Actualités en Maladies Infectieuses (2011-12)

Pierre Tattevin,
Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes

GROUPE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET RECHERCHE EN INFECTIOLOGIE CLINIQUE CENTRE OUEST

Méthodes

- Aucune, ou presque...

- Critères d'inclusion
  - Publications 2011 ou 2012
  - Présentations congrès depuis les JNI 2011 (ICAAC & ECCMID)

- Critères d'exclusion
  - VIH
  - Hépatites virales
  - Maladies tropicales
  - Mycologie
  - Carbapénémases

  (déjà traités dans la cuvée GERICCO 2012)

Au menu

- **Les 'nouvelles' molécules**
  - Avibactam (NXL-104)
  - Ceftaroline (Teflaro©)
  - Fidaxomicine (Dificlir©)
  - Acide fusidique

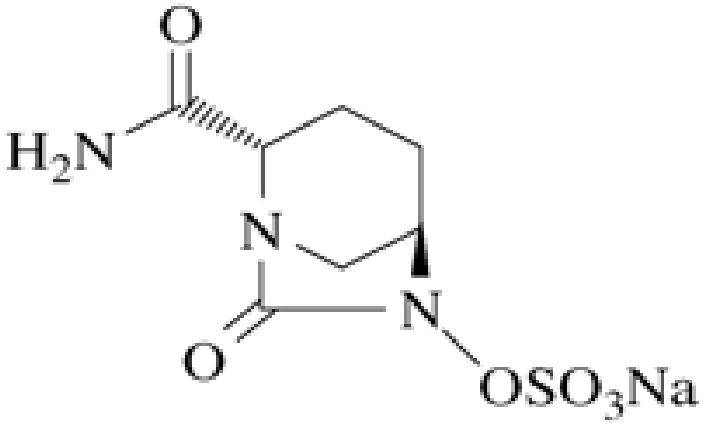
- **Retour sur les grandes épidémies 2010-2011**
  - Choléra, Haïti
  - *Escherichia coli* O104:H4, Allemagne

- **Divers**
  - Effets objectifs de la campagne antibiotique 2002
  - Traitement des infections sur matériel d'ostéosynthèse du rachis
  - Impact des CMI de vancomycine > 1,5 mg/L chez *Staphylococcus aureus*
  - *etc…*

Nouvelles molécules

avibactam (NXL-104): Inhibiteur de β-lactamase 'à large spectre'

- 1er inhibiteur de β-lactamase sans noyau β-lactam
- Inhibe β-lactamases classe C de Ambler et KPC (classe A)
- Comparé à acide clavulanique, tazobactam et sulbactam [1]
  - Activité idem sur CTX-M-15 et SHV-4
  - Meilleur sur TEM-1, KPC-2, P99 et AmpC (CI50 + basses, stabilité)



Stachyra T, Antimicrobials Agents Chemother 2010

$CMI_{50/90}$ (µg/ml) de β-lactamines à large spectre +/- avibactam (NXL-104)

	E. coli BLSE (n=204)	*E. coli* AmpC (n=146)	*K. pneumoniae* BLSE (n=39)
Cefepime	8/32	0.25/0.5	8/64
Cefepime-NXL104	**0.03/0.06**	**0.03/0.06**	**0.03/0.12**
Ceftazidime	16/64	16/64	64/>64
Ceftazidime-NXL104	**0.12/0.25**	**0.12/0.5**	**0.5/1**
Ceftriaxone	64/>64	8/32	>64/>64
Ceftriaxone-NXL104	**0.03/0.06**	**0.06/0.12**	**0.06/0.25**
Meropenem	0.03/0.06	0.03/0.06	0.06/0.06
Meropenem-NXL104	**0.008/0.015**	**0.008/0.015**	**0.015/0.03**

Tailor F, abs F1-148

avibactam (NXL-104) + ceftazidime vs imipenem pour le traitement des IU compliquées

- **Etude internationale randomisée 'investigator-blind' (n=135)**

- **CAZ104** (CAZ 500 mg/NXL104 125 mg) IV q8h *vs.* **IMP** 500 mg IV q6h

- **Efficacité comparable**
  - **70.4% (CAZ104) vs. 71.4% (IMP)** patients microbiologiquement évaluables
  - 6/7 (85.7%, CAZ104) vs. 9/11 (81.8%, IMP) bactéries CAZ-resistantes

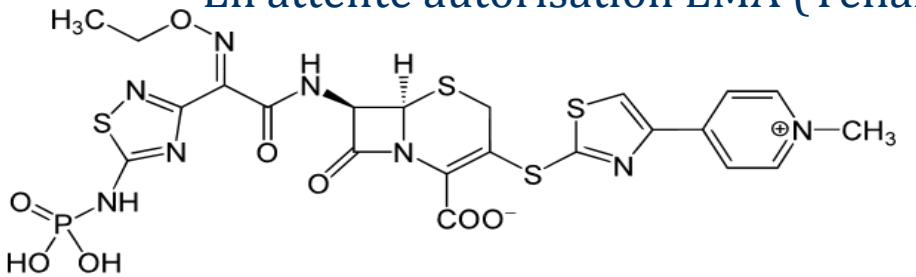
- **Tolérance**
  - **EI 35% (CAZ104) vs. 48% (IMP)**
  - Céphalées, troubles digestifs

J. Vazquez, abs L2-909

Ceftaroline (teflaro©) : Ce qu'on savait avant l'ICAAC

- **Caractéristiques**
  - **B-lactamine active sur les *S. aureus* résistant à la méticilline** (SARM)
  - **CMI90 SARM 1 mg/L;** PSDP < CMI ceftriaxone; spectre BG- idem bonne C3G
  - **Efficacité spectaculaire** chez les lapins (EI, os, pneumopathie)

- **Etudes cliniques 2010**
  - **Non-infériorité *vs* vancomycine + aztréonam pour infections compliquées 'peau et structures cutanées'** [1]
  - **Non-infériorité *vs* ceftriaxone pour pneumopathies communautaires *SARM exclus*[2]**
  - **Tolérance 600 mg x 2/j iv idem ceftriaxone 1 g/j** (n= 614 patients/bras)
  - Approbation express FDA (automne 2010) => commercialisé US 01/2011
  - En attente autorisation EMA (Teflaro©)



[1] **Corey RG, Clin Infect Dis 2010**

[2] **File TM, Clin Infect Dis 2010**

Ceftaroline: Actualités ICAAC 2011

- **Pharmacocinétique**
  - **Pas d'interaction significative** avec le cytochrome P450 (abs A2-548)

- **Pharmacodynamie**
  - Meilleur **prédicteur efficacité = % T > CMI** (abs A2-549, 551 et 552)
  - **Association avec avibactam** 'robuste' sur entérobactéries BLSE, KPC ou AmpC (sélection mutants R, abs E-138)

- **Impact sur la flore**
  - **Etude 12 volontaires sains, ceftaroline 600 mg x 2/j x 7 j** (abs. K-1415)
    - **Ceftaroline indétectable dans les selles** (12/12)
    - **Pas d'émergence bactéries MDR ou *Clostridium difficile***

- **Indications**
  - Quelques succès (n<10) dans **endocardites à SARM**
    (S. Cosgrove et G. Forest, unpublished)

Ceftaroline: ECCMID 2012

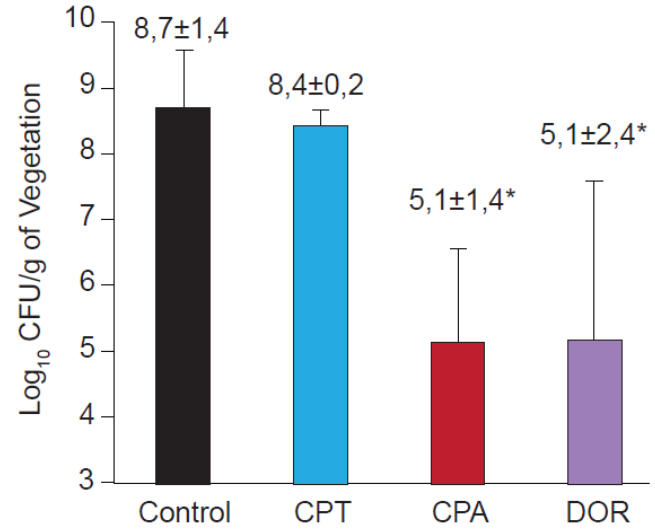
- **Toujours pas disponible en Europe (AMM européenne été 2012 ?)**
- **0 étude clinique, mais ribambelle de posters testant des souches**
- **Poursuite développement co-formulation ceftaroline-avibactam**

Efficacy of Ceftaroline Fosamil in Combination With the Non-β-Lactam β-Lactamase Inhibitor Avibactam Against AmpC-Producing *Enterobacter cloacae*: Comparative Study With Doripenem in a Rabbit Experimental Endocarditis Model

ECCMID 2012
P2065

C. Jacqueline,[1] C. Bretonniere,[1] V. Le Mabecque,[1] C. Desessard,[1] G. Amador,[1] A.F. Miegeville,[1] G. Williams,[2] G. Potel,[1] J. Caillon[1]
[1]UPRES EA 3826, Nantes, France; [2]Cerexa, Inc., Oakland, California, USA (a wholly owned subsidiary of Forest Laboratories, Inc., New York, New York, USA)

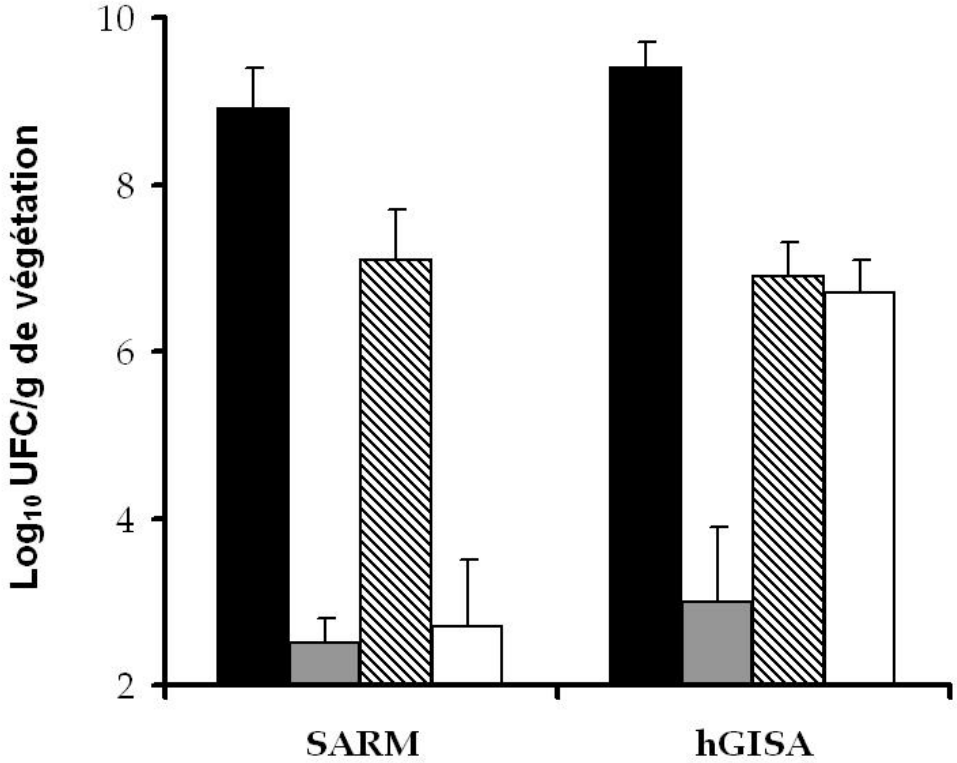
Figure 6. Bacterial Titers in Vegetations After 4 Days of Treatment



Ceftaroline, nouvelle céphalosporine active sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline : données expérimentales et cliniques, perspectives thérapeutiques

Ceftaroline, a cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*: Experimental and clinical data, therapeutic applications*

C. Jacqueline [a,*], P. Tattevin [b]

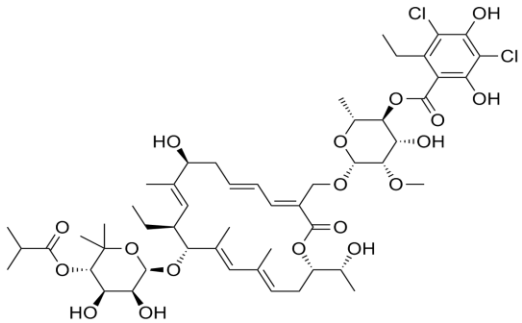


Endocardite SARM lapins
témoins (noir)
ceftaroline (gris)
linézolide (hachuré)
vancomycine (blanc)

Fidaxomicine (dificlir©): Ce qu'on savait avant l'ICAAC

- **Caractéristiques**
  - Antibiotique **macrocyclique** (OPT-84), **200 mg x 2/j PO**
  - **8 x plus actif que vancomycine** *in vitro* sur *Clostridium difficile*
  - **Faible absorption** => concentrations fécales élevées
  - Inactif sur flore intestinale usuelle => **impact écologique limité**
  - **280 US$** par jour => **coût traitement, 2800 US$**

- **Etudes cliniques 2011**
  - **Non-infériorité *vs* vancomycine**, 125 mg x 4/j (92,1% vs 89,8%)[1]
  - **Moins de récurrence** (13,3% vs 24%; p=0,004)[1]
  - **Plus efficace que vanco si poursuite ATB** (90% vs 79,4%; p=0,04)[2]



[1] **Louie TJ, New Engl J Med 2011**

[2] **Mullane KM, Clin Infect Dis 2011**

Fidaxomicine: Actualités ICAAC 2011

- **Pharmacocinétique**
  - Pas d'impact de l'alimentation (abs A3-042)
  - Pas d'interaction significative avec digoxine, warfarine, midazolam, oméprazole, ciclosporine (abs A3-043, 044 et 045)

- **Mécanisme d'action**
  - Diminue la **sporulation** de *C. difficile* (abs C1-632 et 635)
  - Diminue la **production de toxines** A et B (abs C1-634 et 635)

- **Impact sur la flore**
  - **Pas d'émergence ERV ou *K. pneumoniae* BLSE** dans un modèle murin

  (contrairement à la vancomycine, abs B-1190, K-1476)

Fidaxomicine – ECCMID 2012

- **Toujours pas disponible en Europe (attendu au R.U. en juin 2012)**
- **AMM européenne obtenue,** études phase III européennes publiées (O. Cornely et al. Lancet ID 2011)
- **Etudes en cours**
  - **pharmaco-économiques (NB: cout TT ~ 2 800 US$)**
  - **Sous-populations (cancer, EHPAD, antibiothérapie poursuivie)**

