

Le RéJIF a lu pour vous
(par toute l'équipe de ROUEN)

- **ARTICLE 1** résumé par Teddy COSTE
Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, Phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia.
Martin-Loeches et al., *J Antimicrob Chemother*, Mar 2022
- **ARTICLE 2** résumé par Emilie CELLAMEN
Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India.
Sehgal et al., *Lancet Infect Dis*, Avril 2022
- **ARTICLE 3** résumé par Marine STOLDICK
Efficacy of antibiotic short course for bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: A retrospective comparative study.
Metais et al., *J Infect*, Jan 2022.
- **ARTICLE 4** résumé par Clément MARLAT
Toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic cell transplantation: experience using a PCR-guided pre-emptive approach.
Aerts et al., *Clin Microbiol Infect*, March 2022
- **ARTICLE 5** résumé par Amélie SARDI
Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With Staphylococcus aureus Bacteremia.
van der Vaart et al., *Clin Infect Dis*, April 2022.
- **ARTICLE 6** résumé par Déborah TO PUZENAT
De-escalation from Echinocandins to Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia.
Lin et al., *Int J Infect Dis*, April 2022.

Retrouvez la bibliothèque du RéJIF actualisée et mise à jour tous les mois sur ZOTERO via le groupe « jeunes infectiologues » (à consulter et enrichir autant que possible !)
https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues

Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, Phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia

Ignacio Martin-Loeches^{1,2}, Jean-François Timsit³, Marin H. Kollef⁴, Richard G. Wunderink⁵, Nobuaki Shime⁶, Martin Nováček⁷, Ůlo Kivistik⁸, Álvaro Réa-Neto⁹, Christopher J. Bruno¹⁰, Jennifer A. Huntington¹⁰, Gina Lin¹⁰, Erin H. Jensen¹⁰, Mary Motyl¹⁰, Brian Yu¹⁰, Davis Gates¹⁰, Joan R. Butters¹⁰ and Elizabeth G. Rhee^{10*}

Introduction et objectif

- ❖ Pneumonies bactériennes acquises sous ventilation mécanique (PAVM) fréquentes et mortalité attribuable élevée (estimée à 13%)
- ❖ Les enterobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* sont responsables de 60% des PAVM, avec de nombreuses souches résistantes (EBLSE, *P. aeruginosa* MDR ou Carbapénème R)
- ❖ Dans ce contexte, l'utilisation du Ceftolozane/tazobactam a de nombreux intérêts potentiels : activité anti-pseudomonas avec le Ceftolozane et anti EBLSE avec tazobactam, bonne pénétration intrapulmonaire

L'essai randomisé et contrôlé ASPECT-NP a démontré la non-infériorité de Ceftolozane/tazobactam par rapport au Méropénème :

➔ Cet article présente les critères de jugements secondaires par pathogène

- **Evaluer l'utilité clinique du ceftolozane/tazobactam sur les pathogènes d'intérêt des PAVM.**
- **Comparaison par pathogènes des critères de jugements microbiologiques et clinique du ceftolozane/tazobactam vs Méropénème.**
- **Focus particulier sur *P. aeruginosa*, EBLSE et pathogènes C3G-R**

Méthodes

- ❖ Essai de non-infériorité de phase 3, randomisé, contrôlé, en double aveugle, multicentrique
- ❖ **Inclusion** : adultes intubés, ventilés avec diagnostic de PAVM
- ❖ **Exclusion** : Gram positif au direct, 24h d'antibiothérapie pour BGN dans les 72h avant 1^{ère} dose d'un des traitements évalués, ID, neutropénie, dialyse
- ❖ **Documentation bactériologique**
 1. ≤ 36h avant la première dose de traitement
 2. Obtenue via LBA, mini-LBA, PBDP, aspiration bronches
 3. Prélèvements de contrôle à J1, J2, J3, J8, fin de traitement et **J + 14 jours d'arrêt du traitement**
 4. Sensibilité avec technique de microdilution
- ❖ **Population en intention de traiter** : ≥1 dose d'ATB étudié et ≥1 agent Gram-négatif ou streptococcique, sensibles à ≥1 ATB étudié
- ❖ **Population microbiologiquement évaluable** : participant ayant reçu ATB étudié + pathogène avec seuil significatif + suivi du protocole jusqu'à **J7-14 d'arrêt de traitement**
- ❖ **Critères de jugements ASPECT-NP étudiés** : mortalité toutes causes à 28 jours, réponse clinique et microbiologique

