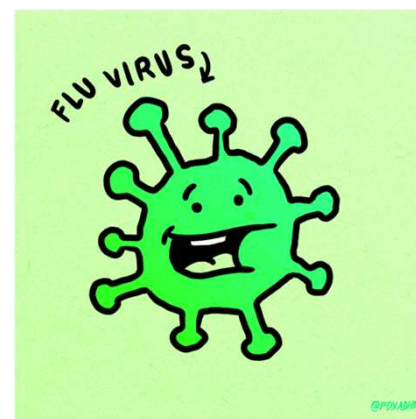


# Best-of Biblio Gericco 2019



# GRIPPE



# A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients

Vaccin trivalent: A(H1N1) A(H3N2) B/Brisbane  
Saison 2016-2017

Transplantés d'organes solide >3 mois post-transplantation  
Exclus: syndrome grippal dans la semaine précédente, infection à CMV, Ig IV dans les 4 semaines

Dose Haute:  
60µg/antigène

Dose standard:  
15µg/antigène

Immunogénicité=>Mesure anticorps anti-hémaglutinine pré-vaccinal et 4 semaines après

CJP:séroconversion pour au moins un antigène ( x4 et > 1/40)  
CJS:Tolérance/ Immunité croisée

→172 greffés depuis 38 mois (77=DS/84=HD)  
→Rein (39%)>Foie(22%)>Poumon (14%)  
>Cœur(13%)>Combinée (11%)

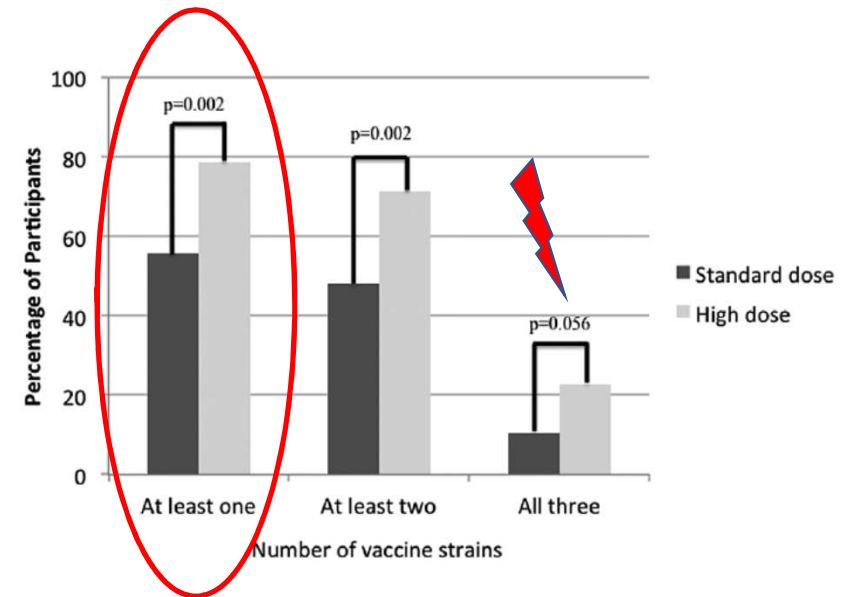


Figure 2. Seroconversion rates to at least 1, at least 2, or all 3 vaccine antigens based on vaccine type.

	Standard Dose (n = 77)	High Dose (n=84)	PValue
Seroconversion (%)			
A/H1N1	16 (20.8)	34 (40.5)	.007
A/H3N2	25 (32.5)	48 (57.1)	.002
B/Brisbane	32 (41.6)	49 (58.3)	.033
★ B/Phuket <sup>a</sup>	11 (14.3)	28 (33.3)	.005

# Intraseason Waning of Influenza Vaccine Effectiveness



**Cas**=Patients vaccinés testés positifs pour la grippe  
**Témoins**=Patients vaccinés testés négatifs pour la grippe  
**Facteur indépendant « Exposition »**= délai depuis vaccination

7 saisons consécutives:  
2010-2011=>2016-2017

Registre de la Kaiser  
Permanent Northern  
California

49 272 vaccinations  
(44 959 patients)

Dont test positifs:  
13% A 3% B 8% VRS

- Conclusion des auteurs: Diminution de la protection vaccinale au cours d'une saison grippale=>Discuter le timing de la vaccination.
- Interêt d'une revaccination si épidémie tardive ou prolongée : immunodéprimé?
- Immunogénicité de la deuxième dose?

