



Infections des voies biliaires

C.Strady
Groupe Courlancy-Reims



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : STRADY/Christophe

Titre : Infections des voies biliaires

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON



Références

- Tokyo guidelines 2013 :
 - Antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis.
 - Harumi et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013.
- IDSA Guidelines 2010 :
 - Infections intra abdominales
- Recommandations HAS 2009 :
 - Prise en charge de la lithiase biliaire.

Critères de gravité

- **Grade 2 (modérée) : mortalité de 2,6% dans l'angiocholite**
 - Élévation des GB > 18000/mm³
 - Masse palpable hypochondre Dt
 - Cholécystite gangréneuse ou emphysémateuse, abcès péri-vésiculaire ou hépatique, péritonite biliaire localisée
 - Durée > 72h
- **Grade 3 (sévère) : mortalité de 5,1% dans l'angiocholite**
 - présence dysfonction d'organe : hémodynamique, neurologique (baisse de la conscience), respiratoire, rénale (oligurie, créat>2mg/dl), TP>1,5, Pla_q <100 000
- **Grade 1 (légère) : aucun critères ci dessus, mortalité de 1,2% dans l'angiocholite**

Cohorte de 6063 patients sur 2 ans (Japon et Taiwan)

Impact d'une antibiothérapie inadaptée

- Angiocholite avec bactériémie
- Cohorte rétrospective de 573 pts au Japon
- Facteurs associés à la mortalité à J30 (38/573 : 6,6%)
 - Index de Charlson > 3 : OR=4,1 (1,2–14,4)
 - Ictère : OR=3,4 (1,5–7,9)
 - Apparition d'un choc septique dans les 48H de l'hémoc + : OR=3,3 (1,4–7,9)
 - Obstruction biliaire d'une à une cause carcinologique : OR=8 (2,9–22)
 - Antibiothérapie inadaptée : OR=2,8 (1,3–6,9)

Les antibiotiques ... mais aussi !!!

- **Le drainage : CPRE dans les 24h ?**
 - Étude danoise
 - 166 patients dont 48 avec une CPRE <24h (CPRE plus tard pour les autres)
 - Après ajustement : CPRE précoce est associée à une moindre mortalité à 30 jours : 8% vs 19% (OR= 0,23 p=0,04)

Infections biliaires : résultats des cultures (%)

- BGN :

- *E.Coli* : 33-44
- *Klebsiella spp* : 9-20
- *Pseudomonas spp* : 0,5-9
- *Enterobacter spp* : 5-9
- *Acinetobacter spp* : -
- *Citrobacter spp* : -

- Anaérobies : 4-20

- Autres : -

- CG+

- *Enterococcus spp* : 3-34
- *Streptococcus spp* : 2-10
- *Staphylococcus spp* : -

Rentabilité des prélèvements bactériologiques

• Culture de bile :

- Cholécystite : 59 à 93%
- Angiocholite : 29 à 54%

- Si geste : culture de bile dans tous les cas selon recommandations

Tokyo guidelines 2013
Salvador V , Surg Infect 2011

• Hémocultures :

- Cholécystite : 8 à 16%
 - Angiocholite : 21 à 71%
- Tokyo guidelines 2013
- Etude rétrospective (urgences) :
 - 1062 hémocultures
 - 92 + dont 40 contaminations
 - 52 + (5%) dont 18 (1,6%) ont modifié la prise en charge

Kelly AM, J Accid Emerg Med 1998

- Pas d'intérêt dans cholécystite de grade 1 selon recommandations

Antibiotiques à bonne diffusion biliaire

- Ampicilline
 - Pipéracilline +/- tazobactam
 - Ceftriaxone et cefdazidime
 - Ciprofloxacine
 - Clindamycine
- Tokyo guidelines Yoshida M 2007
IDSA Guidelines Solomkin JS 2003
- Aucune étude ne permet de conclure à la supériorité clinique d'une molécule connue à bonne diffusion biliaire
 - Mauvaise diffusion biliaire y compris de ces molécules quand obstruction biliaire et ischémie

Van den Hazel SJ, Clin Infect Dis 1994

Essais randomisés AB CAL : BOF!!!

