

# Traitement des IOAc à Gram-négatif multirésistants : quelles options ?

**Pr. Tristan Ferry**  
*[tristan.ferry@univ-lyon1.fr](mailto:tristan.ferry@univ-lyon1.fr)*

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon  
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie, CIRI, Inserm U1111, CNRS  
UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne  
de Référence des IOA complexes



# Bien distinguer chez les Bacilles à Gram négatifs



## Entérobactéries

### 4 groupes

*E. coli*

*P. mirabilis*

*K. pneumoniae*

*C. koseri*

*C. freundii*

*E. aerogenes*

*E. cloacae*

## BGN non fermentants

*P. aeruginosa*

*A. baumannii*

*S. maltophilia*

Epidémiologie particulière avec les BLSE  
Béta-lactamase à spectre étendue  
Résistance aux céphalosporines + autres

# Cas clinique n° 1



## **Mr D. 72 ans**

AVP en 1976 avec fracture fémorale droite

1<sup>ère</sup> PTG droite 2011

Changements itératifs en 2 temps (3<sup>ème</sup> prothèse)  
pour infection récidivante à streptocoque

Repose le 26/02/2014

Cultures stériles



## Mr D. 72 ans

AVP en 1976 avec fracture fémorale droite

1<sup>ère</sup> PTG droite 2011

Changements itératifs en 2 temps (3<sup>ème</sup> prothèse)  
pour infection récidivante à streptocoque

Repose le 26/02/2014

Cultures stériles

Reprise chirurgicale (M+1) pour écoulement  
purulent : tous les pv + à ***K. oxytoca* (BLSE)**

Ampicilline R

Amoxicilline + Ac.Clavulanique R

Ticarcilline R

**Pipéracilline + Tazobactam S**

Céfalotine R

**Céfoxitine S**

Céfotaxime R

Ceftazidime R

**Imipénème S**

**Ertapénème S**

Ofloxacine S

**Ciprofloxacine S**

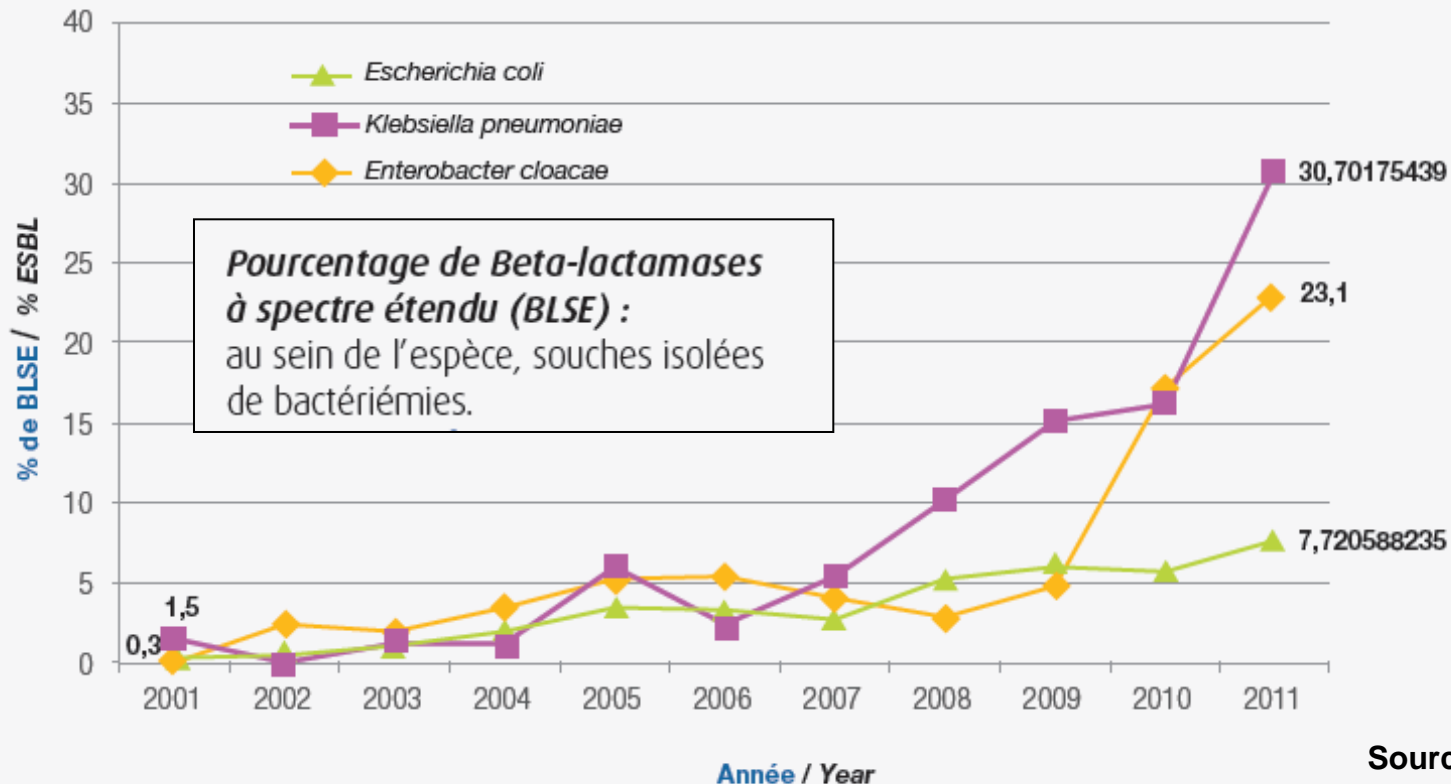
Acide Nalidixique S

Cotrimoxazole R

**Ok pour une FQ,  
mais quelle bêta-lactamine?**

**Ciprofloxacine  
Imipénème**

# L' épidémiologie de la résistance des entérobactéries change...



1687 patients dans la base de données  
30 patients avec une IOA à entérobactérie BLSE (2%)  
Dont 24 étaient des infections polymicrobiennes



## Aspect à M+2





## Aspect à M+2



Lavage itératif  
Cultures stériles....  
Picline inflammatoire...  
Le patient refuse une nouvelle VVC...  
Veut retourner au domicile...

**Poursuite Ciprofloxacine + Imipénème ?**

**Autre alternative ?**

**Quelle durée ?**



# Ertapénème (Invanz®)

- **Large spectre**

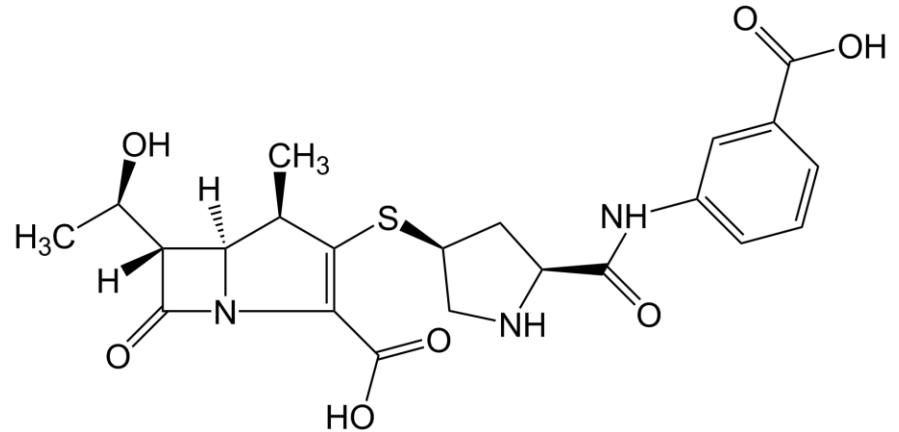
- Gram-positifs

- Pneumocoques
- Staphylocoques
- Streptocoques
- **Inactif sur les entérocoques**

- Gram négatifs

- *Haemophilus influenzae*
- **Entérobactéries**
  - **y compris BLSE (vérifier la CMI)**
  - **y compris** céphalosporinase déréprimée
- **Inactifs sur :**
  - *P. aeruginosa*
  - *Acinetobacter spp.*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*

- Anaérobies



**AMM**

**1 g/j par voie IV**

Infections intra-abdominales.

