

Le RéJIF a lu pour vous  
(par les internes de **Saint Etienne**)

- **ARTICLE 1** résumé par F. SCHEIN  
**Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia.**  
van der Vaart et al. *Clin Infect Dis*, Jul 2021
- **ARTICLE 2** résumé par E. MAYER  
**Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial.**  
Coussement et al. *Clin Microbiol Infect*, Sept 2020
- **ARTICLE 3** résumé par F. SAUNIER  
**How do I manage Nocardiosis ?**  
Margalit et al. *Clin Microbiol Infect*, Apr 2021
- **ARTICLE 4** résumé par E. BREUGNON  
**Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV.**  
Paton et al. *New Eng J Med*, Jul 2021.

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

## Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia

Thomas W van der Vaart , Jan M Prins, Robin Soetekouw, Gitte van Twillert, Jan Veenstra, Bjorn L Herpers, Wouter Rozemeijer, Rogier R Jansen, Marc J M Bonten, Jan T M van der Meer 

(Article résumé par Flora Schein)

**CONTEXTE** : Les bactériémies à *S. aureus* (SA) peuvent être à l'origine de complications multiples. L'endocardite infectieuse (EI) à SA est une complication grave, pouvant survenir en l'absence de facteurs prédisposant dans 40% des cas. L'apport des scores prédictifs de l'EI dans le cadre des bactériémies à SA semble intéressant afin de prioriser les examens complémentaires et notamment de limiter le recours à l'échocardiographie transoesophagienne (ETO), examen invasif et parfois difficile à obtenir.

L'objectif de cet article était de

**OBJECTIF** : Déterminer la sensibilité et la valeur prédictive négative (VPN) de trois scores PREDICT, POSITIVE et VIRSTA pour la prédiction du risque d'EI en cas de bactériémie à SA.

**METHODES** Etude prospective multicentrique menée dans 7 centres universitaires et non universitaires aux Pays-Bas entre août 2017 et septembre 2019

- Inclusion des patients adultes admis pour des bactériémies à SA (exclusion des patients décédés dans les 48 heures après le recueil du consentement)
- Recueil des informations nécessaires au calcul des différents scores et classement des patients selon les scores PREDICT, POSITIVE et VIRSTA, à faible ou haut risque d'endocardite (utilisation des critères diagnostiques de Duke modifiés)

Le **critère de jugement principal** était d'évaluer la **validité des scores POSITIVE, PREDICT, VIRSTA pour le diagnostic d'EI en cas de bactériémie à SA** (calcul sensibilité, spécificité, VPP, VPN)

**RESULTATS** : 477 patients avec une bactériémie à SA ont été inclus, parmi lesquels 33% ont présenté une infection communautaire, 8% étaient porteur d'une valve prothétique et 11% d'un dispositif intra-cardiaque

- 87 (18.2%) épisodes d'EI étaient rapportés dans la cohorte.
  - ✓ La présence de facteurs prédisposant pour une EI était retrouvée dans 30% des cas
  - ✓ Une ETT était réalisée dans 87% des cas
- **44.5% des patients étaient à haut risque d'EI avec le score POSITIVE, contre 50.7% avec le score PREDICT et 70.9% avec le score VIRSTA.**
- 42.1% des patients ont bénéficiés d'une ETO. **Le score VIRSTA augmentait la proportion de réalisation d'ETO chez les patients.** Parmi les patients qui ont passé une ETO, 20% étaient classés à bas risque par le score VIRSTA. La sensibilité était de 77.6%(65.8-86.9), 85.1%(75.8-91.8) et 98.9%(87.9-95.8) pour les scores POSITIVE, PREDICT et VIRSTA respectivement. **La VPN était de 92.5% (87.9-95.8), 94.5% (90.7-97.0) et 99.3% (94.9-100) pour les scores POSITIVE, PREDICT et VIRSTA.**

**DISCUSSION** : La meilleure VPN et sensibilité revient au score VIRSTA. Cependant ce score a **tendance à surestimer le risque d'EI en classant plus facilement les patients en haut risque d'EI**. Le défaut des scores POSITIVE et PREDICT est qu'ils ne tiennent pas compte de la présence de facteurs prédisposant à l'EI (valvulopathie par exemple).

On note la présence dans l'étude de biais de sélection du fait qu'il ne s'agissait pas sur le plan méthodologique de patients consécutifs. Un centre n'a pas pu participer, pour l'évaluation d'un des scores (POSITIVE) du fait d'une modification de technique d'incubation des hémocultures.

**CONCLUSION** : Le score VIRSTA semble être, parmi les trois scores étudiés, celui le plus fiable pour écarter l'hypothèse diagnostique d'une EI chez des patients atteints d'une bactériémie à SA.

