

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

- **ARTICLE 1** résumé par Camille MEUNIER

**Daptomycin exposure as a risk factor for daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and muscular toxicity.**

Romain Garreau et al., *Clin Infect Dis*, June 2023

- **ARTICLE 2** résumé par Carole VIGNALS

**Prevention of central line-associated bloodstream infections.**

Naomi P. O'Grady., *NEJM*, October 2023

- **ARTICLE 3** résumé par Féline BOS

**Side-by-side comparative study of the immunogenicity of the intramuscular and intradermal rabies post-exposure prophylaxis regimens in a cohort of suspected rabies virus exposed individuals.**

Heidi Auerswald et al., *Clin Infect Dis*, September 2023

- **ARTICLE 4** résumé par Kayyum RADJABALY

**Risk factors and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia.**

Tori Kinamon et al., *Clin Infect Dis*, September 2023

- **ARTICLE 5** résumé par Xavier BROUSSE

**Early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection**

**Preprint**, September 2023

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](https://www.zotero.org/groups/jeunes_infectiologues)

Sans oublier d'autres conseils de lecture en  
dernière page

# Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity

Romain Garreau,<sup>1,2,6</sup> Truong-Thanh Pham,<sup>3,4,6</sup> Laurent Bourguignon,<sup>1,2,5</sup> Aurélien Millet,<sup>6</sup> François Parant,<sup>6</sup> David Bussy,<sup>4</sup> Marine Desevre,<sup>4</sup> Victor Franchi,<sup>4</sup> Tristan Ferry,<sup>4,5,7</sup> and Sylvain Goutelle<sup>1,2,5,6</sup>; on behalf of the Lyon bone and joint study group<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon, France; <sup>2</sup>LBBE—Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, UMR 5558, Université Lyon 1, Villeurbanne, France; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc Lyon), Lyon, France; <sup>5</sup>Facultés de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Univ Lyon, Université Lyon 1, ISPB, Lyon, France; <sup>6</sup>Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, UM Pharmacologie-Toxicologie, Lyon, France; and <sup>7</sup>CIRI—Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, Lyon, France

**CONTEXTE :** La daptomycine est recommandée à la posologie de 4 mg/kg/jour pour le traitement d'infections cutanées et tissulaires, et à 6 mg/kg/jour pour le traitement de bactériémies et d'endocardites infectieuses. Il est possible d'utiliser de fortes doses (8 – 12 mg/kg/jour) dans d'autres indications, hors AMM, telles que les infections ostéoarticulaires (IOA). Par contre, une utilisation prolongée à forte dose pourrait augmenter la toxicité de la daptomycine, à savoir sa toxicité musculaire (myalgies, rhabdomyolyse) et pulmonaire (pneumopathie à éosinophiles).

**OBJECTIF :** Identifier les facteurs de risque d'effets secondaires (ES) pulmonaires (ESP) ou musculaires (ESM) chez les patients traités par daptomycine dans le cadre d'IOA.

## MÉTHODES :

- Identification, parmi les patients de la cohorte « Lyon BJL Cohort Study », de tous les patients traités par daptomycine dans le cadre d'une IOA entre 2014 et 2021.
- Comparaison de deux groupes (rapport 1 ES : 3 contrôles) :
  - Groupe ES : patients ayant fait un ES musculaire (rhabdomyolyse ou myalgie, cédant à l'arrêt de la daptomycine) ou pulmonaire (diagnostic scanographique associé à une éosinophilie sanguine d'une pneumopathie à éosinophiles).
  - Groupe contrôle : pas d'ES rapporté.
- Analyse comparative des caractéristiques cliniques, biologiques et pharmacodynamiques entre les deux groupes. Parmi les analyses pharmacodynamiques, ont été notamment estimées : les concentrations minimale (pré-dose ou  $C_{min}$ ), maximale (au pic à 30 minutes ou  $C_{max}$ ) et après 5 à 6h, permettant le calcul de l'aire sous la courbe de concentration sur 24h ( $AUC_{24h}$ ).