- **Session sur les tests diagnostiques du *C. difficile*:**

'plus on cherche, plus on trouve' -> cf. Guidelines ECCMID 2009

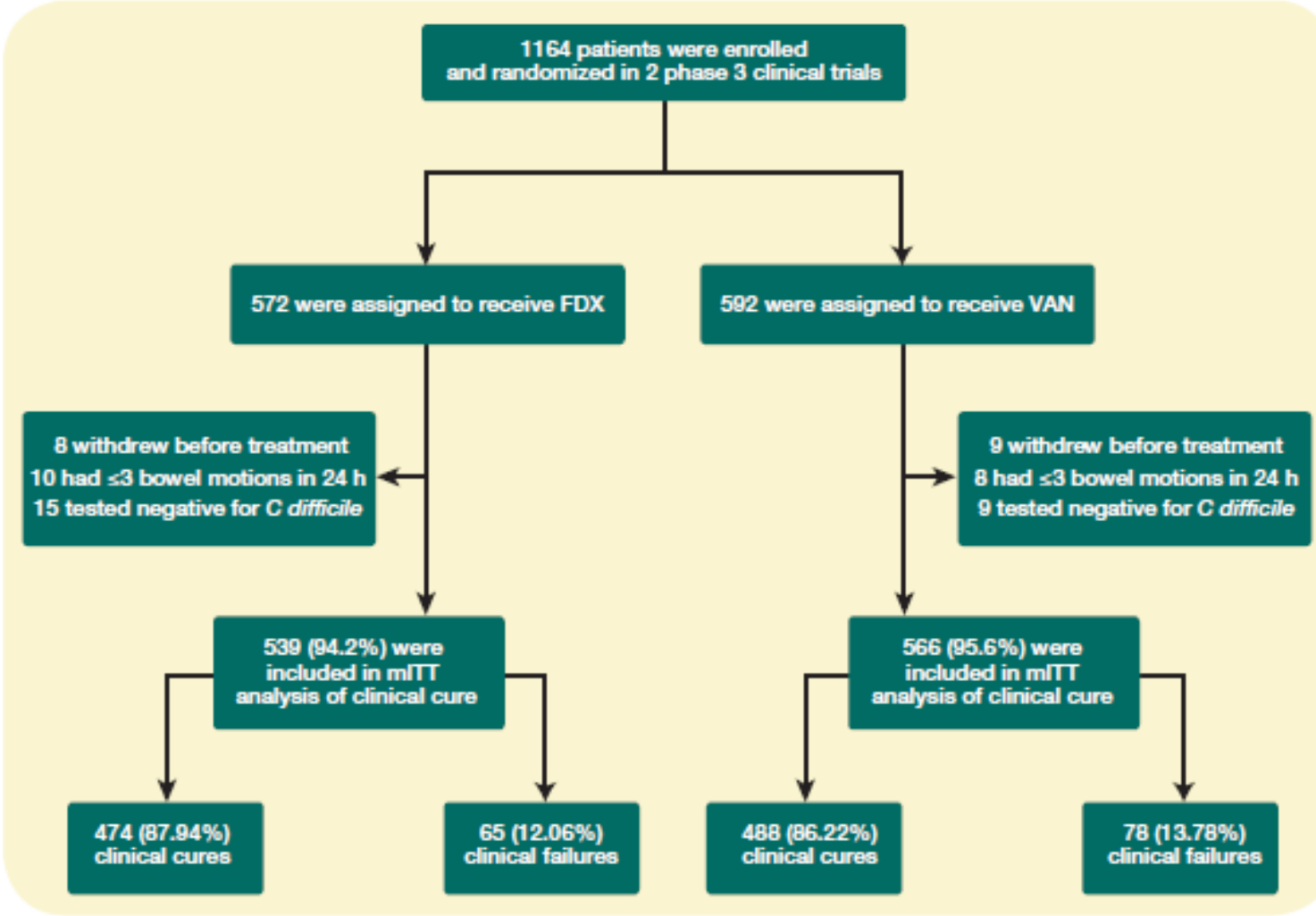
- ***C. difficile* devient communautaire** (13% -> 21% en Irlande)

Poster 2287

Predictors of Treatment Failure With Fidaxomicin and Vancomycin in *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

T. Louie,[1] Y. Golan,[2] K. Mullane,[3] M. Miller,[4] D. Crook,[5] A. Lentnek,[6] Y. Kean,[7] S. Gorbach[2,7]

Figure 1. Patient disposition.

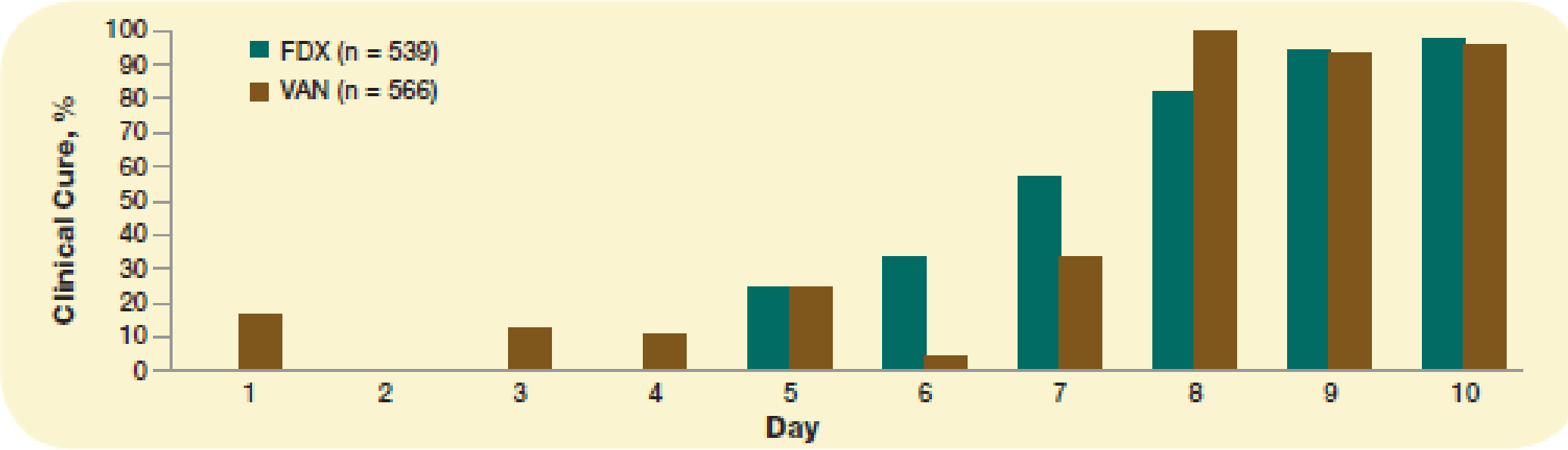


Poster 2287

Predictors of Treatment Failure With Fidaxomicin and Vancomycin in *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

T. Louie,[1] Y. Golan,[2] K. Mullane,[3] M. Miller,[4] D. Crook,[5] A. Lentnek,[6] Y. Kean,[7] S. Gorbach[2,7]

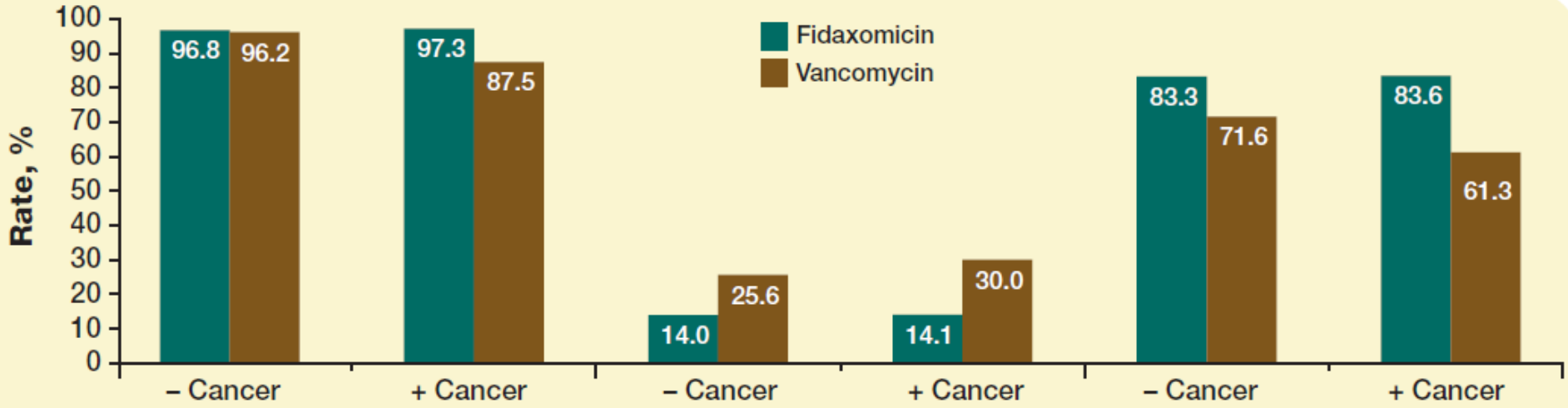
Figure 2. Effect of treatment duration on clinical cure (mITT, N = 1105).



Poster 2289

Clinical Outcomes for Cancer Patients With *Clostridium difficile* Infection (CDI)

O.A. Cornely,[1] M. Miller,[2] B. Fantin,[3] K. Mullane,[4] Y. Kean,[5] S. Gorbach[6]

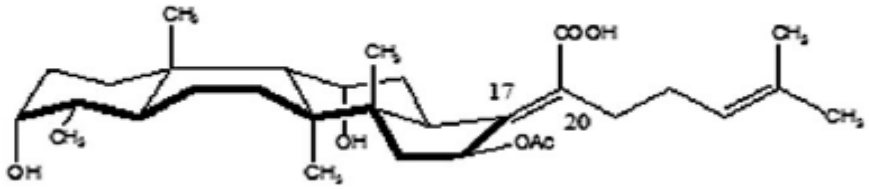


Fidaxomcin vs Vancomycin	Clinical Cure – Cancer	Clinical Cure + Cancer	Recurrence – Cancer	Recurrence + Cancer	Sustained Response – Cancer	Sustained Response + Cancer
Odds ratio	1.18	5.07	0.47	0.38	1.98	3.22
95% CI	0.56–2.49	1.07–23.98	0.33–0.68	0.16–0.89	1.41–2.77	1.50–6.91
P value	0.659	0.041	<0.001	0.025	<0.001	0.003

acide fusidique: Ce qu'on savait avant l'ICAAC

- **Large expérience outre-USA**
  - Traitement infections *S. aureus*, **500 mg x 3/j PO**
  - **Toujours en association (risque sélection résistances)**
  - Emergence résistances si **utilisation intensive en topique**

- **Offensive commercialisation US, 2011 (Cempra)**
  - Nouveau concept: **monothérapie avec dose de charge**, (1 500 mg X 2 à J1, puis 600 mg x 2/j, 10 à 14 j)
    - **Rationnel:** risque sélection résistance 10^{-6} si cc = 2 x CMI; 10^{-11} si 15-30 mg/L)[1]
    - Obtention d'une 'patente' avec protection commerciale
  - **Etude double aveugle phase II (198 patients):** Semble aussi efficace que linézolide dans infections aiguës bactériennes peau et structures cutanées (ABSSI)[2]



Fernandes P, Clin Infect Dis 2011

Carl Craft J, Clin Infect Dis 2011

acide fusidique: Actualités ICAAC 2011

- **2 posters compliqués sur étude mécanismes résistance**

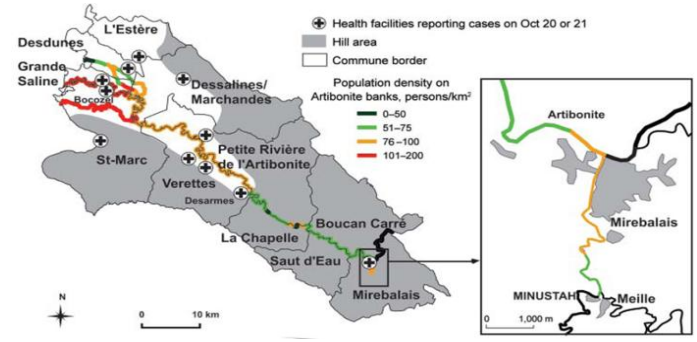
- **1 étude clinique 'avant-après' sur l'intérêt de rajouter l'acide fusidique (500 mg X 3) à la prophylaxie par cefuroxime en chirurgie cardiaque**

(Fink, abs. K-481)

Retour sur les grandes épidémies 2011

Epidémie choléra Haïti

- **Rappel**
  - Choléra inédit sur Hispaniola
  - Experts CDC, avril 2010, 'épidémie choléra hautement improbable'
  - Octobre 2010-octobre 2011: 300 000 cas, 6 000 morts



- **Source de l'épidémie**
  - Premiers cas: Mirebalais (**MINUSTAH**)
  - Contingent **Népalais**, arrivée octobre 2010
  - **Epidémie choléra Katmandou** automne 2010
  - Souche *Vibrio cholerae* El Tor O1 **asiatique**
  - Dissémination **cataclysmique, rivière Artibonite**

- **Enquête: the 'perfect storm' ?**
  - Aucun cas de diarrhée aiguë dans le contingent (rapport ONU)
  - Evacuation fosses d'aisance confiée à entreprise locale

R. Piarroux, Emerg Infect Dis 2011

Le choléra à l'ICAAC et à l'ECCMID: scotomisé !

- **Rien**
  - 0 poster à l'ICAAC, thème 'oublié' dans la revue de la littérature (2 h)
  - 1 seule communication orale, soporifique (CDC)

Malgré 10 000 cas/mois en Haïti + risque extension régionale…

HAITI'S CHOLERA OUTBREAK

Cholera Linked to U.N. Forces, But Questions Remain

Epidémie *Escherichia coli* O104:H4, Allemagne 2011

- **Marc Sprenger, ECDC, abs L1-385A: 'Retour sur l'épidémie'**

1. L'affaire du concombre espagnol

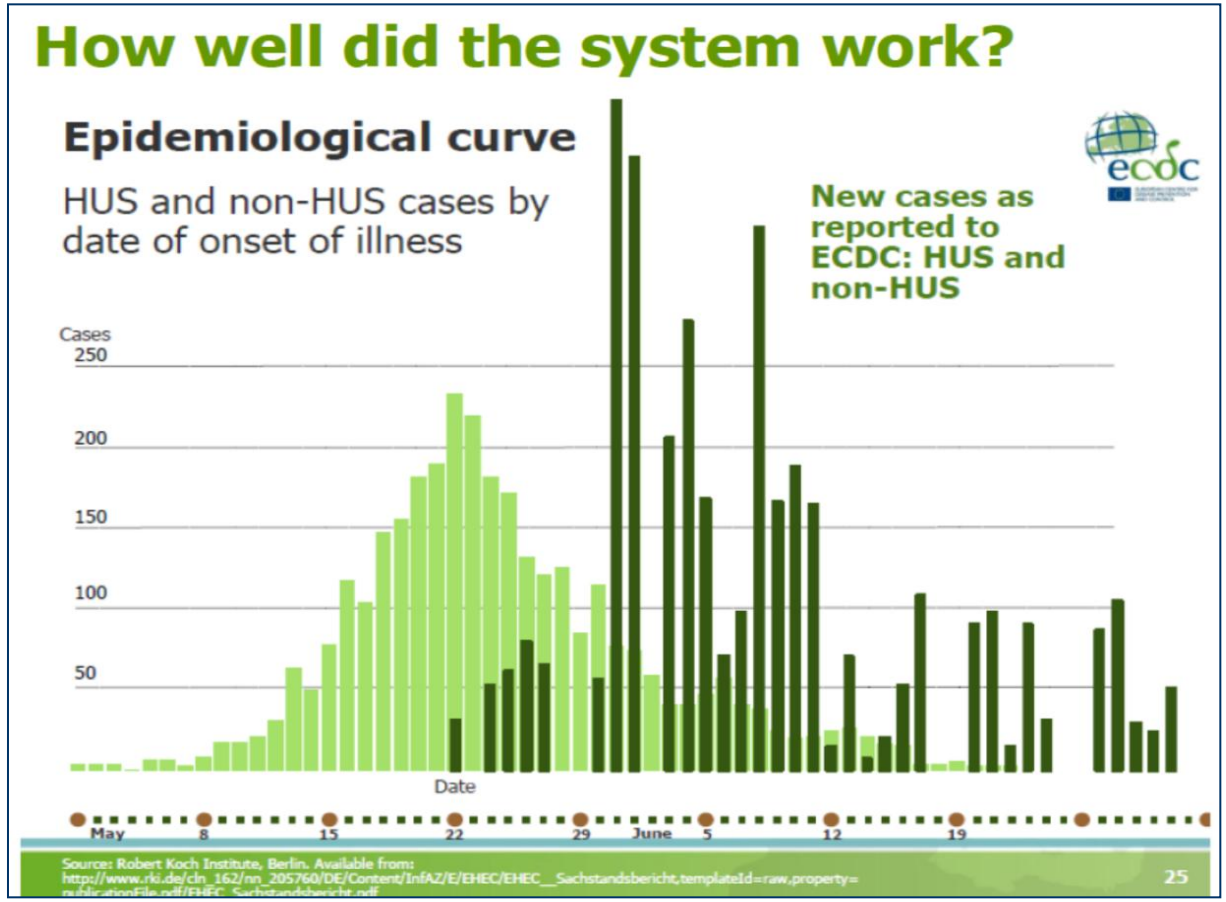
Ou '***les aléas des enquêtes alimentaires***'

