

Recommandations formalisées d'experts 2014

PERITONITES ET BMR

F Jehl

Recommandations formalisées d'experts 2014

- Infections intra-abdominales communautaires
 - épidémiologie des résistances bactériennes rares
 - trop spécifiques pour être extrapolées à partir d'autres infections (urinaires...)
- Epidémiologie de la résistance

communautaire \leftrightarrow liées au soins

Donc recommandations spécifiques

- Carbapénèmes en 1ère intention fortement déconseillés

Microbiologie IIA communautaires

- Absence de traitement dans les 3 mois:
prédiction aisée: *E. coli*, *Klebsiella spp*,
Bacteroides spp, *Clostridium spp*,
Streptococcus spp; *Peptostreptococcus*
- Prélèvements (liquides ou pus,) optionnels
- Sensibilité aux AB : optionnel

Microbiologie IIA communautaires

antibiothérapie récente (<3 mois)

- Culture des prélèvements (liquides ou pus, hémocultures si choc) justifiées
- Sensibilité aux AB
- Emergence de *E. coli* et *K. pneumoniae* pénicillinases haut niveau et / ou BLSE +

Microbiologie IIA communautaires

Péritonite compliquée de choc septique (40%) et immunodépression

- Culture des prélèvements (liquides ou pus, hemocultures) justifiées. Examen direct du liquide péritonéal (levures?)
- Sensibilité aux AB
- Traitement non adapté: aggravation du pronostic?

Peu de données françaises...

- **IIA communautaires en rea : BLSE 5% (2003 - 2004)**

Seguin P CMI 2006; 12: 980

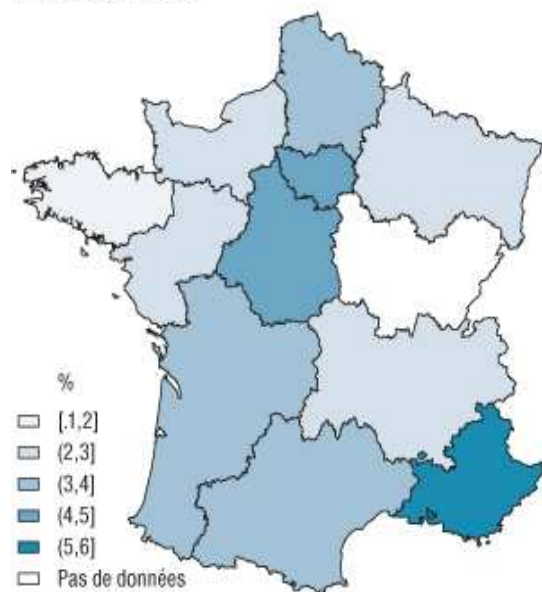
- **234 IIA communautaires (2005)**

% Resistance	Pip/taz	Ceftazidime	Carbapenemes	Amikacine	Ciprofloxacine
<i>E. coli</i>	3%	1%	0%	1%	5%
<i>K.pneumoniae</i>	0%	4%	0%	0%	0%
<i>E. cloacae</i>	4%	4%	0%	0%	0%
<i>P aeruginosa</i>	20%	0%	0%	0%	0%

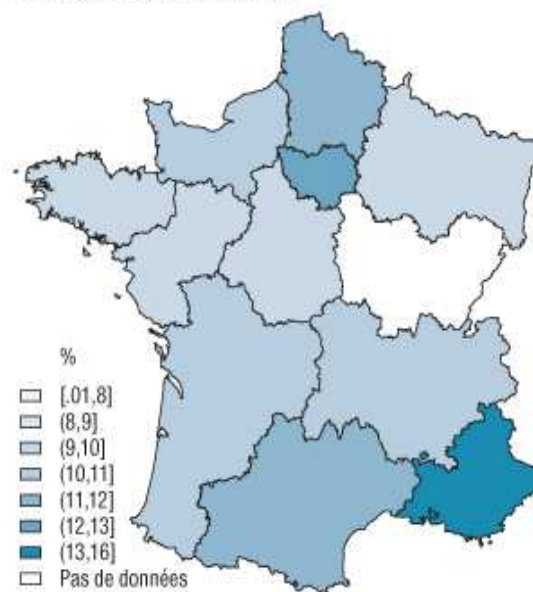
% Resistance	Amox	Gentamicine	Oxacilline	Vancomycine
<i>E. faecalis</i>	0%	1%	-	0%
<i>E. faecium</i>	33%	4%	-	0%
<i>St coag +</i>	-	0%	0%	0%
<i>St coag -</i>	-	0%	25%	0%