Résultats

- ❖ 511 patients en ITT : 264 Ceftolozane/tazobactam et 247 Méropénème
- ❖ **Agents pathogènes**
 - ❖ *K. pneumoniae* 35%, *P. aeruginosa* 25% et *E. coli* 18%
 - ❖ 37% EBLSE
 - ❖ Sensibilité : 87% ceftolozane/tazobactam 93% Méropénème
 - ❖ 62% et 100% respectivement pour EBLSE

- ❖ **Mortalité à 28 jours**
 - ❖ Comparable entre Ceftolozane/tazobactam et Méropénème
 - ❖ Plus élevée dans le groupe *P. aeruginosa* ...
 - ❖ ... et plus faible dans entérobactéries et *Haemophilus influenzae* pour Ceftolozane/tazobactam vs Méropénème

Réponse clinique

- ❖ Pour *P. aeruginosa*
 - ❖ 57% Ceftolozane/tazobactam vs 60% Méropénème
- ❖ Pour entérobactéries
 - ❖ 61,5% Ceftolozane/tazobactam vs 57% Méropénème
- ❖ Pour *Haemophilus influenzae*
 - ❖ 84% Ceftolozane/tazobactam vs 50% Méropénème
- ❖ Dans la population microbiologiquement évaluable : Ceftolozane/tazobactam est associée à un plus grand taux de rétablissement pour *Haemophilus influenzae*
- ❖ Réponse clinique comparables entre les deux groupes pour les patients avec infections polymicrobiennes impliquant des sensibilités mixtes aux traitements randomisés

Réponse microbiologique

- ❖ **Eradication à J7-14 arrêt traitement** : Ceftolozane/tazobactam vs Méropénème
 - ❖ *P. aeruginosa* 75% vs 63%
 - ❖ Entérobactéries 74% vs 70%
 - ❖ *H. influenzae* 91% vs 69%
- ❖ **AU TOTAL** : 92% de la population en ITT et 91% de la population microbiologiquement évaluable obtiennent une réponse clinique et microbiologique
- ❖ Nombres de surinfection comparable entre les deux bras (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* en étaient les agents principaux)

Discussion et conclusion

Biais de l'étude

- 1) Etude initialement non conçue pour évaluer des résultats par pathogène
- 2) Grandes variations dans la taille des échantillons par pathogènes : petits effectifs sur des pathogènes d'intérêt tel que *P. aeruginosa* XDR ou *H. influenzae*
- 3) Validité externe limitée avec exclusions des patients immunodéprimés et dialysés

Conclusion

- **Ceftolozane/tazobactam est efficace dans le traitement des PAVM pour une grande diversité de pathogènes, y compris EBLSE et *P. aeruginosa*.**
- **Les résultats par pathogène obtenus avec le ceftolozane/tazobactam étaient comparables à ceux observés avec le Méropénème, qui est recommandé en tant que traitement de première ligne.**

Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India

Inderpaul S Sehgal, Sahajal Dhooria, Valliappan Muthu, Kuruswamy T Prasad, Ashutosh N Aggarwal, Arunaloke Chakrabarti, Hansraj Choudhary, Mandeep Garg, Ritesh Agarwal

CONTEXTE : L'aspergillose pulmonaire chronique (aspergillome, cavitaire ou fibrosante) touche plus d'un million de personnes dans le monde, avec une mortalité à 5 ans de 50 à 80%. La plupart des recommandations préconisent actuellement 6 mois de traitement par antifongiques. Cependant les rechutes semblent fréquentes, estimée à 50% dans une précédente étude de la même équipe.

OBJECTIF : Evaluer l'efficacité d'un traitement allongé par ITRCONAZOLE de 12 mois versus 6 mois sur le taux de guérison et la prévention des rechutes.

METHODES : Essai de supériorité en ouvert, contrôlé et randomisé, mené entre 2019 et 2021 dans un centre en Inde.

Critères d'inclusion : aspergillose chronique définie par les critères suivants = symptômes \geq 3 mois, signes radiologiques persistants ou évolutifs ; critères immunologiques ou microbiologiques ; exclusion des diagnostics différentiels (BK, nocardiose, histoplasmosse, mycobactéries etc.)

Critères d'exclusion : traitement par prednisone \geq 10mg ou plus pendant \geq 3 semaines sur les 3 derniers mois ou antifongique $>$ 3 semaines les 3 derniers mois ; immunodépression acquise ; autres formes d'aspergillose (ABPA, aspergillome unique, nodule aspergillaire, aspergillose invasive), grossesse.