Francisco Sosa Wagner MEP holds a cucumber during the debate

Epidémie *Escherichia coli* O104:H4, Allemagne 2011

- **Marc Sprenger, ECDC, abs L1-385A: 'Retour sur l'épidémie'**

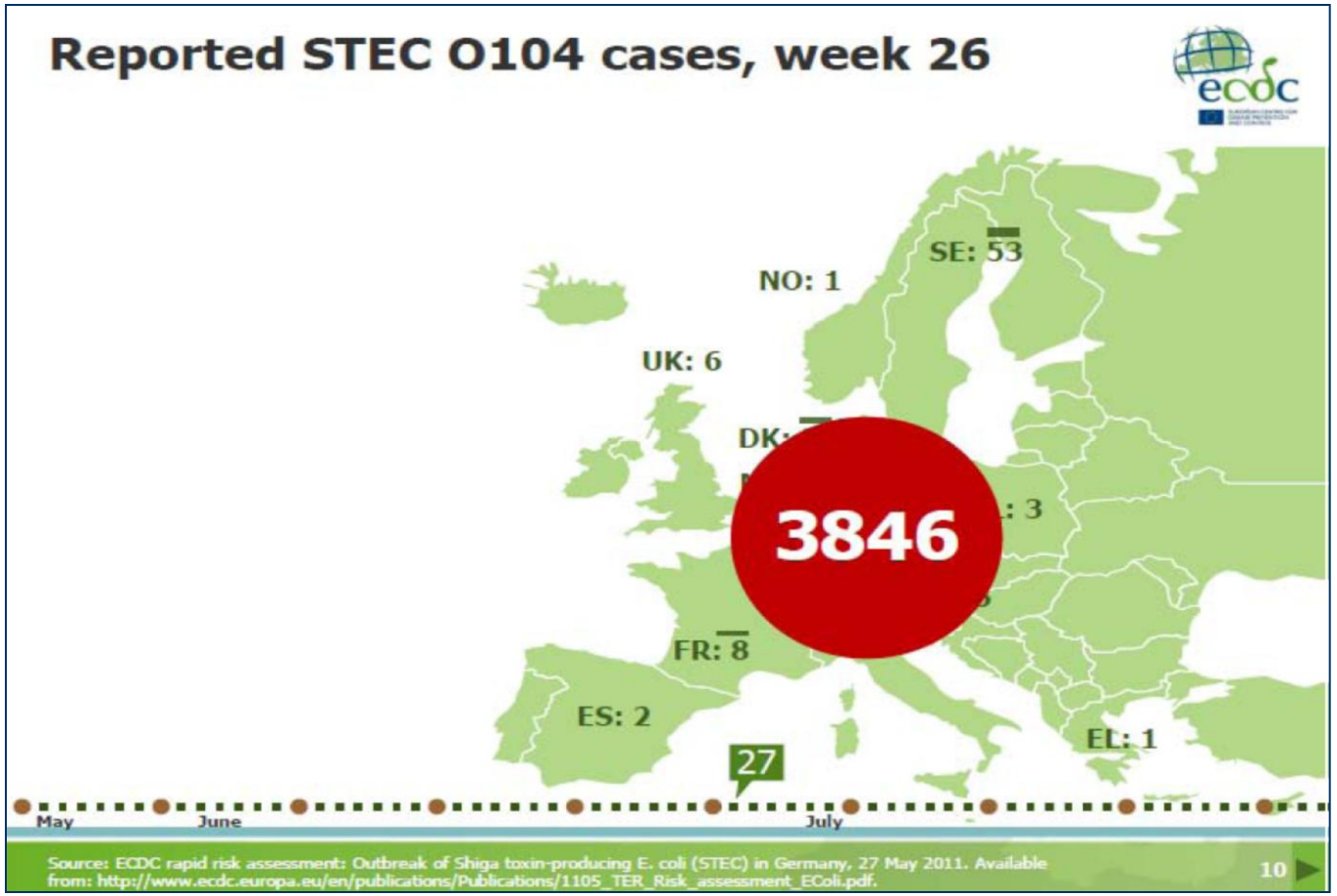
2. Comment bien suivre une épidémie



Epidémie *Escherichia coli* O104:H4, Allemagne 2011

- **Marc Sprenger, ECDC, abs L1-385A: 'Retour sur l'épidémie'**

3. Heureux dénouement



Epidémie *Escherichia coli* O104:H4, Allemagne 2011

- **Effet de l'azythromycine sur le portage persistant d'*E. coli* O104:H4**

- **Critères d'inclusion**
  - **Portage d'*E. coli* O104:H4 > 28 j**

- **Traitement**
  - **Azythromycine, 3** j

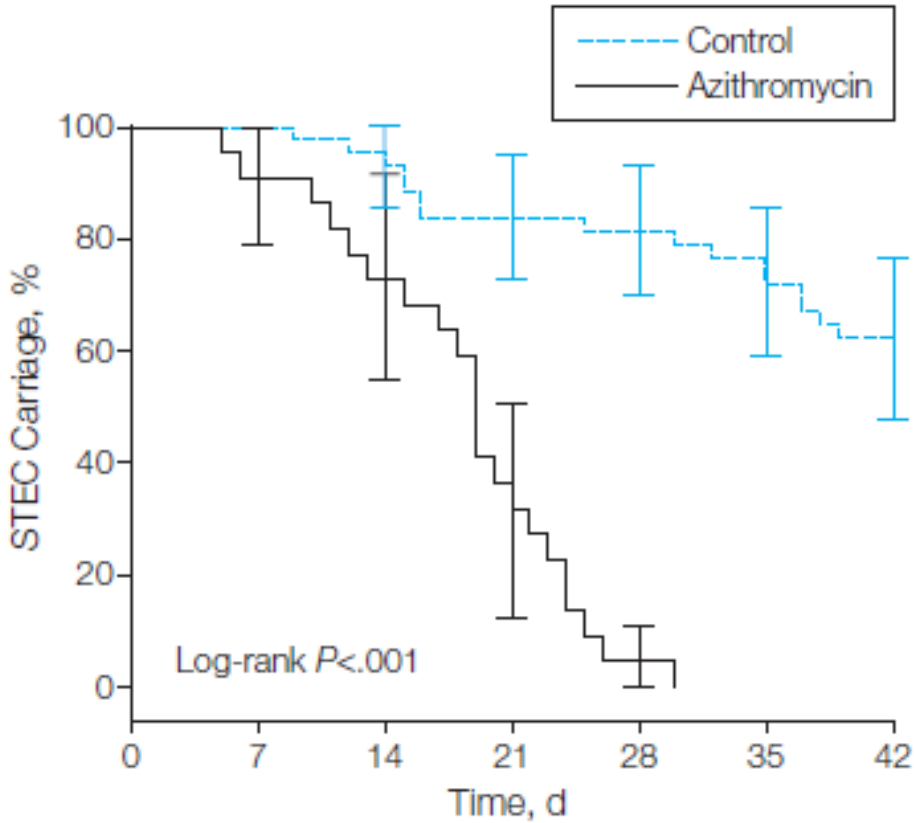
- **Résultats (étude observationnelle)**
  - **Eradication portage > 14 j après azythro = 100%** (n=22)

  vs. persistance portage c/o non traités = 81% (n=43)
  - **1 rechute** après éradication par azythro (4,5%)
  - **Pas d'impact négatif de l'azythromycine (SHU**)

F. Sayk, abs L1-389c

Association Between Azithromycin Therapy and Duration of Bacterial Shedding Among Patients With Shiga Toxin–Producing Enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4

JAMA, March 14, 2012—Vol 307, No. 10



No. at risk							
Control	43	43	41	36	35	32	25
Azithromycin	22	20	16	8	1	0	0

Azythromicine:

- **500 mg/j, J1-J3**
- **puis 250 mg/48 h => J14**

Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study

Edin Colic, Hans Dieperink, Kjell Titlestad, Martin Tepel

Lancet 2011; 378: 1089–93

Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uraemic syndrome: a prospective trial

Andreas Greinacher*, Sigrun Friesecke*, Peter Abel, Alexander Dressel, Sylvia Stracke, Michael Fiene, Friedlinde Ernst, Kathleen Selleng, Karin Weissenborn, Bernhard M W Schmidt, Mario Schiffer, Stephan B Felix, Markus M Lerch, Jan T Kielstein†, Julia Mayerle†

Eculizimab

+ vaccin anti-méningo

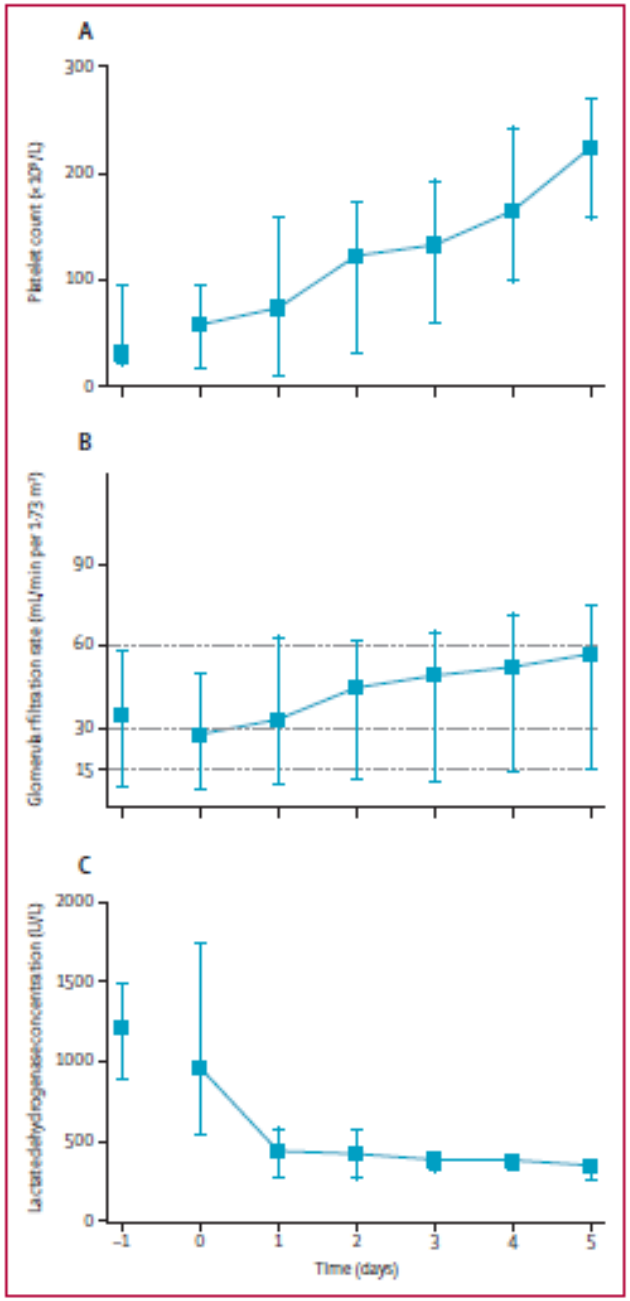
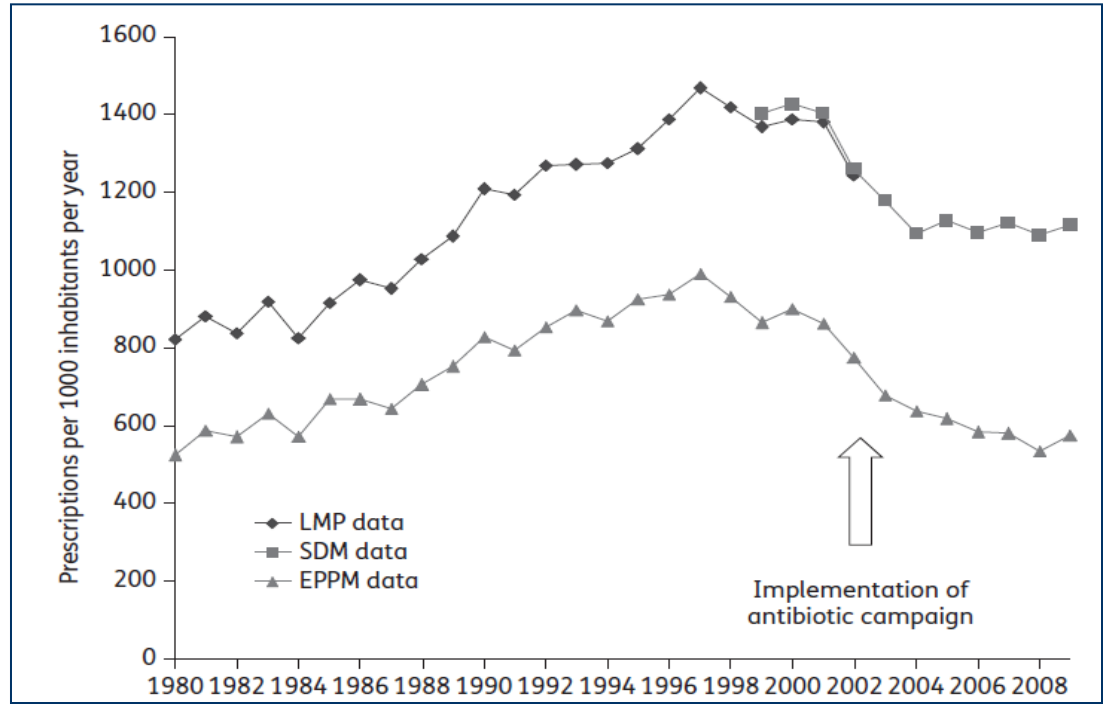


Figure 1: Response to plasma exchange, by platelet count (A), glomerular filtration rate (B), and lactate dehydrogenase concentration (C)
Data are median (range). Plasma exchange started at day 0.

Melting pot

Effets objectifs de la campagne antibiotique 2002

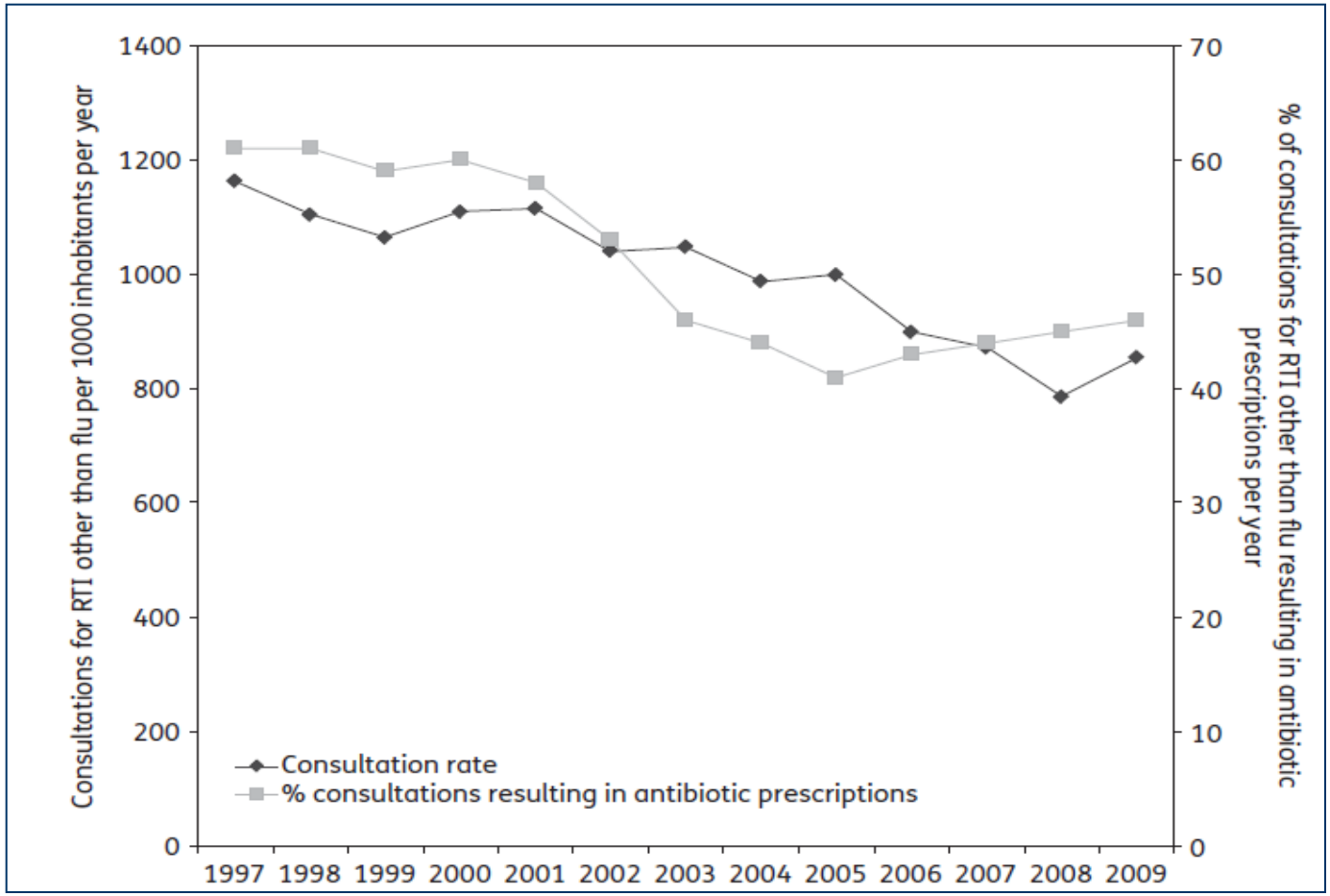
- **Retour sur un épisode glorieux de l'Histoire de France des ATB**
- **Suivi de la consommation ATB en France d'après 3 sources**
  - Ventes d'un échantillon de 450 pharmacies (LMP, Le Marché Pharmaceutique)
  - Base de données 60% pharmacies (SDM, Suivi de la Dispensation Médicale)
  - Echantillon de 835 prescripteurs de ville (EPPM, Enquête Permanente sur la Prescription Médicale)