## RÉSULTATS :

- Parmi 1130 patients ayant bénéficié d'un traitement par daptomycine, 16 (1,4%) ont fait un ESP et 42 (3,7%) un ESM. L'ensemble de ces patients (ESPM) a été comparé à un groupe contrôle de 106 patients, sélectionnés aléatoirement parmi les 1072 patients sans ES.
- En analyse multivariée, un taux de CRP > 21,6 mg/L, une  $AUC_{24h}$  > 939 mg/h/L et une protidémie < 72 g/L étaient associés de manière significative au risque d'ESPM. En dissociant ces deux ES, seuls la CRP et l' $AUC_{24h}$  demeuraient significativement associés au risque d'ESP et d'ESM.

**Table 3. Adjusted Hazard Ratios for Risk Factors of Adverse Events**

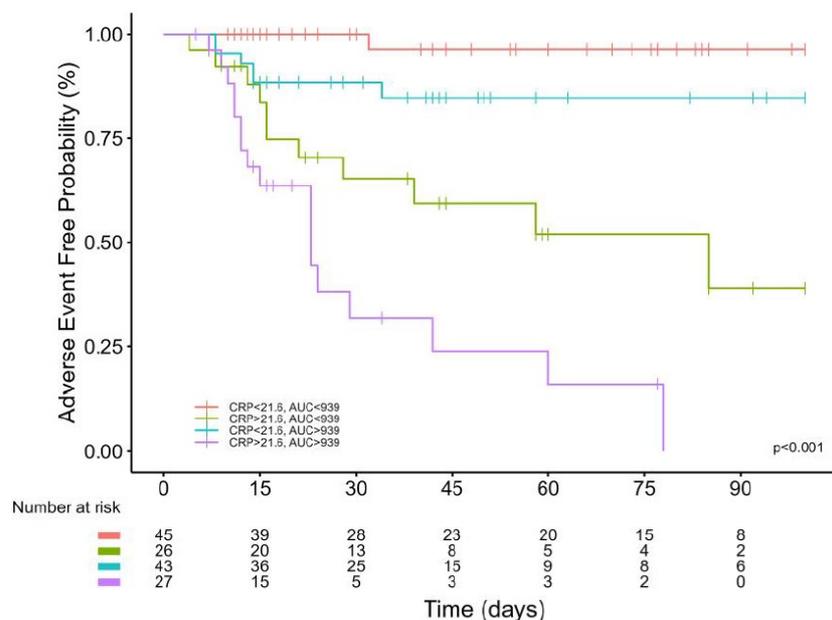
	Patients with DIEP	Patients with myotoxicity	Patients with either DIEP or myotoxicity
$AUC_{24h} > 939$ mg.h/L	4.02 (1.09-16.2)*	4.05 (1.6-10.15)	3.1 (1.48-6.5)
CRP > 21.6 mg/L	39.5 (4.8-326)	8.43 (3.2-22)	9.8 (3.94-24.5)
Serum protein < 72 g/L	/	3.16 (1.3-7.7)	2.4 (1.02-5.65)

Results are presented as point estimate (95% confidence intervals) of odds ratios.

Abbreviations:  $AUC_{24h}$ , area under the concentration-time curve of daptomycin over 24 hours; CPK, creatinine phosphate kinase; CRP, C-reactive protein; DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia.

- Le taux de CRP et l' $AUC_{24h}$  augmentent le risque d'ESPM de manière additive. Si on dissocie les deux ES, il n'est pas rapporté de cas d'ESP avec une CRP < 21,6 mg/L.

## RÉSULTATS (SUITE) :



- Plus la posologie de daptomycine est élevée, plus la probabilité d'atteindre une dose considérée toxique (soit  $AUC_{24h} > 939$  mg/h/L) est importante, sans que la posologie seule suffise. Par exemple : 6,6% de probabilité d'un surdosage à 4 mg/kg, 30,6% à 6 mg/kg et 59% à 8 mg/kg.
- Enfin, lorsque ces deux facteurs de risque sont associés, le temps avant le développement d'un ESPM est d'en moyenne de 23 jours (19,5 jours pour ESP seul).

