

JNI

24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

ALPEXPO

du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



Les infections ostéo-articulaires à BGN MDR : comment y arrive-t-on et comment faire?

Eric Senneville, Ava Diarra
SUMIV

Hôpital Gustave Dron, Tourcoing
Lille Université

Liens d'intérêts potentiels

E. Senneville

- Support congrès
- Orateur congrès
- Investigateur

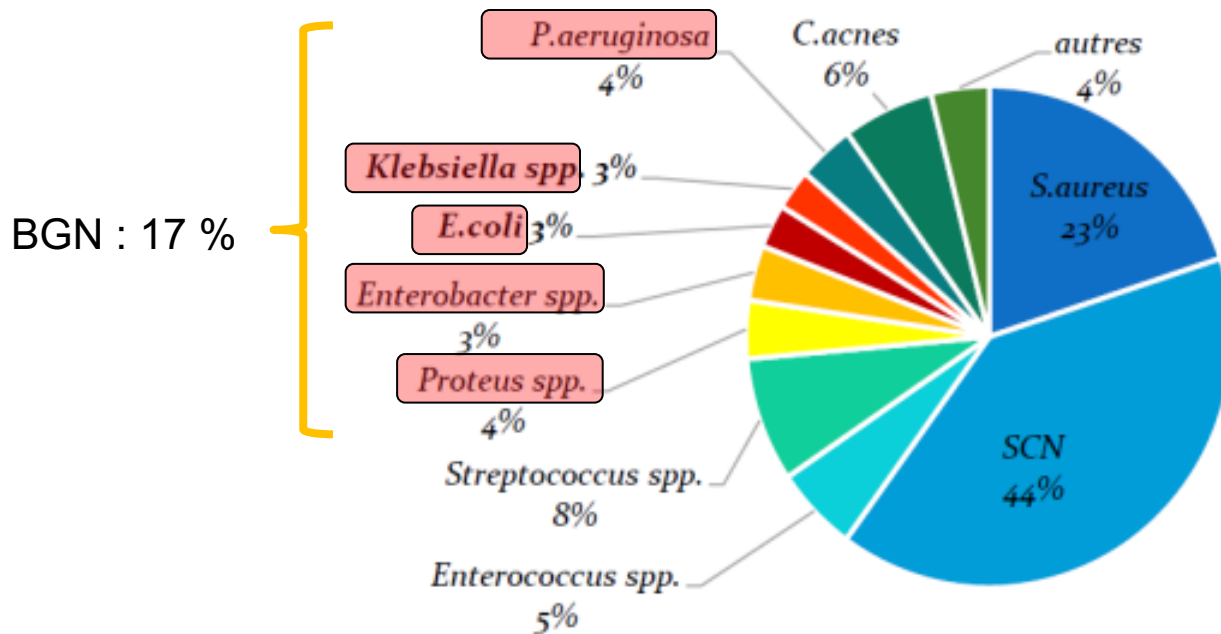
- <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

- AdvanzPharma
- Bayer
- BioMérieux
- Cepheid
- Diaxonhit
- Menarini
- MSD
- Novartis-Pharma
- Pfizer
- Sanofi-Aventis
- Shionogi
- Zimmer Biomet

A. Diarra

- Rien à déclarer

BGN et IOA



Titecat M et al. Orthop Traumatol Surg Res 2013

Données cliniques IPOA MDR/XDR

- Étude multicentrique internationale
- 131 patients ; âge moyen 73 ans
- Homme = 1/3
- Comorbidités \approx 2/3 (> 50% de diabète)
- \geq 1 reprise chirurgicale pour IPOA
- MDR=108; XDR=23 (BLSE 94, FQ-R 63, CR 12)
- MDR/XDR: *E. coli* (43/1), *P. aeruginosa* (18/15), *K. pneumoniae* (24/4), *E. cloacae* (22/1), *A. baumannii* (3/3)

DTR/MDR/XDR/PDR

- **DTR** : béta-lactamines (CPèmes et C3-4G) + FQ

- **MDR**: résistant à ≥ 1 molécule dans ≥ 3

familles antibiotiques

- **XDR**: résistant à ≥ 1 molécule dans toutes sauf

2 familles

- **PDR**: résistant à tous les antibiotiques

Béta-lactamines

Fluoroquinolones

Colimycine

Tigécycline

Aminosides

Fosfomycine

Phénicolés

Cotrimoxazole

Magiorakos AP *et al.* Clin Microb Infect 2011 et Kadri SS *et al.* CID 2018

Données cliniques IPOA MDR/XDR : effet XDR / MDR

- Étude multicentrique internationale
- 131 patients ; âge moyen 73 ans
- Homme = 1/3
- Comorbidités \approx 2/3 (> 50% de diabète)
- \geq 1 reprise chirurgicale pour IPOA
- MDR=108; XDR=23 (BLSE 94, FQ-R 63, CR 12)
- MDR/XDR: *E. coli* (43/1), *P. aeruginosa* (18/15), *K. pneumoniae* (24/4), *E. cloacae* (22/1), *A. baumannii* (3/3)

