

RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1



VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE mise en ligne le 18 février 2021.

Il s'agit d'une sélection des quatre articles jugés les plus importants parmi les veilles bibliographiques du Réjif du quatrième trimestre 2020.

Article 1 (Veille Septembre 2020)

Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic multicentre randomized controlled trial

Coussement et al., *Clin Microbiol Infect*, Sept 2020

Résumé par **Coleen Beck**, Interne DES Infectiologie, Toulouse

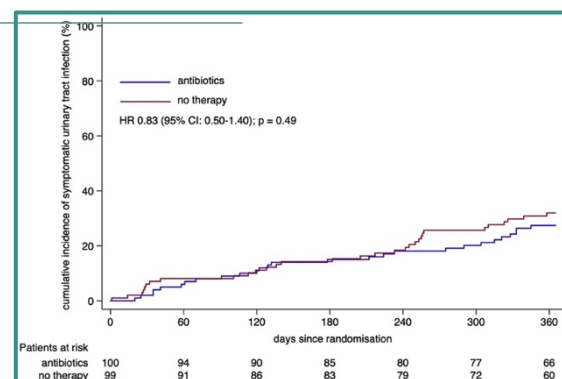
Contexte : Le dépistage et le traitement systématique des **bactériuries asymptomatiques (BA)** est une pratique fréquente dans le suivi des patients transplantés rénaux, justifiée le plus souvent par les conséquences péjoratives de la survenue d'infections urinaires (IU) sur le pronostic du greffon, et par le risque potentiel de pyélonéphrites dites « silencieuses » (qui résulteraient de la dénervation du greffon et de l'immunosuppression locale). Cependant, cette pratique est associée à une consommation importante d'antibiotiques (notamment de fluoroquinolones), et expose donc cette population de patients fragiles à l'émergence de germes résistants.

Méthodes : Il s'agit d'un **essai contrôlé randomisé ouvert multicentrique** (Franco-Belge). Les patients inclus étaient des patients transplantés rénaux présentant une BA mono-microbienne ($> 10^5$ UFC/mL) lors d'une consultation de suivi à plus de 2 mois post-greffe, à l'exclusion des patients sondés.

Les patients inclus étaient randomisés en deux groupes parallèles (stratification selon le sexe et l'âge [$<$ ou $>$ 50 ans]) :

- Groupe antibiothérapie : traitement de la BA initiale (et de tous les épisodes suivants éventuels) avec un antibiotique laissé au choix du praticien mais adapté à l'antibiogramme, pour une durée totale de 10 jours
- Groupe contrôle sans traitement de la BA, pour lequel une antibiothérapie était débutée uniquement en cas d'infection urinaire (IU).

L'ensemble des patients inclus bénéficiaient d'un suivi régulier après inclusion (M1, M2 puis tous les 2 mois jusqu'à M12), chaque visite de suivi comprenant un



questionnaire (symptômes cliniques, résultats biologiques) et un ECBU.

Le critère de jugement principal de l'étude était l'incidence des IU symptomatiques pendant les 12 mois de suivi, définie par l'association de

- Un ou plusieurs symptômes cliniques d'une des pathologies suivantes : cystite, prostatite, pyélonéphrite, bactériémie à point de départ urinaire
- Un ECBU positif en culture (bactériurie $\geq 10^4$ UFC/mL).

Résultats : **199 patients** ont été inclus dans l'étude, et randomisés dans le groupe antibiothérapie (N=100) ou le groupe contrôle (N=99) (population en ITT). Les caractéristiques démographiques et microbiologiques ne différaient pas entre les deux groupes à l'inclusion (âge moyen : 60 ans, sexe féminin : 75%, BA à *Escherichia coli* dans 65% des cas). Dans le groupe antibiothérapie, les antibiotiques les plus fréquemment prescrits étaient les fluoroquinolones (27%), les C2G ou C3G (26%),

l'amoxicilline (18%) et l'amoxicilline + acide clavulanique (17%)

98% des patients ont complété le suivi dont 19 (9.5%) ont eu une déviation protocolaire (population per-protocole : 179).

Durant la période de suivi, **l'incidence globale des IU était de 29.1%** (58/199) **sans différence statistiquement significative entre les deux groupes** en ITT (HR 0.83, IC95% : 0.50-1.40, $p=0.49$) et en per-protocole (HR 0.78, IC95% : 0.45-1.34, $p=0.36$).

