

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de LYON)

- **ARTICLE 1** résumé par Clara KOSTER

Oral lipid nanocrystal amphotericin B for cryptococcal meningitis: a randomized clinical trial.

David R Boulware et al., *Clin Infect Dis*, December 2023

- **ARTICLE 2** résumé par Quiterie BOSCAL DE REALS

Efficacy and safety of corticosteroid therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis and meta-regression of randomized, controlled trial.

Felix Bergmann et al., *Clin Infect Dis*, October 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Quiterie BOSCAL DE REALS

Patient characteristics, microbiology, and mortality of infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation

Jarl Emanuel Strange et al., *Clin Infect Dis*, December 2023

- **ARTICLE 4** résumé par Yanis MERAD

Weight changes and adverse pregnancy outcomes with dolutegravir- and tenofovir alafenamide fumarate- containing antiretroviral treatment regimens during pregnancy and postpartum.

Risa M Hoffman et al., *Clin Infect Dis*, January 2024

- **ARTICLE 5** résumé par Yanis MERAD

Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial.

Mark A Marzinke et al., *The Lancet HIV*, November 2023

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF actualisée et mise à jour tous les mois sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues » (à consulter et enrichir autant que possible !)
https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Oral Lipid Nanocrystal Amphotericin B for Cryptococcal Meningitis: A Randomized Clinical Trial

David R. Boulware,^{1,a} Mucunguzi Atukunda,^{2,a} Enock Kagimu,² Abdu K. Musubire,² Andrew Akampurira,² Lillian Tugume,² Kenneth Ssebambulidde,^{2,3} John Kasibante,² Laura Nsangi,² Timothy Mugabi,² Jane Gakuru,² Sarah Kimuda,² Derrick Kasozi,² Suzan Namombwe,² Isaac Turyasingura,² Morris K. Rutakingirwa,² Edward Mpoza,² Enos Kigozi,⁴ Conrad Muzoora,⁴ Jayne Ellis,² Caleb P. Skipper,¹ Theresa Matkovits,⁵ Peter R. Williamson,³ Darlisha A. Williams,¹ Ann Fieberg,⁶ Kathy H. Hullsiek,⁶ Mahsa Abassi,¹ Biyue Dai,⁶ and David B. Meya^{1,2}

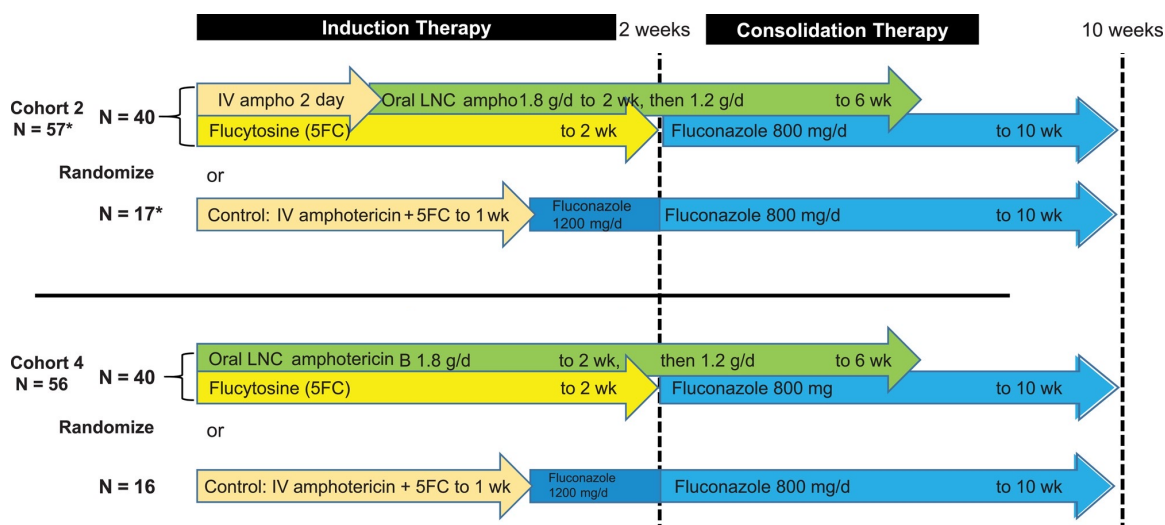
CONTEXTE : Le traitement de référence de la cryptococcose neuro-méningée repose sur l'amphotéricine B liposomale par voie IV + flucytosine en phase d'induction (1 à 2 semaines) puis un relai par fluconazole.