Randomisation par blocs selon ratio 1:1 en deux groupes : 6 ou 12 mois d'itraconazole à 400mg/j avec dosage à J14 puis ajustement pour viser une résiduelle \geq 0,5mg/L.

CJP : taux de rechute à 2 ans du début du traitement

CJS : taux de guérison en fin de traitement, durée avant rechute, proportion d'effets indésirables.

RESULTATS : Parmi les 250 patients screenés, 164 ont été inclus et randomisés en deux groupes : 6 (N=81) ou 12 mois (N=83) de traitement)

Population : 52% d'hommes, âge médian 44.3 ans ; groupes comparables à l'inclusion
Les résultats des CJP et CJS sont présentés dans le tableau ci-contre. Un traitement prolongé de 12 mois était associé à un taux significativement plus faible de rechute à 2 ans (8/83 soit 10% versus 31/81 soit 38%, RR 0.29), sans majoration du taux d'effets secondaires. Le nombre de sujets à traiter pour éviter une rechute était de 3.4.

CONCLUSION / DISCUSSION : Un traitement de 12 mois par itraconazole est plus efficace que 6 mois pour éviter les rechutes, avec une bonne tolérance (aucun arrêt pour intolérance).

Les résultats de cette étude pourraient amener à modifier les recommandations bien que cet essai ne soit pas généralisable à tous les antifongiques.

	6-month group (n=81)	12-month group (n=83)	Estimate difference or absolute risk reduction (95% CI)	p value
Primary outcome				
Relapse rate at 2 years from randomisation	31 (38%)	8 (10%)	0.29 (0.16 to 0.40)*	<0.0001
Secondary outcomes				
Number of relapses per 100-person-years	21.6 (29.5)	4.9 (15.2)	16.7 (9.5 to 23.9)	<0.0001
Overall favourable outcome at treatment completion	58 (72%)	73 (88%)	0.16 (0.04 to 0.30)*	0.0070
Clinical response	0.0030
Stable	1/78 (1%)	0	0.01 (-0.03 to 0.01)	..
Improvement	62/78 (79%)	72/76 (95%)	-0.1 (-0.2 to 0.02)	..
Worsening	15/78 (19%)	2/76 (3%)	0.2 (0.1 to 0.3)	..
Radiological response	0.0090
Stable	28/78 (36%)	10/76 (13%)	0.3 (0.2 to 0.4)	..
Partial improvement	28/78 (36%)	41/76 (54%)	-0.2 (-0.3 to -0.02)	..
Improvement	14/78 (18%)	19/76 (25%)	-0.1 (-0.2 to 0.1)	..
Worsening	8/78 (10%)	6/76 (8%)	-0.1 (-0.2 to -0.02)	..
Any cause mortality	8 (10%)	8 (10%)	-0.002 (-0.1 to 0.1)*	1.00
Adverse events	10 (12%)	18 (22%)	-0.1 (-0.2 to 0.01)*	0.17
Nausea	5/10 (50%)	9/18 (50%)	0 (-0.3 to 0.3)	..
Anorexia	3/10 (30%)	4/18 (22%)	0.1 (-0.2 to 0.4)	..
Ankle oedema	0	3/18 (17%)	-0.2 (-0.4 to 0.1)	..
Skin rash	1/10 (10%)	1/18 (6%)	0.04 (-0.2 to 0.4)	..
Transaminitis	1/10 (10%)	1/18 (6%)	0.04 (-0.2 to 0.4)	..

Data are n (%) or mean (SD), unless otherwise specified * Denotes the values that represent absolute risk reduction. 3 patients in 6-month group and 7 patients in 12-month group died before treatment completion.

Table 2: Primary and secondary outcomes

Efficacy of antibiotic short course for bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: A retrospective comparative study

Agathe Metais^{a,b}, Jose Miguel Torregrosa Diaz^{c,d}, Maria Pilar Gallego Hernanz^c,
Maxime Pichon^{a,e,f}, Deborah Desmier^c, France Roblot^{a,b,f}, Blandine Rammaert^{a,b,f,*}

