

Intérêt du TEP-TDM dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus* (BSA)

Comment répondre à la question ?

V. Le Moing CHU de Montpellier

Pour le comité de pilotage de l'étude TEPSTAR

« Bactériémie non compliquée »

- Définition IDSA 2011
 - (i) EI exclue par échographie
 - (ii) Absence de matériel et/ou prothèse
 - (iii) Hémoculture négative en 2-4j
 - (iv) Apyrexie à 72 de traitement efficace
 - (v) **Pas de localisation secondaire**
- Si un seul de ces critères manquent : Bactériémie compliquée
- Pas de recommandation sur les examens à réaliser hormis l'ETO

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases
Society of America for the Treatment of Methicillin-
Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults
and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{2,3} Sara E. Cosgrove,⁴ Robert S. Daum,⁵ Scott K. Fridkin,⁶ Rachel J. Gorwitz,⁷
Sheldon L. Kaplan,⁸ Adolf W. Karchner,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{13,20} David
A. Talian,^{4,6} and Henry E. Chambers^{1,2}

Place du ^{18}F FDG TEP-TDM dans la recherche de foyers infectieux ?

- **Outil diagnostique valide, précoce et recommandé** dans l'endocardite sur prothèse, la spondylodiscite, les artérites natives ou sur matériel
- Performant pour la **détection de foyers inflammatoires** en cas de fièvre persistante d'origine indéterminée, sa négativité autorise l'utilisation d'immunosuppresseurs pour la plupart des experts
- Dans une étude écologique avant-après (2001-2004 vs 2005-2008) avec appariement, les infectiologues et nucléaristes néerlandais ont montré que **l'utilisation systématique du TEP-TDM dans les bactériémies à CG+**
 - augmentait la mise en évidence de foyers secondaires (68 vs 36%) en permettant la détection avant les signes et symptômes dans 30% des cas
 - diminuait le risque de rechutes (3% vs 7%)
 - réduisait la mortalité à 3 mois (17% vs 26%) et à 6 mois (19% vs 32%)
 - résultats confirmés dans une seconde étude rétrospective dans les années 2010 aux Pays-Bas

Ces données m'ont convaincu, il faut faire des TEP-TDM à toutes les BSA

1. Oui
2. Non

Justifiez votre réponse

- Les études rétrospectives sont le plus souvent biaisées
- Hors les essais randomisés point de vérité
- Recourir à des pratiques non scientifiques n'est pas éthique
- Le PHRC-N vous tend les bras
- Publier ou périr

- Vous vous lancez et souhaitez comparer deux groupes de patients atteints de BSA dans un essai randomisé de supériorité
 - Groupe A: TEP avant J14
 - Groupe B: Pas de TEP

Critère de jugement principal ?

1. Mortalité
2. Rechute
3. Détection de foyers

Critère de jugement principal ?

1. Mortalité

- Nécessite des effectifs élevés
- Multifactorielle, liée surtout au terrain
- Résultats des néerlandais nous ont parus trop beaux pour être vrais

2. Rechute

- Événement rare, nécessite des effectifs élevés

3. **Détection de foyer(s) à J14 (= date d'arrêt des AB si bactériémie non compliquée)**

✦ Hypothèse plus réaliste

✦ Nécessite moins de sujets

— Marqueur de substitution, préjuge de son intérêt prédictif sur ce qui nous intéresse, la morbidité, la mortalité, l'utilisation des antibiotiques...

— Comment définir les foyers profonds ? La porte d'entrée en fait-elle partie ?

Foyer infectieux profond: définition

- Collection profonde sans autre explication qu'une infection à *S. aureus*
- Infection ostéo-articulaire sans autre explication qu'une infection à *S. aureus* ; en cas de présence de matériel, l'isolement de *S. aureus* sera requis.
- Isolement de *S. aureus* dans un site habituellement stérile autre que le sang, les urines ou un cathéter
- La porte d'entrée présumée en fait partie

Nombre de sujets nécessaire

- Hypothèses:
 - 40% de foyers profonds à J14 dans le bras B (sans TEP)
 - 60% de foyers profonds à J14 dans le bras A (TEP)
- Risques:
 - 1^{ère} espèce (α) 5% unilatéral
 - 2^{ème} espèce (β) 20%
- NSN: 130 sujets dans chaque groupe, augmenté à 145 pour tenir compte d'une proportion de patients non évaluables de 10%, soit 290 patients en tout

Quelle est la population pertinente pour l'étude ?