- (1) Ampicilline vs chloramphénicol
- (2) Ampi + tobramycine vs Céfopérazone vs piperacilline
- (3) Ceftriaxone vs Céfopérazone
- (4) Piperacilline vs Céfazoline (pas que des CAL)
- (5) Cefazoline vs PCB (1 dose pré op)
- (6) Céfamandole vs Céfotaxime (1 dose pré op)
- Aucune différences significatives entre les bras
- Essais anciens avec des molécules qui ne sont plus toutes de référence et évolution des résistances

(1) Havig Scand J Gastroenterol 1973 (2) Muller. Surg Gynecol Obstet 1987 (3) Friedlender Chemotherapy 1988

(4) Krajden Can J Surg 1993 (5) Lewis Can J Surg 1984 (6) Grant Surg Gynecol Obstet 1992

Essais randomisés dans angiocholite

- (1) Ampicilline + tobramycine vs pipéracilline vs céfopérazone
- (2) Ampicilline + gentamicine vs mézocilline
- (3) Ampicilline + tobramycine vs pipéracilline
- (4) Ciprofloxacine vs ceftazidime + ampicilline + métrodinazole

(1) Muller Surg Gynecol Obstet 1987 (2) Gerecht Arch Intern Med 1989
(3) Thompson Surg Gynecol Obstet 1990 (4) Sung J Antimicrob Chemother 1995

Molécules plus récentes ???

- **Depuis 1 essai : doripénème vs imipénème**
 - Infection du tractus biliaire drainée modérée à sévère
 - Efficacité comparable 93,1% vs 93,8%

Tazuma S et al. J Gastroenterol 2015

- **Essais dans les infections intra abdominales compliquées :**
 - Moxifloxacine
 - Tigécycline
 - Ertapénem

Choix

- Extrapolation des recommandations sur l'efficacité microbiologique de molécules évaluées dans les infections intra abdominales
- Seuil admis de 10-20% d'inefficacité sur le profil de de résistance

Pari microbiologique

- Faut il prendre en compte l'entérocoque ???
- Faut il prendre en compte *Pseudomonas aeruginosa* ?

Pari microbiologique : l'entérocoque ? (de 3 à 34 % dans les cultures de biles)

- Tokyo guidelines 2013 :
 - Grade 3 : prise en compte avec association avec vancomycine jusque les résultats des cultures
 - Schémas proposés ne le couvrant pas dans les autres grades
- IDSA guidelines 2010 :
 - Couverture non nécessaire dans les infections biliaires communautaires car pathogénicité non démontrée

Résultats hémocultures dans les infections biliaires communautaires (%)

- BGN :

- *E.Coli* : 35-62
- *Klebsiella spp* : 12-28
- *Pseudomonas spp* : 4-14
- *Enterobacter spp* : 2-7
- *Acinetobacter spp*: 3
- *Citrobacter spp* : 2-6

- Anaérobies : 1

- Autres : 17

- CG+

- *Enterococcus spp* : 10-23
- *Streptococcus spp* : 6-9
- *Staphylococcus spp*: 2

entérocoques et *Pseudomonas spp*
à prendre en compte dans les grades 3

Tokyo guidelines 2013 : d'après 4 articles

CAL et angiocholite de grade 1 communautaires

- Tokyo 2013

- Ampi sulbactam+aminoside
- Ceftriaxone+/-métrodinazole
- Cefoxitine
- Ertapénem
- FQ+/-métrodinazole ou moxifloxacin seule

- IDSA 2010

- Ampicilline : non
- Cefazoline, cefuroxime ou Ceftriaxone

- SNGE 2009 :

- AB actif sur BGN à bonne diffusion biliaire!