Infection urinaires communaitaires en France ; BEH juillet 2016

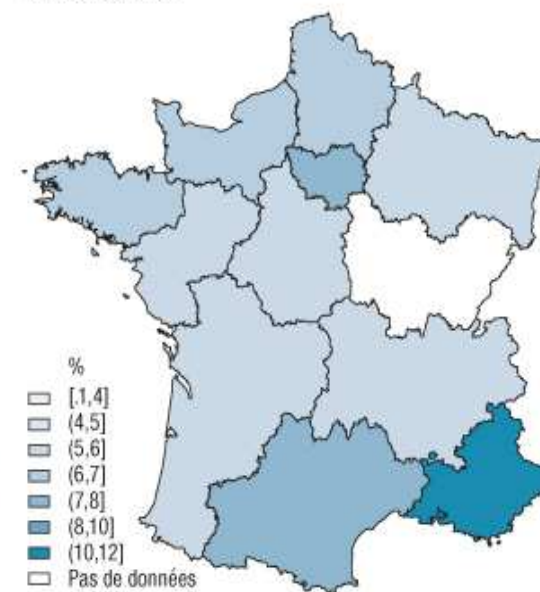
A : Production de BLSE



B : Résistance aux fluoroquinolones



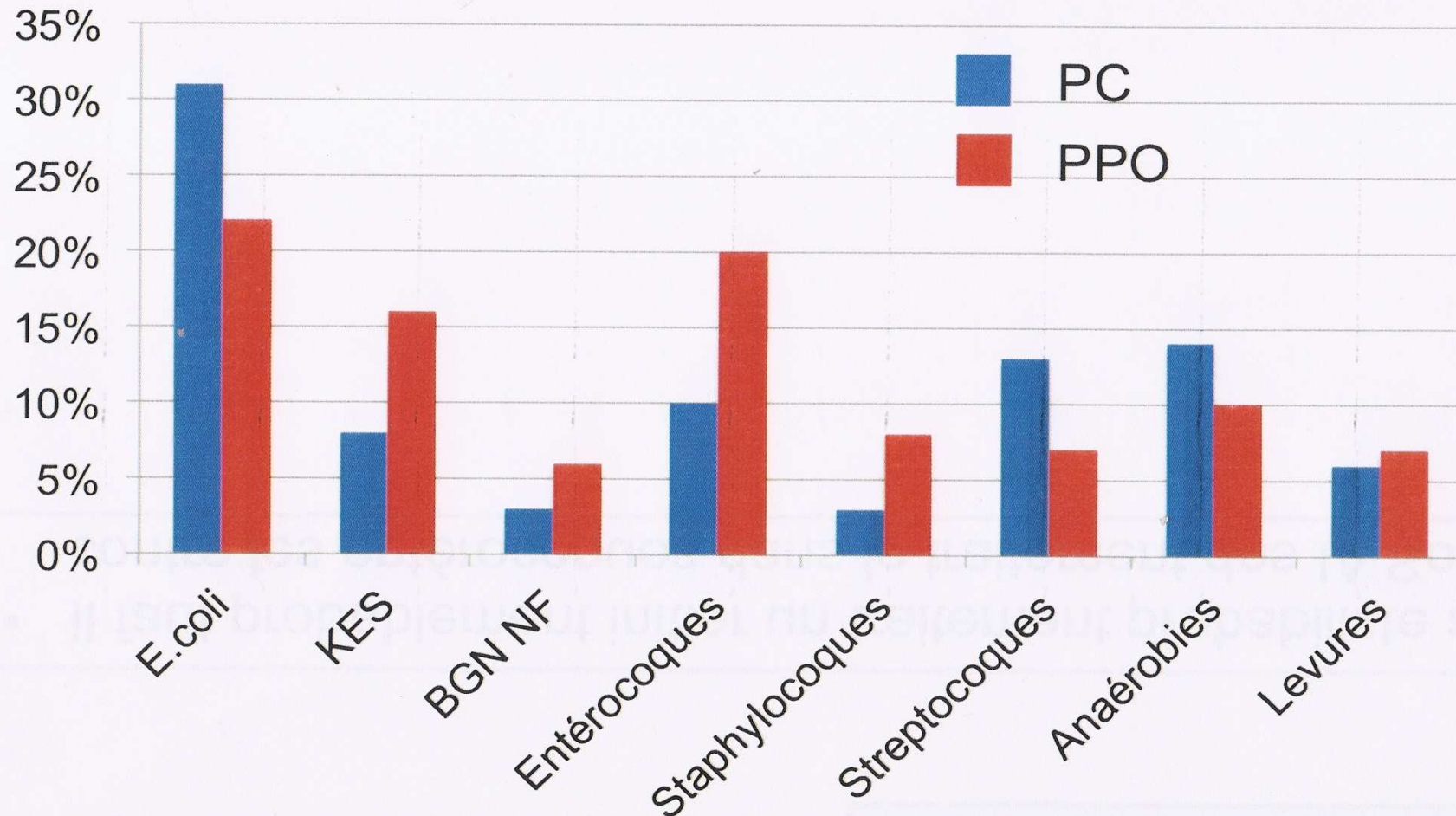
C : Multirésistance



Microbiologie IIA communautaires

- Compte-tenu de l'évolution des sensibilité de ***Bacteroides spp***:
 - ne pas utiliser la clindamycine
 - ne pas utiliser la céfoxitineen TTT probabiliste des les IIA communautaires
- Infections communautaires: ne pas prendre en compte ***E. coli*** C3G –R si pas de signes de gravité (sauf si: -épidémiologie locale particulière [$R > 10\%$], ou séjour en zone BMR ++)
- **Entérocoque**
 - pas de consensus si IIA communautaire (augmenterait morbidité et mortalité si non pris en compte ??)
 - prendre en compte si
 - infection récidivante
 - TTT antibiotique préalable

Microbiologie des IIA communautaires vs IA Soins



*Dupont, AAC 2000 - Roehborhn, CID 2001 - Montravers JAC 2009 –
Gauzit Surg Infect 2009 – Augustin Crit Care 2010 – Montravers, CID 1996*

BMR et IIA associée aux soins

- Lors du premier épisode d'IIA associé aux soins, **risque élevé de BMR** si:
 - antibiothérapie dans les trois mois qui précèdent
 - et/ou dans >2 jours précédant le premier épisode infectieux
 - et/ou délai > 5jours entre 1ère chirurgie et reprise
- Chez les patients connus porteurs de:
 - **entérobactéries C3G-R**
 - **entérocoques ampicilline – R ou Vanco-R**
 - **SARM,**il faut tenir compte de ces germes dans l'antibiothérapie probabiliste

BMR et IIA associée aux soins

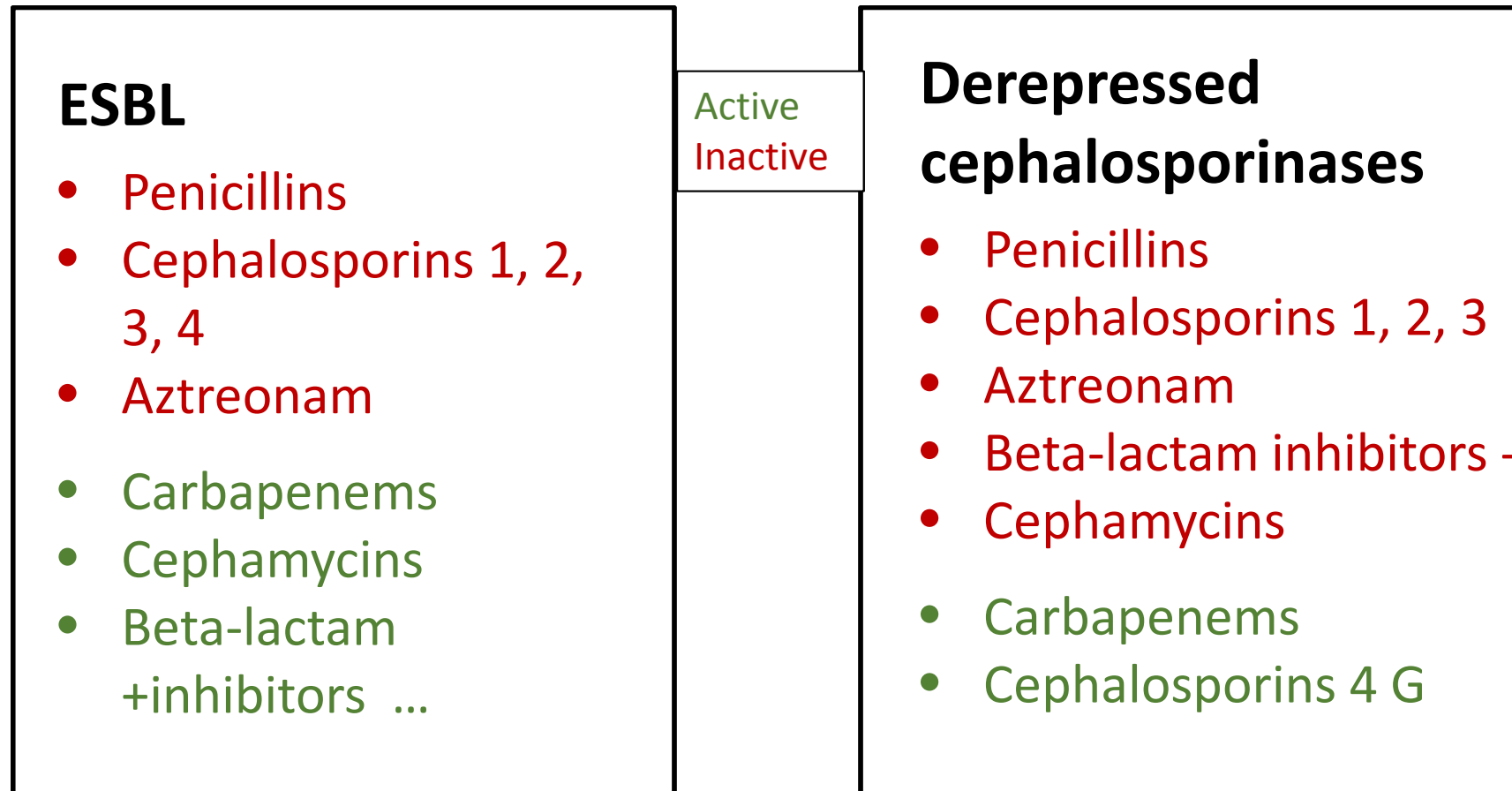
- IAA liée aux soins , ABSENCE de facteurs de risque
 - Tazocilline + Amikacine (optionel si pas de signe de gravité)
- IAA liée aux soins + 2 facteurs de risques
 - Carbapénème (IMI ou MERO) +/- Amikacine (optionel) **!**
- IAA liée aux soins + 1 facteurs de Risques + choc septique
 - Carbapénème (IMI ou MERO) +/- Amikacine (optionel) **!**

Conditions locales

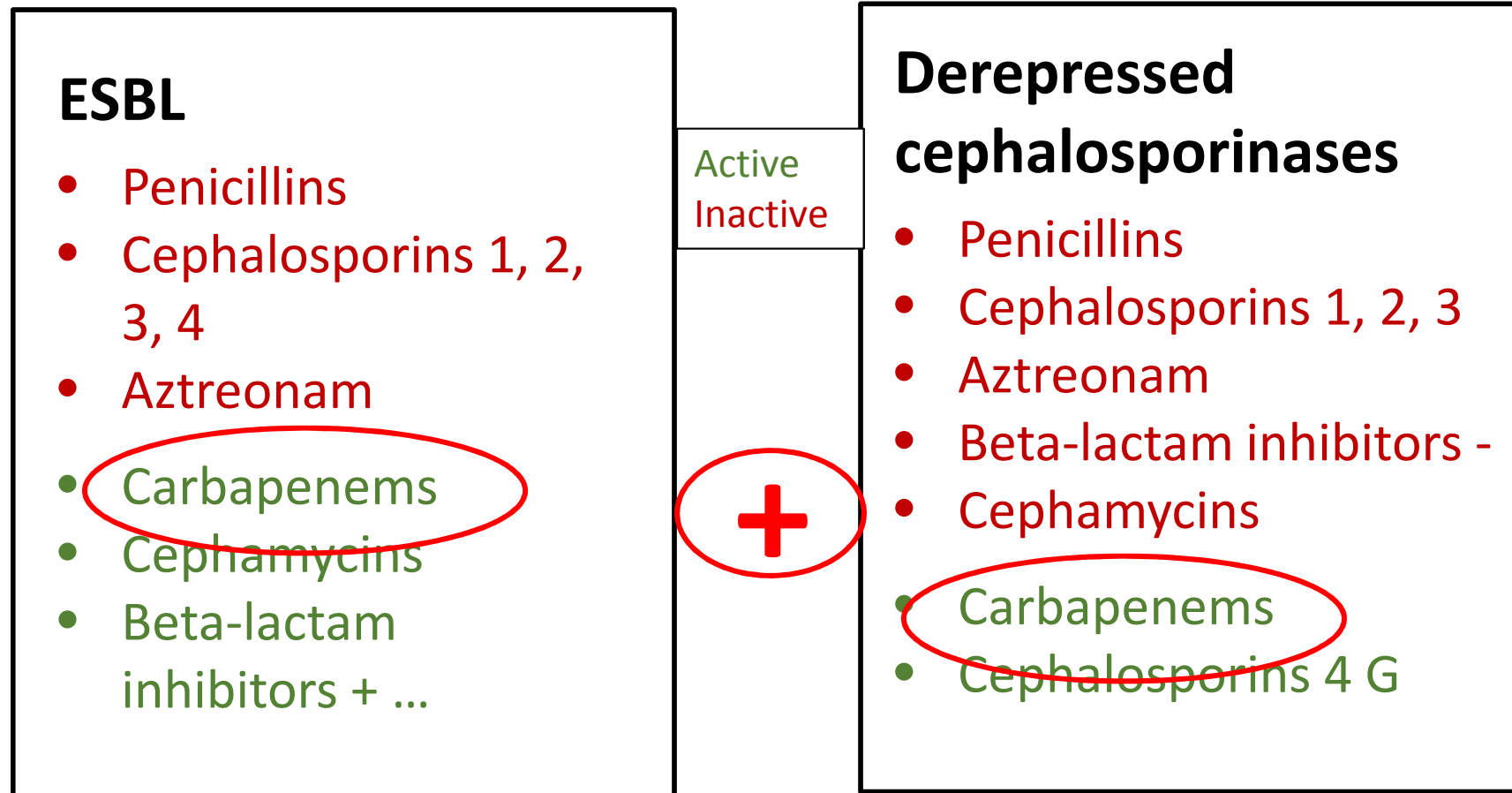
Réduction de l'efficacité des antibiotiques

- Inoculum élevé
- Hypoxie
- pH
- Phase stationnaire de croissance ou croissance lente (abcès)

BMR et bêta-lactamines: surtout les beta-lactamases



Problème: pression de selection par les carbapénèmes



Ceftolozane + Tazobactam = alternative aux carbapénèmes
Ceftazidime + avibactam = alternative aux carbapénèmes