1. Toutes les BSA
2. Toutes les BSA sauf celles sur KT rapidement résolutive
3. Toutes les BSA sauf les EI
4. Toutes les BSA sauf les EI et celles sur KT rapidement résolutive
5. Uniquement les BSA apparemment non compliquées que l'on traiterait 14 jours au maximum

Critères d'inclusion

- âgé de plus de 18 ans
- **Formulaire de consentement éclairé signé**
- Les patients doivent être en mesure d'assister à toutes les visites programmées et de se conformer à toutes les procédures d'essai
- Les patients doivent être couverts par la sécurité sociale
- Hospitalisé dans l'un des 10 centres participants
- **Au moins une hémoculture isolant *S. aureus***
- **Absence de diagnostic d'endocardite infectieuse:**

ETT si score VIRSTA ≥ 3 , ETO si prothèse ou ETT anormale ou douteuse.

Critères de non-inclusion

- Toute raison susceptible de compromettre le respect du plan de visite
- Déplacement à l'extérieur de la région qui empêche le respect du plan de visite
- Patient privé de liberté (décision judiciaire ou administrative)
- Femme enceinte ou allaitante
- Adulte sous tutelle
- Isolement de *S. aureus* uniquement dans les cultures sanguines provenant d'un cathéter ou d'un autre dispositif implanté
- BSA lié au cathéter avec résolution des symptômes d'infection dans les 24 heures suivant l'ablation du cathéter
- Choc septique incontrôlé et autre instabilité contre-indiquant la performance de PET / CT
- Réalisation antérieure de PET / CT pour l'épisode actuel de BSA
- Indication au PET / CT pour une autre raison (p. Ex. Néoplasme, infection du greffe vasculaire ...)
- Contre-indication au PET / CT
- Participation à une autre étude, sauf autorisation spécifique du comité de pilotage.

Critères de jugement secondaires

- Fréquence des SA-DFI à M3 et M6
- Délai de détection des SA-DFI
- Antibiothérapie : Nature , Durée et Tolérance, conformité aux recommandations
- Procédures de diagnostic
 - Nature et résultats de chaque examen pendant 6 mois, conformité aux recommandations
- Rechute à M3 et M6
 - Rechute: liée à la même souche J15 après interruption/arrêt antibiothérapie sur hémoculture ou site stérile
- Survie à M3 et M6
 - Causes et durée des hospitalisations pendant 6 mois
 - Survie pendant 6 mois
- Coûts-efficacité des stratégies

Il ne peut s'agir que d'un essai ouvert

- Pas de placebo d'examen
- Ne pas communiquer le résultat de l'examen n'eût pas été éthique
- Il faut évaluer comment l'examen modifie la pratique

- Il y a donc un risque élevé de biais
 - perte de comparabilité des groupes après randomisation
 - dans la mesure des critères de jugement

Harmoniser les pratiques

- Objectif:
 - Eviter la « contamination » du bras B par le bras A et notamment la réalisation systématique de TDM TAP dans le bras B
 - Etablir un état de l'art de la recherche de foyers en cas de BSA hors TEP pour déterminer l'apport éventuel de cet examen
 - Donner des consignes précises pour confirmer les foyers inflammatoires détectés au TEP
 - Harmoniser l'interprétation du TEP par les nucléaristes
- Pour les cliniciens, via un processus Delphi: procédure objective qui permet aux investigateurs de s'approprier les recommandations
- Pour les nucléaristes,

Exploration minimale d'une BSA (hors écho cœur)

Consensus Delphi (4 tours)

- **En cas d'infection sur voie veineuse périphérique avec œdème local évoluant depuis plus de 48 heures après l'ablation du cathéter, un écho doppler veineux doit être réalisé (pas de consensus)**
- **Pas de consensus sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne systématique**
- IRM cérébrale n'est justifiée qu'en présence d'une endocardite infectieuse ou de manifestations neurologiques.
- En cas de signes respiratoires ou d'anomalies à la radiographie standard, une TDM thoracique doit être réalisée.
- En cas de douleurs rachidiennes faisant évoquer une spondylodiscite ou une arthrite inter-apophysaire postérieure, l'examen de référence est l'IRM. Elle sera réalisée après J7 compte tenu des faux négatifs précoces.
- En cas de manifestations inflammatoires cliniques sur une articulation native, la recherche d'arthrite septique se fait par une ponction articulaire ou une exploration chirurgicale.
- Les manifestations inflammatoires cliniques sur une articulation prothétique, nécessitent une documentation par un prélèvement de liquide articulaire.
- Un ECBU positif à *S. aureus* ne justifie pas une imagerie.