▪ Rémission

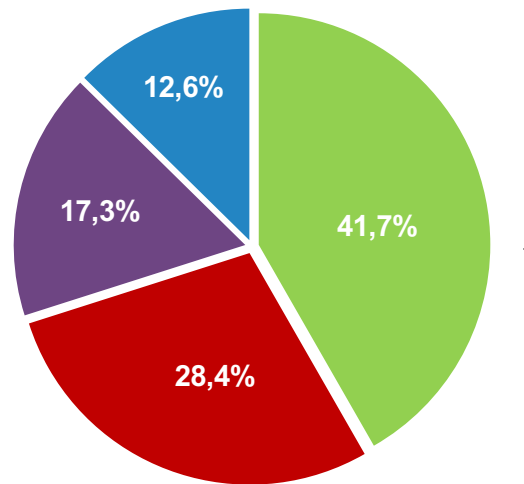
➤ MDR : 72/108 (66,7%)

vs.

➤ XDR : 9/23 (39,1%) ; $P = 0,018$

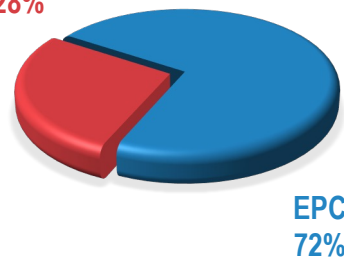
Répartition des souches d'entérobactéries de sensibilité diminuée aux carbapénèmes selon les mécanismes de résistance

CNR
RÉSISTANCE AUX
ANTIBIOTIQUES
2020

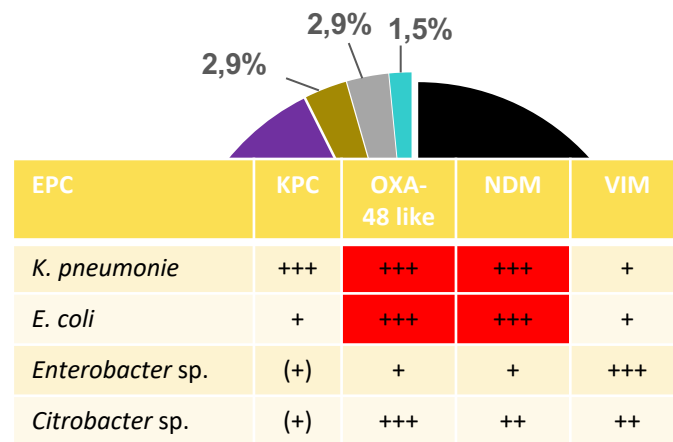


■ Case ■ BLSE ■ BLSE + Case ■ Autre

Non
EPC
28%



EPC
72%



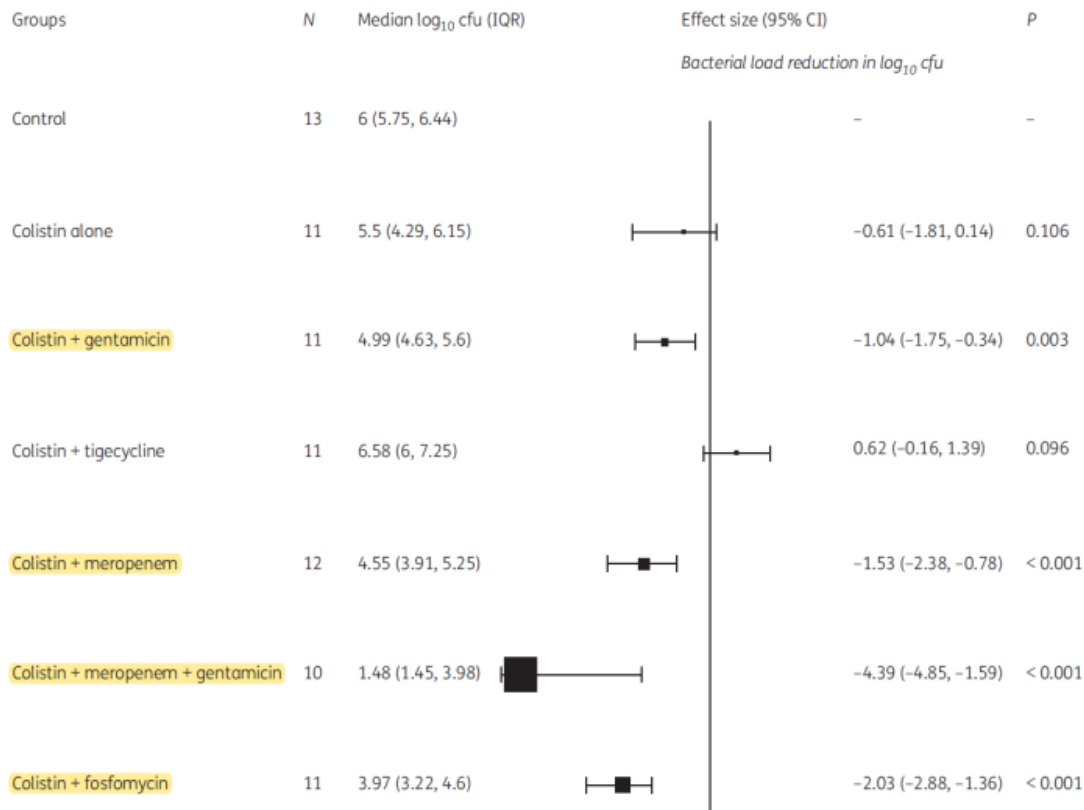
■ OXA-48-like ■ NDM ■ VIM
■ KPC ■ Multiple ■ Autres

