

## LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE DES ANTILLES-GUYANE)

1

résumé par Clarisse Renaud  
**Liver cyst penetration of antibiotics at the target site of infection: a randomized pharmacokinetic trial.**  
H.P. Bernts et al., *JAC*, novembre 2024

2

résumé par Simon Bineteau  
**Levofloxacin for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Vietnam.**  
J. Fox et al., *NEJM*, décembre 2024

3

résumé par Philippe Picherit-Steinbrucker  
**Bedaquiline Monotherapy for Multibacillary Leprosy.**  
Barreto et al., *NEJM*, décembre 2024

4

résumé par Gaspard De Moustier  
**Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents.**  
Buerger et al., *Lancet*, janvier 2025

5

résumé par Caroline Thomas  
**Characteristics and Prognosis Factors of Pneumocystis jirovecii Pneumonia According to Underlying Disease: A Retrospective Multicenter Study.**  
Lécuyer et al. *Chest*, juin 2024

Sans oublier d'autres conseils de lecture en dernière page

# Liver cyst penetration of antibiotics at the target site of infection: a randomized pharmacokinetic trial

## CONTEXTE

L'infection des kystes hépatiques est une complication sévère de la polykystose hépatique. Les infections de kystes hépatiques sont principalement documentées à BGN (majorité d'*E. coli* et *K. pneumoniae*) dont le traitement de première ligne repose sur les C3G ou les fluoroquinolones pour plusieurs semaines. On observe un échec thérapeutique avec une escalade thérapeutique dans presque la moitié des cas nécessitant un changement d'antibiothérapie voire une transplantation hépatique. Le succès thérapeutique dépend en partie de la diffusion adéquate de l'antibiothérapie sur le site de l'infection.

## OBJECTIF

Évaluer la pénétration kystique de 4 antibiotiques (Ciprofloxacine, Pipéracilline-Tazobactam, Cotrimoxazole et Doxycycline) après une dose IV chez des patients non infectés en comparant la concentration antibiotique dans le kyste par rapport à la concentration plasmatique.

## MÉTHODE

**Essai randomisé** de 20 patients en 2 groupes (ratio 1-1), qui recevront une dose IV de 2 antibiotiques, suivi d'un drainage percutané de leur(s) kyste(s) hépatique.

- **Groupe 1** : Ciprofloxacine (200 mg) + Pipéracilline-Tazobactam (4000/500 mg)
- **Groupe 2** : Cotrimoxazole (800/160 mg) + doxycycline (200 mg)

Réalisation d'une prise de sang après l'injection d'ATB, au moment de la ponction/aspiration du kyste et 6-8h après la fin de l'antibiothérapie.

**Critère de jugement principal** : La pénétration antibiotique kystique était définie comme le rapport entre la concentration kystique de l'antibiotique et la concentration plasmatique de l'antibiotique au moment de la ponction/aspiration.

Le résultat est exprimé en **pourcentage de la concentration plasmatique**.

## RÉSULTATS

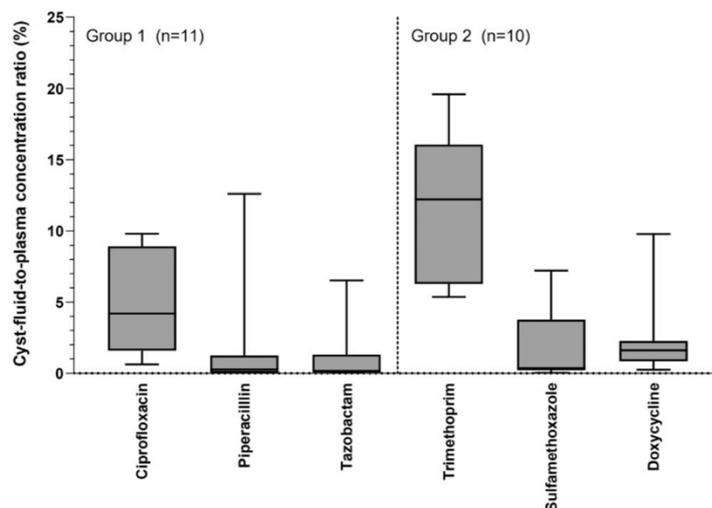
**Population** : Majorité de femmes (90%) avec kyste hépatique solitaire (55%) ou polykystose hépatique et une fonction rénale normale.