Harmoniser la mesure du critère de jugement principal (CJP)

- Comité de validation des événements composés de cliniciens et de nucléaristes
- Se prononce sur la présence ou non de foyers profonds à J14 (CJP)
- N'évaluent pas les patients de leurs centres
- Données du TEP disponibles dans le bras A
- Données de suivi à M6 pour déterminer si des rechutes peuvent être dues à un foyer présent mais non détecté avant J14

Grille de validation



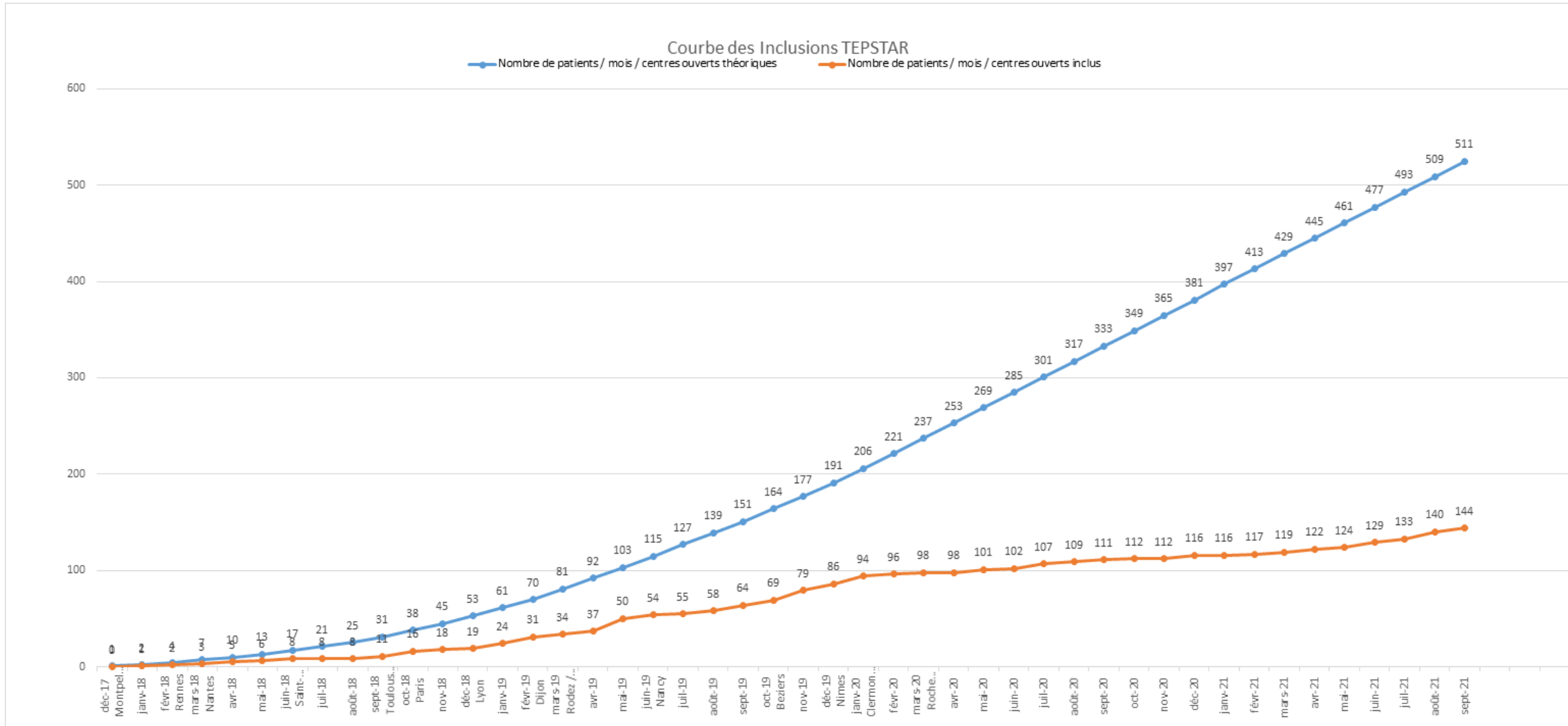
2 groupes composés de : 3 Cliniciens + 1 Nucléariste
30 dossiers par groupe