- L'amphotéricine B liposomale IV est associée à la survenue fréquente d'effets indésirables (insuffisance rénale, anémie, dyskaliémies). Elle nécessite une hospitalisation et une surveillance biologique rapprochée.
- **L'amphotéricine B sous forme de nanocristaux lipidiques (LNC) est une nouvelle formulation galénique administrable par voie orale.**

OBJECTIF : Démontrer que l'amphotéricine B LNC est aussi efficace et moins toxique que l'amphotéricine B IV dans le traitement des méningo-encéphalites cryptococciques associées au VIH.

MÉTHODES : Essai contrôlé randomisé de phase 2 réalisé dans 3 centres en Ouganda. **Comparaison de 3 schémas thérapeutiques** :

- 1) **Cohorte 2 : 40 patients traités par 2 jours d'amphotéricine B IV puis par de l'amphotéricine B LNC + flucytosine**
- 2) **Cohorte 4 : 40 patients traités par de l'amphotéricine B LNC (dès J1) + flucytosine**
- 3) **Groupe contrôle : 41 patients traités par de l'amphotéricine B IV + flucytosine (16 + 17 + 8 patients contrôles des cohortes 1 et 3 de sécurité et tolérance).**



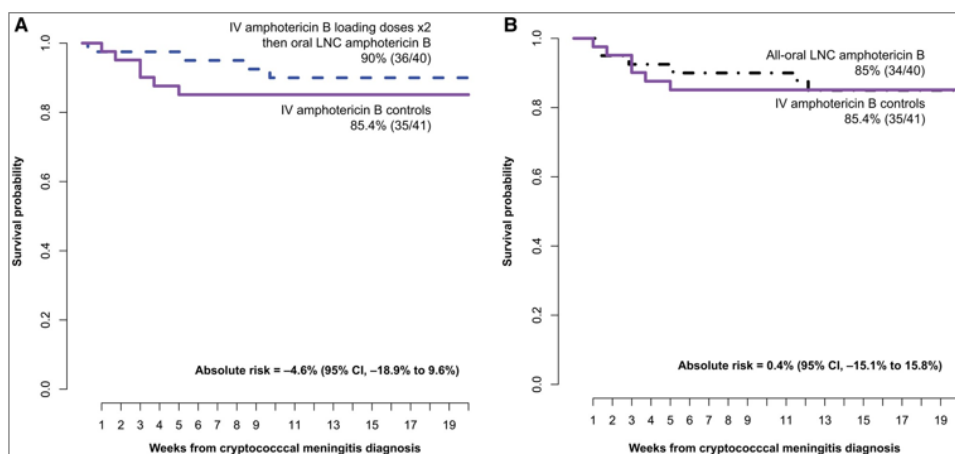
- Critère de jugement principal : l'activité fongicide sur le cryptocoque de l'amphotéricine B mesurée par l'EFA.
- L'EFA correspond à la clairance du cyptocoque dans le LCR calculée à partir du nombre de colonies de *Cryptococcus* en culture sur la ponction lombaire initiale par rapport aux ponctions à J3, J7, J14.
- Critères de jugement secondaires : effets indésirables modérés et sévères survenus au cours du suivi et survie à 18 semaines.

RÉSULTATS : *Efficacité*

- CJP : **Pas de différence significative sur l'activité fongicide de l'amphotéricine B** entre les cohortes 2, 4 et le groupe contrôle.
- Survie à 18 semaines similaire entre les 3 groupes : 90% dans la cohorte 2 ; 85% dans la cohorte 4 ; 85.4% dans le groupe contrôle.

RÉSULTATS (SUITE) :

Figure 3. Survival through 18 weeks with oral LNC amphotericin B (MAT2203; Matinas Biopharma) vs IV amphotericin B with ...



Toxicité

- Diminution des effets indésirables dans les groupes 2 et 4 par rapport au groupe contrôle.
- Résultats statistiquement significatifs pour les effets indésirables de grade 3, l'anémie et les dyskaliémies.
- Pas de différence significative pour la créatininémie mais la fréquence de cet événement dans l'étude est trop faible pour pouvoir en tirer des conclusions.
- La tolérance globale de l'amphotéricine B LNC est bonne.