**Antibiotics versus no therapy in kidney transplant recipients with asymptomatic bacteriuria (BiRT): a pragmatic, multicentre, randomized, controlled trial**

Julien Coussement<sup>1,2,\*</sup>, Nassim Kamar<sup>3</sup>, Marie Matignon<sup>4,5,6,7</sup>, Laurent Weekers<sup>8</sup>, Anne Scemla<sup>9</sup>, Magali Giral<sup>10</sup>, Judith Racapé<sup>11</sup>, Éric Alamartine<sup>12</sup>, Laurent Mesnard<sup>13</sup>, Mireille Kianda<sup>14</sup>, Lidia Ghisdal<sup>15</sup>, Concetta Catalano<sup>2</sup>, Emine N. Broeders<sup>2</sup>, Olivier Denis<sup>16</sup>, Karl M. Wissing<sup>17</sup>, Marc Hazzan<sup>18</sup>, Daniel Abramowicz<sup>19</sup> on behalf of the Bacteriuria in Renal Transplantation (BiRT) study group†

*(Article résumé par Emilie Mayer)*

**CONTEXTE** : Les infections urinaires symptomatiques sont les infections les plus fréquentes survenant à la suite d'une transplantation rénale. Plus de 70% des cliniciens cherchent systématiquement les bactériuries asymptomatiques lors de la surveillance post-transplantation, et cette bactériurie est souvent traitée. Cette pratique conduit potentiellement à une exposition significative aux antibiotiques et à l'émergence de résistances.

**OBJECTIF** : Déterminer si le traitement des bactériuries asymptomatiques par antibiotiques diminue le risque de développer une infection urinaire symptomatique chez les greffés rénaux, minimum deux mois après la transplantation.

**METHODES** : Essai contrôlé randomisé multicentrique, en ouvert, de supériorité (7 centres en France et 6 centres en Belgique)

- **Critères d'inclusion** : patients transplantés rénaux il y a plus de 2 mois présentant une bactériurie asymptomatique (ASB) définie par ECBU positif isolant une seule espèce bactérienne  $\geq 10^5$  UFC/mL
- **Critères d'exclusion** : patient porteur d'une sonde urinaire ou d'un cathéter sus-pubien.

**Randomisation** des patients en deux bras : traitement par antibiothérapie pendant 10 jours ou pas de traitement.

- CJP: incidence d'infection urinaires symptomatiques durant la première année de suivi.
- CJS : émergence de résistance, consommation d'antibiotiques

**RESULTATS** : 199 patients ont été randomisés

- 58 (29,1%) ont développé au moins une infection urinaire symptomatique (différence non significative entre les 2 groupes ; 27%, 27/100 versus 31%, 31/99 : modèle de Cox univarié: hazard ratio 0.83, 95%CI: 0.50–1.40; test du log-rank: p 0.49).
- L'utilisation d'antibiotique était cinq fois plus importante dans le groupe traité par antibiotique que dans le groupe non traité (30 jours d'antibiotique/participant, IQR: 20–41, versus 6, IQR: 0–15, p < 0.001). E
- 155/199 participants (78%) ont eu au moins un 2<sup>ème</sup> épisode de bactériurie durant le suivi : celui-ci était plus fréquemment due à une bactérie résistante aux antibiotiques utilisés en pratique courante pour les infections urinaires dans le groupe traité que dans le groupe non traité (Ciprofloxacine, cotrimoxazole, C3G. (18%, 13/72 versus 4%, 3/83, p 0.003).

**DISCUSSION** : Ces résultats sont concordants avec les 3 études antérieures mais comportent de nombreux biais :

- Etude en ouvert (patients et médecins)
- Puissance calculée pour montrer un effet important, ne peut éliminer un effet petit ou modéré
- Résultats non applicables à la période immédiate en post-greffe (seulement 13% des patients inclus étaient à moins de 6 mois post transplantation)

**CONCLUSION** : Cette étude prospective ne montre pas de supériorité pour la stratégie de recherche systématique et de traitement des bactériuries asymptomatiques chez les greffés rénaux à partir de 2 mois post transplantation. De plus, cette stratégie augmente l'utilisation d'antibiotiques et favorise l'émergence d'organismes résistants.

## How do I manage nocardiosis?

Ili Margalit <sup>1,2,\*</sup>, David Lebeaux <sup>3,4</sup>, Ori Tishler <sup>5</sup>, Elad Goldberg <sup>2,5</sup>, Jihad Bishara <sup>1,2</sup>, Dafna Yahav <sup>1,2</sup>, Julien Coussement <sup>6,7</sup>

(Article résumé par Florent Saunier)

**CONTEXTE** : La nocardiose est une infection rare et souvent difficile à traiter. Il n'existe actuellement pas de consensus concernant sa prise en charge. L'objectif de cet article était de fournir des informations actualisées concernant le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de nocardiose, et de proposer une approche standardisée concernant la prise en charge de cette infection.

