

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

1

résumé par Adrien Kircher

Inadequate imipenem dosing in patients with decreased kidney function: a global clinical pharmacokinetic study.

Truong et al., *CMI*, Septembre 2025**2**

résumé par Emma Hantute

Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia.

Polisky et al., *Nature Medicine*, Décembre 2025**3**

résumé par Felix Royet

Performance of molecular tests for diagnosis of bloodstream infections in the clinical setting: a systematic literature review and meta-analysis.

Wang et al., *CMI*, Mars 2025**4**

résumé par Paul-Albin Bertoye

Olorofim for the treatment of invasive fungal diseases in patients with few or no therapeutic options: a single-arm, open-label, phase 2b study.

Maertens et al., *Lancet Infectious disease*, Novembre 2025

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

CONTEXTE

L'optimisation PK/PD des antibiotiques est essentielle pour la prise en soin des patients en soins critiques. L'IMIPENEME est un antibiotique temps dépendant, dont l'élimination est rénale. On vise généralement 100% du temps passé à des concentrations supérieures à la CMI du germe ciblé (voire 4 fois la CMI du germe pour limiter l'émergence de résistance). Des adaptations de posologie sont proposées en cas d'insuffisance rénale, mais peu de données sont disponibles sur la probabilité d'atteindre les cibles PK/PD dans ces situations.

OBJECTIF

Évaluer si les schémas posologiques recommandés chez l'insuffisant rénal atteignent les cibles PK/PD pour l'IMIPENEME avec comme modèle bactérien *P. aeruginosa*

MÉTHODE

Il s'agit d'une **étude pharmacocinétique rétrospective** reprenant des données issues de 4 études prospectives (2 cohortes suisses, une étude tchèque et une cohorte vietnamienne) et portant sur des patients traités par IMIPENEME pour une infection à *P. aeruginosa*. Les patients sous épuration extra-rénale et sous ECMO sont exclus. Le modèle pharmacocinétique de population est construit sur les 2 premières bases, avec validation externe sur les 2 dernières bases. Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour estimer la probabilité d'atteindre 40 % fT > CMI et 100 % fT > CMI (pour des CMI entre 0,125 mg/L et 32 mg/L) selon le protocole d'adaptation classique des antibiotiques au DFG, et selon la durée de perfusion (30 minutes ou 3 heures).

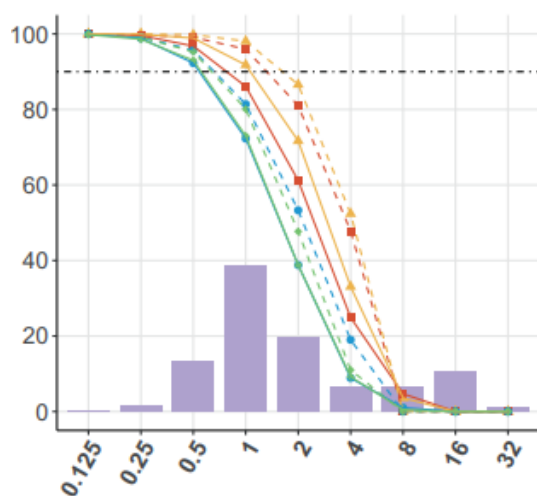


Fig 3 : Pourcentage de patients atteignant plus de 100% du temps > CMI, en fonction de la CMI de *P. aeruginosa*

Rouge DFG > 90 **Bleu** DFG 60-90,
Orange DFG 30-60 **Vert** DFG 15-30
Trait plein (30 min)
Trait pointillé (3 heures)