CAL et angiocholite de grade 2 communautaires

- Tokyo 2013 :

- Pipéracilline-tazobactam
- Ceftriaxone+/-métronidazole
- Cefoxitine
- Ertapenem
- FQ+/-métronidazole ou moxifloxacine seule

- IDSA 2010 :

- Ampicilline : non
- Cefazoline, cefuroxime ou Ceftriaxone

- SFAR 2004 :

- Amox+ac clav +genta
- Ticarcilline + ac clav
- Pipéracilline + métronidazole
- Cefoxitine
- Ceftriaxone + métronidazole

Antibiothérapie probabiliste
des états septiques graves
« sepsis biliaire »

CAL et angiocholite de grade 3 communautaires

- Tokyo 2013

- **Pipéracilline-tazobactam**
- Ceftazidime ou céfépime+/- métronidazole
- Imipénème ou méro. ou dori.
- Azteronam+/-métronidazole
- **En association à la vancomycine**

- IDSA 2010

- Idem tokyo sauf ceftazidime
- **Ciprofloxacin ou levofloxacin + métronidazole**

- SFAR 2004

- Amox+ac clav +genta
- Ticarcilline + ac clav
- Pipéracilline + métronidazole
- Cefoxitine
- **Ceftriaxone + métronidazole**
- AVEC gentamicine**

Association gentamicine ?

Durée du traitement antibiotique

- CAL grade 1 :
 - Arrêt 24 h après cholécystectomie
 - Si perforation, emphysémateux ou nécrose : 4 à 7 j
- CAL grade 2 et 3 et angiocholites grade 1 à 3 :
 - 4 à 7 j si source infection contrôlée
 - 15 j si cocci G + type entérocoque (hémocultures)
 - Si rétention biliaire persistante : poursuivre jusque drainage, extraction de la lithiase....

Original Investigation

Effect of Postoperative Antibiotic Administration on Postoperative Infection Following Cholecystectomy for Acute Calculous Cholecystitis

A Randomized Clinical Trial

Jean Marc Regimbeau, MD, PhD; David Fuks, MD, PhD; Karine Pautrat, MD; Francois Mauvais, MD; Vincent Haccart, MD; Simon Msika, MD, PhD; Muriel Mathonnet, MD, PhD; Michel Scotté, MD, PhD; Jean Christophe Paquet, MD; Corinne Vons, MD, PhD; Igor Sielezneff, MD, PhD; Bertrand Millat, MD, PhD; Laurence Chiche, MD, PhD; Hervé Dupont, MD, PhD; Pierre Duhaut, MD, PhD; Cyril Cossé, PhD; Momar Diouf, PhD; Marc Pocard, MD, PhD; for the FRENCH Study Group

414 patients
Amoxicilline- ac clav 3g/j
Arret en per op vs 5 jours

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients with mild or moderate calculous cholecystitis who received preoperative and intraoperative antibiotics, lack of postoperative treatment with amoxicillin plus clavulanic acid did not result in a greater incidence of postoperative infections.

Résultats hémocultures dans les infections biliaires liées aux soins (%)

- BGN :

- *E.Coli* : 23
- *Klebsiella spp* : 16
- *Pseudomonas spp* : 17
- *Enterobacter spp* : 7
- *Acinetobacter spp* : 7
- *Citrobacter spp* : 5

- Anaérobies : 2

- Autres : 11

- CG+

- *Enterococcus spp* : 20
- *Streptococcus spp* : 5
- *Staphylococcus spp* : 4

RESEARCH ARTICLE

Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study

Christoph Lübbert^{1,2,3*}, Karolin Wendt², Jürgen Feisthammel¹, Annette Moter⁴, Norman Lippmann^{3,5}, Thilo Busch⁶, Joachim Mössner¹, Albrecht Hoffmeister¹, Arne C. Rodloff^{3,5}