B. Huttner, abs. K-382

Effets objectifs de la campagne antibiotique 2002

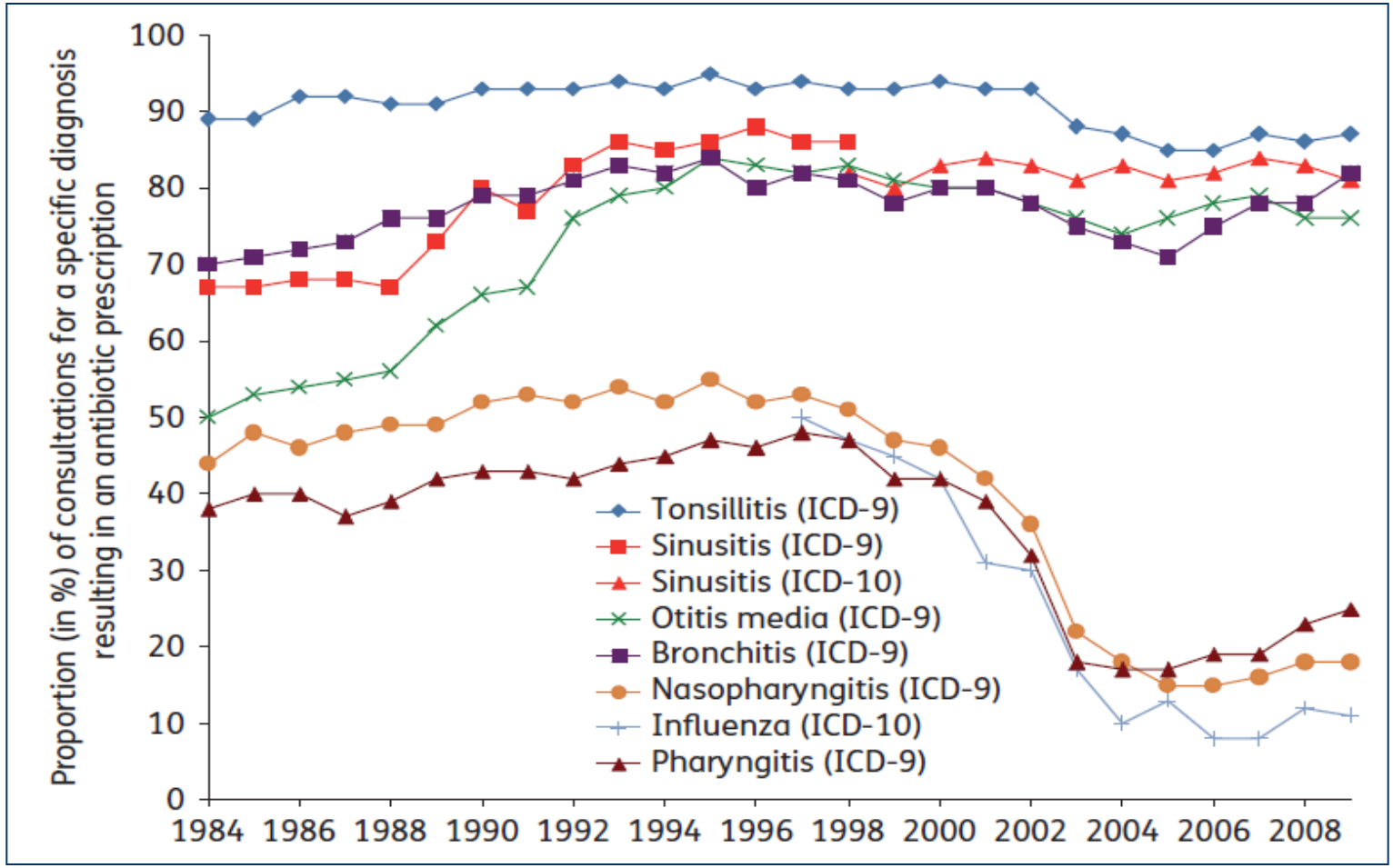
Diminution parallèle et continue des consultations pour infections respiratoires, et du taux de prescription d'ATB lors de ces consultations



B. Huttner, abs. K-382

Effets objectifs de la campagne antibiotique 2002

Diminution essentiellement des ATB pour grippe et rhinopharyngite



B. Huttner, abs. K-382

Effets objectifs de la campagne antibiotique 2002

- **Conclusions**
  - L'effet attribué à la campagne ATB 2002 est en partie **circonstanciel**
  - Les **progrès concrets** ont été obtenus dans
    - La prescription d'ATB **en ville** (mais pas à l'hôpital)
    - Les **infections respiratoires** (mais pas le reste)
    - La **grippe et les rhinopharyngites** (mais pas **angines**, otites, sinusites, bronchites)
  - **Facteurs confondants** pour évaluer les progrès des prescripteurs
    - **Diminution des consultations pour infection respiratoire aiguë**

      (- 23% entre 2001 et 2009)
    - **Baisse drastique des visites à domicile** pour infection respiratoire aiguë

      (- 75% entre 2001 et 2009)

B. Huttner, abs. K-382

Sécurité routière

Recul du nombre de tués sur les routes

16 617
record historique

15 636

13 521

limitations de vitesse généralisées

ceinture obligatoire à l'avant

11 946

délit d'alcoolémie à 0,8 g/l

ceinture obligatoire à l'arrière

10 289

délit d'alcoolémie à 0,5 g/l

8 412

début des radars automatiques

5 543*

4 443 morts

5 000

0

72 73 74 1983 1990 1995 2000 2005 2008

* A partir de 2005, nouveau calcul : morts à 30 jours au lieu de 6 et prise en compte des DOM

AFP 190609 Source : Sécurité routière

Bilan 2008

Evolution du nombre de tués sur les routes en 2008 par rapport à 2007

Ensemble -8,2%

-14%	Cyclomoteurs
-11	Voitures de tourisme
-4,3	Motocyclettes
-2,4	Piétons
+1,9	Bicyclettes

AFP 190609 Source : Sécurité routière

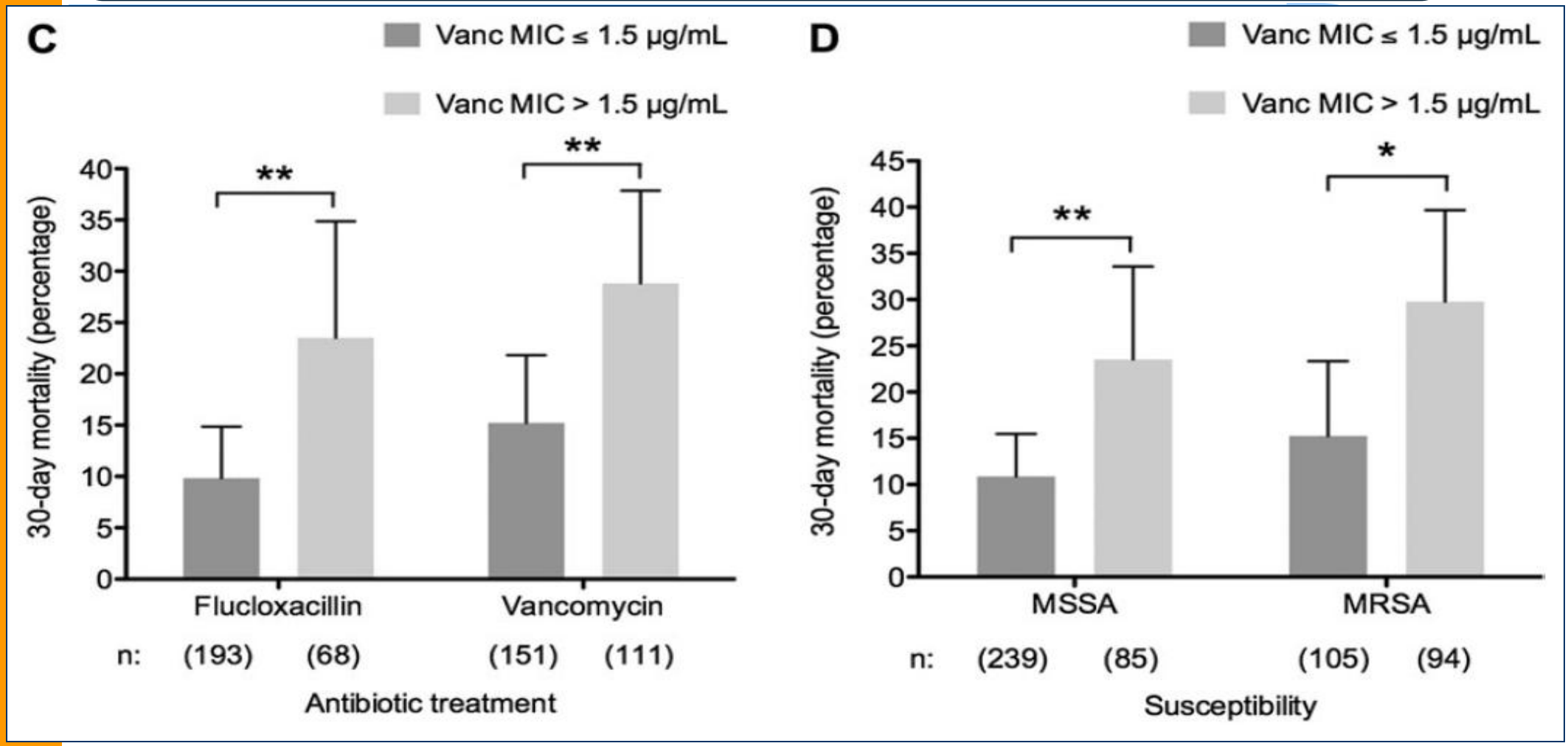
Impact des CMI de vanco > 1,5 mg/L chez *S. aureus*

- **Rationnel**
  - **Association démontrée CMI vanco élevée / pronostic bactériémies SARM**
  - Argumentaire pour **'vancomycine is obsolete'**
  - **QS: Existe-t-il une relation de cause à effet ?**

- **Méthodes: Cohorte bactériémies à *S. aureus* ANZCOSS**
  - Australian and New Zealand Cooperative on Outcomes of Staphylococcal Sepsis
  - Etude observationnelle, recueil prospectif données + conservation souches
  - Inclusion
    - **Bactériémies à *S. aureus* traitées par vancomycine (n=284)**
    - **Bactériémies à *S. aureus* traitées par pénicilline M** (**n=284**, 'appariées')
    - Mesure centralisée CMI vanco par Etest, µ-dilution CLSI (**y compris SAMS**) + recherche hVISA

N. Holmes, abs. K-953

Impact des CMI de vanco > 1,5 mg/L chez *S. aureus*



N. Holmes, abs. K-953

Impact des CMI de vanco > 1,5 mg/L chez *S. aureus*

Table 3. Factors Associated With 30-Day All-Cause Mortality Using Logistic Regression With Univariate and Multivariate Models

	All patients (n = 523)			Patients with MSSA bacteremia (n = 324)		
		Multivariate analysis [a]			Multivariate analysis [a]	
Variable	Univariate analysis, P	OR(95% CI)	P	Univariate analysis, P	OR(95% CI)	P
Age	<.001	1.06 (1.04–1.08)	<.001	<.001	1.06 (1.04–1.08)	<.001
High vancomycin Etest MIC [b]	<.001	2.08 (1.24–3.47)	.005	.005	2.44 (1.21–4.92)	.012
Hospital onset	.008	1.75 (1.05–2.92)	.033	.041	1.68 (.85–3.31)	.136
MRSA	.021	1.24 (.55–2.80)	.606	...	...	...
Vancomycin treatment	.023	1.03 (.46–2.31)	.949	.410	...	...
Principal clinical manifestation	.163	1.05 (.97–1.14)	.198	.204	...	...
Device associated [c]	.529	...	...	.242	...	...
Male sex	.551	...	...	.517	...	...
White ethnicity	.761	...	...	.609	...	...

- **Analyse multivariée:** Seuls **l'âge et la CMI vanco > 1,5 mg/L** sont prédictifs du décès (**y compris analyse SAMS seulement**)

N. Holmes, abs. K-953

Impact des CMI de vanco > 1,5 mg/L chez *S. aureus*

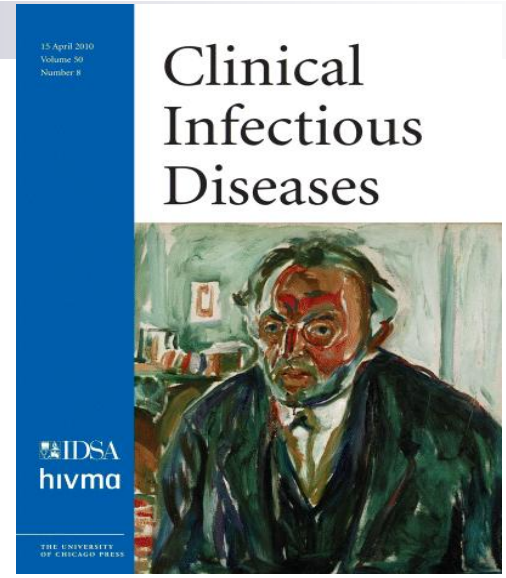
- **Discussion**
  - **CMI vanco > 1,5 mg/L facteur pronostic puissant bactériémies *S. aureus***
  - Même si bactériémie SAMS traitée par pénicilline M
  - Ce n'est pas lié à certains clones (sous étude => clones divers)
  - **CMI vancomycine > 1,5 = facteur confondant, marqueur d'une particularité de la bactérie qui la rend plus virulente ou plus résistante (métabolisme ou structure paroi ou membrane, autolysine)**

- L'insolente bonne santé de **la vancomycine (> 50 ans)**
  - Emergence SARM vanco-R => contrôlée
  - Afflux de nouveaux anti-Gram + => vancomycine toujours 'la référence'
  - Etudes valeurs pronostiques CMI vanco élevées => facteur confondant
  - Ombre qui plane sur les génériques => ? ? ?