**METHODES** : Revue systématique de la littérature selon les recommandations PRISMA concernant la nocardiose avec prise en compte des études publiées entre 2010 et 2020 et incluant au moins dix patient.

### 1. Comment diagnostiquer une nocardiose ?

La nocardiose peut survenir chez les personnes immunocompétentes mais est une infection qui atteint principalement les patients immunodéprimés : transplantés d'organes solides (cœur, poumon), allogreffés de CSH, patients sous immunosuppresseurs.

La nocardiose cutanée peut avoir de multiples apparences (papules, nodules, infiltration cutanée superficielles, mycétome etc.). Ainsi, une nocardiose doit être suspectée devant toutes lésions cutanées chez un patient immunodéprimé et doit conduire à la réalisation d'une biopsie cutanée.

Les formes disséminées avec atteinte pulmonaire / SNC / peau sont fréquentes notamment chez les sujets immunodéprimés. **Les auteurs recommandent la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale avec injection de PDC (IRM > scanner) et d'un scanner thoracique** chez tout patient atteint de nocardiose (sauf chez les patients immunocompétents avec nocardiose cutanée primaire).

### 2. Comment traiter une nocardiose ?

Traitement initial (avant identification de l'espèce et l'antibiogramme)		
Nocardiose cutanée primaire <sup>‡</sup>	Nocardiose pulmonaire* ou nocardiose disséminée (≥ 2 organes atteints sans lésion SNC)	Atteinte du SNC
Sulfaméthoxazole-triméthoprimine (alternative : linézolide)	Sulfaméthoxazole-triméthoprimine ± Imipénème ou Amikacine ou céfotaxime ou ceftriaxone	Sulfaméthoxazole-triméthoprimine + Imipénème ± Amikacine

\*monothérapie par sulfaméthoxazole-triméthoprimine possible pour nocardiose pulmonaire non sévère

- **Traitement initial** : en intraveineux (sauf exception, PO possible<sup>‡</sup>) pendant 2 à 6 semaines.
- **Traitement de choix pour le relai oral** (en fonction de la réponse clinique initiale et des données de l'antibiogramme) : Sulfaméthoxazole-triméthoprimine. Autres choix (à éviter pour atteinte du SNC ou patient fortement immunodéprimé) : minocycline, fluoroquinolones, amoxicilline-acide clavulanique
- **Durée totale de traitement** : 6 mois (9-12 mois quand atteinte du SNC ou infection disséminée, moins de 6 mois possible pour patient immunocompétent avec atteinte cutanée)

### 3. Prévention de la nocardiose chez les patients à haut risque

Pas d'indication de prophylaxie primaire. Une prophylaxie secondaire peut être envisagée chez certains individus présentant une immunosuppression permanente.

**CONCLUSION** : Il reste encore beaucoup de questions sans réponses concernant la nocardiose. Cet article clair et concis concernant la prise en charge de la nocardiose inclut un algorithme de prise en charge et un tableau avec la sensibilité aux ATB des principales espèces de Nocardia utiles pour la pratique clinique.



## Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV

Nicholas I. Paton, M.D., Joseph MUSAZI, M.Sc., Cissy Kityo, Ph.D., Stephen Walimbwa, M.D., Anne Hoppe, Ph.D., Apolo Balyegisawa, M.D., Arvind Kaimal, M.D., Grace Mirembe, M.Med., Phionah Tukamushabe, R.N., Gilbert Ategeka, M.D., James Hakim, F.R.C.P., Henry Mugerwa, M.D., Abraham Siika, M.Med., Jesca Asienzo, B.P.L.M., Barbara Castelnovo, Ph.D., Agnes Kiragga, Ph.D., and Andrew Kambugu, M.Med., for the NADIA Trial Team\*

(Article résumé par Emma Breugnon)

**CONTEXTE :** L'OMS recommande le dolutegravir ou le darunavir avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) pour le traitement de deuxième intention de l'infection par le VIH-1, chez les patients en échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement avec un INNTI. Les preuves quant à l'utilisation du Dolutegravir sont limitées en cas de mutation de résistance aux INTI, ainsi qu'avec l'association au ténofovir et à la zidovudine.