RÉSULTATS

- 151 patients sont inclus dans les deux premières bases de données (utilisés pour la création du modèle pharmacocinétique), dont la moitié sont hospitalisés en soins critiques. Une altération de la fonction rénale (DFG < 90 ml/min) est présente chez 46% des patients. Le type d'infection le plus fréquent est la pneumopathie.
- Bonne concordance avec les données de validation externe
- **Pour une cible 40 % fT > CMI :** les schémas de posologies sont adéquats avec une bonne probabilité (> 90%) d'atteindre la cible pour une CMI à 2 mg/L. En revanche pour une CMI à 4 mg/L (correspondant au *breakpoint*), tous les schémas n'atteignent pas une probabilité d'atteindre la cible.
- **Pour une cible 100 % fT > CMI,** les schémas standard sont inadéquats pour les CMI élevées (supérieures ou égale à 2 mg/L) avec une probabilité d'atteindre la cible insuffisante (**fig 3**).
- A noter tout de même des meilleurs résultats des perfusions prolongées (3h) par rapport aux perfusions courtes (30 min).
- Pas de différence des résultats en faisant varier le taux de liaison aux protéines de 20% à 10% (analyse de sensibilité).

DISCUSSION – CONCLUSION

Dans cette étude de pharmacocinétique portant sur des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, **les posologies recommandées d'IMIPENEME** (adaptées à la fonction rénale), **ne permettent généralement pas d'obtenir une concentration supérieure à la CMI**, notamment pour les CMI élevées (supérieures ou égale à 2). **Des doses plus élevées d'IMIPENEME, associées à des dosages réguliers, pourraient améliorer les paramètres PK/PD** de cet antibiotique sans surrisque majeur de toxicité. Ces données théoriques devront toutefois être confirmées dans des études cliniques prospectives, portant sur des critères durs tels que la mortalité.

Varicella-zoster virus reactivation and the risk of dementia

Received: 6 March 2025

Accepted: 18 August 2025

Published online: 6 October 2025

CONTEXTE

Les troubles neurocognitifs (TNC) représentent un enjeu majeur de santé publique. L'identification de facteurs de risque modifiables est donc essentielle. Des études suggèrent une association entre la réactivation du Varicella-zoster virus (VZV) et un risque accru de TNC, mais les mécanismes sous-jacents restent incertains.

OBJECTIF

Évaluer l'association — et la plausibilité d'un lien causal — entre la réactivation du VZV et le développement de TNC, notamment en analysant l'impact de la vaccination anti-zona sur le risque de TNC.

MÉTHODE

Étude rétrospective multicentrique de vie réelle utilisant une base de données américaine de dossiers médicaux (>100 millions de patients) entre 2007 et 2023. Pour rechercher une association entre le risque de TNC engendré par la réactivation du VZV, les auteurs testent 5 hypothèses :

1. La **relation dose effet** : risque accru de TNC en cas de réactivation multiple vs. une seule récurrence de zona
 2. La **réversibilité** : risque de TNC diminué par le vaccin zona (vivant-ZVL Zostavax et recombiné-RZV Shingrix)
 3. La **réversibilité en dose effet** : risque d'autant plus diminué par une bonne protection vaccinale (2 doses vs. 1)
 4. Le **gradient temporel** : évolution sur 15 ans post vaccination du niveau de réactivation vs. du risque de TNC
 5. La **cohérence interne** : risque plus diminué pour les sujets à risque de réactivation (femmes et sujets âgés)
- Les cohortes sont appariées en 1:1 par score de propension (>390 covariables). Les analyses reposent sur des modèles de survies.

RÉSULTATS

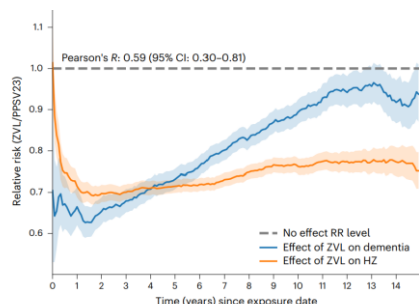


Fig. 4 | Correlation between the waning effects of the ZVL immunization on HZ and the risk of dementia.