## DISCUSSION :

- Bonne validité externe
- L' $AUC_{24h}$  est un moyen plus fiable que la posologie pour évaluer l'exposition, et donc le risque d'ES, à la daptomycine car la pharmacodynamie est variable selon les patients (notamment s'il existe un défaut de clairance de la daptomycine).
- L'intervalle thérapeutique proposé est une  $AUC_{24h}$  entre 666 et 939 mg/h/L. L'estimation de l' $AUC_{24h}$  pourrait avoir un intérêt, surtout dans les sous-groupes de patients inflammatoires.
- Limites de l'étude : analyse rétrospective, petit effectif d'ESP, estimation  $AUC_{24h}$  pas validée.

# Prevention of Central Line–Associated Bloodstream Infections

Naomi P. O’Grady, M.D.

**INTRODUCTION** : Central line-associated bloodstream infection (CLABSI) = bactériémie apparue après > 48h de port d’un cathéter veineux central en l’absence d’autre source.

## Pathogénèse

- 1) Contamination extra-luminale à l’insertion du cathéter (ou entretien)  
Classiquement < 7 jours suivant la pose
- 2) Contamination intraluminale lors de la manipulation de l’extrémité du cathéter.  
Classiquement > 7 jours suivant la pose.
- 3) Contamination intraluminale par voie hématogène en cas de bactériémie d’une autre source.
- 4) Contamination intraluminale en cas de perfusion d’un produit contaminé.

## Stratégies préventives dont l’efficacité a été démontrée

- Protocoller la pose du cathéter (lavage des mains, masque, gants, champ, antisepsie) et s’assurer que ce protocole soit respecté (par un personnel observant la procédure par exemple)
- Utiliser des kits préparés à l’avance où l’ensemble du matériel nécessaire à la pose est assemblé à l’avance (cathéter, antiseptique, gants, anesthésiant, suture...).
- Hygiène des mains (SHA) avant toute manipulation du cathéter *ou de la tubulure*
- Mesures barrières stériles maximales (utiliser un large champ recouvrant l’ensemble du corps du patient + gants stériles + masque + casaque stérile + bonnet stérile)
- Antisepsie cutanée par Chlorhexidine alcoolique minimum 2% (*plutôt que solutions iodées*)
- Site d’insertion : sous-clavier moins à risque infectieux que jugulaire ou fémoral (mais plus de complications mécaniques, notamment respiratoires/pneumothorax)
- Chlorhexidine dressings (pansements)
- Douche quotidienne à la Chlorhexidine (démonstré chez les patients en réanimation/soins intensifs et en oncologie)
- Cathéters imprégnés de Chlorhexidine ou d’antibiotique (silver-sulfadiazine ou minocycline-rifampicine) : manque de données, peut-être que si le risque de CLABSI est déjà faible dans le centre car toutes les autres mesures sont appliquées cela ne serait pas coût-efficace (coût élevé).
- Décontamination manuelle *hubs and caps*.

## Mesures de santé publique

- Pénaliser financièrement les établissements à fort taux de CLABSI (efficacité controversée dans les études)
- Rendre obligatoire la déclaration publique du taux de CLABSI pour chaque établissement
- Améliorer la définition épidémiologique des CLASBI (simplification, reproductibilité) et ses méthodes de surveillance (autonomisation)

## DISCUSSION

Depuis les années 2000, on a observé aux USA une réduction de plus de 50% du nombre de CLABSI. Dès les premiers mois de la pandémie de COVID, ces progrès ont été balayés avec une augmentation massive des CLABSI, mesurée dans une étude à 325%. Cette augmentation est attribuée à la fois aux pénuries de matériels adaptés mais aussi au moindre temps accordé par les soignants à la prévention des infections pendant cette période, soulignant la fragilité du système de prévention en situation de stress.

L’auteure propose ici de fonder un système de prévention plus résilient en ayant par exemple recours de manière plus systématique aux nouvelles technologies que sont les cathéters et pansements imprégnés en Chlorhexidine ou enveloppés dans des bains alcooliques. Même si l’effet de chacune de ces nouvelles techniques est difficile à évaluer, leur redondance pourrait permettre de réduire au maximum le risque d’infection tout en dépendant moins de facteurs humains.