Remarques

- Dans la cohorte 4, on constate une grande variabilité interindividuelle de l'EFA par rapport aux autres groupes.
- L'EFA est corrélée à la pléiocytose du LCR : les patients avec plus de 5 éléments dans le LCR ont une clairance de cryptocoque dans le LCR 2 fois plus importante que ceux avec moins de 5 éléments.
- → On peut supposer que l'amphotéricine B LNC pourrait bénéficier davantage à certains sous-groupes de patients.

DISCUSSION :

Limites

- Groupe contrôle : 22/41 patients traités par amphotéricine B liposomale vs 19/41 patients traités par de l'amphotéricine B deoxycholate.
- En France la forme liposomale est majoritairement utilisée en raison d'une plus faible toxicité.
- L'utilisation de l'amphotéricine B LNC dans d'autres types d'infections et d'autres groupes de patients reste à étudier.

Les avantages potentiels de l'amphotéricine B par voie orale (LNC)

- Diminution de la durée d'hospitalisation
- Diminution des complications liées au maintien d'un cathéter veineux (bactériémies, thrombophlébites...)
- Les premières données laissent supposer un moindre risque d'effets indésirables ce qui pourrait alléger la nécessité d'une surveillance biologique rapprochée

CONCLUSION : L'amphotéricine B par voie orale (LNC) pourrait avoir une efficacité similaire à l'amphotéricine B par voie IV dans le traitement des méningoencéphalites cryptococques associées au VIH avec un risque de toxicité plus faible.

Efficacy and Safety of Corticosteroid Therapy for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Randomized, Controlled Trials₁

Felix Bergmann, Lena Pracher, Rebecca Sawodny, Amelie Blaschke, Georg Gelbenegger, Christine Radtke, Markus Zeitlinger, Anselm Jorda ✉

INTRODUCTION : Pneumonie aiguë communautaires (PAC) = morbi-mortalité importante avec 25 hospitalisations /10 000 /an. Efficacité démontrée de la corticothérapie dans le traitement des pneumonies COVID19 sévères, mais concernant les PAC bactériennes, nombreuses études et méta-analyses non-conclusives.

MÉTHODE : Revue systématique, méta-analyse et méta-régression : tous les essais randomisés contrôlés publiés en mars 2023 sur Medline, Embase, WoS, Cochrane ayant pour PICO :

- Population : patients > 18 ans hospitalisés pour PAC probablement bactérienne (conventionnel ou USI/réa)
- Intervention : ajout de corticoïdes
- Comparateur : Standard of Care
- Outcome : mortalité toutes causes < 30j de l'admission
- Exclusion : analyses rétrospectives, données observationnelles, protocoles, PAC exclusivement virales.

RÉSULTATS : Inclusion de 15 études totalisant 3367 patients (chacune entre 30 et 800), 11/15 en double aveugle, 9/15 avec seulement PAC sévère, souvent exclusion patients immunodéprimés et antécédents d'hémorragie digestive.

- Documentation : inconnue 55%, pneumocoque 20%, virus 6%.
- Corticothérapie : hydrocortisone 7/15, prednisone 6/15, dexaméthasone 2/15 ; modalités variées, durée entre 1 et 20j.
- **CJP : ajout d'un traitement par corticostéroïdes significativement associé à une diminution de la mortalité, de 9% à 6%, RR 0.67 soit -30% (p<0.01), soit un NNT à 34.**
- CJS :
 - Pas de différence de transfert en USI/réa ~5%
 - Baisse incidence SDRA (RR 0.24)
 - Baisse délai pour stabilisation -1.5j
 - Pas de différence de réhospitalisation ~6%
- Analyses en sous-groupes :
 - Baisse de mortalité pour les pneumopathies sévères RR 0.57
 - Baisse de mortalité pour les patient admis d'emblée en USI/réa RR 0.57
 - Pas de différence de mortalité pour : pneumopathies non-sévères, patients admis en secteur conventionnel, dose de corticostéroïdes < 400mg ou > 400mg,
- Analyses de sécurité : pas de majoration de fréquence des évènements indésirables, pas davantage d'infections ni d'hémorragie digestives, mais plus d'hyperglycémie.

