

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

- **ARTICLE 1** résumé par Dylan MAZZOLENI
Persistence of detectable pathogens bu culture-independent systems (T2 magnetic resonance) in patients with bloodstream infection: prognostic role and possible clinical implications
Anna Maria Peri et al., *Clin Infect Dis*, February 2024
- **ARTICLE 2** résumé par Claire DURAND
Treatment for first cytomegalovirus infection post-hematopoietic cell transplant in the AURORA Trial: a multicenter, double-blind, randomized, phase 3 trial comparing Maribavir with Ganciclovir.
Genovefa A. Papanicolaou et al., *Clin Infect Dis*, February 2024
- **ARTICLE 3** résumé par Élodie BARETY
Critically ill patients with infective endocarditis, neurological complications and indication for cardiac surgery: a multicenter propensity-adjusted study.
Alexandre Gros et al., *Annals of Intensive Care*, February 2024
- **ARTICLE 4** résumé par Lucas HOFFMANN
Cefepime-Taniborbactam in complicated urinary tract infection
Florian M. Wagenlehner et al., *NEJM*, February 2024
- **ARTICLE 5** résumé par Vincent CAUHAPE
An open-label, randomized trial comparing Fidaxomicin with oral vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients receiving concomitant antibiotics for concurrent infections.
Krishna Rao et al., *Clin Infect Dis*, February 2024

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

Persistence of Detectable Pathogens by Culture-Independent Systems (T2 Magnetic Resonance) in Patients With Bloodstream Infection: Prognostic Role and Possible Clinical Implications

Anna Maria Peri,^{1,8} Kevin O'Callaghan,² Nastaran Rafiei,³ Bianca Graves,⁴ Holly Sinclair,⁵ Anna Brischetto,² Karen Lim,² Jill Parkes-Smith,² Matthew Eustace,² Natalie Davidson,² Alexis Tabah,⁶ Adam Stewart,⁷ Mark D. Chatfield,¹ Patrick N. A. Harris,^{1,4,7} and David L. Paterson^{1,5,8,9}

CONTEXTE : Le lien entre bactériémie ou fongémie persistante et le risque de complications infectieuses telles que la dissémination infectieuse à distance, la rechute ou la mortalité, est connu de longue date. Ce lien a bien été mis en évidence pour certains pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* ou *Candida* spp., mais demeure beaucoup moins évident dans les bactériémies à bacilles Gram négatif. Le suivi de la clairance bactérienne dans le sang est classiquement réalisé par hémocultures avec des sensibilités et des spécificités parfois très variables et un délai de culture microbienne incompressible.

Parmi les nouveaux outils diagnostics, la T2 magnetic resonance (T2MR) est une nouvelle méthode approuvée par la FDA depuis 2014 capable de détecter de l'ADN microbien à partir de sang total en utilisant un instrument T2Dx de T2 Biosystems. La détection d'ADN microbien est effectuée par résonance magnétique impliquant des amorces de PCR spécifiques couplées à des nanoparticules de fer permettant la détection de l'ADN après une étape de lyse microbienne et d'amplification par PCR. En comparaison avec des hémocultures classiques, ce nouvel outil a comme avantages de détecter de l'ADN microbien en très faible concentration, y compris sous traitement antimicrobien, d'avoir une meilleure sensibilité, et d'être capable de rendre un résultat dans un délai de 3 à 5 heures. Cette méthode se distingue de la PCR 16S et du NGS par son aspect ciblé avec l'utilisation d'amorces spécifiques. Cependant, la place de ce nouvel outil reste à définir dans une pratique clinique de routine.

Le rôle de cette nouvelle technologie dans le suivi de la clairance bactérienne dans le sang demeure inconnu à ce jour.

OBJECTIF :

- Comparer la durée de détection de l'ADN bactérien dans le sang par T2MR, et la durée de positivité des hémocultures dans les bactériémies.
- Mesurer l'association entre la durée de détection de l'ADN bactérien dans le sang par T2MR et la survenue d'événements cliniques tels l'échec microbiologique, la rechute ou la dissémination à distance.

MÉTHODES : Etude observationnelle prospective, multicentrique conduite dans 3 Centres Hospitaliers en Australie entre Janvier 2022 et Mars 2023.

