

Le RÉJIF a lu pour vous (par RENNES) :

- ARTICLE 1 résumé par Audrey LEBOT  
**Association between acute gastroenteritis and continuous use of proton pump inhibitors during winter periods of highest circulation of enteric viruses**  
Vilcu et al. *JAMA*, Nov 2019
- ARTICLE 2 résumé par François BENEZIT  
**Association of prior antibiotic treatment with survival and response to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer.**  
Pinato et al. *JAMA Oncology*, Sept 2019
- ARTICLE 3 résumé par David Luque PAZ et Paul PETIGAS :  
**Early experience with meropenem-vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant enterobacteriae infections**  
Shields et al. *Clinical Infectious Disease*, Nov 2019
- ARTICLE 4 résumé par Rémi NGUYEN et Paul PETIGAS :  
**Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest**  
François et al. *New Eng J Med*, Nov 2019

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

## Association Between Acute Gastroenteritis and Continuous Use of Proton Pump Inhibitors During Winter Periods of Highest Circulation of Enteric Viruses

Ana-Maria Vilcu, MSc; Laure Sabatte, MD; Thierry Blanchon, MD, PhD; Cécile Souty, PhD; Milka Maravic, MD, PhD; Magali Lemaître, PhD; Olivier Steichen, MD, PhD; Thomas Hanslik, MD, PhD

(Article résumé par Audrey Lebot)

**Contexte** : La prise d'inhibiteur de pompe à protons (IPP) est associée à un sur-risque d'infection à *Clostridium difficile* ou d'infection respiratoire basse. Cette association reste discutée. Une étude rétrospective évoque un lien avec les infections digestives à Norovirus. L'objectif est d'analyser l'association entre la prise d'IPP continue et le risque de gastroentérite aiguë (GEA)

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de grande échelle utilisant les données d'un réseau de Pharmacies de ville en France entre 2017 et 2018. La prise continue des IPP était retenue sur des critères de renouvellements de délivrance d'IPP. La survenue d'une gastroentérite aiguë était estimée par un algorithme de facteurs comme la prescription de traitement symptomatique (soluté de réhydratation, antiémétique, anti-diarrhéique). La corrélation de Pearson antérieurement rapportée pour cet algorithme est de  $r \geq 0.84$ . Seule la période épidémique de GEA virale -- définie par les données du réseau Sentinelle -- était considérée pour la survenue d'une GEA.

**Résultats** : Les utilisateurs d'IPP continu étaient 233596 contre 626887 non-utilisateurs. L'âge médian dans le groupe IPP continu était de 71 ans [IQR 62-81], 55,8% femmes avec des valeurs similaires dans l'autre groupe.

Au minimum un épisode de GEA était retrouvé chez 3131 patients sous IPP continue (1,3%) contre 4327 patients sans IPP (0,7%). Le risque relatif ajusté de GEA chez les sujets sous IPP continu était de 1,81 (IC95% 1,72-1,90), moindre dans le groupe 45-64 ans (RRa = 1,66 [IC95% 1,54-1,80]), plus marqué dans les groupes plus âgés.

Il était non significatif pour ceux âgés de moins de 45 ans.

### **Conclusion** :

La prise d'IPP continu est associée à un sur-risque de traitement symptomatique digestif en période épidémique de gastroentérite aiguë virale suggérant un sur-risque de GEA virale induit par la prise d'IPP.

**Remarques** : Deux informations à retenir.

1/ Voici un exemple parmi d'autres qui montre la quantité considérable de patients sous IPP continu. On peut critiquer la méthodologie indirecte de diagnostic de gastroentérite aiguë mais elle permet de réaliser une analyse de cohorte de grande taille et de démasquer un effet qu'une étude plus conventionnelle ne trouverait pas. C'est donc une autre étude en faveur d'un effet rupture de barrière qu'induit les IPP au niveau de l'acidité gastrique.

