

Antibiothérapie au cours des pancréatites aiguës

Dr Anis Chaari

Service de réanimation polyvalente – Sfax.

Pr Mounir Bouaziz

Introduction

Pancréatite aiguë



Activation prématurée
des enzymes digestives

Atteinte microcirculation
pancréatique

Activation cellules
immunitaires effectrices



DMV précoce



Nécrose de la glande



DMV tardive



INFECTION

Antibiothérapie ?

Histoire naturelle des PA : Evolution en deux phases :

Phase initiale :

- Les deux premières semaines.
- SIRS (+++).
- Libération des cytokines pro-inflammatoires.

Phase secondaire :

- > J14.
- **Infections** (+++) (40 à 70 % des cas).
- Les 2/3 des décès sont en rapport avec l'infection

Comment poser le diagnostic ?

- **Signes cliniques et biologiques :**

- Fièvre.
- Hyperleucocytose.

Toute pancréatite opérée doit être considérée comme infectée jusqu'à preuve du contraire

- Bacteriemie a germe d'origine digestive.
- **Confirmation du diagnostic :**
 - FNA.
 - Microbiologie des prélèvements per-opératoires.

Rôle des marqueurs biologiques

La procalcitonine

- Propeptide inactif libéré par les hépatocytes, les monocytes circulants et les cellules « C » thyroïdiennes.
- Clivée dans les cellules « C » en calcitonine et katacalcine.
- Taux sérique proportionnel à la sévérité de l'infection bactérienne.
- **Pancréatite ?**

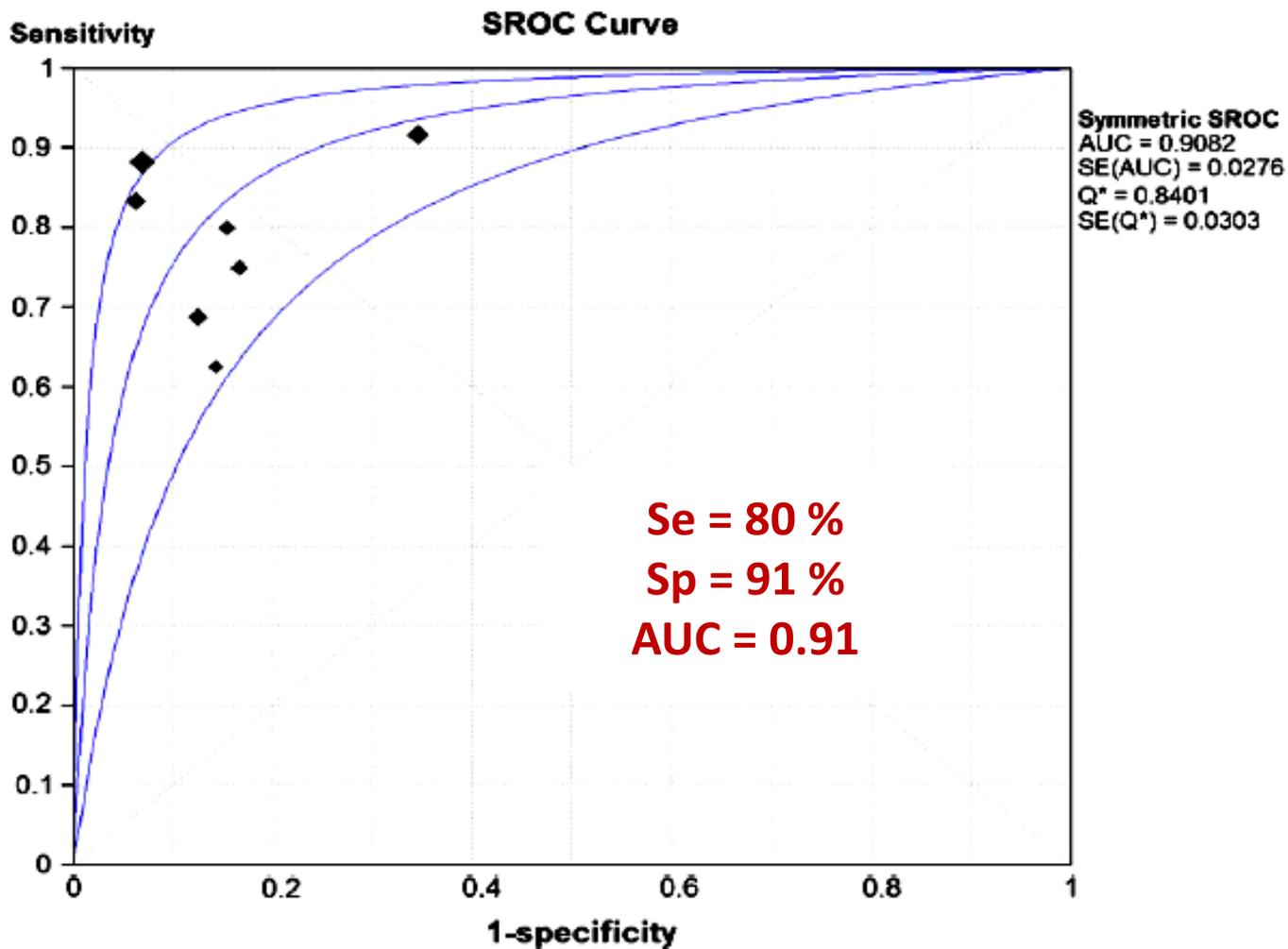


Fig 5. SROC curve of PCT as a predictor of development of infected pancreatic necrosis.

Choix de l'antibiothérapie

Tissu pancréatique
nécrosé et infecté

Prophylactique ???