- Critères d'inclusion : Bactériémie ou fongémie prouvée par hémoculture à un germe compris dans le panel de détection du T2MR (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida* spp.).
- Critères d'exclusion : soins palliatifs, impossibilité de fournir le consentement éclairé, hospitalisation pour une durée inférieure à 24 heures, et infections polymicrobiennes.
- Prélèvements microbiologiques réalisés quotidiennement pendant 4 jours consécutifs, avec réalisation chaque jour d'une paire d'hémocultures et d'un prélèvement de sang total pour T2MR

RÉSULTATS : 102 patients inclus dans l'étude

- Tous les patients étaient sous traitement antimicrobien au moment des prélèvements
- 31.0% des T2MR réalisées sont revenues positives, contre 12.8% des hémocultures
- Les patients bactériémiques à *Staphylococcus aureus* ou fongémiques à *Candida* spp. avaient des hémocultures de suivi plus fréquemment positives que les patients bactériémiques à bacille Gram négatif (p = 0.029)

RÉSULTATS (SUITE) :

- La clairance bactérienne dans le sang était significativement plus longue avec la méthode T2RM en comparaison avec les hémocultures (HR = 0.54 ; 95%CI 0.39 – 0.75, $p < 0.001$)
- Il n'y a pas de différence de délai de clairance bactérienne par T2RM selon de pathogène identifié ($p = 0.6$)
- Les patients avec une détection persistante d'ADN bactérien par T2MR ont présenté significativement plus d'infections disséminées que les patients sans détection persistante d'ADN bactérien (43% vs 11%, $p < 0.001$), en particulier des endocardites infectieuses (17% vs 2%, $p < 0.007$) et des abcès tissulaires profonds (15% vs 2%, $p = 0.014$)
- Parmi les patients avec une infection persistante confirmée, 69% ont présenté une T2MR de suivi positive contre 41% qui ont présenté une hémoculture de suivi positive ($p = 0.003$)
- Parmi les patients avec une infection persistante confirmée, 31% ont présenté une T2MR de suivi positive et des hémocultures de suivi négatives.

DISCUSSION :

- La T2MR pourrait constituer une alternative aux hémocultures dans le suivi microbiologique des patients sous traitement antimicrobien.
- L'association entre la persistance d'ADN bactérien et la persistance de l'infection était indépendante du pathogène identifié, suggérant que la méthode pourrait être appliquée quel que soit le pathogène impliqué.
- Les auteurs suggèrent que le délai de clairance de l'ADN bactérien pourrait constituer une piste pour l'optimisation de la durée de traitement antimicrobien.

LIMITES DE L'ÉTUDE :

- Echantillon de petite taille
- Suivi de 4 jours très court
- Persistance d'ADN bactérien considérée comme tout test T2MR de suivi positif quel que soit le délai depuis le début des symptômes, le délai depuis la réalisation des hémocultures diagnostiques index ou le délai depuis l'introduction du traitement antimicrobien.

CONCLUSION DES AUTEURS : La T2MR pourrait constituer une alternative de routine plus sensible que les hémocultures classiques dans le suivi et le pronostic des patients bactériémiques ou fongémiques sous traitement antimicrobien.

Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post–Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir With Valganciclovir

Genovefa A. Papanicolaou,¹ Robin K. Avery,² Catherine Cordonnier,³ Rafael F. Duarte,⁴ Shariq Haider,⁵ Johan Maertens,⁶ Karl S. Peggs,⁷ Carlos Solano,⁸ Jo-Anne H. Young,⁹ Martha Fournier,¹⁰ Rose Ann Murray,¹⁰ Jingyang Wu,¹⁰ and Drew J. Winston¹¹; for the AURORA Trial Investigators^a

¹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, USA; ²Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA; ³Henri Mondor Hôpital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, and Université Paris-Est-Créteil, Créteil, France; ⁴Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain; ⁵Hamilton Health Sciences Corporation, Ontario, Canada; ⁶University Hospitals Leuven, KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁷University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ⁸Hospital Clínico Universitario, University of Valencia, Valencia, Spain; ⁹University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ¹⁰Takeda Development Center Americas, Inc, Lexington, Massachusetts, USA; and ¹¹Los Angeles Medical Center, University of California, Los Angeles, California, USA

