



Infections intra-abdominales : comment traiter en 2009 ?

Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V



Et tous les autres...

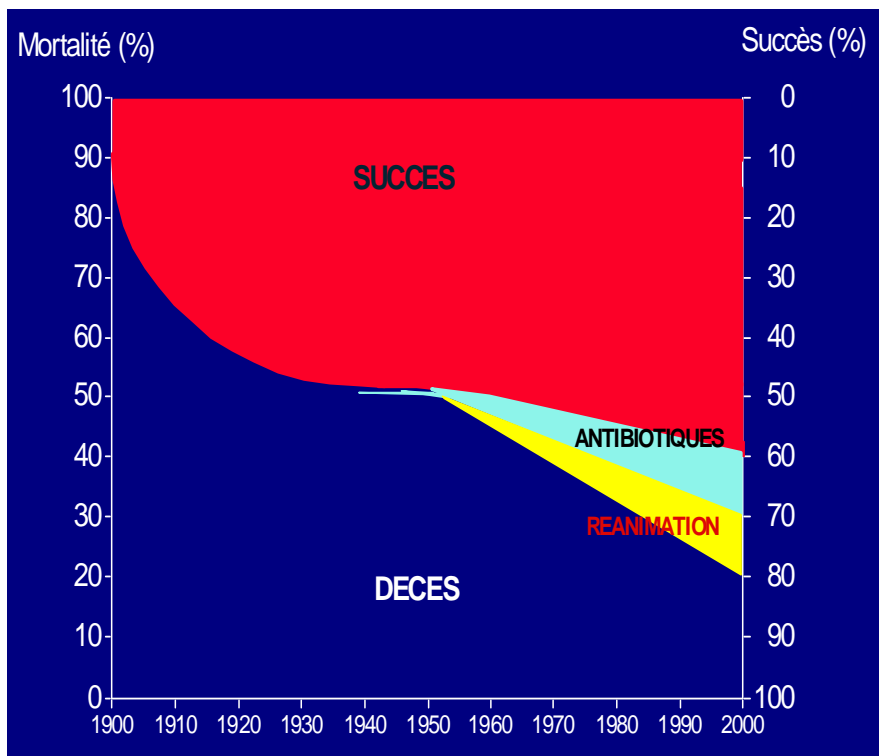
Principes généraux du traitement

Chirurgie + antibiothérapie



Amoxicilline	Clindamycine	Tobramycine	Ofloxacin
Ticarcilline + ac clavulanique		Piperacilline + tazobactam	
Ceftriaxone	Imipeneme	Cefotetan	Ceftazidime
Cefuroxime	Gentamicine	Aztreonam	Piperacilline
Cefoxitine	Netilmicine	Cefepime	Ticarcilline
Metronidazole	Amikacine	Meropeneme	Cefotaxime
Ciprofloxacine	Ornidazole	Amoxicilline + ac clavulanique	

Mieux vaut avoir un bon chirurgien !



Contrôle de la source infectieuse

	Mortalité
Contrôle chir possible	13 %
Contrôle chir impossible	27 %

Seiler Surgery 2000

	Mortalité
TTT chir correct + AB adapté	6 %
TTT chir incorrect + AB adaptée	90 %

Carlet. L'infection en réanimation 1996

Incidence des complications variable selon le degré de qualification de l'opérateur

AB des IIA : très nombreuses données dans la littérature ?

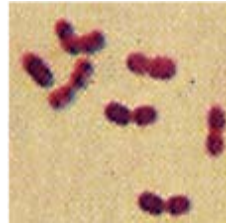
Essais très nombreux, rarement performants

- Rares études randomisées en double aveugle
- Effectifs souvent faibles
- Mélange de tableaux cliniques de gravité très variables en termes de :
 - mélange P. communautaires et P. postopératoires
 - retentissement générale de l'infection
 - origine de l'infection et mortalité : P. appendiculaire < 1,5 %
P. stercorale > 20 %
- Le plus souvent : études de non infériorité alors que app et cholécystites > 50 % de l'effectif...
- Rôle +++ de la chirurgie non pris en compte
 - modalités variables
 - participation à l'échec thérapeutique

Analyse critique de la littérature difficile

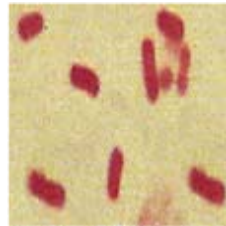
Bactéries contaminantes

Cocci à Gram positif



Streptocoques
Entérocoques
Staphylocoques

Bacilles à Gram négatif



Entérobactéries
E coli, Klebsiella, Enterobacter
BGN non fermentants
Pseudomonas, Acinetobacter

Anaérobies



Cocci
Streptocoques, Peptostreptocoques
Bacilles
Bacteroides, Clostridium,
Fusobactium

Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study



Philippe Montravers¹, Alain Lenane², Luc Dubreuil³, Rémy Couzit⁴, Yves Beon⁵

ev 2009

Augmentation du profil de résistance si :

- vie en institution médicalisée
- antibiothérapie préalable
- péritonite postopératoire
- corticothérapie
- comorbidités (foie, poumons)
- transplantation

Roehrborn CID 2001
Sotto JAC 2002
Seguin CMI 2006
Montravers JAC 2009
Swenson Surg Infect 2009

Table
 Micro
 Aerob
 Gra
 E
 K
 E
 P
 T
 Gra
 E
 E
 S
 S
 C
 Misc
 Anaer
 Ana
 Bac
 Clo
 Fungi
 Car
 Total

P value
 <0.05
 NS
 <0.001
 NS
 NS
 NS
 <0.01
 NS
 <0.05
 NS
 NS
 <0.01
 NS
 NS
 NS
 NS
 NS
 NS
 NS
 NS

NS, not statistically significant.

