



UN COUP DE FUSIL ET LES ENNUIS COMMENCENT

Joël LEROY, Grégoire LECLERC,
Pauline SERGENT, Caroline PECHIN
et Rachid SAADNIA
**Centre de Référence Associé IOA
Besançon**

HDM ⁽¹⁾

- **Patient de 21 ans,**

64 kg BMI 19 cl créat 164 ml/min

- **Victime d'un traumatisme balistique de la jambe D (Cauchoix 3) en Libye le 3/10/2014**
- **Opération en Tunisie :**
 - **Fixateur externe (tibia) + embrochage (péroné) + greffe de peau**
 - **Evolution défavorable : pseudarthrose septique fistulisée**

Prise en charge ⁽¹⁾

- **A M + 8 mois : transfert à Besançon :**
(dépistage BMR/BHRe négatif)
 - ↳ **Discussion en RCP**
 - vu HDM : choix AMOS + prélèvements
 - puis Masquelet
- **Ablation fixateur externe et broche (24/07/15)**
+ biopsies osseuses per op positives à :
 - *Serratia marcescens* (1/5)
 - *Morganella morganii* (1/5)
 - *Klebsiella pneumoniae* (2/5)
 - *Acinetobacter baumannii* (1/5)

Prise en charge (2)

	<i>S. marcescens</i>	<i>M. morgani</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>
Amoxicilline	R	R	R	
Amox/ac clav	R	R	R	
Ticar/ac clav	S	S	R	R
Pip/tazo	S	S	R	R
Cefotaxime	S	S	R	
Ceftazidime	S	S	R	R
Céfépime	S	S	R	R
Imipénème	S	S	S	R
Méropénème	S	S	S	R
Amikacine	S	S	S	R
Tobramycine	I	S	R	R
Ofloxacine	I	R	R	
Ciprofloxacine	S	S	R	R
Cotrimoxazole	S	R	R	

Case

Case

BLSE
Coli-S < 2

Carba OXA-23
Coli-S < 2

Prise en charge ⁽³⁾

- Technique de Masquelet : 1^{er} temps
le 26/02/16
 - Résection zone d'ostéite + enclouage
 - et lambeau de couverture (lambeau grand dentelé)
- **Quelle antibiothérapie per-opératoire après prélèvement IOA ?**
 - Discussion avec le CNR de Besançon
 - Proposition ☞ association de :
 - **Méropénème IV** : 2 g (sur 3 h) x 3/24h
 - **Colimycine IV** : DC de 9 MU puis 4,5 MU x 2/24 h et dosage à la vallée (cible 2)
 - **Rifampicine IV** : 600 mg x 2/j
 - Ciment vancomycine + amikacine



Prise en charge (4)

- Prélèvement lors du 1^{er} temps de Masquelet

	<i>Serratia marcescens</i> 3/5	<i>Proteus mirabilis</i> 1/5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3/5	<i>Streptococcus Constellatus</i> 1/5	<i>Fusobactérium</i> Sp 1/5
Amoxicilline	R	S	R	S	S
Amox/ac clav	R	S	R	-	S
Ticar/ac clav	S	S	R	-	-
Pip/tazo	S	S	R	S	S
Cefotaxime	S	S	R	S	S
Ceftazidime	S	S	R	-	-
Céfépime	S	S	R	-	-
Imipénème	S	S	R	S	S
Méropénème	S	S	R (> 32 mg/L)	-	S
Amikacine	S	S	I	- Ery S	- Clindamycine S
Tobramycine	S	S	R	- Linco S	- Métronidazole S
Ofloxacine	S	S	R	- Fosfo S	- Vancomycine S
Ciprofloxacine	S	S	R	- Rif S	
Cotrimoxazole	S	S	R	- Vanco S	

EPC OXA- 48

chloramphénicol R / fosfo S / Rif I / Tige I (CMI 1,5 mg/L)

Tige-S/ coli-R Tige et coli-R Azreonam-R/coli-S

Prise en charge (4)

- Prélèvement lors du 1^{er} temps de Masquelet

	<i>Serratia marcescens</i> 3/5	<i>Proteus mirabilis</i> 1/5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3/5	<i>Streptococcus Constellatus</i> 1/5	<i>Fusobactérium Sp</i> 1/5
Amoxicilline	R	S	R	S	S
Amox/ac clav	R	S	R	-	S
Ticar/ac clav	S	S	R	-	-
Pip/tazo	S	S	R	S	S
Cefotaxime	S	S	R	S	S
Ceftazidime	S	S	R	-	-
Céfépime	S	S	R	-	-
Imipénème	S	S	R	S	S
Méropénème	S	S	R (> 32 mg/L)	-	S
Amikacine	S	S	I	- Ery S - Linco S - Fosfo S - Rif S - Vanco S	- Clindamycine S - Métronidazole S - Vancomycine S
Tobramycine	S	S	R		
Ofloxacine	S	S	R		
Ciprofloxacine	S	S	R		
Cotrimoxazole	S	S	R		

EPC OXA- 48

chloramphénicol R / fosfo S / Rif I / Tige I (CMI 1,5 mg/L)

Tige-S/ coli-R Tige et coli-R Azreonam-R/coli-S

Prise en charge ⁽⁵⁾

- Adaptation aux résultats bactériologiques :
 - Stop colimycine
 - Méropénème IV 2 g x 3/j sur 3 h
remplacé Cotrimoxazole IV puis PO 1 cp Forte x 2/j
 - Tigécycline IV J 1 200 mg puis 100 mg x2/j
devant troubles digestifs 75 mg x2/j
 - Fosfomycine IV 4 g x 3/j sur 4 heures
 - Rifampicine IV puis PO 600 mg x 2/j

Choix possibles ?