INTRODUCTION : CMV : source de morbidité chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) avec risque d'atteintes d'organes liées au CMV et augmentation du risque de rejet du greffon, d'infections fongiques et bactériennes et de réaction du greffon contre l'hôte (GvH)

- Intérêt du traitement préemptif pour prévenir les atteintes d'organes liées au CMV
- Effets indésirables fréquents et sévères avec les antiviraux actuels (myélotoxicité pour VALGANCICLOVIR/GANCICLOVIR et néphrotoxicité pour FOSCARNET/CIDOFOVIR)
- Besoin de nouveaux agents anti-viraux bien tolérés et efficaces pour prévenir les maladies à CMV
- **MARIBAVIR = inhibiteur de la sérine/thréonine kinase (UL97)** ayant une action antivirale par inhibition de la réplication virale (encapsidation) et inhibition de la sortie nucléaire du virus. Utilisable par voie orale.
- Efficacité du MARIBAVIR déjà démontrée dans le traitement des infections à CMV réfractaires aux autres antiviraux chez les patients greffés (solides et CSH) et efficacité démontrée dans une étude de phase 2 pour le traitement préemptif de 1^{ères} réactivations à CMV chez greffés (solides et CSH).

OBJECTIF : Comparer dans un essai de phase 3 l'efficacité et la sécurité d'utilisation du MARIBAVIR (MBV) par rapport au VALGANCICLOVIR (VGCV) pour le traitement préemptif de 1^{ères} réactivations à CMV asymptomatiques chez les patients ayant reçu une greffe de CSH

MÉTHODE : Essai randomisé de non-infériorité, de phase 3, multicentrique, en double aveugle, mené d'avril 2017 à juillet 2022 dans 97 centres en Amérique du Nord, Europe et Asie du Sud Est

- Critères d'inclusion :
 - ❖ Patients ≥ 16 ans ayant reçu une greffe de CSH
 - ❖ Espérance de vie ≥ 8 semaines
 - ❖ 1^{ère} infection à CMV, asymptomatique, avec charge virale plasmatique entre 910 IU/ML et 91 000 IU/mL, documentés par 2 PCR faites à au moins 24h d'intervalle
 - ❖ PNN > 1000/mm³, hémoglobine > 8 g/dL et taux de plaquettes > 25 000/mm³
- Critères d'exclusion :
 - ❖ Maladie à CMV
 - ❖ Résistance génotypique confirmée au GANCICLOVIR, VALGANCICLOVIR, FOSCARNET ou CIDOFOVIR
 - ❖ Récurrence d'infection à CMV
 - ❖ Traitement par GCV, VGCV, FOSCARNET ou LETERMORVIR depuis > 72j lors de la randomisation
 - ❖ Traitement actuel par LEFLUNOMIDE ou ARTESUNATE
- Randomisation : Stratifiée selon la charge virale CMV plasmatique et la présence d'une GvH aiguë, dans le groupe MBV (400 mg x 2/j, par voie orale) ou le groupe VGCV (900 mg x 2 par voie orale, posologie diminuée ai altération DFG ou neutropénie). Durée de traitement de 8 semaines puis suivi pendant 12 semaines.
- CJP : Clairance de la virémie CMV à S8 (2 PCR CMV sur plasma faites à au moins 5j d'intervalle < 137 UI/mL) après un traitement exclusif par la molécule attribuée lors de la randomisation, avec une marge de non-infériorité fixée à 7%
- CJS : Clairance de la virémie CMV avec absence d'arguments cliniques pour maladie à CMV à S8 et maintien de la clairance de la virémie CMV jusqu'à S16

RÉSULTATS : 553 patients inclus : 276 patients dans le bras MBV et 277 dans le bras VGCV

- Caractéristiques sociodémographiques : Âge moyen de 52 ans, presque 100% de patients ayant reçu une allogreffe de CSH, PCR CMV sur plasma faible (entre 910 et 9100 UI/mL) pour > 50% des patients dans les 2 bras, présence d'une GvH aiguë chez 18.8% des patients, statut sérologique CMV D+/R+ chez > 50% des patients dans les 2 bras