Les 5 hypothèses vont dans le sens d'une association entre la réactivation du VZV et le risque de développement d'un TNC. (95% CI)

1. Augmentation du risque de 7-9% à 3-9 ans avec plusieurs vs 1 récurrence
2. Diminution de 33% (30-35) par ZVL et 27% (20-34) par 2 doses RZV à 3 ans
3. 2 doses de RZV mieux que ZVL (risque diminué de 18% à 5 ans) et mieux qu'1 dose de RZV (risque diminué de 19% à 5 ans).
4. Effet de la vaccination par ZVL sur 15 ans : stable pour la réactivation et temporaire pour le risque de TNC avec un effet qui s'amointrait (**fig.4**)
5. Diminution plus marquée du risque de TNC par le vaccin RZV (2 doses) chez les femmes surtout si âgées (plus de 80 ans).

DISCUSSION – CONCLUSION

La réactivation du VZV est associée à une augmentation significative du risque de TNC, tandis que la vaccination anti-zona est associée à un ralentissement significatif de ce risque, avec un effet dose (pour le RZV). Le bénéfice sur le risque de TNC semble s'atténuer dans le temps pour le ZVL (non testé pour RZV en raison d'un vaccin trop récent).

Points forts : très large cohorte (>100 millions), ajustement sur ~400 covariables, comparateur actif, cohérence des résultats selon plusieurs critères de plausibilité causale.

Limites : étude observationnelle ne permettant pas d'affirmer la causalité, risque de confusion résiduelle (facteurs génétiques, réserve cognitive), données avec possible problèmes de classification. Enfin, le suivi est encore limité pour le vaccin recombinant.

Ces résultats suggèrent que la prévention des réactivations du VZV pourrait représenter un levier modifiable dans la réduction du risque de démence, nécessitant confirmation par des études prospectives dédiées.

Performance of molecular tests for diagnosis of bloodstream infections in the clinical setting: a systematic literature review and meta-analysis

Yu Wang¹, Kristina Lindsley¹, Tammy C. Bleak², Sarah Giudice², Jennifer Uyei¹, Yifan Gu¹, Yi Wang¹, Tristan T. Timbrook^{2,3}, Joan-Miquel Balada-Llasat^{4,*}

CONTEXTE

Même si la culture reste le gold standard pour le diagnostic d'une infection bactérienne ou fongique, **l'utilisation des PCR sur les hémocultures positives permet de réduire le délai d'identification des pathogènes et de détection des résistances**. Certaines études suggèrent même une réduction de la durée d'hospitalisation et de la mortalité avec l'utilisation de la biologie moléculaire dans ce contexte. Il existe cependant peu de données en vie réelle sur les performances diagnostiques de ces tests PCR.

OBJECTIF

Evaluer la **précision diagnostique** (sensibilité, spécificité, VPP et VPN) **des tests moléculaires** en comparaison aux tests de référence (identification phénotypique basée sur la culture) pour la **détection de pathogènes** (bactéries gram positif [GP], bactéries gram négatif [GN], levures) et de la **résistance aux antimicrobiens** dans les hémocultures positives.

MÉTHODE

Revue systématique de la littérature et méta-analyse de données publiées de 2013 à octobre 2023.

Inclusion des études comparant la biologie moléculaire avec les tests standards sur des hémocultures positives, dans un contexte clinique. Calcul des VP (vrais positifs), FN (faux négatifs), FP (faux positifs), VN (vrais négatifs), Se (sensibilité), Sp (spécificité), VPP (valeur prédictive positive) et VPN (valeur prédictive négative) des tests réalisés. Calcul des courbes SROC.