Pneumonies communautaires.

Infections gynécologiques aiguës.

Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique

**HORS  
AMM**

**HORS  
AMM**

# Prescription « hors AMM »

- S'assurer de l'absence d'alternatives
- Connaître les éléments de la littérature permettant de justifier chaque choix
  - Molécule
  - Voie d'administration
  - Dose
  - Interactions médicamenteuses
- Informer le patient
- Exposition à des effets indésirables attendus et non attendus

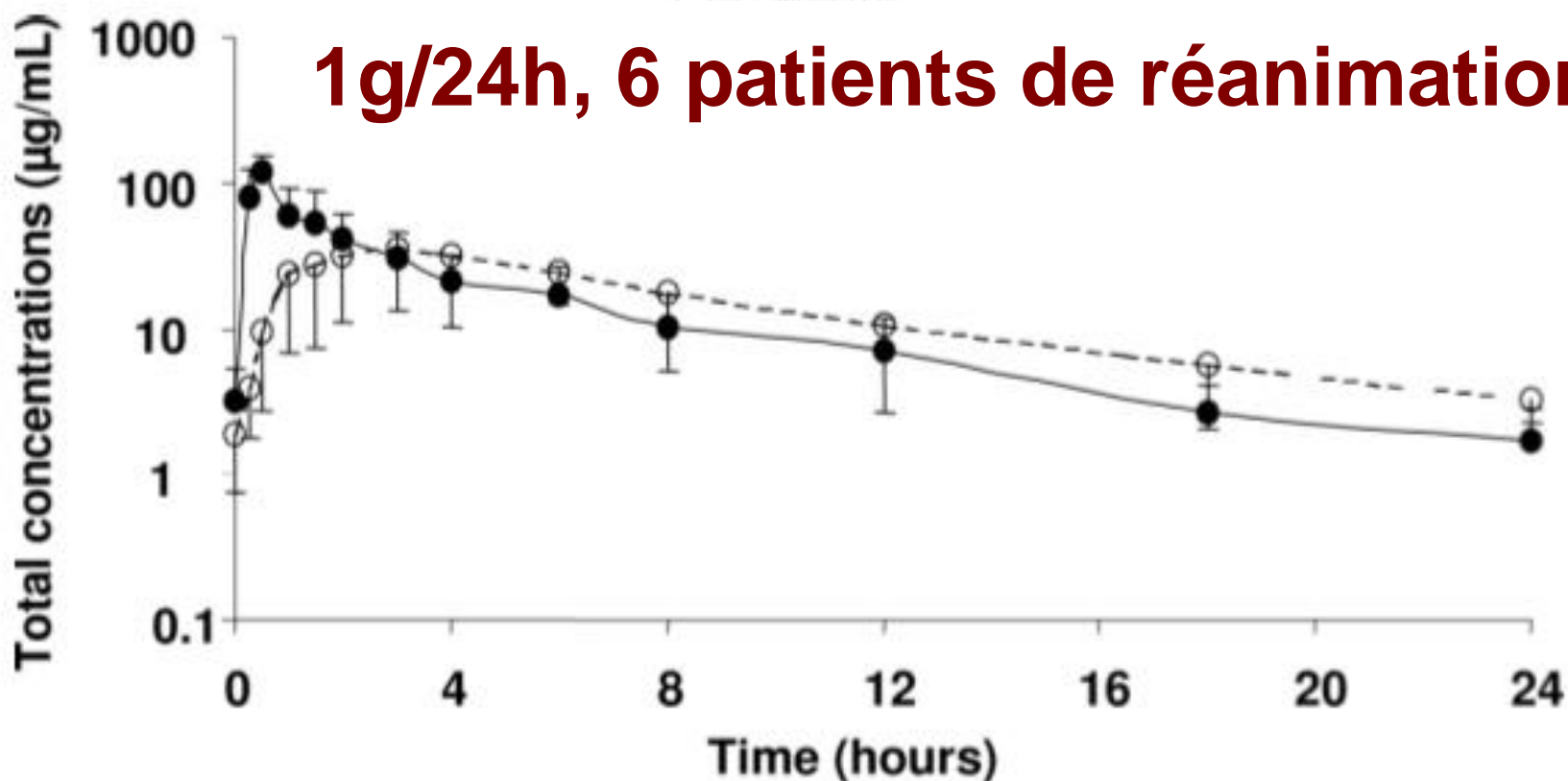
**HORS  
AMM**

**HORS  
AMM**

## Pharmacokinetics of Ertapenem following Intravenous and Subcutaneous Infusions in Patients<sup>∇</sup>

Denis Frasca,<sup>1,3</sup> Sandrine Marchand,<sup>1,2,3</sup> Franck Petitpas,<sup>1,3</sup> Claire Dahyot-Fizelier,<sup>1,2,3</sup>  
William Couet,<sup>1,2,3\*</sup> and Olivier Mimoz<sup>1,2,3</sup>

*INSERM, ERI-23, Pôle Biologie Santé, 40 Avenue du Recteur Pineau, Poitiers, France<sup>1</sup>; Université de Poitiers, UFR Médecine-Pharmacie, 6 Rue de la Milétrie, Poitiers, France<sup>2</sup>; and CHU Poitiers, 2 Rue de la Milétrie, Poitiers, France<sup>3</sup>*