**Table 1.** Risk Factors for Central Line–Associated Bloodstream Infection.

Patient factors
Immunocompromise
Neutropenia
Burns
Malnutrition
BMI >40*
Prolonged hospitalization before catheter insertion
Prematurity in infants
Limited venous access
Provider factors
Emergency catheter insertion
Incomplete adherence to aseptic technique
Multiple manipulations of the catheter
Low nurse-to-patient ratio
Failure to remove unnecessary catheter
Device factors
Catheter material
Catheter insertion site
Indications for use (e.g., for hemodialysis)

# Risk Factors and Outcomes of Hematogenous Vertebral Osteomyelitis in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Tori Kinamon,<sup>1</sup> Michael Dagher,<sup>1</sup> Lawrence Park,<sup>2,3</sup> Felicia Ruffin,<sup>2</sup> Vance G. Fowler Jr.,<sup>2,4</sup> and Stacey A. Maskarinec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Duke University, Durham, North Carolina, USA; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; <sup>3</sup>Duke Global Health Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA; and <sup>4</sup>Duke Clinical Research Institute, Duke University, Durham, North Carolina, USA

## CONTEXTE :

L'origine la plus fréquente des spondylodiscites infectieuses est une greffe septique secondaire à une bactériémie (HVOM pour Hematogenous Vertebral Osteomyelitis). Le germe le plus souvent incriminé est le *Staphylococcus aureus*. Pourtant, les caractéristiques de ces infections sont considérées comme mal connues.

## OBJECTIF :

Identifier les facteurs de risques associés au développement d'une spondylodiscite infectieuse au cours d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et le pronostic de ces infections.

## METHODE :

Utilisation de la cohorte *Staphylococcus aureus* Bacteremia Group-Prospective Cohort Study, qui inclut prospectivement tous les patients non neutropéniques pris en charge pour une bactériémie monomicrobienne à *Staphylococcus aureus* à l'hôpital universitaire de Duke.

- **Critères d'inclusion** : tous les patients inclus dans la cohorte du 1<sup>er</sup> Janvier 1995 au 31 Décembre 2019, et comparaison de 2 populations : Bactériémie associée à une spondylodiscite et bactériémie non associée à une spondylodiscite.
- **Critères d'exclusion** : Spondylodiscite de contiguïté d'une infection peau/ tissu mou, d'une perte de substance cutanée, réalisation d'un geste invasif sur le rachis dans les 30 jours précédents.

Définition de la spondylodiscite : tableau clinique compatible + imagerie compatible et/ou biopsie disco vertébrale positive à *Staphylococcus aureus*.

**RESULTATS** : 3165 patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* dont 145 compliqués d'une spondylodiscite, parmi lesquels 18 ont été exclus (post geste invasif). Soit 3020 patients dans le groupe absence de spondylodiscite et 127 patients dans le groupe spondylodiscite (4%).

Population principalement représentée : hommes blancs, < 65 ans, spondylodiscite de localisation lombaire, (44%) ou thoracique (21%) avec un abcès du psoas ou épidual souvent associé.

## Spondylodiscite vs pas de spondylodiscite :

- Fréquence plus importante d'infections communautaires (31% vs 17%, p<0,01) et moindre de nosocomiale (8% vs 27% p<0,01)
- Plus de patients toxicomanes par voie intraveineuse (14% vs 6%, p<0,01)
- Plus d'EI associée (26% vs 15%, p=0,02)
- Pas d'association avec le génotypage du *Staphylococcus aureus* (pas de facteur de virulence identifié lié à la souche)
- Délai diagnostic de la bactériémie plus important (médiane : 5 jours vs 2 jours, p<0,01), fréquence de bactériémie persistante (= plus de 5 jours malgré une antibiothérapie adaptée) plus importante (médiane : 49% vs 21%, p<0,01)
- Hospitalisation plus longue (médiane : 18 jours vs 12 jours, p<0,01) mais mortalité à 3 mois moins importante : 14% vs 35% (mais pas de test statistique !)

