

LE RÉJIF A LU POUR VOUS (PAR TOUTE L'ÉQUIPE D'ANGERS)

1

résumé par Charles Declerck
Oral Antibiotics and Risk of Serious Cutaneous
Adverse Drug Reactions.
Lee et al., *JAMA*, Août 2024

2

résumé par Robin Dhersin
Mortality of Patients With Sepsis Administered
Piperacillin–Tazobactam vs Cefepime.
Chanderraj et al., *JAMA Int Med*, Mai 2024

3

résumé par Raphaël Gardic
Antigen Titers in Cryptococcal Meningitis: What
Determines How Fast They Fall?.
Bennett et al., *J Infect Dis*, Juillet 2024

4

résumé par Clémentine Gaudry
Azithromycin to Reduce Mortality — An Adaptive
Cluster–Randomized Trial.
O'Brien et al., *NEJM*, Août 2024

Sans oublier d'autres conseils de
lecture en dernière page

CONTEXTE

Les effets indésirables graves cutanés (EIGc) des médicaments sont des événements rares mais potentiellement sévères. Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment mis en cause. Les personnes âgées sont plus souvent polymédiquées, reçoivent plus fréquemment des antibiotiques et sont plus à risque de présenter des EIGc en raison de leurs comorbidités.

OBJECTIF

L'objectif de cette étude est d'étudier le risque d'EIGc (syndrome de Lyell et Steven Johnson ; urticaire, érythème polymorphe ; DRESS syndrome ; rash important) associés à des antibiotiques oraux courants ainsi que de décrire les conséquences des hospitalisations liées à ces EIGc.

MÉTHODE

Étude cas-témoins populationnelle (Ontario, Canada) sur des bases de données administratives.

Inclusion : ≥ 66 ans pour lesquelles au moins une antibiothérapie par voie orale a été prescrite au cours de la période d'étude (01/04/2002 – 31/03/2022).

Les cas étaient ceux ayant consulté aux urgences ou été hospitalisés pour un EIGc dans les 60 jours après la prescription. Ils étaient associés à 4 contrôles (même sexe et tranche d'âge) pour lesquels avaient été prescrits une antibiothérapie dans les 60 jours précédents mais qui n'avaient pas eu d'EIGc dans l'année précédente.

Exclusion : cas pour lesquels des témoins n'ont pas pu être identifiés ; cas et témoins avec un effet indésirable ayant eu lieu le jour de la prescription ; patients ayant reçu plusieurs classes d'antibiotiques dans les 60 jours précédents ; ceux dont la première prescription pour des médicaments connus pour des EIGc datait de moins de 90 jours avant la date d'hospitalisation et ceux hospitalisés dans les 90 jours précédents.

Critère de jugement principal : survenue d'un EIGc nécessitant un passage aux urgences ou une hospitalisation à la suite de l'antibiothérapie orale. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour analyser l'association entre la prescription d'antibiotiques et une hospitalisation ou un passage aux urgences pour un EIGc, les macrolides étant utilisés comme référence.

RÉSULTATS

Un total de 3257181 patients avec prescription d'une antibiothérapie a été analysé ; **21578 patients ayant présenté un EIGc ont été inclus** avec 87025 contrôles sans différence entre les 2 groupes. La durée médiane d'antibiothérapie était de 7 jours ; le délai médian entre la prescription et l'admission à l'hôpital était de 14 jours. 86,9% (n=18906) des patients ont seulement consulté aux urgences et 13,1% (n=2852) ont nécessité une hospitalisation.

Le taux d'EIGc était de 2,12 pour 1000 prescriptions (95% IC 2,11-2,14) et les céphalosporines étaient les plus pourvoyeuses (4,92 EIGc pour 1000 prescriptions) (*cf tableau*).

Table 2. Crude Rate of Serious cADRs Within 60 Days of Antibiotic Prescription^a

Antibiotic class	No. of exposures	No. of serious cADRs	Events per 1000 exposures (95% CI)
Cephalosporins	5 076 176	24 997	4.92 (4.86-4.99)
Sulfonamides	2 730 810	8780	3.22 (3.15-3.28)
Fluoroquinolones	6 825 283	16 939	2.48 (2.44-2.52)
Nitrofurantoin	3 627 644	8464	2.33 (2.28-2.38)
Penicillins	8 666 828	16 822	1.94 (1.91-1.97)
Macrolides	4 709 840	8483	1.80 (1.76-1.84)
Other antibiotics ^b	2 477 673	9786	3.95 (3.87-4.03)
All antibiotics	34 114 254	72 449	2.12 (2.11-2.14)

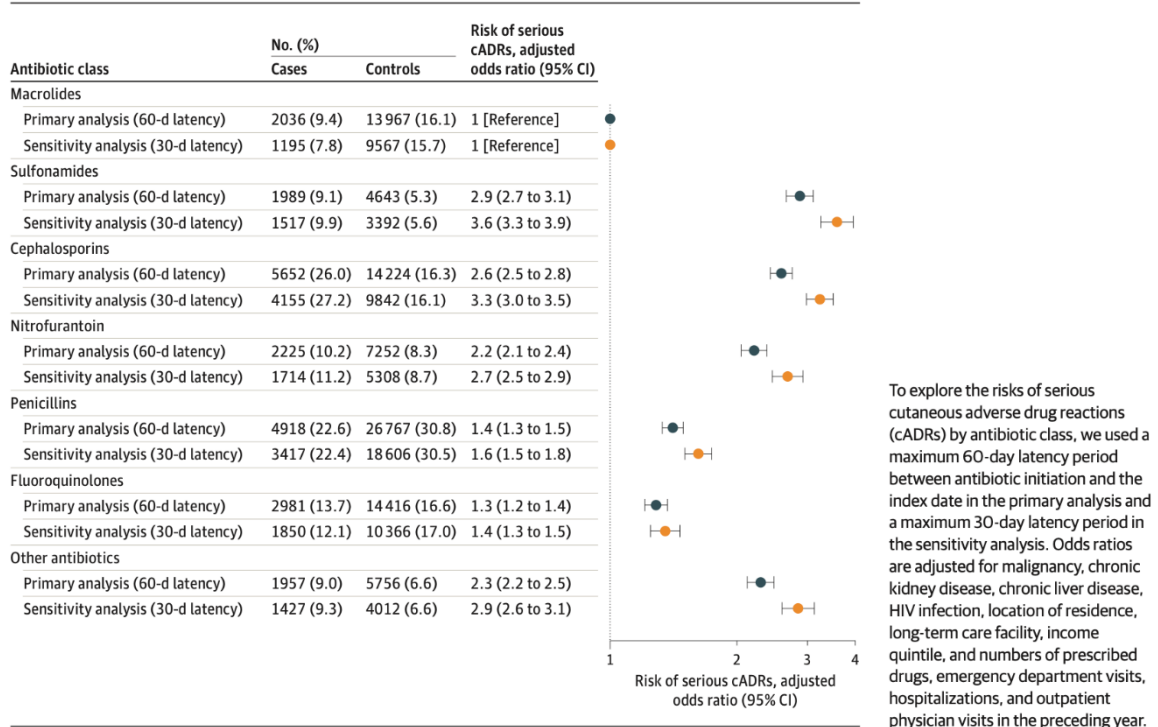
^a Absolute risks of serious cutaneous adverse drug reactions (cADRs) following oral antibiotic therapy were estimated using the number of prescriptions by antibiotic class as the denominator and the number of serious cADRs within 60 days of antibiotic prescription as the numerator. Less frequently prescribed antibiotics are grouped under other antibiotics.

^b The most common antibiotics in this group were clindamycin, metronidazole, and tetracycline.

RÉSULTATS

En régression logistique, les antibiotiques les plus associés avec la survenue d'un EIGc étaient les **sulfamides** (OR 2,9 ; 05% IC 2,7-3,1) ; toutes les autres classes étaient également associés à une augmentation du risque (céphalosporines, nitrofurantoïne, pénicillines, fluoroquinolones et autres antibiotiques oraux) (*cf figure*).

Figure. Comparative Risks of Serious cADRs by Antibiotic Class Using a 60-Day Latency Period (Primary Analysis) and a 30-Day Latency Period (Sensitivity Analysis)



L'âge médian des patients hospitalisés était de 80 ans et 61,2% (n=1754) étaient de sexe féminin. La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours ; 9,6% (n=273) ont été pris en charge en soins intensifs et 74,1% (n=2113) des patients sont rentrés directement au domicile. La mortalité intra-hospitalière était de 5,3% (n=150).

DISCUSSION – CONCLUSION

Il s'agit de la première étude populationnelle permettant d'obtenir une estimation du risque d'EIGc dans les suites d'antibiothérapies orales usuelles. Toutes les classes étudiées (sulfamides ; pénicillines ; céphalosporines ; nitrofurantoïne ; fluoroquinolones ; autres antibiotiques oraux dont la clindamycine, les cyclines, le métronidazole) montrent un risque d'EIGc comparativement aux macrolides dans les 60 jours suivant la prescription. **Le taux d'EIGc est le plus important pour les céphalosporines et les sulfamides.**

La plupart des patients rentraient directement au domicile sans être hospitalisés ; environ 10% des patients hospitalisés étaient pris en charge en soins intensifs et la mortalité intra-hospitalière était de 5%.

Cette étude est limitée par l'identification des cas avec les codages d'hospitalisation sans accès au dossier médical précis ; l'absence de codes précis pour l'ensemble des EIGc ainsi que d'une possible sous-estimation des EIGc en cas de symptomatologie peu importante et d'arrêt spontanée des antibiotiques par les patients.

Mortality of Patients With Sepsis Administered Piperacillin-Tazobactam vs Cefepime

Rishi Chanderraj, MD, MSc^{1,2,3}; Andrew J. Admon, MD, MSc, MPH^{3,4,5}; Ying He, PhD⁴; Mark Nuppau, MSc⁴; Owen R. Albin, MD^{1,3}; Hallie C. Prescott, MD, MSc^{3,4,5,6,7}; Robert P. Dickson, MD^{3,4,8}; Michael W. Sjoding, MD, MSc^{3,4,5,9}

CONTEXTE

Les modalités de l'antibiothérapie probabiliste à large spectre des sepsis ne sont pas consensuelles et dépendent des habitudes des centres. Dans cet article, les auteurs analysent les données de leur centre (Ann Arbor, Michigan) où l'habitude est d'utiliser une association de Vancomycine et de Pipéracilline-Tazobactam (Pip-Taz). Sur la période 2015-2016, une rupture de stock de Pipéracilline-Tazobactam a conduit à une modification transitoire des pratiques avec prescription d'une association de Vancomycine et de Céfépime. Dans cette étude observationnelle, les données des patients traités par ces 2 associations sont comparées.

MÉTHODE

Etude observationnelle, rétrospective, monocentrique, de 2014 à 2018.

Inclusion : patients pris en charge aux urgences pour un sepsis communautaire.

Exclusion : patients avec un diagnostic d'infection intra-abdominale, d'infection ORL, d'infection nécrosante, et d'infection du SNC.

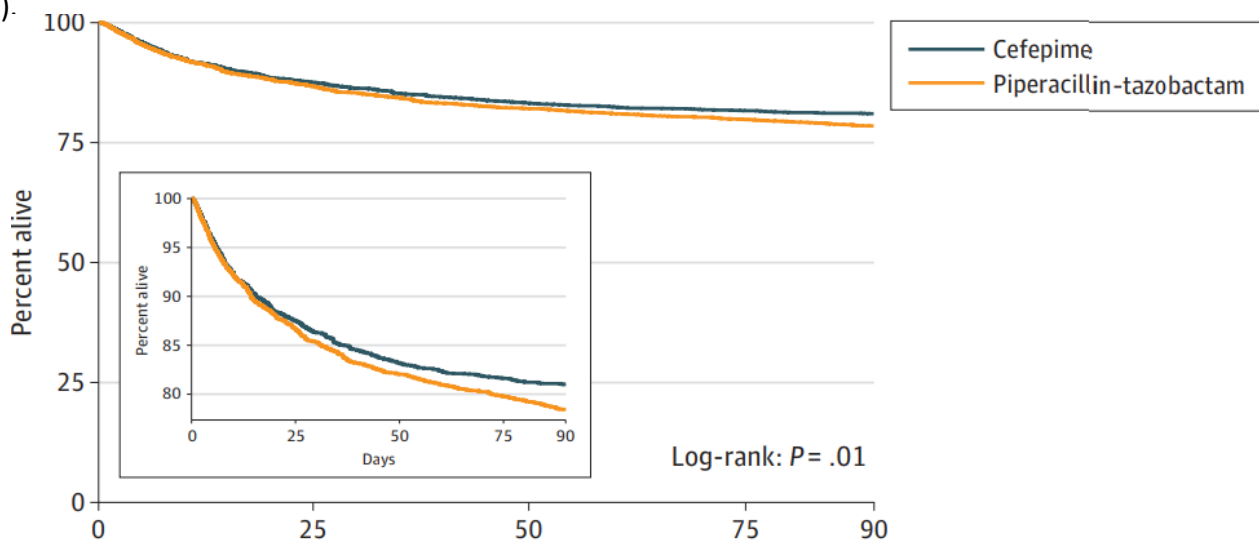
CJP : Mortalité à J90.

CJS : Délai avant apparition d'une défaillance d'organe.

Critères d'ajustement pour l'analyse statistiques : âge, sexe, ethnie, comorbidités, gravité, délai avant antibiothérapie, prescription de métronidazole.

RÉSULTATS

28 627 dossiers screenés pour 7 569 patients inclus dont 3 046 dans le groupe Cefepime et 4 523 dans le groupe Pip-Taz. Les groupes étaient équilibrés sur les caractéristiques initiales avec un âge moyen de 64 ans, un sex ratio H/F à 0.55, un SOFA médian à 5 dans les 2 groupes. **La mortalité à J90 était de 19% dans le groupe Cefepime et 21.6% dans le groupe Pip-Taz soit une différence absolue de 2.6%**, statistiquement significative ($P = 0.01$) en faveur du Cefepime. Après ajustement sur les facteurs confondants, **la différence absolue monte à 5% (22.5% vs 17.5%, $p = 0.002$)**. Les patients traités par Pipé-Tazo étaient en moyenne intubés 1 jour plus tôt ($P < 0.001$), avaient de la noradrénaline 1.5 jours plus tôt ($P < 0.001$) et une défaillance d'organe 2 jours plus tôt ($P < 0.001$).



DISCUSSION – CONCLUSION

Avec toutes les limites du design monocentrique et rétrospectif, **cette étude suggère une supériorité du Cefepime vs Pip-Taz (en association à la vancomycine) chez les patients en sepsis ne présentant pas d'indication spécifique à une antibiothérapie ciblant les anaérobies.** On regrette toutefois l'absence de données comparatives du taux d'IRA dans les 2 groupes (compte tenu de la néphrotoxicité connue ou supposée de l'association Tazo-Vanco) et concernant le taux d'EI neurologiques sous Cefepime.

Les auteurs attribuent la surmortalité observée à l'action anti-anaérobie de Pip-Taz, et mettent en lien ces résultats avec d'autres études montrant une augmentation de la mortalité avec une couverture anti-anaérobie en réanimation. Il faut noter qu'une autre étude parue fin 2023 (essai ACORN, Qian et al., JAMA, 2023) randomisant Cefepime vs. Pip-Taz n'avait pas montré de différence entre les 2 groupes ni sur la mortalité (à J14) ni sur le risque d'IRA. Les auteurs de la présente étude suggèrent que les résultats de l'essai ACORN soient limités par une évaluation de la mortalité trop précoce (J14 contre J90 ici), une moindre gravité des patients, et une non prise en compte de la co-administration d'autres anti-anaérobies. On pourrait aussi se poser la question du rôle de la co-administration de Vancomycine ici (mais 75% des patients de l'essai ACORN ont aussi reçu de la Vancomycine).

CONTEXTE

Le titre absolu d'antigène cryptococcique (AgCr) est corrélé à plusieurs événements cliniques au cours de la méningite cryptococcique : titre sérique élevé et atteinte neuroméningée cryptococcique (chez le PVVIH) titre élevé dans le liquide cébrospinal (LCS) et mortalité (chez les PVVIH et non-PVVIH).

L'utilité et l'interprétation de l'évolution du titre d'AgCr semblent moins clairs, des données anciennes suggérant une corrélation entre la cinétique de décroissance de l'AgCr et le risque de rechute.

OBJECTIF

Étudier la cinétique du titre d'AgCr dans le sérum et LCS de patients non immunodéprimés (dont séronégatifs pour le VIH) et identifier les facteurs ayant un impact sur cette dernière.

MÉTHODE

Étude rétrospective, de 2006 à 2021 au sein d'un centre de référence aux USA.

Sélection de patients non immunodéprimés atteints de méningite cryptococcique diagnostiquée par culture et/ou histologie ayant eu au moins 3 mesures du titre d'AgCr sérique ou dans le LCS sur une période de 90 jours. Interprétation du titre d'AgCr en fonction du temps écoulé depuis le début de traitement. Calcul pour chaque patient d'un coefficient de régression linéaire reflétant la pente de la courbe de décroissance, permettant d'estimer le nombre de jours nécessaires à une division par deux du titre d'AgCr.

RÉSULTATS

46 patients ont été inclus. Des échantillons simultanés sur LCS et sérum étaient disponibles pour 63 % (n=29/46) d'entre eux. L'agent infectieux incriminé était *Cryptococcus neoformans* dans 33 % (n=15/46), *C. gattii* dans 28 % (n=13/46) et non spécifiquement déterminée dans 39 % (n=18/46) des cas. **Il existait une association statistiquement significative entre la cinétique de décroissance de l'antigène cryptococcique dans le LCS et le sérum avec l'espèce en cause, ainsi qu'avec la présence d'une dérivation ventriculopéritonéale (DVP).** La décroissance du titre d'AgCr était quasiment deux fois plus lente pour *C. gattii* que *C. neoformans* (279 vs 114 jours sur sérum, $P = 0,004$). De même, la décroissance était quasiment deux fois plus lente en présence d'une DVP (209 vs 179 jours sur sérum, $P = 0,04$ et 144 vs 68 jours sur LCS, $P = 0,01$). **Il existait une corrélation entre la décroissance dans le LCS et le sérum pour un même patient (R de Pearson, $P < 0,001$).** Un traitement à 0,5 mg/kg/j d'équivalent PREDNISONNE sur 3 mois pour syndrome post-inflammatoire chez 60 % des patients n'a pas eu d'impact significatif sur la décroissance du taux d'AgCr sur le sérum et/ou le LCS.

DISCUSSION – CONCLUSION

***C. gattii* et la présence d'une DVP sont significativement associés à une décroissance plus lente dans le LCS et le sérum du titre d'AgCr, en comparaison respectivement avec *C. neoformans* et l'absence de DVP.**

Cette étude ne permettait pas d'évaluer l'impact pronostique des variations de cinétique de l'AgCr, les patients n'ayant présenté aucun événement clinique d'intérêt (cultures du LCS négativées pendant le traitement, pas de récurrence, pas de décès). Ne sont pas renseignées précisément les modalités et durées de traitements anti-infectieux effectivement reçus.

Les critères de sélection de la population rendent potentiellement difficile l'extrapolation de ces données à la pratique courante. Par ailleurs, le suivi du titre d'AgCr n'est pas encouragé dans ce contexte par les dernières recommandations internationales sur le diagnostic et la prise en soin de la cryptococcose, parues en 2024. Néanmoins, cette étude apporte des éléments de compréhension des facteurs modifiant la cinétique de clairance de l'antigène cryptococcique et interroge la physiopathologie sous-jacente.



Azithromycine Reduce Mortality — An Adaptive Cluster-Randomized Trial

K.S. O'Brien, A.M. Arzika, A. Amza, R. Maliki, B. Aichatou, I.M. Bello, D. Beidi, N. Galo, N. Harouna, A.M. Karamba, S. Mahamadou, M. Abarchi, A. Ibrahim, E. Lebas, B. Peterson, Z. Liu, V. Le, E. Colby, T. Doan, J.D. Keenan, C.E. Oldenburg, T.C. Porco, B.F. Arnold, and T.M. Lietman, for the AVENIR study group*

CONTEXTE

Dans les zones endémiques, l'administration de masse d'azithromycine (AZM) est un des outils de la lutte contre le trachome, une infection à *Chlamydia trachomatis* entraînant des lésions oculaires délabrantes pouvant conduire à la cécité. Plusieurs études récentes suggèrent que parallèlement à la stratégie d'éradication du trachome, **l'administration de masse d'azithromycine pourrait réduire le taux de mortalité infantile toutes causes confondues**. La plupart des décès d'enfants de moins de cinq ans survient dans des pays à faible revenu. Lors de ses recommandations de 2018, l'OMS s'oppose à une administration universelle d'azithromycine pour la prévention de la mortalité infantile, mais **envisage son administration de masse chez les enfants âgés de 1 à 11 mois en Afrique subsaharienne, dans les zones où le taux de mortalité infantile est le plus élevé**.

MÉTHODE

L'essai AVENIR (Azithromycine pour la Vie des Enfants au Niger : Implémentation et Recherche) est un essai contrôlé, randomisé en grappe (par communauté), réalisé en double aveugle. Comparaison de **l'administration biannuelle d'azithromycine contre placebo pendant 2 ans au Niger**. Inclusion des enfants de 1 à 59 mois, d'au moins 3 kg, ne présentant pas d'allergie connue aux macrolides. Randomisation adaptative sur 3 périodes.

Les communautés étaient réparties aléatoirement en **3 groupes** :

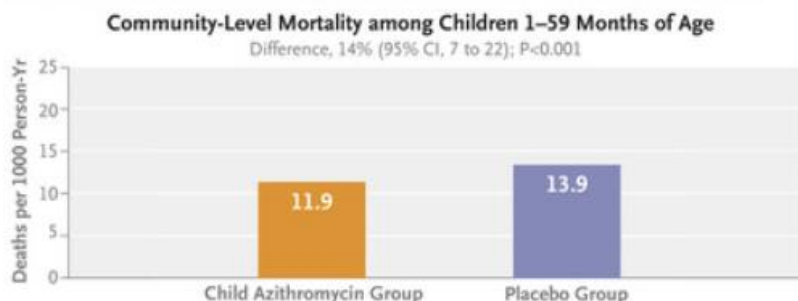
- **Groupe AZM pour enfants** : distribution biannuelle d'azithromycine à tous les enfants (1-59 mois)
- **Groupe AZM pour nourrissons (stratégie proposée par l'OMS)** : distribution biannuelle d'AZM aux nourrissons âgés de 1 à 11 mois et placebo pour les enfants de 12 à 59 mois
- **Groupe placebo** : distribution biannuelle de placebo à tous les enfants (1-59 mois)

Les communautés concernées étaient rurales et périurbaines, situées dans les régions de Dosso et Tahoua, au Niger. Evaluation de la mortalité par un recensement réalisé 2 fois par an. Couverture par chimioprophylaxie saisonnière contre le paludisme > 80% sur la période. CJP : Evaluation de la mortalité toutes causes à 2 ans.

RÉSULTATS

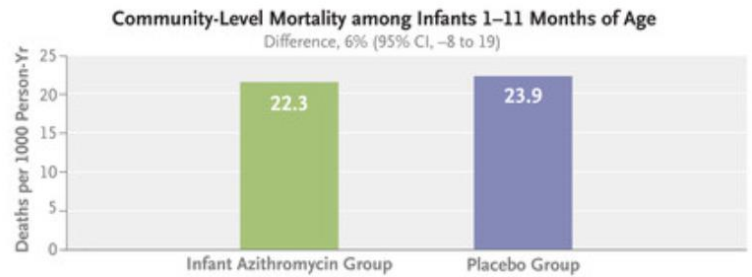
Sur la période de novembre 2020 à juillet 2023, 4274 communautés ont été screenées pour 3000 incluses. 91 communautés ont été exclues après randomisation en raison de données de recensement obsolètes ou de problèmes de sécurité. Ont été incluses pour analyse : 1229 communautés dans le groupe azithromycine pour enfants, 751 communautés dans le groupe azithromycine pour nourrissons et 929 communautés dans le groupe placebo, représentant un total de 382 586 enfants. 5503 décès ont été recensés sur la période de l'étude.

Parmi les enfants âgés de 1 à 59 mois, la **mortalité était plus faible** dans les communautés du **groupe azithromycine pour enfants** (11,9 décès pour 1000 personnes-année à risque [intervalle de confiance (IC) à 95 %, 11,3 à 12,6]) par rapport aux communautés du groupe placebo (13,9 décès pour 1000 personnes-année à risque [IC à 95 %, 13,0 à 14,8]), ce qui représente une **réduction de la mortalité de 14 % avec l'azithromycine** (IC à 95 %, 7 à 22 ; P<0,001).



RÉSULTATS

Parmi les nourrissons âgés de 1 à 11 mois, il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité entre le *groupe azithromycine pour nourrissons* et placebo.



Une analyse secondaire a montré un bénéfice indirect pour les nourrissons âgés de 1 à 11 mois lorsque tous les enfants âgés de 1 à 59 mois recevaient de l'azithromycine (**réduction de la mortalité de 17 %** chez les nourrissons du *groupe azithromycine pour enfants* par rapport aux nourrissons du *groupe azithromycine pour nourrissons* ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 4 à 28 %).

DISCUSSION – CONCLUSION

Les mécanismes par lesquels la distribution de masse d'azithromycine réduit la mortalité infantile ne sont pas clairement élucidés. L'azithromycine est efficace dans le traitement de plusieurs maladies infectieuses (infections voies respiratoires basses et diarrhées infectieuses) et offre une protection à court terme contre le paludisme.

Cet essai montre une baisse significative de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants de 1 à 59 mois recevant de l'azithromycine 2 fois par an pendant 2 ans par rapport à un placebo, dans des régions où la couverture de chimioprophylaxie anti palustre saisonnière est estimée à plus de 80% au moment de l'étude.

Cet essai n'a cependant pas pu démontrer que le traitement exclusif des nourrissons (stratégie suggérée par l'OMS afin de lutter contre l'antibiorésistance) réduisait de manière significative la mortalité.

Cependant, la stratégie de distribution massive d'azithromycine n'est pas sans conséquence sur la flore nasopharyngée et digestive des individus et risque de participer à l'émergence de résistances aux antibiotiques à l'échelle du patient et de la communauté. Il est à noter que l'évaluation de l'antibiorésistance à la suite de cet essai n'a pas encore été publié.

CONSEILS DE LECTURE

- Cette étude randomisée en double aveugle de phase 3, réalisée chez 5338 jeunes femmes d'Afrique du Sud et d'Ouganda, ouvre la porte à une nouvelle stratégie de PrEP enfin efficace chez les femmes en Afrique, qui gardent une incidence importante de nouvelles infections à VIH, en faisant une population cruciale dans les études de prévention. Le Lenacapavir en injection sous-cutanée tous les 6 mois était significativement plus efficace que le TAF/FTC ou le TDF/FTC qui étaient administrés en prise orale quotidienne (**0 cas/2134 avec le Lenacapavir** vs 39/2136 avec le groupe TAF/FTC et 16/1068 dans le groupe TDF/FTC). L'incidence du VIH avec le traitement oral ne différait pas de celle de la population non traitée, liée à une mauvaise observance. Le traitement par Lenacapavir injectable s'accompagnait davantage de réactions au site d'injection. L'implémentation de cette stratégie pourrait être un axe majeur de la lutte contre l'épidémie de VIH en zone d'endémie.

[Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women.](#)

Bekker et al., *NEJM*, Juillet 2024