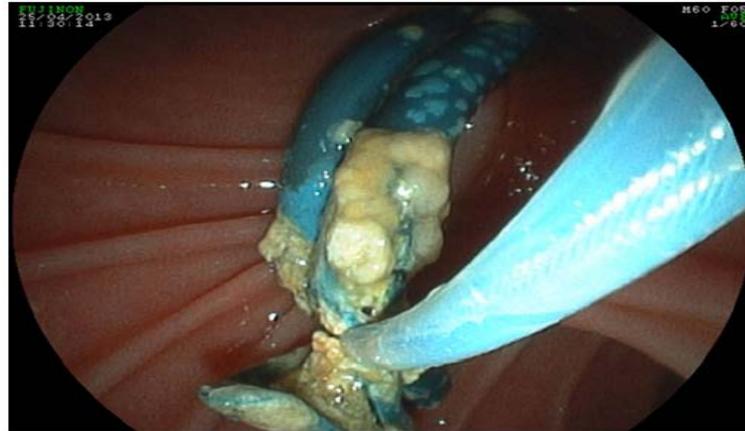


Fig 1. Endoscopic extraction of occluded biliary polyethylene stents (double stenting in a 52 year-old patient with biliary stenosis due to chronic pancreatitis).

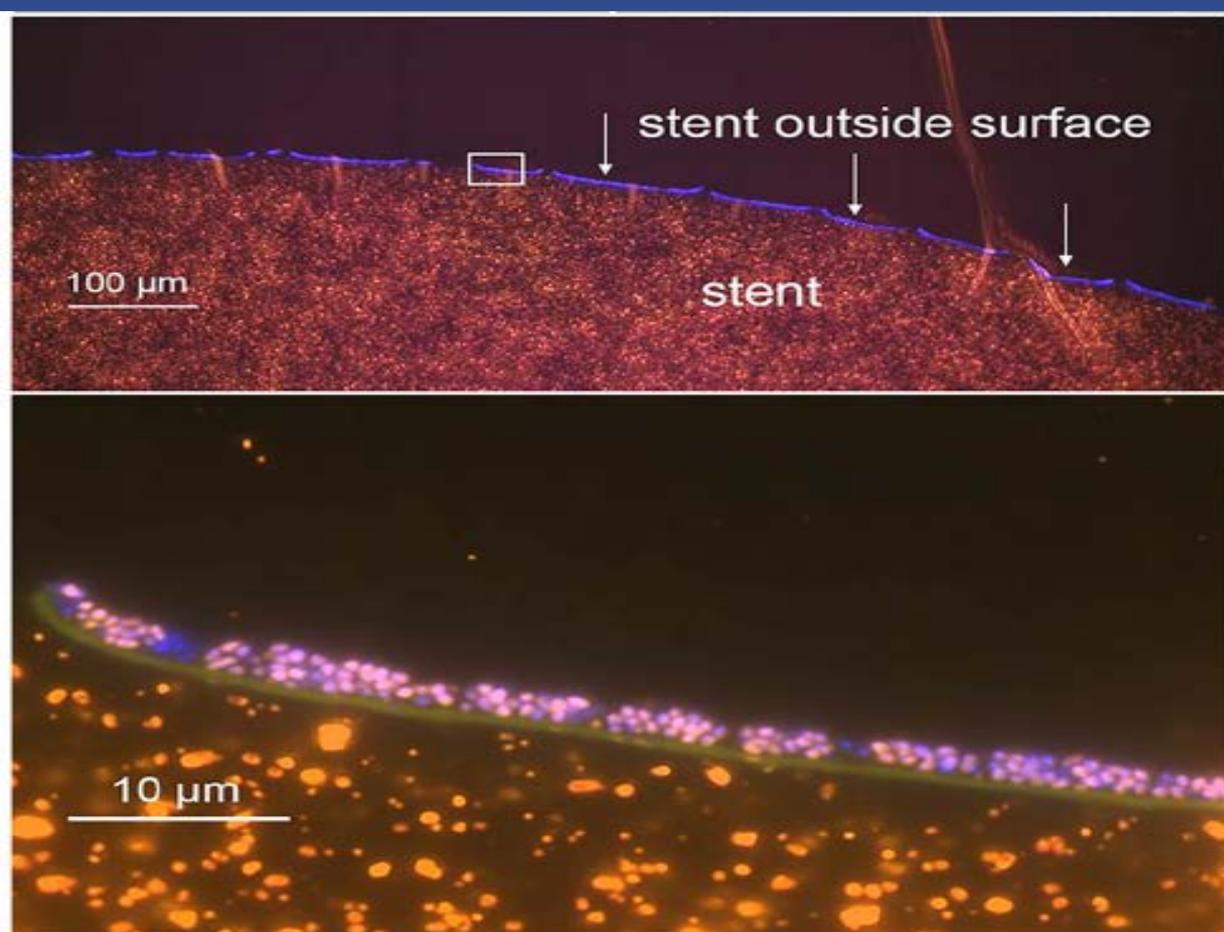


Fig 2. Presence of biofilm formation on a biliary polyethylene stent in a 62-year-old liver transplant recipient with anastomotic bile duct stenosis, visualized by fluorescence in