VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE DU RéJIF

N° 77 — SEPTEMBRE 2026

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

1

résumé par Léo Lequette

Olorofim in Treatment of Patients With Poorly Controlled Disseminated Coccidioidomycosis

Donovan et al., *Ann. of Internal Medicine*, Juillet 2026

2

résumé par Justine Droz

Maribavir for clinically significant cytomegalovirus infection in haematopoietic cell transplant recipients in Europe

A. Paviglianiti et al., *Lancet Infect Dis*, Sept 2026

3

résumé par William Lechelle

Time to effective antibiotic therapy and clinical outcomes in bloodstream infections with ESBL-producing enterobacterales

T. Sahlström Månsson et al., *Open Forum Infectious Diseases*, Sept 2026

4

résumé par Fabien Bertona

Response-tailored or standard-duration antibiotic treatment for infective endocarditis

H. Bundgaard et al., *NEJM*, Août 2026

Annals of Internal Medicine®

Olorofim in Treatment of Patients With Poorly Controlled Disseminated Coccidioidomycosis

A Single-Group, Open-Label, Phase 2b, Multicenter Study

Fariba M. Donovan, MD, PhD; Royce H. Johnson, MD; Thomas F. Patterson, MD; Martin Hoenigl, MD; Andrej Spec, MD; Monica K. Sikka, MD; Steven M. Holland, MD; Shmuel Shoham, MD; Joanna M. Schaenman, MD; Sanjay R. Mehta, MD; Rasha A. Kuran, MD; John N. Galgiani, MD; Mark Bresnik, MD; John H. Rex, MD; and George R. Thompson 3rd, MD

CONTEXTE

- **Coccidioïdomycose** : infection fongique invasive prédominante au Sud-Ouest des USA, Mexique, Amérique centrale et du Sud. Environ 1% des cas de Coccidioïdomycose symptomatiques évoluent vers une pneumopathie chronique ou une **coccidioïdomycose disséminée** (CD) (= extra thoracique +/- atteinte du SNC) = souvent mortelle sans traitement avec nécessité d'un traitement à vie.
- Options thérapeutiques actuelles : Amphotéricine B (néphrotox) ou antifongiques azolés (tolérance variable, interactions).
- **Olorofim** = orotomide : actif in vitro contre nombreux filamenteux et dimorphiques en inhibant sélectivement la dihydroorotate déshydrogénase fongique, bloquant la biosynthèse des pyrimidines.

OBJECTIF

Évaluer l'efficacité et les effets indésirables de l'olorofim chez des patients atteints de CD

MÉTHODE

Etude de phase 2b, multicentrique, ouverte, sans groupe contrôle dans 10 hôpitaux américains (2019 - 2022)
Inclusion : ≥ 16 ans, interactions, intolérances, absence d'amélioration sous antifongiques ou absence d'alternative thérapeutique. Critères MSG-EORTC de maladie prouvée
Exclusion : grossesse, allaitement, VIH non contrôlé, dysfonction hépatique (Bilirubine > 2N, ASAT/ALAT > 3N, cirrhose connue ou insuffisance hépatique chronique, QTc > 500 ms à l'inclusion, utilisation concomitante d'inhibiteurs de la dihydroorotate déshydrogénase humaine (tériflunomide ou léflunomide).
Intervention : Phase traitement principale (MTP) 84 jours +/- traitement prolongé (ETP) ≥ de 90 jours.
Posologies selon données et TDM 4 premiers patients: 1 DDC 150 mg/12h J1 puis 90 mg/12h.
Réponse globale = clinique + radiologique + mycologique => *Succès complet/partiel* = amélioration dans les 3; *Echec* = maladie stable (Ø d'amélioration ≥ 1 composante), progression (aggravation d'une composante), décès toute cause.
Réponse clinique J42 et J84: *Complète* = résolution de tous les symptômes cliniques et signes physiques de CD. *Partielle* = amélioration de certains, pas d'aggravation, pas de nouveaux symptômes.
Etude principale:
- CJP = réponse globale J42 ; **CJS** = réponse globale et mortalité toutes causes à J42 et J84.
EI = dès 1ère dose et jusqu'à 4 semaines après la dernière dose (CTCAE).
Rôle financement : financée par F2G, Ltd. En collaboration avec les auteurs : conception de l'étude, au recueil, à l'analyse et à l'interprétation des données + rédaction et à la révision du manuscrit