Délai depuis vaccination (jours)	Tout virus confondu OR (IC95%)
14-41	référence
42-69	<b>1,32</b> (1,11-1,55)
70 -97	<b>1,56</b> (1,33-1,82)
98-125	<b>1,78</b> (1,52-2,09)
126-153	<b>1,91</b> (1,61-2,26)
≥ 154	<b>2,06</b> (1,69-2,51)

Continuous; scaled as #days/28 (model includes all covariables)

Per 28 days

**1.16 (1.13,1.20)**



# Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents

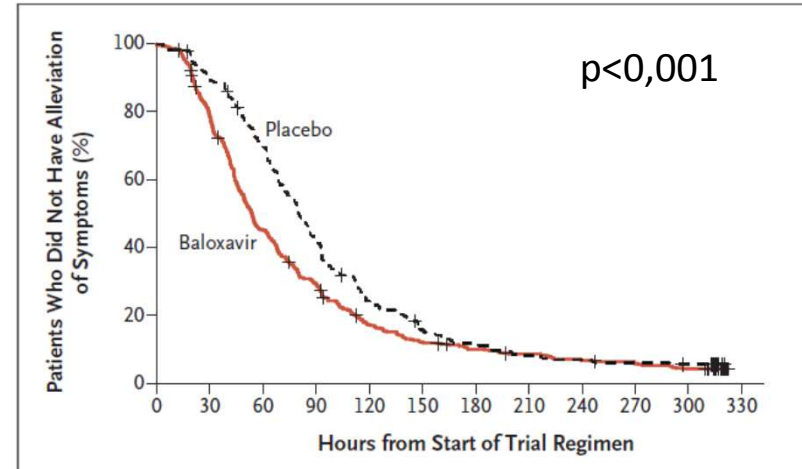
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
ГОДНИКЪТ НА МЕДИЦИНАТА

	Essai phase 3
Doses	40mg (<80kg)/ 80mg (>80kg)
Versus	Placebo Oseltamivir 75mg x 2/j
Population	12-64 ans, grippe non compliquée
Sujets inclus analyse	1064 (baloxavir=456/ Placebo=231/ oseltamivir=377)
Virus	A(H3N2) 84 à 88% selon groupe

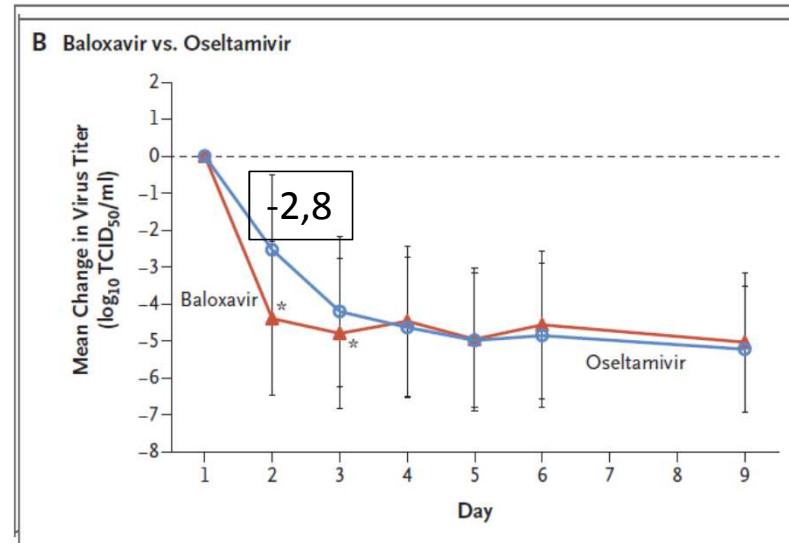
9,7% de virus avec mutation I38T/F à J5 post-traitement chez n=370 patients sous baloxavir



Efficacité clinique = oseltamivir  
 Efficacité virologique > oseltamivir → réduction risque de transmission?  
 Barrière génétique faible → rebond virologique  
 Interet d'une association à un anti-neuraminidase?