Germes suspectés

Curative

Bonne diffusion



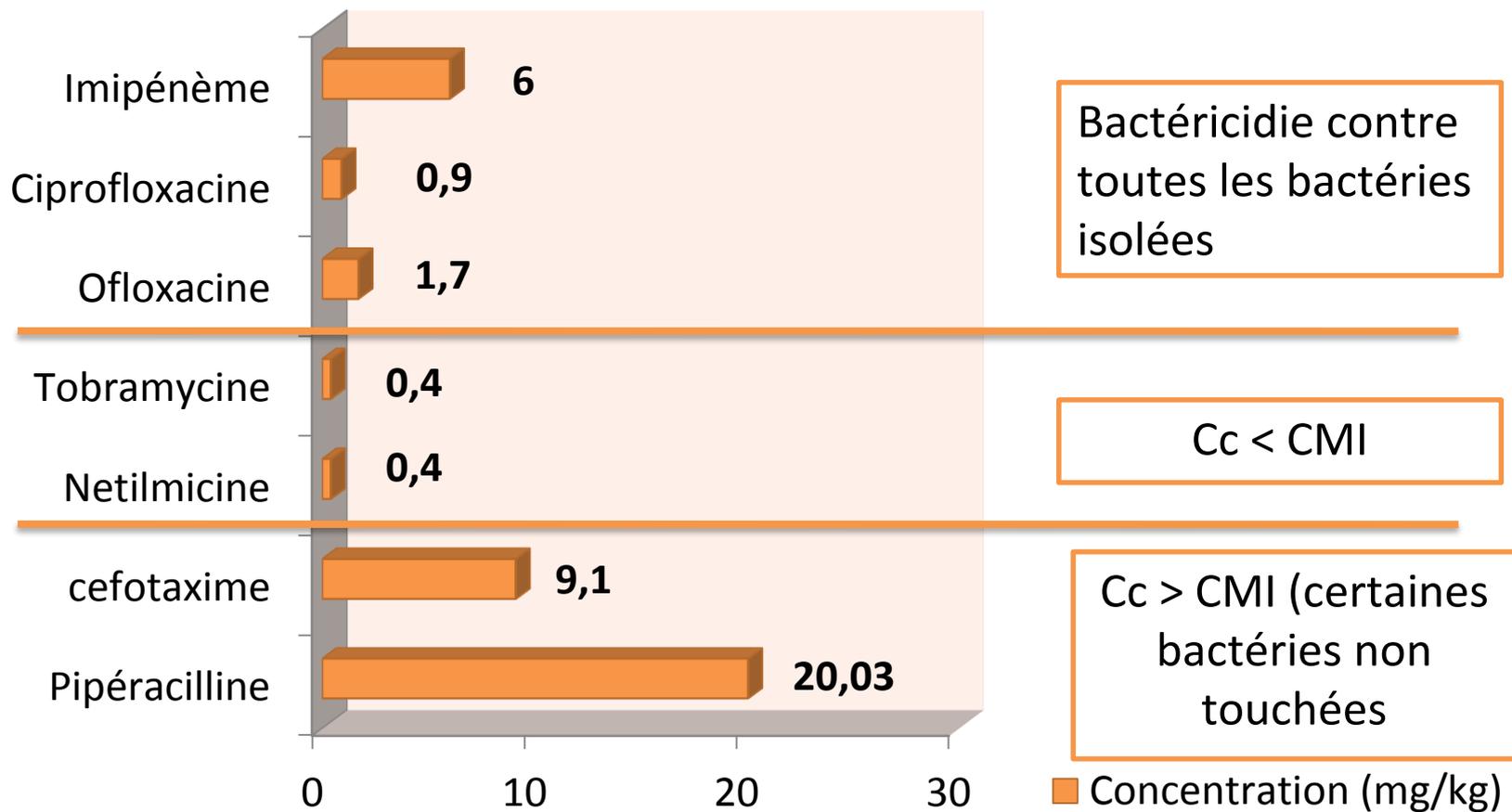
Bactéricidie (+++)

Modalités

Caractéristiques
des molécules

Choix de la molécule

Concentration d'ATB dans le tissu pancréatique nécrosé (mg/kg)



Importance de la pharmacocinétique: La diffusion de

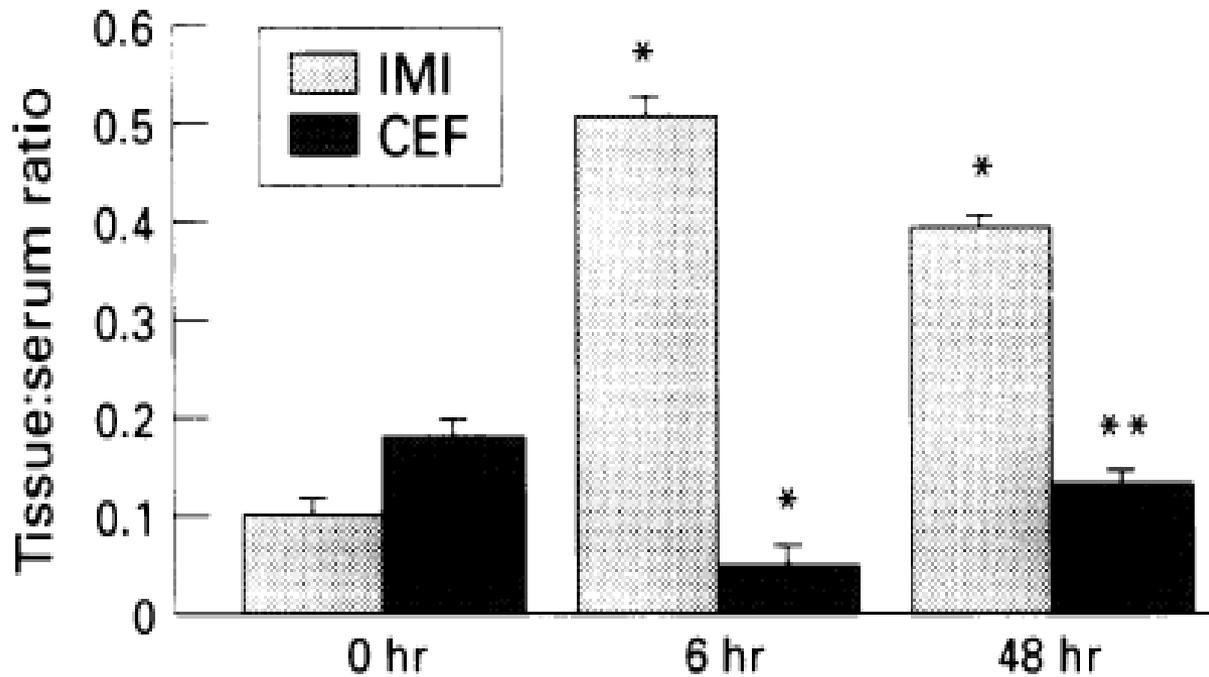
l'antibiotique dépend de plusieurs paramètres :

- **Caractéristiques physico-chimiques de la molécule : PM, polarité, ionisation, pK, solubilité...**
- **La nature du tissu pancréatique (sain ou nécrosé).**
- **La perfusion pancréatique...**

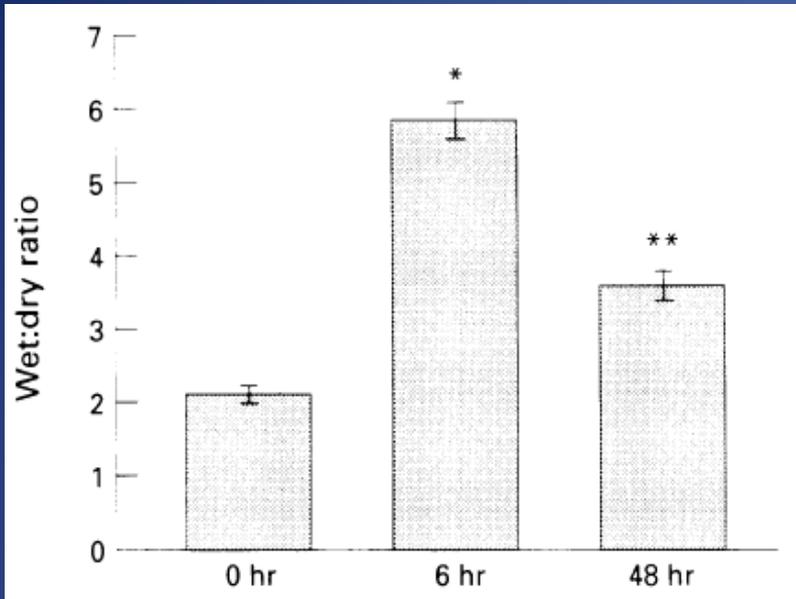
Influence of changes in pancreatic tissue morphology and capillary blood flow on antibiotic tissue concentrations in the pancreas during the progression of acute pancreatitis