DISCUSSION

- Essais randomisés contrôlés de qualité, nombreux patients MAIS exclusion des patients immunodéprimés ou avec antécédents d'hémorragie digestive.
- Bénéfice retrouvé sur le CJP permettant analyse des CJS et sous-groupes : bénéfique seulement pour les PAC sévères ?
- Pas d'EI globalement, mais non étudiés spécifiquement chez PAC non graves (pour qui bénéfice moins certain).
- Reste à définir : seuil de sévérité à partir duquel le rapport B/R est favorable chez les PAC non graves ?

Patient Characteristics, Microbiology, and Mortality of Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation

Jarl Emanuel Strange,^{1,2,3} Lauge Østergaard,¹ Lars Køber,¹ Henning Bundgaard,¹ Kasper Iversen,² Marianne Voldstedlund,³ Gunnar Hilmar Gislason,^{2,4,5} Jonas Bjerring Olesen,² and Emil Loldrup Fosbøl¹

CONTEXTE : De plus en plus de patients porteurs de TAVI, souvent âgés et comorbides. Epidémiologie des endocardites infectieuses (EI) peu décrite.

OBJECTIF : Décrire la population, les germes impliqués, et le pronostic des EI sur TAVI vs EI sur valve prothétique non-TAVI et EI sur valve native.

METHODE : Etude de cohorte rétrospective, sur les **registres nationaux de l'ensemble du Danemark** (registre civil national, registre national de prescription, registre national de microbiologie), de 2010 à 2021.

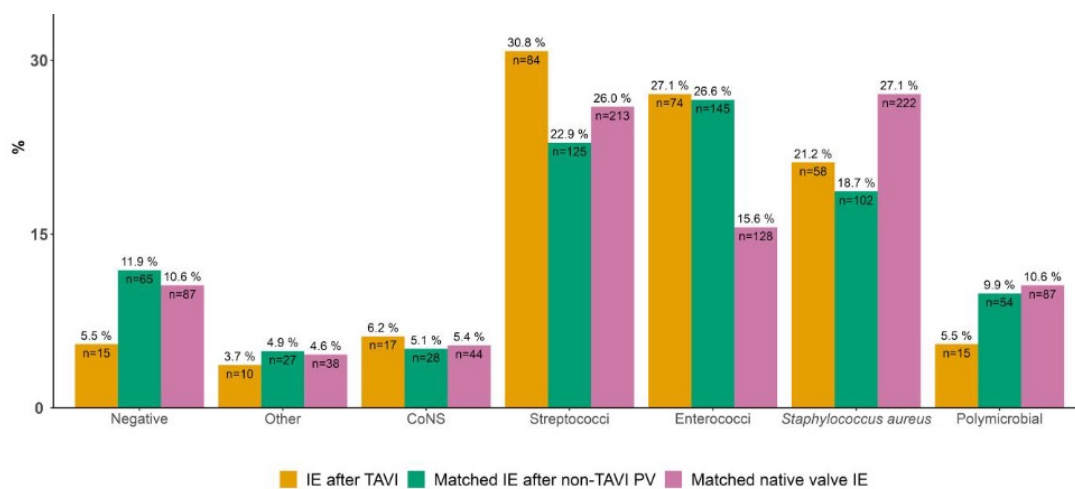
- Tous les patients codés : « **premier épisode d'EI** » + hospitalisation >14 jours ou décès + hémocultures prélevées.
- Séparation en 3 groupes : EI sur TAVI, sur autre prothèse, sur valve native.
- CJP : distribution microbiologique entre les 3 groupes + délai entre pose TAVI et survenue EI.
- CJS : mortalité à 3 mois et à 5 ans, selon étiologie bactérienne, proportion de chirurgie cardiaque.
- Analyse de sensibilité avec **appariement des patients selon le sexe, l'âge, et l'année calendaire d'EI**.

RESULTATS : 273 EI sur TAVI (4%), 1022 EI sur autre prothèse (15%) et 5376 EI sur valve native (80%).

Patients avec EI sur TAVI : + âgés (82 vs 76 et 71 ans), davantage dispositifs cardiaque implantable (30% vs 20 et 15%), davantage fragilité et comorbidités cardiovasculaires.