## RESULTATS (suite) :

- Facteurs de risques d'avoir une spondylodiscite au cours d'une bactériémie à *Staphylococcus aureus* (analyse multivariée) :
  - bactériémie persistante (OR 3,3),
  - usage de drogue par voie intraveineuse (OR 2,3),
  - source de bactériémie inconnue (OR 2,8).
- Facteur protecteur : bactériémie nosocomiale (OR 0,25).

### Autres données sur la population spondylodiscite :

- Prise en charge chirurgicale : 26% de chirurgie, chez des patients présentant une atteinte neurologique marquée : déficit moteur (60% vs 23% si pas de chirurgie,  $p<0,001$ ), déficit sensitif (29% vs 10%  $p=0,03$ ), abcès épidual (75% vs 47%,  $p=0,008$ ). Pas de différence dans le devenir : récurrence, réadmission, mortalité.
- Durée d'antibiothérapie : plus longue si chirurgie (médiane de 92 jours, vs 64 jours si pas de chirurgie,  $p=0,037$ ), ou si récurrence d'une bactériémie +/- spondylodiscite au cours du suivi (médiane 88 jours vs 63 jours,  $p=0,034$ ). A 1 an, 20% des patients toujours sous antibiothérapie (indications principales : matériel d'arthrodèse, chirurgies répétées)
- Consommation de soins au cours du suivi (imageries, réadmissions) plus importante en présence de certains facteurs : prise en charge chirurgicale, bactériémie persistante, infection récurrente, antibiothérapie plus longue.

## DISCUSSION/CONCLUSION :

- Identification des caractéristiques des spondylodiscites compliquant une bactériémie à *Staphylococcus aureus* et des facteurs de risques de leur survenue.
- Le principal facteur est la durée de la bactériémie (délai diagnostic, temps de résolution de la bactériémie), ce qui explique que les infections nosocomiales soient un facteur protecteur (prise en charge plus rapide après le début des symptômes).
- Morbi mortalité et consommation de soins importante liées à la survenue de la spondylodiscite.
- Aspects de la prise en charge encore en discussion : durée de l'antibiothérapie, indication chirurgicale.

Forces de l'étude : Utilisation de données d'une cohorte prospective, large effectif présentant une bactériémie.

Limites : Effet centre (patients d'emblée adressés pour prise en charge d'infections complexe), données limitées sur les justifications de prise en charge (choix et durée d'antibiothérapie, imageries), faible effectif de patient ayant une spondylodiscite rendant difficile les analyses en sous groupe.

## Side-by-side Comparative Study of the Immunogenicity of the Intramuscular and Intradermal Rabies Post-exposure Prophylaxis Regimens in a Cohort of Suspected Rabies Virus Exposed Individuals

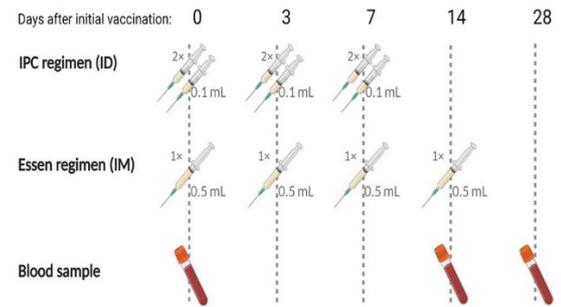
Heidi Auerswald,<sup>1,a,\*</sup> Alvino Maestri,<sup>2,a</sup> Sothy Touch,<sup>3</sup> Saraden In,<sup>1</sup> Nisa Ya,<sup>2</sup> Borita Heng,<sup>2</sup> Valérie Bosch-Castells,<sup>4</sup> Christele Augard,<sup>4</sup> Céline Petit,<sup>4</sup> Philippe Dussart,<sup>1,b,\*</sup> Yiksing Peng,<sup>3</sup> Tineke Cantaert,<sup>2</sup> and Sowath Ly<sup>5</sup>

**CONTEXTE :** La rage est une encéphalite zoonotique, létale à 100%, dont la survenue peut être prévenue par l'administration d'une prophylaxie post-exposition (PEP). Le vaccin (Verorab de Sanofi) est conçu pour une administration intra-musculaire (IM), mais du fait des pénuries de vaccin, l'administration par voie intradermique (ID) est encouragée car elle permet d'utiliser un volume moindre (< 1mL vs 2-4 mL).