Concernant les critères de jugement secondaires, le traitement systématique des BA était associé à :

- **Aucun impact sur les critères cliniques** (en particulier la survenue de pyélonéphrite), la mortalité, la fonction rénale à 1 an, ou la survenue d'un rejet de greffon
- Une exposition accrue aux antibiotiques (*médiane de 30 jours [20-41] vs 6 jours [0-15], $p < 0.001$*)
- Une **efficacité microbiologique** : ECBU de contrôle à M1 plus souvent stérile (*66% vs 29%, $p=0.008$*), réduction du nombre total d'épisodes de BA dans les 12 mois de suivi (*médiane 1[0-3] vs 3[1-6], $p < 0.001$*)
- **Une fréquence accrue de germe résistant** (aux fluoroquinolones, cotrimoxazole, ou C3G) isolé en cas de 2^{ème} épisode de BA (*13/72 soit 18% dans le groupe antibiothérapie vs 3/83 soit 4% dans le groupe contrôle, $p = 0.003$*)

Discussion : Cet essai démontre l'efficacité microbiologique et non clinique du traitement antibiotique systématique des BA, et ne met pas en évidence un bénéfice d'une telle stratégie sur la réduction de l'incidence des infections urinaires (en particulier les

pyélonéphrites aiguës), ni sur l'amélioration d'autres éléments pronostiques de la transplantation (survie globale, fonction du greffon, rejet). Ces résultats confirment les conclusions des dernières méta-analyses (basées sur des études à effectifs et méthodologie moins robustes), et sont en accord avec les dernières recommandations américaines (société de transplantation et IDSA). Cette étude présente cependant plusieurs limites :

- **Absence d'aveugle**, justifiée par les auteurs par le choix d'un essai au plus proche des conditions réelles de prise en charge.
- **Calcul des effectifs pour montrer une réduction importante de la BA**, n'excluant donc pas un effet modéré de l'antibiothérapie sur l'incidence des IU.
- **Délai post-transplantation élevé à l'inclusion** (> 2 ans en moyenne dans les deux groupes), ce qui rend les résultats non extrapolables aux IU précoces (période à laquelle leur incidence est la plus élevée du fait d'un degré d'immunosuppression élevé et à la présence fréquente de sondes vésicales ou urétérales).
- **Durée de traitement des BA élevée** (supérieure à celle des recommandations) pouvant favoriser la survenue de germes résistants lors du 2^{ème} épisode.

Conclusion : Chez le transplanté rénal à plus de 2 mois de la greffe, le dépistage et le traitement systématique des bactériuries asymptomatiques ne semble associé à une réduction de la survenue d'infections urinaires, mais favorise l'émergence de bactéries résistantes (à quand l'abandon des ECBU systématiques dans le suivi des transplantés rénaux ?)

Article 2 (Veille Septembre 2020)

Contact isolation versus standard precautions to decrease acquisition of extended spectrum β -lactamase producing Enterobacteriales in on critical care wards: a cluster randomized trial.

Maeschler et al., *Lancet Infect Dis*, May 2020

Résumé par **Olivia Cohen**, Interne DES Infectiologie, Toulouse

Contexte : Il est recommandé pour diminuer la diffusion intra-hospitalière des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (EBLSE), d'isoler les patients colonisés ou infectés en ajoutant aux précautions d'hygiène standards (PS) des précautions complémentaires type contact (PCC). En dehors des services de réanimation, les études de faible niveau de preuve menées jusque-là montrent des résultats contradictoires quant à l'efficacité de ces mesures, dont certaines ont par ailleurs des conséquences néfastes (augmentation charge de travail pour les équipes soignantes, coût, acceptation du patient, délai dans les examens complémentaires).

Objectif principal : Comparer l'efficacité des PS et des PCC sur l'incidence des colonisations/infections à EBLSE dans des services hospitaliers adultes hors réanimation.

Méthodes : Essai multicentrique randomisé ouvert pour les personnels et patients, en cluster avec cross-over, de 2014 à 2016

- **Randomisation à l'échelle du service** pour application des PS ou PCC pendant 12 mois
 - **Groupe PS** : Tous les patients en PS seules sauf si autre raison (SARM, BHR) pour application des PCC

- **Groupe PCC** : Mise en place de PCC si antécédent connu de colonisation/infection à EBLSE ou prélèvement positif à EBLSE pendant le séjour.
 - Période de wash-out d'un mois
 - Cross-over pour l'autre groupe pendant 12 mois.
- La bonne application des précautions d'hygiène était évaluée par des personnels de l'étude à intervalles réguliers. L'ensemble des patients bénéficiaient d'un dépistage EBLSE par écouvillon rectal à l'admission puis 1/semaine puis à la sortie (microbiologistes en aveugle)
- Critère de Jugement principal** : incidence de la colonisation/infection à EBLSE pour 1000 patients/jour à risque à l'échelle du service chez les patients hospitalisés plus d'une semaine. Les jours à risque étaient définis comme les jours entre le premier dépistage négatif et le premier positif ou le dernier négatif avant la sortie.