RÉSULTATS

Population : 41 patients (dont 38/41 inclus dans ETP) / âge médian 45 ans / Hommes 81% / délai moyen diagnostic/traitement : 939 j / Nb moyen AF antérieurs : 3,5 / durée AF antérieure : 47 jours à 9 ans / Echec de traitement disponible 82,9% / ID : 2 patients : VIH contrôlé et LAM 3
Absence d'alternative thérapeutique: Echec 82,9% / Suspicion de résistance 4,9% / Intolérance 9,8% / Autre : 2,4%
Durée moyenne Olorofim: 382 j, donné en combinaison avec autre AF dans 82,9%

RÉSULTATS (suite)

Primary site of symptomatic infection, *n (%)*	
CNS	30 (73.2)
With devices	13/30 (43.3)
Without devices	17/30 (56.6)
Non-CNS	11 (26.8)
Pulmonary/pleural cavity	1/11 (9.1)
Bone/soft tissue	8/11 (72.7)
Joint (knee)	1/11 (9.1)
Abdomen (peritonitis)	1/11 (9.1)

CJP/CJS: Réponse globale 0% non interprétable car en lien avec sérologie qui reste positive (critère mycologique)

	MTP (n=41)		ETP	
	J42	J84	J180 (n=38)	Dernière visite (n=39)
Réponse clinique complète ou partielle	75,6%	73,2%	68,4%	61,5%: • non SNC : 80%, • SNC sans dispositif : 64,7% • SNC avec dispositif : 41,7%
Mortalité cumulée				4/41: • 1 cancer colique M+ • 3 CD
EI				• Hépatobiliaire: 22% • Gastrointestinal 51,2% • Musculosquelettique 34,1%

DISCUSSION – CONCLUSION

Evaluation de l'efficacité trop précoce sous-estime l'effet thérapeutique notamment car sérologie peut rester positive des années (durée moyenne pour diviser le titre par 4: 1000 j, McHardy et. al).
Chez des patients avec une maladie réfractaire, la stabilité clinique est probablement à considérer plutôt comme un succès.
Comme attendu: présence de matériel = FdR d'échec
Patients traités par azolé concomitant : réponse complète ou partielle J42: 86,7 % et J84: 76,7 % VS sans azolé J42: 45,5 % et J84: 54,5 % (/!\ échantillons petites tailles et IC se chevauchent).
Monothérapie Olorofim : 5/7 réponse favorable, 1 échec avec aggravation symptômes et 1 décès.
Globalement comparaison similaire aux études avec azolés avec plus de patients réfractaires et atteintes du SNC ici.
EI hépatobiliaires: tous ≤ 3 mois, PeC diminution posologie ou arrêt du traitement, résolutifs
Etude ouverte multicentrique = étape nécessaire pour posologie, interactions, surveillance EI hépatiques.
L'Olorofim semble présenter un intérêt en traitement de recours chez les patients avec une maladie réfractaire et sans option thérapeutique. Ces données devront être complétées par de futures études.

THE LANCET
Infectious Diseases

Maribavir for clinically significant cytomegalovirus infection in haematopoietic cell transplant recipients in Europe: a real-world multicentre retrospective registry study

*Annalisa Paviglianiti, Per Ljungman, Rafael de la Camara, Gloria Tridello, Juana Schwartz, Nina Knelange, Arancha Bermudez Rodriguez, María Suárez-Lledó, Johan Maertens, Maria Stamouli, Francis Ayuk, Candela Ceballos, Maria Huguet, Felipe Peña Muñoz, Pablo Granados, Alienor Xhaard, Jurgen Kuball, Chiara Nozzoli, Jan Styczynski, Dina Averbuch, on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT**

CONTEXTE

L'infection à cytomégalovirus (CMV) après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT) cause une mortalité et une morbidité importantes. Face aux toxicités des traitements conventionnels, le maribavir offre une alternative pour traiter les formes réfractaires ou résistantes.

