

BEST OF 2008

ANTIBIOTIQUES

*Michel GARRE*

**A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole  
medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment  
of patients with complicated skin and skin-structures  
infections.**

**Noel GJ. Clin.Infect. Dis.2008 ; 46:647-55**

# Les traitements

**CEFTOBIPROLE**

**500 mg en 120 min/8h**

**N = 547**

**VANCOMYCINE 1.000 mg/12h**

**et CEFTAZIDIME 1.000 mg/8h**

**7-14j**

**N = 281**

# Les malades

1. Infections des tissus sous-cutanés ou requérant une chirurgie
2. Et nécessité d'un traitement IV  $\geq 1$  jour (!)
3. Sous groupes :
  - *Plaie* : avec drainage purulent  
ou  $> 38^{\circ}\text{C}$ , tuméfaction, érythème, douleur ( $n \geq 3$ )
  - *Abcès* : avec chirurgie  
et érythème ou induration  $\geq 20$  mm ou douleur
  - *Cellulite* : œdème et érythème  
Et fièvre ou leucocytes  $\geq 10.000/\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$  « bands »  
ou lymphangite et adénopathie
  - *Pied diabétique sans ostéite*

# % guérison 7-14 jours après la fin du traitement

Population		n	CEFTOBIPROLE	COMPARATEUR	Δ IC 95%
Population	ITT	828	81,9	80,8	-4,5 ; 6,7
Population	CE	729	90,5	90,2	-4,2 ; 4,9
Plaies		161	92,1	94,1	- 9,2 ; 9,5
Abcès		224	94,7	96,3	-1,3 ; 3,4
Cellulites		122	93,0	88,9	- 6 ; 19,8
Pied diabétique		222	86,2	81,8	-5,4 ; 5,7
<i>Staphylococcus aureus</i>		475	92,3	99,4	-5,0 ; 7,7
Méti	R	123	83,7	86,1	-8,0 ; 19,7
<i>Escherichia coli</i>		63	82,2	92,3	-8,0 ; 15,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		32	90,0	91,7	-25,0 ; 30

# Commentaires

## → Faible gravité :

→ Des infections

Bactériémies

n = 16

SIRS

19%

→ Des malades

Comorbidités ?

Age > 65 ans

≅ 25 %

Mortalité

n = 7

## → Possible pénalisation du bras comparateur :

Staphylocoques multisensibles prédominants

Quid des dosages de vancomycine ?

## → Un produit prometteur restant à évaluer :

Essais en cours pneumonies communautaires (n = 1)

et nosocomiales (n = 2) [*Clinical Trial Gov.*]

**Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin.**

**LoDise. TP. Antimicrob. Ag. Chemother. 2008; 52: 3315-20**

# Population évaluée et critères de jugement

<b>Les malades</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>* <b>Bactériémies à SARM</b></li><li>* <b>Neutrophiles &gt;1.000/mm<sup>3</sup></b></li><li>* <b>vancomycine dans les 48h</b></li><li>* <b>Survie &gt; 24h</b></li></ul>
<b>L'échec</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>* <b>Décès dans les 30 jours</b></li><li>* <b>Hémoculture positive après J10</b></li><li>* <b>Hémoculture positive dans les 60 jours après arrêt de la vancomycine</b></li></ul>



# Devenir selon la CMI de la vancomycine

Devenir	CMI $\geq$ 1,5 mg/l N = 66	CMI < 1,5 mg/l N = 26	p
Echec global*	24 (36,4)	4 (15,4)	0,043
→ Mortalité J30*	12 (18,2)	3 (11,5)	0,5
→ <b>Echec microbiologique</b>	6 (9,1)	0 (0)	0,18
→ Récurrence*	11 (16,7)	1 (3,8)	0,17

\* Tous les résultats sont indiqués en valeurs absolues ( % )

# Les différences significatives entre les groupes

---

**CMI élevée / CMI basse**  
**(n = 66) (n = 26)**

**Séjour en réanimation.**  
**Prescription de gentamicine**

---

**Echec / Succès**  
**(n = 28) (n = 64)**

**Poids  $\geq$  112 kg**  
**Score Apache II**  
**Insuffisance rénale**  
**Endocardite**  
**Hémodialyse**

---

**(NB concentrations résiduelles de vancomycine non différentes)**

## Variables indépendantes associées au risque d'échec

Variable	RR	IC 95%
CMI $\geq$ 1,5 mg/l	2,6	1,3 – 5,4
Score Apache II	1,1	1,05 – 1,7
Endocardite	2,5	1,6 – 4,1
Poids $\geq$ 112 kg	2,5	1,4 – 4,3

# Commentaires

➔ Limites de l'étude :

- \* Etude monocentrique
- \* Exclusion des neutropéniques
- \* Nombre de dosages de vancomycine  
(n = 53)

➔ Faut-il demander systématiquement des CMI ?

**Efficacy and safety of cefepime:  
systematic review and meta-analysis.**

***Vaslav D. Lancet Infect. Dis. 2007; 5: 338-48.***

# Méthodes

- ➔ **Sélection études contrôlées cefepime *versus* bêtalactamines, y compris en cas d'adjonction d'un aminoside.**
- ➔ **Variable primaire : mortalité toutes causes confondues à J30.**
- ➔ **Recherche :**
  - ➔ **Base de données**
  - ➔ **Contact avec industrie pharmaceutique**
- ➔ **Lecture indépendante par 2 des auteurs. Analyse selon méthodologie COCHRANE.**

# Mortalité à J30 – RR (IC 95%) Cefepime / autre bêtalactamine

---

CEFTAZIDIME	1,20 (0,96 – 1,50)
PIPERACILLINE – TAZOBACTAM	2,14 (1,17 – 3,89)
PENEMES	1,20 (0,88 – 1,63)
CEFTRIAXONE/CEFOTAXIME	1,24 (0,77 – 1,99)

---

TOTAL	1,26 (1,08 – 1,49)
-------	--------------------

---

Mortalité à J30 – RR (IC 95%)  
Cefepime / Indication

---

Neutropénie et fièvre	1,42	(1,09 – 1,84)
Pneumonie	1,15	(0,89 – 1,48)
Autres	1,20	(0,85 – 1,69)

---

Total	1,26	(1,08 – 1,48)
-------	------	---------------

---



# Les explications

- ➔ Biais : mortalité à J30 non indiquée dans toutes les études
- ➔ Toxicité méconnue du cefepime
- ➔ Différence d'efficacité *in vitro* / *in vivo* :
  - ➔ Doses quotidiennes non précisées
  - ➔ Concentrations critiques :
    - CLSI                     $S \leq 8$                      $R \geq 32$
    - EUCAST                Entérobactéries :
      - $S \leq 1$                      $R > 8$
      - Pseudomonas aeruginosa* :
        - $S \leq 8$                      $R > 8$

**Effect of antibiotics on the bacterial load of  
meticillin resistant *staphylococcus aureus*  
colonisation on antérieur nares.**

**Cheng VC.C J Hosp Infect 2008 ; 70 : 27-34**

# METHODES

**Sélection sur 3 mois de malades colonisés / infectés par SARM**

**Écouvillonnage nasal et quantification SARM**

**Evolution du portage selon les traitements antibiotiques.**

# CHARGE BACTERIENNE (log 10) NASALE

	<b>Blactamanines- quinolones</b> N=71	<b>Vancomycine</b> n=18	<b>Témoins</b> n=27	<b>p</b>
<b>J0</b>	<b>1,89 (0-6.15)</b>	<b>1.00 (0-6.26)</b>	<b>0 (0-6.20)</b>	<b>0.257</b>
<b>J7</b>	<b>4,78 (0-7.30)</b>	<b>2.00 (0-5.90)</b>	<b>2.00 (0-3.78)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>J24</b>	<b>4.30 (0-7.60)</b>	<b>1.00 (0-6.78)</b>	<b>0 (0-2.30)</b>	<b>0.001</b>
<b>J21</b>	<b>5.30 (2.90-8.41)</b>	<b>1.00 (0-6.20)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>0.006</b>
<b>J35</b>	<b>2.60 (quinolones)</b> <b>1.00(βlactamines)</b>			

**Antimalarial therapy selection for quinolone resistance among *Escherichia coli* in the absence of quinolone exposure in tropical south America.**

*Davidson R.J. Plos one; 2008; 3-e2722.*

## Portage rectal d'*Escherichia coli* quinolone R dans des communautés amérindiennes très isolées

### La Géographie :

- Accès interdit aux non amérindiens
- Toute importation très contingentée par autorités locales
- Anti-infectieux disponibles : Amoxicilline, Cotrimoxazole, Doxycycline, Primaquine, Chloroquine, Quinine

---

	2002	2003	2005
<i>Escherichia coli</i> R	8/240	11/108	4/132
	3,3%	10,2%	3,0%

---

## Portage d'*Escherichia coli* R et *Plasmodium vivax*

---

	2002	2003	2005
<i>Escherichia coli</i> R (%)	3,3	10,2	3,0
Paludisme Cas/1.000/mois	4,97	68,0	-

---

→ En analyse multivariée/ajustement sexe, âge, prise d'antibiotique. Seule l'année est associée au risque d'*Escherichia coli* R (OR 3,83 ; 1 ; 54-9, 40)

---

# Les antipaludiques font-ils la résistance ?

- Les bases théoriques (ou les spéculations) :
  - Similarité de structure nivaquine = quinole
  - Faible activité antimicrobienne *in vitro*
  - Possibilité de sélectionner *in vitro* des mutants R
- Hypothèse alternative à peu près recusée
  - Contamination exogène collective par *Escherichia coli* R : 23 clones
- Mais pas de lien entre consommation de chloroquine et *Escherichia coli* R