Introduction et objectif

- ❖ Prescription abondante d'ATB au cours des neutropénies fébriles (NF) induites par chimiothérapie et notamment chez les patients atteints de LAM.
- ❖ Une bactériémie survient uniquement dans 10 à 30% des épisodes de NF et s'associe à un mauvais pronostic et une plus grande mortalité. Les recommandations pour le traitement des bactériémies dans cette population sont peu claires
- ❖ La sur-prescription d'ATB est associée au risque d'émergences de résistance
- ❖ Un traitement plus court dans cette population pourrait donc avoir un impact positif à titre individuel et collectif
- ❖ Tendance générale à la réduction de durée d'antibiothérapie

Comparer l'efficacité d'une antibiothérapie courte à une antibiothérapie longue pour le traitement des bactériémies chez les patients atteints de LAM au cours d'une NF

Critère de jugement principal :

Nombre de rechute à J30 de l'arrêt de l'antibiothérapie

Critère de jugement secondaire :

Mortalité à J30 de l'arrêt de l'antibiothérapie

Méthodes

Etude monocentrique, rétrospective menée au CHU de Poitiers entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2019

❖ Critères d'inclusion:

- ❖ Bactériémie : ≥ 1 hémoculture positive à un pathogène (ou 2 pour les SCN ou les contaminants cutanés)
- ❖ ≥ 18 ans
- ❖ Atteint de LAM
- ❖ NF induite par chimiothérapie
- ❖ Inclusion possible de patients avec des hémocultures successivement positives à des pathogènes différents si :
 - ❖ Hémocultures séparées de 24h
 - ❖ Au moins une hémoculture négative entre les 2
 - ❖ Pas d'antibiothérapie efficace en cours sur la 2^{ème} bactérie
 - sinon considéré comme polymicrobien

❖ Critères d'exclusion :

- ❖ Pas de fièvre au moment de l'hémoculture
- ❖ Antibiothérapie < 4 jours, pas d'antibiothérapie efficace à 48h de l'hémoculture positive, décès avant l'arrêt de l'antibiothérapie,
- ❖ Indication chirurgicale
- ❖ Antibiothérapie prolongée pour infection endovasculaire / SNC
- ❖ Patient greffé de CSH

Résultats

- ❖ Traitement court : 29%, 50% et 55% des patients respectivement en 2017, 2018 et 2019
- ❖ Patients comparables dans les 2 groupes en dehors
 - ❖ d'une fièvre plus longue (8 versus 3 jours; $p=0.005$)
 - ❖ de transferts en soins intensifs plus fréquents
- ❖ **Microbiologie**
 - ❖ 42% entérobactéries (dont 23% de BLSE et 5% hyperproduction de céphalosporinase), 21% de SCN, 13% de streptocoque et 9% non fermentant (aucun *S. aureus* ni *S. lugdunensis*)
 - ❖ 65% de bactériémie primaire (sans source mise en évidence)
 - ❖ 5 patients porteurs de BMR, dont 3 avec bactériémie mais aucune rechute à J30
- ❖ **Rechute à J30 : 5/48** dans le groupe traitement court et **3/56** dans le groupe traitement long
- ❖ **Mortalité à J30 (toute cause) : 8 décès** soit 7.7% (dont 2 dans le groupe traitement court)
- ❖ **A l'arrêt de l'antibiothérapie 8 patients toujours fébriles** dans le groupe traitement court et 9 dans le groupe traitement long

Assessment of risk factors for BSI relapses among AML patients in FN, univariate and multivariate analysis.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Short treatment	6.96	0.94-512.70	0.37	4.57	0.68 - 30.70	0.11
Chronic kidney disease	0.92	0.78-1.07	0.28			
Duration of neutropenia	1.03	1.01-1.05	0.005	1.04	1.01-1.06	0.003
Remaining fever when stopping AT	0.43	0.008-24.4	0.68	0.48	0.05-4.83	0.53
Use of GCSF	0.096	0.0035-26.5	0.42			
Duration of fever	0.98	0.81-1.18	0.81			
Primary BSI	1.31	4.32 - 3.99	0.63			

BSI: bloodstream infection; AML: acute myeloid leukemia; FN: febrile neutropenia; GCSF: Granulocyte colony-stimulating factor; AT: antibiotic treatment; OR: odds ratio; CI: confidence interval