### **Pénétration antibiotique kystique (médiane) :**

- **Groupe 1** :
  - Ciprofloxacine : 4,2% de la concentration plasmatique
  - Pipéracilline : 0,3% de la concentration plasmatique
  - Tazobactam : 0,2% de la concentration plasmatique
- **Groupe 2** :
  - Triméthoprime : 12,2% de la concentration plasmatique
  - Sulfaméthoxazole : 0,4% de la concentration plasmatique
  - Doxycycline : 1,6% de la concentration plasmatique

### **Analyses supplémentaires :**

- Pas d'effets indésirables notables lors de l'étude.
- Ciprofloxacine : concentration kystique antibiotique au dessus de la CMI50 des entérobactéries testées (*E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*) dans la majorité des échantillons.



## DISCUSSION – CONCLUSION

La plus forte pénétration kystique a été mesurée pour la Ciprofloxacine et le Triméthoprime après 1 seule dose IV. On observe en revanche une faible pénétration du Sulfaméthoxazole pouvant être à l'origine d'un échec du Cotrimoxazole. Intérêt d'une étude vérifiant ces données en clinique chez des patients avec infection de kystes (profil de patients probablement différent), avec injection répétée d'antibiotique ainsi qu'une évaluation d'autres antibiotiques.



# Levofloxacin for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Vietnam

Authors: Greg J. Fox, Ph.D. <sup>1</sup>, Nguyen Viet Nhung, Ph.D., Nguyen Cam Binh, Ph.D., Nguyen Binh Hoa, Ph.D., Frances L. Garden, Ph.D., Andrea Benedetti, Ph.D., Pham Ngoc Yen, M.Sc., <sup>2</sup>, and Guy B. Marks, Ph.D. <sup>3</sup>  
Published December 18, 2024 | N Engl J Med 2024;391:2304-2314 | DOI: 10.1056/NEJMoa2314325

## CONTEXTE

La tuberculose multirésistante est un problème de santé publique mondiale majeur responsable de surcoût humain et économique et est présente sous forme latente chez environ 19 millions de personnes. La lévofloxacine représente un espoir en prévenant le développement de forme active de la maladie.

## OBJECTIF

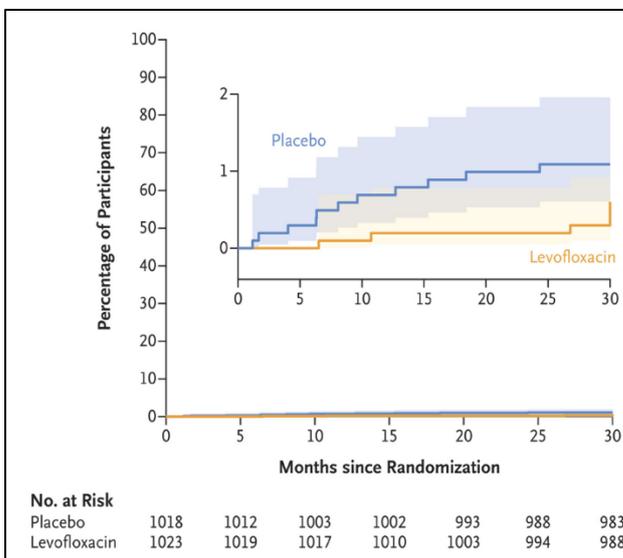
Evaluer l'efficacité (et la tolérance) de la lévofloxacine pour prévenir la survenue de tuberculose maladie chez des cas contacts de tuberculose MDR déclarées présentant une infection tuberculeuse latente (supposée MDR).

## MÉTHODE

Essai contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique dans 10 centres vietnamien entre 03/16 et 08/19. Recrutement de **cas contacts** (personnes de tous âges vivant sous même toit qu'un patient présentant tuberculose maladie MDR prouvée bactériologiquement et traité depuis < 3 mois) **avec une infection tuberculeuse latente** (tuberculine positif ou immunodéprimé par VIH ou dénutrition) **après exclusion notamment\* des tuberculoses maladies déjà présentes** (dépistage clinico-bio-radiologique).