Th Foitzik, H G Hotz, M Kinzig, F Sörgel, H J Buhr

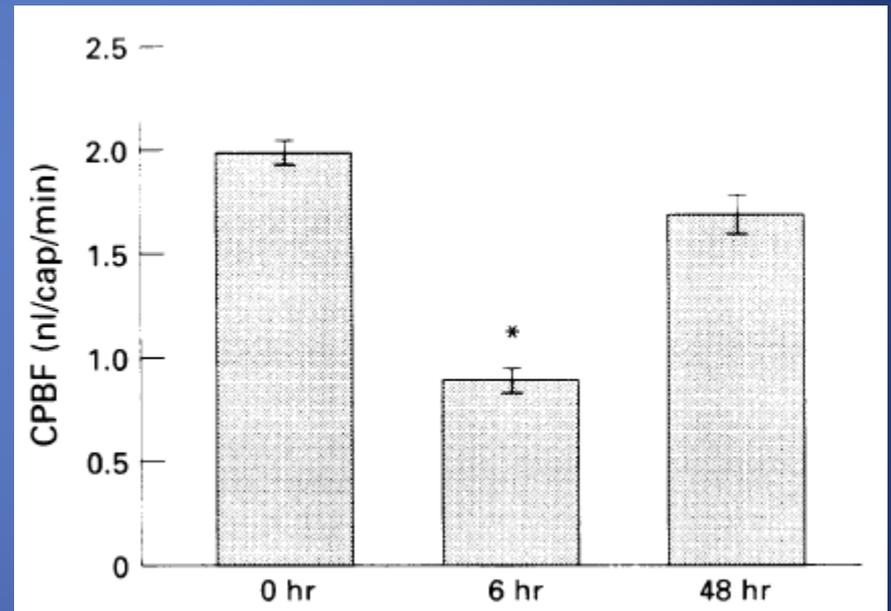
- Etude **expérimentale** (rats).
- Objectif : Comparaison des concentrations plasmatiques et tissulaires en **imipenème** et en **Cefotaxime** chez des rats ayant une PA et des rats sains (groupe contrôle).
- Prendre en considération : Flux sanguin capillaire pancréatique et importance de l'œdème (poids humide – Poids sec).



Ratios (T/S) pour IMI et CTX (H0, H6, H48) chez les patients ayant une PA



Ratios (poids humide/ poids sec) chez les patients ayant une PA



Evolution de la perfusion capillaire sanguine pancréatique

- **Pour l'imipénème :**

- Concentrations tissulaires \nearrow dès H6 : Molécule hydrosoluble dont la concentration \nearrow avec l'œdème glandulaire.
- concentration \nearrow malgré la baisse de la perfusion glandulaire (effet cumulatif).

- **Pour le Céfotaxime :**

- Cc tissulaire abaissée à H6 : Importance du retentissement de la baisse de la perfusion glandulaire (+++).
- La correction de la Cc tissulaire est corrélée à l'amélioration de la perfusion tissulaire.

Donc...

Poor penetration	Variables	Good penetration
Aminoglycosides	Cefoxitin	Clindamycin
Ampicillin	Ceftazidime	Fluoroquinolones
Cephalosporins	Chloramphenicol	Imipenem
Moxalactam	Cotrimoxazole	Metronidazole
Tetracyclines	Streptomycin	Mezlociline

Quels germes viser ?

Prophylactic Antibiotics Alter the Bacteriology of Infected Necrosis in Severe Acute Pancreatitis

Thomas J Howard, MD, FACS, Michael B Temple, MD *J Am Coll Surg* Vol. 195, No. 6, December 2002

- Etude rétrospective comparant deux périodes :
 - 1977-1992 : Utilisation « restreinte » d'antibiotiques (34 patients).
 - 1993-2001 : Utilisation « large » d'antibiotiques (61 patients).
 - Inclusion : Ranson > 3; Balthazar D ou E.
- Objectif :
 - Etudier l'évolution des germes incriminés dans l'infection des CN.

	Control group (N = 34)	Antibiotic group (N = 61)	P
Incidence of infection	20 (59 %)	40 (66 %)	NS
Single isolates	8 (24 %)	23 (38 %)	NS
Multiple isolates	12 (35 %)	17 (28 %)	NS
Total isolates	39	58	
Gram-negative organisms	22 (56 %)	15 (26 %)	0.005
Gram-positive organisms	9 (23 %)	30 (52 %)	0.009
Anaerobes	4 (10 %)	4 (7%)	NS
Fungi	4 (10 %)	9 (16 %)	NS
β -lactam resistance	6 (23 %)	15 (26 %)	NS

Bacteriology of secondary pancreatic infection

• **BGN les plus fréquents:**

- *Enterobacter spp.*
- *Pseudomonas.*
- *Klebsiella pneumoniae.*
- *Autres: E Coli, Proteus; Citrobacter, Serratia*

• **Les CG(+) les plus fréquents:**

- *Enterococcus.*
- *Saphylococcus epidermidis / aureus.*
- *Streptococcus.*
- *Corynebacterium, Lactobacillus.*

- <i>E. coli</i>	30 à 50 %
- <i>Staphylococcus sp</i>	2 à 57 %
- Entérocoques	5 à 40 %
- <i>Pseudomonas sp</i>	0 à 20 %
- Anaérobies	4 à 15 %
- <i>Candida sp</i>	4 à 20 %

Antibiothérapie curative

Conférence de consensus : Pancréatite aiguë

Conclusions et recommandations du jury – Textes long et court
(Paris, 25-26 janvier 2001)

Antibiothérapie curative indiquée si

- Infection documentée.
- Angiocholite.
- Etat de choc septique.
- Infection nosocomiale.

Patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie antérieure

- Imipenème 1g x 3/j
 - Ciprofloxacine 400 mg x 3/j
 - Ofloxacine 400 mg x 2/j
 - Cefotaxime 2 g x 3/j
- 
- Métronidazole 500 mg x 3/j
-
- Pas d'indication aux aminosides.
 - **Adapter le TTT à l'ATBgramme dans un 2ème temps.**

Patients ayant reçu d'antibiothérapie anté

Imipenème 1g x 3/j



Vancomycine
Une conc... de 15 mg/kg puis viser
... que de 20 mg/l



Fluconazole : 400 mg x 3 /j

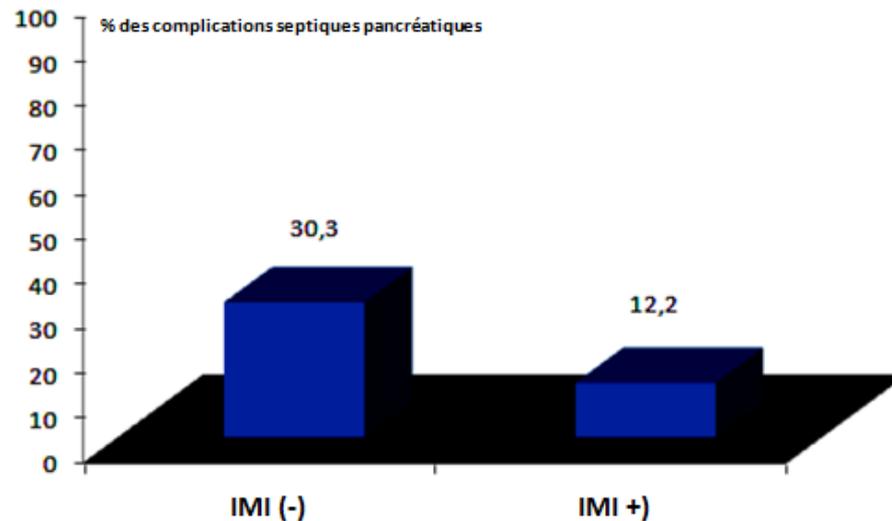
Aucune étude clinique comparative pour les différentes modalités d'antibiothérapie

Antibiothérapie préventive

Rationnel ?

- Infection : **40 à 70 %** des pancréatite nécrotiques.
- Infection : **Mortalité** 3 fois plus importante.
- L'infection se déclare au-delà de la deuxième semaine mais la **contamination est précoce**.
- Source : **Translocation bactérienne** à partir du TD (+++) par voie lymphatique.