Résultats :

Population : 20 services (12 chirurgie, 8 médecine) dans 5 hôpitaux de 4 pays européens ont participé à l'étude. 11 368 patients ont été inclus dans l'analyse per protocole (séjour > 1 semaine et ≥ 2 dépistages EBLSE pendant séjour) dont 5 706 lors d'une période d'application des PC et 5 662 lors d'une période d'application des PS.

Évaluation du critère de jugement principal : l'incidence de la colonisation/infection à EBLSE pour 1000 patients/jour à risque était de 6.0 (IC95% 5.4-6.7) groupe PCC et 6.1 (5.1-6.7) groupe PS soit un risque relatif brut de 1.0 (IC95% 0.9-1.1).

Après ajustement sur la durée de séjour, le portage d'EBLSE à l'admission et le pourcentage de patients dépistés à l'admission, le risque relatif ajusté était de 0.99 (IC95% 0.99-1.22).

En analyse multivariée, le seul facteur de risque d'acquisition d'EBLSE était la prévalence de BLSE sur dépistage admission : risque relatif ajusté de 1.03 (IC95% 1.02.104).

Autres résultats

- Pas de différence entre PS et PCC dans analyses spécifiques par type d'Enterobactéries (*E. coli* et *K. pneumoniae*).
- Consommation antibiotique similaire dans les services entre les différentes périodes d'intervention.

Discussion : Il s'agit du premier essai randomisé en cluster avec cross-over comparant PS et PCC dans des services hors réanimations, avec une méthodologie robuste, un nombre important de patients inclus et une durée d'étude prolongée.

Certaines limites pouvant avoir joué en défaveur de l'efficacité des PCC peuvent être évoquées

- Proportion élevée de patients mis en chambre seule (50%) du fait de la configuration des services
- Délai entre dépistage rectal et rendu du résultat de 4 jours et donc application des PCC retardée
- Doute sur la bonne application des PCC malgré la surveillance

Cependant ces limites ne font que refléter les problématiques rencontrées dans la pratique courante.

Conclusion : Cette étude ne montre pas de bénéfice à l'utilisation des précautions complémentaires type contact par rapport aux précautions standards dans la prévention de l'acquisition d'EBLSE dans des services de médecine adulte hors réanimation.

Article 3 (Veille Octobre 2020)

HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer.

Lei et al., *New Eng J Med*, Oct 2020

Résumé par **Filip Laurentiu**, Interne DES Infectiologie, Montpellier

Contexte : Le vaccin quadrivalent HPV (couvrant les génotypes 6, 11, 16, 18) est un facteur protecteur contre l'infection à HPV, l'apparition des condylomes et des lésions cervicales de haut grade. Toutefois, les données sur la protection contre le cancer du col utérin manquent.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre la vaccination contre l'HPV et le risque de survenue d'un cancer invasif du col utérin, en utilisant les données du registre national suédois.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective basée sur les données du registre national suédois « Swedish Total Population Register », un registre volontaire mis en place en 2006. La Suède a mis en place de la vaccination généralisée contre le papillomavirus

avec le vaccin quadrivalent (schéma à trois doses) à partir de Mai 2007 chez les jeunes filles âgées de 13 à 17 ans (puis à partir de 10 ans en Mai 2012).

Les femmes âgées entre 10 et 30 ans vivant en Suède depuis au moins 2006, sans vaccination préalable contre l'HPV et sans antécédent de cancer cervical invasif ont été incluses. L'ensemble des participantes étaient suivies jusqu'au 31/12/2017 ou jusqu'à la date de survenue d'un des évènements suivants : diagnostic de cancer cervical invasif, émigration, décès, vaccination par vaccin bivalent anti-HPV (ET avoir atteint l'âge de 31 ans).

L'ensemble des vaccins HPV reçus par les patientes incluses et notifiées dans le registre national (ou un autre registre de suivi [« Prescribed Drug Register » ou « National Vaccination Register »]) ont été recueillies. Les

participantes étaient considérées comme vaccinées si elles avaient reçu au moins une dose de vaccin, la date de la 1^{ère} dose correspondant à la date index de la vaccination.