Prise en charge des péritonites

Des certitudes

- ATB instaurée dès le diagnostic
- Prise en compte systématique :
 - germes anaérobies (*B. fragilis*)
 - entérobactéries (*E.coli*)
- ATB ne doit pas tenir compte du site de la péritonite :
 - pas d'argument expérimental
 - pas d'étude clinique contrôlée
 - différences microbio minimales

Principaux écueils

- Retard diagnostique
- Traitement ATB inadapté



**Augmentation : morbidité
mortalité**

....Mosdell *Ann Surg* 1991
Montravers. *CID* 1996
Cattan *EJCMID* 2002
Krobot *EJCMID* 2004
Gauzit *Infect Surg* 2009
Edelsberg *Surg Infect* 2009

• Questions non définitivement résolues

- Entérocoques (isolés dans 10 à 30% des cas)
- *P.aeruginosa* (FR probables : vie en institution, ABT préalable...))
- *Candida sp*

CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe

Prevalence and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe

High Rate of Intestinal Colonization with Extended-Spectrum- β -

Faut-il modifier les guidelines ?

***Escherichia coli* Strains Expressing
Extended-Spectrum β -Lactamase
CTX-M-15**

Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15

Spread of Extended-Spectrum β -Lactamase CTX-M-Producing *Escherichia coli* Clinical Isolates in Community and Nosocomial Environments in Portugal[▽]

In Vitro Susceptibilities of Aerobic and Facultatively Anaerobic Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients with Intra-Abdominal Infections Worldwide: 2005 Results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)

Fernando Baquero,¹ Po-Ren Hsueh,² David L. Paterson,³ Flávia Rossi,⁴ Grant V. Bochicchio,⁵ Gale Gallagher,⁶ Keith Lantz,⁶ Javier Baez Villasenor,⁶ Kathleen McCarroll,⁶ Murray A. Abramson,⁶ and Joseph W. Chow⁶



Avril 2009

**Dans les infections
intra-abdominales**

- **BLSE isolée chez
12 % des *E. coli*
18 % des *Klebsiella spp***

In Vitro Susceptibilities of Aerobic and Facultatively Anaerobic Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients with Intra-Abdominal Infections Worldwide: 2005 Results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)

Fernando Baquero,¹ Po-Ren Hsueh,² David L. Paterson,³ Flávia Rossi,⁴ Grant V. Bochicchio,⁵ Gale Gallagher,⁶ Keith Lantz,⁶ Javier Baez Villasenor,⁶ Kathleen McCarroll,⁶ Murray A. Abramson,⁶ and Joseph W. Chow⁶



Avril 2009

Dans les infections intra-abdominales

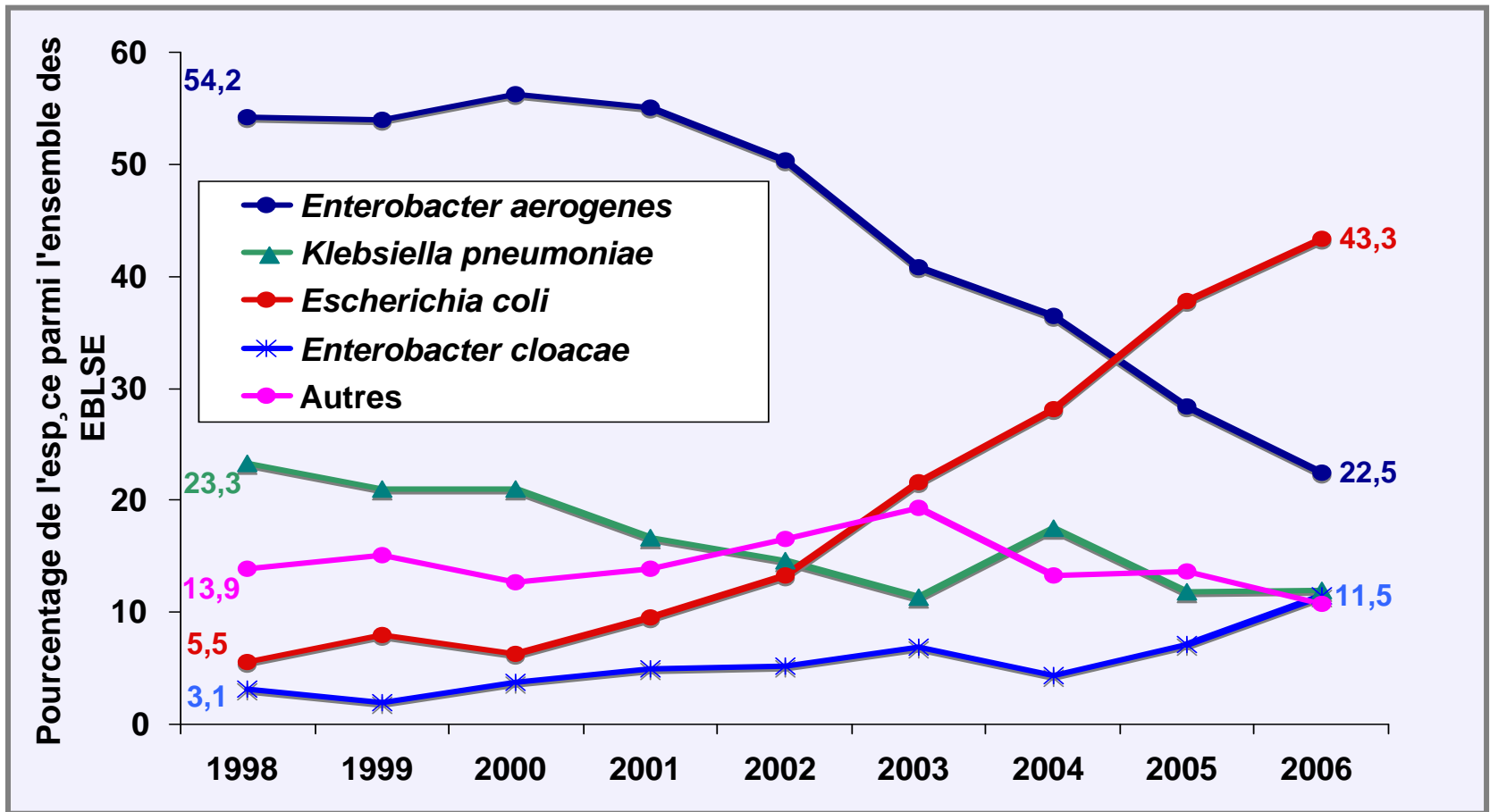
- **BLSE isolée chez**
12 % des *E. coli*
18 % des *Klebsiella spp*