- Etude randomisée, multicentrique (Italie).
- 74 patients inclus avec le diagnostic de PANH.
- Dg confirmé par TDM (H72).
- Infection confirmée par FNA.
- Randomisation en 2 groupe : Pas d'ATB Vs **IMI 0.5 g/ 8 H (14 j)**



P < 0.01

LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Controlled Clinical Trial of Pefloxacin Versus Imipenem in Severe Acute Pancreatitis

CLAUDIO BASSI,* MASSIMO FALCONI,* GIORGIO TALAMINI,‡ GENEROSO UOMO,§ GUIDO PAPACCIO,|| CHRISTOS DERVENIS,¶ ROBERTO SALVIA,* ELISA BERTAZZONI MINELLI,# and PAOLO PEDERZOLI*

*Surgical, ‡Medical, and #Pharmacology Departments, Borgo Roma University Hospital, Verona, Italy; §Pancreatic Disease Center, Cardarelli Hospital, Naples, Italy; ||1st Surgical Division, Umberto I Hospital, Venice, Italy; and ¶Surgical Department, Agia Holga Hospital, Athens, Greece

- **Etude prospective multicentrique (4 centres italiens).**
- **60 patients inclus avec le Dg de PANH.**
- **Randomisation en deux groupes :**
 - **Imipénème : 500 mg/ 8 H (14 j)**
 - **Peflacine : 400 mg / 12 H (14 j).**
- **Critères de jugement primaires : Infections pancréatiques, mortalié.**

	Imipenème (N = 30)	Peflacine (N = 30)	p
Infection pancréatique (%)	10	34	0.034
Infection extra-pancréatique (%)	20	40	0.059
Séjour (j)	29 [16-54]	31 [19 – 56]	NS
Décès (%)	10	24	0.18

Etude comparative: Peflacine Vs Imipenème

	Pefloxacin group ^a	Imipenem group ^b
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	3	2
<i>Candida glabrata</i>	3	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0
<i>Xanthomonas malthophilia</i>	1	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0
<i>Enterococcus</i>	1	0
<i>Klebsiella</i>	1	0

^aPolymicrobial (4 patients): 2 *P. aeruginosa* + *S. aureus*, 1 *E. coli* + *B. fragilis*, 1 *Klebsiella* + *Acinetobacter*, 8 positive blood cultures.

^bPolymicrobial (2 patients): 1 *E. coli* + *S. aureus*, 1 *C. glabrata* + *S. aureus*, 3 positive blood cultures.

Microbiological findings

Prophylaxis with Meropenem of Septic Complications in Acute Pancreatitis: A Randomized, Controlled Trial Versus Imipenem

Gianpiero Manes, MD, Pier Giorgio Rabitti, MD, Antonella Menchise, MD, Elisabetta Riccio, MD, Antonio Balzano, MD, and Generoso Uomo, MD

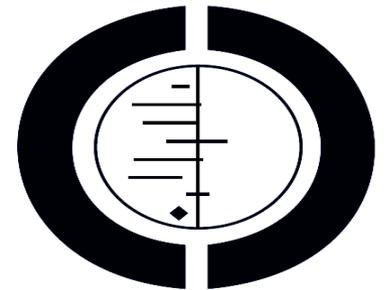
- **Etude prospective monocentrique randomisée.**
- **620 patients admis pour PA dont 221 PANH.**
- **116 patients inclus : Randomisation en deux groupes :**
 - **88 patients : Meropeneme 0.5 g/8H (14 jours).**
 - **88 patients : Imipéneme : 0.5g / 6 H (14 jours).**

Case	Meropenem Group		Imipenem Group	
	Species Cultured	Time (wk)	Species Cultured	Time (wk)
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	<i>P. aeruginosa</i>	4
2	<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant)	3	<i>S. aureus</i> (methicillin-resistant)	2
3	<i>P. aeruginosa</i>	4	<i>S. aureus</i> (methicillin-resistant)	3
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	3
	<i>Enterobacter asburiae</i>			
	<i>Escherichia coli</i>			
5	<i>Enterobacter cloacae</i>	4	<i>Xanthomonas maltophilia</i>	3
	<i>P. aeruginosa</i>			
6	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	<i>Proteus mirabilis</i>	3
	<i>Enterococcus faecium</i>			
7	<i>P. aeruginosa</i>	3	<i>E. coli</i>	2
8	<i>X. maltophilia</i>	2	<i>K. oxytoca</i>	2
			<i>E. faecium</i>	
9	<i>E. coli</i>	2	<i>E. faecalis</i>	2
			<i>Streptococcus mitis</i>	
10	<i>E. coli</i>	2	<i>Bacillus</i> species	2
11			<i>E. coli</i>	2
12			<i>E. coli</i>	3

	Incidence globale	Meropénème (N = 88)	Imipénème (N = 88)	p
Infection (%)	12.5	11.4	13.6	NS
Chirurgie (%)	17.6	17	18.2	NS
MOF (%)	7.9	6.8	9	NS
Séjour (j)	24 [6 – 90]	25 [7 – 90]	23.3 [6 – 80]	NS
Décès (%)	12.5	13.6	11.3	NS

Etude comparative: Méropnéme Vs Imipénème

Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review)