**OBJECTIF :** Etudier l'immunogénicité de la vaccination par voie ID en analysant la réponse humorale et cellulaire.

**MÉTHODE :** 215 patients ont été recrutés lors d'une consultation pour PEP dans des centres de prévention antirabique de l'institut pasteur au Cambodge pour une griffure ou morsure par un animal. Ils ne devaient pas avoir été vacciné antérieurement pour la rage. Ils étaient randomisés dans le groupe intradermique (ID) ou intramusculaire (IM) et stratifié sur l'âge (< 15 ans et > 15 ans) Les anticorps antirabiques étaient coadministrés si la plaie était profonde ou si l'animal était suspect de rage.

Le suivi était réalisé par un prélèvement sanguin à J0, J14 et J28, et le patient était suivi jusqu'à M6 pour déterminer la survie. Le schéma de vaccination est précisé ci-dessus.

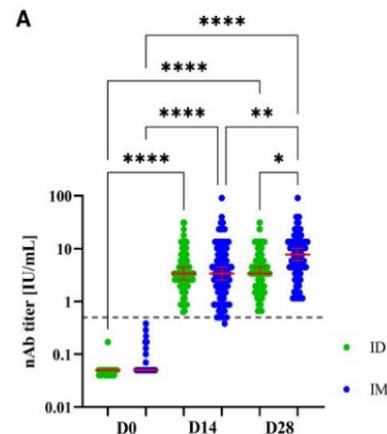


### RÉSULTATS :

**1/ Cohorte** de 210 patients (112 groupe ID et 98 groupe IM), avec une répartition équivalente homme/femme, de l'âge et des traitements par immunoglobulines antirabiques entre le groupe IM et ID. Tous les patients sauf 1 ont pu être contacté à M6.

**2/ Taux d'anticorps neutralisant :** Le taux d'anticorps est protecteur si > 0.5 UI/mL d'après l'OMS. Les patients ayant un taux protecteur d'anticorps à J0 ont été exclu de l'analyse. Le taux d'anticorps a été mesuré par deux méthodes distinctes (FAVNT et RFITT) avec une concordance de 100% à J28 entre les 2 méthodes. Tous les patients avaient un taux d'anticorps protecteur à J14 et J28, sauf 1 patient du groupe IM à J14. Il n'y avait pas de différence sur le taux d'anticorps en fonction de l'âge ni d'effet de l'adjonction d'Immunoglobulines antirabiques.

**3/ Réponse cellulaire :** 57 patients ont été inclus dans l'analyse de la réponse cellulaire. Le pourcentage de LTCD4 spécifique du virus de la rage (RABV) à J28 n'était pas différent entre le groupe IM et ID, alors que les LTCD8 spécifique de RABV était plus important dans le groupe IM.



### DISCUSSION :

- Cette étude confirme l'immunogénicité de la vaccination ID avec obtention d'un taux d'anticorps protecteur identique entre les deux groupes, et sans effet des immunoglobulines antirabiques ni de l'âge.
- L'analyse de l'immunité cellulaire montre que les LTCD8 spécifique de RABV sont plus fréquent dans le groupe IM alors qu'il n'y a pas de différence pour les LTCD4. L'implication pour la protection post-PEP est à investiguer.
- Une limite potentielle de l'étude est qu'il n'y a pas d'analyse du taux d'anticorps à distance.

**CONCLUSION :** L'administration ID permet d'obtenir un taux d'anticorps protecteur. Les avantages du schéma ID serait de réduire la dose de vaccin utilisé et de favoriser l'observance en diminuant la durée de suivi et le nombre d'aller-retour dans les centres antirabiques, permettant de diminuer les coûts notamment pour les foyers modestes.

## Early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection

**INTRODUCTION :** Les bactériémies à *Staphylococcus aureus* (SAB) sont fréquentes (20 à 30 patients/100 000/an) et sont associées à une mortalité importante entre 20 et 30%. Les greffes septiques et la rechute sont fréquemment observées dans ce contexte. La durée optimale d'antibiothérapie est controversée mais les recommandations proposent 14 jours de traitement intraveineux pour les bactériémies à faible risque. Un relais oral précoce pourrait permettre de diminuer la durée d'hospitalisation et les effets indésirables (EI) liés au cathéter, au prix d'une compliance moindre et d'un délai majoré d'identification des complications.