MAIS

- **Réseau SMART = 31 pays**
...que 76 centres
- **«Effet loupe» des données publiées...**

Quelle est la réalité du problème ?

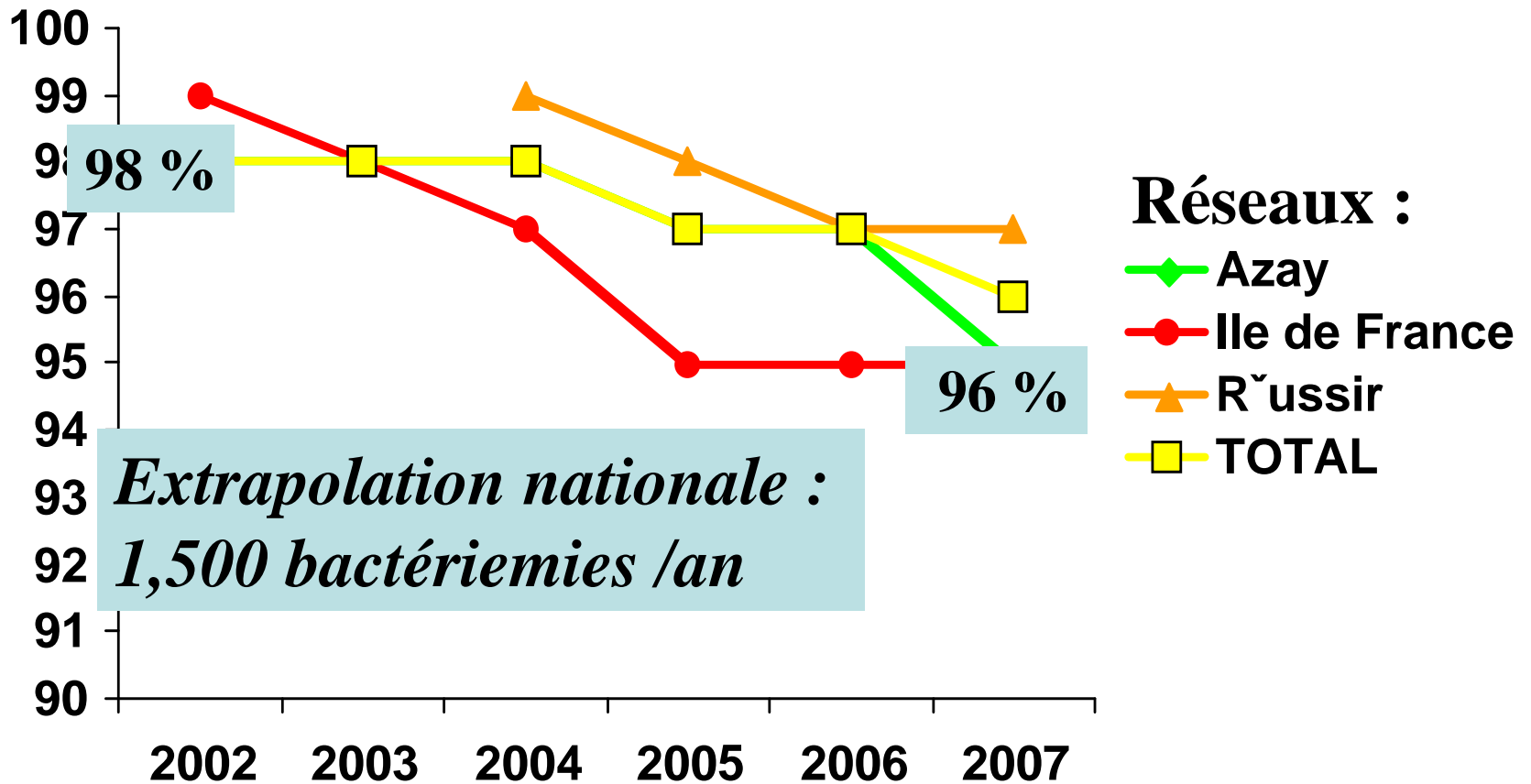
Entérobactéries productrices de BLSE



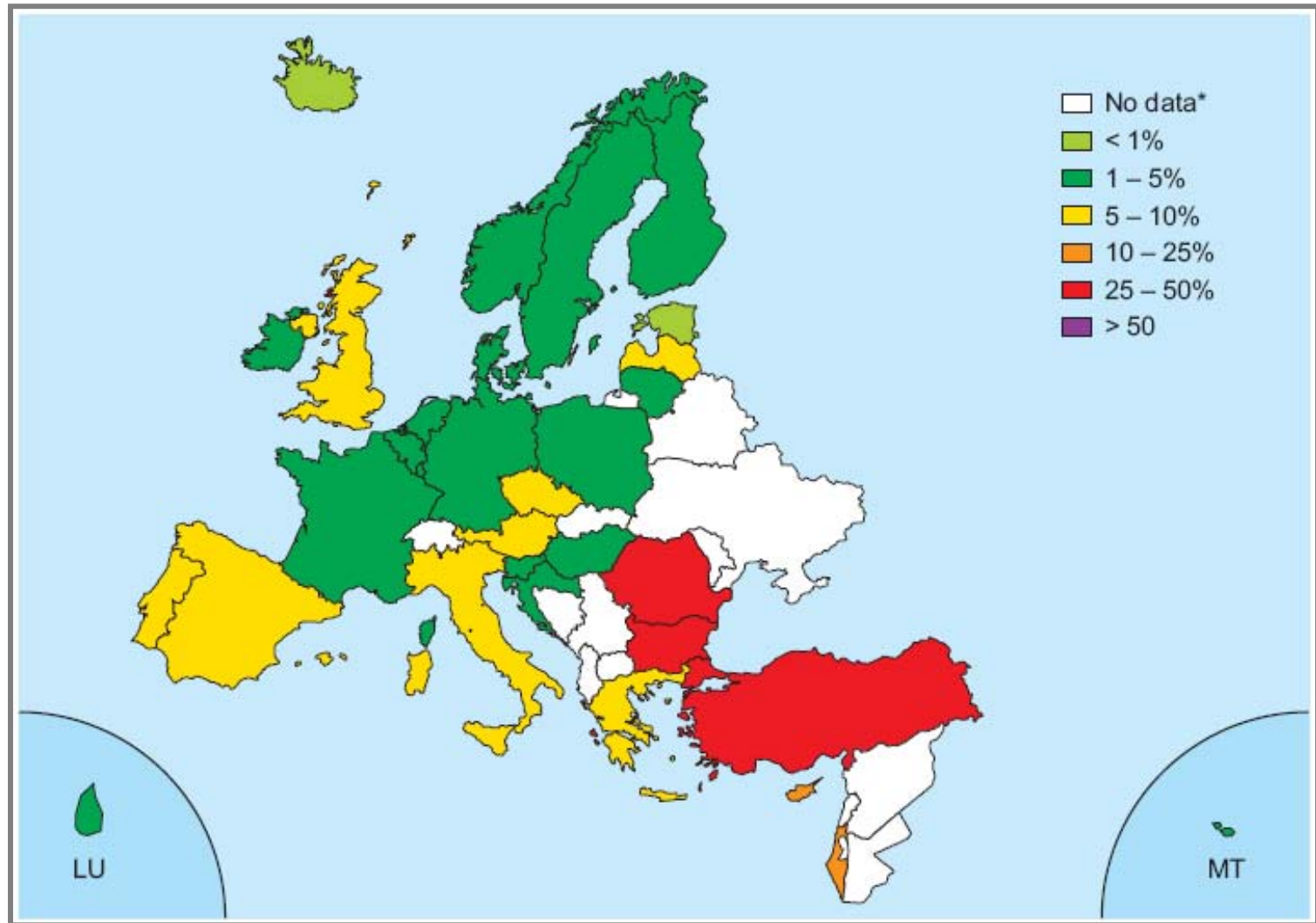
Distribution des espèces (C-CLIN Paris-Nord) – Onerba – JNI 2008