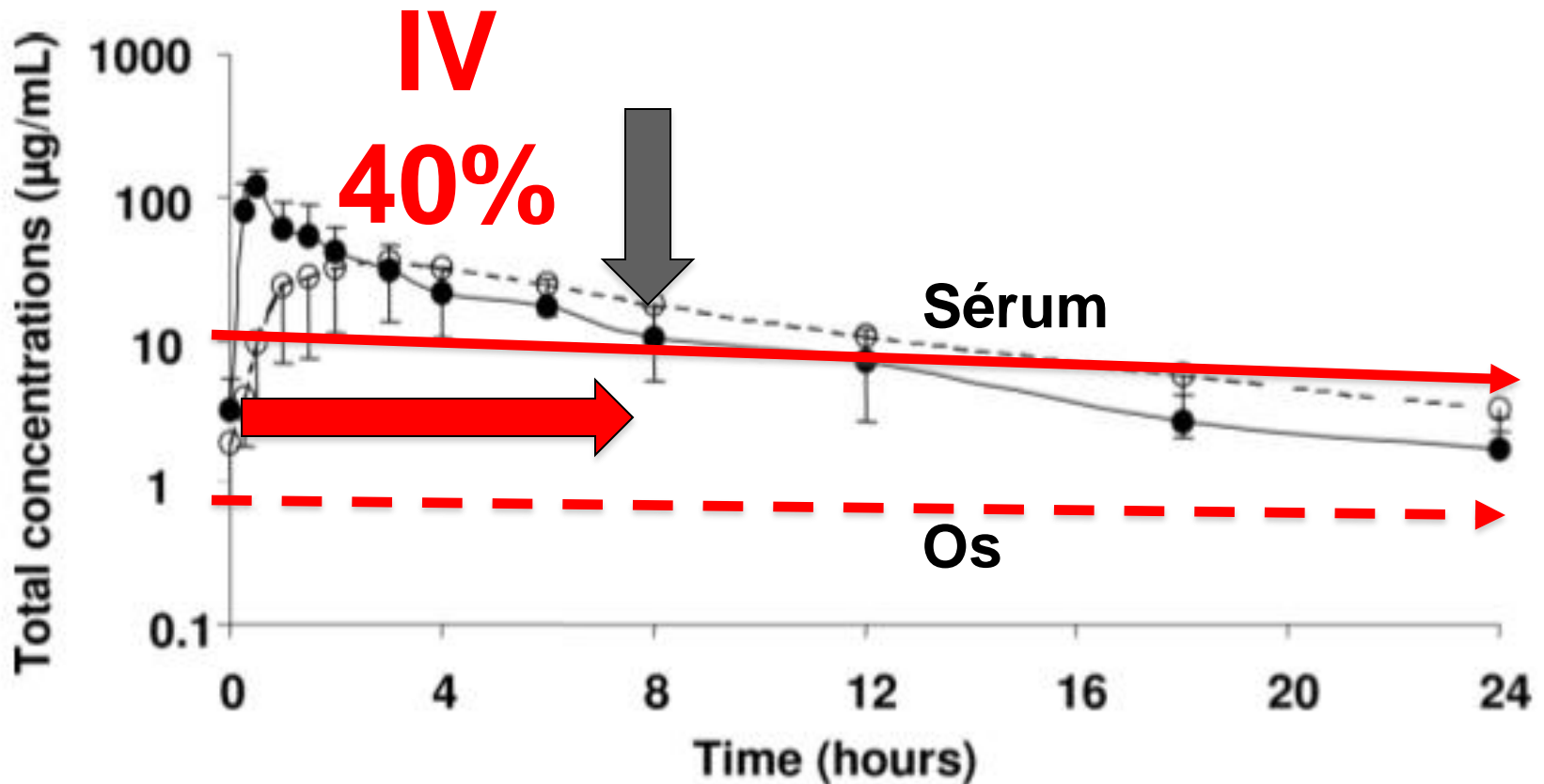


# Diffusion of ertapenem into bone and synovial tissues

E. Boselli<sup>1\*</sup>, D. Breilh<sup>2</sup>, S. Djabarouti<sup>2</sup>, J. C. Bel<sup>1</sup>, M. C. Saux<sup>2</sup> and B. Allaouchiche<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Édouard Herriot, Lyon, France;*

<sup>2</sup>*Clinical Pharmacokinetics Laboratory, Haut-Lévêque Hospital, Pessac, France*



HORS  
AMM

# Ertapénème (Invanz®) et IOA

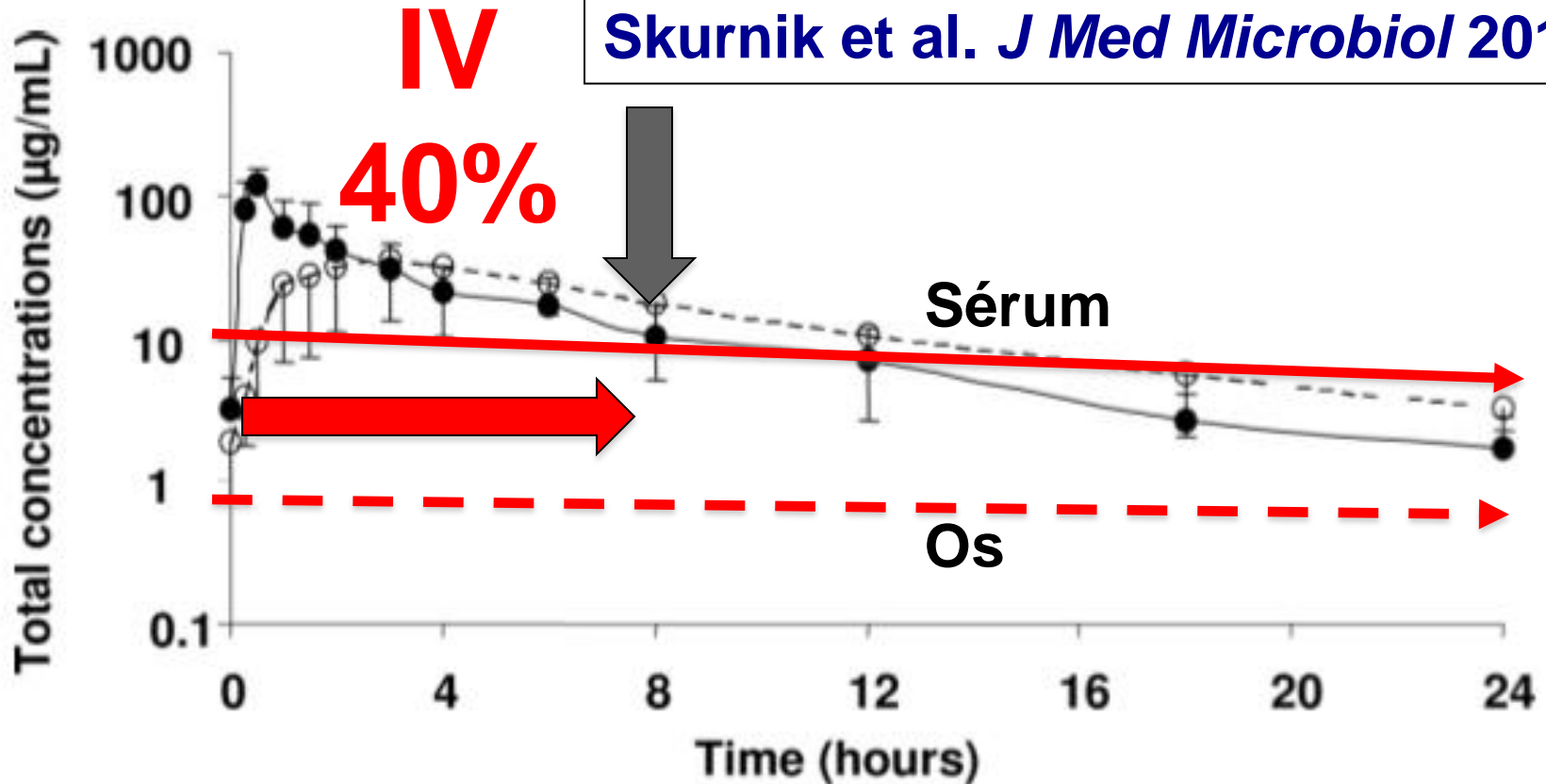
HORS  
AMM

**Echecs !**

Lee et al. *Int J Infect Dis* 2010

Elliott et al. *Clin Infect Dis* 2006

Skurnik et al. *J Med Microbiol* 2010



**HORS  
AMM**

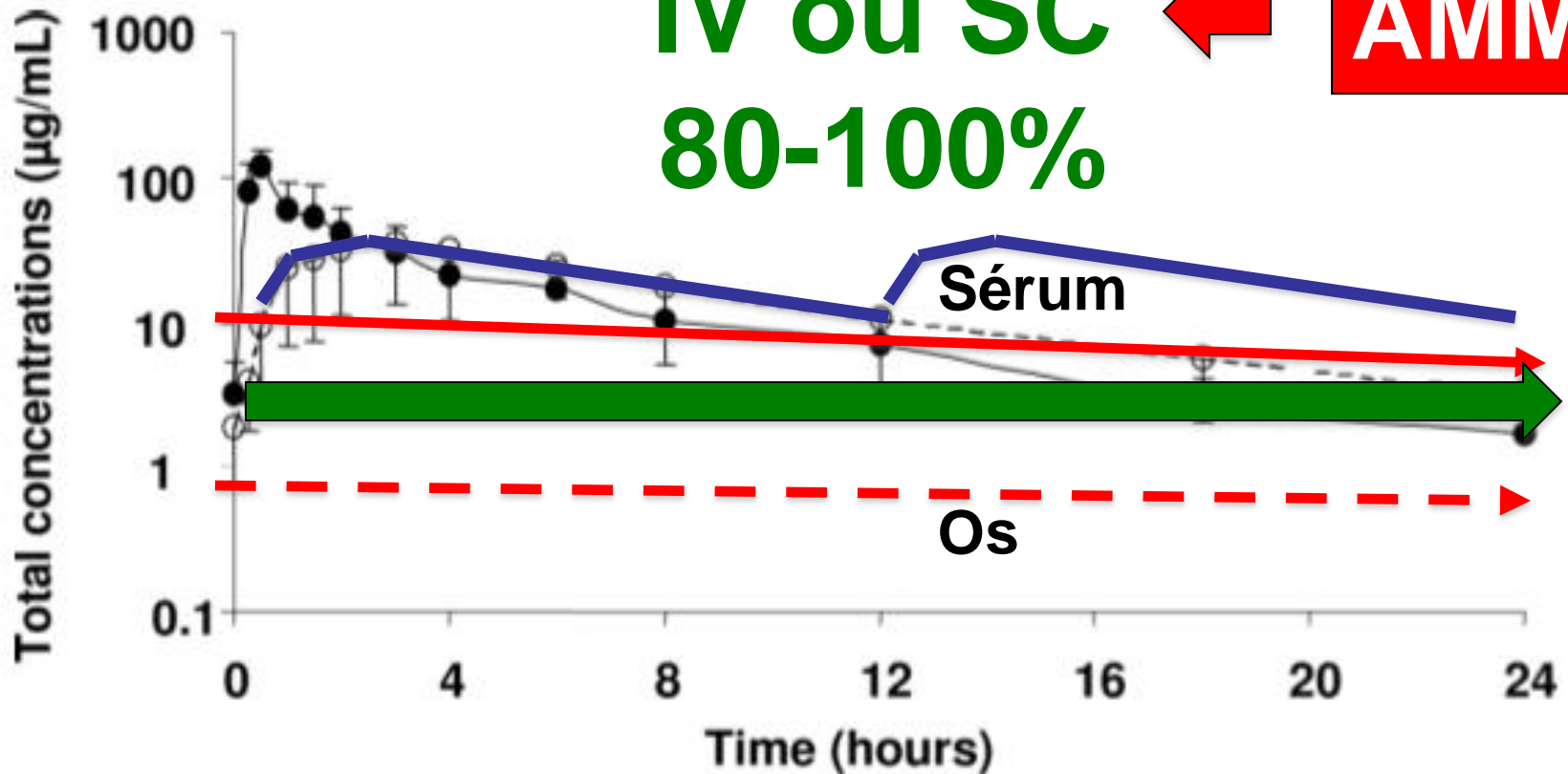
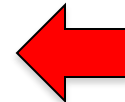
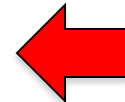
# Ertapénème (Invanz®) et IOA