THE COCHRANE
COLLABORATION®

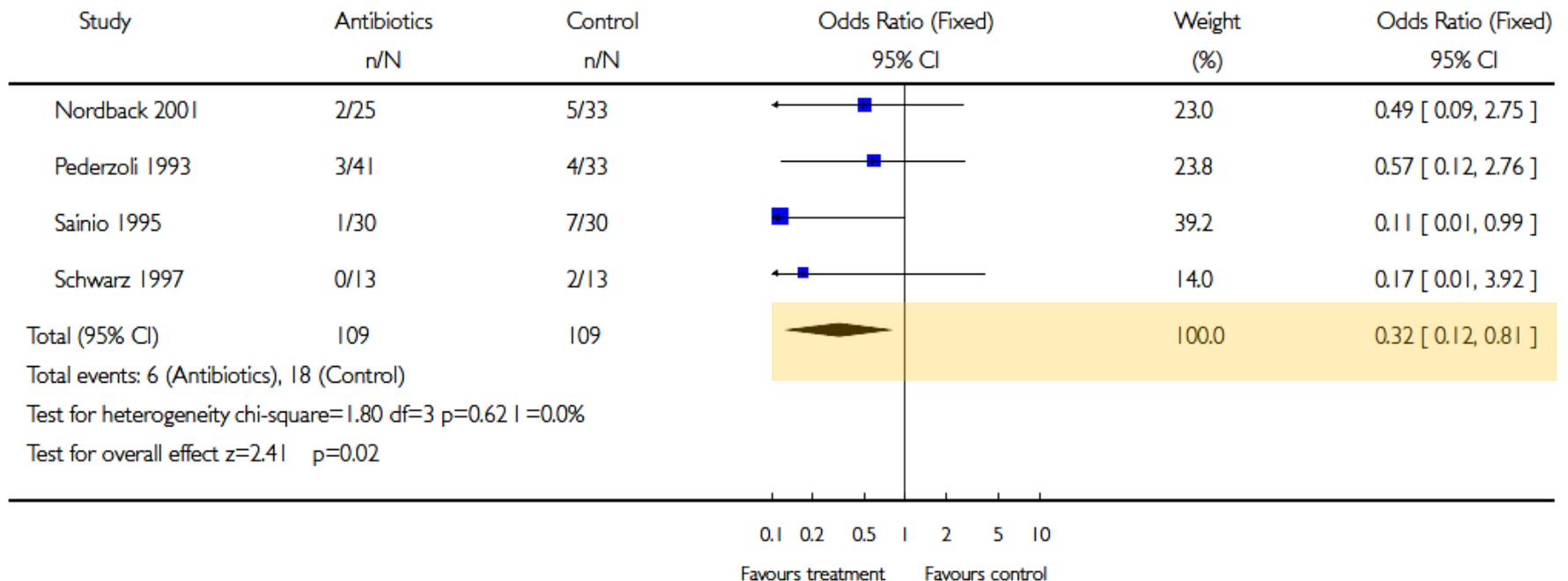
Villatoro E, Larvin M, Bassi C

Analysis 01.01. Comparison 01 Antibiotics versus control, Outcome 01 Mortality

Review: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis

Comparison: 01 Antibiotics versus control

Outcome: 01 Mortality

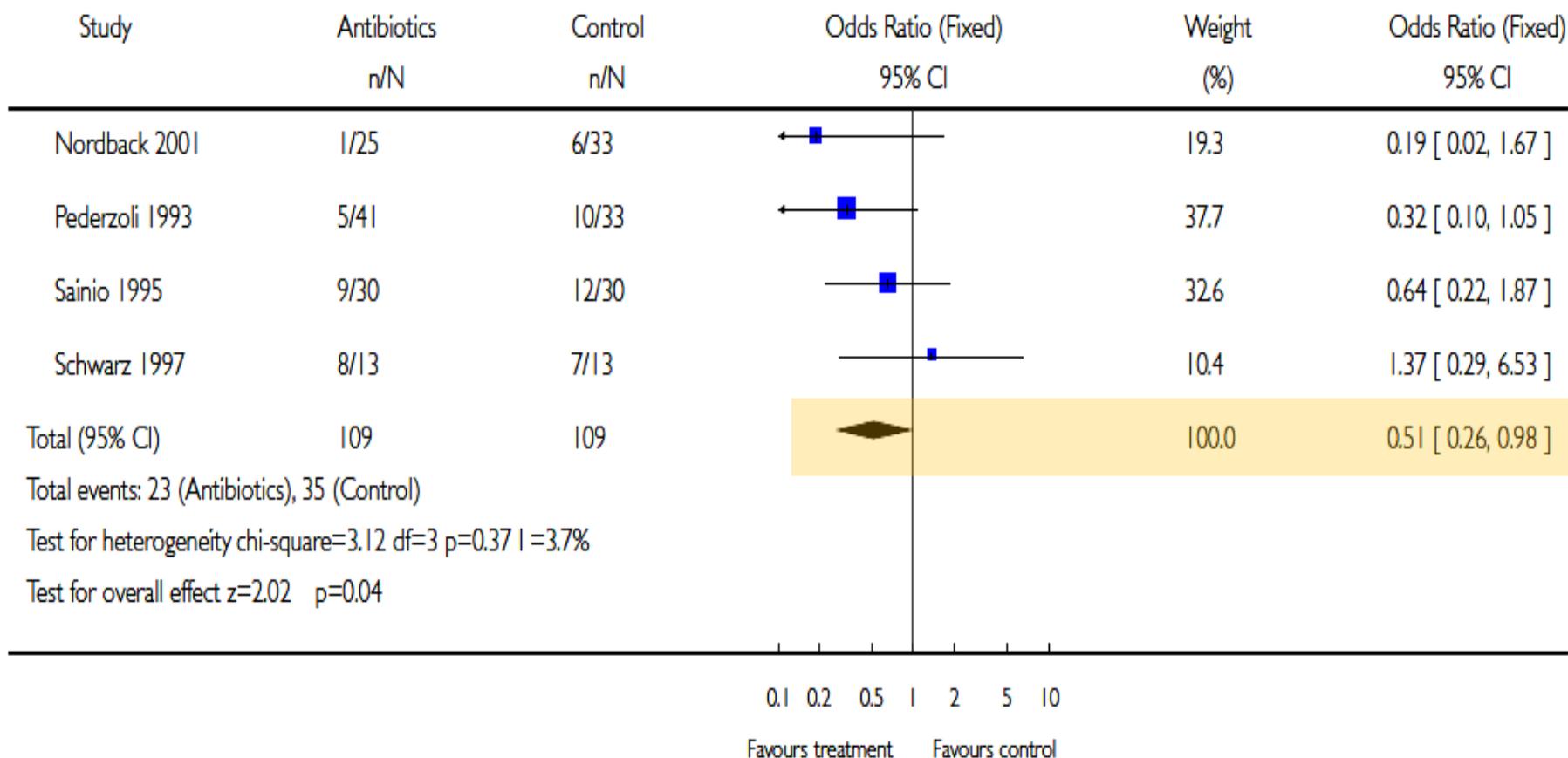


Analysis 01.02. Comparison 01 Antibiotics versus control, Outcome 02 Pancreatic Sepsis (Infected Necrosis)

Review: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis

Comparison: 01 Antibiotics versus control

Outcome: 02 Pancreatic Sepsis (Infected Necrosis)