Caractéristiques EI sur TAVI :

- Délai médian 461 jours
- 43% précoce < 12 mois et 57% tardive > 12 mois
- **Streptococci (33%) > Enterococci (29%) > S aureus (22%), microbiologie différente des autres groupes (même si groupes appariés)**
- **Etiologie bactérienne des infections précoces = tardives**
- + rarement hémoc nég / polymicrobienne
- **Mortalité à 3 mois et à 5 ans : pas de différence entre les groupes appariés**
- Mortalité à 5 ans selon l'étiologie bactérienne : **plus importante si S. aureus**
- Proportion de chirurgie cardiaque : TAVI 3% (alors que 50% indication théorique dans d'autre revue...), prothèse non-TAVI 18%, valve native 20%



DISCUSSION : Intérêt de l'analyse appariée pour s'affranchir de la différence d'âge des patients entre les groupes.

Dans analyse non appariée, mortalité jusqu'à 3 ans + grande chez valve native : car davantage de *S. aureus* ? Puis après + grande chez TAVI : car fragilité ?

Fréquence des Enterococci chez TAVI vs autres même si groupes appariés, et quel que soit le délai par rapport à la pose du TAVI : car + fragiles, donc terrain propice à sondage urinaire et aux procédures digestives ?

Indication IDSA à une antibioprophyllaxie avant TAVI : choix des molécules à codifier selon ces données épidémiologiques ?

Weight changes and adverse pregnancy outcomes with dolutegravir- and tenofovir alafenamide fumarate-containing antiretroviral treatment regimens during pregnancy and postpartum

Risa M Hoffman ✉, Sean Brummel, Lauren Ziemba, Lameck Chinula, Katie McCarthy, Lee Fairlie, Patrick Jean-Philippe, Nahida Chakhtoura, Ben Johnston, Chelsea Krotje ...

CONTEXTE :

- Le **dolutégravir** (DTG, INSTI) fait partie des anti-rétroviraux actuellement recommandés en première ligne, ce d'autant plus chez les femmes enceintes où il occupe une place de choix (du fait de sa rapidité à baisser la charge virale et son excellente tolérance).
- Les INSTI sont associés à une **prise de poids**, de même que le **ténofovir alafénamide** (TAF, INTI). A l'inverse, l'**éfavirenz** (EFV, INNTI) et le **ténofovir disoproxil** (TDF, INTI) sont plutôt protecteurs vis-à-vis de la prise de poids.
- **Une prise de poids adéquate pendant la grossesse est cruciale** : insuffisante, elle est à risque de prématurité, poids petit pour l'âge gestationnel (PAG) voire mortalité fœtale ; à l'inverse, excessive, elle est associée à la macrosomie, un grand poids pour l'âge gestationnel (GAG) et la nécessité de recours à la césarienne.
- L'interaction entre le régime ARV, son impact sur la prise de poids pendant la grossesse et les conséquences obstétricales est peu documentée. Certaines études observationnelles ont démontré que les INSTI sont associés à des risques obstétricaux moindre que l'EFV.
- IMPAACT 2010 / VESTED a montré que DTG est protecteur par rapport à EFV sur les outcomes obstétricaux, et ce d'autant plus quand il est associé au TAF vs TDF.

MÉTHODE :

- Analyse post-hoc des données issues de l'**étude randomisée ouverte IMPAACT 2010 / VESTED** ayant comparé trois bras : **DTG+F/TAF vs DTG+F/TDF vs EFV/F/TDF**.
- Population : femmes enceintes entre 14 et 28 semaines de grossesse, adultes > 18 ans, infection par le VIH confirmée, naïves d'ARV.
- Multicentrique (Afrique du Sud, Botswana, Brésil, États-Unis, Inde, Ouganda, Tanzanie, Thaïlande, Zimbabwe).
- Critère de jugement principal composite : fausse couche < 20 semaines OU mort-né OU prématurité < 37 semaines ET/OU PAG.