Carbapenems: resistances

Bacteria	Class	Chromosomal enzyme	Plasmidic enzyme	Remarks
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Serratia marcescens</i>	A	NMC-A, SME, IMI, SFC-1		<i>R to all beta-lactams except</i> - 3 rd G cephalosporins - 4 th G cephalosporins
<i>K. pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> spp.	A		KPC, GES	<i>R to all beta-lactams</i> Synergy with clavulanic acid <i>K. pneumoniae</i> Mutated GES R to BLI (GES – 2)

Carbapenems: resistances

Bacteria	Class	Chrom enzyme	Plasmidic enzyme
<i>Enterobacteria</i>	B		VIM, IMP, NDM <i>R to all beta-lactams except aztreonam</i>
<i>Enterobacteria</i> <i>Acinetobacter</i>	D		OXA 1, 2...48 <i>If alone : ceftazidime S, I aztreonam S, I Carbapenems I</i>

- Resistance to carbapenems often due to loss of permeability in conjunction with ESBLs and / or AmpCs

Add beta-lactamase inhibitors to beta-lactams

Tazobactam

- + piperacillin
- + ceftolozane

Avibactam

- + ceftazidime
- + aztreonam

RPX 7009

- + meropenem
(Carbavance)

BAL 30072 (monosulfactam)

- +/- meropenem

Relebactam

- + imipenem

Spectrum of activity of inhibitors

Enzymes		Genes	Tazobactam	Avibactam
Class A ESBL	TEM, SHV, CTX-M...	Plasmid	+	+
Class D ESBL	OXA 18-45	Plasmid	-	+
Derepressed AmpC		Chromosome	-	+
High-level AmpC		Plasmid	-	+
Carbapenemase A	NMC-A SME, IMI, SFC-1	Chromosome	-	?
Carbapenemase A	KPC, GES	Plasmid	-	+
Carbapenemase B	VIM, IMP, NDM	Plasmid	-	-
Carbapenemase D	OXA 1, 2...48	Plasmid	-	+

In vitro activity: available drugs

	Piperacillin tazobactam	Ceftaroline	Ceftobiprole	Ceftolozane tazobactam	Ceftazidime avibactam
MRSA	Red	Green	Green	Red	Red
MRCNS	Red	Green	Green	Red	Red
Enterobacteria	Green	Green	Green	Green	Green
<i>P. aeruginosa</i>	1	Red	3	Green	Green
AmpC ++	Red	Red	4	Green	Green
ESBL	2	Red	Red	Green	Green
Carbapenemases	Red	Red	Red	Red	5

1. Variable rates of resistance
2. Variable rates of resistance
3. *In vitro* activity equivalent to ceftazidime (Seifert H, Dowzicky MJ. *Chemotherapy* 2009;55:241-52; Syed YY. *Drugs* 2014;74:1523-42; Pillar CM et al. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:595-602)
4. *In vitro* activity equivalent to cefepime (Queenan AM et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3089-95)
5. No *in vitro* activity against class B enzymes

Ceftolozane -Tazobactam

ZERBAXA

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections urinaires compliquées
- Pyélonéphrite aiguë

- 1,5 g x 3

Ceftolozane -Tazobactam

- Ceftolozane: structure identique a la ceftazidime, **mais plus active sur *P. aeruginosa***
- Résiste à l'hydrolyse par les CHN, mais est sensible a l'hydrolyse par les BLSE et les carbapénèmases.
DONC :
adjonction du tazobactam pour inhiber les BLSE
- *In fine*: inactif sur les carbapénèmases

Zhanel , Drugs, 2014; Cho,Pharmacotherapy, 2015

Ceftolozane -Tazobactam

- Active sur *P. aeruginosa*:
 - Carbapénème R (porines)
 - Ceftazidime R
 - Tazocilline R

POURQUOI

- Insensible aux pompes d'efflux
- Ne subit pas l'imperméabilité par porines
- Insensible aux CHN
- Insensible aux modif de PLPs

Ceftazidime + avibactam

AVICAZ

- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections urinaires
- Pyélonéphrites

2,5 g x 3 , en 2h