C. Liu, Guidelines IDSA treatment MRSA, Clin Infect Dis 2011

Use of Antistaphylococcal β-Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

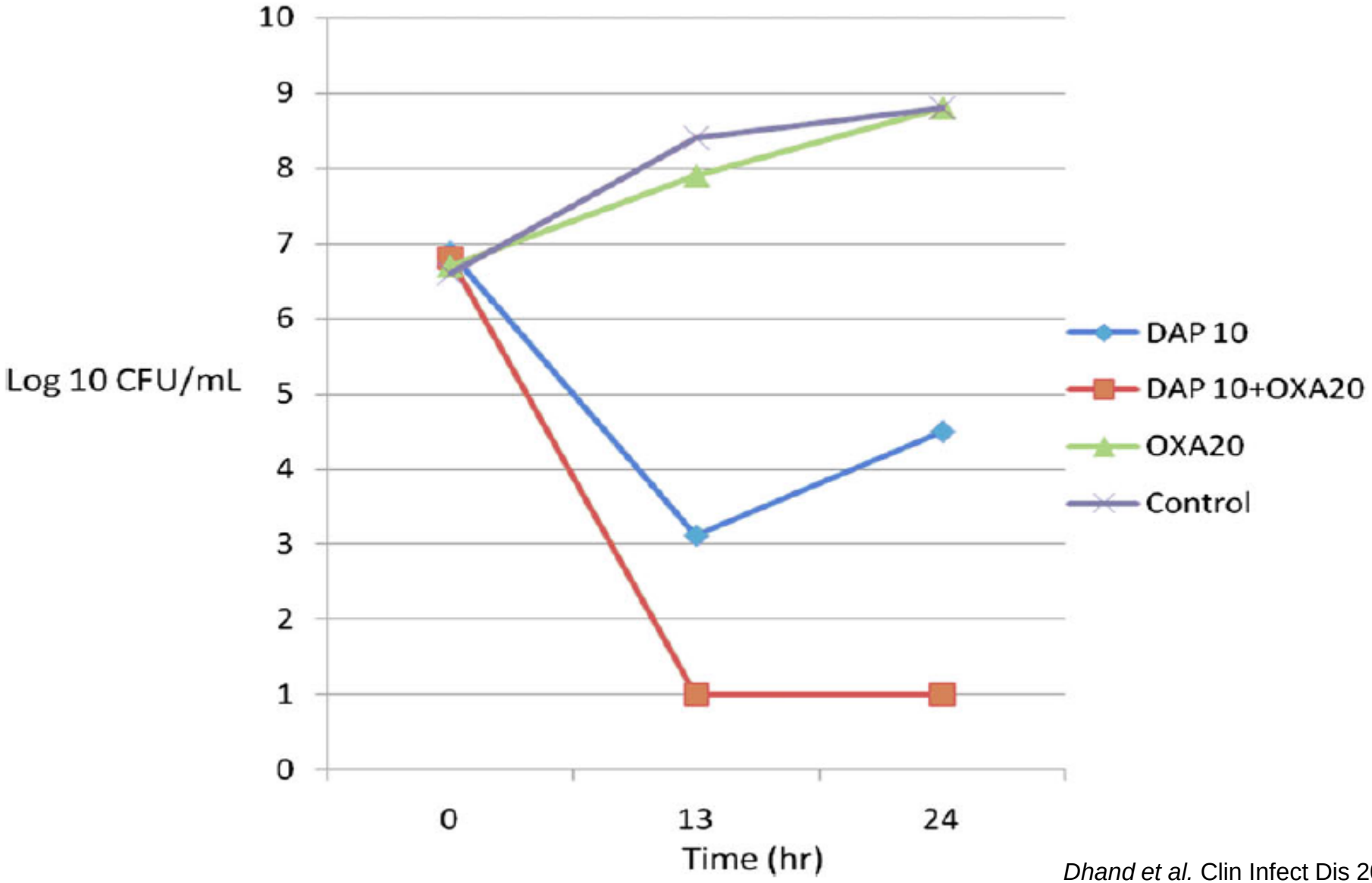
Abhay Dhand,[1] Arnold S. Bayer,[3,4] Joseph Pogliano,[5] Soo-Jin Yang,[3,4] Michael Bolaris,[3] Victor Nizet,[5] Guiquing Wang,[2] and George Sakoulas[1,5,6]



- **7 patients 'bactériémie SARM réfractaire'**
  - **7 à 22 jours bactériémie sous vanco, avec associations et relais divers (gentamicine, rifampicine, daptomycine)**
    - **Pas de foyer persistant évident**
    - **CMI vanco et dapto restées < 1 (n=6)**
    - **Une souche => VISA (CMI vanco 3; dapto 2-4 mg/L)**

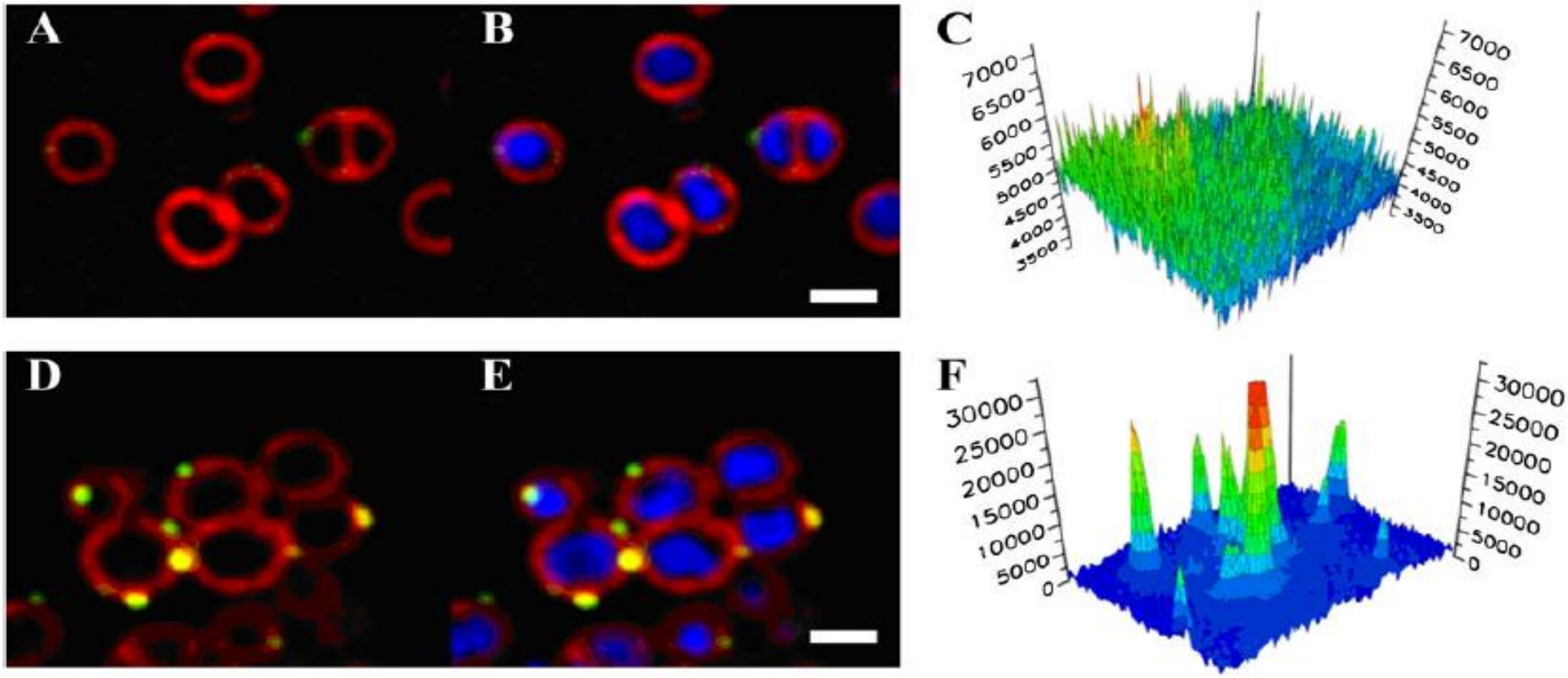
Tous ont rapidement négativé HC sous dapto + pénicilline M

Courbe de bactéricidie



Dhand et al. Clin Infect Dis 2011

Mécanisme de la synérgie dapto/péni M



Dhand et al. Clin Infect Dis 2011

Antibiothérapie 'courte' (3 mois) pour infections précoces sur matériel d'ostéosynthèse du rachis

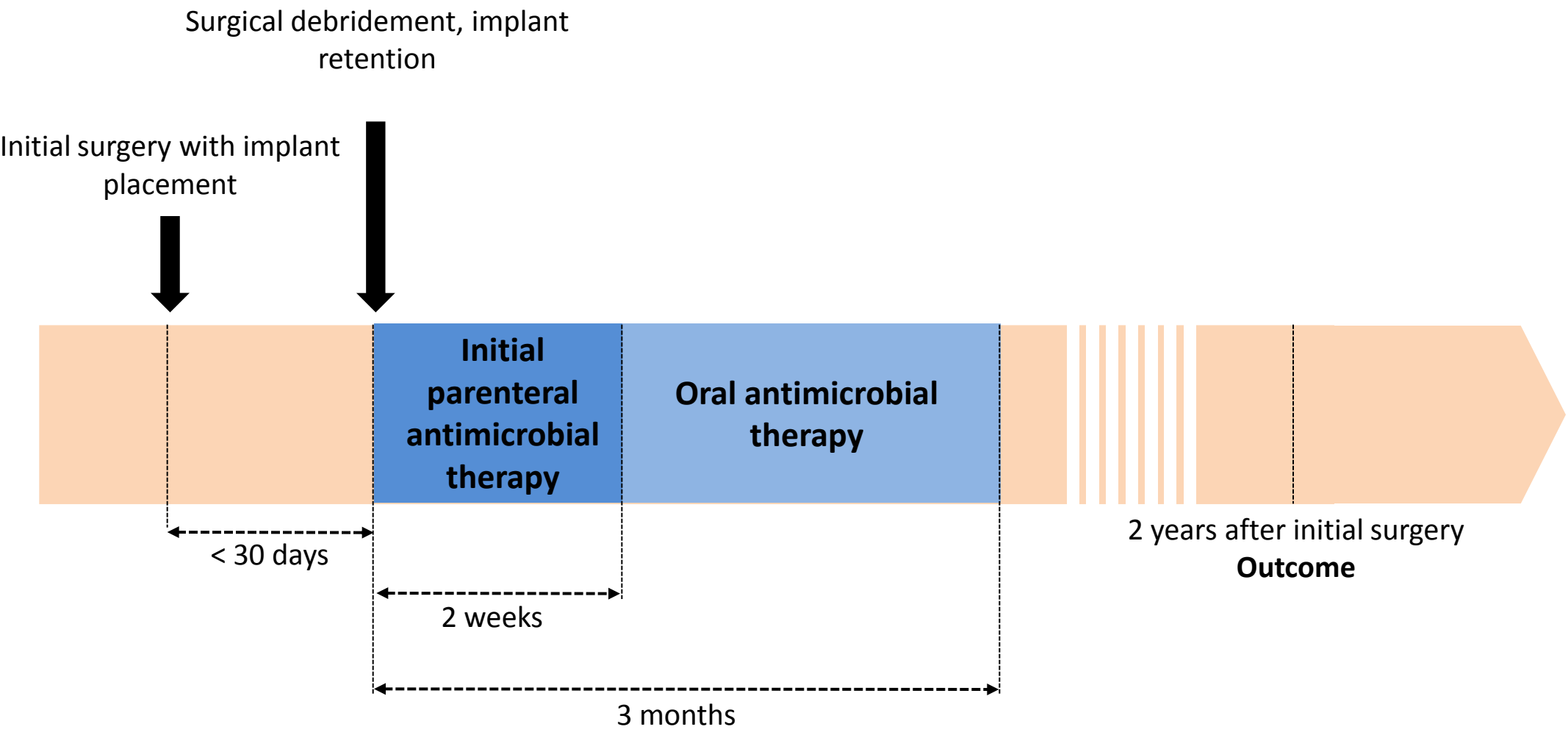
- **Recommandations experts**
  - Lavage avec rétention du matériel
  - ATB
    - 4 semaines IV
    - Puis ≥ 6 mois (jusqu'à consolidation)

- **Pas du tout 'basé sur des preuves'**

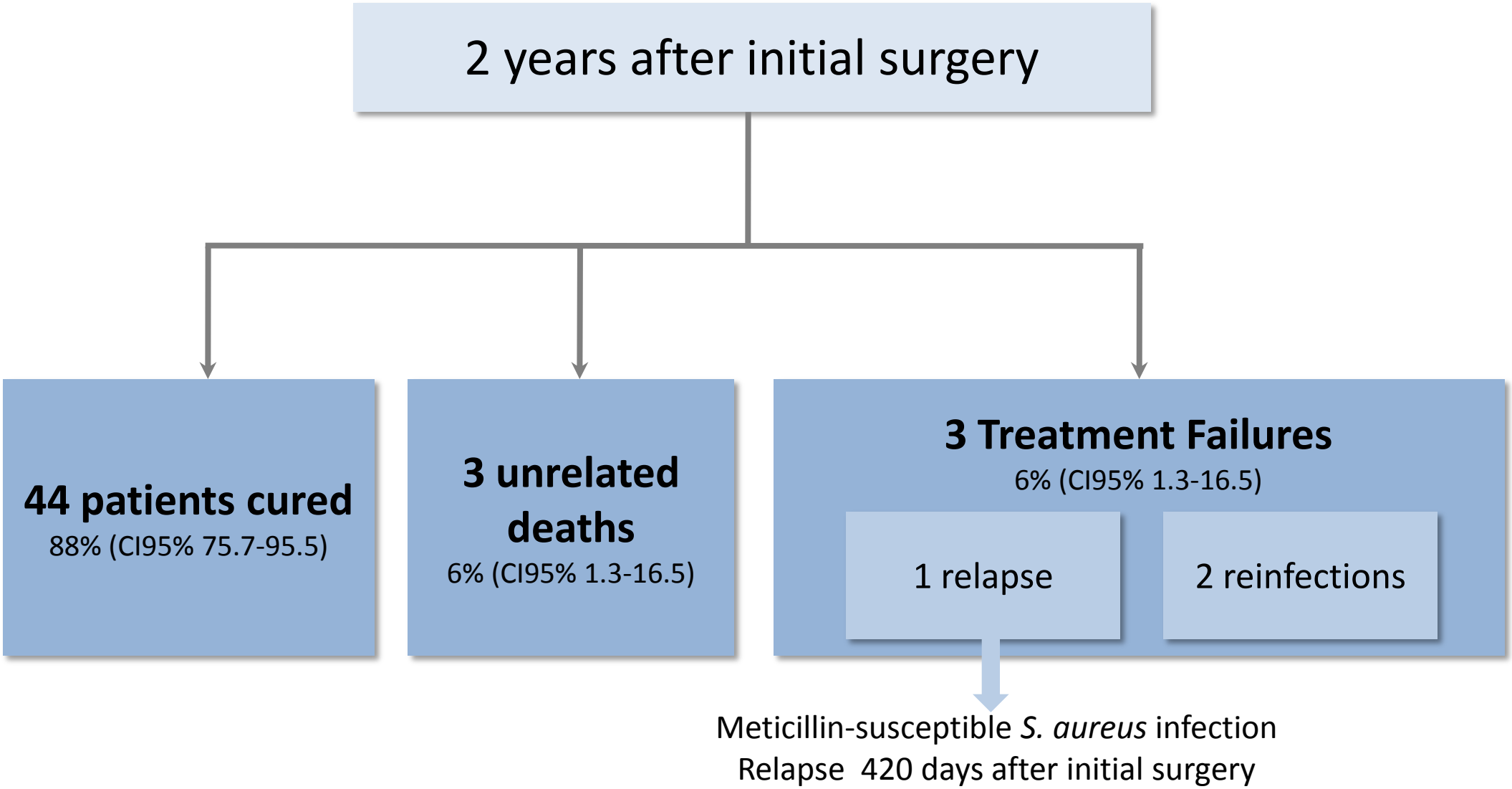
- **Cohorte Beaujon: 50 patients (2004-2007)**
  - Lavage avec rétention du matériel + 2 semaines IV + 2,5 mois PO
  - Exclusion = mycose ou ablation matériel ou pas de reprise

V. Dubée, abs. K-1573

Treatment procedure



Outcome


2 years after initial surgery
44 patients cured
88% (CI95% 75.7-95.5)
3 unrelated deaths
6% (CI95% 1.3-16.5)
3 Treatment Failures
6% (CI95% 1.3-16.5)
1 relapse
2 reinfections
Meticillin-susceptible S. aureus infection
Relapse 420 days after initial surgery

Discussion

- La + grosse cohorte d'infections sur matériel d'ostéosynthèse du rachis
- Critères d'inclusion bien définis
- Traitement standardisé