Résultats : 1.672.983 femmes âgées entre 10 et 30 ans ont été incluses dans l'étude, parmi lesquelles 527.871 ont été vaccinées (dont 438.939 soit 83.2% avant l'âge de 17 ans).

Au cours du suivi, un diagnostic de cancer du col utérin a été posé chez **538 femmes n'ayant pas reçues le vaccin contre 19 ayant reçues le vaccin quadrivalent**. Parmi les 19 cas de cancer chez les femmes vaccinées, seules 2 avaient reçu le vaccin avant l'âge de 17 ans. Cette réduction du risque était d'autant plus importante, après prise en compte d'une période tampon de 5 ans après le début de la vaccination visant à éliminer les potentiels cancers incidents à l'inclusion (8 cas versus 549).

Il existait donc une **réduction de 88% du risque de cancer cervical chez les femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans** versus les femmes non-vaccinées [IC_{95%} : 66% - 100%].

Les autres données d'analyse d'incidence du cancer du col utérin dans l'étude retrouvaient les résultats suivants :

- Augmentation rapide de à partir de 23 ans dans les 2 groupes (âge recommandé pour le début du dépistage du cancer du col utérin en Suède).
- Incidence cumulée plus élevée chez les femmes non-vaccinées (94 cas/100.000 personnes avant 30 ans) versus les femmes vaccinées (47 cas/100.000).
- Diminution de l'incidence cumulée si vaccination faite plus tôt : 54 cas/100.000 p personnes avant 30 ans si vaccin entre 17 – 30 ans contre 4 cas/100.000 si le vaccin était reçu avant 17 ans.

Discussion : Cette large étude de cohorte prospective démontre pour la première fois le bénéfice de la vaccination HPV sur la réduction significative du risque de cancer invasif du col utérin. Ce bénéfice est d'autant plus

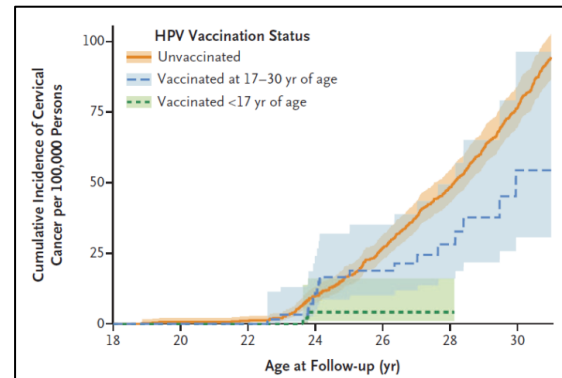


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

Age at follow-up is truncated in the graph because no cases of cervical cancer were observed in girls younger than 18 years of age.

important que la vaccination est précoce. Les auteurs suggèrent qu'une couverture vaccinale de la population supérieure à 50% pourrait protéger la population non-vaccinée par un effet d'immunité collective.

Cette étude présente quelques limites

- Biais de recrutement : les patientes incluses dans le registre et vaccinées pourraient correspondre aux personnes avec le meilleur suivi médical et en donc en meilleure santé
- Facteurs confondants potentiels liés au mode de vie non recueillis dans les registres.

Conclusion : La Vaccination HPV chez les jeunes femmes entre 10 et 30 ans est associée à une réduction significative du risque de cancer invasif du col utérin. Ces données valident la politique de vaccination généralisée mise en place en France, et qui recommande depuis 2020, la vaccination de tous les enfants quel que soit le sexe entre 11 et 13 ans par le vaccin GARDASIL 9 selon un schéma à deux doses (rattrapage jusqu'à 19 ans révolus selon un schéma à 3 doses).

Article 4 (Veille Décembre 2020)

Is Rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis: a multicenter retrospective study.

Le Bot et al., *Clin Infect Dis*, May 2020

Résumé par **Chemsa Le Cœur**, Interne DES Infectiologie, Tours

Contexte : Le profil des endocardites infectieuses (EI) change. Les staphylocoques en sont la première cause et les EI sur prothèse valvulaire sont plus fréquentes. Les recommandations européennes de traitement des EI préconisent d'adjoindre de la rifampicine en association au traitement habituel en cas de prothèse valvulaire. Aucun essai contrôlé randomisé n'appuie ces recommandations qui sont basées sur des données

expérimentales *in vitro*, en analogie avec les infections de prothèse ostéo-articulaire. Pourtant, la rifampicine est associée à de nombreux effets indésirables. Il est donc nécessaire d'en évaluer le bénéfice/risque dans cette indication.