**METHODES :** Essai prospectif, sur 96 semaines, multicentrique (7 sites d'Afrique sub-saharienne) ouvert de non-infériorité, en analyse bi-factorielle

- **Critères d'inclusion :** patient  $\geq 12$  ans ayant reçu du ténofovir, de la lamivudine (ou de l'emtricitabine) et un INNTI pendant au moins 6 mois sans interruption avant le dépistage, ne pas avoir manqué plus de 3 jours de traitement et avoir eu une CV  $\geq 1000$  copies/ml au cours du mois précédant le dépistage.
- **Critères d'exclusion :** utilisation antérieure d'inhibiteurs de protéase ou d'un inhibiteur d'intégrase, une grossesse, une insuffisance hépatique grave ou un débit de filtration glomérulaire  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Double randomisation :** administration de dolutegravir ou darunavir boosté par le ritonavir et de ténofovir ou de zidovudine (tous les patients recevant par ailleurs de la lamivudine)

- **CJP :** CV  $< 400$  copies/ml à la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- **CJS :** CV  $< 1000$  copies/ml à la 48<sup>ème</sup> semaine, rebond confirmé de la CV ( $\geq 1000$  copies/ml) à la 48<sup>ème</sup> semaine, avec au moins une mutation majeure de résistance au dolutegravir ou au darunavir, taux CD4+.

**RESULTATS :** 464 patients ont été recrutés

- Population : caractéristiques comparables dans les différents groupes
- 58.5% des patients avaient des mutations associées avec un niveau de résistance intermédiaire ou haut au tenofovir
- CJP : Dans le groupe dolutegravir, 212 patients (90,2%) avait CV  $< 400$  copies/ml à la 48<sup>ème</sup> semaine contre 210 patients du groupe darunavir (91,7%) (IC -1.5 [-6.7 à 3.7] ;  $p=0,58$ ) indiquant une non-infériorité du dolutegravir, sans supériorité (analyses en sous groupes montrant des résultats similaires)
- CJS (Le pourcentage de patient ayant eu un rebond virologique, variation du taux des CD4+), effets secondaires et prise de poids également similaires dans les 2 groupes.

**DISCUSSION :** L'étude montre que les patients qui présentent même une résistance étendue aux INTI, sont susceptibles d'avoir une régression de la CV après un passage au dolutegravir. La résistance au dolutegravir est rare lorsque le médicament est utilisé avec des INTI pleinement actifs en traitement de 1<sup>ère</sup> intention, mais les essais de monothérapie ont montré une vulnérabilité au développement de la résistance.

Le constat de cette étude de non-infériorité pour le ténofovir indique que les directives de l'OMS pourraient être simplifiées pour recommander le maintien du ténofovir et la lamivudine au moment du passage à un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

**CONCLUSION :** Le dolutegravir en association avec des INTI s'est avéré efficace pour traiter les patients atteints par le VIH-1, en 2<sup>ème</sup> intention, y compris ceux qui présentaient une résistance étendue aux INTI et chez qui aucun INTI n'était censé être actif. Le ténofovir s'est avéré non inférieur à la zidovudine comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

- Une méta-analyse robuste qui fait le point sur les terrains à risque et les signes d'alerte à repérer pour éviter la progression vers une forme grave en cas de dengue : les critères OMS de 2009 restent d'actualité (sexe féminin, vomissements, douleurs abdominales, syndrome hémorragique et 3<sup>ème</sup> secteur, thrombopénie, cytolysé hépatique). Mais vigilance accrue chez les sujets avec une infection secondaire, une infection par le sérotype 2 qui sont également associés à un risque accru de forme grave.

### **Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis.**

Sangkaew et al., Lancet Infect Dis, Jun 2021

- Bientôt une petite révolution dans le monde de la PrEP avec l'arrivée des traitements injectables de longue durée d'action. Dans cet essai randomisé contrôlé, le CABOTEGRAVIR, inhibiteur d'intégrase administré toutes les 8 semaines était supérieur au TDF/FTC dans la prévention de l'infection par le VIH. Attention cependant au risque de résistance aux inhibiteurs d'intégrase en cas d'échec de la PrEP

### **Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women.**

Landowitz et al., New Eng J Med, Aug 2021

- Cocorico ! Félicitations aux infectiologues français impliqués dans cette belle étude qui va surement changer la pratique quotidienne. La réalisation d'un TEP scanner en cas de suspicion d'EI permet de modifier significativement et positivement la classification diagnostique et la prise en charge thérapeutique. Commentaire détaillé à suivre très probablement dans un futur numéro

### **Impact of Systematic Whole-body 18FDG PET/CT on the Management of Patients Suspected of Infective Endocarditis: The Prospective Multicenter TEPvENDO Study.**

Duval et al., Clin Infect Dis, Aug 2021

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)