**HORS  
AMM**

**1g 2x/j  
IV ou SC  
80-100%**



**Hors  
AMM**





50cc sérum physiologique  
**Injection SC lente**  
chez un patient n'ayant pas  
d'anticoagulation curative



**Pas d'injection  
SC directe**

# 17 patients

Age moyen :  
59 ± 17 ans

## IOA complexes

3 patients IV  
4 patients IV puis SC  
10 patients SC

Durée moyenne :  
90 ± 38 jours

808 injections IV  
1389 injections SC  
Aucun EIG  
au site d'injection

**Table 1** Clinical and ertapenem plasma concentrations of the 17 patients with bone and joint infection treated with ertapenem 1 g bid *MDR* multidrug-resistant; *SC* subcutaneous; *IV* intravenous; *NP* not performed.

Patient	Age	Weight (kg)	Creatinine clearance (mL/min)	Bacteria involved	Ertapenem duration (days)	Route of administration	C <sub>0</sub> (mg/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>6h</sub> (mg/L)
1	58	90	163	<i>MDR M. morgani</i>	89	SC	12.8 ± 9.3	95.1 ± 22.2	43.7 ± 12.9
2	56	59	166	<i>H. influenzae</i>	81	SC	16.1 ± 4.8	84.4 ± 8.3	51.0 ± 13.5
3	45	70	135	<i>E. cloacae</i>	203	IV	15.0 ± 6.8	111.1 ± 25	39.9 ± 0.7
4	19	63	159	<i>E. cloacae</i>	97	SC	14.8 ± 9.6	79.0 ± 20.1	41.5 ± 16.5
5	87	55	76	<i>MDR E. coli</i>	72	IV	11.8	105.0	52.2
6	58	82	170	<i>MDR K. pneumoniae</i>	102	SC	NP	NP	NP
7	81	72	146	<i>S. anginosus</i>	51	IV	36.2	136.6	62
8	69	120	115	<i>E. coli</i>	105	SC	10.4	36.8	36.8
9	59	100	125	<i>S. oralis</i>	51	SC	59.8	125.6	92.8
10	30	110	248	<i>Prevotella intermedia</i>	105	SC	39.6 ± 4.6	75.9 ± 6.4	136.8 ± 102.2
11	62	105	155	<i>Alcaligenes faecalis</i>	105	SC	21.7 ± 3.3	66.2 ± 4.1	51.9 ± 4.1
12	56	78	151	<i>Enterococcus spp.</i>	98	SC	11.5 ± 2.6	46.9 ± 6.0	39.1 ± 4.5
13	62	75	229	<i>B. fragilis</i>	87	SC	20.9 ± 3.9	58.0 ± 5.3	52.1 ± 1.9
14	57	90	143	<i>Clostridium tertium</i>	80	IV	9.4 ± 4.1	131.0 ± 68.5	43.0 ± 15.5
15	67	90	143	<i>Bacteroides</i>	78	SC	21.1 ± 1.7	112.9 ± 30.4	71.1 ± 6.8
16	76	77	101	<i>M. morgani</i>	14	IV	NP	NP	NP
17	55	88	156	<i>MDR E. coli</i>	14	SC	23.8 ± 4.7	69.9 ± 30.7	53.4 ± 9.4

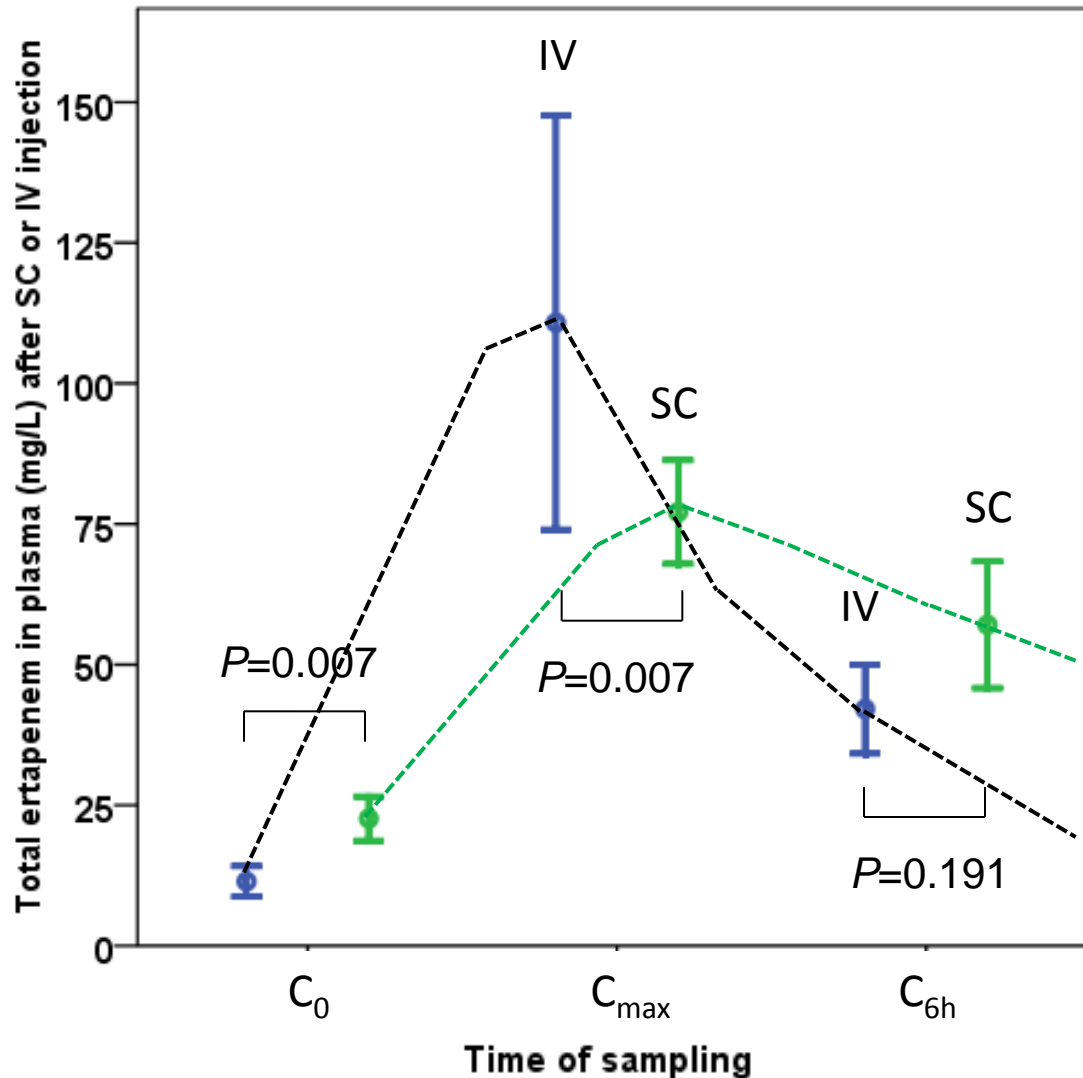
« Surdosage » biologique sans signes cliniques

Interruption



## Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection.

Ferry T, Sénéchal A, Gagnieu MC, Boibieux A, Laurent F, Perpoint T, Tod M, Chidiac C.



***t*<sub>1/2</sub> estimée à  
5,9h (IQR 5,1-7,6)  
3,8 h pour 1g IV 1x/j**

# Suivi (efficacité)

16 patients

## 1 superinfection

*S. epidermidis* résistant à la méticilline

## 1 échec

Récidive avec acquisition de résistance à l'ertapénème  
*K. Pneumoniae*

## 2 superinfections

*P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes



Sensible à	Ceftazidime, Cefepime, Tobramycine, Amikacine, Gentamicine, Colistine, Ciprofloxacine, Fosfomycine
Intermédiaire à	Levofloxacine
Résistant à	Ticarcilline, Ticarcilline + Ac. Clav, Pipéracilline, Pipéracilline + Tazobactam, Imipénème, Méropénème, Aztréonam, Tigecycline, Cotrimoxazole

# Tigecycline As Salvage Therapy In Patients With Bone And Joint Infection: A Retrospective Multicentric Cohort Study

J. Wach<sup>1</sup>, A. Dinh<sup>2</sup>, H. Dutronc<sup>3</sup>, O. R. Sipahi<sup>4</sup>, O. Lesens<sup>5</sup>, B. Martha<sup>6</sup>, A. Candevir<sup>7</sup>, F. Valour<sup>1</sup>, V. Zeller<sup>8</sup>, B. Marchou<sup>9</sup>, S. Lustig<sup>1</sup>, F. Laurent<sup>1</sup>, C. Chidiac<sup>1</sup>, T. Ferry<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>2</sup>AP-HP, Paris, France, <sup>3</sup>CHU Bordeaux, Bordeaux, France, <sup>4</sup>Ege Univ., Bornova, Turkey, <sup>5</sup>CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France, <sup>6</sup>CH Chalon-sur-Saône, Chalon-sur-Saône, France, <sup>7</sup>Çukurova Univ., Adana, Turkey, <sup>8</sup>GH Diaconesses-Croix Saint Simon, Paris, France, <sup>9</sup>CHU Toulouse, Toulouse, France

## Background

Tigecycline, the first antibiotic of the glycylcycline class, has a wide spectrum including *in vitro* activity against Gram-positive and negative aerobic and anaerobic bacteria. Though its efficacy in severe infections was questioned by two recent meta-analysis,<sup>(1,2)</sup> pharmacokinetic and preclinical data suggest its interest in bone and joint infections (BJI). Still, clinical evidences are scarce, limited to a few case reports or retrospective studies,<sup>(3-5)</sup> and one subgroup analysis of a prospective trial.<sup>(6)</sup>

## Objectives

This retrospective multicentric study intended to assess the efficacy and tolerance of tigecycline in the treatment of BJI.

We included patients receiving tigecycline as salvage therapy for BJI after a previous antimicrobial treatment failure in 2014 in height tertiary care centers. Clinical efficacy and tolerance was investigated in all patients who completed the treatment. Tolerance was not considered for patients who did not complete tigecycline treatment for adverse events. Adverse events were graded using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 of the National Institutes of Health.

## Results

Thirty-six patients (age  $58.2 \pm 17.8$  years; 21 males; median modified Charlson score of 4) were included. BJI were mostly chronic (77.8%) and implant associated (58.3%). Most isolated bacteria were *Enterobacteriaceae* and *Staphylococci*. Tigecycline was indicated for bacterial multiresistance (90.6%) and/or antibiotic intolerance (36.1%), and/or as second or third line therapy (72.2%). All patient received tigecycline 50mg bid (mean duration of  $8.4 \pm 7.2$  weeks). Twenty-five (69.4%) received a companion drug, mainly a carbapenem (10 patients).

Thirteen patients (36.1%) experienced some adverse event, resulting in premature treatment discontinuation in six cases (16.7%) : 4 severe vomiting (day 1, 9, 17 and 20), 1 pancreatitis (day 12); 1 asymptomatic high lipase increase (day 84).

**Table 2.**  
Adverse events reported during tigecycline treatment.

Adverse events (n=13)	Required discontinuation (n=4)	CTCAE grade
Nausea/vomiting:		
- mild to moderate	5	1/2
- severe		3
Diarrhea		2
Asymptomatic high lipase increase		2
Chills		3
		1/2
		/
		/
		2/3
		2
		3

**22 sur les 36 patients infectés à entérobactérie**

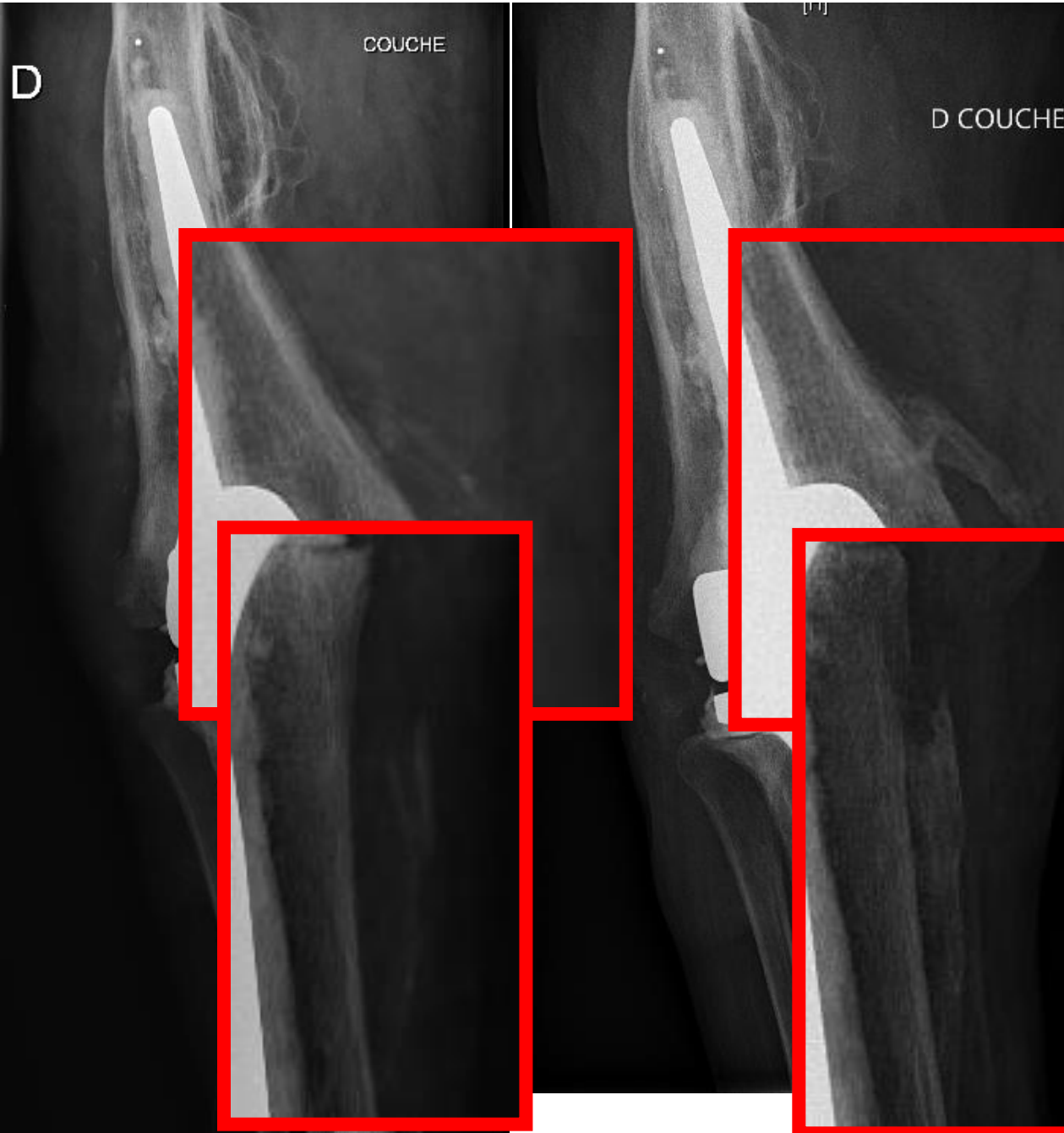
Clinical success was achieved in 23 out of the 30 assessable patients who completed the tigecycline therapy (76.7%), with a mean follow-up of 13.4 months. Seven patients presented clinical failure, including 3 superinfections involving tigecycline-resistant pathogen in two cases.

## Conclusions

Prolonged tigecycline therapy may be considered as an alternative in patients with BJI requiring salvage therapy.

## References

1. Yalçın D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):1963-71.
2. Tasine E, Hadjil A-S, Kokkari S, Arantidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Nov;11(11):834-44.
3. Assery N, Berner P, Conec S, Bouteille D, Touchais S, Navas D. Tigecycline: option for the treatment of bone and joint infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Bone Spine Rev Rhum*. 2012 Jan;75(1):97-9.
4. Griffin AT, Harding JA, Christensen DM. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BJI) database. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Nov;77(3):273-7.
5. Slighi OR, Kahraman H, Memeris S, Puliakou H, Tebakan M, Arda S, et al. Tigecycline in the management of post-neurosurgical spondylodiscitis: a review of eight cases. *Int J Infect Dis (IJID Off Publ Int Soc Infect Dis)*. 2014 Jun;23:16-9.
6. Laif L, Ozavir Z, Mitha I, Regdy-Mire J, Emali JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and entrapem in ps foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;79(4):469-80.



**Bonne évolution à M+6**

Ertapénème 1g SC/12h  
Ciprofloxacine 750 mg 2x/j

**Poursuite  
Ciprofloxacine seul**

**Bonne évolution à M+12**

**Quelle durée ?**

# Cas clinique n° 2



**Mr O. 26 ans**

AVP en avril 2012 en Tunisie

Fracture avant-bras gauche  
ostéosynthésé

Atteinte neurologique (médian et  
cubital)

Ecoulement de la cicatrice

Ablation du matériel le 8 juin 2012

Curetage du foyer de pseudarthrose

Mise en place d'un fixateur externe



## Evolution M+2

Ecoulement de la cicatrice  
Ablation du matériel le 8 juin  
Curetage du foyer de pseudarthrose  
Mise en place d'un fixateur externe

*P. aeruginosa*, *S. epidemidis* multirésistant, *E. faecalis*

Prélèvement

Tissu muscle bras gauche

CULTURES MICROBIENNES

Résultat

quelques colonies de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotique	Sens.	CMI (mg/l)
Ticarcilline	R	>64
Ticar+Ac. clavulanique	R	64
Pipéracilline	R	>64
Pipéra + Tazobactam	R	>64
Ceftazidime	R	>16
Céfépime	R	>8
Imipénème	S	2
Méropénème	S	1
Aztréonam	R	>16
Gentamicine	R	>4
Tobramycine	R	>4
Amikacine	R	32
Lévofloxacine	R	>2
Ciprofloxacine	R	>2
Colistine	S	1
Fosfomycine	S	32
Cotrimoxazole	R	>4





*P. aeruginosa*, *S. epidemidis* multirésistant, *E. faecalis*

Prélèvement

Tissu muscle bras gauche

CULTURES MICROBIENNES

Résultat

quelques colonies de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotique	Sens.	CMI (mg/l)
Ticarcilline	R	>64
Ticar+Ac. clavulanique	R	64
Pipéracilline	R	>64
Pipéra + Tazobactam	R	>64
Ceftazidime	R	>16
Céfépime	R	>8
Imipénème	S	2
Méropénème	S	1
Aztréonam	R	>16
Gentamicine	R	>4
Tobramycine	R	>4
Amikacine	R	32
Lévofloxacine	R	>2
Ciprofloxacine	R	>2
Colistine	S	1
Fosfomycine	S	32
Cotrimoxazole	R	>4



**Imipénème – fosfomycine - vancomycine**

## Evolution à M+1



**Curetage du foyer et ablation du fixateur externe**

## Evolution à M+1

### Curetage du foyer et ablation du fixateur externe

Prélèvement Tissu : abcès avant bras gauche

#### CULTURES MICROBIENNES

Résultat assez nombreuses colonies de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotique	Sens.	CMI (mg/l)
Ticarcilline	R	>64
Ticar+Ac. clavulanique	R	64
Pipéracilline	R	>64
Pipéra + Tazobactam	R	>64
Ceftazidime	R	>16
Céfépime	R	>8
Imipénème	I	8
Méropénème	I	4
Doripénem	R	>16
Gentamicine	R	>4
Tobramycine	R	>4
Amikacine	R	32
Lévofloxacine	R	>2
Ciprofloxacine	R	>2
Colistine	S	1
Fosfomycine	R	64
Cotrimoxazole	R	>4

**9 MUI/j**

Remarque antibiogramme : BMR (Bactérie MultiRésistante).  
ATTENTION PRECAUTIONS D'ISOLEMENT CMI E test ceftazidime 12 mg/L (résistant); CMI E-test rifampicine >32 mg/L (résistant)  
CMI E-test doripenem 3 mg/L (intermédiaire)

**Méropénème (6 g/j) + colistine 3 MUI 3x/j (86 Kg)**

# *In vitro* pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

JAC 2008

Anima Poudyal<sup>1</sup>, Benjamin P. Howden<sup>2</sup>, Jan M. Bell<sup>3,4</sup>, Wei Gao<sup>2</sup>, Roxanne J. Owen<sup>1</sup>,  
John D. Turnidge<sup>3,4</sup>, Roger L. Nation<sup>1†</sup> and Jian Li<sup>1\*†</sup>