RÉSULTATS

- Sur 2805 études screenées, **74 ont été analysées** (dont 30 en Amérique du Nord, 21 en Europe, 15 en Asie de l'Est). Au total **24590 échantillons** (PCR panel multiple ou PCR ciblée) ont été inclus dans l'étude.
- En comparaison à la culture, l'étude retrouve des **très bonnes performances diagnostiques** des tests moléculaires pour l'identification des GN (43 études), des GP (38 études), des levures (24 études) avec une sensibilité respectivement de 96%, 95% et 94% et une VPP de 100%, 100% et 99%. On note toutefois une moins bonne VPP pour la détection de *Bacteroides fragilis* (88%) et *Neisseria meningitidis* (88%).
- Pour la détection des GP et des GN, une analyse en sous-groupe est réalisée en fonction de la réalisation de panels multiples ou de tests ciblés, ne retrouvant pas de différence majeure en termes de sensibilité.
- Concernant l'analyse de la résistance, l'étude retrouve également des bonnes performances diagnostiques des tests moléculaires, avec une sensibilité de 92% et spécificité de 100% pour la résistance des GN (sur 35 études), et une sensibilité de 100% et spécificité de 100% pour la résistance des GP (sur 39 études).
- On note une **mauvaise sensibilité pour les carbapénémases IMP (62%) et VIM (70%)** avec cependant peu d'études (4) incluant ces recherches de résistance. Après analyse plus poussée, les faux négatifs étaient en lien avec une mauvaise détection des carbapénémases chez *Pseudomonas aeruginosa*.
- La détection des gènes de résistances pour les GN et les GP était comparable selon les régions du globe mis à part une moins bonne sensibilité pour la recherche d'OXA (Se = 64% sur 4 études) en Europe, et la recherche de KPC (Se = 60% sur 3 études) en Amérique du Nord.

DISCUSSION – CONCLUSION

Cette étude suggère de **bonnes performances diagnostiques** des PCR utilisées dans le contexte d'hémocultures positives, à la fois en termes de **détection de pathogènes** (GN, GP et levures) et de **détection des principales résistances** (BLSE de type CTX-M et carbapénémases pour les GN, résistance à la méticilline et à la vancomycine pour les GP). Au vu des VPN et VPP élevées, celles-ci pourraient aider le clinicien à incrémenter/décrocher l'antibiothérapie plus rapidement. Il faut souligner la mauvaise détection des carbapénémases chez *P. aeruginosa* dans cette étude. Force de cette étude en vie réelle : plusieurs types de kits commerciaux de PCR ont été inclus, dans des régions du monde avec des contextes d'antibiorésistance différents.

Olorofim for the treatment of invasive fungal diseases in patients with few or no therapeutic options: a single-arm, open-label, phase 2b study

THE LANCET Infectious Diseases

Johan A Maertens, George R Thompson III, Andrey Svec, Fariba M Danovan, Sarah P Hammond, Anke H W Bruns, Galla Rahau, Shmuel Shoham, Royce Johnson, Bart Rijnders, Joanna Schaerms, Martin Hoernig, C Orla Keane, Sanjay R Mehta, Christopher H Heath, Philipp Kohler, David L Patterson, Monica A Sloan, Jous Fortin, M Heng Nguyen, Thomas F Patterson, Olga Uspenskiy, Frank L Van de Vliet, Paul E Verweij, Michael Asous, Aspinia Georgala, Barbara D Alexander, Methee Chayakulkeeree, Varun Mehra, Maria H Miceli, Monica K Sikka, Amparo Solé, Thomas J Walsh, Jose Maria Aguado, Steven M Holland, Mohamed Mousa, Rina Rautema-Richardson, Rohit Bazzz, Stefan Schwartz, Stephen R Walsh, Markus Plate, Dana Yehoudi-Ofir, Roger J Brüggemann, Oliver A Cornely, Luis Ostrosky-Zeichner, Jose A Vazquez, P Lewis White, Karen Cornelissen, Geoffrey G Ross, Lesley Fitts, Aaron Dane, Daniela Zinz, John H Rex, Sharon C-A Chen

CONTEXTE

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections à haute mortalité et morbidité, survenant le plus souvent chez des patients très immunodéprimés. Les antifongiques utilisables sont bien souvent limités, avec des germes parfois résistants à la majorité voire à l'ensemble des molécules disponibles. De nouvelles classes thérapeutiques telles que les orotomides (dont l'olorofim) pourraient apporter un bénéfice dans ces infections en échec de traitement médical.

OBJECTIF

Évaluation de l'efficacité, tolérance, sécurité d'emploi et pharmacocinétique de l'olorofim per os chez des patients atteints par des IFI avec peu ou pas d'option thérapeutique.