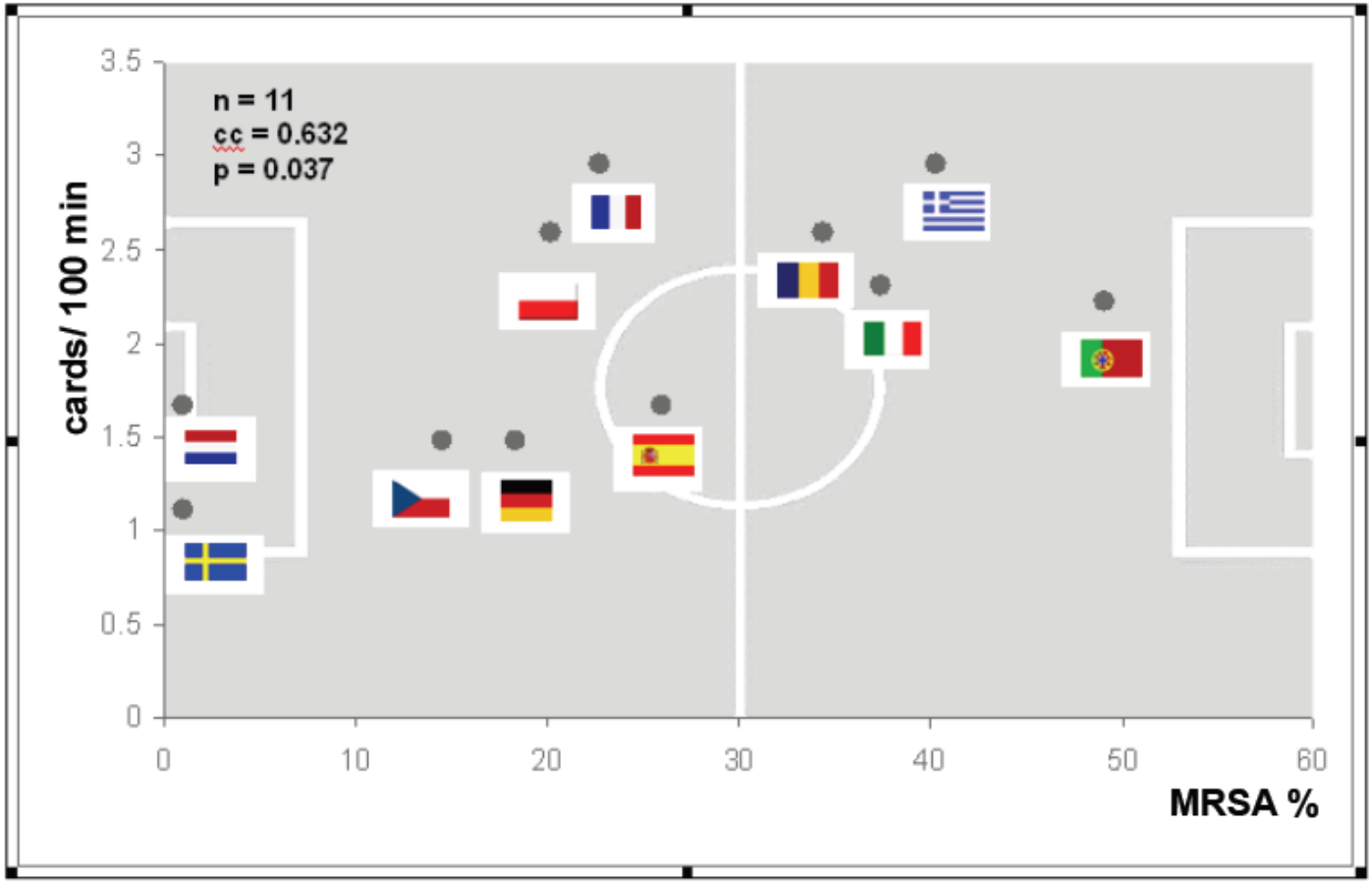
▸ **De quoi proposer enfin des recommandations 'evidence-based' !**

Study	Treatment	No. of patients	Success Rate	Median follow-up
This study	Debridement surgery with implant retention IV antibotics **2 weeks** Oral antibiotics **10 weeks**	50	88 %	> 3 years
Kowalski *et al*, CID 2007	Debridement surgery with implant retention IV antibiotics **5.8 weeks** (median duration) Oral antibiotics **43 weeks** (median duration)	30	71%	3 years
Sierra-Hoffman *et al*, South Med J 2010	Debridement surgery with implant retention IV antbiotics **4–8 weeks** Oral antibiotics **0–24 weeks**	19	89%	> 3 years

National MRSA rates run along with fair play of national football teams – A cross-national data analysis of the European Football Championship 2008

E. Meyer, P. Gastmeier, F. Schwab
Institute of Hygiene and Environmental Medicine | Charité-University Medicine Berlin | Berlin | Germany

Figure 3 Correlation between prevalence of methicillin resistant *S. aureus* and indicator for fair play (i.e. yellow and red cards/ 100 minutes; European Football Championship), 2008



European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
(Londres, 30 mars-3 avril)

High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone ST80-IV in hospital and community settings in Algiers

K. Antri[1]*, N. Rouzic[2,3]*, O. Dauwalder[2,3], I. Boubekri[1], M. Bes[2,3], G. Lina[2,3], F. Vandenesch[2,3], M. Tazir[1], N. Ramdani-Bouguessa[1] and J. Etienne[2,3]

1) *Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha Bacha, Algiers, Algeria,* 2) *Université Lyon 1, Lyon and* 3) *Hospices Civils de Lyon, Bron, France*

TABLE 2. Panton–Valentine leukocidin (PVL) genes in 221 *Staphylococcus aureus* isolates recovered from patients admitted to Mustapha Bacha Hospital, Algiers, between April 2006 and December 2007

	Community infections		Hospital infections		
Characteristic	*n*	%	*n*	%	p-value
All Staphylococcus aureus	84		137		
PVL-positive	42	50.0	57	41.6	Ns
PVL-negative	42	50.0	80	58.4	
All MSSA	50		72		
PVL-positive	12	14.3	8	5.8	0.06
PVL-negative	38	45.2	64	46.7	
All MRSA	34		65		
PVL-positive	30	35.7	49	35.8	0.13
PVL-negative	4	4.8	16	11.7	

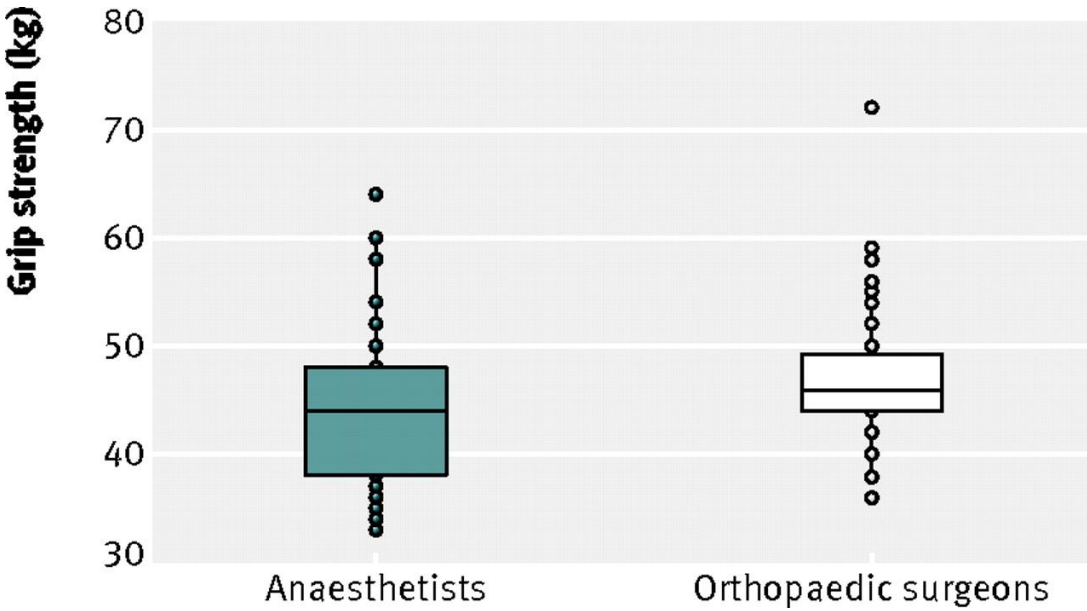
Import and Spread of Panton-Valentine Leukocidin–Positive *Staphylococcus aureus* Through Nasal Carriage and Skin Infections in Travelers Returning From the Tropics and Subtropics

Philipp Zanger,[1] Dennis Nurjadi,[1] Regina Schleucher,[1,a] Helmut Scherbaum,[3] Christiane Wolz,[2] Peter G. Kremsner,[1] and Berit Schulte[2]

Characteristics	*S. aureus*–Positive SSTI (n = 38)
Female	23 (61)
Mean age in years (SD)	31 (13)
Current smokers	11 (30)[d]
Mean travel duration in months as natural log (SD)	0.84 (1.2)
Travel destination	
East Asia	7 (18)
Latin America	6 (16)
Africa	18 (47)
Middle East/Central Asia	2 (5)
Australia/Pacific	5 (13)
Purpose of travel (ordered)	
Educational	4 (11)
Business	3 (8)
Leisure	19 (50)
VFR	3 (8)
Volunteering/humanitarian	9 (24)
Antimalarial chemoprophylaxis	4 (12)[g]
Antibiotic intake within 30 days before consultation	15 (44)[h]
S. aureus nasal carriage	27 (73)[d]
PVL-positive nasal carriage	13 (35)[d]
PVL-positive lesion	27 (73)[d]

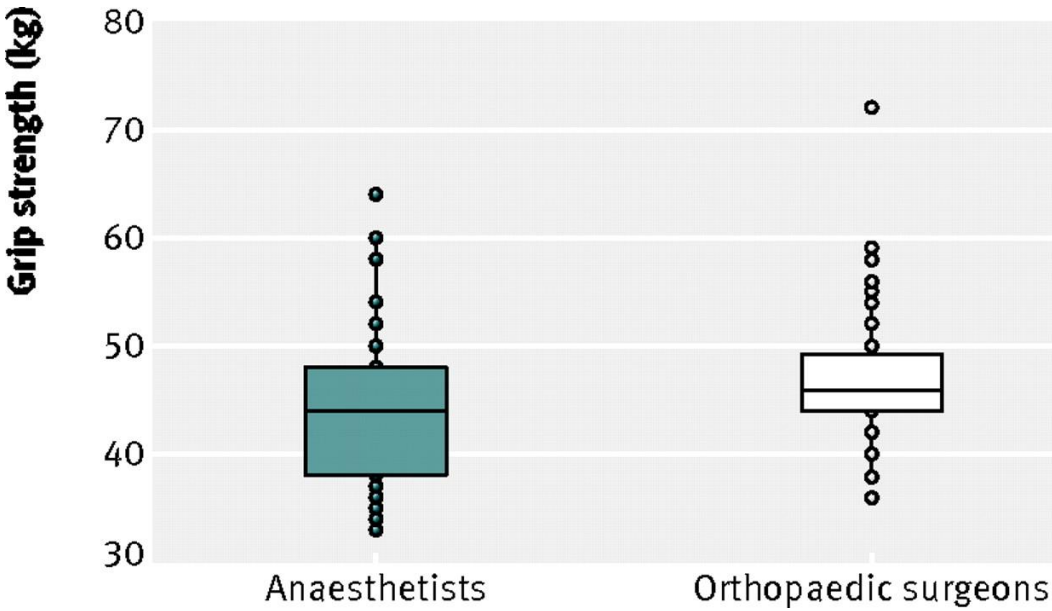
Orthopaedic surgeons: as strong as an ox and almost twice as clever? Multicentre prospective comparative study

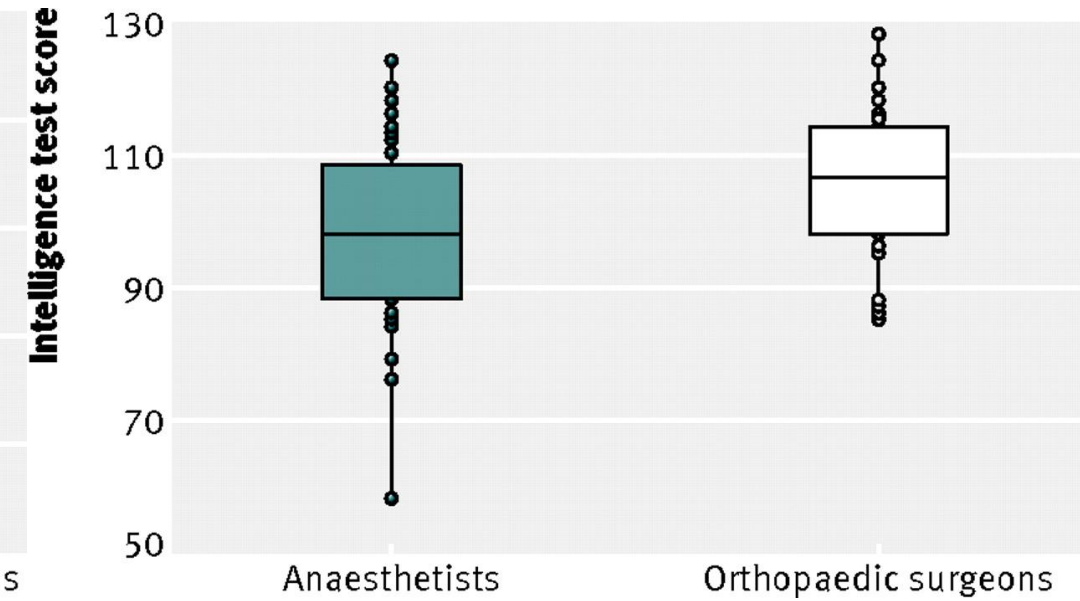
BMJ 2011;343:d7506



Orthopaedic surgeons: as strong as an ox and almost twice as clever? Multicentre prospective comparative study

BMJ 2011;343:d7506





Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Sabine C A Meijvis, Hans Hardeman, Hilde H F Remmelts, Rik Heijligenberg, Ger T Rijkers, Heleen van Velzen-Blad, G Paul Voorn, Ewoudt M W van de Garde, Henrik Endeman, Jan C Grutters, Willem Jan W Bos, Douwe H Biesma

Lancet 2011; 377: 2023–30

- **Etude OVIDIUS: bi-centrique (Pays Bas), randomisée, de supériorité, contrôlée *versus* placebo, évaluant l'intérêt de la dexaméthasone (DXM, 5 mg/j x 4 j) dès la prise en charge aux urgences (dans les 12 h) des PAC**

- **Critère principal = durée d'hospitalisation**

Meijvis SCA et al. Lancet 2011; 377: 2023-30

Etude OVIDIUS

- 304 patients randomisés: 151 (DXM) *versus* 153 (placebo), aucun perdu de vue
- Age moyen = 63,6 ans, PAC scores Fine IV/V = 52,3 % *versus* 41,8% (p < 0,05)
- **Documentation microbiologique** = 55 %
  - pneumocoque = 41 %
  - bactéries intracellulaires = 33 %
- **Durée de séjour = 6,5 j (DXM) *versus* 7,5 j (placebo), soit -13% (p = 0,048)**

	DXM (%)	Placebo (%)	p
Glycémie > 11 mmol/l	44	23	< 0,0001
Perforation gastrique	0,7	0	ND
Admission en réanimation	5	7	0,47
Mortalité hospitalière	5,3	5,2	0,98
Mortalité J30	6,0	7,2	0,68