2/ Reste la question de l'effet des IPP discontinus qui représentait 28,9% des patients éligibles de l'étude.

# Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer

David J. Pinato, MD, MRes, PhD; Sarah Howlett, MD; Diego Ottaviani, PhD; Heather Urus; Aisha Patel, MD; Takashi Mineo; Cathryn Brock, PhD; Danielle Power, MD; Olivia Hatcher, MD; Alison Falconer, MD; Manasi Ingle, MD; Anna Brown, PharmD; Dorothy Gujral, PhD; Sarah Partridge, MD; Naveed Sarwar, PhD; Michael Gonzalez, PhD; Maggie Bendle, PharmD; Conrad Lewanski, MD; Thomas Newsom-Davis, PhD; Elias Allara, MD; Mark Bower, PhD

(Article résumé par François Bénézit)

**Contexte** : La recherche sur le microbiote bat son plein, sans réel impact à ce jour en pratique clinique quotidienne. Plusieurs études ont retrouvé un impact négatif d'une antibiothérapie préalable à un traitement par inhibiteur de Checkpoint immunomodulateur (ICI) en oncologie mais aucune n'a évalué l'effet global quelque soit le cancer d'intérêt. C'est l'objectif de l'étude ici.

**Méthodologie** : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique dans deux hôpitaux universitaires anglais dans la période 2015-2018. Etaient inclus des patients sous inhibiteur de Checkpoint immunomodulateur pour cancer solide dans le cadre de traitement de routine (hors essai thérapeutique).

**Résultats** : Ont été inclus 196 patients. Deux tiers d'hommes. Âge médian 68 ans [IQR 27-93]. La maladie était disséminée chez 165 sujets (84%) avec un état général bon ; PS= 0-1 chez 159 patients (81%). Les cancers étaient essentiellement des cancers bronchiques non à petites cellules (n=119) et des mélanomes (n=38).

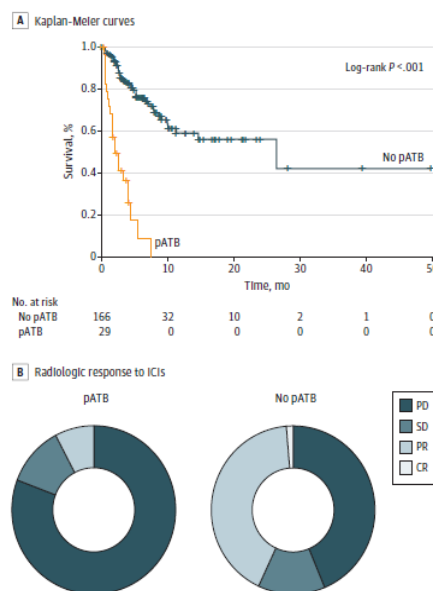
**1/ Analyse univariée** : une antibiothérapie préalable est associée négativement à la survie globale ; HR 7,4 (IC95 4,3-12,8 ; p<0,001) avec une survie moyenne de deux mois en cas d'antibiothérapie préalable contre 26 mois sans antibiothérapie . Ce résultat n'est pas retrouvé en cas d'antibiothérapie concomitante au traitement ICI ; HR 0,9 (IC95 0,5-1,4 ; p=0,76). L'antibiothérapie préalable est également associée à une non réponse oncologique (21/26, 81% contre 66/151, 44% ; p<0,001). Les résultats restaient similaires selon le cancer considéré.

**2/ Analyse multivariée** : l'association persiste indépendamment du cancer, de son extension et de l'état général, HR 3,4 (IC92 1,9-6,1 ; p<0,001).