OBJECTIF

Evaluer l'efficacité en vie réelle du maribavir dans le traitement des infections ou de la maladie à CMV chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques en Europe.

MÉTHODE

Cette **étude rétrospective multicentrique** réunit 118 patients allogreffés (dont 9 enfants) suivis dans 37 centres répartis dans 15 pays européens. Elle évalue 126 cures de maribavir administrées pour une infection ou maladie à CMV cliniquement significative, depuis l'approbation du médicament par l'EMA en novembre 2022, avec un suivi d'au moins 12 semaines.

Le critère principal évaluait **la réponse au maribavir à 12 semaines** (définie par la résolution du CMV ou l'échec thérapeutique), tandis que les critères secondaires analysaient le maintien de la clairance virale jusqu'à 12 semaines, les motifs d'interruption du traitement, la survie globale et la mortalité non liée à la récidive à 12 semaines.

L'analyse des réponses virologiques a été effectuée au niveau de chaque cure de maribavir, alors que la survie globale (méthode de Kaplan-Meier) et la mortalité non liée à la récidive (incidence cumulée) ont été analysées au niveau des patients à l'aide du logiciel R Studio.

RÉSULTATS

Administré majoritairement en 2e ou 3e ligne de traitement (80 % des cures, 101/126), le maribavir a permis d'obtenir la résolution de l'infection à CMV dans **81 %** des cures préemptifs (88/109), avec seulement **5 %** de progression vers une atteinte d'organe sous traitement. Pour la maladie à CMV déclarée, la résolution a été atteinte dans **71 %** des cures (12/17).

À 12 semaines, la **survie globale** s'élevait à **82 %** et la **mortalité non liée à la récidive** à **15 %**, tandis que les interruptions de traitement dues à des effets indésirables demeuraient très rares (**2 %**, 2/126).

Chez les 9 enfants inclus (10 cures), la résolution du CMV a été observée dans 5 des 8 cures préemptives et 1 de 2 cures pour maladie déclarée. Enfin, parmi les cas d'échec ou de rebond viral testés pour la résistance, une mutation du gène *UL97* a été identifiée dans 2 cas.

DISCUSSION – CONCLUSION

Cette étude confirme en « vie réelle » que le MARIBAVIR constitue une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour la prise en charge de l'infection et de la maladie à CMV chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En accord avec l'essai de phase 3 SOLSTICE, cette étude apporte une valeur ajoutée majeure en évaluant le maribavir exclusivement chez des allogreffés à très haut risque, administré majoritairement en 2e ou 3e ligne de traitement.

Malgré son design rétrospectif et un faible effectif pédiatrique, l'étude souligne l'intérêt du maribavir dès la première ligne préemptive et le confirme comme une alternative précieuse en cas de résistance, d'échec ou de toxicité des antiviraux classiques. Les auteurs recommandent de généraliser les tests de résistance génotypique et de mener des études prospectives, particulièrement chez l'enfant.

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Time to Effective Antibiotic Therapy and Clinical Outcomes in Bloodstream Infections with ESBL-Producing Enterobacterales: A Retrospective Multicenter Cohort Study

Thomas Sahlström Månsson[1,3], Alice Askemyr[2,4], Lisa Mellhammar[2,5*]

CONTEXTE

Les bactériémies à entérobactéries productrices de BLSE exposent fréquemment à une antibiothérapie probabiliste initialement inactive. L'impact clinique réel d'un retard d'antibiothérapie efficace reste toutefois incertain, notamment dans les contextes où la prévalence des BLSE est faible.