Présence de foyer(s) profond(s) à J14 : O / N

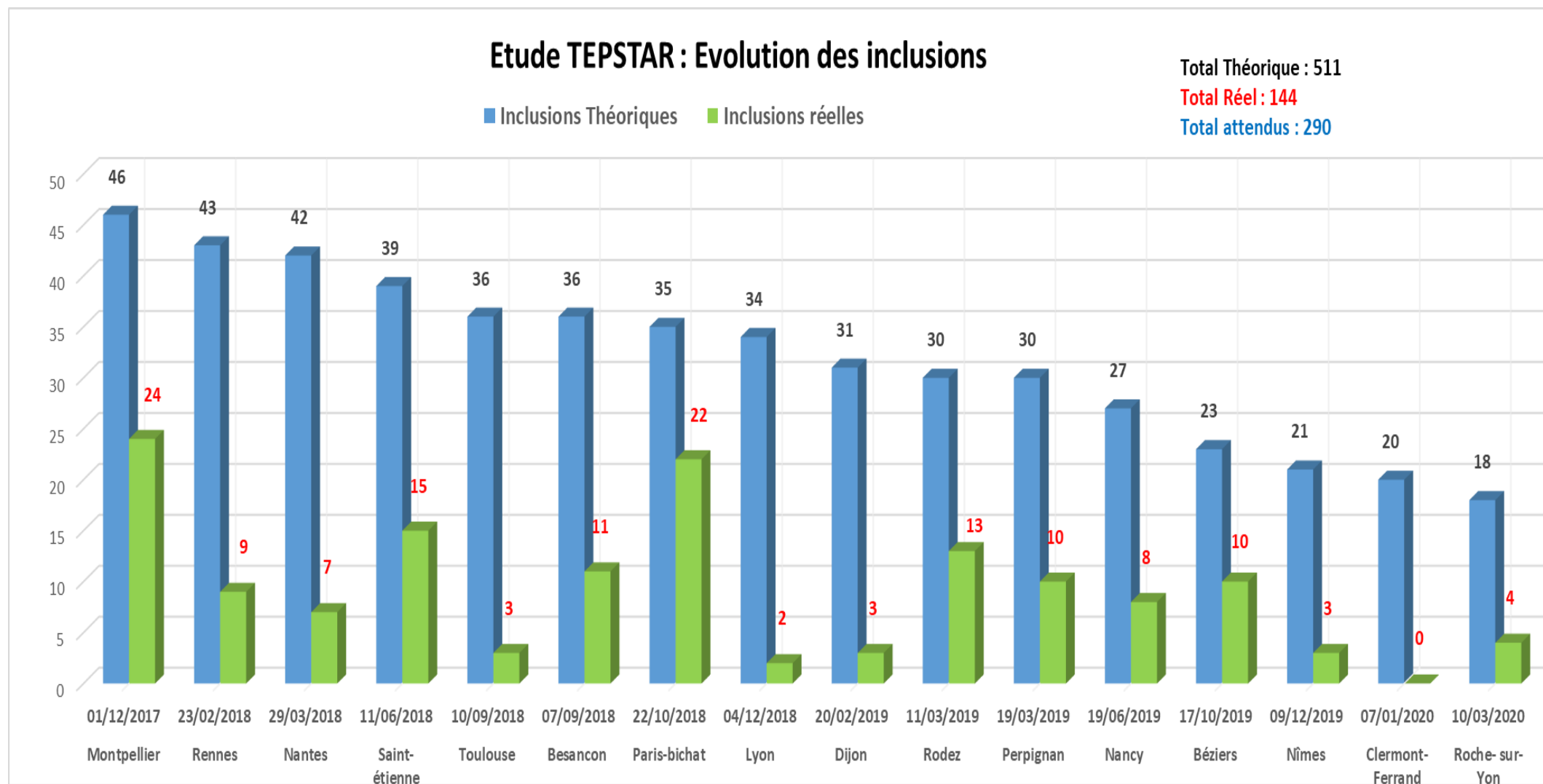
Si O, remplir le tableau ci-dessous :