% de sensibilité au cefotaxime Bactériémies à *E.coli* France 2002-2007

% souches S

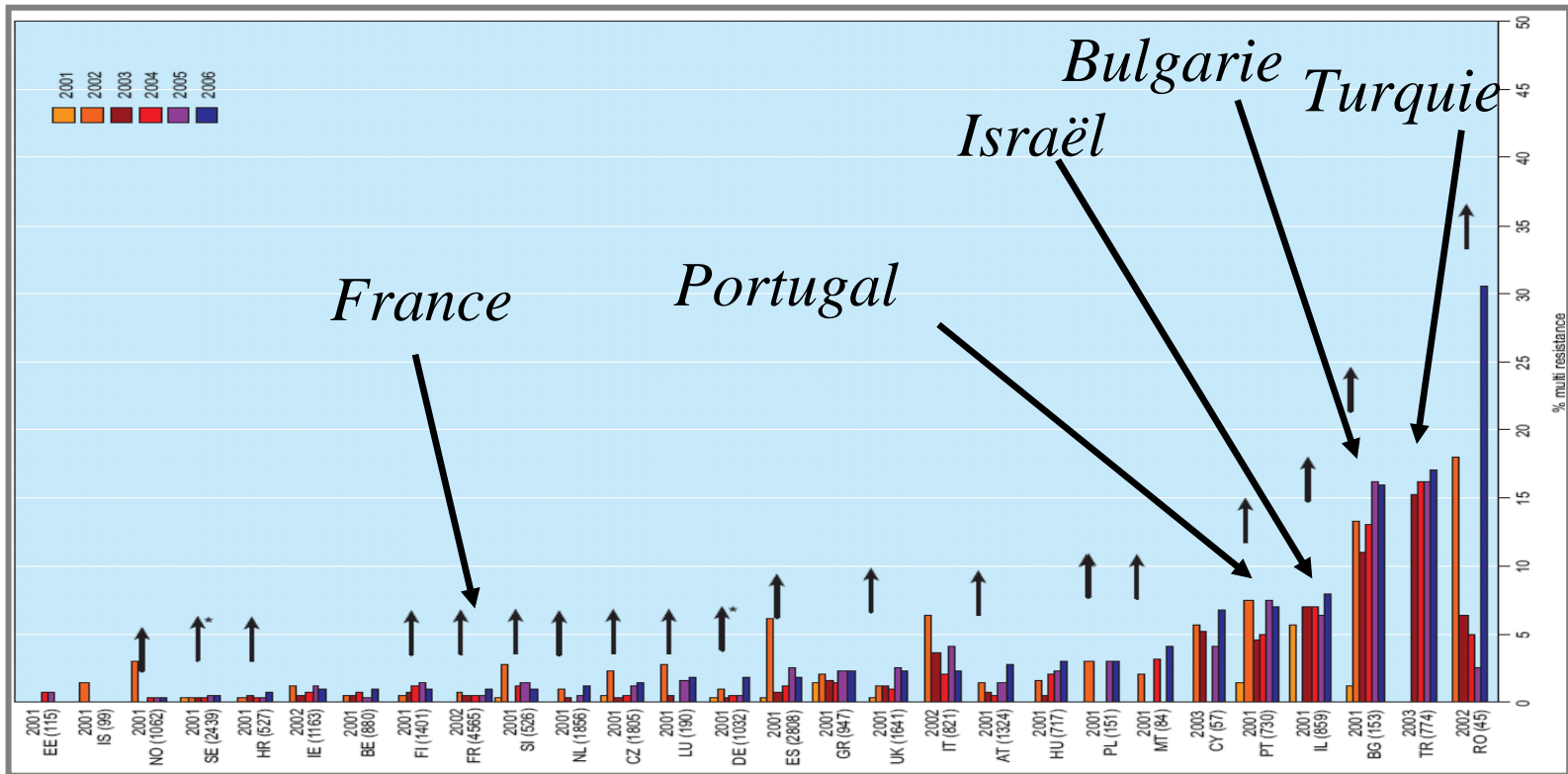


E.coli C3G - R



EARSS 2007

E.coli : souches résistantes aux C3G + fluoroquinolones + aminosides



F. de risque d'infection à *E. coli* BLSE

- **Age, sexe féminin**
- **IU récidivante, sondage urinaire**
- **Présence de comorbidités (diabète +++)**
- **Chirurgie gynécologique**
- **Antécédents d'hospitalisation**
- **Vie en institution médicalisée**
- **Provenance de certaines zones géographiques**
- **Traitement par β - lactamines ou FQ**

Au total, en 2009...

- **Réalité de l'émergence d'*E. coli* BLSE (type CTX-M)**
Pb préoccupant +++ de par sa diffusion en ville
- **Nécessité +++ surveillance épidémiologique**
- **MAIS incidence des BLSE « communautaires »
reste faible, dans le paysage français**
- **Pas d'indication à changer les guidelines**
- **Traitement de référence : carbapénèmes**
Utilisation ertapénème et risque émergence de *P. aeruginosa* - R aux autres carbapénèmes ?

Comment choisir l'ATB probabiliste?