situ hybridization (FISH). Using cultures, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* were detected.

Culture de prothèse biliaire par sonication

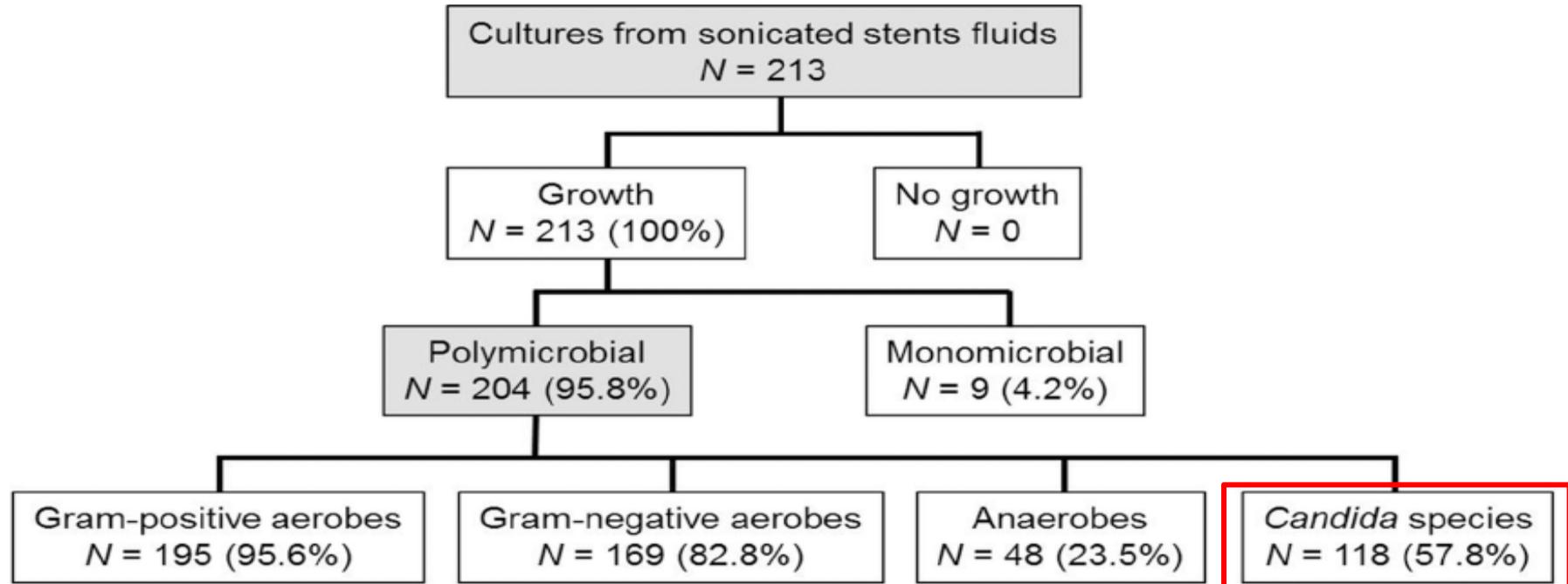


Fig 3. Overview of microbiological results of cultures from sonicated stent fluids. Polymicrobial colonization of biliary stents (95.8%) was significantly more common than single microbial colonization (4.2%, $P < 0.001$) was.