**Conclusion** :

Une antibiothérapie préalable à un traitement par inhibiteur de Checkpoint immunomodulateur est associée à une moindre réponse oncologique et une baisse de la survie globale quel que soit le cancer, son extension et l'état général. L'effet n'est pas retrouvé en cas d'antibiothérapie concomitante. L'hypothèse serait un effet immunomodulateur altéré du fait d'un microbiote modifié par l'antibiothérapie préalable

Figure. Association Between pATB Therapy and Survival and Response to ICIs



A, Kaplan-Meier curves illustrating the association of prior broad-spectrum antibiotic (pATB) therapy administered up to 30 days prior to immunotherapy with adverse survival in the study population (n = 196). B, The Figure shows the association between pATB and the best radiologic response to immune checkpoint inhibitors (ICIs) according to RECIST v 1.1 criteria. In 26 patients who received pATB therapy, 2 (8%) had a partial response (PR) to ICIs, 21 (81%) had progressive disease (PD), and 3 (11%) had stable disease (SD). In 151 patients who did not receive pATB therapy, 2 (1%) had a complete response to ICIs, 63 (42%) had PR, 20 (13%) had SD, and 66 (44%) had PD.

**Remarques** :

L'étude est de faible ampleur mais la taille de l'effet est notable avec deux ans d'écart de survie globale ! Si l'association se confirme dans le futur, ce serait un exemple marquant et très pédagogique de l'impact négatif des antibiothérapies car c'est un impact à l'échelle individuel et non collectif qui est décrit ici.

# Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections

Ryan K. Shields,<sup>1,2,3</sup> Erin K. McCreary,<sup>3</sup> Rachel V. Marini,<sup>3</sup> Ellen G. Kline,<sup>1</sup> Chelsea E. Jones,<sup>1</sup> Binghua Hao,<sup>1,2</sup> Liang Chen,<sup>4</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>4</sup> Yohei Doi,<sup>1</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>1,2,5</sup> and M. Hong Nguyen<sup>1,2,3</sup>

(Article résumé par David Luque Paz et Paul Petigas)

## **Contexte :**

Le Meropenem-Vaborbactam dont la cible sont essentiellement les entérobactéries productrices de KPC a été approuvé par la FDA en 2017 dans le traitement des entérobactéries productrices de carbapénémase après l'étude de phase III TANGO-II. Il s'agit ici de la première étude sur son utilisation en condition réelle à l'hôpital universitaire de Pittsburgh, USA.

## **Méthodologie :**

Etude observationnelle prospective monocentrique de décembre 2017 à avril 2019. Etait inclus tout patient recevant le Meropenem-Vaborbactam plus de 48H pour le traitement d'une EPC suspecte d'être une KPC.

## **Résultats**

Vingt patients inclus. Age médian 56 ans [IQR 31-83]. Douze hommes (60%). Indice de Charlson 4 [min 0 ; max 11]. Prise en charge en réanimation 14/20 (70%). Sept patients ont recours à de l'épuration extrarénale (35%).

Les infections étaient principalement des bactériémies (n=8), des pneumopathies (n=6 dont 5 PAVM). *Klebsielle pneumoniae* était le principal germe rencontré (n=14) suivi par *K oxytoca* (n=2) et *E coli* (n=2). La résistance aux carbapénèmes est rapportés chez 19/20 entérobactéries en cause dont 18/20 produisaient une KPC.

L'utilisation était principalement en monothérapie (16/20), avec une durée moyenne de 8 jours [3-28j].

L'efficacité clinique globale était de 65% (13/20) sur des critères composites avec des résultats similaires entre bactériémie et pneumopathie.

Parmi les échecs, on note deux décès, deux aggravations sous traitements, deux rechutes et une bactériémie persistante à J10. L'échec microbiologique est documenté chez 6 patients (35%) avec un délai médian de 38,5 jours [12-67j]. Surtout trois échecs microbiologique sur les six étaient associées à une augmentation de CMI d'un facteur  $\geq 8$  dont une souche devenue résistante.

## **Conclusion :**

L'étude montre des résultats similaires à ceux de l'étude princeps en incluant des patients comorbides comme des patients dialysés ce qui est une bonne nouvelle.