RÉSULTATS :

- 643 femmes incluses entre 01/2018 et 02/2019 : âge médian 26.6 ans, âge gestationnel médian 21.9 semaines, poids à l'inclusion médian 63kg. CD4 : moyenne 491/mm³ ; charge virale : moyenne 3.0 log/mL.
- Prise de poids aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre :
 - **Insuffisante dans tous les groupes +++** (recommandé : +0.42kg/semaine)
 - DTG+F/TAF : +0.378kg/semaine, significativement plus que DTG+F/TDF (+0.319) qui fait significativement plus que EFV/F/TDF (+0.291).
 - Prise de poids faible (< +0.18kg/semaine) : 15% DTG+F/TAF ; 24% DTG+F/TDF ; 30% EFV/F/TDF.
 - Prise de poids élevée (> +0.59kg/semaine) : 13% ; 10% ; 6% respectivement.
- Poids à 50 semaines post-accouchement :
 - IMC > 25 : 55% DTG+F/TAF ; 45% DTG+F/TDF ; 34% EFV/F/TDF. (significatif, RR 1.6 et 1.32 respectivement).
- Outcomes obstétricaux :
 - **Événement obstétrical (CJP composite) significativement associé à une prise de poids faible** (HR 1.44). Tendance non significative à l'association entre prise de poids faible et événement obstétrical sévère.
 - Pas d'association significative entre prise de poids élevée et risque obstétrical.
 - Complications du post-partum : significativement plus fréquente si prise de poids faible sous DTG+F/TAF (HR 2.54) ; mais également si prise de poids élevée sous EFV/F/TDF (HR 3.89).

RÉSULTATS (suite) :

- Poids pré-grossesse plus élevé : protecteur du risque de PAG mais plus haute incidence de macrosomie / GAG / césarienne ; et plus de complications du post-partum.
- Analyse de causalité : « quelle est la proportion de la différence de risque inter-groupe des événements obstétricaux qui est due à un effet médié par la prise de poids ? »
 - DTG+F/TAF vs EFV/F/TDF : 31%
 - DTG+F/TAF vs DTG+F/TDF : 11%

DISCUSSION / CONCLUSION :

- **Prise de poids insuffisante chez toutes les patientes**, mais « moins pire » dans les régimes incluant DTG (surtout si associé au TAF).
- Prise de poids faible = facteur de risque d'événement obstétrical péjoratif quel que soit le régime.
- **L'effet « prise de poids » du DTG et du TAF est donc « heureux »** chez les femmes enceintes puisqu'il améliore les outcomes obstétricaux, **ce qui tend à renforcer son positionnement en 1^{ère} ligne chez les femmes enceintes :**

MAIS :

1) Il est associé à un **surpoids plus fréquent en post-grossesse**, porteur de risques maternels ultérieurs mais aussi obstétricaux en cas de nouvelle grossesse.

⇒ D'où l'importance d'**interventions en post-partum** pour optimiser la perte pondérale.

⇒ Et l'intérêt d'études comparant les outcomes de **grossesses successives**.

2) Seulement 10 à 30% de la variation des outcomes obstétricaux est due à la variation de prise de poids entre les groupes : il y a probablement d'autres mécanismes inconnus qui entrent en jeu.

Efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir for HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a secondary analysis of the HPTN 083 trial