- **Peu d'études sur IOA et EPC**

de Sanctis J et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections; Intern J Infect Dis 2014; 25: 73-8

- **Différentes associations proposées :**

- **carba + tige ou coli**

Qureshi ZA et al. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:2108-13

Pournaras S. et al. Int J Antimicrob Agents 2011;37:244-7

- **Carba + fosfo**

Endimiani A. et al. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:526-9

Souli M. et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:2395-7

- **Rifampicine**

Drapeau CMJ. Et al. Rifampicin combined regimens for Gram-négative infections: data from the literature. Intern J Antimicrob Chemother 2010;35:39-44

- Livermore DM. Et al. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecyclin. Intern J Antimicrob Agents 2011;37:415-19

- **Diffusion osseuse**

- **Tige : : 31-41 % des [] sg (plutôt forte dose)**

Ji AJ. Et al. Pharm Biomed Anal 2008;48:866-75

Wash J. et al. Tigecycline as salvage therapy in patient with bone and joint infection: a retrospective multicentric cohort study Poster K-1670 ICAAC 2014

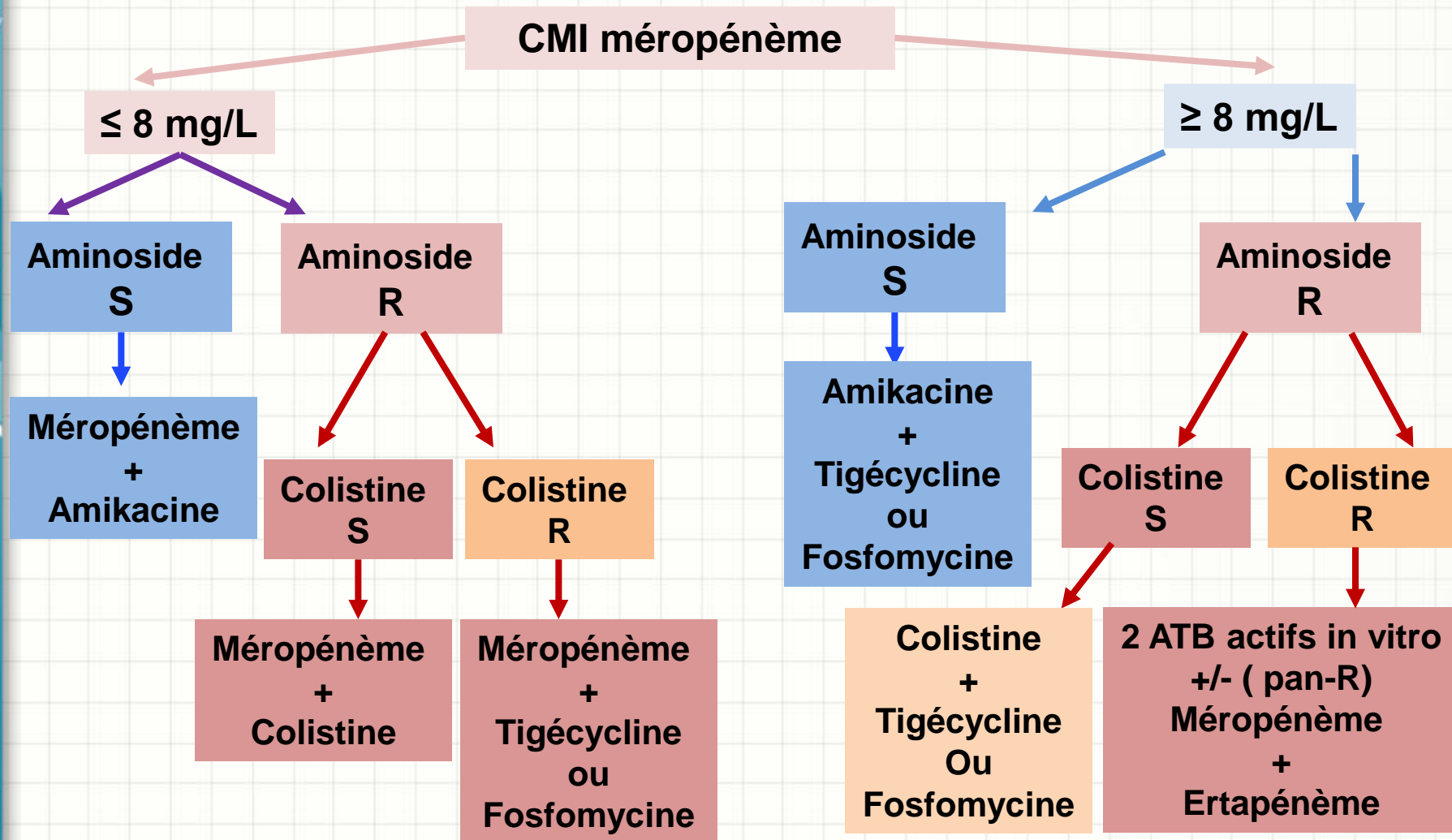
Falagas ME. et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. Intern J Antimicrob Agents 2014;44:1-7

