,8%), déhiscence (30,9%)

**Microbiologie** : *Candida albicans* (55,8%), *Candida parapsilosis* (29,4%), co-infection bactérienne dans 51,3% des cas

**Traitement médical** : L'antifongique de 1<sup>ère</sup> intention était un **azolé** ou une **échinocandine** dans respectivement 75,8% et 30,9% des cas, utilisation d'une association dans 9,1% des cas. La durée médiane de traitement était de 92 jours. La durée de traitement (6-12 semaines vs >12 semaines) n'avait pas de différence significative sur le pronostic.

**Traitement chirurgical** : **DAIR** dans 35,7% des cas (plus fréquemment réalisé si chirurgie dans le dernier mois et co-infection bactérienne), changement en 1 temps dans 28,3% des cas et changement en 2 temps dans 29% des cas (plus fréquemment réalisé en cas de perte osseuse à l'imagerie). **Le DAIR est associé à un moins bon pronostic** en comparaison au changement en 1 temps ( $P=0,008$ ) et en 2 temps (0,003), il n'y a pas de différence significative entre changement en 1 et 2 temps.

## RÉSULTATS (suite)

### **Outcome :**

- **Guérison** chez 58% des patients après 1 an de suivi

- **Echec** chez 42% des patients : 19,3% de récurrence, 15,9% de décès, 6,7% de traitement suppressif

Après analyse multivariée **l'âge >70 ans et le DAIR sont des facteurs de risque d'échec** (OR 1,811 ;  $P=0,026$  et OR 1,946 ;  $P=0,012$  respectivement) tandis que l'identification de *Candida parapsilosis* était un facteur protecteur (OR 0,546 ;  $P=0,037$ ).

## DISCUSSION – CONCLUSION

Cette étude est la plus large cohorte de PJI à *Candida* à ce jour, elle confirme certains résultats retrouvés précédemment dans la littérature :

- Sur le plan microbiologique : ***Candida albicans*** est retrouvé plus fréquemment avec un pronostic plus sombre.

- Sur le plan épidémiologique : **l'antibiothérapie préalable** et les **chirurgies antérieures** sont des facteurs de risques, à noter que l'immunodépression n'est retrouvée que chez 11% des patients dans cette étude.

- Sur le plan chirurgical : le **DAIR est un facteur de mauvais pronostic**, le changement de prothèse est associé à un meilleur pronostic.

Il est intéressant de souligner que les antifongiques avec une activité anti-biofilm (échinocandines et amphotéricine B) ne sont pas associés à un meilleur pronostic dans cette étude.

Bien que la durée de traitement ne se base pas sur des données solides, la médiane de cette étude se rapproche de la **durée de 3 mois** proposée par l'IDSA, d'autres études ont proposé des traitements plus courts avec des résultats satisfaisants. Ce travail ne semble pas encourager une durée de traitement plus longue ce qui permettra de réduire son coût tout en réduisant les effets indésirables et le risque d'émergence de résistances.

Ces données nécessiteraient d'être confirmées par une étude clinique prospective mais du fait de l'incidence très faible des PJI à *Candida*, la faisabilité en pratique semble limitée.

## CONTEXTE

Les **candidoses invasives** (CI) comprenant notamment les fongémies et les infections digestives fongiques présentent un taux de mortalité élevé avec une physiopathologie et des prises en soins hétérogènes. Afin d'aider au diagnostic, des biomarqueurs reproductibles non basés sur la culture ont été largement étudiés et approuvés comme le **(1,3)- $\beta$ -D-glucane (BDG)**, ayant une valeur prédictive négative élevée.

Le **rôle pronostique** des mesures répétées au fil du temps n'a pas encore été défini.

## OBJECTIF

Déterminer si une **diminution du taux sérique de (1,3)- $\beta$ -D-glucane (BDG)** est associée à une mortalité imputable à la candidose invasive réduite et étudier la performance de la pente descendante du BDG dans la **prédiction de l'issue clinique de la candidose invasive**.

## MÉTHODE

**Étude de cohorte observationnelle** réalisée auprès de patients en réanimation sur une période de dix ans (2012-2022) en Italie. Les candidoses invasives avérées avec au moins 2 mesures de BDG ont été prises en compte.

La **mortalité liée à la candidose invasive** a été définie comme un décès survenant chez des patients présentant des manifestations cliniques non résolutive et recevant toujours un traitement antifongique.

Les **tests sériques BDG** ont été effectués à des intervalles d'**au moins 72h** pour chaque patient.

## RÉSULTATS

**Population:** 103 patients (âge 47 [35–62] ans), 68 infections sanguines et 35 infections intra-abdominales ont été enregistrées avec un score SAPS II médian de 47. 42% des patients étaient immunodéprimés.

**Microbiologie:** *Candida albicans* était le pathogène le plus fréquemment isolé (61 %), suivi de *C. parapsilosis* (17 %) et *C. glabrata* (12 %), en l'absence de toute différence entre les groupes.

**BDG:** Des mesures en série ont montré que chez 54 patients, le BDG diminuait au fil du temps (BDG-), alors que chez 49 patients, il ne diminuait pas (N-BDG)

**Mortalité:** chez plus de la moitié des patients des deux groupes, la mortalité liée à la CI est survenue dans les 10 jours suivant l'infection

**La mortalité liée à la candidose invasive était plus faible dans le groupe BDG en dégression que dans le groupe BDG sans dégression (17 % contre 53 %,  $P < 0,01$ ).**

Les **candidémies** avaient tendance à présenter un **N-BDG** plus fréquent que les candidoses intra-abdominales (56% contre 31%)

L'analyse de régression multivariée de Cox a montré l'association du choc septique lors de la survenue de l'infection ainsi que l'hépatopathie chronique avec la mortalité par candidose invasive (HR [IC95%]: 3,24 [1,25-8,44] ;  $P = 0,02$  et 7,27 [2,33-22,66] ;  $P < 0,01$ , respectivement) tandis qu'une **pente descendante de BDG était le seul prédicteur de survie (HR [IC95%]: 0,19 [0,09-0,43] ;  $P < 0,01$ ).**

## DISCUSSION – CONCLUSION

Une **diminution du BDG sérique** était associée à une **mortalité réduite** et une forte pente descendante prédisait la survie avec une **spécificité élevée dans la candidose invasive**.

Cependant, **plusieurs facteurs pourraient interférer** avec ce modèle théorique limitant son applicabilité clinique dans les infections fongiques invasives : la source et la charge de l'infection ; le type d'antifongiques administrés...

# CONSEILS DE LECTURE



Société Française  
de Microbiologie



SOCIÉTÉ  
DE RÉANIMATION  
DE LANGUE FRANÇAISE



SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE  
DE LANGUE FRANÇAISE



SPLF  
Société de Pneumologie  
de Langue Française



SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE RADIOLOGIE  
& D'IMAGERIE MÉDICALE



Société Française de  
Médecine d'Urgence

## Pneumonies communautaires: recos 2025.

**SPILF, SPLF, SRLF, SFM, SFR, SFMU, *ID Now / MMI Formation*, Fév 2025**