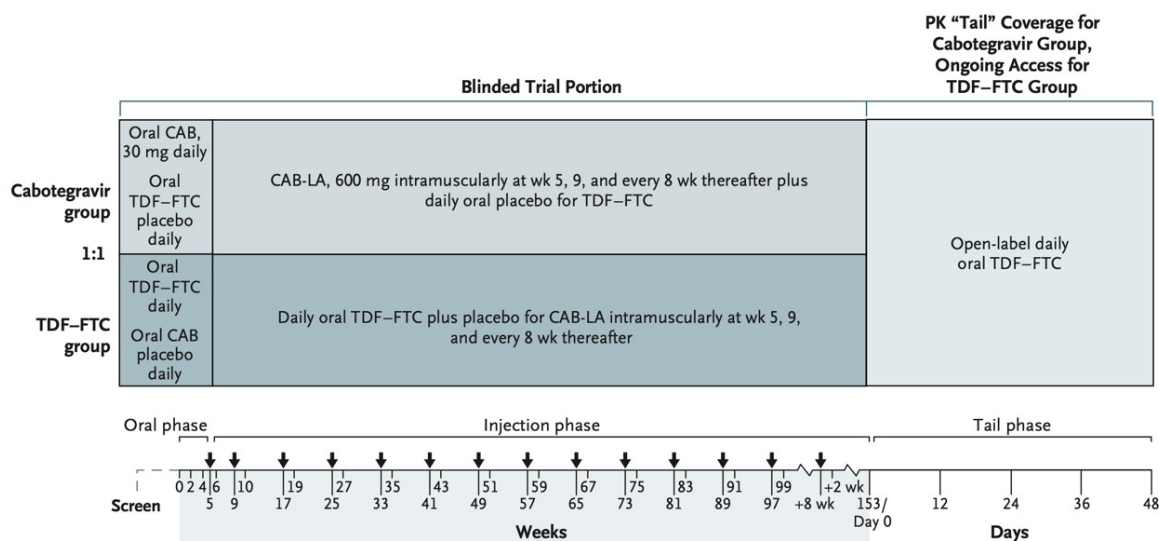
Mark A Marzinko, Brett Hanscom, Zhe Wang, Steven A Safren, Christina Psaros, Deborah Donnell, Paul A Richardson, Philip Sullivan, Susan H Eshleman, Andrea Jennings, Kailazarid Gomez Feliciano, Emilia Jalil, Carolina Coutinho, Nadir Cardozo, Bernardo Maia, Taimur Khan, Yashna Singh, Keren Middelkoop, Julie Franks, Javier Valencia, Naiymah Sanchez, Jonathan Lucas, James F Rooney, Alex R Rinehart, Susan Ford, Adeola Adeyeye, Myron S Cohen, Marybeth McCauley, Raphael J Landovitz, Beatriz Grinsztejn, on behalf of the HPTN 083 study group*

CONTEXTE :

- La PrEP par injection intra-musculaire bimestrielle de Cabotegravir à action prolongée (CAB-LA) (en monothérapie) a montré une efficacité supérieure à l'association Emtricitabine/Tenofovir disoproxil per os (HR 0.34) (essai HPTN 083, Landovitz & al., NEJM 2021).
- Les femmes transgenres font partie des populations les plus à risques d'être infectées par le VIH (prévalence 19% à l'échelle mondiale).
- Dans cette population volontiers marginalisée, stigmatisée et/ou précaire, les échecs de PrEP orale sont souvent dus à une non-prise du traitement.
- Il n'y a pas de données sur l'efficacité de la PrEP par CAB-LA dans le contexte de traitement par hormones féminisantes.

MÉTHODES :

- Population : femmes transgenres incluses dans l'essai HPTN03 : adultes > 18 ans, sérologie VIH négative avant baseline, charge virale VIH négative dans les 14 jours avant baseline, DFG > 60 mL/min, pas d'UDI. /!\ exclusion des patient.e.s avec prothèses glutéales.
- Multicentrique (Afrique du Sud, Argentine, Brésil, États-Unis, Pérou, Thaïlande, Vietnam).
- Essai randomisé en double aveugle comparant deux bras :
 - Groupe CAB-LA : 5 semaines de lead-in Cabotegravir oral 30mg x1/j; puis 148 semaines de CAB-LA 600mg IM (deux injections à 1 mois d'intervalle, puis 1 injection / 2 mois) (+ comprimés de placebo)
 - Groupe TDF/FTC : TDF 300mg / FTC 200mg, 1x/j pendant tout l'essai (+ injections de placebo)



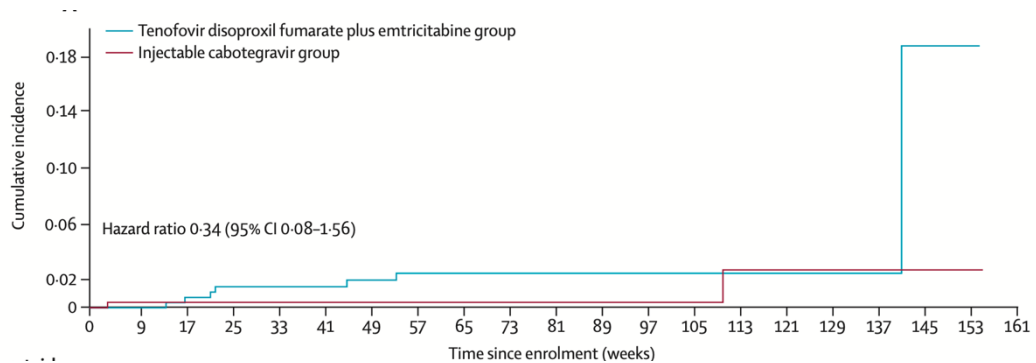
- Évaluations pharmacocinétiques (dosages) réalisés dans des sous-groupes aléatoires.

RÉSULTATS :

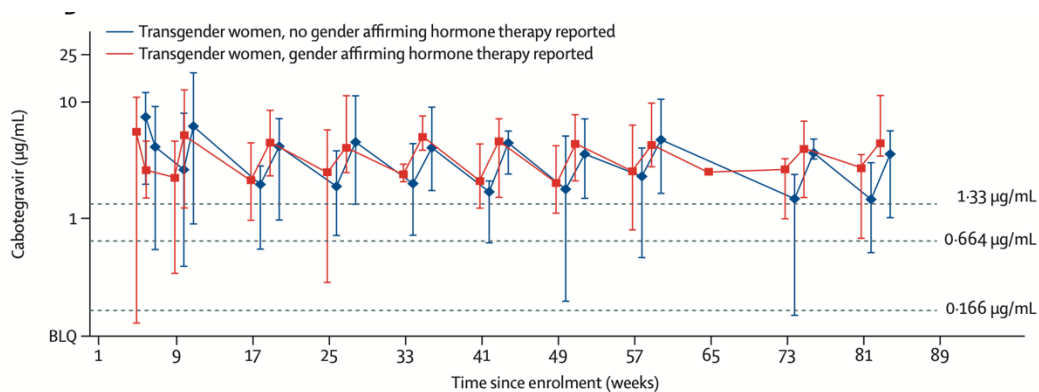
- 570 femmes transgenres incluses dans HPTN 083 (TDF/FTC : 304 ; CAB-LA : 266), âge médian 23 ans.
- Consommation de drogues à visée récréationnelle ~40%, consommation excessive d'alcool ~45%, violences psychiques ~47% / physiques 30%, symptômes dépressifs ~25%. ~30% ne se perçoivent pas à risque d'être exposé au VIH.

RÉSULTATS (SUITE) :

- Observance des injections : 10% d'arrêt définitif des injections dans chaque groupe ; 1 participant (<1%) à cause d'une réaction locale (groupe CAB-LA). Observance similaire aux autres patients d'HPTN 083.
- Observance du TDF/FTC : concentrations compatibles avec une prise quotidienne = 24%, concentrations compatibles avec 4 à 6 doses par semaine = 34%. **Inobservance qui se majore au fur et à mesure du suivi ++, et qui est plus importante que chez les autres patients d'HPTN 083.**
- Incidence de l'infection par le VIH : 9 cas soit 1,19 pour 100 personnes-années
 - TDF/FTC = 1,8 pour 100 personnes années ; CAB-LA = 0,54 pour 100 personnes années. **HR 0,34** (non significatif, mais superposable au HR global d'HPTN 083).
 - Cause des échecs de PrEP : TDF/FTC = concentration plasmatique insuffisante (**inobservance**). CAB-LA : 1 échec pendant le lead-in (donc réplication ++ sous CAB) ; 1 échec > 2ans après dernière injection, CAB indosable.



- Prise de poids : TDF/FTC +0,69 kg/an ; CAB-LA +1,17 kg/an (p=0,19).
- Réactions locales au site d'injection : CAB-LA 87% vs TDF/FTC 29%.
- Pas de modification significative du profil pharmacocinétique selon la prise d'hormones



DISCUSSION :

- Efficacité de la PrEP TDF/FTC et CAB-LA chez les femmes transgenres.
- CAB-LA vs TDF/FTC : CAB-LA plus efficace que TDF/FTC, non significatif probablement par manque de puissance (HR superposable à l'essai HPTN 083 global, lui significatif).
- Limite : pas de mesure des profils hormonaux, évaluation statique de l'identité de genre (à baseline).
- CAB-LA pourrait constituer une forme intéressante de PrEP chez une population vulnérable et stigmatisée : elle pourrait favoriser l'observance et le maintien dans le soin.