Par contre, cette nouvelle association ne montre pas de supériorité par rapports à d'autres molécules avec toujours le problème de l'augmentation de résistance au décours.

En pratique, c'est une molécule de plus dans notre arsenal (AMM européenne en novembre 2018) mais sans avantage particulier démontré.

## Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

B. François, A. Cariou, R. Clere-Jehl, P.-F. Dequin, F. Renon-Carron, T. Daix, C. Guitton, N. Deye, S. Legriel, G. Plantefève, J.-P. Quenot, A. Desachy, T. Kamel, S. Bedon-Cardé, J.-L. Diehl, N. Chudeau, E. Karam, I. Durand-Zaleski, B. Giraudeau, P. Vignon, and A. Le Gouge, for the CRICS-TRIGGERSEP Network and the ANTHARTIC Study Group\*

**Contexte** : Les arrêts cardiorespiratoires (ACR) sont associées à une forte morbi mortalité avec peu d'évolution ces dernières années. L'éviction de tout événement fébrile est supposé améliorer le pronostic. L'objectif est de déterminer l'intérêt d'une antibioprophylaxie par AUGMENTIN dans les 48h post-ACR en se limitant aux rythmes choquables extrahospitalier.

**Méthodologie** : Essai contrôlé randomisé en aveugle, multicentrique (16 centres français). Étaient inclus les patients majeurs ayant eu un ACR extrahospitalier avec rythme choquable récupéré et randomisé et si la randomisation était réalisée dans les 6 heures post ACR. Étaient exclus les patients jugés moribonds et ceux chez qui une inhalation flagrante était rapportée à l'intubation. L'intervention consistait en de l'Amoxicilline-acide clavulanique 1g/200mg toutes les 8 heures pendant 48h par voie intraveineuse. Un contrôle thermique avec objectif à 32-34°C était réalisé dans tous les centres selon des modalités différentes. Le diagnostic de PAVM était confirmé par un comité d'adjudication externe.

**Résultats** : 198 patients ont été inclus parmi les 1116 patients éligibles. Âge médian de 68 ans [IQR 50-73], Homme 80%. Les principales causes d'exclusion étaient un rythme non choquable, une inhalation massive, un état moribond, un ACR intra hospitalier.

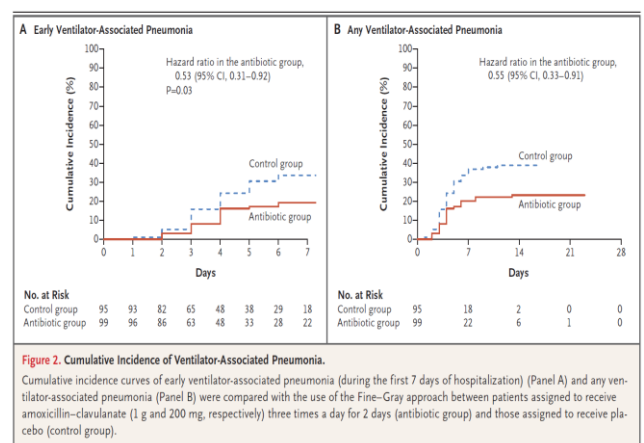
Soixante PAVM ont été retenues avec une incidence cumulée de 23% dans le groupe antibioprophylaxie (n=23%) et 39% dans le groupe contrôle (n=37).