Consensus SFAR 2001

Amoxicilline/ac clavulanique + gentamicine ou tobramycine
Ticarcilline/ac clavulanique + gentamicine ou tobramycine
Cefoxitine
Cefotaxime or ceftriaxone + imidazolés
Aminosides + imidazolés
Cefépime + imidazolés
Piperacilline / Piperacilline + tazobactam
Imipénème

Traitement de
1^{ère} ligne

Surgical Infection Society : guidelines 2002

Ampicillin / sulbactam
Cefotetan
Cefoxitin
Ertapenem
Ticarcillin / clavulanic acid
Cefuroxime + nitroimidazoles
Cefotaxime or ceftriaxone + nitroimidazoles
Aminoglycoside + Anti-anaerobes
Aztreonam + Clindamycin
Ciprofloxacin + nitroimidazoles
Cefepime/Ceftazidime + Anti-anaerobes
Piperacillin / Piperacillin + tazobactam
Imipenem
Meropenem

High risk
patients

IDSA : guidelines 2003

Ampicillin / sulbactam
Ticarcillin / clavulanic acid
Ertapenem
Cefazolin + metronidazole
Cefuroxime + metronidazole
Fluoroquinolones + metronidazole

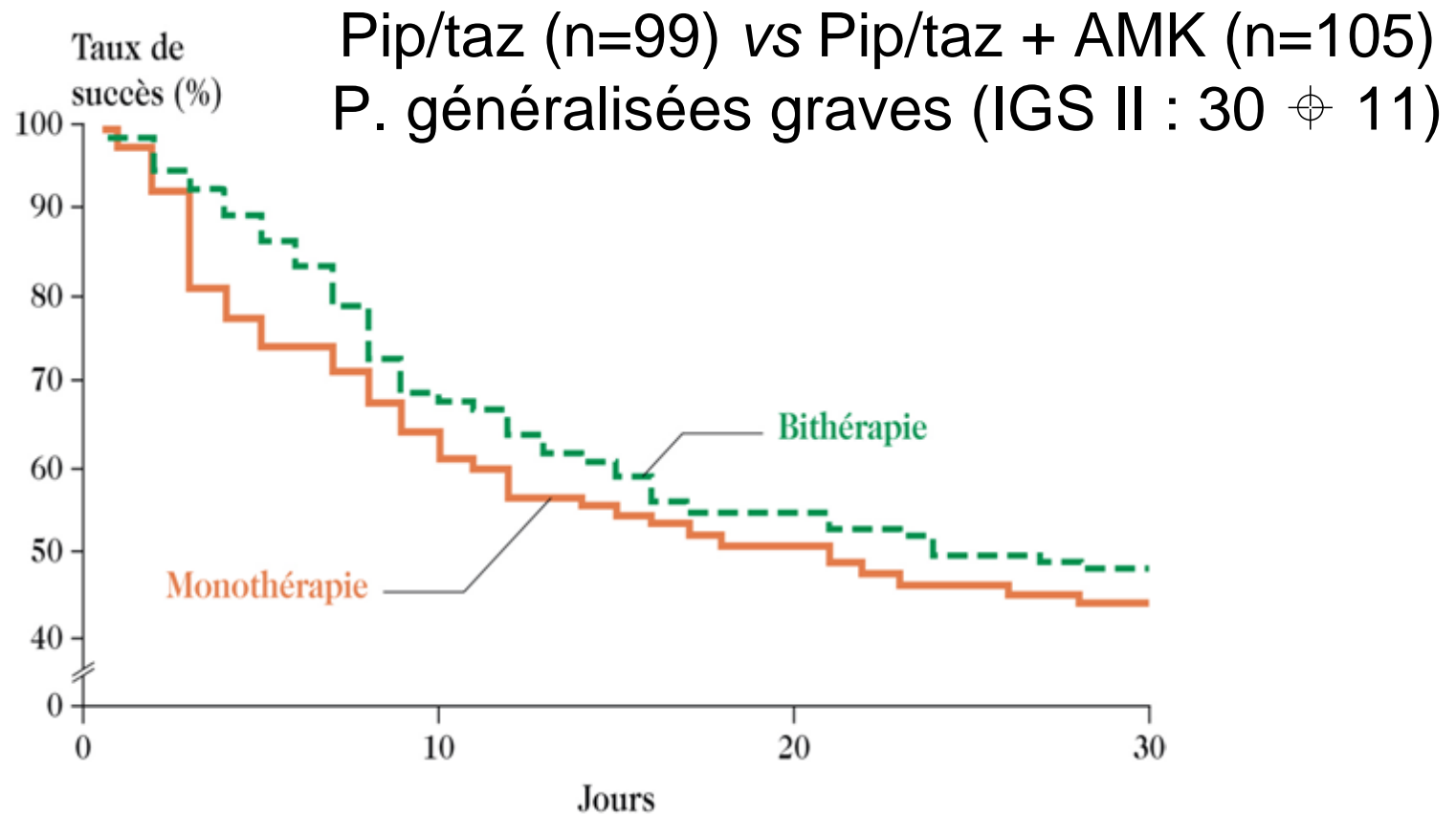
Mild-to moderate
infections

Cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime+ metronidazole
Cefepime /Ceftazidime + metronidazole
Ciprofloxacin + metronidazole
Piperacillin + tazobactam
Imipenem
Meropenem

High-severity
Infections

Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial

H. DUPONT,^{1*} C. CARBON,² AND J. CARLET³ FOR THE SEVERE GENERALIZED PERITONITIS STUDY GROUP†



Prise en charge des péritonites

Des certitudes

- ATB instaurée dès le diagnostic
- Prise en compte systématique :
 - germes anaérobies (*B. fragilis*)
 - entérobactéries (*E.coli*)
- ATB ne doit pas tenir compte du site de la péritonite :
 - pas d'argument expérimental
 - pas d'étude clinique contrôlée
 - différences microbio minimales

Principaux écueils

- Retard diagnostique
- Traitement ATB inadapté



Augmentation : morbidité
mortalité

....Mosdell *Ann Surg* 1991
Montravers. *CID* 1996
Cattan *EJCMID* 2002
Krobot *EJCMID* 2004
Gauzit *Infect Surg* 2009
Edelsberg *Surg Infect* 2009

• Questions non définitivement résolues

- Entérocoques (isolés dans 10 à 30% des cas)
- *P.aeruginosa* (FR probables : vie en institution, ABT préalable...))
- *Candida sp*

Entérocoques ?