Deux bras parallèles (lévofloxacine 10 à 20 mg/kg/j vs placebo) traités pendant 6 mois puis suivi tous les 6 mois jusque M30 avec un examen clinique et radiographie pulmonaire pour dépister la tuberculose incidente (CJP).

## RÉSULTATS



2041 cas contacts randomisés parmi 4104 initialement éligibles, 1023 dans le groupe lévofloxacine et 1018 dans le groupe placebo. Les groupes sont comparables. L'incidence d'une tuberculose maladie bactériologiquement prouvée survient chez 6 patients sous LVF (0,6%) contre 11 chez placebo (1,1%) soit **diff. de risque de 0,55% non significative (ITT)**.

306 présentent des effets indésirables sous LVF (31,2% dont 7,4% responsable d'arrêt) contre 125% chez placebo (13% dont 1,1% responsable d'arrêt) avec une **différence significative de 18,9% (seulement 1% pour effet indésirables graves)**.

11 antibiogrammes génotypiques disponibles parmi les 17 tuberculoses incidentes : **2 résistants aux quinolones (gyrA)**, 4 MDR (2 LVF + 2 placebo), 1 R isoniazide, 1 sensible

## DISCUSSION – CONCLUSION

/!\ Seulement 1,1% de survenue de tuberculose chez placebo alors que puissance calculée avec incidence 3%  
/!\ Absence de donnée sur impact de 6 mois de lévofloxacine sur microbiote

**Parmi les cas contacts avec ITL supposée MDR de personne présentant une tuberculose MDR, l'incidence de survenue de tuberculose maladie est moins fort sous lévofloxacine que sous placebo mais de façon non significative.**

En complément : Duong T et al, A Meta-Analysis of Levofloxacin for Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. NEJM 01/25  
Hesseling AC et al Levofloxacin Preventive Treatment in Children Exposed to MDR Tuberculosis. NEJM 12/24



# Bedaquiline Monotherapy for Multibacillary Leprosy

**Authors:** Jaison Barreto, M.D., Ph.D., Patricia Sammarco Rosa, Ph.D., Linda Adams, Ph.D., Zuleima Aguilar, Ph.D., Nyasha Bakare, M.D., M.P.H., Sandra R. Chaplan, M.D., Ruxandra Draghia Akli, M.D., Ph.D., <sup>+9</sup>, and Paula Frassinetti Bessa Rebello, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published December 11, 2024 | N Engl J Med 2024;391:2212-2218 | DOI: 10.1056/NEJMoa2312928

VOL. 391 NO. 23 | Copyright © 2024

## CONTEXTE

La lèpre, causée par *M. leprae*, est caractérisée par des lésions cutanées et /ou des atteintes nerveuses périphériques. Le traitement de la lèpre est une trithérapie de 12 mois (dapson, rifampicine et clofazimine). Cette thérapie pose des soucis de pharmacorésistance et d'effets secondaires

## OBJECTIF

Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une monothérapie par Bédaquiline dans le traitement d'une lèpre multi bacillaire non traitée auparavant.

## MÉTHODE

Etude de **phase 2** (preuve de concept), à 2 endroits du Brésil. Etude non contrôlée.

**Population** : Patient de 18 à 65 ans, avec lèpre classée lépromateuse ou borderline, et au moins 4+ comme grade bacillifère. Exclusion des patients atteints de tuberculose ou prenant des traitements avec interaction.

**Schéma thérapeutique** : Bédaquiline 200 mg/j pendant 2 semaines puis 100 mg 3x/ semaines pendant 6 semaines, puis reprise de la trithérapie classique.