doi:10.1371/journal.pone.0155479.g003

Bacteria

Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	0.400
ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> , resistant to 3 of 4 major antibiotic classes [§] (3MRGN)	17/129 (13.2%)	15/101 (14.9%)	0.716
Carbapenemase producing <i>Enterobacteriaceae</i> , resistant to 4 of 4 major antibiotic classes [§] (4MRGN)	1/129 (0.8%)	0/101 (0%)	1.000
Azole-resistant <i>Candida</i> species	25/80 (31.3%)	23/66 (34.8%)	0.645

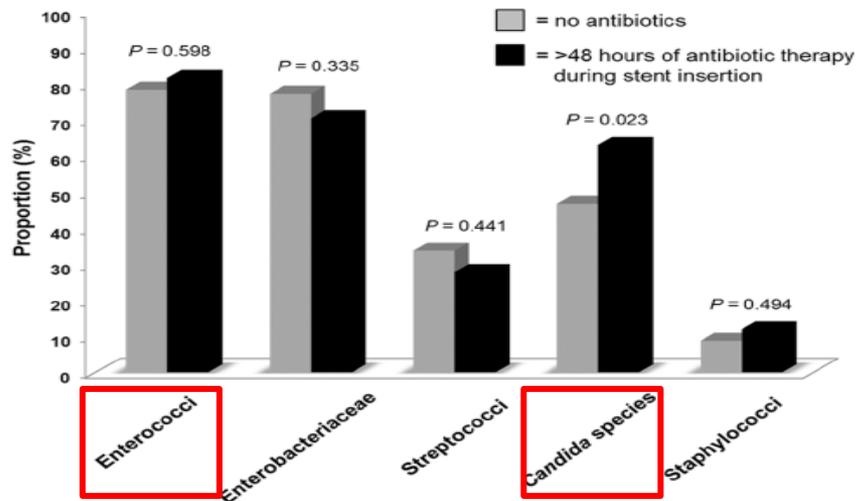


Fig 6. Distribution of bacterial and fungal species depending on the use of antibiotics. Stent colonization differed significantly with respect to the proportion of *Candida* species (46.7% vs. 63%, $P = 0.023$) in patients receiving prolonged antibiotic therapy.

Risque de BLSE ?

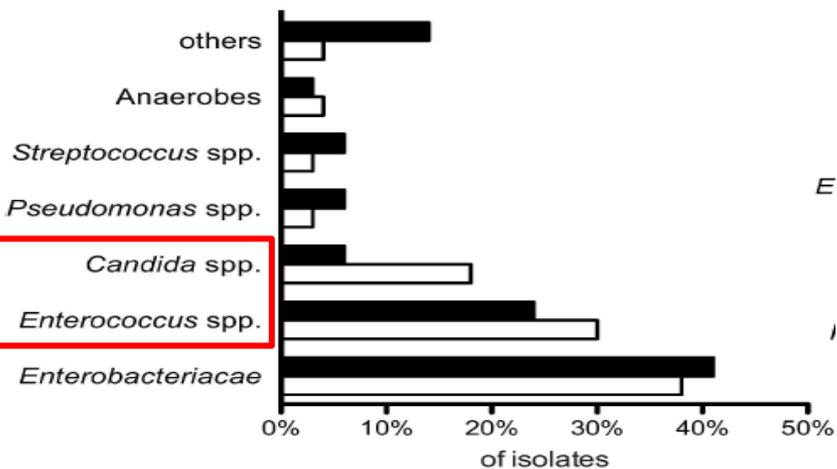
- 556 épisodes bactériémies d'origine biliaire chez 411 patients en Corée
- Nosocomial : n=396
- Souche C3G R à 47,7% entre 2005 – 2009 vs 25% entre 2000-2004
- Prévalence BLSE passée de 2,3% (2000-2004) à 43,9% (2005-2009)
- Facteurs de risque :
 - Caractère nosocomial de l'infection, hospitalisation dans les 90j, antibiothérapie dans les 90j, geste sur les voies biliaires
- Pas d'association avec une mortalité plus élevée
- Critères de prise en compte dans l'antibiothérapie probabiliste???