- **P. communautaires**

- Pas de réponse définitive dans la littérature
- MAIS non prise en compte pourrait ↗ morbidité et mortalité (?)

Burnett Surgery 1995

Sitges-Serra Br J Surg 2002

Sotto JAC 2002

Gauzit Surg Infect 2009

Montravers JAC 2009

- **Prise en compte nécessaire si :**

- P. postopératoires
- infection récidivante
- traitement ATB préalable

Mazuski (Surgical Infection Society) Surg Infect 2002

Solomkin (IDSA) Clin Infect Dis 2003

Philippe Montravers, MD, PhD; Hervé Dupont, MD, PhD; Remy Gauzit, MD; Benoit Veber, MD;
Christian Auboyer, MD; Patrick Blin, MD, MSc; Christophe Hennequin, MD, PhD; Claude Martin, MD

Etude cas/témoin : isolement de *Candida sp*

- **P.communautaires**
 - **n'est pas un facteur de surmortalité**
 - **ne modifie les caractéristiques du séjour en réanimation**

Philippe Montravers, MD, PhD; Hervé Dupont, MD, PhD; Remy Gauzit, MD; Benoit Veber, MD;
Christian Auboyer, MD; Patrick Blin, MD, MSc; Christophe Hennequin, MD, PhD; Claude Martin, MD

Etude cas/témoin : isolement de *Candida sp*

- **P. communautaires**
 - n'est pas un facteur de surmortalité
 - ne modifie les caractéristiques du séjour en réanimation