Etude ZEPHyR

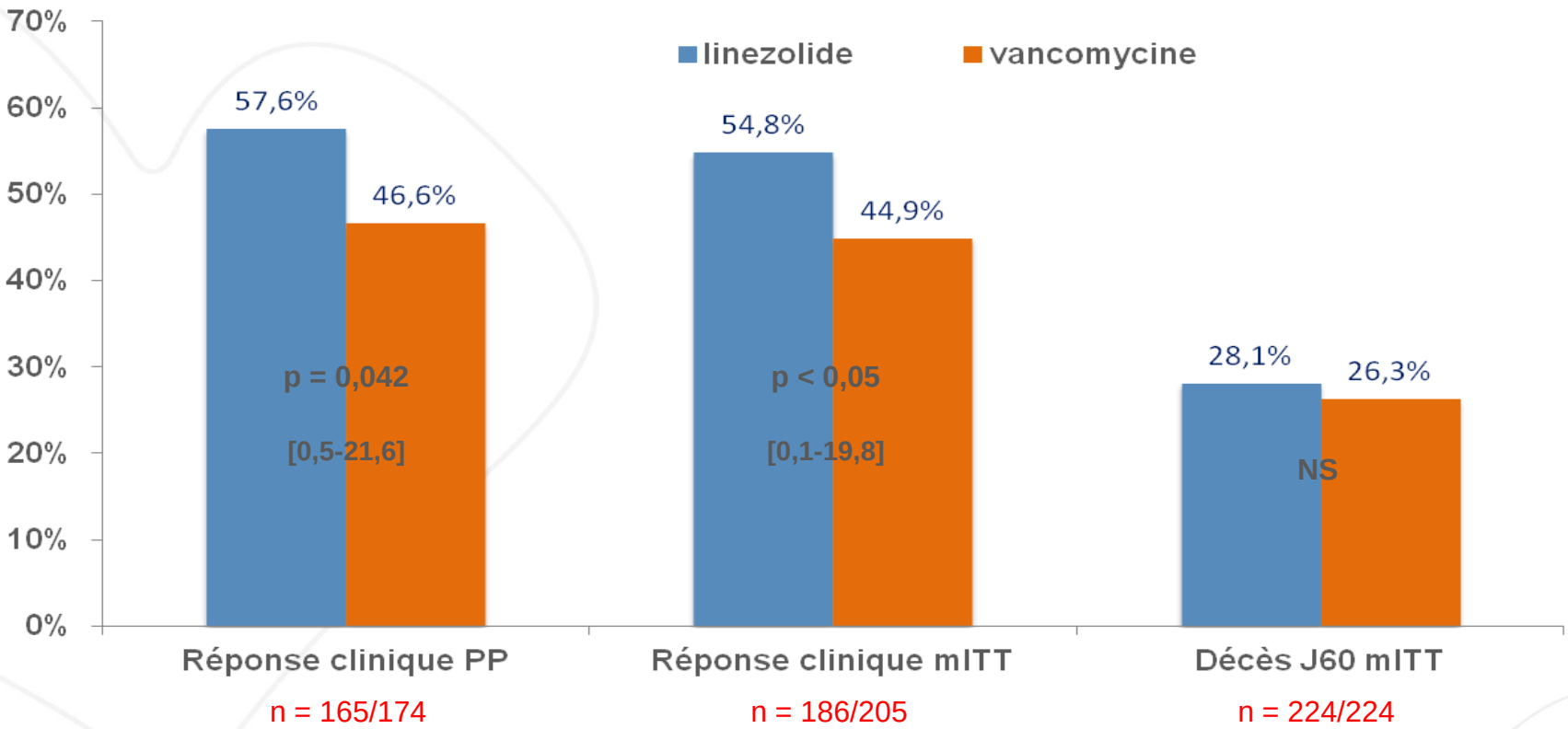
Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink,[1] Michael S. Niederman,[2] Marin H. Kollef,[3] Andrew F. Shorr,[4] Mark J. Kunkel,[5] Alice Baruch,[5,a] William T. McGee,[6] Arlene Reisman,[5] and Jean Chastre[7]

- **ZEPHyR: étude randomisée de non-infériorité avec hypothèse de supériorité du linezolide** (600 mg x 2/j) ***versus*** **vancomycine** (15 mg/kg x 2/j avec dosages systématiques) **dans le traitement de pneumopathies à SARM liées aux soins**
- **Traitement 7 à 21 jours, évaluation 7 à 30 jours après la fin du traitement (= fin d'étude)**
- **Critère principal: réponse clinique des patients en fin d'étude (analyse per-protocole)**

Wunderink RG et al. Clin Infect Dis 2012; DOI 1093/cid/cir895

Résultats *(2)*



Non infériorité et Supériorité du linezolide démontrées en PP et mITT

D'après Wunderink RG et al. Clin Infect Dis 2012; DOI 1093/cid/cir895

Etude Zéphyr: évolution selon taux résiduels vancomycine J3 et CMI

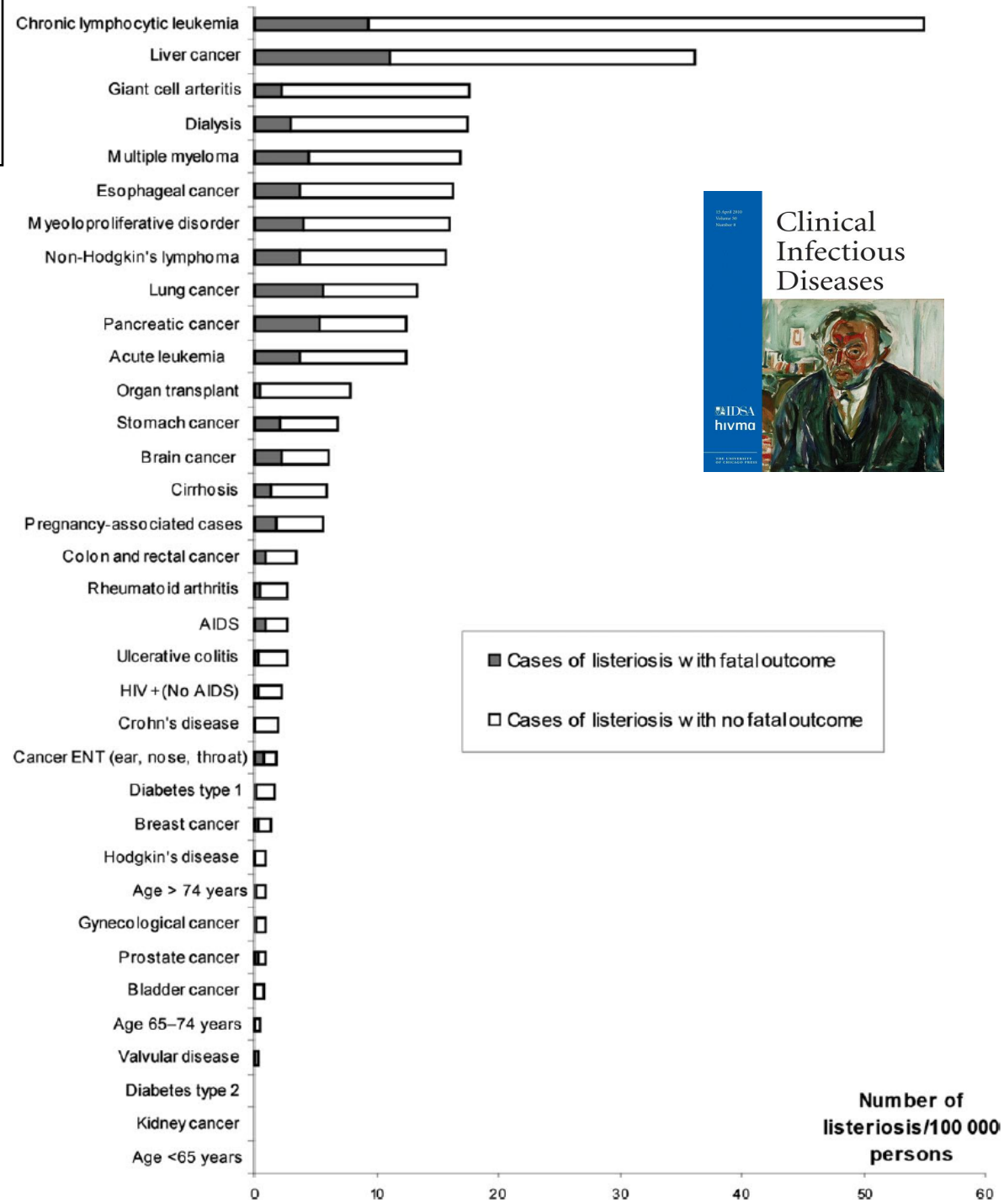
Vancomycin trough levels (day 3)		
0–7.9 µg/mL	…	17/35 (48.6)
8–12.3 µg/mL	…	17/37 (46.0)
12.4–17.4 µg/mL	…	15/33 (45.5)
>17.4 µg/mL	…	15/33 (45.5)
Vancomycin MIC		
<1 µg/mL	10/16 (62.5)	7/14 (50.0)
1 µg/mL	77/122 (61.5)	64/134 (47.8)
≥2 µg/mL	3/8 (37.5)	7/13 (53.8)

Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Groups at Risk of Acquiring Listeriosis

Véronique Goulet,[1] Marjolaine Hebert,[1] Craig Hedberg,[2] Edith Laurent,[1] Véronique Vaillant,[1] Henriette De Valk,[1] and Jean-Claude Desenclos[1]

1959 listérioses documentées en France (2001-2008)

Estimation incidence selon groupes à risques



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 AUGUST 25, 2011 VOL. 365 NO. 8

Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

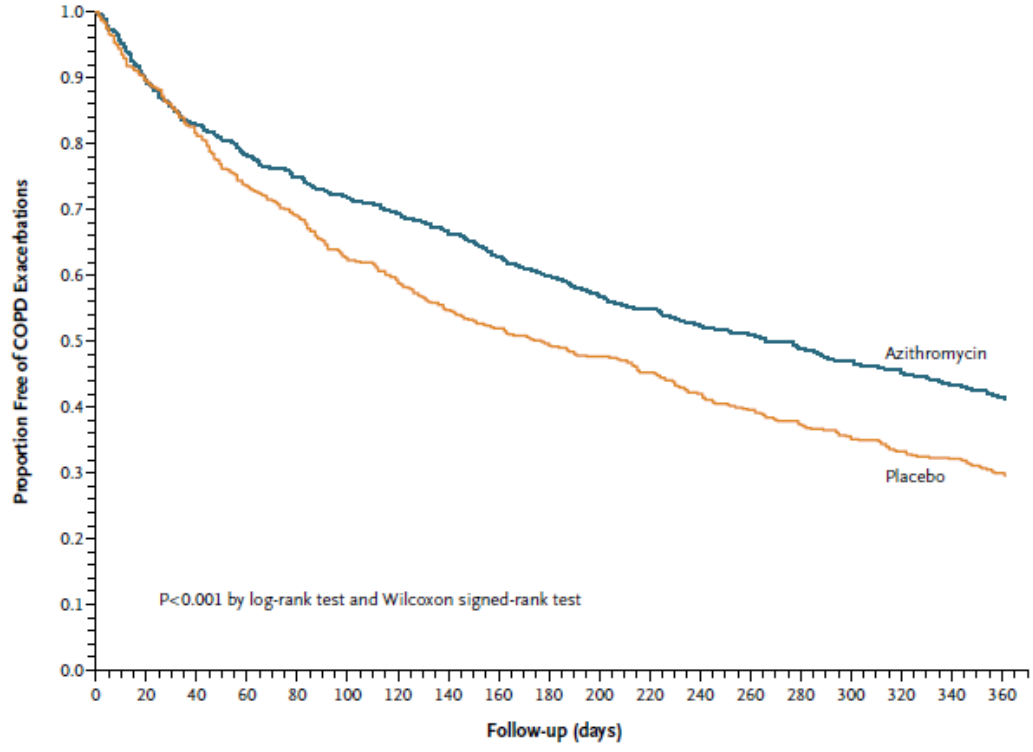


Figure 2. Proportion of Participants Free from Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) for 1 Year, According to Study Group.

The analyses were based on the participants who were randomly assigned to the group minus those who did not return for any follow-up assessment — 558 participants in the azithromycin group, of whom 317 (57%) had an acute exacerbation, and 559 in the placebo group, of whom 380 (68%) had an acute exacerbation.

Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome

Christian Brun-Buisson[1,2,3], Jean-Christophe M. Richard[4], Alain Mercat[5], Anne C. M. Thiébaut[3,6], and Laurent Brochard[1,2,7], for the REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group*

TABLE 3. OUTCOMES OF 208 PATIENTS WITH ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME SECONDARY TO INFLUENZA A/H1N1V 2009 INFECTION, ACCORDING TO TREATMENT WITH CORTICOSTEROIDS

Variable	No Steroids (*n* = 125)	Steroids (*n* = 83)	*P* Value
Death in hospital	21 (16.8)	28 (33.7)	0.005
ICU-acquired infection	44 (35.2)	38 (45.8)	0.052
ICU-acquired pneumonia	33 (26.4)	34 (41.0)	0.01
Duration of MV, d			
All patients (n = 208)	13 (8–24)	17 (10–29)	0.07
Survivors only (n = 158)	16 (9–24)	17 (12–26)	0.26
Length of ICU stay, d*			
All patients	17 (11–30)	22 (13–39)	0.11
Survivors only	20 (14–33)	25 (14–40)	0.15
Ventilator-free days†			
At 28 d	8 (0–17)	0 (0–12)	0.01
At 60 d	40 (25–49)	31 (0–44)	0.005

Engineered H5N1: A Rare Time for Restraint in Science

Thomas V. Inglesby, MD

Two scientific teams have recently engineered the H5N1 virus to make it readily transmissible between ferrets. Given that ferrets are considered the most reliable animal surrogate for human influenza infection, the newly engineered H5N1 strain is probably transmissible between humans as well. The potential consequences of an engineered human-transmissible H5N1 strain are stunning. Although seasonal flu infects as much as 20% of the world's population—more than 1 billion persons—each year, only a small fraction of those with seasonal flu dies, most often the oldest, youngest, and sickest. If the newly engineered strain were to escape the laboratory (either by design or by accident) and spread as widely as seasonal flu with anywhere near the current confirmed H5N1 human case-fatality rate, it could endanger the lives of hundreds of millions of persons. The possible benefits of this work do not justify taking such risks. As clinicians, we have a stake in this issue with our responsibilities for the diagnosis and treatment of influenza. We embrace the principle of free and open exchange of scientific information, but we also believe in the principle of "first, do no harm." These 2 principles have come into a moment of rare conflict. It seems most reasonable and prudent to request that the involved scientific community and its institutions exercise restraint by restricting dissemination of the experimental results and discontinuing work on the engineered H5N1 strains. If a highly compelling case is made for continued work on this strain despite the risks, the work should be controlled and should merit the greatest scrutiny.

Ann Intern Med. 2012;156:460-462. www.annals.org
For author affiliation, see end of text.
This article was published at www.annals.org on 27 January 2012.

Laboratory Creation of a Highly Transmissible H5N1 Influenza Virus: Balancing Substantial Risks and Real Benefits

Andrew T. Pavia, MD

Controversy erupted when influenza researchers announced that they had created an H5N1 influenza virus that was transmissible between ferrets. The controversy escalated when the National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) recommended that the work be published but recommended significant voluntary redactions. The responses to the NSABB action and to the research itself have been polarized. A readily transmitted H5N1 virus could be extraordinarily lethal; therefore, the risk for accidental release is significant, and deliberate misuse of the data to create a biological weapon is possible. However, the knowledge gained by these and future experiments under appropriate safeguards is likely to allow critical understanding of influenza transmission and virulence. It would be irresponsible to adopt either extreme solution: to prevent and censor the research or to allow unlimited distribution without careful review by an independent group, such as the NSABB.

Ann Intern Med. 2012;156:463-465. www.annals.org
For author affiliation, see end of text.
This article was published at www.annals.org on 27 January 2012.