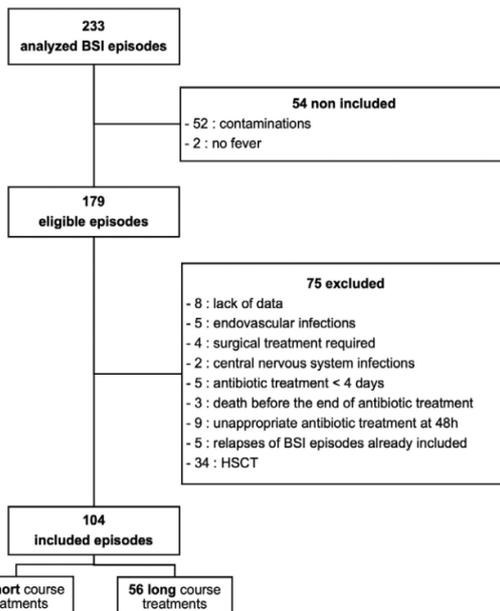
Discussion

- ❖ **Points faibles:**
 - ❖ Puissance faible car peu d'évènement
 - ❖ Rétrospective
- ❖ **Points forts:**
 - ❖ Intérêt en pratique clinique
 - ❖ Patients souvent exclus des recommandations

Conclusion

Un traitement court des bactériémies chez les patients en NF atteints de LAM semble aussi efficace sur le taux de rechute à J30 de l'arrêt de l'antibiothérapie qu'un traitement long.

Le seul FDR de rechute mis en évidence en analyse multivariée était la durée de la neutropénie



Toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic cell transplantation: experience using a PCR-guided pre-emptive approach

Robina Aerts^{1,2}, Toine Mercier^{2,3}, Mariëlle Beckers^{3,4}, Hélène Schoemans^{3,5}, Katrien Lagrou^{2,6}, Johan Maertens^{2,3,*}

Introduction et objectif

- La réactivation de toxoplasmose post-allogreffe est une complication rare mais grave
- Le cotrimoxazole en prophylaxie dans cette population est associé à une myélotoxicité, des troubles digestifs importants, et une absorption mauvaise en cas de GvH ce qui limite son utilisation en pratique courante et conduit à de nombreux arrêts de traitement
- Les formes graves sont liées au retard diagnostique
- Intérêt potentiel d'un monitoring PCR toxoplasmose ?

Objectif principal

Evaluer l'efficacité d'une stratégie de dépistage par PCR d'une réactivation de toxoplasmose

Objectifs secondaires

- Décrire l'incidence des infections et maladies à toxoplasmose**
- Evaluer les facteurs de risque**

Méthodes

- Etude cas-témoins monocentrique entre Nov 2001 et Aout 2020 dans l'hôpital de Leuven où depuis 2001: prophylaxie des allogreffés de CSH par PENTAMIDINE pour la Pneumocystose et monitoring PCR pour la Toxoplasmose par PCR 18S (PCR maison)
 - 1/sem de J-7 à J100
 - Puis 1/15 jours jusqu'à 6 mois voir plus
- Critères d'inclusion : tout patient majeur allogreffé avec statut D-/R+ ou D+/R+ ou -
- Définition des cas** : réactivation toxo en post-greffe définie par :
 - Toxoplasmose infection** : 2 PCR positives sans atteinte d'organe, +/- fièvre
 - Toxoplasmose maladie** : Atteinte d'organe soit prouvée, soit probable (clinico-radiologique+ PCR positive) soit possible (atteinte SNC évocatrice sans documentation)
- Définition des témoins** : patients sans réactivation toxo appariés par date de greffe et statut sérologique du receveur
- Toute PCR positive déclenchait un traitement préemptif** (si 2 PCR positives) ou curatif par Pyriméthamine-CLINDAMYCINE jusqu'à 2 PCR négative à 7 jours d'intervalle, pas de prophylaxie secondaire au décours.

Résultats

- Série de **1455 cas** : 680 R-/D- soit 46,7%, 117 R-/D+ soit 8%, 658 R+/D- ou + soit 45,2%
- 1 cas** de toxoplasmose maladie chez R-/D-, **0 cas** chez R-/D+, **58 cas** chez R+ quelque soit le statut sérologique du donneur
- Incidence** à 1 an : **4,1 %** (59/1455) sur l'ensemble de la cohorte / **8,8%** chez allogreffés à haut risque (R+, 58/658)
- Performance PCR** : Sur les 58 cas, 19 détectés au stade de **toxoplasmose maladie** avec **8 cas de PCR négative** (7 formes cérébrales, 1 chorioretinite), 39 cas de **toxoplasmose infection**
- Délais médian d'apparition** : **40 jours** pour Toxo-infections / **78 jours** pour Toxo-maladies
- Mortalité à 6 mois** : **57,6% chez les cas** significativement plus élevée que chez les témoins. La réactivation toxoplasmose était un facteur de risque indépendant de mortalité en analyse multivariée.
- Facteurs de risque de réactivation toxoplasmose**
 - Analyse univariée** : 2ème allogreffe / Irradiation corporelle totale / Exposition MMF ou Ciclosporine/ Corticostéroïdes haute dose / GvH aigue / MAC / Taux de CD4+
 - Analyse multivariée** : **GvH aigue** (OR 2,54 95%CI 1,16-5,71)