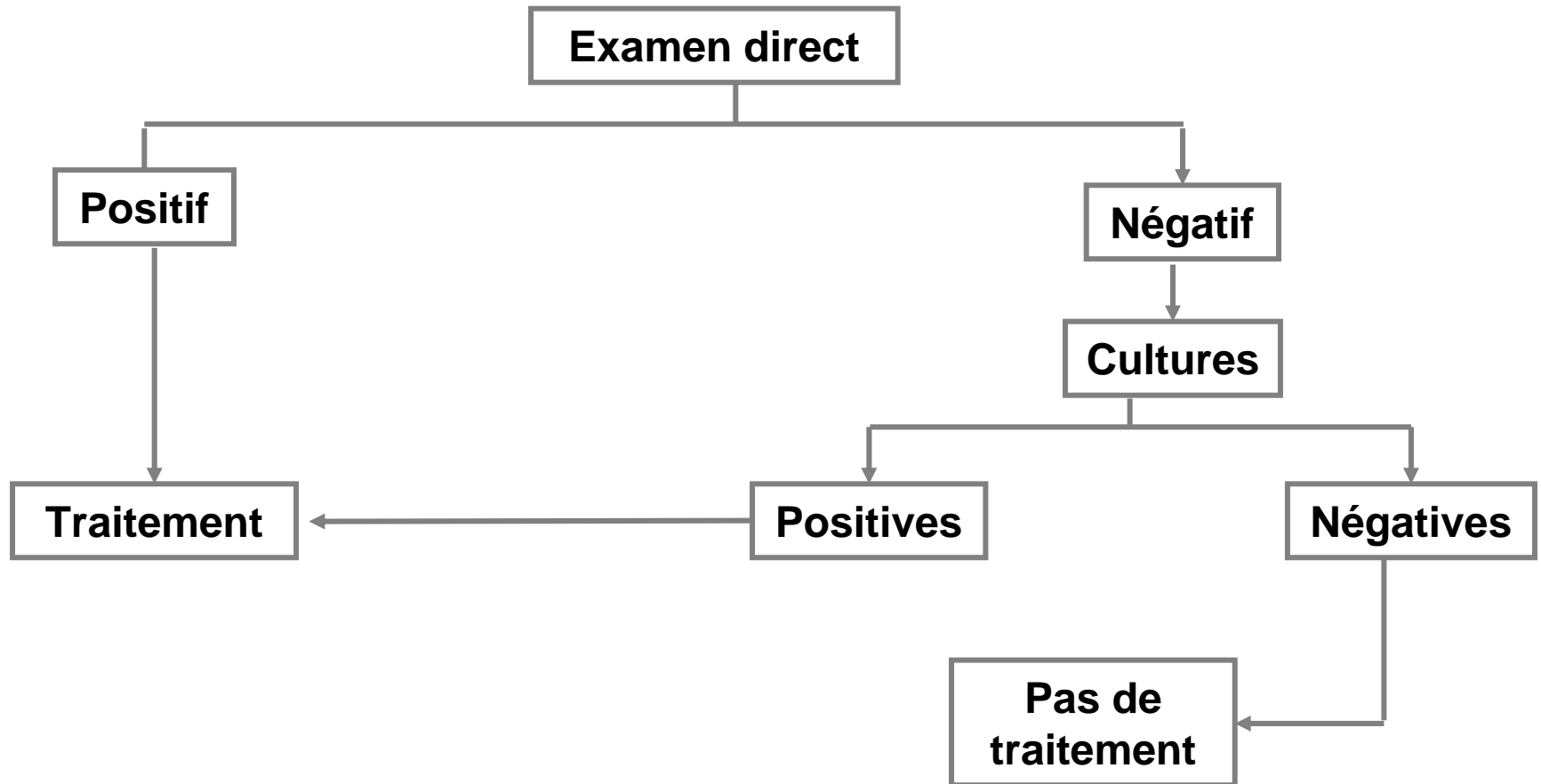
- **P. nosocomiales**

	Cases	Controls
Subsequent reoperation	26 (45)	31 (29) ^a
Duration of mechanical ventilation, days	18 ± 17	13 ± 16 ^b
Length of stay in ICU, days	26 ± 25	18 ± 18 ^b
Death	28 (48)	30 (28) ^a
Interval between index operation and death, days	23 ± 23	29 ± 46
Cause of death		
Death related to peritoneal infection	23 (82)	18 (60) ^b
Other infectious cause	3 (1)	7 (23)
Noninfectious cause	2 (7)	5 (17)

ICU, intensive care unit.

^a $p < .05$; ^b $p < .01$ vs. cases.

Prise en charge en fonction du direct



Faut-il traiter les candidas ?

- **Pas dans les infections communautaires**

Sauf si :

- **traitement immunosuppresseur pour néo**
- **transplantation**
- **maladie inflammatoire**
- **présence de levures à l'examen direct**

Traitement nécessaire si :

- **infection postopératoire**
- **infection récidivante**
(perforation gastro-intestinale +++)

Solomkin (IDSA) CID 2003

Réévaluation du traitement à 48-72 h

- **Désescalade sur les résultats microbiologiques**
- **Pb de l'inadéquation initiale, chez un patient qui va parfaitement bien**
 - **bactérie « usuelle »**
 - **entérocoque**
 - **candida**



Durée de traitement

Si évolution favorable

- Plaie pénétrante avec ouverture digestive (dont colon) < 12 h → 24 h (niveau I)
- Infection localisée (phlegmon app/vésiculaire, ulcère perforé) + chirurgie radicale → 48 h
- P. généralisée opérée rapidement + chirurgie radicale → 5 j
- P. stercorale ou P. vue tardivement → 5 à 10 j (niveau II)
- Drainage par Mikülicz → ?

**Si évolution défavorable : investigations
(pas de prolongation de traitement indues...)**

Conclusion

- **Nécessité de faire des prélèvements microbiologiques peropératoires**
- **Application stricte des protocoles**
- **Connaissance de l'épidémiologie locale**
- **Collaboration médico-chirurgicale**
 - + radiologue**
 - + microbiologiste**

**COMMISSION D'AUTORISATION
DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS**