Aucun essai clinique randomisé de grande ampleur n'a démontré la non-infériorité d'un relais oral précoce dans les bactériémies alors que cette stratégie semble possible dans les endocardites infectieuses et les infections ostéoarticulaires. Malgré des données rassurantes issues de séries rétrospectives, cette pratique est peu répandue.

L'essai SABATO évalue donc l'efficacité et la tolérance d'un relais oral précoce (ROP) dans les bactériémies à *S. aureus* à faible risque par rapport au standard of care (SOC).

### MATERIEL ET MÉTHODES :

<b>Design</b>	Essai randomisé, en groupe parallèle, ouvert, de non-infériorité avec randomisation 1:1, centralisée, stratifiée sur le centre 12/2013 à 12/2019 sur 31 sites européens		
<b>Participants</b>	Adultes > 18ans avec ≥ 1 hémoculture (HC) à <i>S. aureus</i> et HC négative à H24-96 après 5-7 jours de traitement IV Possible si IRC ou insuffisance hépato-cellulaire ou PM ou prothèse articulaire (implantée > 6 mois)		
<b>Exclusion</b>	SAB compliquée (endocardite, pneumonie, matériel, abcès, empyème, IOA, choc septique, HC + à H72, syndrome fébrile persistant sur 48h) Pas de retrait d'un cathéter dans les 96h Patients à haut risque de complications (toxicomanie, immunodépression, IPV, valve prothétique, ATCD de SAB < 3 mois)		
<b>Antibiothérapie</b>	« ROP »	SAMS	Cotrimoxazole 160/800mg x 2/j ou Clindamycine 600mg x 3/j
		SARM	Cotrimoxazole 160/800mg x 2/j ou Linezolid 600mg x 2/j
	« SOC »	SAMS	Pénicilline M 2g x 3/j ou Cefazoline 2g x 3/j ou Vancomycine 1 x2/j
		SARM	Vancomycine 1 x2/j ou Daptomycine 6-10mg/kg/j
<b>Outcomes</b>	Primaire	Composite de complications liées à la bactériémie (rechute, infection « profonde », décès lié à la bactériémie).	
	Secondaire	Durée d'hospitalisation, complications liées au cathéter, CDI, survie à J14 - J30 - J90	

### RÉSULTATS :

**213** patients ont été inclus en ITT et **165** en IPP (86 en « ROP » et 79 en « SOC »). La plupart des bactériémies étaient liées à un **cathéter** (périphérique ou central > 60% des cas) ou une **infection cutanée** (>20% des cas). La prévalence du SARM était de 7,5%. Il y avait plus de patients avec une insuffisance hépato-cellulaire (10,2% contre 3,8%) ou un diabète (40,7 versus 26,6%) dans le groupe « ROP ».

La durée moyenne de traitement de relais était de **8 jours** dans les 2 groupes. Concernant le groupe « ROP », les patients ont bénéficié dans 58,3%, 32,4% et 8,3% d'un traitement par cotrimoxazole, clindamycine et linezolid respectivement. Pour le groupe « SOC », 43,8% ont bénéficié d'un traitement par cefazoline et 42,9% d'un traitement par pénicilline M.

L'incidence de l'outcome principal en ITT était de **14/108** patients dans le groupe « ROP » contre **13/105** dans le groupe « SOC » (différence de 0,7%, IC95% : -7,8% à 9,1%). Les résultats étaient similaires lors de l'analyse en per-protocole et confirmés lors d'analyses de sensibilité affirmant donc la non infériorité de cette stratégie. Il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes (SARM vs. SAMS, comorbidités, ETT ou non).

## RÉSULTATS (SUITE) :

La durée d'hospitalisation était significativement réduite dans le groupe « ROP » (12j en médiane contre 16j dans le groupe « SOC »). Il existait moins d'effets indésirables liés au cathéter avec une différence de 7,9% entre les 2 groupes. L'incidence d'une colite à *C. difficile* était similaire dans les 2 groupes.