EPC	KPC	OXA-48 like	NDM	VIM
<i>K. pneumoniae</i>	+++	+++	+++	+
<i>E. coli</i>	+	+++	+++	+
<i>Enterobacter sp.</i>	(+)	+	+	+++
<i>Citrobacter sp.</i>	(+)	+++	++	++

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL
New antibiotics							
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Old antibiotics							
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No

Colistine et ostéite à KPC

- Modèle animal (lapin) ostéite à KPC
- Méro-I (CMI)
- Genta, Fosfo et Tigé S



Crémieux AC *et al.* JAC 2019

Données cliniques IPOA MDR/XDR : effet colimycine ?

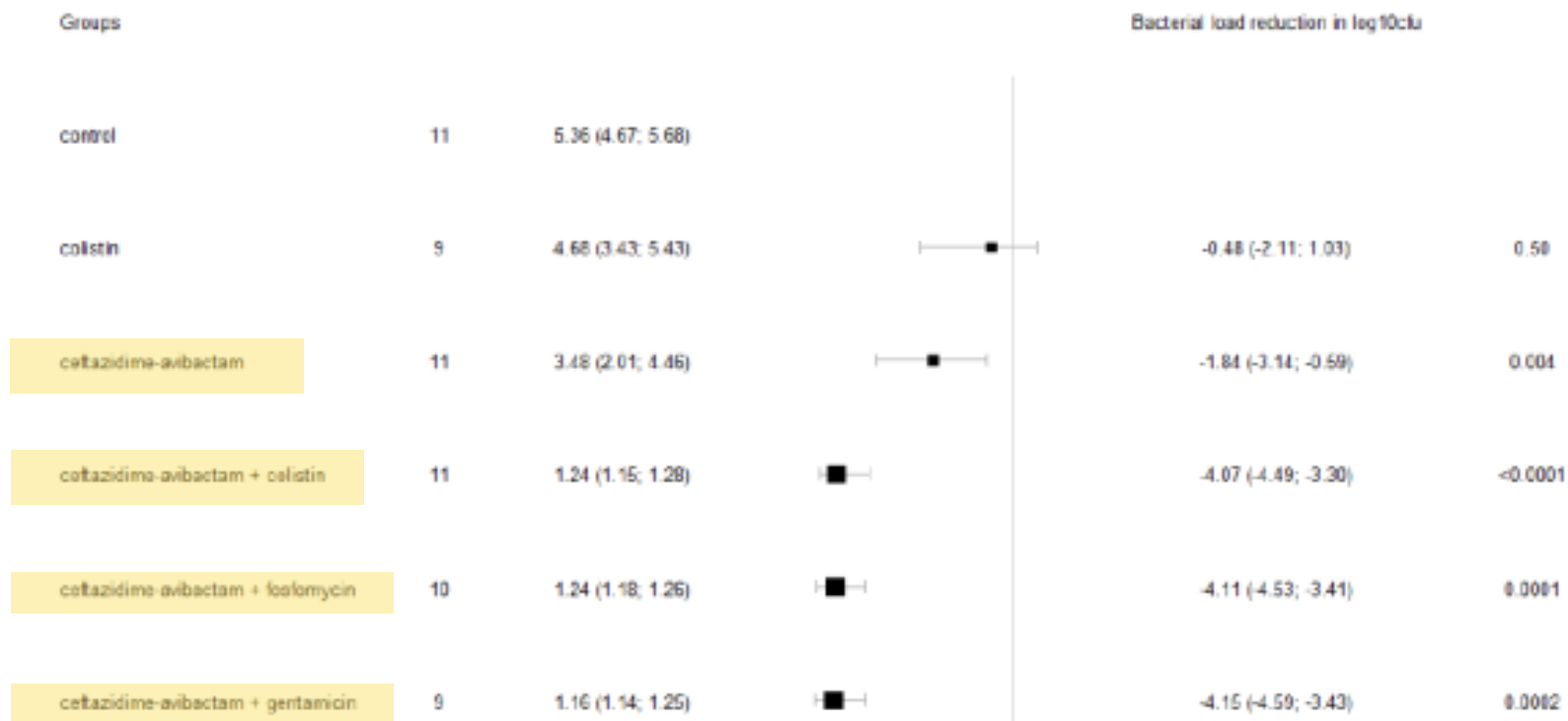
- Étude multicentrique internationale
- 131 patients ; âge moyen 73 ans
- Homme = 1/3
- Comorbidités \approx 2/3 (> 50% de diabète)
- \geq 1 reprise chirurgicale pour IPOA
- MDR=108; XDR=23 (BLSE 94, FQ-R 63, CR 12)
- MDR/XDR: *E. coli* (43/1), *P. aeruginosa* (18/15), *K. pneumoniae* (24/4), *E. cloacae* (22/1), *A. baumannii* (3/3)