RESEARCH ARTICLE

Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis

Philipp A. Reuken^{1*}, Dorian Torres¹, Michael Baier², Bettina Löffler², Christoph Lübbert³, Norman Lippmann⁴, Andreas Stallmach^{1,5}, Tony Bruns^{1,5}

Total isolates



Enterococci



Candida spp.

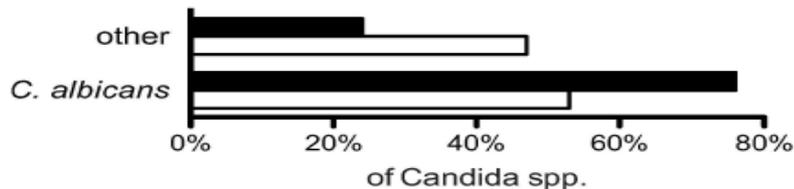


Table 1. Resistance profiles of bile isolates of *E. coli* and Enterococci 2006–2015.

Antibiotic	<i>E. coli</i> (N = 77)	Enterococci (N = 137)
Ceftriaxone	32.5%	n.a.
Ampicillin/Sulbactam	51.9%	32.9%
Piperacillin/Tazobactam	46.8%	n.a.
Quinolones	31.2%	32.8%*
Carbapenems	0%	38.7%
Vancomycin	n.a.	10.2%
Gentamicin	n.a.	32.2%
Linezolid	n.a.	1.5%

*data available for 58 out of 137 isolates; n.a.: not applicable.

Facteurs de risque significatifs d'angiocholite à BMR

- Hospitalisation récente ($p=0,04$)
- Antibiothérapie 14j avant admission ($p=0,01$)
- Cholestase ($p=0,02$ pour les PA et $p=0,04$ pour les GGT)
- Prothèse biliaire préalable ($p=0,02$)

Recommandations

- SFAR 2004 :

- Pipéracilline tazobactam + amikacine
- Imipénème + amikacine*
- Ceftazidime + métrondazole + amikacine

- Tokyo 2013 :

- Pipéracilline-tazobactam
- Ceftazidime ou céfépime+/- métrondazole
- Imipénème ou méro. ou dori.*
- Aztreonam+/-métrondazole
- En association à la vancomycine

*Situation grave et prothèse et antibiothérapie préalable
Attention à candida dans ce type de situation

« Experience based médecine » avec B.Gachot (IGR)

- **Infection sur terrain de prothèse biliaire :**
 - Scanner : aérobilie +++ si oui prothèse fonctionnelle
 - Rarement d'infection des voies biliaires sur prothèse « fonctionnelle »
 - Si pas d'aérobilie : contact avec gastro-entérologue pour changement de prothèse (pas toujours simple !!!)
 - Culture de bile +++
 - Si patient reste septique :
 - Attention BMR et candida spp.
 - Attention abcès hépatique
 - Bili-IRM : obstacle en amont de la prothèse ou sur autre branche

« Experience based médecine » avec B.Gachot (IGR)

- Durée antibiothérapie : 7 +++ - 10j si obstruction levée
- Si drainage biliaire externe et indication à un geste « endo-biliaire » :
 - Culture bile
 - Prendre en compte le résultat (cf raisonnement IU et pose de JJ)
 - Antibiothérapie adaptée à partir de la veille :
 - Arrêt le jour meme si RAS
 - Si sepsis : poursuivre 4-7j en fonction des hémocultures
 - On a expérimenté des sepsis sur table avec souvent une concordance culture de bile/hémocultures