Il convient de noter que la survie à J30 et J90 était diminuée dans le groupe « ROP » (respectivement, -1,73% à J30 et -5,36% à J90). Par ailleurs, il existe une tendance non-significative à un taux d'EI graves plus important dans le groupe « ROP ».

## DISCUSSION :

Les auteurs concluent donc à la non-infériorité du traitement oral après 5 à 7 jours de traitement intra-veineux au regard de l'outcome principal. Cette stratégie semble permettre de limiter l'hospitalisation et les complications liées au cathéter. Néanmoins, la survie est diminuée à J90 dans le groupe « ROP » sans signification statistique (2 décès attribuables à la bactériémie dans le groupe « ROP » contre 0 dans le groupe « SOC »). Paradoxalement, les EI semblent plus fréquents dans le groupe « ROP » mais il s'agit essentiellement d'EI de type catégorisés « infectieux ».

Cette stratégie a certains avantages mais elle ne s'applique qu'à une proportion très limitée des bactériémies à *S. aureus* (4,2% des patients screenés ont finalement été inclus).

LIMITES	AVANTAGES
<ul style="list-style-type: none"><li>• Essai en ouvert,</li><li>• Grand nombre de patients screenés (&gt; 5000) par rapport au nombre de patients inclus (&lt;250),</li><li>• Difficulté à détecter les bactériémies compliquées de façon précoce pour lesquelles cette stratégie n'est potentiellement pas adaptée,</li><li>• Pas de screening systématique de l'endocardite ou d'autres métastases septiques avant l'inclusion (&gt;30% des patients n'ont pas eu d'ETT).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Question pertinente et 1<sup>er</sup> RCT sur le sujet,</li><li>• Protocole de relais per os protocolisée entre les différents centres,</li><li>• Propose une définition « claire » des bactériémies à <i>S.aureus</i> compliquées</li></ul>

- Essai clinique randomisé, comparant amphotéricine B (AmB) orale sous forme de nanocristaux lipidiques vs voie intraveineuse classique pour le traitement des cryptococcose neuroméningée chez les PVVIH. Les 80 patients du groupe expérimental ont reçu 1,8 g/j d'AmB orale + 100 mg/kg/j de flucytosine pendant 2 semaines avec (40 patients) ou sans (40 patients) 2 doses de charges IV, puis 1,2 g/j d'AmB orale pendant 6 semaines. Les 40 patients du groupe témoin ont reçu 7 jours d'AmB IV + flucytosine puis 7 jours de fluconazole 1200 mg/j. Le critère de jugement principal était l'activité fongicide précoce du LCR. L'activité antifongique et la survie était similaire entre les groupes. Les effets indésirables sont survenus moins fréquemment dans les groupes AmB orale, en particulier sur l'anémie et l'hypokaliémie. Une nouvelle formulation qui semble prometteuse.

### **Oral lipid nanocrystal amphotericin B for cryptococcal meningitis: a randomized clinical trial.**

**David R Boulware et al., *CID*, Août 2023**

- Augmentation de la prévalence de *Plasmodium falciparum* hrp2-négatif et résistant à l'artémisinine en Érythée : menace de compromission des campagnes régionales de contrôle du paludisme. Comparaison de données d'études d'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (pendant 3 jours) entre 2016 et 2019. Analyse des parasites pour détecter les mutations Pfk13 (marqueur de résistance partielle à l'artémisinine) et les délétions hrp2 et hrp3 (baisse de performance variable des tests de diagnostic rapide basé sur hrp2). Augmentation du pourcentage de patients présentant une parasitémie positive à J3 : 0,4% en 2016 vs 4,2% en 2019. Augmentation de la prévalence de la mutation Pfk13 : 8,6% en 2016 vs 21% en 2019. Des délétions dans hrp2 et 3 étaient identifiées chez 16,9% des parasites porteurs de la mutation Pfk13.

### **Increasing prevalence of artemisinin-resistant hrp2-negative malaria in Erithea.**

**Selam Mihreteab et al., *NEJM*, Septembre 2023**