Réunion n° 421 du 10 mai 2007

- **Réserves +++**
- **Efficacité et sécurité non totalement démontrées (d'où RCP avec mises en garde à rallonges)**
- **Doute sur efficacité/*K. pneumoniae, Enterobacter sp***
- **Perte de chance chez les patients les + graves ?
Un impact négatif ne peut être écarté**
- **Intérêt de santé publique semble être limité aux
impasses thérapeutique/microbiologique**

Tigécycline et résistances

Eur J Clin Microbiol Infect Dis
DOI 10.1007/s10096-008-0629-9

2008

CONCISE ARTICLE

In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from a Belgian hospital

R. Naesens • J. P. Ursi • J. Van Schaeren • A. Jeurissen

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **59**, 772–774
doi:10.1093/jac/dkm018
Advance Access publication 12 March 2007

JAC

High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Shiri Navon-Venezia^{1*}, Azita Leavitt¹ and Yehuda Carmeli²

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **59**, 128–131
doi: 10.1093/jac/dk1441
Advance Access publication 1 November 2006

JAC

***Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report**

Anton Y. Peleg¹, Brian A. Potoski^{1,2}, Rhonda Rea², Jennifer Adams¹, Jigme Sethi³,
Blair Capitano^{1,2}, Shahid Husain¹, Eun J. Kwak¹, Sunil V. Bhat¹
and David L. Paterson^{1*}

Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline

Clinical Infectious Diseases

Feb 2008

Kara B. Anthony,^{1,4} Neil O. Fishman,^{1,4} Darren R. Linkin,^{1,3,4,5}
Leanne B. Gasink,^{1,4,5} Paul H. Edelstein,² and Ebbing Lautenbach^{1,3,4,5}

**Activité semble modérée dès que patients graves
Pb + cinétique que microbiologique : la molécule n'est
pas là où on en a besoin...et si on ↗ les doses, les EI ↗**

ducing Enterobacteriaceae. Pretherapy minimum inhibitory concentration values for tigecycline predicted clinical success. Observed evolution of resistance during therapy raises concern about routine use of tigecycline in treatment of such infections when other therapies are available.