Discussion et conclusion

- Forces de l'étude**
 - Large série rétrospective, appariement cas/témoins en fonction du temps pour prendre en compte l'évolution des pratiques
 - Incidence de la toxoplasmose similaires aux séries utilisant le cotrimoxazole en prophylaxie, ce qui pose la question du bénéfice de la prophylaxie?
 - La survie semble meilleure que dans les autres séries de cas publiées
 - Détection plus précoce de réactivation de 40 jours par rapport aux formes cliniquement significatives.
- Faiblesses de l'étude**
 - Peu de données validant la PENTAMIDINE en 1^{ère} intention en prophylaxie de la pneumocystose, pas de données sur l'incidence/mortalité dans cette série
 - Pas de distinguo de la survie chez toxo-infection vs toxo-maladie, donc survie surestimée difficilement extrapolable
 - Durée du traitement chez les patients non symptomatiques PCR+ non connue
- La prophylaxie par cotrimoxazole reste recommandée en cas de bonne tolérance du BACTRIM même si des questions demeurent sur la durée de la prophylaxie, dose optimale**
- Une approche préemptive pourrait se discuter chez les patients ne pouvant recevoir du cotrimoxazole mais aussi pour permettre un diagnostic plus précoce**
- Compte tenu de la rareté de cette complication, on peut envisager une alternative thérapeutique ciblant préférentiellement la pneumocystose (Rezafungin) associé à un monitoring de la PCR toxoplasmose**

Prediction Rules for Ruling Out Endocarditis in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Thomas W. van der Vaart,^{1,2} Jan M. Prins,² Robin Soetekouw,³ Gitte van Twillert,⁴ Jan Veenstra,⁵ Bjorn L. Herpers,⁶ Wouter Rozemeijer,⁷ Rogier R. Jansen,⁸ Marc J. M. Bonten,^{1,9} and Jan T. M. van der Meer²

¹Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ²Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Internal Medicine, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands; ⁴Department of Internal Medicine, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, The Netherlands; ⁵Department of Internal Medicine, OLVG, Amsterdam, The Netherlands; ⁶Department of Medical Microbiology, Spaarne Gasthuis, Haarlem, The Netherlands; ⁷Department of Medical Microbiology, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, The Netherlands; ⁸Department of Medical Microbiology, OLVG, Amsterdam, The Netherlands; and ⁹Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Introduction et objectif

- ❖ *Staphylococcus aureus* (SA) est une cause fréquente de bactériémie, dont 10 à 20% se compliquent d'endocardites infectieuses (EI).
- ❖ L'ETO est le gold standard pour le diagnostic, avec meilleure sensibilité que l'ATT mais il s'agit d'un examen invasif et non disponible dans tous les établissements de santé.
- ❖ Ces dernières années 3 scores multivariés ont été développés afin de prédire le niveau de risque d'EI à SA

Évaluer les performances diagnostiques des scores POSITIVE, PREDICT et VIRSTA pour évaluer le risque d'EI en cas de bactériémie à SA chez qui une ETO peut-être évitée.

Table 1. Overview of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA Scores

Item	Points Assigned	PREDICT Cutoff: ≥ 2 (for Day 5 Score)	Points Assigned	Item	Points Assigned
TTP <9 h	5	ICD	2	Cerebral or peripheral emboli	5
TTP 9-11 h	3	Permanent pacemaker	2	Meningitis	5
TTP 11-13 h	2	Community acquisition	2	Permanent intracardiac device or previous IE	4
IV drug use	3	Healthcare acquisition	1	Preexisting native valve disease ^a	3
Vascular phenomena ^a	6	Positive culture after 72 h	2	IV drug use	4
Predisposing heart disease ^a	5			Positive culture after 48 h	2
				Community or healthcare-associated bacteremia	2
				Severe sepsis or septic shock	1
				C-reactive protein >100 mg/L	1

Méthodes

- ❖ Étude de cohorte prospective multicentrique
- ❖ Critère d'inclusion : patients majeurs avec une ou plusieurs hémocultures positives à *Staphylococcus aureus*
- ❖ Critères d'exclusion : patients décédés dans les 48h suivant le prélèvement de l'hémoculture
- ❖ **Critère de jugement principal** : précision diagnostic des scores PREDICT, POSITIVE et VIRSTA pour le diagnostic d'EI avec un suivi de 90 jours
 - ➔ Calcul de Se Sp VPP et VPN + courbe ROC : Cutoff de 98% de VPN pour éliminer avec certitude EI
- ❖ 2 analyses de sensibilité
 - ❖ Patient ayant bénéficié d'une échocardiographie
 - ❖ Patient ayant eu une hémoculture de suivi dans les première 96h
- ❖ Suivi de 90 jours et diagnostic d'endocardite infectieuse posé selon les critères de Dukes modifiés

Résultats

- ❖ 477 patients inclus dans l'étude : FR d'EI chez 30%, bactériémie communautaire dans 33%
- ❖ Echocardiographie faite chez 87% et au moins une hémoculture de contrôle dans 91%
- ❖ EI certaine 87 patients (18,2%) dont 60,7% de valve native, 23% de valve prothétique et 16,1% de DAJ
- ❖ Taux d'EI chez les patients classés à haut risque
 - ❖ POSITIVE 44.5% (161/362)
 - ❖ PREDICT 50.7% (242/477)
 - ❖ VIRSTA 70.9% (338/477)
- ❖ 42.1% (201/477) ont réellement bénéficié d'une ETO
- ❖ EI certaines classées bas-risque:
 - ❖ POSITIVE 14 (bactériémie communautaire, persistante, dispositif implantable)
 - ❖ PREDICT 13 (valvulopathie préexistante, valve prothétique)
 - ❖ VIRSTA 1
- ❖ **VIRSTA surestime le risque alors que PREDICT et POSITIVE le sous-estime.**

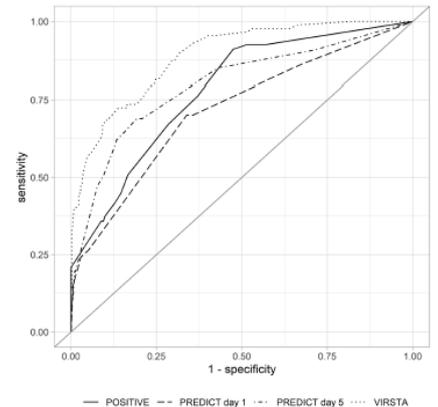


Figure 1. Receiver operating characteristic curves of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA scores.

Table 3. Diagnostic Accuracies of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA Scores

Score	Sensitivity (% + 95% CI)	Specificity (% + 95% CI)	Negative Predictive Value (% + 95% CI)	Positive Predictive Value (% + 95% CI)	AUC
POSITIVE ^a	77.6 (65.8–86.9)	63.1 (57.3–68.6)	92.5 (87.9–95.8)	32.3 (25.1–40.1)	77.8 (71.9–83.7)
PREDICT day 1	22.9 (14.6–33.5)	97.4 (95.3–98.8)	85.0 (81.4–88.2)	66.7 (47.2–82.7)	71.4 (65.2–77.5)
PREDICT day 5	85.1 (75.8–91.8)	56.9 (51.8–61.9)	94.5 (90.7–97.0)	30.5 (24.7–36.8)	79.7 (73.9–85.4)
VIRSTA	98.9 (95.7–100)	35.7 (30.8–40.6)	99.3 (94.9–100)	25.5 (20.7–30.3)	88.9 (85.3–92.5)

Discussion et conclusion

Forces de l'étude :

- Design prospectif, multicentrique,
- Recueil exhaustif des données
- Fort taux d'ETT et ETO et d'hémocultures de contrôle

Faiblesses de l'étude

- 1) Non inclusion de tous les patients éligibles
 - 2) Hémocultures non standardisées rendant la durée de bactériémie incertaine
 - 3) Temps de positivité des HC manquantes pour un hôpital
- La sous-estimation du risque d'EI par les scores PREDICT et POSITIVE est sans doute liée aux paramètres des scores qui ne prennent pas en compte des facteurs de risque d'EI bien connus. (nécessité d'ajustement)

Si l'on transpose ces résultats à la pratique clinique :