OBJECTIF

Évaluer l'association entre le délai d'administration d'une antibiothérapie efficace et la mortalité à 30 jours chez les patients présentant une bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE.

MÉTHODE

Étude rétrospective multicentrique menée dans le sud de la Suède entre 2013 et 2022.
644 patients avec bactériémie à entérobactéries productrices de BLSE ont été inclus.
Deux groupes selon le traitement reçu dans les 24 premières heures suivant le prélèvement des hémocultures :

- **ATB probabiliste efficace ≤ 24 h**
- **ATB probabiliste inefficace > 24 h**

Une antibiothérapie était considérée comme efficace si la molécule était active *in vitro* et administrée par voie IV à dose appropriée.
Critère principal : mortalité à J30.
Critères secondaires : admission en réanimation et durée d'hospitalisation

RÉSULTATS

289/644 patients (44,9 %) ont reçu **une antibiothérapie probabiliste inefficace** durant les premières 24 h.
L'antibiothérapie probabiliste inefficace n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité à J30 :

- Analyse univariée : **HR 0,66** ; p=0,15
- Analyse multivariée : **HR 0,64** ; p=0,13

L'association avec l'admission en réanimation disparaissait après ajustement sur la gravité et les comorbidités.
De même, aucune association significative n'était retrouvée avec une durée d'hospitalisation prolongée

- Analyse multivariée : sHR 1,11 ; p=0,20

DISCUSSION – CONCLUSION

Dans cette cohorte de bactériémies à entérobactéries productrices de BLSE, une antibiothérapie probabiliste initialement inefficace n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité à 30 jours.
Ces résultats suggèrent qu'une couverture probabiliste systématique par carbapénème pourrait ne pas être nécessaire chez tous les patients à risque de BLSE, particulièrement dans les contextes de faible prévalence.
Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans le sud de la Suède, et ces résultats nécessitent une confirmation prospective avant de modifier les stratégies probabilistes.

Response-Tailored or Standard-Duration Antibiotic Treatment for Infective Endocarditis

Authors: Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc., Mia Pries-Heje, M.D., Ph.D., Julie Hjulmand, M.D. , Rasmus Hasselbalch, M.D., Ph.D., Peter Godsk Jørgensen, M.D., Ph.D., Søren Fanø, M.D., Ph.D., Nana Køber, M.D., Ph.D., +16 , for the POET II Investigators* Author Info & Affiliations

CONTEXTE

Les recommandations sur la PEC de l'endocardite infectieuse du cœur gauche préconisent 6 semaines d'ATB (recos d'expert). Une antibiothérapie plus courte s'est avérée efficace et sûre pour certaines infections, avec un impact socio-économique positif.
L'essai POET (2019) avait montré qu'un relai per os précoce était possible sur la base de critères mixtes.
L'étude POET II s'intéresse à raccourcir la durée totale d'ATB

Table I. Criteria for randomization

1. No further cardiac surgery planned during IE admission
2. Neutrophil leucocytes <10 * 10^9/L and less than 15% increment in 3 consecutive blood samples or neutrophil leucocytes <50% of the highest measured value; however, <13*10^9/L and less than 15% increment in 3 consecutive blood samples
3. CRP <40 mg/L and less than 15% increment in 3 consecutive blood samples or CRP <50% of the highest measured value; however, <40 mg/L
4. Procalcitonin <0.5 µg/L
5. Body temperature (morning) <38.0°C for 2 consecutive days
6. Transesophageal echocardiography within 96 h without signs of disease progression

OBJECTIF

Evaluer si une durée d'antibiothérapie adaptée aux critères cliniques de stabilisations (POET) permet de réduite la durée de traitement par rapport à la durée standard recommandé, sans compromettre la sécurité du patient.