Effet plus marqué si prise dans les 24h post-début des symptômes



# Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a propensity score matching study

*Intensive Care Med (2018) 44:1470–1482*



Cohorte prospective multicentrique (148 services): Grippe avérée (PCR) admises en Réanimation entre 2009 et 2014  
 Exclusion: corticoïde pour autre cause qu'une grippe grave

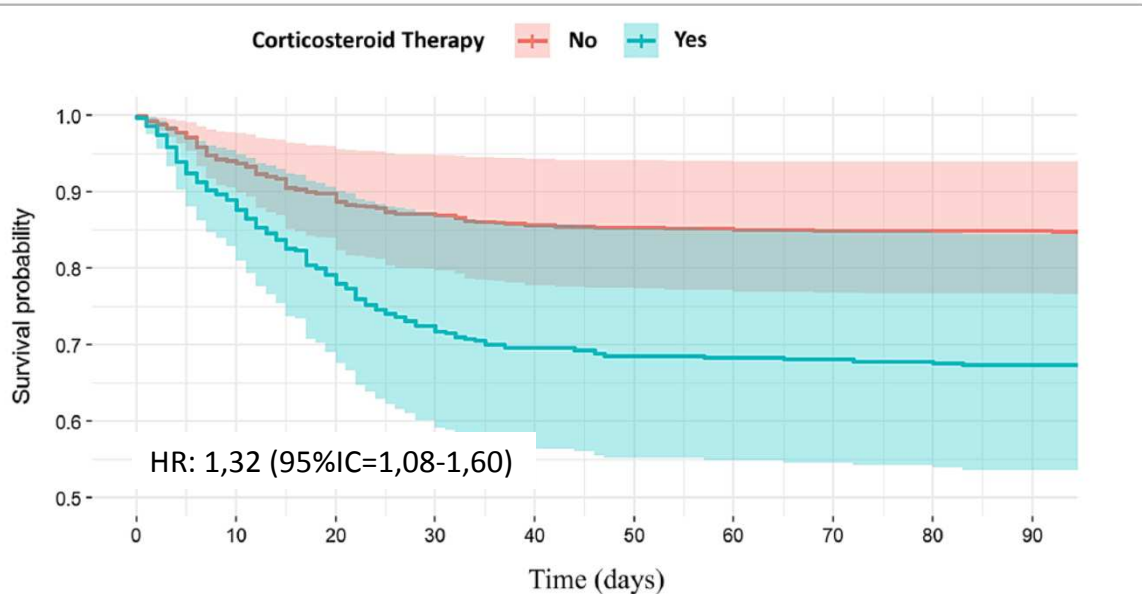
1846 patients inclus dans l'analyse

n=604 corticoïde

n=1242 pas de corticoïde

**Table 2 Multivariate analysis for factors associated with corticosteroid therapy**

Variable	OR	95% CI	p value
APACHE II score	1.002	0.98–1.01	0.79
Asthma	2.38	1.68–3.38	0.001
COPD	2.10	1.63–2.71	0.001
Hematological disease	2.51	1.72–3.68	0.001
Mechanical ventilation	1.78	1.35–2.35	0.001
Obesity	1.16	0.93–1.40	0.16



**Echantillon grande taille**  
**Méthodologie satisfaisante**  
**→ Grippe grave et corticoïde=**





# INFECTION FONGIQUE



# Prosthetic Valve *Candida* spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis—The ESCAPE Study

Etude rétrospective multicentrique (France et Espagne)  
Population: Patient avec endocardite à *Candida* sp sur valve prothétique entre 2005 et 2012

46 cas

Durée médiane de suivi=9mois

Characteristic or Outcome	Patients, No. (%) <sup>a</sup>		PValue
	Operated On (n = 19)	Not Operated On (n = 27)	
<b>Patient characteristics</b>			
Alive at 2 mo	15 (79)	17 (68) <sup>b</sup>	NS
Alive at end of follow-up <sup>c</sup>	9 (50)	8 (32)	NS

Characteristic or Outcome	Patients, No. (%) <sup>a</sup>		PValue
	Dead by 6 mo (n = 16)	Alive at 6 mo (n = 27)	
<b>Antifungal treatment</b>			
Echinocandin based	7 (44)	3 (11)	.02
LamB based	1(6)	7(26)	
LamB based plus 5FC	1 (6)	9 (33)	
LamB based plus echinocandin based	2 (13)	1 (4)	
Other	5 (31)	7 (26)	
"Induction" treatment duration, median (IQR), d	23 (8–41)	43 (37–90)	.003

Traitement par amphotéricine B liposomale indépendamment associé à une survie accrue à 6 mois (OR= 13.52, 95% CI, 1.03–838.10).



# Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

Essai de non infériorité randomisé, double aveugle, multicentrique, international: 1 hémoc + signe d'infection ou biopsie positive dans les 4 jours avant randomisation

Isavuconazole 200mg IV x 3/j pdt 2 jour puis 200mg/j IV

Caspofungine 70mg/j IV J1 puis 50 ou 70mg/j selon poids

Isavuconazole Possibilité de relai per os à J10 Voriconazole  
Durée minimale de ttt: 14j après négativation des hémocs

CJP: Réponse globale a la fin du traitement IV (succès ou échec)

mITT Population	Isavuconazole (n = 199)	Caspofungin (n=201)	Adjusted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Study drug exposure			
Total duration in days, median (min-max)	15 (1-57)	16 (1-59)	
IV duration in days, median (min-max)	11 (1-56)	12 (1-56)	
Patients who switched to oral, n (%)	69 (35)	80 (40)	
Oral duration in days, median (min-max)	8 (1-47)	8 (1-45)	

# Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

mITT Population	Isavuconazole (n = 199)	Caspofungin (n=201)	Adjusted Difference <sup>a</sup> (95% CI)
Response rates, n (%)			
Overall response at EOIVT	120 (60.3)	143 (71.1)	-10.8 (-19.9, -1.8)
All-cause mortality, n (%)			
Day 14	29 (14.6)	25 (12.4)	2.5 (-3.8, 8.9)
Day 56	61 (30.7)	60 (29.9)	1.4 (-7.1, 10.0)

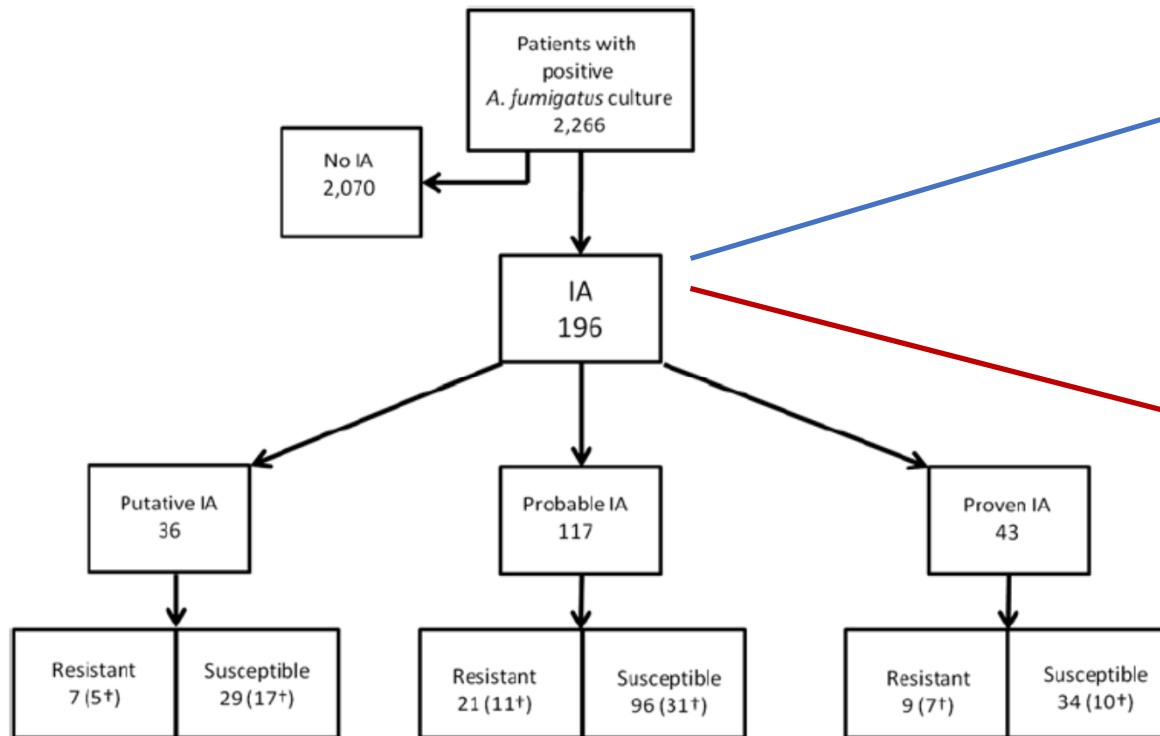
**Marge de non infériorité= 15% → Isavuconazole n'atteint pas la non-infériorité à la caspofungine**

# Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study

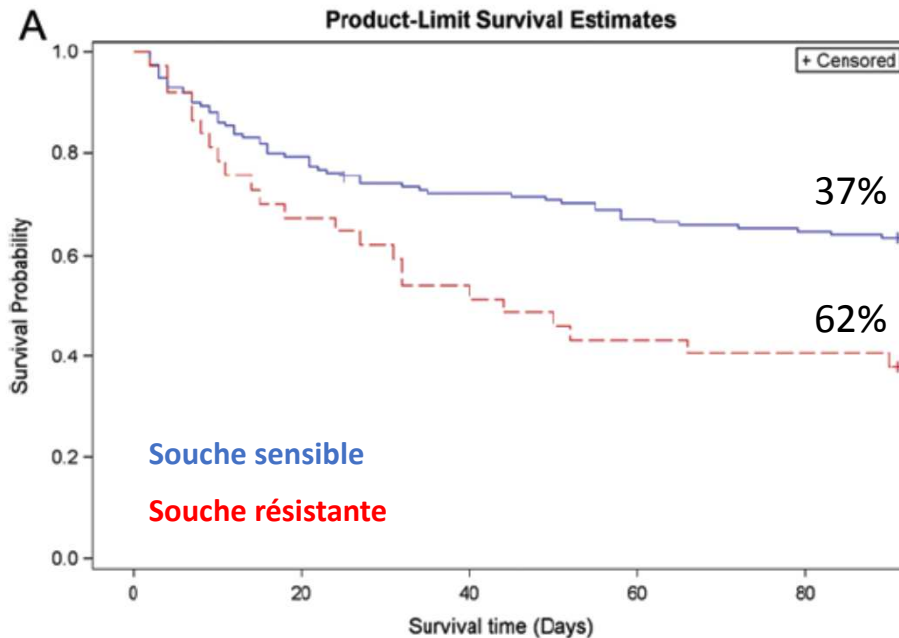
Aspergillose invasive documentée entre 2011 et 2015  
Résistance au voriconazole: CMI >2mg/l +/- mutation gène codant Cyp51A(PCR)

10% avec prophylaxie azolés  
53% d'hémopathie maligne  
12% TOS  
30% patients en réa/usc

19% de souche résistante au voriconazole (10 à 31% selon les centres)



# Voriconazole Resistance and Mortality in Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study



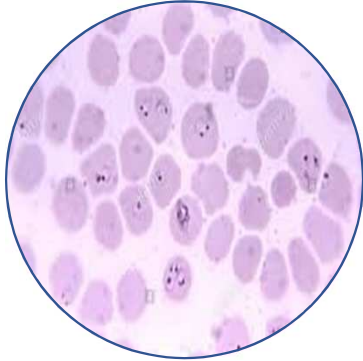
Durée médiane jusqu'à switch vers traitement approprié=10jours [1-39]



- **Surmortalité à J90 de 25% pour les patients infectés par souche résistante aux voriconazole**
- **Donnée à intégrée dans notre pratique**
- **Connaissance épidémio locale de résistance aux azolés >10% → association vorico/L-ampB**
- **Méthode de détection rapide des résistances**



# MEDECINE TROPICALE





# Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas

Cohorte prospective: évaluation du devenir des grossesses chez des femmes vivant dans les DFA avec une infection symptomatique et virologiquement documentée à ZIKV. Inclusion de MARS à NOVEMBRE 2016

### Définition de cas:

- Grossesse
- ≥ 1 symptômes parmi: exanthème prurigineux/ fièvre/ hyperhémie conjonctivale/ arthralgie-myalgie
- PCR positive (sang et/ou urine)