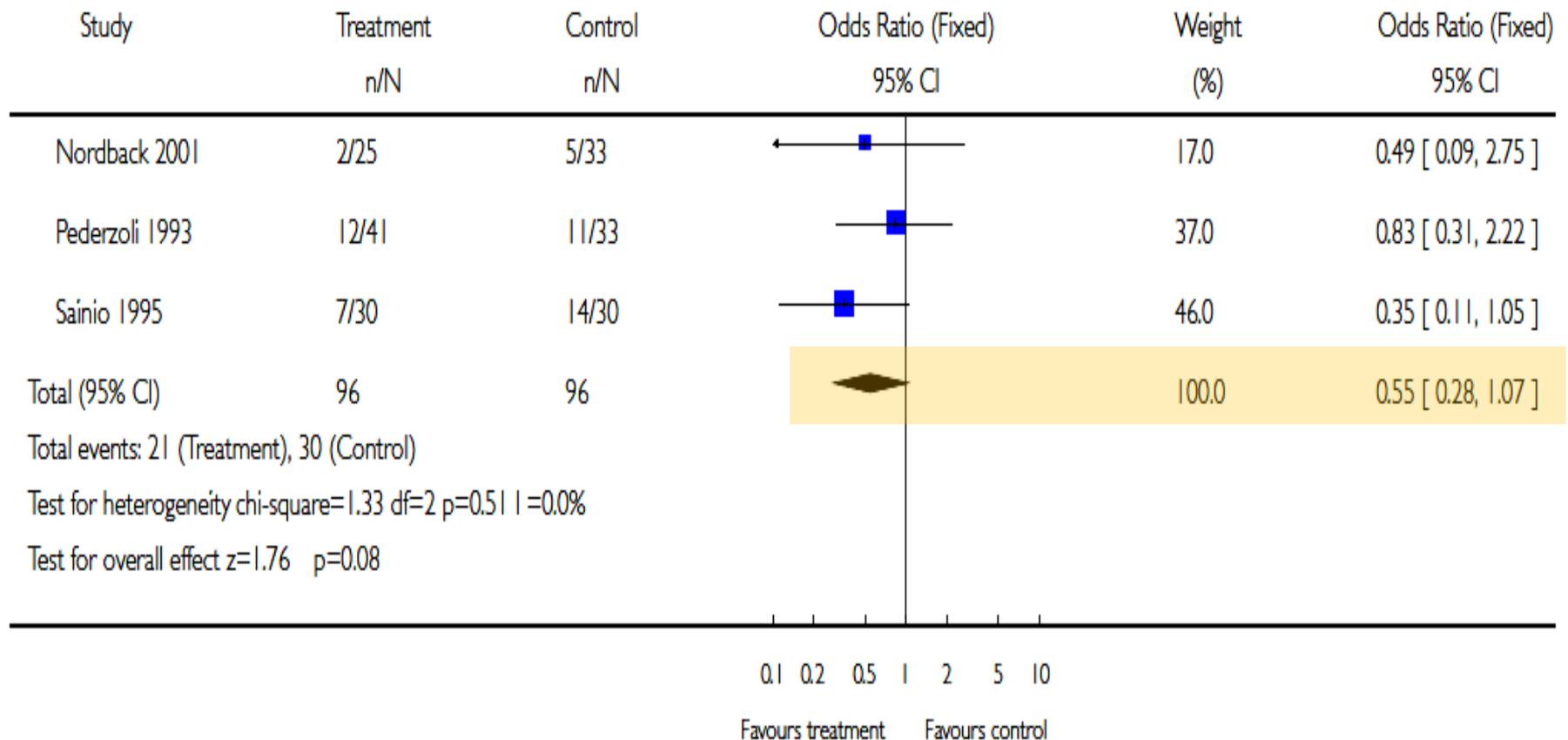


Analysis 01.03. Comparison 01 Antibiotics versus control, Outcome 03 Operative Treatment

Review: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis

Comparison: 01 Antibiotics versus control

Outcome: 03 Operative Treatment

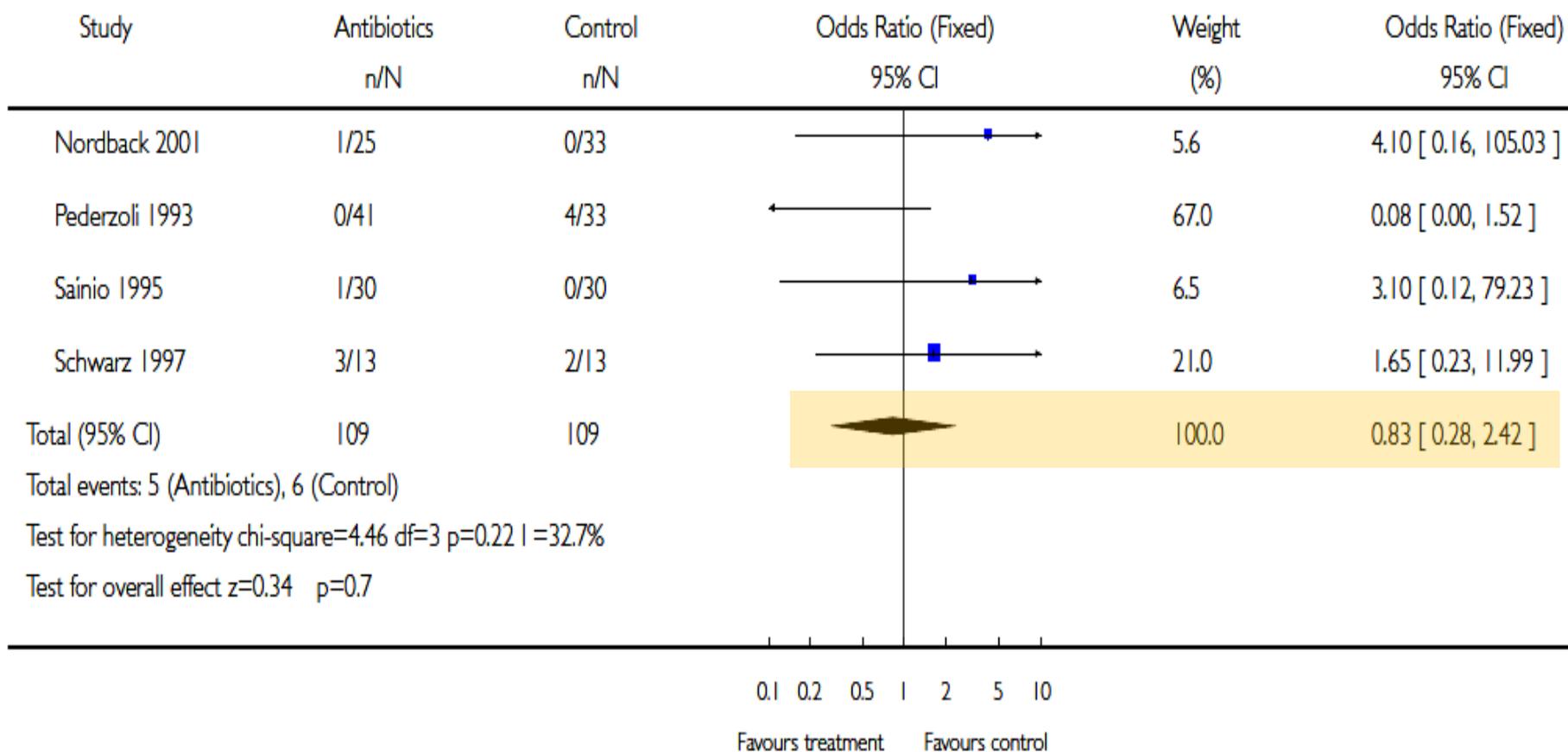


Analysis 01.05. Comparison 01 Antibiotics versus control, Outcome 05 Fungal Infection