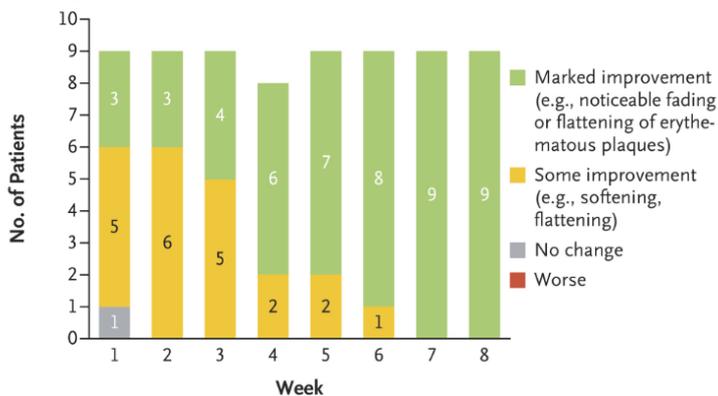
**Critère de jugement principal** : viabilité de la lèpre par biopsie puis inoculation dans des coussinets de souris (gold standard) pour vérifier si multiplication ou non des bacilles. Biopsie J0, S2, S4, S8.

**Critères secondaires** : sécurité et tolérance.

**Critères exploratoires** : évolution clinique, PCR de viabilité, pharmacocinétique.

## RÉSULTATS

A Change in Appearance of Skin Lesions from Baseline



- Inclusion de 8 patients en ITT modifié.
- 100% de pousse sur coussinet de souris à J0, 0% à S8.
- Amélioration clinique dès S1 pour 3/8 patients, puis 8/8 à S8.
- *M. leprae* non viable à partir de S4.
- Aucun effet indésirable grave sous Bédaquiline.

## DISCUSSION – CONCLUSION

La Bédaquiline a montrée une très bonne efficacité dans le traitement de la lèpre, avec un bon profil de sécurité et de tolérance.

Les **forces** de l'études : le critère de jugement principal solide (technique de référence), le premier essai clinique de la Bédaquiline en monothérapie dans la lèpre, ainsi que l'inclusion des patients les plus bacillifères.

Les **limites** : petite série (8 patients), pas de contrôle, seulement 2 hôpitaux uniquement au Brésil.

**Au total, étude de preuve de concept très encourageante, ouvre la porte aux études de phase 3 de la Bédaquiline en monothérapie pour traiter une lèpre.**

## CONTEXTE

Le **Chikungunya** est une arbovirose endémique d'Amérique du Sud en progression depuis 2021 (400 000 cas rapportés en 2023) avec un **risque de complications sur le long terme** (arthralgies chroniques notamment). Son caractère endémique et sa gravité incitent au développement de moyens prophylactiques.

Dans ce contexte, nous nous intéressons au vaccin vivant **VLA 1553 (IXCHIQ)**, dont l'immunogénicité et le profil de sécurité satisfaisants ont été établis par de précédentes études, mais pour lequel peu de données sont disponibles chez l'adolescent.

## OBJECTIF

Evaluer l'immunogénicité anti-Chikungunya et la sécurité d'utilisation du vaccin vivant **VLA1553** chez les adolescents âgés de 12 à <18 ans au Brésil.

## MÉTHODE

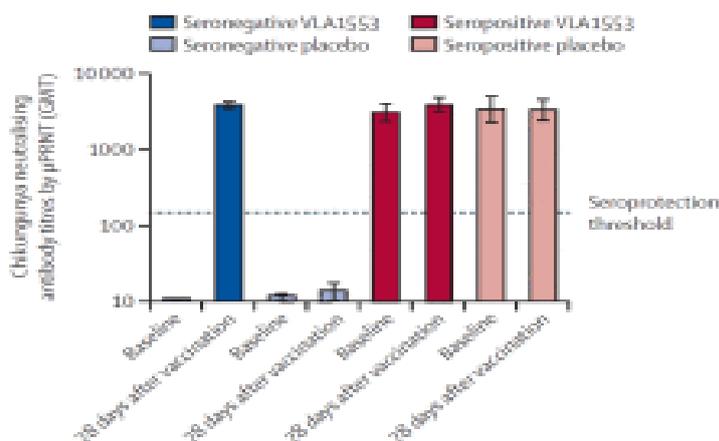
Résultats intérimaires d'un essai clinique de phase 3 multicentrique (10 sites au Brésil), en double aveugle, randomisé en 2:1 contre placebo avec stratification sur le statut sérologique initial pour Chikungunya, se déroulant entre février 2022 et mars 2023.

- **Critères d'inclusion** : Adolescents de 12 à <18 ans, en bonne santé utilisant une contraception efficace dans les 3 mois post vaccination.
- **Critères d'exclusion** : Patients atteints d'arthrites auto-immunes ou d'arthrite/arthralgie chronique; patients immunodéprimés ainsi que les patients ayant reçu un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'essai.
- **Critère de jugement principal** : Proportion de patients initialement séronégatifs immunisés (taux d'Ac >150 en  $\mu$ PRNT) à 28 jours post vaccination. (Critère évalué en « per-protocole » dans le sous-groupe « immunité » cf. ci-dessous)
- **Critères de jugement secondaire** :

**Immunogénicité** : Réponse immunitaire globale mesurée par le titre d'Ac spécifiques neutralisant le Chikungunya et l'évolution par rapport au taux basal d'Ac spécifiques. Critère évalué sur le sous-groupe « immunité » (d'abord en « per-protocole » puis sur l'ensemble du sous-groupe).

**Tolérance** : Fréquence et sévérité des effets secondaires locaux et systémiques prévus (recherchés par les investigateurs) survenant dans les 10 jours suivant la vaccination et des effets secondaires imprévus survenant dans les 28 jours suivant la vaccination. Critère évalué sur l'ensemble vaccinés par VLA1553 ou par le placebo.

**Schéma d'étude** : 1 injection à J0; suivi clinico-biologique à J7 et J28 (consultations de M3, M6 et M12 non présentées dans l'analyse intermédiaire).



## RÉSULTATS

- 941 dossiers analysés et 754 randomisés (VLA1553 : 502 et placebo : 252). Parmi les patients randomisés, 384 ont été inclus dans un sous-groupe « immunité ».
- Les groupes sont comparables.
- **Chez les patients séronégatifs vaccinés par VLA1553; 247/250 (98.8%) patients ont atteint un taux d'Ac protecteur.**
- Augmentation modérée du taux d'Ac chez les séropositifs vaccinés par VLA1553 (26%)
- 4 effets secondaires graves rapportés (1 lié au vaccin)

## DISCUSSION – CONCLUSION

L'immunogénicité et le profil de sécurité obtenus pour le vaccin VLA1553 dans cette étude semblent en adéquation avec les résultats obtenus chez l'adulte lors de précédentes études.

**La vaccination, ne semble en revanche pas montrer de bénéfices supplémentaires chez les patients préalablement séropositifs pour le Chikungunya** avec une immunité post-infection jugée protectrice à vie.

**Cette étude permet d'envisager l'utilisation du vaccin VLA1553 chez les adolescents séronégatifs vivants ou se rendant en zone d'endémie** (vaccin déjà recommandé aux USA chez les >18 ans à risque).

**Limites principales de l'étude** : Nombre de patients ne permettant pas la détection d'effets indésirables rares; validité externe limitée par les critères d'exclusion.

### CONTEXTE

La pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* (PcP) est associée à une forte mortalité. L'impact de la maladie immunosuppressive sous-jacente sur la présentation clinique / sévérité / mortalité n'a pas été correctement évalué jusqu'ici.

### OBJECTIF

Déterminer l'épidémiologie et l'impact de la pathologie immunosuppressive sous-jacente sur la mortalité globale à la mortalité à J90.

### MÉTHODE

**Schéma** : Etude observationnelle rétrospective multicentrique, de janvier 2011 à décembre 2021 sur 3 hôpitaux français : Vannes, Nantes et Bordeaux.

**Population** : Inclusion de tous les sujets ayant une PcP prouvée ou probable selon les critères EORTC.

**Analyse statistique** : Analyse de survie selon Kaplan Meier, puis régression logistique avec analyse univariée, puis multivariée ajustée sur les facteurs significatifs en univarié.

### RÉSULTATS

481 patients inclus : 180 PcP prouvée et 301 PcP probable.

114 VIH positifs et 367 VIH négatifs, avec : 118 (24.5%) hémopathies malignes, 103 (21.4%) transplantés d'organe solides, 87 (18.1%) maladies auto immunes, 56 (11.6%) tumeurs solides et 3 (0.6%) autres (2 Cushing et 1 cirrhose).

**Mortalité à 90 jours** : 25,6% (n=123).

**Analyse multivariée** :

- VIH négatifs : Tumeur solide : OR = 5.47 [2.16-14.1] ; maladies auto immunes (IMIDs): OR = 2.19 [1.05-4.6] et exposition prolongée aux corticoïdes OR = 2.07 [1.03-4.31] étaient indépendamment associés à la mortalité à J90.

- La corticothérapie préalable était le seul immunosuppresseur associé à la mortalité à J90 avec OR = 1.67 [1.03-2.71] ; surtout pour des doses > à 10 mg par jour : OR = 1.80 [1.14-2.85].

- 79/87 patients ayant une maladie inflammatoire étaient sous corticoïdes (vs 54.3% dans le reste de la population), à des doses plus importantes (31.0 mg/j contre 19.5 mg/j dans le reste de la population)

- **90% des patients n'avaient pas de prophylaxie**

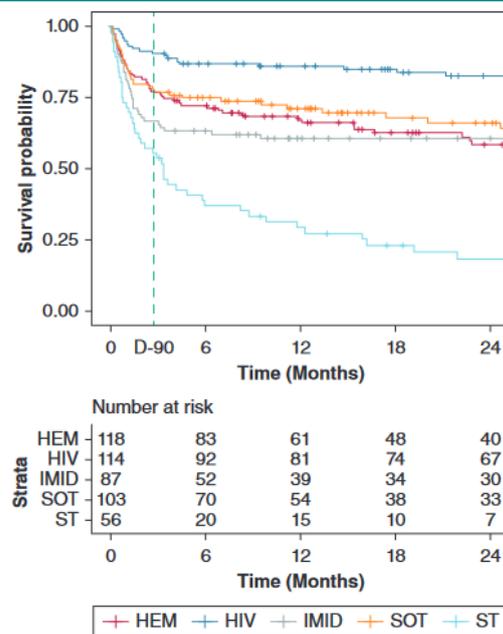


Figure 2 – Survival analysis according to the underlying cause of immunodeficiency. HEM = hematologic malignancies; IMID = immune-mediated inflammatory diseases; SOT = solid organ transplantation; ST = solid tumor.

### DISCUSSION – CONCLUSION

**Impact factor de Chest** : 10.6

Cohorte de 481 patients, qui identifie les sous-groupes de maladies inflammatoires / cancer solides / corticothérapies préalables prolongées comme des facteurs de risque de mortalité à court (J90) et moyen terme (suivi de 2 ans).

**Cette étude souligne** :

- La nécessité de prophylaxie dans ces populations à risque.

- Evoquer la PcP de manière plus précoce et traiter toute pneumopathie comme tel !

# CONSEILS DE LECTURE

- Prise de position de la [SPILF et de l'AEPEI](#) (Association pour l'Étude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse) concernant les recommandations 2023 de l'ESC pour le traitement et la prévention de l'endocardite infectieuse.



Infectious Diseases Now

Volume 55, Issue 1, February 2025, 105011



Guidelines

## Antibiotic therapy and prophylaxis of infective endocarditis – A SPILF-AEPEI position statement on the ESC 2023 guidelines

Vincent Le Moing <sup>a</sup>  , Éric Bonnet <sup>b</sup>, Vincent Cattoir <sup>c d e</sup>, Catherine Chirouze <sup>f</sup>, Laurène Deconinck <sup>g</sup>, Xavier Duval <sup>h</sup>, Bruno Hoen <sup>f</sup>, Nahéma Issa <sup>i</sup>, Raphaël Lecomte <sup>j k</sup>, Pierre Tattevin <sup>l</sup>, Asmaa Tazi <sup>m n</sup>, François Vandenesch <sup>o p</sup>, Christophe Strady <sup>q</sup>

**Deadline de soumission abstract JNi : 10 février**



**JNi 2025 TOURS**  
26<sup>es</sup>  
et la région Centre - Val de Loire VINCI

**Journées Nationales d'infectiologie**  
du mercredi 11 juin 2025  
au vendredi 13 juin 2025

Journée Nationale de Formation  
des Paramédicaux en Infectiologie  
Jeudi 12 juin 2025