- Colimycine
 - (2 à 9 MU/j selon la F. rénale) chez 11,1% des cas MDR et 69,5% des cas XDR

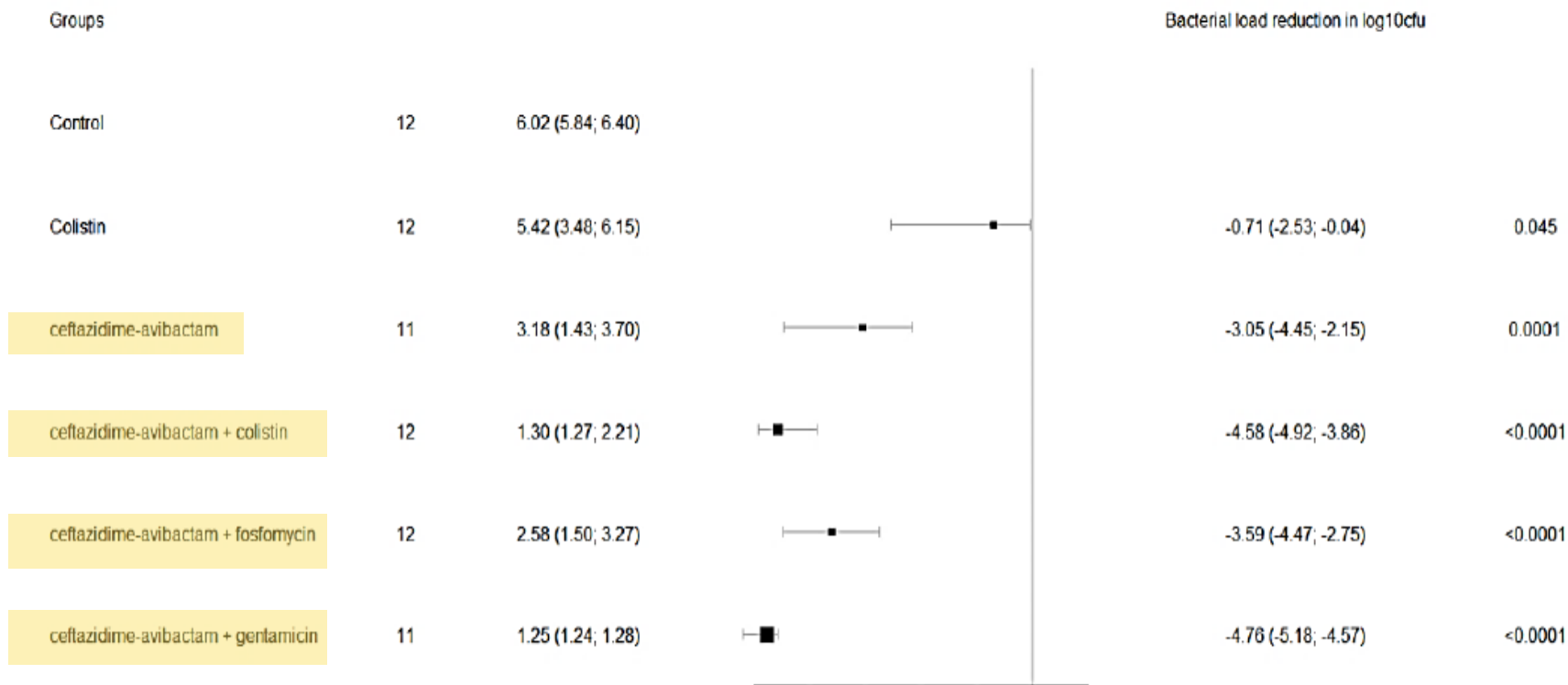
- Rémission:

	Colimycine	Autre	P
MDR	33,3%	71,3%	0,02
XDR	43,8%	28,6%	0,7

Ceftazidime-avibactam / *E. coli* OXA-48 (modèle lapin ostéite chronique)



Ceftazidime-avibactam / KPC (modèle murin ostéite chronique)



Davido B *et al.* IJAA 2023

« Anciennes molécules » anti-BGN large spectre

- Colistine
 - Fosfomycine
 - Aminosides
 - Tigécycline
- } ■ Tolérance !

Données cliniques IOA entérobactéries MDR

- De Sanctis, Inter J Infect Dis 2014: 3 IPTG à KPC (infection plurimicrobienne)
 - Tigécycline, colistine, amikacine
 - Emergence de résistance à colistine, amikacine (n=1)
 - 2 amputations, 2 décès (J3 post-amputation, M4 postop)

- Schimmenti, Case Report Infect Dis 2018: ostéite post-traumatique fémur et genou à KPC
 - 1^{ère} chirurgie: AMO (plaque-vis) et curetage fémur
 - Fosfomycine, colistine, tigécycline (1 mois)
 - 2^{ème} chirurgie : résection fémur distal/genou et spacer armé
 - Ceftazidime-avibactam (2,5g x 3/24h), 2 semaines
 - Pose d'une PTG, 2,5 mois après (prélèvements per-op négatifs)
 - Suivi OK (6 mois)

IOA à *P. aeruginosa* MDR/XDR

- Etude rétrospective monocentrique 10 ans (2004-2013)
34 patients (15 IPOA, 8 matériel, 11 sans matériel)
- Age médian 69 ans; 70% comorbidités (18% diabète)
- 47% IOA plurimicrobienne; souches MDR 11 (32%) vs XDR 23 (68%)
- Ablation matériel +/- repose : 65%
- Durée médiane de l'antibiothérapie : 40 jours [26-43]
- Rémission : 50% (dernier contact = 85%)

IOA à *P. aeruginosa* MDR : association

Table 3. Prognostic factors for persistence of infection after the initial therapy; analysis of risk of failure considering main characteristics and antibiotic treatment; N=34

	Cured infection, n=17	Non-cured infection, n=17	P
Main characteristics			
age (years), median (IQR)	71 (59–76)	67 (51–79)	1
male, n (%)	12 (70.6)	8 (47.1)	0.163
polymicrobial infection, n (%)	6 (35.3)	10 (58.8)	0.169
super-infection, n (%)	11 (64.7)	9 (52.9)	0.486
MDR PA, n (%)	3 (17.6)	8 (47.1)	0.067
XDR PA, n (%)	14 (82.4)	9 (52.9)	0.271
related to an orthopaedic device, n (%)	10 (58.8)	13 (76.5)	0.271
Antibiotic			
monotherapy, n (%)	6 (35.3)	13 (76.5)	0.016
combined therapy, n (%)	11 (64.7)	4 (23.5)	0.016
BL-IB, n (%)	8 (53.3)	11 (73.3)	0.256
BL continuous infusion, n (%)	7 (46.7)	4 (26.7)	0.256

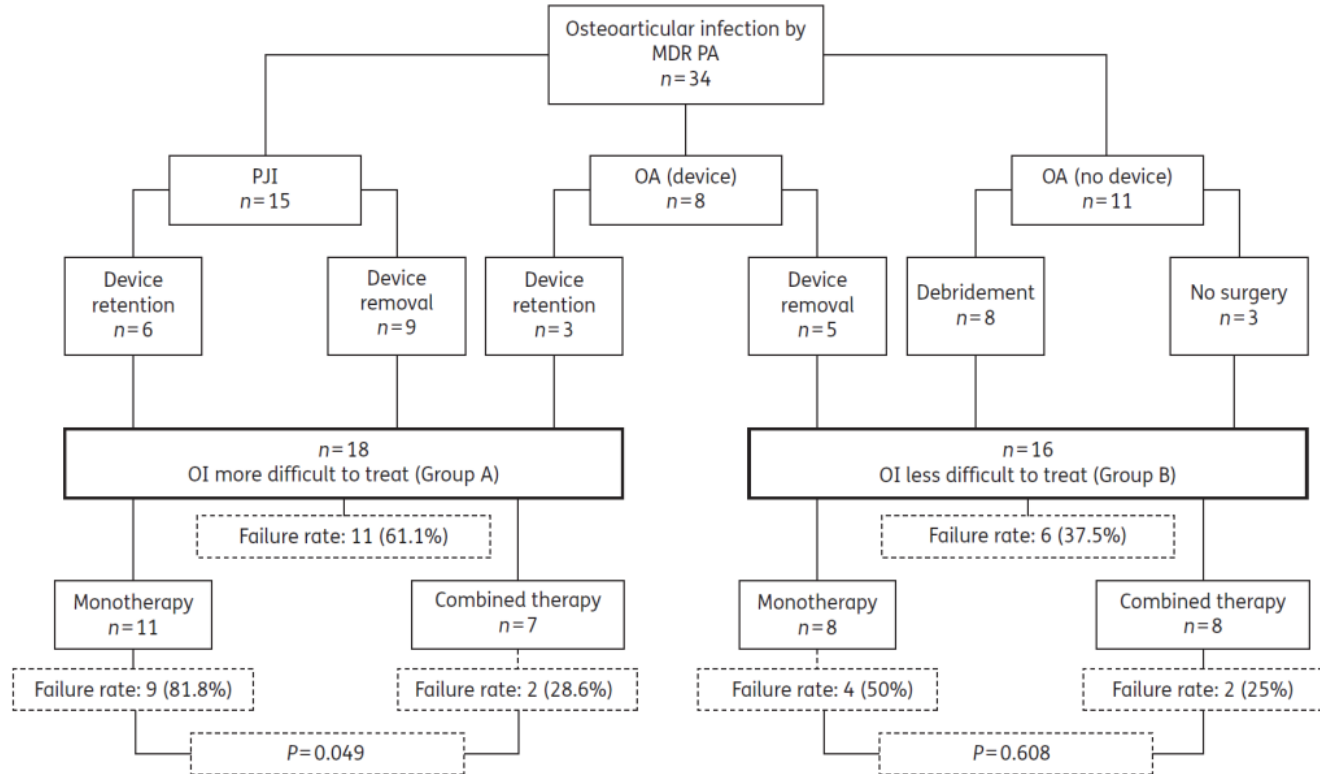
- Associations :

Colistine + BL = 13/15

- Monothérapie :

B+/-IBL = 15/19

IOA à *P. aeruginosa* MDR : association

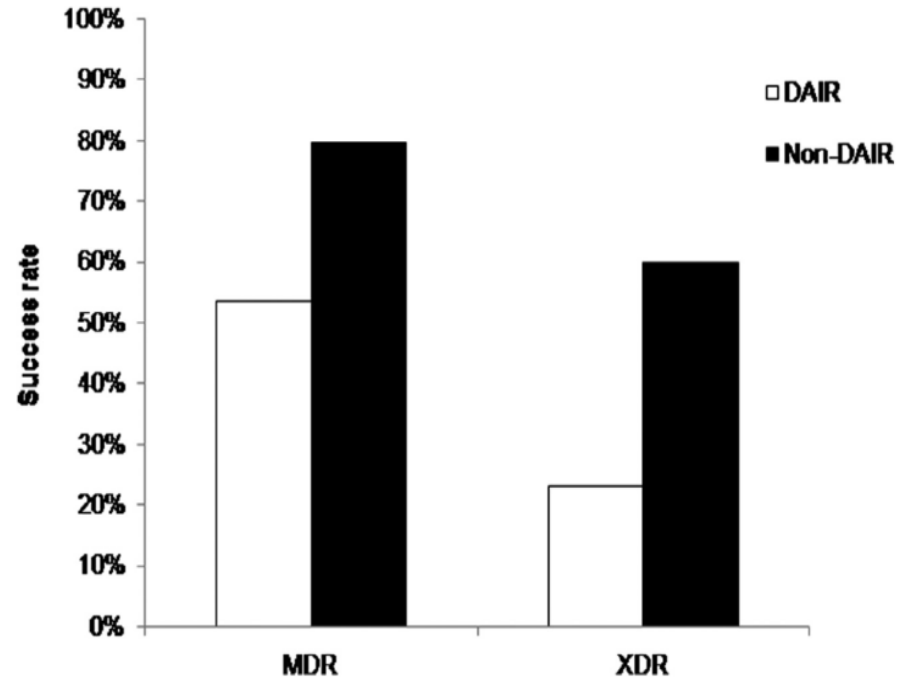


Ribera A et al. JAC 2015

Données cliniques I. prothèse OA MDR/XDR : effet chirurgie

- Après ajustement pour MDR ou XDR et traitement par COLISTINE:
- Effet DAIR sur les chances de rémission: OR = 0,23; IC 95% 0,10-0,53; $P = 0,001$
- Idem si infection précoce vs. tardive

DAIR: debridement, antibiotic, implant retention



Padapopoulos A *et al.* IJAA 2019

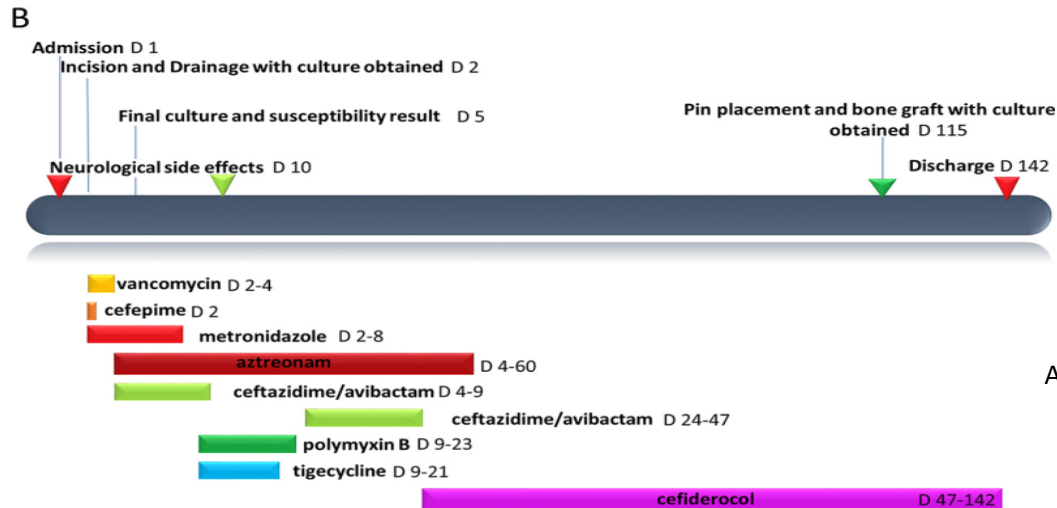
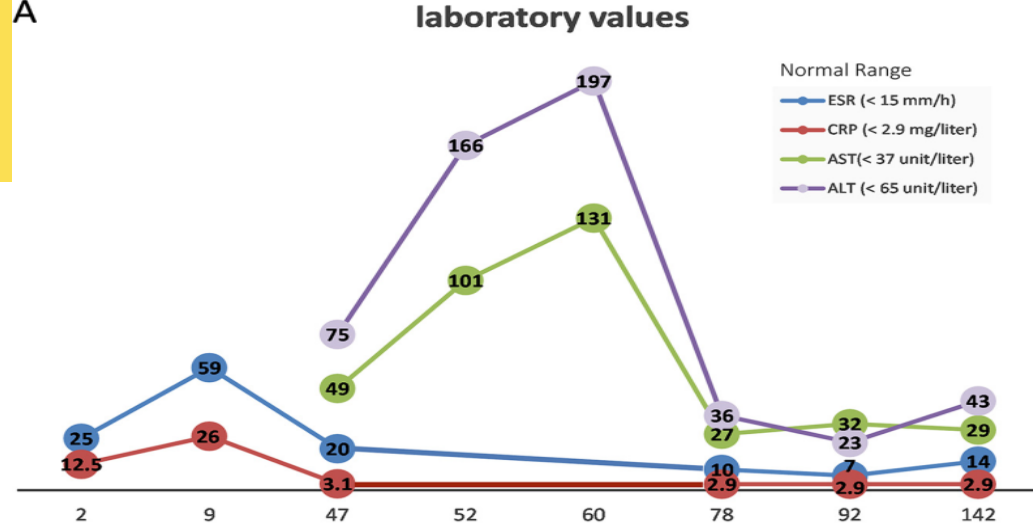
Céfiderocol *P. aeruginosa*

H 15 ans, Nigérian
Ostéite chronique à
Pseudomonas aeruginosa
(ST773) *bla*NDM-1 et KP
BLSE

Antimicrobial	MIC (μ g/ml) for:	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Amikacin	>32	\leq 8
Aztreonam	6	>32
Aztreonam (synergy)	6 ^b	NA ^c
Cefepime	>16	>16
Ciprofloxacin	>2	>2
Gentamicin	>8	\leq 1
Meropenem	>8	\leq 1
Piperacillin-tazobactam	>64	>64
Tobramycin	>8	8
Ceftazidime-avibactam	>256	0.38
Ceftolozane-tazobactam ^a	>64	1
Tigecycline ^a	>4	1
Colistin	0.75	0.125
Cefiderocol ^a	4	0.5

Alamarat ZI *et al.* AAC 2020

Céfiderocol *P. aeruginosa*



Alamarat ZI *et al.* AAC 2020

Céfidérol *P. aeruginosa*

- H 57 ans; pseudarthrose tibia
- Changement du matériel ; Vancomycine IV et ciprofloxacine PO; VAC
- *P. aeruginosa* (pan résistant), *M. morganii*
- Adaptation (J17) par Colistine 9MU et cipro oral
- Insuffisance rénale aiguë à J6: arrêt colistine, normalisation rénale à J17
- Céfidérol et cipro 28 jours
- Fracture solide sans signe de récurrence infectieuse (durée du suivi ?)