Review: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis

Comparison: 01 Antibiotics versus control

Outcome: 05 Fungal Infection

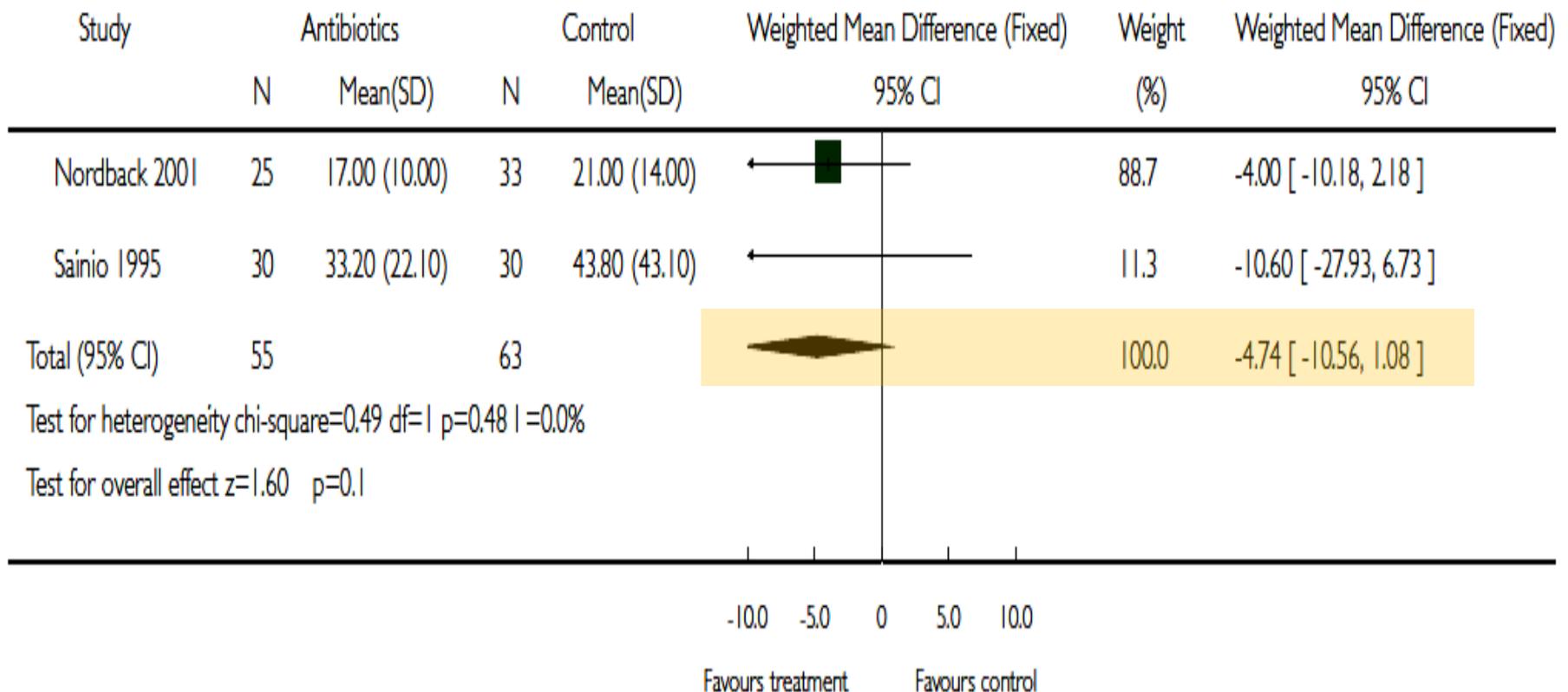


Analysis 01.06. Comparison 01 Antibiotics versus control, Outcome 06 Hospital Stay

Review: Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis

Comparison: 01 Antibiotics versus control

Outcome: 06 Hospital Stay



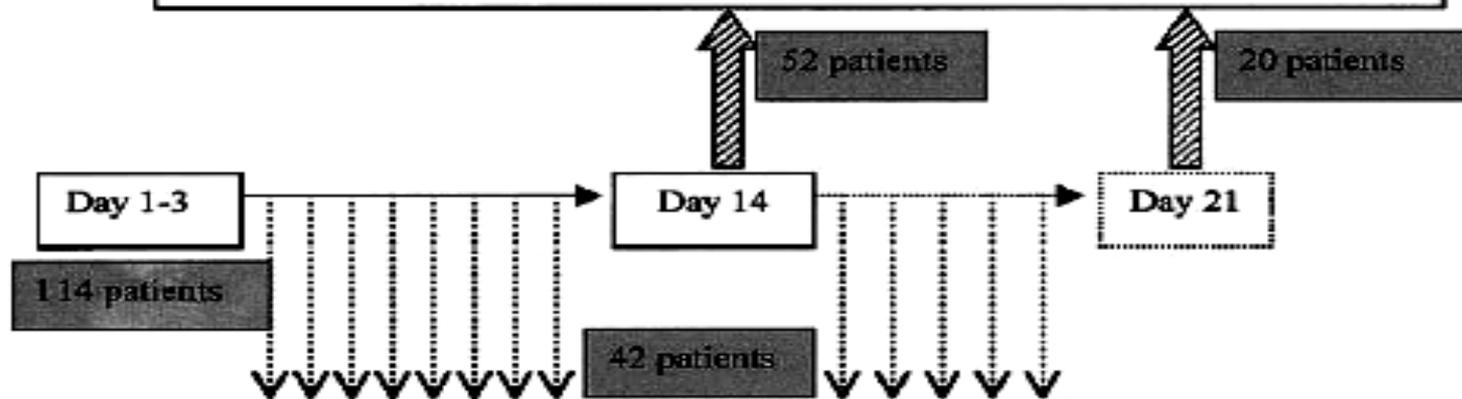
CLINICAL-LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Prophylactic Antibiotic Treatment in Patients With Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial

- Etude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle.
- **Inclusion** : PA avec nécrose au scanner ou une CRP > 150 mg/l.
- Randomisation en deux groupe : [(Cipro 400 x 2/j) + (Flagyl 500 mg x 2/j)].
- N prévu : 200 patient pour prouver une réduction du risque d'infection pancréatique de 20 %.
- **Objectif primaire** : Taux d'infection pancréatique.
- **Objectifs secondaires** : Infections extra-pancréatiques, mortalité.

End of study medication at day 14 or 21 without additional antibiotics:

- rectal temperature $<37.5^{\circ}\text{C}$ for more than 72 hours
and at least two of the following criteria:
- Peripheral white blood cell count within normal limits
- Decrease of serum CRP below 50% of the recent maximum
- Decrease of serum lipase below 50% of the recent maximum
- CECT without progression of necrotic areas
- Oral food intake tolerated



Open antibiotic treatment :

- Placebo : 46 %.
- [Cip/Met] : 28 %

	[Cip/Met] (N = 58)	Placebo (N = 56)	p
Infection pancréatique (%)	12	9	0.585
Infection extra-pancréatique (%)	22	23	NS
Décès (%)	5	7	NS

Etude comparative: [Cip/Met] Vs Placebo

Limites :

- Nature des molécules choisies.
- Critères d'inclusion : CRP seules pour 46 patients ?
- Etude en l'intention de traiter avec violation fréquente du prot.

Pour quelle durée ?

Intensive Care Med (2003) 29:1974–1980
DOI 10.1007/s00134-003-1956-z

ORIGINAL

Enrique Maraví-Poma
Joan Gener
Francisco Alvarez-Lerma
Pedro Olaechea
Armando Blanco
J. Enrique Domínguez-Muñoz
Spanish Group for the Study
of Septic Complications
in Severe Acute Pancreatitis

Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin

- Etude prospective multicentrique randomisée (14 centres espagnols).
- 92 patients inclus : Au moins 2 critères : CRP > 120 mg/l, APACHEII > 8, CTSI > 4, épanchement péri-pancréatique (écho)
- Randomisation en 2 groupes : IMI (14 j) Vs IMI (> 14 j)

	Group 1 (n=46)		Group 2 (n=46)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Pancreatic infection	13	28	14	30.4	n.s.
Infected pancreatic necrosis	5	11	8	17.4	n.s.
Pancreatic abscess	8	17	6	13	n.s.
Extrapancreatic infection	13	28	16	35	n.s.
Primary bacteremia	5	11	7	15	n.s.
Urinary infection	4	9	5	11	n.s.
Pneumonia	4	9	4	9	n.s.
Infection of surgical incision	1	2	1	2	n.s.
Secondary bacteremia	0	–	2	4	n.s.
Others	3	6.5	2	4	n.s.

**Incidence of septic complications in patients with
ANP**

	Group 1 (n=46)		Group 2 (n=46)		p	Total (n=92)	
	n	%	n	%		n	%
Total mortality	9	19.6	8	17.4	n.s.	17	18.5
Mortality associated with pancreatic infection	3	6.5	2	9.1	n.s.	5	5.45
Infected pancreatic necrosis	2	4.4	0	–	n.s.	2	2.2
Pancreatic abscess	1	2.1	2	4.4	n.s.	3	3.2
Mortality associated with extrapancreatic infection	4	8.7	1	2.2	n.s.	5	5.45
Mortality nonassociated with septic complications	2	4.4	5	10.8	n.s.	7	7.6
Mortality associated with <i>Candida</i> infection extrapancreatic and pancreatic ^a	1/5	20	2/7	28.6	n.s.	3/12	25
Mortality associated with bacterial infection extrapancreatic and pancreatic ^a	6/25	24	1/23	4.3	–	7/48	14.5

^a 25% vs. 14.5% (n.s.)