- **Fosfo : bonne diffusion osseuse :+/- 43 % des [] sg**

Schintler MW. Et al. J Antimicrob Chemother 2009;64:574-8

Pontikis K. et al. Intern J Antimicrob Agents 2014; 43:52-9

Choix possible ?



Choix possible ?

Potential Treatment Algorithm for Carbapenem-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae**

Infection Source	Empiric Treatment: Core Drugs	Empiric Treatment: Possible Adjunct Drugs	Antimicrobial Susceptibility Directed Treatment Considerations
Bloodstream	<ul style="list-style-type: none"> High-dose meropenem or doripenem And polymyxin B 	<ul style="list-style-type: none"> Aminoglycoside Tigecycline Fosfomycin Rifampin 	<p>Meropenem/doripenem:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIC ≤ 16 $\mu\text{g/mL}$ continue high-dose meropenem/doripenem MIC > 16 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial^a
Lung	<ul style="list-style-type: none"> High-dose meropenem or doripenem And polymyxin B 	<ul style="list-style-type: none"> Tigecycline Aminoglycoside Fosfomycin Rifampin 	<p>Polymyxin B/colistin:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ continue polymyxin B/colistin^{b,c} MIC > 2 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial
Gastrointestinal/ biliary tract	<ul style="list-style-type: none"> High-dose meropenem or doripenem And polymyxin B And high-dose tigecycline 	<ul style="list-style-type: none"> Fosfomycin Rifampin 	<p>If both meropenem/doripenem MIC (> 16 $\mu\text{g/mL}$) and polymyxin B/colistin MIC (> 2 $\mu\text{g/mL}$), then consider a high-dose tigecycline-based regimen or a dual dual carbapenem-based regimen^{d,e}</p>
Urine	<ul style="list-style-type: none"> High-dose meropenem or doripenem And fosfomycin^g Or aminoglycoside^g 	<ul style="list-style-type: none"> Colistin Aminoglycoside 	<p>If pan-drug-resistant infection, select case-reports support dual carbapenem-based regimen^e</p> <p>Tigecycline:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIC ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ consider tigecycline^d MIC > 1 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial <p>Fosfomycin^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIC ≤ 32 $\mu\text{g/mL}$ consider fosfomycin MIC > 32 $\mu\text{g/mL}$ consider alternative in vitro active antimicrobial <p>Aminoglycoside:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ (Gentamicin/ Tobramycin) or ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider aminoglycoside MIC > 2 (Gentamicin/ Tobramycin) or > 4 $\mu\text{g/mL}$ (Amikacin) consider alternative in vitro active antimicrobial

Utilisation des carbapénèmes (méropénème) jusqu'à une CMI de 8 mg/L

Enterobacteriaceae » Meropenem

SUSCEPTIBLE	INTERMEDIATE	RESISTANT
≤ 2 mg/L	4 - 8 mg/L	> 8 mg/L

En combinaison avec colimycine, tigécycline ou fosfomycine

	Amino-glycosides	Colistine	Fosfomycine	Tigécycline	Carbapénème efficace in vitro
Aminoglycosides		Non	Oui	ND	Oui
Colistine	Non		Oui	Oui	Oui
Fosfomycine	Oui	Oui		Oui	Oui
Tigécycline	ND	Oui	Oui		Non
Carbapénème efficace in vitro	Oui	Oui	Oui	Non	

ND : données non disponibles.

Prise en charge ⁽⁶⁾

- Evolution

- Fongémie à point de départ de la Piccline :

- Changement et TT par mycafungine puis fluconazole
 - Bilan d'extension : ETT, FO, échographie abdominale : neg

- Orthopédique

- Cicatrisation acquise
 - Arrêt ATB après 3 mois de TT
 - Deuxième temps : ablation du ciment et greffe osseuse en attente
 - Actuellement évolution locale satisfaisante

Choix possibles ?

- **Avenir : ?**

- **Ceftazidime-avibactam (Zavicefta®)?**

Temkin E. et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(2): e01964-16

Krapp F. et al. Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime-avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. *Intern J Antimicrob Agents* 2017;49:770-3

- **Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa®)?**

Jolliff JC. Et al. Treatment of polymicrobial osteomyelitis with ceftolozane-tazobactam: case report and sensitivity testing of isolates. *Case Report in Infect Dis* 2016; ID 1628932 (4p)