MÉTHODE

- Essai clinique de phase 2b, un seul bras, en ouvert
- Multicentrique: 22 sites répartis dans 11 pays et 5 continents
- Entre juin 2018 et septembre 2022
- Inclusion de patients ≥ 16 ans ayant une **IFI prouvée à germe olorofim-S** ou une **aspergillose pulmonaire invasive probable** (selon les critères EORTC-MSG) avec une **résistance au traitement antifongique prouvée ou prédite**, une **absence d'amélioration après 7 jours de traitement antifongique**, une **impossibilité d'atteindre les concentrations thérapeutiques plasmatiques** et/ou des **interactions médicamenteuses limitantes**
- Administration initiale d'olorofim à posologie de 180-300mg J1 puis 120-240mg/jour à partir de J2
- Simplification du schéma à partir du patient 59: **150mg 2x/jour J1 puis 90mg 2x/jour à partir de J2**

RÉSULTATS

- 202 patients traités par olorofim dont 156 traités 42 jours ou plus pour IFI documentée à: *Aspergillus* spp. (50%), une *Coccidioides* spp. (20%), *Lomentospora prolificans* (13%), *Scedosporium* spp. (11%) ou une autre IFI (6%)

Efficacité

- **Amélioration clinico-radiologique constatée chez 28,7% des patients à J42 et une amélioration clinique uniquement chez 59,9% des patients**; une stabilité clinico-radiologique de l'IFI chez 46,5% des patients
- 11,9% de décès, principalement chez des patients atteints par *Aspergillus* spp. (86% des décès) et qui n'étaient pas attribuables à l'olorofim

Tolérance & sécurité d'emploi

- El le plus fréquemment rapporté: **infections** (63%) chez des patients antérieurement immunodéprimés (71%)
- El digestifs fréquents: **diarrhées** (16%), **vomissements** (16%), **nausées** (13%)
- Perturbations biologiques: **cytolyse hépatique** (22%) attribuable à l'olorofim chez 10% des patients et **nécessitant une baisse de dose (7%) ou un arrêt du traitement (3%)**

Pharmacocinétique

- Atteinte des concentrations plasmatiques cible chez 99% des patients
- Nécessité d'adaptation de dose pour les patients traités par ciclosporine ($\downarrow$ 50%) et tacrolimus ($\downarrow$ 29%)

DISCUSSION – CONCLUSION

L'olorofim permettait une amélioration clinico-radiologique d'une IFI sans option thérapeutique chez 28,7% des patients ou une stabilité de l'infection fongique invasive dans 46,5% des cas dans cette cohorte multicentrique de 202 patients après 42 jours de traitement. La durée de 42 jours est probablement précoce dans le contexte du traitement d'une IFI, nécessitant souvent des durées de traitement très prolongées de plusieurs mois voire plusieurs années.

L'évaluation de la mortalité (11,9%) doit également être précautionneuse au vu de la mortalité des pathologies (notamment hématologiques ou oncologiques) associées, et de la mortalité des IFI en l'absence de traitement.

Le profil de toxicité et de tolérance était satisfaisant, principalement représenté par des EI digestifs mineurs à modérés, bien qu'un signal de toxicité hépatique conduisant à une baisse ou un arrêt du traitement dans 10% des cas ait été détecté dans cette étude. Les interactions médicamenteuses ne semblaient pas majeures. A noter, dans un autre article publié ultérieurement (Thompson III et al., Clin Microbiol Infect, Dec 2025), description d'une aggravation paradoxale de l'infection fongique chez 6 patients de la même cohorte.

- **Au total, l'olorofim représente une perspective intéressante dans la prise en charge d'IFI en échec de traitement, et nécessite des études de plus grande ampleur et de durée prolongée afin de mieux caractériser son efficacité.**

CONSEIL DE LECTURE

- Étude rétrospective qui évalue et compare la perte de l'immunité vaccinale anti-VHB (Ac anti-HBs < 10 UI/l) chez les PVVIH en fonction du taux initial d'Ac anti-HBs

Hepatitis B Surface Antibody Clearance After Vaccination in People With HIV

Ursenbach et al., *Open Forum Infectious Dis*, Janvier 2026