Bras A et B			Bras A	
Localisation	Isolement de <i>S. aureus</i>	Explication alternative, si Oui précisez	Diagnostic par le TEP	Confirmation par examen recommandé

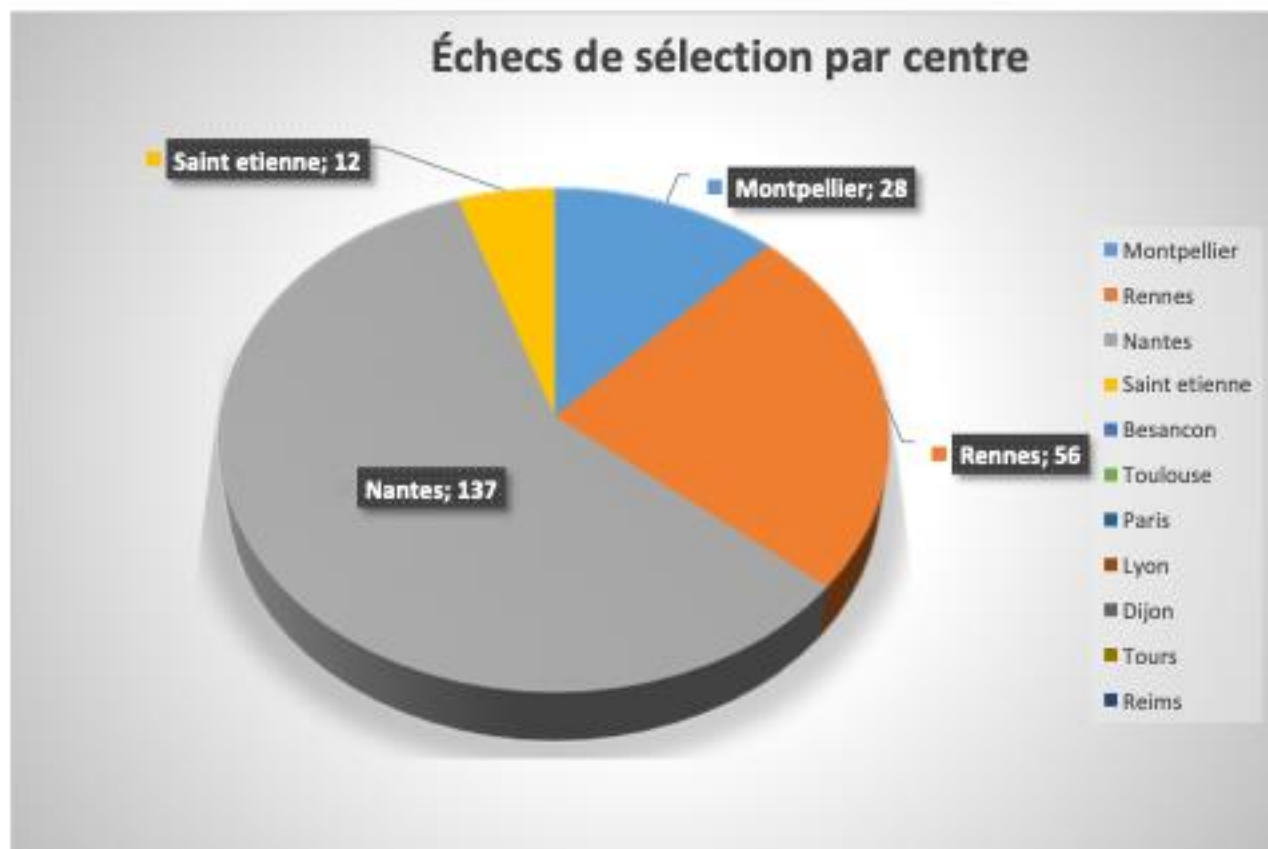
Avancement de l'étude (30/09/21)



Avancement de l'étude (30/09/21)



Echecs de sélection par centre



Raisons

Montpellier : Endocardite infectieuse 28%
Nantes : Hospitalisation hors du SMIT 38%
Rennes : Délai de réalisation du TEP 28%

Autres raisons

- Indication du Tep pour une autre pathologie
- Refus du patient