Suivi mensuel clinique et échographique. IRM si anomalie échographique

Table 4. Birth Outcomes and Abnormalities Observed in the Fetuses and Infants.\*

Variable	Time of ZIKV Infection			
	First Trimester (N=189)	Second Trimester (N=252)	Third Trimester (N=114)	Total (N=555)
	<i>no. of fetuses or infants (%)</i>			
<b>Abnormalities observed</b>				
Neurologic or ocular birth defects‡	24 (12.7)	9 (3.6)§	6 (5.3)	39 (7.0)
Microcephaly¶	19 (10.1)	8 (3.2)	5 (4.4)	32 (5.8)
Severe	7 (3.7)	2 (0.8)	0	9 (1.6)
Moderate: disproportionate	4 (2.1)	2 (0.8)	3 (2.6)	9 (1.6)
Moderate: proportionate	8 (4.2)	4 (1.6)	2 (1.8)	14 (2.5)

p=0,001

IC95%=5,0-9,5

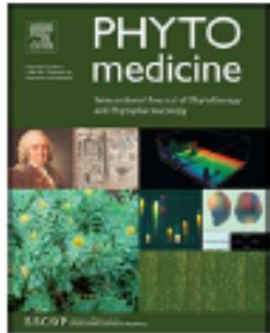
*Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions vs. artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating *Plasmodium falciparum* malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial

Effect of *Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions on schistosomiasis in a large clinical trial

Comment on "Effect of *Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions on schistosomiasis in a large clinical trial"

Xavier Argemi , Yves Hansmann , Jean Gaudart , André Gillibert , Eric Caumes , Stéphane Jaureguiberry , Nicolas Meyer

Réponse en cours  
concernant l'utilisation  
dans le paludisme





# TUBERCULOSE







# Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

Essai ouvert prospectif randomisé multicentrique (9 pays) → Octobre 2009 à Décembre 2014

> 18 ans avec IDR ou quantiféron positif + FdR de réactivation (VIH, anti-TNF, contagé, virage IDR, diabète, immigration en provenance d'un pays à forte endémie tuberculeuse)

CJP: Survenue d'une tuberculose maladie dans les 28 mois suivant la randomisation  
CJS: effets indésirables (évènement survenue durant les 146 premiers jours)

Isoniazide 5mg/kg/j  
(max 300mg) +/- vit B6  
Pendant 9 mois

n=3416

Rifampicine 10mg/kg/j  
pendant 4 mois

n=3443

Pas de différences entre les groupes sur les caractéristiques clinique et démographiques

70% de contagé dans chaque groupe

Significativement plus de traitement complet dans le groupe rifampicine vs isoniazide



## Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

**Table 3. Primary End Point of Occurrence of Active Tuberculosis among All Participants.\***

Variable	Isoniazid	Rifampin	Rate Difference (95% CI)	P Value
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>				
No. of participants	3416	3443	—	—
Completed 28 mo of follow-up — no. (%)	3138 (91.9)	3178 (92.3)	0.4 (−0.9 to 1.7)	0.57
Total person-yr of follow-up	7652	7732	—	—
No. of confirmed or clinically diagnosed cases of active tuberculosis†	9	8	—	—
Microbiologically confirmed active tuberculosis	4	4	—	—
Clinically diagnosed tuberculosis‡	5	4	—	—
No. of cases of active tuberculosis per 100 person-yr (95% CI)				
Confirmed cases	0.05 (0.02 to 0.14)	0.05 (0.02 to 0.14)	<0.01 (−0.14 to 0.16)	0.76
Confirmed or clinically diagnosed cases	0.11 (0.05 to 0.21)	0.10 (0.05 to 0.21)	<0.01 (−0.23 to 0.22)	0.98

4/8 tuberculose microbiologiquement confirmée: 1 résistance INH et 1 résistance à rifampicine



# Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

**Table 5. Adverse Events in the Phase 3 Trial (Safety Population).\***

Variable	Isoniazid (N=2809)	Rifampin (N=2887)	Risk Difference (95% CI) <i>percentage points</i>	P Value
Total no. of events reviewed by data and safety monitoring board (%)	162 (5.8)	80 (2.8)	-3.0 (-4.1 to -2.0)	<0.001
Trial drug stopped permanently for grade 3–5 event that occurred during first 146 days after randomization — no. of patients (%)‡‡				
Any event, regardless of whether it was judged to be related to trial drug	73 (2.6)	43 (1.5)	-1.1 (-1.9 to -0.4)	0.003
Any event judged as being possibly or probably related to the trial drug	51 (1.8)	24 (0.8)	-1.0 (-1.6 to -0.4)	0.001
Grade 3 or 4 hepatotoxic event	41 (1.5)	8 (0.3)	-1.2 (-1.7 to -0.7)	<0.001



**Efficacité de la rifampicine en monothérapie → 70% de contagé: extrapolation à l'immunodéprimé difficile**  
**Meilleure tolérance de la rifampicine → essai ouvert**  
**Peu de résistance → Mais risque théorique persistant...**



## A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Tuberculose pulmonaire documentée avec résistance à la rifampicine

Exclusion: patient infecté par souche de M.tuberculosis résistante ttt IV 2<sup>ème</sup> ligne et/ou Fluoroquinolones

CJP: Evolution favorable à 132 semaines

CJS: Délai jusqu'à négativation des examen direct et culture

Schéma court 40 semaines (9 à 11 mois)

-Moxifloxacine  
-Clofazimine  
-Ethambutol  
-Pyrazinamide

4 mois

+

-Kanamycine  
-Isoniazid  
-Prothionamide

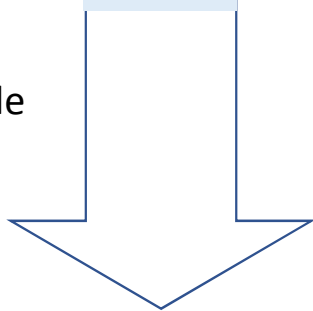
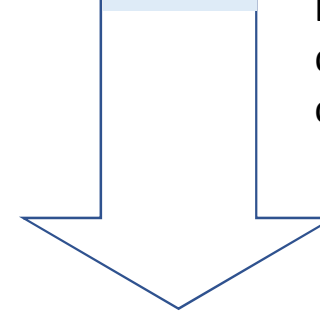