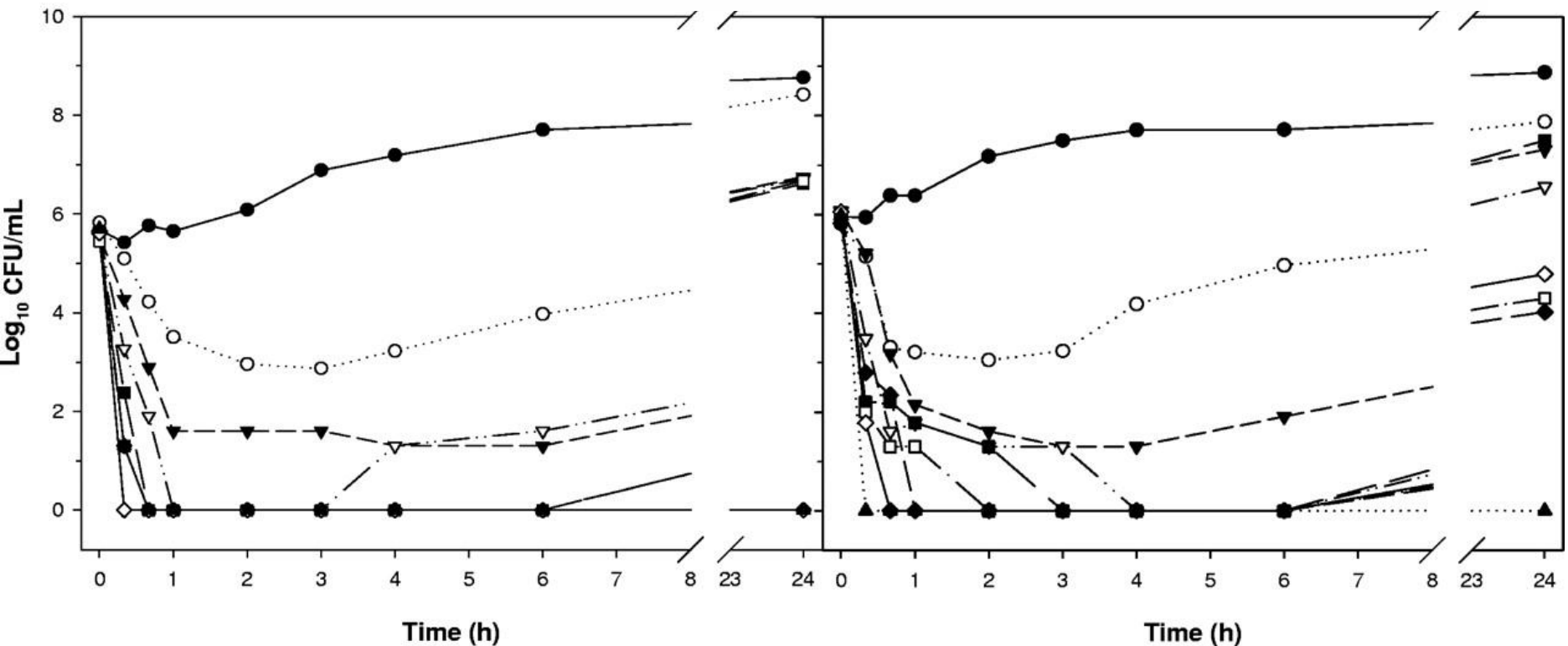
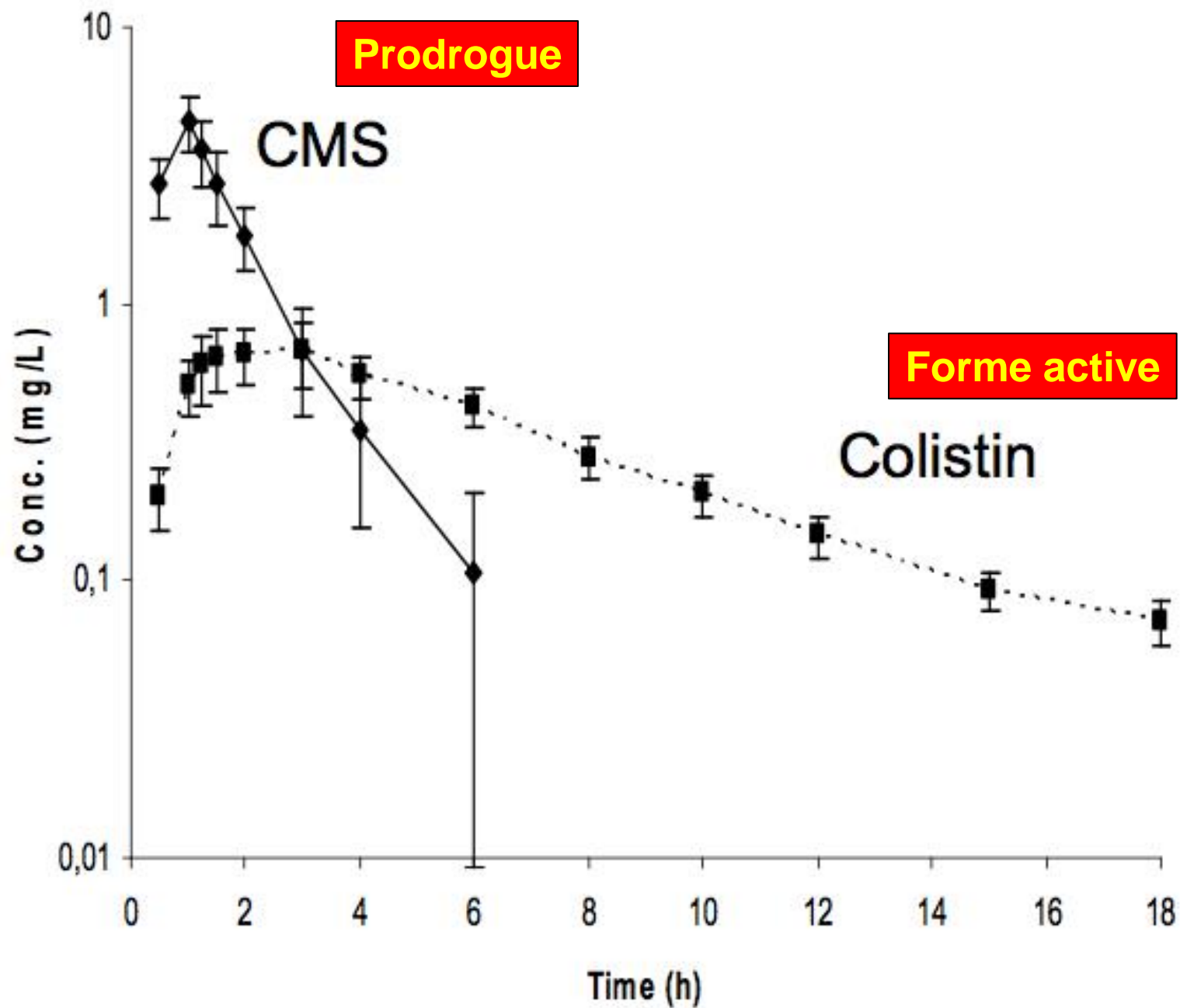


FIG. 2. Killing curves for ATCC 19606 (left panel) and isolate 6 (right panel) by colistin

**Très bactéricide**  
**Sous-populations hétéro-résistantes ++**  
**Importance des combinaisons d'anti-infectieux**



## **Difficult-to-treat Gram-negative bone and joint infections: efficacy and safety of prolonged intravenous colistin.**

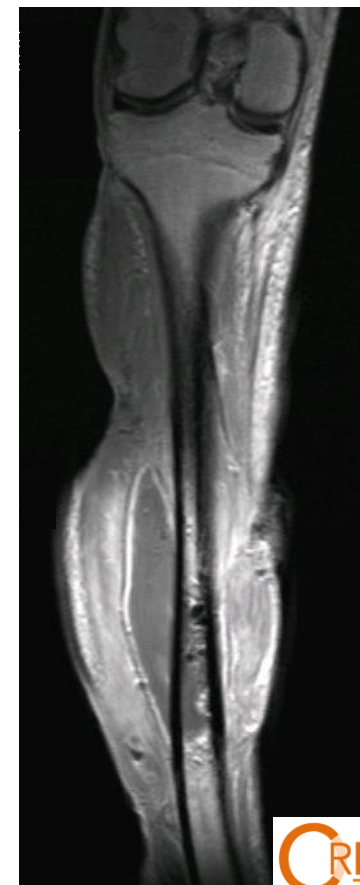
Valour F, Dutronc H, Dinh A, Cazorla C, Pavèse P, Lesens O, Uçkay I, Chidiac C, Ferry T; Colistin BJIs Study Group.

### **Collaborators (22)**

Valour F, Ferry T, Perpoint T, Ader F, Vallat MP, Biron F, Boibieux A, Chidiac C, Peyramond D, Laurent F, Dutronc H, Dupon M, Dinh A, Cremieux AC, Baumard S, Strady C, Pavèse P, Lesens O, Forestier E, Uckay I, Lucht F, Cazorla C.