RÉSULTATS (suite) :

- CJP : Clairance de la virémie CMV à S8 obtenue chez 190/273 (69.6%) des patients dans le bras MBV et 212/274 (77.4%) des patients dans le bras VGCV (différence ajustée -7.7%; IC 95% (-14.98, -0.36) → **Non-infériorité non démontrée**
- CJS : Clairance de la virémie CMV maintenue jusqu'à S16 chez une proportion similaire de patients dans les 2 groupes. **Récurrences de virémie CMV avant S8 plus fréquentes avec le MBV qu'avec le VGCV (7.1% vs. 2.5%). Récurrences après S8 plus fréquentes avec le VGCV qu'avec le MBV (19.9% vs. 11.9%)**
- Analyses post-hoc : **Emergence de résistance** au traitement chez 8.8% des patients sous MBV et 2.9% des patients sous VGCV. 85.7% des patients ayant présenté une récurrence de virémie CMV sous MBV avaient des mutations de résistance au MBV émergentes. Certaines résistances au MBV peuvent entraîner une résistance croisée au VGCV.
- **Sécurité d'utilisation** : Evènements indésirables (EI) liées au traitement rapportés par 61.3% des patients sous VGCV et 54.2% des patients sous MBV. **Moins d'arrêt de traitement lié à un EI chez les patients sous MBV** que chez les patients sous VGCV (27.8% vs. 41.2%). **EI le plus fréquent sous MBV = nausée vs. EI le plus fréquent sous VGCV = neutropénie.** Dysgeusie (EI bien identifié maintenant du MBV) rapportée par 17.2% des patients sous MBV.


DISCUSSION / CONCLUSION. :

Malgré un profil de tolérance intéressant, la non-infériorité du MARIBAVIR par rapport au VALGANCICLOVIR comme traitement préemptif de 1^{ère} réactivations à CMV asymptomatiques chez les patients ayant reçu une greffe de CSH n'a pas pu être démontrée dans cette étude. **La part plus importante d'échecs lors d'un traitement par MARIBAVIR pourrait être expliquée par la fréquence d'émergence précoce de résistance au MARIBAVIR.** Le profil de tolérance du MARIBAVIR est un point clé pour son positionnement notamment chez des patients avec des cytopénies plus marquées (cf. critères d'exclusion)

- **Forces** : Essai en double aveugle, randomisation stratifiée sur charge virale CMV et GvH, suivi jusqu'à 5 mois, changement traitement anti-CMV au cours du suivi considéré comme un échec
- **Limites** : Pas d'informations fournies sur les traitements immunosuppresseurs, exclusion des patients avec des cytopénies profondes, choix d'une durée de traitement préemptif de 8 semaines différent des pratiques (habituellement passage en traitement d'entretien une fois la clairance virale obtenue)



Critically ill patients with infective endocarditis, neurological complications and indication for cardiac surgery: a multicenter propensity-adjusted study

Alexandre Gros¹, Benjamin Seguy³, Guillaume Bonnet³, Yves-Olivier Guettard², Xavier Pillois^{4^}, Renaud Prevel¹, Arthur Orioux¹, Julien Ternacle³, Sébastien Préau³, Yoan Lavie-Badié⁶, Elisabeth Coupež⁷, Rémi Coudroy^{8,9}, Delphine Marest¹⁰, Raphaël P. Martins¹¹, Didier Gruson¹, Thomas Tourdias^{2,12} and Alexandre Boyer^{1*}  on behalf of the ICE-COCA investigators

CONTEXTE : Dans 50% des cas d'endocardites compliquées, le recours à la chirurgie cardiaque est nécessaire et ses indications codifiées. Cependant, l'existence de complications neurologiques, fréquentes en réanimation (52 à 69%), peut influencer l'indication chirurgicale : risque hémorragique cérébral augmenté par l'utilisation d'anticoagulants pour la CEC, hypotension per opératoire majorant le risque ischémique.

Selon les recommandations actuelles de l'ESC concernant l'indication chirurgicale des endocardites lors des complications neurologiques, il est possible de réaliser un geste chirurgical immédiatement au décours de complications ischémiques sauf en cas de dommage neurologique étendu ou de saignement intracrânien. Dans un contexte d'accident hémorragique, il est recommandé de surseoir à la chirurgie pendant au moins 1 mois sauf en cas de nécessité urgente de chirurgie cardiaque.

L'écueil principal des études sous-tendant ces recommandations est de n'inclure que peu de patients de soins intensifs. Par ailleurs, il a été observé dans des échantillons de taille limitée de bons résultats cliniques chez des patients ayant bénéficié d'un geste chirurgical alors même qu'ils présentaient des complications neurologiques. Enfin, il a été observé de mauvais résultats cliniques chez des patients chez qui la chirurgie était indiquée et qui n'en avaient pas bénéficié.

OBJECTIF : Comparer le pronostic neurologique des patients avec une EI compliquée sur le plan neurologique et ayant une indication théorique à la chirurgie cardiaque mais pouvant en être exclu pour limitations éthiques, selon qu'ils aient ou non bénéficié d'une chirurgie cardiaque in fine.

METHODE : Étude de cohorte **prospective, multicentrique** sur les unités de médecine intensive et réanimation chirurgicale, médicale ou cardiologique de 7 CHU français, coordonnés par le CHU de Bordeaux.

Critères d'inclusion :

- (1) Endocardite certaine selon les critères de Duke modifiés, du cœur gauche, active, i.e. à moins de 30 jours d'antibiothérapie, avec une indication chirurgicale (au moins 1 des 3 critères ESC 2015 : insuffisance cardiaque, infection non contrôlée, prévention des embolies)
- (2) Complications cérébrales (symptomatiques ou non), documentées à l'imagerie avant chirurgie cardiaque
- (3) SOFA score ≥ 3

Critères d'exclusion : EI isolée du cœur droit, endocardites nosocomiales, patients ayant développé des complications neurologiques seulement après la chirurgie.

Critère principal de jugement : Pronostic neurologique à 6 mois défini comme un critère binaire

- Bon / mauvais = score de Rankin modifié strictement inférieur / supérieur ou égal à 3

Critères secondaires : Pronostic neurologique à 1 an et mortalité à 6 mois et à 1 ans.

Analyse statistique : à noter l'utilisation d'un score de propension pour ajuster sur le possible biais de sélection en raison de la non randomisation dans chacun des deux groupes. Les variables retenues pour créer le score de propension ont été : âge, sexe, présence d'une prothèse valvulaire, localisation aortique ou mitrale ou les deux, SOFA score, présence d'un choc septique, nature de la complication neurologique (ischémique ou hémorragique), indication de la chirurgie.

RÉSULTATS : 192 patients ont été inclus. 35% (n=67) n'ont pas bénéficié de chirurgie et 65% (n=125) en ont bénéficié. Parmi ces 125 patients, la moitié ont vu leur chirurgie retardée selon les recommandations. La proportion brute de pronostic neurologique favorable est estimée à 74,4% chez les patients ayant bénéficié de la chirurgie versus 13,4% chez ceux qui n'en ont pas bénéficié. Après ajustement sur le score de propension puis régression logistique, l'OR d'un bon pronostic neurologique est de 13,6 (95% CI 6,2 - 33,7) en faveur de la chirurgie cardiaque.

De tels résultats sont confirmés par les analyses secondaires : OR à 3,6 (95% CI 2 – 6,7) sur une cohorte appariée en 1 :1 sur score de propension (n=88) ; OR à 20 (95% CI 11-50) lors de l'analyse sur la population totale des 192 patients après pondération par la probabilité d'allocation de la chirurgie selon le score de propension (Inverse Probability Treatment Weight « IPTW » analysis)

L'analyse secondaire de survie à 1 an est par ailleurs associée à une meilleure survie dans le groupe chirurgie cardiaque. Les analyses en sous-groupe effectuées sont cohérentes avec les résultats obtenus et notamment, dans le groupe Glasgow Coma Score <10 à l'admission, on retrouve également une meilleure survie associée à la chirurgie.

DISCUSSION : Première étude menée sur le sujet concernant des patients relevant des soins intensifs, tentant d'adresser un sujet controversé (sur 4 études réalisées sur le sujet, le traitement chirurgical était associé à un meilleur pronostic que le traitement médical dans seulement 2 d'entre elles).

- Etude qui s'intéresse à des situations cliniques du quotidien (décisions prises par les cliniciens).
- Résultats cohérents dans les différents types d'analyses réalisées.
- Persistance de biais malgré le score de propension et notamment dans les cohortes appariées sur le score de propension, différence significative entre les deux groupes (p = 0,02) concernant les micro-saignements à l'imagerie qui peuvent impacter le pronostic neurologique.
- Pas de données disponibles sur le CPJ stratifiées en sous-groupe

CONCLUSION : chez les patients avec EI, admis en service de soins intensifs, ayant une indication de chirurgie cardiaque et présentant au moins une complication neurologique, la prise en charge chirurgicale cardiaque est associée à un meilleur pronostic neurologique à 6 mois.

COMPLÉMENT : Un exposé intéressant du Pr HOEN à l'ECCMID 2019 sur les indications et le timing de la chirurgie cardiaque dans l'EI :

<https://elibrary.escmid.org/?search%5Bfrom%5D=0&search%5Bquery%5D=Hoen+valve+surgery+right+timing&search%5Bdate%5D=2018-09-11+-+2019-06-26#results>

Cefepime–Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection

Florian M. Wagenlehner, M.D., Leanne B. Gasink, M.D., Paul C. McGovern, M.D., Greg Moeck, Ph.D., Patrick McLeroth, M.D., MaryBeth Dorr, Ph.D., Aaron Dane, M.Sc., and Tim Henkel, M.D., Ph.D., for the CERTAIN-1 Study Team*

CONTEXTE : Le Céfépime est utilisé dans le traitement des infections urinaires compliquées. Ces infections entraînent chaque année aux États-Unis plus de 600 000 hospitalisations et des coûts de santé considérable. Avec la résistance croissante aux β -lactamines, la gestion de ces infections devient de plus en plus complexe. La résistance au Céfépime augmente avec la propagation des enzymes β -lactamases à spectre étendu (EBSL) et des Carbapénémases. Pour contrer cette résistance, le Taniborbactam, un inhibiteur de β -lactamase, est développé en combinaison avec le Céfépime. Cette combinaison montre une activité in vitro et in vivo contre un large éventail de souches bactériennes, dont la plupart des isolats d'Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes.

OBJECTIF : Évaluer l'efficacité et la sécurité du Céfépime–Taniborbactam par rapport au Méropénème dans le traitement des infections urinaires compliquées.

MÉTHODE : Étude randomisée, en double aveugle, contrôlé, multicentrique entre Aout 2019 et décembre 2021.

- **Critères d'inclusion** : âge > 18 ans, diagnostic d'infection urinaire compliquée (pyurie, ≥ 1 signe systémique, $1 \geq$ signes local, ≥ 1 facteur de complication) ou de pyélonéphrite aiguë (pyurie, ≥ 1 signes systémique, douleur du flanc)
- **Critères d'exclusion** : ATB > 24h avant randomisation, pathogène résistant au Méropénème, DFG < 30, insuffisance hépatique, hypersensibilité β lactamine, transplanté rénal
- **Randomisation** : 2 :1 soit Cefepime-Taniborbactam soit Meropeneme IV pendant 7 jours (14 si bactériémie)
- **CJP** : Guérison clinique et microbiologique à la fin du traitement entre J19 et J23
- **CJS** : Guérison clinique et microbiologique à la fin de traitement (<24h après dernière dose) et lors du suivi tardif (J28 à J35), effets indésirables

RÉSULTATS : Parmi 661 patients screenés, 436 inclus en ITT microbiologique (293 dans groupe Céfépime-Taniborbactam et 143 dans groupe Méropénème)

- **Population** : âge moyen 56,2 ans, 2 groupes comparables
- **Pathogènes** : 95,9% Entérobactéries (*E. Coli* > *K. pneumoniae* > *P. mirabilis* > *E. Cloacae*), 4,1 % *P. aeruginosa*
- **Résistances** : 22% résistants au Céfépime, 26,6% BLSE, 35,6% multirésistant (non sensibles à au moins un agent dans trois catégories ou plus d'agents antibactériens)
- **CJP** : Guérison clinique et microbiologique chez 207/293 patients (70,6%) dans groupe Céfépime-Taniborbactam et 83/143 patients (58%) dans groupe Méropénème, différence de 12,6 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], 3,1 à 22,2 ; P=0,009)
- **CJS** : Événements indésirables chez 35,5 % des patients dans le groupe Céfépime–Taniborbactam et chez 29 % dans le groupe Méropénème (pas de différence significative). La majorité des effets indésirables rapportés dans le groupe Céfépime-Taniborbactam étaient les céphalées (6,1%), les troubles gastro-intestinaux (12,3%) et l'hypertension (2,3%). Effets indésirables graves en pourcentage similaire entre les 2 groupes (2% et 1,8%).

DISCUSSION / CONCLUSION : Le Céfépime-Taniborbactam pourrait offrir une alternative prometteuse au Méropénème dans le traitement des infections urinaires compliquées, en particulier chez les patients présentant des souches résistantes. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer pleinement le potentiel du Céfépime-Taniborbactam en pratique clinique.

An Open-Label, Randomized Trial Comparing Fidaxomicin With Oral Vancomycin for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Receiving Concomitant Antibiotics for Concurrent Infections

Krishna Rao,^{1,2,6} Qianzi Zhao,^{1,2} Justin Bell,^{1,2} Jay Krishnan,¹ Oryan Henig,^{1,2} Jolene Daniel,^{1,2} Kara Sawaya,³ Owen Albin,^{1,2} John P. Mills,^{1,2} Lindsay A. Petty,^{1,2} Kevin Gregg,^{1,2} Daniel Kaul,^{1,2} Anurag N. Malani,³ Jason Pogue,⁴ and Keith S. Kaye^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ²Division of Infectious Diseases, University of Michigan Medical School, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; ³Division of Infectious Diseases, Trinity Health Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; and ⁴Department of Clinical Pharmacy at the University of Michigan College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

CONTEXTE : Malgré une décroissance récente de l'incidence des infections à *Clostridioides difficile* (ICD) aux USA, la morbi-mortalité reste élevée (> 400.000 cas/an avec ~50% d'hospitalisation). L'un des risques principaux est la récurrence de l'ICD (jusqu'à 22% des patients) avec comme principal facteur de risque l'adjonction d'une antibiothérapie concomitante (AC) afin de traiter une autre infection.

Les traitements actuellement recommandés en 1^{ère} intention pour le prise en charge de l'ICD sont la FIDAXOMICINE et la VANCOMYCINE orale. Des données poolées issues de la littérature tendent à montrer une meilleure efficacité de la FIDAXOMICINE vs VANCOMYCINE dans la guérison des ICD quand l'AC doit être poursuivie (90% vs 79.4% [0.23-20%] $p = 0.04$).

Cependant la généralisation de ces résultats est à prendre avec précaution du fait de l'hétérogénéité des définitions d'AC au sein des études sélectionnées et de l'exclusion des patients recevant > 7 j d'AC.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer l'efficacité de la FIDAXOMICINE vs VANCOMYCINE chez les adultes hospitalisés atteints d'ICD qui ont besoin d'un traitement prolongé d'AC.

MÉTHODES : Etude contrôlée, randomisée, open-label, américaine, bi-centrique de mai 2017 à mai 2021.

Inclusion : > 18ans + > 3 épisodes selles diarrhéique/j avec un test CD positif + recevant une AC à moyen/haut risque d'altération du microbiote (BL/inhibiteur, C3G, C4G, carbapénèmes, fluoroquinolones, lincosamide) > 5 jours

Exclusion (principaux) : Atteinte sévère (choc, mégacolon) ; AC avec métronidazole/nitazoxanide/tigecycline/rifaximin) ; AC à moyen/haut risque prévue > 12 semaines ; ICD < 14 jours.

*NSN calculé : 200 (pour un taux de guérison attendue à 90% pour FIDAXO et 75% pour VANCO).

*Stratification sur : admission en SI/réa et nombre d'épisode (1^{er} épisode/récurrence vs \geq 2^{ème} récurrence).

Régime antibiotique : FIDAXOMICINE 200mg x 2 vs VANCOMYCINE PO 125mg x 4.

Durée traitement de 10 jours ou jusqu'à la fin de l'AC (maximum 12 semaines).

Critère de jugement principal : Pourcentage de guérison clinique (amendement des diarrhées).

Critères de jugement secondaires : Pourcentage de récurrence, durée d'hospitalisation, % de colectomie, mortalité à J30.

RÉSULTATS :

Patient Outcomes	Fidaxomicin (n = 74)	Oral Vancomycin (n = 70)	Total (N = 144)	P ^a
Cure at EOT	54 (73.0%)	44 (62.9%)	98 (68.1%)	.195
Cure at EOT (per protocol)	54 (84.4%)	44 (81.5%)	98 (83%)	.864
LOS (median \pm IQR), d	5 \pm 9	6 \pm 13	6 \pm 11	.089
Recurrence during follow-up (per protocol)	2 (3.3%)	2 (4%)	4 (3.3%)	> .99
Sustained clinical cure (per protocol) ^b	52 (86.7%)	42 (84%)	94 (85.5%)	.693
Excluded from per-protocol analysis	14	20	34	...
Colectomy	0	0	0	...
Death during follow-up	4 (6.3%)	4 (7.4%)	8 (6.8%)	> .99
Withdrew, protocol deviation, or death before follow-up	10	16	36	...

RÉSULTATS (SUITE) : ITT : 144 patients (**74 bras FIDAXO vs 70 VANCO**) // CA principaux : **PIPERA-TAZO, CEFEPIME, AMPI-SULBACTAM.**

- 63% < 65ans ; admission USI/réa 16% ;
- **Antécédent d'ICD : 21% bras FIDAXO vs 11% bras VANCO**
- Durée AC : 17j bras FIDAXO vs 21j bras VANCO // Durée ttt ICD : 16j
- Infections concomitantes : 1) Abdominales : 22% ; 2) IU : 20% ; 3) Poumon : 15%.

Tendance FIDAXO > VANCO mais non significatif (54 [73.0%] vs 44 [62.9%], P =0 .195)

DISCUSSION :

Dans cette étude comparant le traitement des ICD par la FIDAXOMICINE vs VANCOMYCINE chez les patients recevant une AC, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de guérison clinique.

Tendance à une supériorité de la FIDAXOMICINE mais résultat non significatif pouvant s'expliquer par :

*un **manque de puissance (NSN non atteint)**

*une **différence du taux de guérison entre FIDAXO vs VANCO inférieur à celui attendu (10% vs 15%)**

Limites :

- Validité externe : 2 centres USA dans la même région.
- Design « open label » : biais pour l'évaluateur en connaissant le traitement.
- CJP subjectif : clinical cure = amendement des diarrhées d'évaluation difficile/biaisée.
- Modification des Guidelines per-études.

- Étude rétrospective observationnelle évaluant la mortalité, la rechute et la tolérance de 22 patients sous antibiothérapie suppressive pour une endocardite infectieuse. *S.aureus* et *E.faecalis* étaient les plus pathogènes les représentés (12/22). L'indication principale de l'antibiothérapie suppressive était une indication chirurgicale non réalisée ou un dispositif infecté non retiré. Ces données suggèrent une bonne tolérance de l'antibiothérapie suppressive et une mortalité de 23% au dernier suivi (médiane de 249 jours).

Suppressive antibiotic therapy for infectious endocarditis.

Thomas Lemmet et al., *Infectious Diseases Now*, Mars 2024

- Analyse des taux de bêta-d-glucane *in vitro* et *in vivo* dans des isolats cliniques de trois espèces de *Candida* (*albicans*, *auris* et *parapsilosis*) responsables de candidémie. Les souches de *C. auris* et *C. parapsilosis* ont une teneur en BDG inférieure à celle de *C. albicans*, avec un impact significatif sur les performances sériques du BDG pour le diagnostic de candidémie.

Lower (1,3)-beta-d-glucan (BDG) sensitivity and in-vitro levels in *Candida auris* and *Candida parapsilosis* strains.

Malgorzata Mikulska et al., *CMI*, février 2024