- **Le score VIRSTA est le plus discriminant**
 - **Peut être utilisé afin de déterminer les patients à faible risque d'EI chez lesquels on peut se passer d'une ETO**
- **Pour les patients à haut risque, la réalisation d'une ETO reste à la discrétion du clinicien car surestimation du score.**

De-escalation from Echinocandins to Azole Treatment in Critically Ill Patients with Candidemia

Jing Lin, Menglan Zhou, Jialong Chen, Li Zhang, Minya Lu, Zhengyin Liu

Introduction et objectif

- ❖ Candidémie : 40% de mortalité en réanimation
- ❖ Le traitement recommandé en probabiliste est les échinocandines mais il n'existe pas de consensus sur le délai pour relayer par un azolé
 - ❖ Recommandations IDSA : relais basé sur la réponse clinique, à 5-7 jours (2016)
 - ❖ Recommandations ESCMID : relais à 10 jours d'IV vers PO (2012), d'échinocandine vers fluconazole quand le patient est stable (2019)
- ❖ Peu d'études chez les patients de réanimation

Comparer la mortalité intra-hospitalière entre l'utilisation d'échinocandines ≤ 5 jours et > 5 jours chez les patients avec une candidémie en soins intensifs.

Méthodes

- ❖ Étude rétrospective sur la base de données MIMIC-IV (60 000 séjours en soins intensifs entre 2008 et 2019)
- ❖ **Critères d'inclusion** : hémocultures positives à *Candida*, 496 patients éligibles
- ❖ **Exclusion** : <18 ans, pas de traitement par échinocandines dans les 5 jours suivant ou précédent le résultat de l'hémoculture (139 exclus).
- ❖ Trois analyses
 - ❖ Régression logistique multivariée
 - ❖ Scores de propension (PSM)
 - ❖ pondération inverse par la probabilité d'être traité (IPTW) pour ajuster sur les cofacteurs émergeant en analyse univariée.

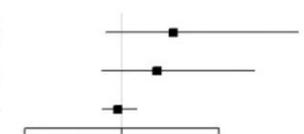
Résultats

Population

- ❖ 200 patients traités par ≤ 5 jours d'échinocandines, dont 134 avec relais vers un azolé vs 157 patients traités > 5 jours dont 61 relayés par azolé.
- ❖ Différences significatives pour les caractéristiques de base entre les 2 groupes
 - ❖ Appariement sur les coefficients de propension : groupes non comparables avec différences résiduelles sur la durée de séjour à l'hôpital.
 - ❖ Analyse en pondération inverse : groupes ≤ 5 et > 5 jours plus équilibrés, avec persistance de différence significative sur la durée de séjour (20.69 vs. 16.25 days, $p < 0.001$) mais pas la mortalité intra-hospitalière ni la durée de séjour en soins intensifs
- ❖ Facteurs associés à un traitement court ≤ 5 jours en analyse univariée : non-*C. albicans*, score CCI, SOFA, insuffisance cardiaque, KTC, choc septique

- ❖ Pas d'association significative entre ≤5 jours d'échinocandines et la mortalité intra-hospitalière en analyse multivariée, PSM et IPTW.

Method	OR (95%CI)	p
Multivariate Model	1.536(0.837-2.819)	0.166
PSM	1.368(0.789-2.372)	0.264
IPTW	0.962(0.800-1.158)	0.684



- ❖ Analyse en sous-groupes d'âge, sexe, SOFA, non-*C. albicans*, choc : **score SOFA au moment du relais > 3 associé à 2 fois plus de mortalité chez les ≤ 5 jours** (OR =2.164, 95% CI: 1.009-4.641, $p=0.047$).
- ❖ En l'absence de relais vers un azolé, les patients traités ≤ 5 jours sont 4 fois plus à risque de décéder (OR =4.223, 95% CI: 1.773-10.055, $p=0.001$).

Discussion et conclusion

Biais de l'étude

- 1) Rétrospectif, non randomisée, observationnel
- 2) Pas de détail sur quel type de relais vers les azolés, ni sur les données de sensibilité à l'antifongogramme, ou la durée de perfusion sur KTC
- 3) Comparaison des durées de traitement par échinocandines et non des durées de traitement avant relais
- 4) Pas de données sur le suivi à long-terme dans la base de données

- **La durée de traitement par échinocandines ≤ 5 jours n'est pas associée à une surmortalité intra-hospitalière par rapport à > 5 jours.**
- **Association de la mortalité à l'état clinique (SOFA) plutôt qu'à une durée de traitement**