- **19 patients**
- 12 implant-associated infections
- 4 chronic long bone osteomyelitis
- 3 diabetic/ischemic foot infections with osteomyelitis

**Surgical debridement was performed in all patients**



# Colistin therapy

- In second line in 17 patients (89%)
- In combination in all patients (10 polymicrobial BJIs)
- ***P. aeruginosa* (16 patients)**
- Multidrug resistance in 14 patients

# Colistin therapy

- In second line in 17 patients (89%)
- In combination in all patients (10 polymicrobial BJIs)
- ***P. aeruginosa* (16 patients)**
- Multidrug resistance in 14 patients

**3 à 4,5 MUI/j**

- Median colistin dose: **50,000 IU/kg/day (40,700-55,800)**

4 mg/kg/d of CMS Na

≤50,000 IU/kg/d: 9 patients

50,000-75,000 IU/kg/d: 8 patients

≥75,000 IU/kg/d: 2 patients

- Median duration: **81 days (35-157)**

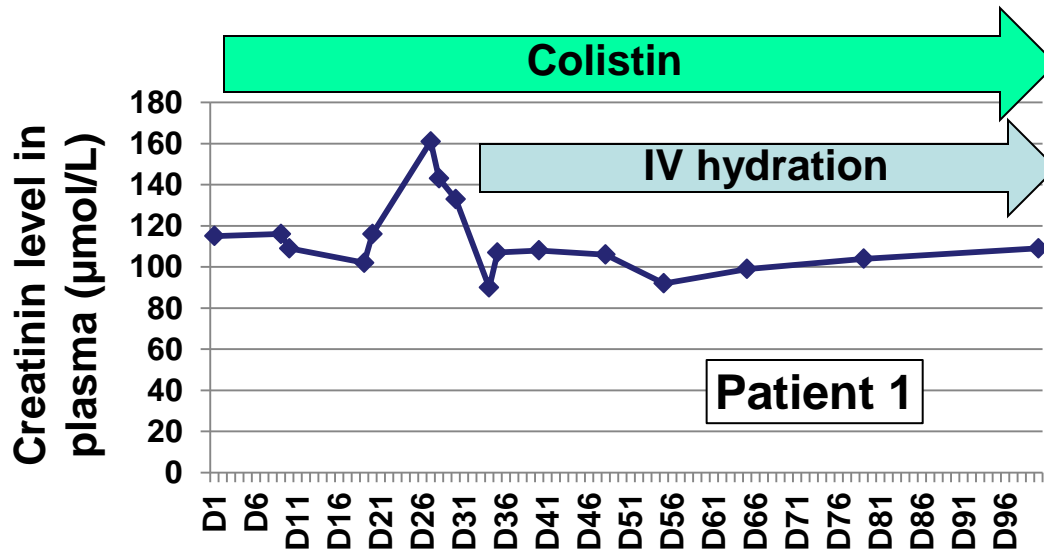
- Median cumulative dose: **222 MIU (157-470)**

17,760 mg of CMS Na



# Safety

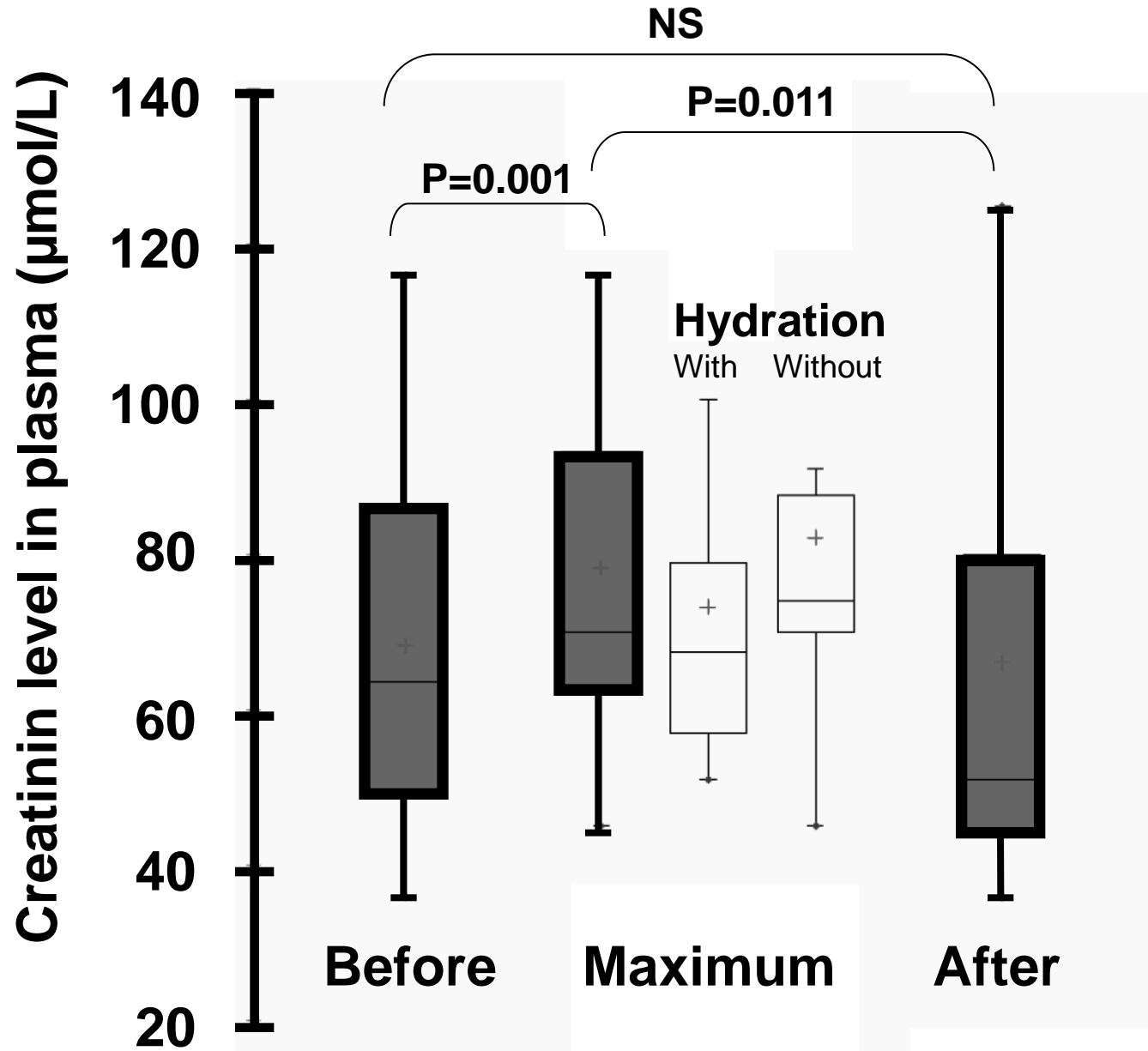
- Seven patients (37%) developed adverse events
- **Reversible nephrotoxicity** (RIFLE criteria): 4 patients
  - 1 patient: kidney injury leading to disruption (180,000 IU/kg/d)
  - 3 patients: increased creatinine level x1.5 (risk)



**Dose journalière**  
**1 MIU 3x/jour**

- **Eosinophil blood count elevation**: 2 patients
- **Neurotoxicity**: 1 patient with transient dysesthesia

# Creatinin level during colistin therapy



# Implant-associated infections

(n=12)

Type of infection	Late /Total	Removal of the implant	Colistin		Unfavorable outcome
			Dose (IU/Kg/j)	Duration (days)	
Joint arthroplasty	3/3	3	51,667	71	1 limb loss 1 death
Femur/Tibia osteosynthesis	5/6	5	43,198	151	<b>2 persistence</b> <b>1 recurrence</b>
External fixation pins	2/2	2	36,607	175	No
Pubis osteosynthesis	1/1	1	47,945	78	No
			<b>44,741</b>	<b>129</b>	<b>5 (42%)</b>

**High rate of relapse despite implant removal and prolonged colistin therapy**



## **Evolution à M+3**

Cicatrisation

Toujours en pseudarthrose

**Stop méropénème - colimycine**

## **Evolution à M+12**

Cicatrisation

Toujours en pseudarthrose

## **Evolution à 2 ans ½**

Cicatrisation

A récupéré au niveau  
neurologique (chauffeur PL)

Toujours en pseudarthrose

...

# Pour conclure...

- Epidémiologie inquiétante des infections à entérobactéries BLSE
- IOA à *P. aeruginosa* multirésistants rares
- **Prise en charge chirurgicale optimale**
- **Combinaison des anti-infectieux**
- Manque de données sur le traitement des IOA à entérobactéries BLSE ou à *P. aeruginosa* multirésistant (expertise CRIOAc)
  - Ertapénème et IOA à BLSE (triple hors AMM)
  - Tigécycline et IOA à BLSE (hors AMM)
  - Colimycine et IOA à *P. aeruginosa* multi-R (dose, molécule compagnon)

<http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=4071160&read=true&pageId=288045>