- PAVM précoces : incidence cumulée respective de 19% et 34% (HR=0,53 [IC95% 0,31-0,92] ;p=0,03).
- Pas de différence en termes de PAVM tardives (4/99 et 5/95).
- Pas de différence sur les critères secondaires : durée de ventilation mécanique, durée du séjour en réanimation, mortalité à J28 (respectivement 41% et 37%)

**Conclusion** : L'amoxicilline-acide clavulanique 48h réduit l'incidence des PAVM précoces dans l'ACR extrahospitalier choquable

**Remarques** : La méthodologie globale est robuste. La 1<sup>ère</sup> lecture induit un assentiment qui s'oppose à une réticence primaire à une antibioprophylaxie par Amoxicilline-acide clavulanique. Mais à bien y réfléchir, il n'y a pas d'effet sur le pronostic dont le pronostic neurologique global qui reste similaire dans les deux groupes. L'effet semble porter sur des PAVM qui n'ont pas d'impact. Le comité d'adjudication exigeait une documentation pour retenir une PAVM. Chez des patients sous contrôle thermique initiale, dont les prélèvements sont décapités (on ne regarde que les sept premiers jours dont deux sous antibiotiques), le diagnostic d'une PAVM devient difficile. On remarque également dans la microbiologie des germes dont la pathogénicité reste discutabile (Corynébactéries, Neisseria).

Face à des résultats similaires, on aurait également apprécié une information sur la consommation cumulée d'antibiotiques dans les deux groupes. Seuls les résultats microbiologiques sont présentés. C'est donc un article à avoir lu avant de mettre les pieds dans une réanimation



- Un essai randomisé qui montre de bons résultats cliniques de la fosfomycine injectable (65%) dans les pyélonéphrites aiguës mêmes compliquées avec une non infériorité versus la Pipéracilline-Tazobactam

**Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus Piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial**

Kaye et al., Clin Infect Dis, Nov 2019

- Une étude rétrospective multicentrique pour se mettre les données cliniques de la tuberculose digestive en mémoire : rentabilité du diagnostic chirurgical (PCR sur biopsies coliques positive dans 94,6% des cas) alors que le rendement de la culture de l'ascite n'est pas mauvais (11/19; 57,9%)

**Clinicopathological profile of gastrointestinal tuberculosis: a multinational ID-IRI study**

Tanoglu et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Nov 2019

- Un essai contrôlé randomisé qui montre que le passage en monothérapie par Dolutegravir est associé à un échec virologique à S48 chez 9,7% des patients (versus 0% si maintien de l'association DTG/ABC/3TC) et ce malgré un contrôle virologique préalable > 12 mois

**Dolutegravir monotherapy versus Dolutegravir/Abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic human immunodeficiency virus infection: the randomized noninferiority MONotherapy of TiviCAY trial**

Hocqueloux et al., Clin Infect Dis, Nov 2019

- Une méta-analyse rassurante sur l'utilisation du ROR avant l'âge de 9 mois

**Immunogenicity, effectiveness and safety of measles vaccination in infants younger than 9 months: a systematic review and meta-analysis**

Lochlainn et al., Lancet Infect Dis, Sept 2019

- Une lecture pour prendre du recul : un tour d'horizon de l'endocardite à travers le temps. Facile à lire et sans longueur (libre accès)

**Infective endocarditis: a history of the development of its understanding**

Geller et al., Autopsy and case reports, 2013

- Un nouveau vaccin prometteur contre la dengue dont les régions d'endémie et d'épidémie s'agrandissent de jour en jour avec le réchauffement climatique

**Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents**

Reynales et al., New Eng J Med, Nov 2019

- Deux articles qui alertent sur le risque cardiovasculaire (et en particulier de surpoids) lié à l'utilisation de nouveaux antirétroviraux : attention aux inhibiteurs de l'intégrase et au TAF !

**Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials.**

Sax al., Clin Infect Dis, Nov 2019

**Changes in Body Mass Index and Atherosclerotic Disease Risk Score After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide**

Schafer al., Open Forum Infect Dis, Nov 2019

- De nouvelles recommandations pour la prise en charge des mucormycoses

**Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium**

Cornely et al., Lancet Infect Dis, Dec 2019

Retrouvez la bibliothèque du RÉJIF actualisée et mise à jour tous les mois sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues » (à enrichir et à consulter autant que possible !)

[https://www.zotero.org/groups/jeunes\\_infectiologues](https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues)