



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Infectiologie respiratoire

Respiratory infectious diseases

D. Basille^{1,*}, C. Andrejak¹

¹Service de Pneumologie et Soins Continus Respiratoires, CHU Amiens-Picardie, 1 Rue du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens, France

Déclaration de liens d'intérêts

D. Basille déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

C. Andrejak déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Cet article fait partie du numéro *L'année 2019 en pneumologie*.

Stratégie automatisée de gestion de l'utilisation des antibiotiques : utilité du dosage de procalcitonine associé à une PCR multiplex pour réduire la durée de l'antibiothérapie dans les infections respiratoires basses

Moradi T, Bennett N, Shemanski S, Kennedy K, Schlachter A, Boyd S. Use of procalcitonin and a respiratory polymerase chain reaction panel to reduce antibiotic use via an EMR alert. Clin Infect Dis 2019:ciz1042.

Introduction

Les infections respiratoires basses (IRB) représentent la principale cause d'hospitalisation aux Etats-Unis et sont fréquemment en lien avec un pathogène viral [1]. Il apparaît toutefois difficile de différencier les étiologies bactériennes et virales et cette difficulté conduit souvent à proposer une

antibiothérapie empirique. Dans ce contexte, diminuer la prescription inappropriée d'antibiotiques pourrait permettre de limiter la sélection de résistance bactérienne, les effets secondaires médicamenteux ainsi que les coûts de santé.

La procalcitonine (PCT) est un biomarqueur qui peut aider à distinguer les étiologies bactériennes et non bactériennes des IRB. Certaines études ont ainsi évalué l'utilité de la PCT pour guider l'antibiothérapie en cas d'IRB (instauration et interruption selon des seuils prédéfinis). Les résultats de ces études sont variables et une méta-analyse récente des essais randomisés contrôlés montre que, dans le cadre des pneumopathies aiguës communautaires, l'initiation d'une antibiothérapie est réduite (de 99 % à 93 %) avec une durée moyenne d'antibiothérapie qui diminue de 10,5 à 8 jours chez les patients traités [2]. Par ailleurs, des techniques de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) multiples syndromiques, permettant la détection rapide d'une batterie de pathogènes viraux et bactériens à tropisme respiratoire, sont actuellement disponibles. Peu d'études ont cherché à évaluer l'utilisation combinée de ces deux techniques pour réduire l'exposition aux antibiotiques. Moradi et al.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : basille.damien@chu-amiens.fr (D. Basille).

ont ainsi mené un essai comparant une stratégie standard à une stratégie automatisée de gestion de l'utilisation des antibiotiques basée sur ces deux techniques.

Méthodes et résultats

Cet essai non randomisé multicentrique a été mené dans 5 hôpitaux de Kansas City au Missouri (États-Unis) et incluait des patients adultes hospitalisés pour une IRB et qui présentaient à la fois une PCR positive à virus, un dosage de PCT < 0,25 ng/mL et une antibiothérapie systémique. Pour la période de décembre 2015 à fin mars 2016, les patients ont été inclus de manière rétrospective (bras contrôle avec prise en charge standard). Pour la période de décembre 2017 à fin mars 2018, une alerte de bonne pratique était générée automatiquement à partir du dossier médical informatisé du patient s'il répondait aux critères prédéfinis (bras expérimental prospectif). Cette alerte invitait le praticien à réévaluer la poursuite de l'antibiothérapie. Le critère de jugement principal était le nombre de jours avec antibiotique au cours de l'hospitalisation.

Cent-soixante et un patients ont été inclus dans le bras contrôle rétrospectif et 226 dans le bras expérimental prospectif. Dans ce second bras, les patients présentaient un index de comorbidité de Charlson plus élevé et une durée d'hospitalisation en réanimation plus courte. Par ailleurs, les virus influenza A et B et le virus respiratoire syncytial étaient plus fréquemment mis en évidence dans ce groupe, avec au contraire un diagnostic moins fréquent de rhinovirus. En regard de l'objectif principal, le groupe expérimental présentait une durée d'utilisation d'antibiotique réduite de 2,2 jours en moyenne ($5,8 \pm 3,9$ vs $8,0 \pm 5,3$ jours, $p < 0,001$). Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, cette différence restait significative à -1,48 jours ($p = 0,0002$). Il n'était pas retrouvé de différence en termes de réintroduction d'antibiothérapie après arrêt (7,6 % vs 4,3 %, $p = 0,198$) ou de risque d'infection à *Clostridium difficile* (0,4 % vs 1,9 %, $p = 0,174$).

Commentaires

Cette étude quasi-expérimentale suggère qu'une stratégie de gestion de l'utilisation d'antibiotique basée sur une alerte de bonne pratique générée automatiquement à partir du dossier médical informatisé du patient est efficace et sûre. Une précédente étude de File et al. avait déjà permis de montrer que la mise en place d'une stratégie de gestion de l'utilisation des antibiotiques réduisait plus efficacement la durée de l'antibiothérapie que la simple disponibilité des résultats de PCR et ou de PCT [3].

Les résultats de l'étude de Moradi et al. sont toutefois limités par l'absence de stratification selon le type d'IRB dans la population d'étude. Cette donnée est en effet importante pour évaluer le respect des recommandations de prise en charge des IRB par les centres investigateurs. Ainsi, si l'on fait l'hypothèse que les bronchites ou les exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) représentaient le type d'IRB le plus fréquent dans l'étude, une durée d'antibiothérapie de $8,0 \pm 5,3$ jours semblerait

élevée au vu des recommandations actuelles et limiterait l'impact de la stratégie proposée par les auteurs. À l'inverse, si l'on fait l'hypothèse que la majorité des patients inclus présentaient une pneumopathie aiguë communautaire, la stratégie proposée permettrait effectivement une réduction de la durée de l'antibiothérapie, y compris dans les centres présentant une bonne adhésion aux recommandations actuelles de traitement des IRB.

Références

- [1] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27.
- [2] Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107.
- [3] File TM, Politis P, Tan MJ, Kallstrom G. Effect of rapid molecular diagnostic testing and antimicrobial stewardship on antimicrobial therapy of respiratory infections. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:S628-9.

Épidémiologie microbienne des pneumopathies aiguës communautaires : pas de différence majeure entre sujets immunocompétents et immunodéprimés

Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, et al. Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2019;68:1482-93.

Introduction

Du fait du vieillissement de la population et des progrès thérapeutiques, une proportion croissante de patients présente une maladie chronique ou est traitée au long cours par des agents immunosuppresseurs. Toutefois, la prévalence de ces patients immunodéprimés n'est pas bien connue au sein de la population admise pour une pneumopathie. Par ailleurs, ces patients présentant un facteur d'immunodépression sont le plus souvent exclus des essais randomisés ou des études prospectives observationnelles évaluant la prise en charge des pneumopathies. Ce manque de données sur cette population peut conduire soit à une sous-estimation de la prévalence réelle de ces patients avec un risque accru d'échec thérapeutique, soit à une surestimation avec un risque de recours accru à des antibiothérapies à large spectre.

L'objectif de l'étude de Di Pasquale et al. était ainsi d'évaluer la prévalence des facteurs d'immunodépression au sein d'une population de patients hospitalisés pour une pneumopathie aiguë communautaire (PAC) et d'évaluer les variations de microbiologie associées à ces différents facteurs d'immunosuppression.

Méthodes et résultats

Les auteurs ont réalisé une analyse secondaire de l'étude GLIMP, qui était une étude observationnelle, multicentrique évaluant ponctuellement la prévalence des patients adultes hospitalisés pour une PAC dans 54 pays. Au sein de cette cohorte, une analyse conjointe des facteurs d'immuno-dépression et de la microbiologie a été effectuée.

Parmi les 3 702 patients inclus dans la cohorte, au moins un facteur d'immuno-dépression était identifié chez 652 patients (17,6 %) avec d'importantes disparités selon les pays. En France, la prévalence n'était ainsi que de 12 %. Les facteurs d'immuno-dépression les plus fréquents étaient l'usage chronique de corticostéroïdes (> 10 mg/jour d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois) dans 45 % des cas, la présence d'un cancer hématologique (25 %) ou un traitement par chimiothérapie (22 %). Une identification microbiologique était obtenue chez 40 % des patients immunodéprimés et chez 36 % des patients immunocompétents. Le pathogène le plus fréquemment identifié était *Streptococcus pneumoniae* (8,3 %), sans différence entre les deux groupes. De même, la prévalence de pathogènes multirésistants était similaire entre les deux groupes (8,8 %). Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, la présence d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* était associée à un antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (odds ratio (OR) à 2,89), à la présence d'une trachéotomie (OR à 6,95), à un traitement par corticothérapie inhalée (OR à 1,76) ou à un antécédent d'infection à *P. aeruginosa*. À l'inverse, aucun facteur d'immuno-dépression n'était associé à la présence d'une infection à *P. aeruginosa*. La présence d'un cancer hématologique était associée à un risque accru d'infection fongique (OR = 4,65) ou d'infection par un virus de type autre qu'*Influenza* (OR = 5,49). Le sida était également associé à un risque accru d'infection fongique (OR = 15,1). Enfin, la présence d'une dénutrition était associée à un risque accru d'infection tuberculeuse (OR = 5,14).

Commentaires

Cette étude de prévalence confirme que des facteurs d'immuno-suppression sont fréquemment présents chez les patients hospitalisés pour une PAC. Toutefois, dans cette étude basée sur des analyses microbiologiques standard, l'épidémiologie microbienne semblait relativement similaire entre immuno-compétents et immunodéprimés, à l'exception de certains sous-groupes spécifiques qui présentaient un risque accru d'infection fongique (cancer hématologique et sida) ou d'infection par un virus de type autre qu'*Influenza* (cancer hématologique). À l'inverse, les PAC à *P. aeruginosa* étaient associées à une BPCO sévère ou à un traitement par corticostéroïdes inhalés. Des phénomènes de modification du microbiote pulmonaire et d'altération de l'immunité locale ont été évoqués dans le cadre d'autres travaux pour expliquer ces associations [1-3].

Du fait de la grande variabilité des mécanismes et de la profondeur variable de l'immunosuppression, d'autres études sont nécessaires pour mieux appréhender les particularités de la microbiologie spécifique aux différents sous-groupes de patients immunodéprimés. Il serait souhaitable d'associer des techniques de biologie moléculaire dans le cadre de

ces études afin d'améliorer le rendement diagnostique et la précision de l'analyse microbiologique [4].

Références

- [1] Finney L, Berry M, Singanayagam A, Elkin SL, Johnston SL, Mallia P. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2014;2:919-32.
- [2] Crisafulli E, Menendez R, Huerta A, Martinez R, Montull B, Clini E, et al. Systemic inflammatory pattern of patients with community-acquired pneumonia with and without COPD. *Chest* 2013;143:1009-17.
- [3] Festic E, Bansal V, Gupta E, Scanlon PD. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients; Systematic review and meta-analysis. *COPD* 2016;13:312-26.
- [4] Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J* 2016;48:1764-78.

Fibroscopie bronchique chez le patient immunodéprimé présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique : une balance bénéfico-risque à évaluer au cas par cas

Bauer PR, Chevret S, Yadav H, Mehta S, Pickkers P, Bukan RB, et al. Diagnosis and outcome of acute respiratory failure in immunocompromised patients after bronchoscopy. *Eur Respir J* 2019;54:1802442.

Introduction

Chez le patient immunodéprimé, la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique est une complication fréquente associée à un taux de mortalité à 90 jours de 50 %. Chez les patients d'oncologie, cette insuffisance respiratoire aiguë est secondaire à une infection dans près de 90 % des cas et, en l'absence d'étiologie retrouvée, le pronostic apparaît moins bon [1]. De ce fait, la place de la fibroscopie bronchique dans la stratégie diagnostique doit être discutée en évaluant à la fois son impact diagnostique et thérapeutique, mais également en prenant en compte le risque de détérioration respiratoire secondaire à sa réalisation chez des patients fragilisés. En effet, le taux d'intubation après bronchoscopie chez un patient en insuffisance respiratoire aiguë peut atteindre 35 % sans pour autant qu'une documentation microbiologique soit forcément obtenue [2].

Méthodes et résultats

Les auteurs ont réalisé une analyse secondaire de l'étude Efraim, qui était une étude prospective observationnelle multicentrique incluant des patients immunodéprimés présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Entre octobre 2015 et juin 2016, les dossiers de 1 587 patients

inclus dans 62 réanimations issues de 16 pays ont été analysés. Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière. L'impact diagnostique et thérapeutique était également évalué, ainsi que le risque d'intubation. Afin de prendre en compte les facteurs de confusion, un score de propension basé sur la probabilité de bénéficier d'une fibroscopie bronchique a été construit et les patients ont été appariés sur la base de ce score.

Au total, 618 patients (39 %) ont bénéficié à la fois de prélèvements non invasifs et par fibroscopie et 969 (61 %) n'ont bénéficié que de prélèvements non invasifs. Les patients du groupe bronchoscopie étaient plus jeunes, admis plus tard en réanimation et présentaient une proportion accrue de pathologies hématologiques, de greffe de moelle osseuse ou d'organe solide comparativement aux patients du groupe non-invasif. Les patients du groupe bronchoscopie étaient intubés plus fréquemment (86 vs 46 %) et plus précocement après l'admission que ceux du groupe non invasif. Ils présentaient également un risque accru de décès (+ 38 %). Après appariement sur le score de propension, le risque accru de décès persistait à 41 %.

Parmi les 618 du groupe bronchoscopie, un diagnostic était obtenu dans 49 % des cas par la fibroscopie bronchique contre seulement 22 % des cas par les méthodes non invasives. Ainsi, la proportion de patients sans diagnostic, qui était initialement supérieure dans le groupe bronchoscopie, devenait identique après réalisation de la fibroscopie à celle du groupe non invasif. De même, la bronchoscopie permettait un ajustement du traitement dans 38 % des cas (12 % d'escalade thérapeutique et 26 % de désescalade).

Commentaires

Dans cette étude observationnelle, les auteurs ont montré que la fibroscopie bronchique, réalisée chez moins de la moitié des patients, permettait d'obtenir un diagnostic dans approximativement un cas sur deux. Toutefois, la réalisation de la bronchoscopie était associée à un risque accru de décès intra-hospitalier, y compris après appariement sur le score de propension. Plusieurs raisons permettent d'expliquer cette association : 1) la fibroscopie pourrait avoir directement un impact négatif sur la survie, 2) la fibroscopie pourrait n'être qu'un marqueur de la sévérité de l'insuffisance respiratoire aiguë, 3) la fibroscopie pourrait être associée à des pathologies sous-jacentes plus sévères, 4) d'autres facteurs de confusion associés à la réalisation de la fibroscopie et non pris en compte dans le score de propension pourraient conduire à l'augmentation du risque de décès. En particulier, le score de propension ne prenait pas en compte le délai de réalisation de l'endoscopie par rapport à l'admission ni la sévérité du patient au moment de la réalisation de l'endoscopie. Ces deux variables dépendantes du temps sont en effet susceptibles d'avoir un important impact sur le pronostic des patients. Seule une étude prospective randomisée avec un effectif important pourrait permettre de déterminer si l'augmentation de mortalité observée dans cette présente étude est liée à un réel effet délétère de la réalisation de la fibroscopie ou aux facteurs de confusion précédemment cités. À l'heure actuelle, il convient donc de peser individuellement le pour et le contre de la réalisation d'une fibroscopie bronchique chez un patient immunodéprimé présentant une insuffisance respiratoire aiguë [3]. Si l'on considère que cette

fibroscopie peut être utile, il convient probablement de la réaliser le plus tôt possible, sans quoi elle risquerait d'avoir peu d'impact thérapeutique et pourrait même être délétère car réalisée sur un patient devenu plus précaire.

Références

- [1] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 2014;40:1106-14.
- [2] Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pène F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multi-center data. *Crit Care Med* 2008;36:100-7.
- [3] Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (newborns excluded). Recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPIIF). *Ann Intensive Care* 2016;6:90.

Les patients transplantés pulmonaires présentant une infection respiratoire basse à virus communautaire ont un risque accru de dysfonction chronique du greffon

Peghin M, Los-Arcos I, Hirsch HH, Codina G, Monforte V, Bravo C, et al. Community-acquired respiratory viruses are a risk factor for chronic lung allograft dysfunction. *Clin Infect Dis* 2019;69:1192-7.

Introduction

La survie des patients greffés pulmonaires est très impactée par la présence d'une dysfonction chronique du greffon (CLAD) qui se développe chez environ 50 % des adultes transplantés au cours des 5 premières années post-greffe et pour laquelle il existe peu d'options thérapeutiques. Les données les plus solides évaluant l'impact des pathologies infectieuses sur le risque de CLAD concernent les virus respiratoires, en particulier les Herpes virus [1]. Toutefois, le rôle des virus communautaires dans la survenue de la CLAD est débattu, en partie du fait d'une méconnaissance de la réelle prévalence de ces infections chez les patients greffés. L'objectif de la présente étude était ainsi d'évaluer s'il existait une association entre virus communautaire et CLAD.

Méthodes et résultats

Cette étude prospective monocentrique espagnole concernait une cohorte de patients adultes transplantés pulmonaires

(67 avec une greffe bipulmonaire, 31 avec une greffe monopulmonaire) entre 2009 et 2011. Tous les patients bénéficiaient de la réalisation systématique de prélèvements rhinopharyngés permettant la recherche de 16 virus communautaires au moyen de tests moléculaires. Les tests étaient réalisés dans 4 situations : à chaque changement de saison chez des patients asymptomatiques, chez des patients symptomatiques avec une infection respiratoire haute, chez des patients symptomatiques avec une infection respiratoire basse, ou chez ceux présentant un rejet aigu prouvé. L'infection à virus communautaire était analysée comme une variable dépendante du temps (période à risque de 3 mois après la mise en évidence du virus).

Les prélèvements rhinopharyngés sont revenus positifs pour 64,7 % des patients présentant une infection respiratoire haute, 51,8 % des patients avec une trachéobronchite, 26,4 % des patients avec une pneumonie, et 11,5 % des patients asymptomatiques. Au cours du suivi, 38 patients ont présenté une CLAD avec un délai moyen de 20,4 mois post-transplantation. L'analyse multivariée a montré que les facteurs indépendamment associés à la survenue de la CLAD étaient la présence d'une infection respiratoire basse à virus communautaire (hazard ratio (HR) = 3,00 [1,52 – 5,91] ; $p = 0,002$), un rejet aigu (HR = 2,97 [1,51 – 5,83]), et une pneumopathie à *cytomegalovirus* (HR = 3,76 [1,23 – 11,49]).

Commentaires

Les résultats de cette étude prospective mettent en évidence le rôle important de la survenue d'une infection respiratoire basse à virus communautaire dans le développement de la CLAD. Ils confirment ceux d'une précédente étude de Magnusson et al. qui retrouvaient également un risque accru de CLAD en cas d'infection virale basse au cours de la première année post greffe, en particulier en cas d'infection à coronavirus [2]. Pour expliquer cette association limitée aux infections respiratoires basses, on peut émettre l'hypothèse que l'adhésion des virus communautaires à l'épithélium bronchique, associée à leur effet cytopathique direct, induit une réponse immunitaire accrue vis-à-vis de l'épithélium et de la microvascularisation et favorise par ce biais le développement de la CLAD. Les forces de la présente étude sont liées à la longue durée de suivi (> 3 ans) et à la réalisation systématique de prélèvements rhinopharyngés avec analyse moléculaire, à la fois chez les patients transplantés symptomatiques et asymptomatiques.

Outre cet effet sur la CLAD, la même équipe avait déjà montré, dans une précédente étude, que les infections à virus communautaire chez le transplanté pulmonaire étaient également associées au rejet aigu et à la survenue d'infections opportunistes [3]. Le développement de nouveaux vaccins dirigés contre ces virus communautaires, en plus du vaccin antigrippal, pourrait ainsi être une piste pour limiter le risque de complications chez les patients transplantés pulmonaires.

Références

[1] Martin-Gandul C, Mueller NJ, Pascual M, Manuel O. The impact of infection on chronic allograft dysfunction and allograft survival after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:3024-40.

[2] Magnusson J, Westin J, Andersson L-M, Lindh M, Brittain-Long R, Nordén R, et al. Viral respiratory tract infection during the first postoperative year is a risk factor for chronic rejection after lung transplantation. *Transplant Direct* 2018;4:e370.

[3] Peghin M, Hirsch HH, Len Ó, Codina G, Berastegui C, Sáez B, et al. Epidemiology and immediate indirect effects of respiratory viruses in lung transplant recipients: A 5-year prospective study. *Am J Transplant* 2017;17:1304-12.

Pseudomonas aeruginosa et risque de décès et d'exacerbation chez les patients avec bronchopneumopathie chronique obstructive

Eklof J, Sørensen R, Ingebrigtsen T.S, Sivapalan P, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020;20:227-34.

Introduction

Pseudomonas aeruginosa est présent chez 4 % à 20 % des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [1-2]. Sa présence est souvent considérée comme étant de mauvais pronostic. Néanmoins, son impact direct est mal connu. En effet, il est généralement retrouvé chez les patients ayant une maladie avancée, facteur de mauvais pronostic prouvé [3].

Méthodes et résultats

Il s'agit d'une étude de cohorte longitudinale incluant tous les patients BPCO ayant consulté entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2017 dans la région Est du Danemark à partir du registre danois des patients BPCO. Dans un second temps, la base de données obtenue était reliée à celle des données microbiologiques. Étaient considérés comme « Patients avec *Pseudomonas aeruginosa* » tous ceux ayant eu au moins un prélèvement positif. Ils étaient considérés comme exposés à la date du premier prélèvement positif. L'objectif principal était d'évaluer si l'infection à *P.aeruginosa* était un facteur pronostique indépendant.

Parmi les 22 053 patients inclus, 21 148 n'avaient aucune culture positive à *P.aeruginosa* sur la période étudiée et 905 avaient une culture positive à *P.aeruginosa*. Les 2 groupes étaient identiques sauf en termes de fonction respiratoire, de fréquence d'hospitalisation pour exacerbation avant inclusion, de prescription de corticoïdes inhalés et de diagnostic associé d'asthme et ou de bronchectasies. Hospitalisation pour exacerbation et décès étaient plus fréquents dans le groupe « *P. aeruginosa* » (94 % versus 48 %, $p < 0,0001$ et 41 % versus 17 %, $p < 0,0001$, respectivement). *P. aeruginosa* apparaissait dans cette étude comme un facteur de risque indépendant d'hospitalisation et de décès après ajustement sur les facteurs de risque connus (HR 2,5 et 2,8 respectivement).

Au sein des patients avec un évènement « *P. aeruginosa* », le taux d'hospitalisation doublait après la date du premier prélèvement positif.

Commentaires

Il s'agit de la plus large étude de cohorte sur le lien entre infection à *P. aeruginosa* et hospitalisation pour exacerbation et décès. Néanmoins, sa conception ne permet pas d'affirmer la causalité, même si les conclusions vont dans le sens des études précédentes et même si la cohorte est très large. Il est également dommage de ne pas avoir les données de prise en charge, notamment antibiotiques, de ces patients et les données spirométriques.

Il apparaît en tout cas très clairement que la mise en évidence d'un *P. aeruginosa* est un facteur de mauvais pronostic. Une des questions en suspens reste la prise en charge de ce premier épisode chez un patient BPCO. Une étude randomisée est en cours au Danemark pour tâcher de répondre à la question (ClinicalTrials.gov identifier : NCT03262142).

Références

- [1] Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study. *Eur Respir J* 2009;34:1072-8.
- [2] Ko F, Ip M, Chan P, Fok JPC, Chan MCH, Ngai JC, et al. A 1-year prospective study of the hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2007;131:44-52.
- [3] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.

Macrolides au long cours et bronchectasies : y-a-t-il toujours débat ?

Chalmers D, Boersma W, Loneragan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:845-54.

Introduction

Quelques études randomisées ont retrouvé un bénéfice des macrolides dans les bronchectasies, tout comme certaines méta-analyses [1,2]. Néanmoins, il a également été mis en évidence des effets secondaires pas toujours anodins : sélection de souches bactériennes résistantes aux macrolides, troubles digestifs, troubles du rythme ou hypoacousie [3]. Chalmers et al. ont donc réalisé une méta-analyse de données individuelles pour évaluer les sous-groupes où un bénéfice des macrolides pourrait être intéressant.

Méthodes et résultats

Les auteurs ont inclus dans leur méta-analyse 3 études randomisées (2 évaluant l'azithromycine, la 3^e l'érythromycine) évaluant l'impact des macrolides sur le taux d'exacerbations. Avaient été exclues les études qui concernaient les bronchectasies des patients ayant une mucoviscidose. Plusieurs sous-groupes de patients avaient été prédéfinis, avec, par exemple, la prise en compte d'un traitement par corticoïdes inhalés, l'âge, le sexe, le nombre d'exacerbations annuelles....

Au total, dans cette méta-analyse, 173 patients avaient reçu des macrolides et 168 un placebo. Les auteurs retrouvaient une nette réduction des exacerbations, tout sous-groupe confondu. (RR : 0,49 ; IC 95% : 0,36 - 0,66 ; p < 0,001). Les analyses suggèrent une réponse plus marquée (réduction du nombre d'exacerbations) chez les sujets âgés de plus de 70 ans, dans les groupes extrêmes d'indice de masse corporelle (supérieur à 30 kg/m² ou inférieur à 21 kg/m²), en cas de taux élevé de CRP, en cas de présence de *P. aeruginosa* et chez les patients ayant une à 2 exacerbations annuelles. Le temps avant la première exacerbation était prolongé dans le groupe macrolides (280 jours versus 98 jours). Aucun impact n'a été retrouvé sur l'évolution du VEMS ni sur la qualité de vie.

Commentaires

Cette méta-analyse renforce l'idée qu'il peut y avoir un intérêt à l'utilisation des macrolides dans la prise en charge des bronchectasies. Elle suggère qu'il peut y avoir un bénéfice pour de nombreux patients, y compris chez ceux n'ayant qu'une ou deux exacerbations par an. Il faut néanmoins garder en tête que le nombre d'analyses en sous-groupe est important, avec comparaison des groupes de patients avec de faibles effectifs. Certains résultats peuvent donc être liés au hasard. D'autre part, cette méta-analyse ne porte finalement que sur 341 patients, avec deux macrolides différents.

Références

- [1] Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90047.
- [2] Fan LC, Lu HW, Wei P, Ji XB, Liang S, Xu JF. Effects of long-term use of macrolides in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis* 2015;15:160.
- [3] Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013;1:262-74.

Mycobacterium abscessus : un devenir différent selon le choix antibiotique ?

Kwak N, Dalcolmo MP, Daley CL, et al. *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2019;54:1801991.

Introduction

Les infections à *Mycobacterium abscessus* sont de prise en charge difficile. Plusieurs auteurs ont tenté de déterminer les facteurs pronostiques de ce type d'infection. Malheureusement, aucune étude ou méta-analyse n'a permis d'évaluer le rôle de chaque molécule dans la prise en charge de ces patients. L'*American Thoracic Society* recommande actuellement une phase d'attaque associant des macrolides et des antibiotiques par voie intraveineuse (amikacine avec cefoxitine ou imipenem) [1]. Les deux études les plus récentes ont retrouvé un taux de succès de 34 % à 41,2 % et de 54,0 % à 69,8 % pour *M. abscessus subsp. abscessus* et *M. abscessus subsp. massiliense* [2,3]. Une des principales difficultés est l'utilisation, dans les études, de définitions différentes de succès. Kwak et al. ont donc décidé de réaliser une méta-analyse pour évaluer le pronostic et le rôle de chacun des antibiotiques dans le devenir de ces patients en utilisant des données individuelles afin d'uniformiser le critère de jugement principal.

Méthodes et résultats

Huit études, pour lesquelles les données individuelles étaient disponibles, ont été incluses dans cette analyse (soit 126 patients avec *M. abscessus subsp. abscessus*, 95 avec *M. abscessus subsp. massiliense*, 1 avec *M. abscessus subsp. bolletii* et 81 sans identification du sous-type.). Six des 8 études étaient des cohortes rétrospectives et les 2 restantes des cohortes prospectives.

Parmi ces patients, 46,1 % avaient un antécédent d'infection à mycobactéries et seulement 12 % avaient une mucoviscidose. Le taux de succès dans cette méta-analyse était de 33,0 % (IC 95% : 16,1 – 49,8 %) pour *M. abscessus subsp. abscessus* et 56,7 % (IC 95% : 9,9 – 97,8 %) pour *M. abscessus subsp. massiliense*. Les auteurs ont cherché, via des analyses multiples, à évaluer l'effet des différents antibiotiques. Pour *M. abscessus subsp. abscessus*, les auteurs ont trouvé un taux de succès supérieur lorsque les patients recevaient de l'azithromycine (OR : 3,29 ; IC95% : 1,2-8,62), de l'amikacine (OR : 1,44 ; IC95% : 1,05-1,99) ou de l'imipénème (OR : 7,96 ; IC 95% : 1,52-41,6). L'effet de la clarithromycine apparaissait comme péjoratif (OR : 0,2 ; IC95% : 0,05-0,62). Aucun antibiotique n'était associé avec une meilleure chance de succès pour *M. abscessus subsp. massiliense*.

Commentaires

Cette méta-analyse souligne une fois de plus la difficulté à prendre en charge les infections à *M. abscessus*. Elle a cherché à évaluer le poids de chaque antibiotique dans le devenir des patients. Elle comporte malheureusement plusieurs limites. Tout d'abord, de nombreuses études n'ont pas été incluses dans la méta-analyse, les données individuelles n'étant pas disponibles. De plus, les études sont majoritairement rétrospectives, avec donc des données manquantes, comme par exemple la susceptibilité aux antibiotiques ou les différentes lignes d'antibiotique utilisées. Plusieurs antibiotiques ne sont pas évalués (tigécycline,

amikacine liposomale, clofazimine....). Enfin, les analyses en sous-groupes sont multiples, avec donc un risque de résultats faussement significatifs. Les différences de devenir selon le type de macrolides utilisés soulèvent de nombreuses questions sans réponse actuellement.

Références

- [1] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
- [2] Lyu J, Jang HJ, Song JW, Choi CM, Oh YM, Lee SD, et al. Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. *Respir Med* 2011;105:781-7.
- [3] Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivasta S, Deshpande D, Gumbo T. Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary *Mycobacterium abscessus* outcomes and disease recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01206.

Vers un traitement plus court de la tuberculose multirésistante ?

Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2019;380:1201-13.

Introduction

La prise en charge de la tuberculose multirésistante est compliquée et le taux de succès du traitement est limité, évalué à 54 % dans le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [1]. Depuis 2011, l'OMS recommandait un schéma de 8 mois de phase intensive et de 12 mois de phase d'entretien pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante [2]. Pourtant, en 2010, Van Deun et al. avaient publié des résultats encourageants sur une étude de cohorte utilisant des schémas plus courts (9 à 11 mois) au Bangladesh [3]. Cette étude étant une étude de cohorte, il était nécessaire de conduire des études randomisées qui permettraient de reproduire les résultats des études du Bangladesh et de généraliser ces résultats pour une utilisation en routine.

Méthodes et résultats

Les auteurs ont mené une étude randomisée comparant le traitement alors recommandé par l'OMS pendant 20 mois à un schéma court de 9 à 11 mois associant des hautes doses de moxifloxacine, de la clofazimine, de l'éthambutol et du pyrazinamide pendant 40 semaines, avec pendant les 16 premières semaines une association à la kanamycine, au prothionamide et à l'isoniazide. La phase d'attaque pouvait être allongée à 20 ou 24 semaines chez les patients n'ayant pas négativé leurs expectorations à 16 semaines.

Le critère de jugement principal était un devenir favorable à 132 semaines, défini par des cultures négatives à 132 semaines et l'absence de nécessité d'initier 2 ou plus de 2 autres antibiotiques.

Parmi les 689 patients éligibles, 424 ont été inclus, dont 282 dans le groupe court versus 142 dans le groupe OMS (randomisation 2:1). Le taux de succès était de 79,8 % dans le groupe OMS versus 78,8 % dans le groupe court (non-infériorité retrouvée). Il y avait plus d'échecs bactériologiques dans le groupe court. Aucune différence en termes de temps de négativation des cultures n'a été retrouvée entre les 2 schémas. Aucune différence en termes de tolérance n'a été mise en évidence. Une petite différence en termes de mortalité a été mise en évidence avec un taux un peu plus élevé dans le groupe court, en particulier chez les patients co-infectés VIH.

Commentaires

Cette étude a mis en évidence la possibilité d'éventuellement réduire la durée du traitement d'une tuberculose multirésistante, sous réserve qu'elle soit sensible aux fluoroquinolones et aux aminosides. Contrairement à ce que

l'on pouvait imaginer, le taux d'effets secondaires n'était pas moins important dans le groupe de traitement court. Il faut rester prudent avec ces résultats, l'étude n'étant pas réalisée en aveugle. Le recueil des données, notamment de la toxicité, peut avoir été influencé par la connaissance du bras de traitement. D'autre part, aucune donnée n'est réellement disponible sur la sensibilité aux différents antibiotiques ni sur les molécules les plus importantes parmi les 7 utilisées. D'autres études sont nécessaires. Les résultats ne sont applicables que chez les patients ayant une souche sensible aux fluoroquinolones et aux aminosides.

Références

- [1] Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] STOP TB Department. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [3] Van Deun A, Maug AK, Salim MA, Das PK, Sarker MR, daru P, Rieder HL. Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:684-92.