INT J TUBERC LUNG DIS 16(4):510–515
© 2012 The Union
http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0420
Published online 8 February 2012

Factors associated with patient and health care system delay in the diagnosis of tuberculosis in France

P. Tattevin,* D. Che,† P. Fraisse,‡ C. Gatey,§ C. Guichard,¶ D. Antoine,† M. C. Paty,¶ E. Bouvet§

Résultats (1)

Caractéristiques des 225 patients inclus

- **136 hommes, 89 femmes**
- **Nés en France 45%, à l'étranger 42%**
- **Age moyen 45,5 ans**

Moyenne délai diagnostique 97 j, médiane 68 j [33-111]

- **Délai patient idem délai soignant** (moyenne 47 et 48 j)
- **Plutôt moins bien qu'ailleurs** (revue 2008 : moyenne 72 +/- 28 j)
- **Délai inversement corrélé à niveau d'endémie**

Résultats (2)

Principaux déterminants du délai diagnostique total

1. **Couverture sociale** (OR **0,243** [0,079-0,748])

⇒ risque délai total > 60 j divisé par 4

2. **Nombre de recours** (OR **2,291** [1,409-3,726])

Principaux déterminants du délai patient

Suivi médecin traitant (OR **0,216** [0,077-0,608])

⇒ risque délai patient > 14 j divisé par 5

Principaux déterminants du délai soignants

1. **Premier recours à l'hôpital** (OR **0,153** [0,066-0,354])

⇒ risque délai soignant > 14 j divisé par 7

2. **Antibiothérapie empirique** (OR **4,371** [1,809-10,564])

sans différence selon classe antibiotique

Table 4 Variables associated with total diagnostic delay, patient delay and health system delay, multivariate analysis

Diagnostic delay	OR (95%CI)	*P* value
Total delay > 60 days		
Medical insurance	0.24 (0.08–0.75)	0.014
Previously treated for tuberculosis	0.28 (0.08–1.00)	0.049
Number of health care contacts	2.29 (1.41–3.73)	0.001
Patient delay > 14 days		
Fever at symptom onset	0.42 (0.19–0.92)	0.03
Being followed by a general practitioner	0.22 (0.08–0.61)	0.004
Health system delay > 14 days		
First health care contact in hospital	0.15 (0.07–0.35)	<0.001
Antibiotic treatment	4.37 (1.81–10.56)	0.001
Medical insurance	2.59 (1.08–6.21)	0.034
Asthenia at first health care contact	2.57 (1.01–6.56)	0.048

BMJ

RESEARCH

Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study

Martin H Thornhill, professor of oral medicine,[1] Mark J Dayer, consultant cardiologist,[2] Jamie M Forde, information analyst,[3] G Ralph Corey, Gary Hock professor in global health,[4] Vivian H Chu, assistant professor,[4]

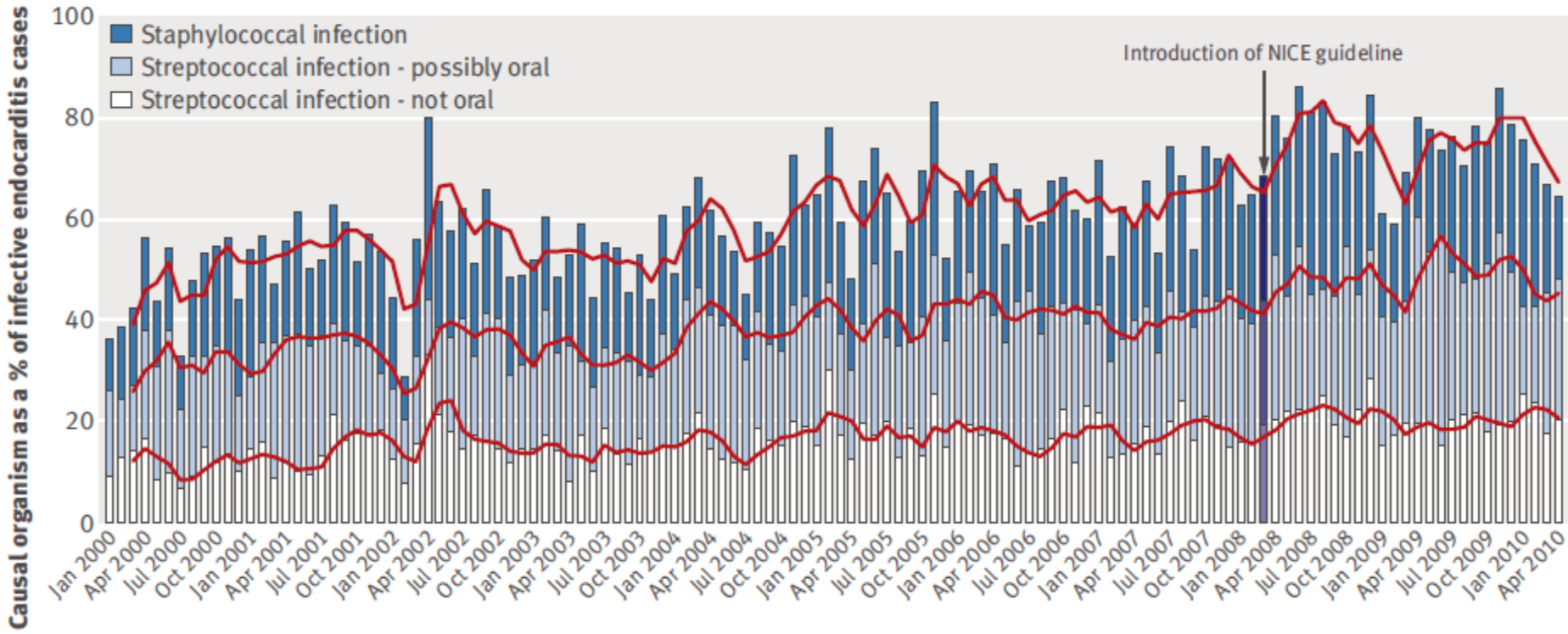


Fig 3 | Proportion of infective endocarditis cases recorded each month with a code for streptococci or staphylococci as cause.

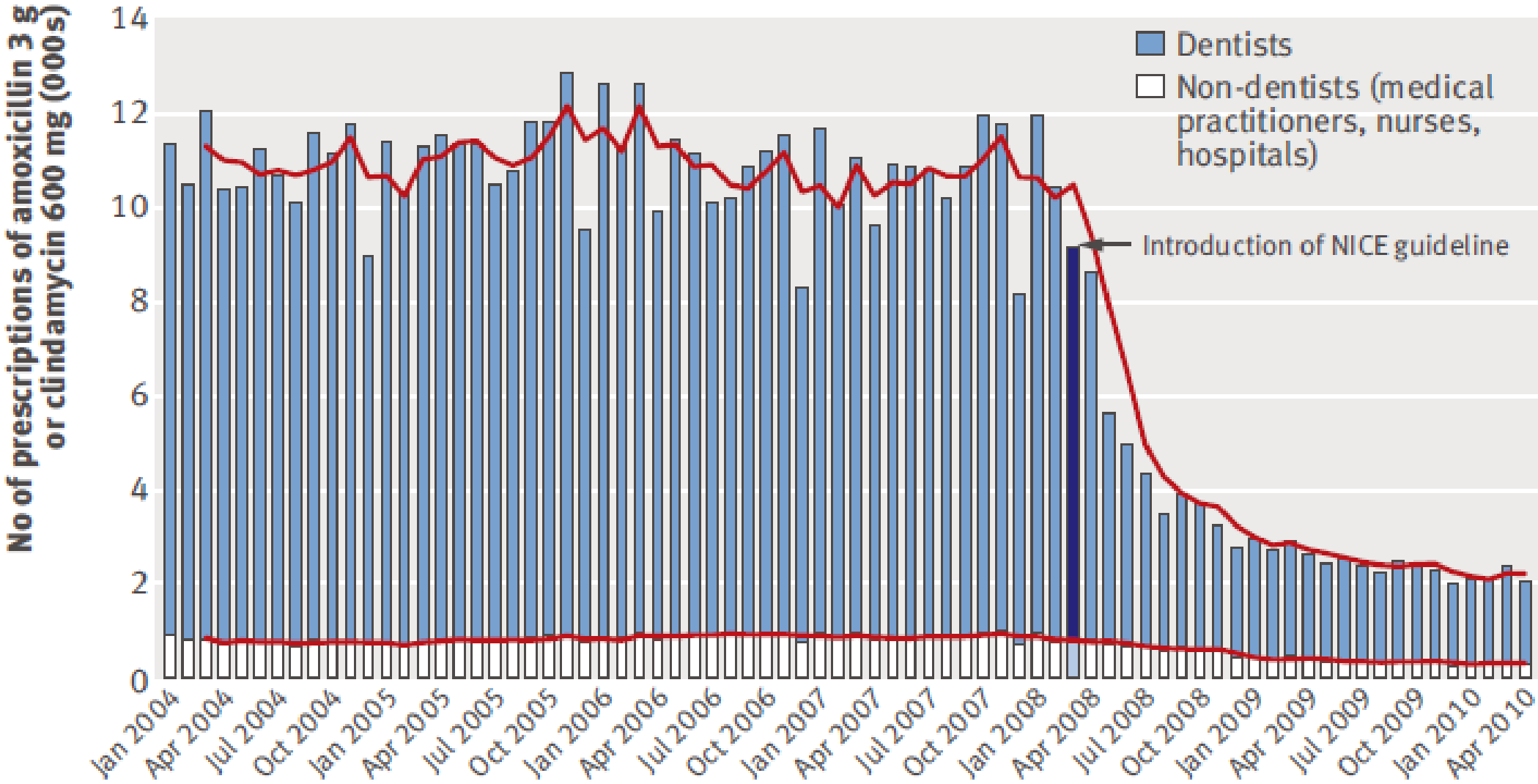
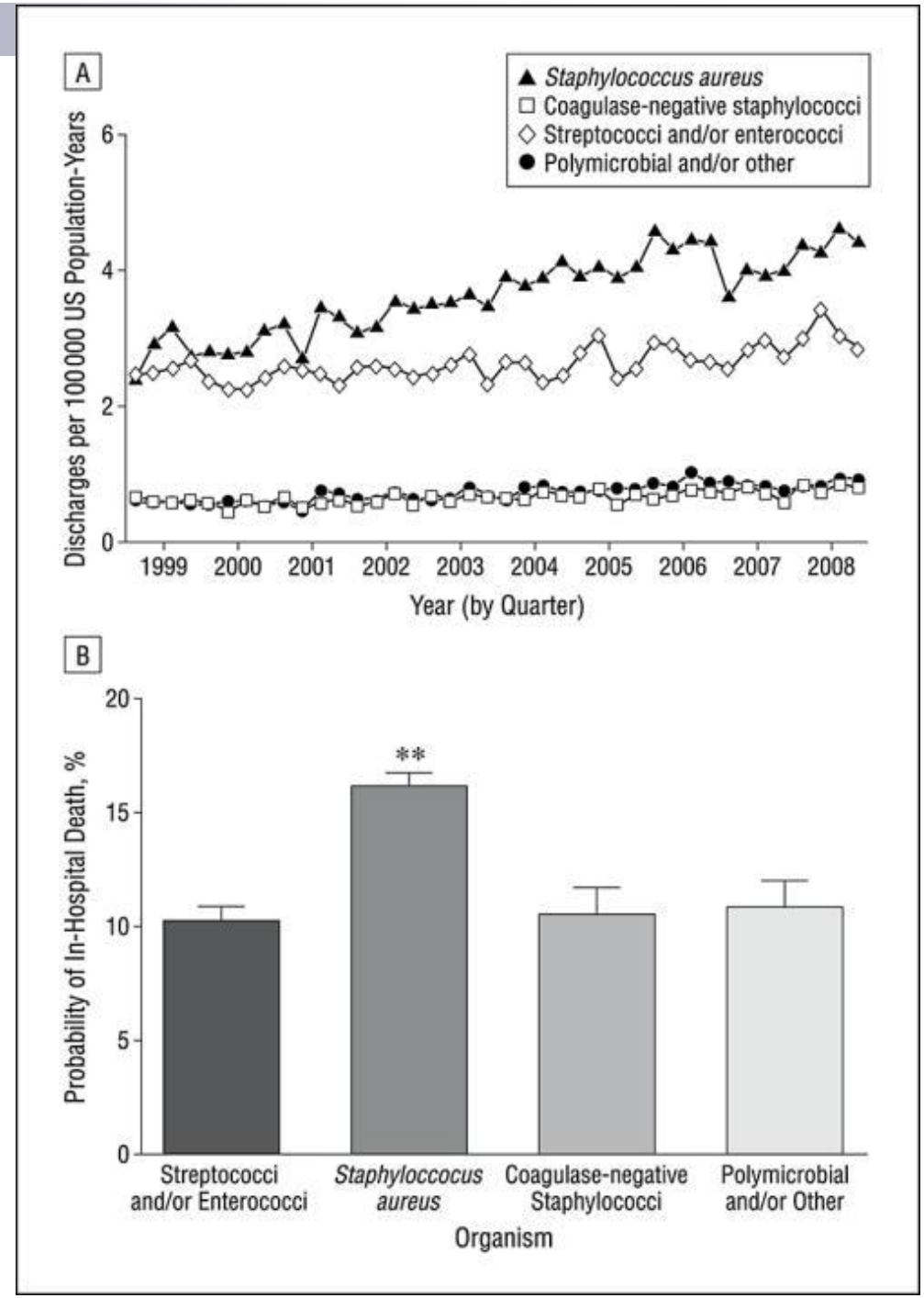


Fig 1 | Total number of prescriptions for antibiotic prophylaxis (amoxicillin 3 g or clindamycin 600 mg) dispensed each month by type of prescriber. Red lines represent moving average

Emergence des endocardites à *Staphylococcus aureus* aux USA

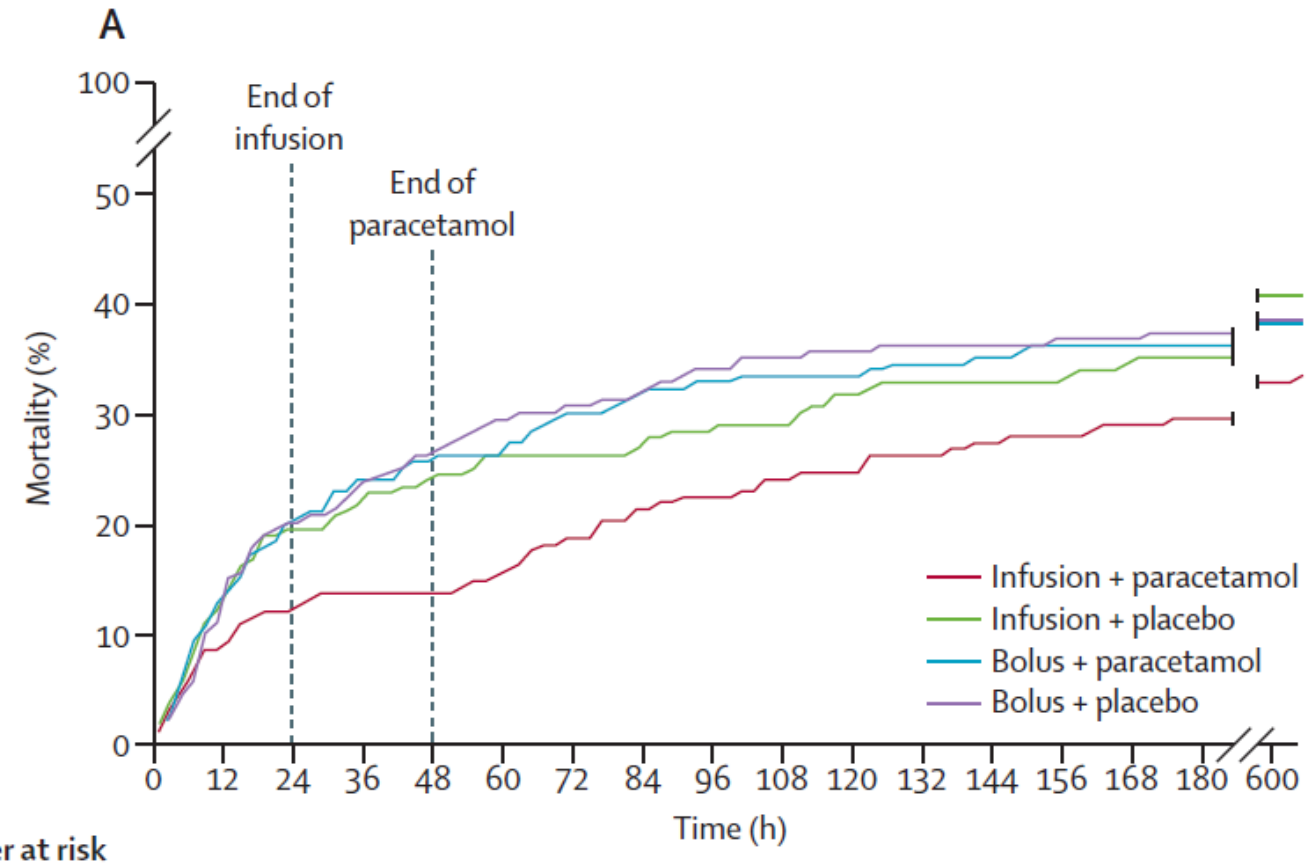
Archives of Internal Medicine 2012



Slow initial β-lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial

Lancet Infect Dis 2011; 11: 613–21

Tuula Pelkonen, Irmeli Roine, Manuel Leite Cruzeiro



Number at risk

Infusion + paracetamol	183	167	160	158	157	154	147	142	140	137	136	133	130	129	124	123	13
Infusion + placebo	180	156	145	140	137	133	132	130	128	127	122	120	120	119	116	115	7
Bolus + paracetamol	180	157	143	137	133	132	126	123	121	120	120	118	114	112	110	110	7
Bolus + placebo	180	157	144	138	133	127	125	123	119	117	116	115	115	114	110	109	3
All	723	637	592	573	560	546	530	518	508	501	494	486	479	474	460	457	30

News

***Campylobacter jejuni* Infections Associated With Sheep Castration in Wyoming, 2011**

(MMWR 60:1654, 2011)—On 29 June 2011, the Wyoming Department of Health was notified of 2 laboratory-confirmed cases of *Campylobacter jejuni* enteritis among persons working at a local sheep ranch. During June, 2 men had reported onset of symptoms compatible with campylobacteriosis. Both patients recovered without sequelae. During June, both patients had participated in a multiday event to castrate and dock tails of 1600 lambs. Both men reported having used their teeth to castrate some of the lambs. Among the 12 persons who participated in the event, the patients are the only 2 known to have used their teeth to castrate lambs.

Merci de votre attention !