Schéma long 20 mois

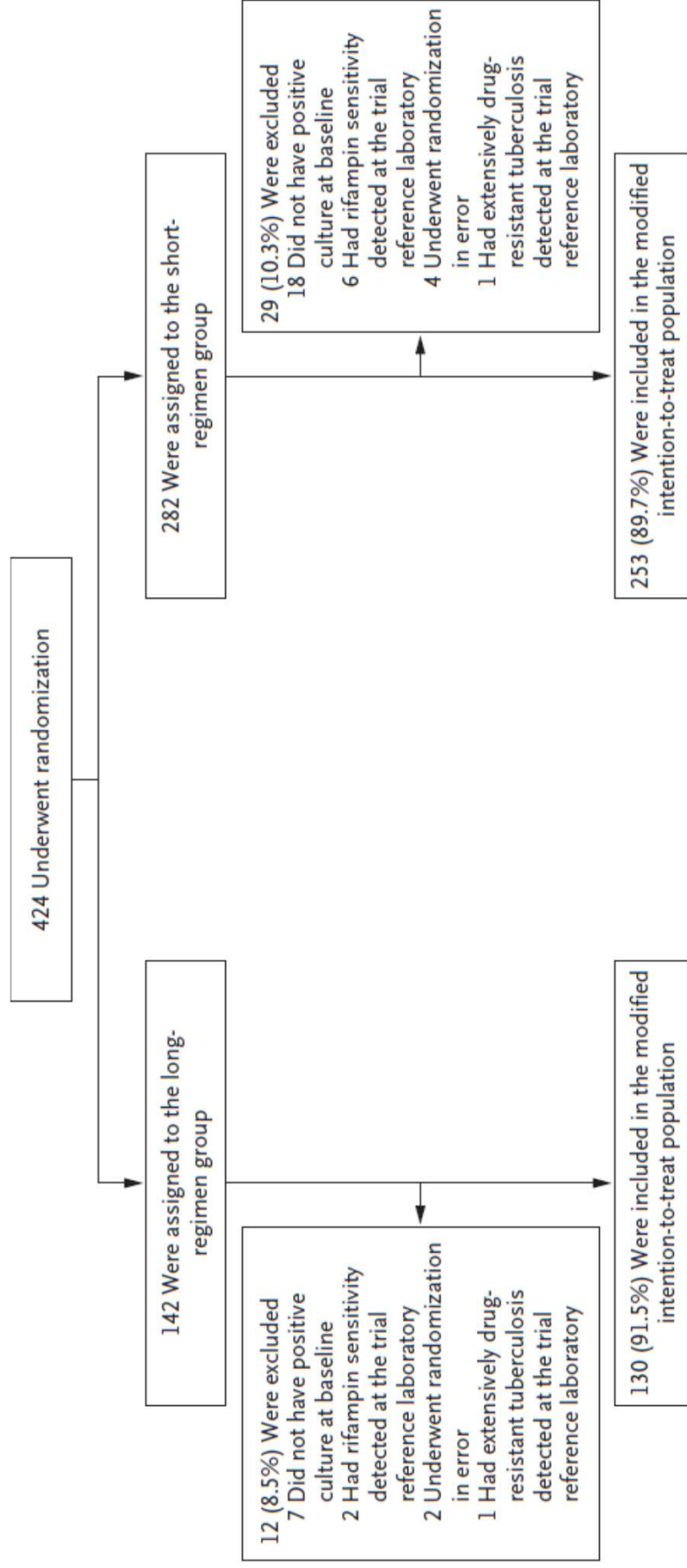
8 mois

Protocole  
recommandé par  
l'OMS(2011)  
différent pour  
chaque pays





# A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis





## A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

**Marge de non infériorité = 10%**

**→ Différence 1 % [IC95% -7,5 à 9,5 ]**

**→ Traitement court non inférieur au traitement long**

Variable

Modified Intention-to-Treat Population

Outcome	Long	Court
Attained favorable status — no. (%) <sup>†</sup>	99 (79.8)	193 (78.8)

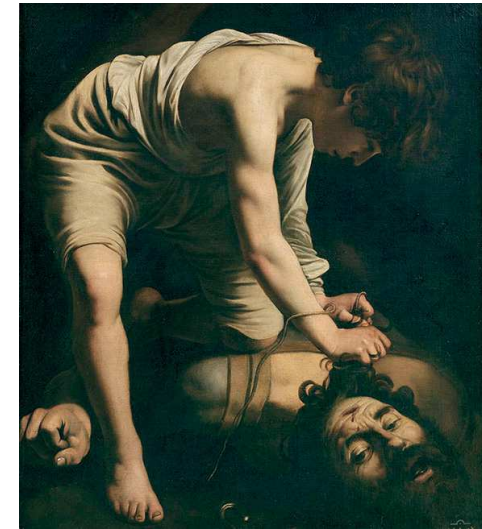
Outcome	Long Regimen (N=141)	Short Regimen (N=282)	Total (N=423)
Grade 3 to 5 adverse event — no. (%)	64 (45.4)	136 (48.2)	200 (47.3)
Serious adverse event — no. (%)	53 (37.6)	91 (32.3)	144 (34.0)
Death — no. (%)	9 (6.4)	24 (8.5)	33 (7.8)
Related to tuberculosis	2	7	9
Related to tuberculosis treatment	1	1	2

ARCHEO-ANTHROPOLOGIE  
INFECTIEUSE



# Did Caravaggio die of *Staphylococcus aureus* sepsis?

Michaelangelo Merisi  
(1571-1610)  
Condamné à mort à Rome  
Dernière bagarre pour la route  
Va à Porto Ercole (Toscane)  
Hospitalisé à l'hôpital local  
avec signe de sepsis=> DECES



Vol 18 November 2018

Cimetière de Porto-Ercole -  
squelette d'homme d'1m65  
entre 35 et 40 ans



9 squelettes

Test au Carbone14

1 seul daté du  
début du VIIème  
siècle

+

Taux élevé de  
plomb dans les os



Comparaison ADN avec  
homme de la famille  
Merisi:  
11 /17 marqueurs micro-  
satellite du chromosome  
Y identiques



Découverte ADN de *S.aureus* dans  
l'analyse des dents et des os dont un  
avec aspect d'ostéo-myélite.