Méthodes : Étude observationnelle rétrospective multicentrique (3 centres : Brest, Nantes et Rennes).

Inclusions de janvier 2000 à juin 2018 à Rennes et de janvier 2010 à juin 2018 à Brest et Nantes dont inclusion prospective pour Nantes à partir de janvier 2013

- Critères d'inclusion : EI possible ou certaine (selon les critères de Duke) à *Staphylococcus aureus* ou staphylocoque à coagulase négative (SCN), avec au moins une valve prothétique
- Critères d'exclusion : TAVI, remplacements de l'aorte ascendante et cardiopathies congénitales

Le critère de jugement principal était le décès, toutes causes confondues, durant l'année de suivi. Il a été mené une analyse multivariée incluant les facteurs cliniques pertinents associés au critère de jugement principal et les variables associées à la mortalité à un an dans la littérature déterminé *a priori*.

Résultats :

- **Population** : 180 EI à staphylocoque sur valve prothétique ont été inclus dont 149 certaines et 31 possibles, et 61.7% sur bioprothèse (73% d'hommes, âge moyen 70 ans ; 34% des patients traités par antivitamine K)
- Identification de *S. aureus* dans **114 cas (63%)** dont 17 SARM.
- Sur le plan thérapeutique : **101 (56%)** avaient reçu de la rifampicine et 28% ont eu une chirurgie valvulaire
 - Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes
 - Tendances : proportion de SARM plus importante dans le groupe rifampicine (22% VS 6%, p 0.04) ; chirurgie plus fréquente dans le groupe rifampicine (34% vs 21% ; p = 0,10).
- **Groupe rifampicine** (= au moins une dose) : initiation en médiane 7 jours après la première hémoculture

positive, durée médiane de traitement de 33 jours, dose médiane de 1200 mg/jour

- Arrêt pour effet indésirable chez 31 patients (31%) (pour toxicité hépatique chez 11)
- Pas de résistance à la rifampicine chez les 6 patients ayant rechuté.
- **Critères de jugement (tableau)** : mortalité à 1 an (35%) et taux de rechute (7%) similaires dans les 2 groupes
- Pas plus de saignement dans le groupe rifampicine mais tendance à des déséquilibres de l'INR plus fréquents
- Durée de séjour à l'hôpital significativement **plus longue** dans le groupe rifampicine.
- **Analyse multivariée** : 3 variables sont associées de façon indépendantes à la mortalité à 1 an : embolies cérébraux, endocardite certaine (Duke) et SARM mais pas l'usage de rifampicine.

Discussion : Malgré les recommandations, de nombreux patients sont traités sans rifampicine. Dans cette étude, cependant, **la mortalité et la rechute étaient comparables dans les 2 groupes**. Seule différence, la durée de séjour plus longue dans le groupe rifampicine qui peut s'expliquer en partie par les déséquilibres d'INR plus fréquents. Outre les potentiels biais d'indication, les auteurs reconnaissent plusieurs limites, dont le petit échantillon (possible sous-estimation de l'efficacité de la rifampicine) et la difficulté d'évaluer l'intérêt de la rifampicine sur les rechutes peu nombreuses (seulement 13).

Conclusion : Les EI à staphylocoque sur prothèse valvulaire peuvent être traitées raisonnablement sans rifampicine en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance. Un essai clinique serait souhaitable.

Table 2. Outcomes of 180 Episodes of Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis Treated With or Without Rifampin

Variable	Total (n = 180)	Rifampin-based Combination (n = 101)	No Rifampin (n = 79)	Odds Ratio (95% CI)	PValue
Mortality					
In-hospital mortality	42 (23.6)	26 (25.7)	16 (20.3)	1.4 (.67–2.77)	.49
6-month mortality	58 (32.6)	36 (35.6)	22 (27.8)	1.4 (.76–2.72)	.34
1-year mortality	63 (35.4)	38 (37.6)	25 (31.6)	1.2 (.66–2.28)	.62
Relapse					
Vitamin K antagonist imbalance during endocarditis	21 (33.9)	15 (42.9)	6 (22.2)	2.63 (.85–8.11)	.15
Bleeding complication	23 (12.9)	13 (12.8)	10 (12.7)	1.02 (.42–2.46)	.85
Length of stay, days	37 ± 17.6	42.3 ± 18.6	31.3 ± 14.0	...	<.0001

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation; qualitative variables are expressed by numbers (%).

Abbreviation: CI, confidence interval.