MÉTHODE

Etude prospective, randomisée, internationale, initiée par les investigateurs, ouverte
Critères inclusions : ≥ 18 ans, endocardite infectieuse (valve native ou prothétique) du cœur gauche selon les critères de Dukes modifiés à *S. aureus* ou *E. faecalis* ou à *Streptococcus spp*.
Critères exclusions : Immunodéprimés, ATCD d'EI par le même pathogène dans les 6 mois précédents
Pré-randomisation : durée d'ATB de 2 à 4 semaines + critère de stabilisation clinique selon POET *(Table I)*
Randomisation 1:1 : - Traitement standard (selon ESC) : durée totale de 4 à 6 semaines d'ATB
- Traitement ajusté : arrêt de l'ATB
Relai per os autorisé selon les modalités de l'étude POET
Suivi après arrêt ATB : S1, 2, 4, 6, 8 et 10 puis 3 et 6 mois après.
Critères jugements principaux *(jusqu'à 6 mois post randomisation)* :
- Efficacité *(critère supériorité)*: Nombre de jours vivant sans ATB pour une EI ou une bactériémie
- Sécurité *(non-infériorité et composite)* : Décès toutes causes, chirurgie cardiaque imprévue, emboles symptomatiques
Critères jugements secondaires : Critères de sécurités isolés, récidive bactériémie ou EI au même pathogène

RÉSULTATS

508 randomisés (253 groupe standard VS 255). Absence de perdu de vue.
Caractéristiques : Age moyen 70 ans (75% d'H), 63,2% EI aortique et 26,4% PVE, 33,1% chirurgie cardiaque. 57% d'EI à *Streptococcus spp*, 24% à *S. aureus,* 18% *E. faecalis*. 63% de relai oral.
Critère d'efficacité : 183 jours vivants sans ATB (groupe ajusté) VS 169 (p<0,001), durée médiane d'ATB 26j vs 41j
Critère de sécurité : 8,2% groupe ajusté VS 10,7% (différence absolue -2,4%, p<0,001 pour la non-infériorité)
- Décès : 5,1% (ajusté) VS 4,3% (HR 1,18 ; IC 0,53-2,63)
- Chirurgie cardiaque imprévue : 2% VS 4% (HR 0,49 ; IC 0,17-1,45)
- Emboles symptomatiques : 2,4% VS 3,2% (HR 0,75 ; IC 0,26-2,15)

Si EI à *S. aureus* ou *Streptococcus spp* : critère de sécurité est en faveur du traitement ajusté
Si EI à *E. faecalis*, critère de sécurité en faveur du traitement standard
Récidive bactériémie/EI (3,3%) : 5,1% groupe ajusté VS 1,6% (HR 3,29 ; IC 1,07-10,11, p=0,04)
Plus de rechute pour les EI à *E. faecalis* et valve native. 94,1% des rechutes n'ont pas nécessité de chirurgie.

DISCUSSION – CONCLUSION

Une stratégie de traitement adaptée à la réponse clinique permet de réduire significativement la durée d'exposition aux antibiotiques sans augmenter le risque global de décès, chirurgie ou embolie. Cependant, le risque de rechute infectieuse est plus élevé. Les résultats sont particulièrement rassurants pour les infections à streptocoques et à *S. aureus*, mais restent incertains pour *E. faecalis*

CONSEILS DE LECTURE

- Recommandations IDSA/ESCMID 2026 sur les bactériémies à *S.aureus.* Remplacement de la classification « compliqué/non compliqué » par une stratification du risque.

IDSA/ESCMID 2026 Consensus statements on Staphylococcus aureus Bacteremia: Risk stratification diagnostic evaluation, and management of Adults and Children.

- Essai de non-infériorité sur 500 patients: ≤ 7jours d'antibiotiques contre ≥ 4 semaines après chirurgie avec antibiotiques locaux. Echec à 12 mois : 11% contre 14%. Effets indésirable 17% contre 45%.

Short or Long Antibiotic Regimens in Orthopedics
Martin McNally et al., *NEJM*, sep 2026