Céfidérocol *A. baumannii*

H 57 ans

Diabète, hypertension artérielle

Fracture deux os de la jambe (interventions X6)

ABRI sensible à Céfidérocol et Fosfomycine, *E. faecalis* et *C. striatum*

IRA sous Vancomycine et Colimycine

➤ Céfidérocol (116 jours) et Daptomycine

Rémission à 6 mois



Antibiotic	Antibiotic Susceptibility Testing		
	Value	Unit (Method)	Interpretation ^a
Amikacin	>32	mcg/mL (MIC)	Resistant
Amoxicillin + clavulanate	>16/8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Ampicillin	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Ampicillin + sulbactam	>16/8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Aztreonam	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Cefazolin	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Cefepime	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Cefiderocol	23	mm (ZOI)	Susceptible
Ceftazidime	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Ceftazidime + avibactam	15	mm (ZOI)	Resistant
Ceftolozane + tazobactam	10	mm (ZOI)	Resistant
Ceftriaxone	>32	mcg/mL (MIC)	Resistant
Cefuroxime	>16	mcg/mL (MIC)	Resistant
Ciprofloxacin	>2	mcg/mL (MIC)	Resistant
Colistin	≤2	mcg/mL (MIC)	Susceptible
Eravacycline	15	mm (ZOI)	Resistant ^b
Ertapenem	6	mm (ZOI)	Resistant
Fosfomycin	17	mm (ZOI)	Susceptible
Gentamicin	>8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Imipenem	6	mm (ZOI)	Resistant
Levofloxacin	>4	mcg/mL (MIC)	Resistant
Meropenem	>8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Minocycline	14	mm (ZOI)	Intermediate
Meropenem + vaborbactam	6	mm (ZOI)	Resistant
Nitrofurantoin	>64	mcg/mL (MIC)	Resistant
Piperacillin	6	mm (ZOI)	Resistant
Tetracycline	>8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Tigecycline	6	mm (ZOI)	Resistant ^b
Tobramycin	>8	mcg/mL (MIC)	Resistant
Trimethoprim + sulfamethoxazole	>2/38	mcg/mL (MIC)	Resistant

Céfidérocol : tolérance au long cours

Case	Age, y	Sex	Exposition	Diagnosis	Pathogen(s) and Carbapenemases	Days on Cefiderocol	Concomitant Antibiotic Therapy ^a	Adverse Events	Outcome
Case 1	29	M	Columbia	Acute osteomyelitis	<i>A. baumannii</i> (OXA-23) <i>E. cloacae</i> (KPC) <i>P. aeruginosa</i> (VIM)	14	Ceftazidim/ avibactam, colistin	None	Cured
Case 2	64	M	Serbia	Postoperative implant-associated surgical site infection	<i>A. baumannii</i> (OXA-40, NDM)	54	Ceftazidim/ avibactam (6d), colistin (14d)	None	Cured
Case 3	62	M	Thailand	Pleural empyema	<i>A. baumannii</i> (OXA-23, OXA-58)	42	Colistin	None	Cured
Stevens et al. [6]	46	M	USA	Tertiary peritonitis	<i>P. aeruginosa</i> (no carbapenemase detected)	28	None	None reported	Cured
Contreras et al. [7]	68	M	USA	Postoperative intra-abdominal infection	<i>K. pneumoniae</i> (2 strains; OXA-232, NDM-1, CTX-M-15)	13	Polymixin B, ceftazidim/ avibactam	None reported	Died ^b
Edgeworth et al. [8]	78	F	Kuwait	Native valve endocarditis	<i>P. aeruginosa</i> (no carbapenemase detected)	23	Colistin, meropenem (7d)	Neutropenia	Cured
Trecarichi et al. [9]	Adult	M	Italy	Ventilator-associated pneumonia	<i>A. baumannii</i> (no carbapenemase reported), <i>K. pneumoniae</i>	14	None	None reported	Cured
Alamarat et al. [10]	15	M	Nigeria	Chronic implant-associated osteomyelitis	<i>P. aeruginosa</i> (NDM-1)	95	Aztreonam (13d)	Neutropenia	Cured

Zingg S *et al.* OFID 2020

Conclusions

- Profil patient particulier (échecs chirurgicaux, comorbidités, rapatriement après trauma de pays à forte endémie)
- Bithérapie quand cela est possible, y compris avec les nouvelles molécules; monothérapie en seconde ligne?
- Critères de choix : tolérance > efficacité, au cas par cas
-  de l'AMR :  chance de maintenir les implants infectés
- Collection des données France en vie réelle du céfidérol en cours (Dr A . Diarra adiarra@ch-tourcoing.fr)

Merci pour votre attention