Mortality rate and cause of death in the study population

Conclusion : Aucun bénéfice obtenu avec la prolongation de l'antibiothérapie au de-là de 14 jours ni en termes de complications septiques (pancréatiques ou extra-pancréatiques) ni en termes de mortalité.

Mais...

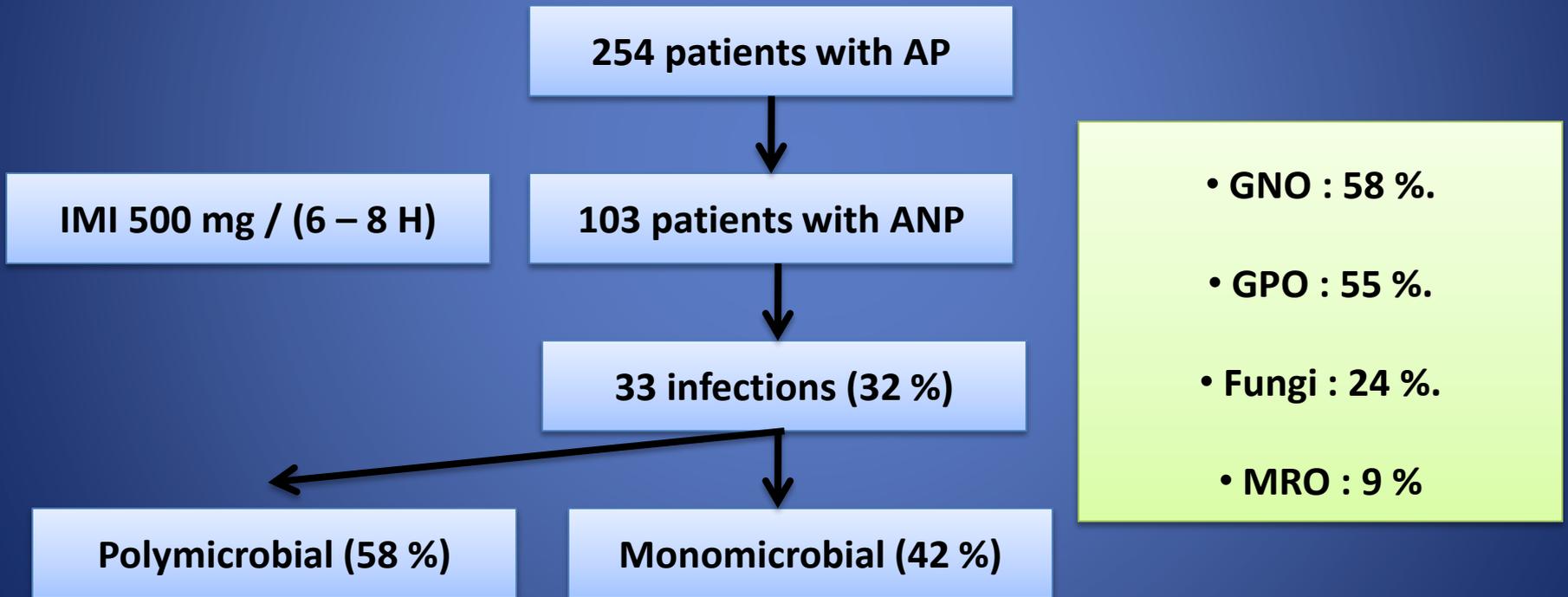
	Group 1	Group 2	Total		Imipenem-resistant germs from total	
			<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Gram-negative germs ^a	2	7	9	21	3	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	7	17	1	14
<i>Acinetobacter</i>	2	2	4	9	2	50
<i>Candida albicans</i>	3	6	9	22	9	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3	4	10	3	75
<i>Enterococcus</i>	3	3	6	14	0	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1	1	2	0	–
<i>Clostridium difficile</i>	0	2	2	5	0	–

^a *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *E. faecalis alis* and *E. coli*

Pancreatic Infection in Severe Pancreatitis

The Role of Fungus and Multiresistant Organisms

Beat Gloor, MD; Christophe A. Müller, MD; Matthias Worni, MS; Philip F. Stahel, MD;
Claudio Redaelli, MD; Waldemar Uhl, MD; Markus W. Büchler, MD



**Summary of Nonsurvivors and All Patients
With Complicated Pancreatic Infection Caused
by Resistant Organisms or Fungus**

Patient No.	Organism Resistant to Antibiotic Prophylaxis	Multiresistant Organism	Fungal Infection	Death
2			Yes	
3			Yes	
5	Yes		Yes	
7				Yes
9	Yes			Yes
13			Yes	Yes
15	Yes	Yes	Yes	Yes
16	Yes			
17	Yes			
18			Yes	
22				Yes
24	Yes	Yes		Yes
26	Yes	Yes		
29			Yes	
31			Yes	
33				Yes
Total	7	3	8	7

- En analyse univariée, les facteurs corrélés au décès :
- Infection à MDRO ($p = 0.02$).
- Infection à germe résistant à l'antibioprophylaxie ($p = 0.007$).

Characteristics of 8 Patients With Fungal Infection of Pancreatic Necrosis vs 25 Patients With Bacterial Infection Only*

	Fungal Infection (n = 8)	Bacterial Infection (n = 25)
Male	3 (37)	18 (72)
Female	5 (63)	7 (28)
Biliary pancreatitis	5 (63)	15 (60)
Post-ERCP pancreatitis	0	1 (4)
Alcohol-induced pancreatitis	1 (12)	8 (32)
Other or unknown etiology	2 (25)	1 (4)
Total parenteral nutrition	4 (50)	16 (56)
Antibiotic treatment for <7 d	0	5 (20)
Antibiotic treatment for 7-14 d	3 (37)	8 (32)
Antibiotic treatment for >14 d	5 (63)	12 (48)
Necrosis of >50% of the gland	8 (100)	18 (72)
Mortality	2 (25)	5 (20)
APACHE II score during first week of the disease (range)	12.7 (7-21)	11.8 (6-22)
Mean ± SEM preoperative ICU stay, d	27.6 ± 17.9	16 ± 14.8
Mean ± SEM preoperative mechanical ventilation, d	18.5 ± 17.9	11 ± 9

P = 0.13

Recommandations

Conférence de consensus : Pancréatite aiguë

Conclusions et recommandations du jury – Textes long et court
(Paris, 25-26 janvier 2001)

En pratique, dans l'état actuel des connaissances, une antibiothérapie précoce préventive systématique ne peut être recommandée.

Insuffisances méthodologiques des études :

- Objectifs thérapeutiques mal précis.
- Etiologies diverses.
- Modalités thérapeutiques hétérogènes (molécules, doses, durée de traitement...).

GUIDELINES

UK guidelines for the management of acute pancreatitis

UK Working Party on Acute Pancreatitis

Gut 2005;54(Suppl III):iii1-iii9. doi: 10.1136/gut.2004.057026

Recommendation

- The evidence to enable a recommendation about antibiotic prophylaxis against infection of pancreatic necrosis is conflicting and difficult to interpret. Some trials show benefit, others do not. At present there is no consensus on this issue. If antibiotic prophylaxis is used, it should be given for a maximum of 14 days (recommendation grade B). Further studies are needed (recommendation grade C).

Conclusion

- **Infection et pancréatite nécrotique** : Problème fréquent, grevé d'une lourde mortalité.
- Choix de l'antibiothérapie : Bonne diffusion, bactéricidie...
- **ATB curative** : Complément indispensable à la chirurgie.
- **ATB préventive** : Résultats prometteurs mais reste non recommandée par les sociétés savantes.