
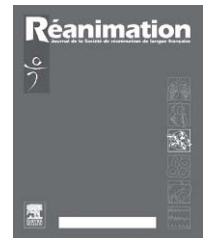




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



# Doripénème dans les infections intra-abdominales

## *Doripenem in intra-abdominal infections*

P. Montravers\*, M. Agavrioloia, E. Succar

Département d'Anesthésie Réanimation CHU Bichat Claude Bernard, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Université de Paris VII, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

### MOTS CLÉS

Doripénème ;  
Péritonite ;  
Infection  
communautaire ;  
Infection  
nosocomiale ;  
Infection  
postopératoire

### KEYWORDS

Doripenem;  
Peritonitis;  
Community-acquired  
infection;  
Nosocomial infection;  
Postoperative  
infection

**Résumé** Le doripénème a un spectre d'activité microbiologique et des caractéristiques pharmacocinétiques qui le rangent dans la même catégorie que les autres carbapénèmes à large spectre : l'imipénème et le méropénème. Il pourrait être recommandé dans les mêmes indications que ces deux autres agents, les infections intra-abdominales sévères et les infections nosocomiales. Sa pénétration est satisfaisante dans l'exsudat péritonéal. Les travaux prospectifs randomisés évaluant le doripénème contre un traitement de référence sont pour l'instant peu nombreux. Dans l'étude d'enregistrement comparant le doripénème au méropénème, la guérison a été observée dans les mêmes proportions dans les deux groupes de patients (85,9 et 85,3%, respectivement) en fin de traitement.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Doripenem has a spectrum of activity and pharmacokinetic characteristics close to those observed with other broad spectrum carbapenems : imipenem and meropenem. This agent could be recommended in the same circumstances, severe intra-abdominal infections and nosocomial infections. Tissue diffusion in the peritoneal exudate is good. Prospective randomised studies assessing the efficacy of doripenem are scarce. In the pivotal study comparing doripenem to meropenem, clinical cure at the end of therapy was observed in similar proportions with the drugs (85.9 and 85.3%, respectively).

© 2009 Elsevier Masson. All rights reserved.

\* Correspondance.

Adresse e-mail : philippe.montravers@bch.aphp.fr (P. Montravers).

## Introduction

Les infections intra-abdominales représentent une des premières causes de sepsis et de choc septique chez les patients graves [1]. La mortalité de ces infections est importante, particulièrement en cas de survenue chez des sujets fragiles, atteints de défaillances viscérales ou en cas d'infections nosocomiales [2,3]. De très nombreux agents anti-infectieux ont été proposés pour traiter les infections intra-abdominales [4-6]. Les carbapénèmes ont été largement utilisés dans cette indication [4-6]. Le doripénème est un nouvel agent de cette famille qui pourrait présenter des caractéristiques intéressantes dans ce domaine [7].

## Microbiologie des infections intra-abdominales

Parmi la centaine de germes présents dans la flore digestive, seul un nombre restreint pourrait jouer un rôle pathogène important. Les travaux expérimentaux ont lié la mortalité précoce des infections intra-abdominales aux entérobactéries et la formation des abcès aux anaérobies, tandis que le rôle des entérocoques reste débattu. À la suite de ces études, de multiples régimes thérapeutiques ont été évalués qui ont tous conduit à la nécessité de traiter les entérobactéries et les germes anaérobies [8].

Les infections communautaires sont les plus fréquentes, marquées par une mortalité faible hormis chez les sujets fragiles ou en cas de prise en charge tardive [9, 10]. Il s'agit d'infections polymicrobiennes impliquant des germes résidents de la flore aérobie (entérobactéries, entérocoques,...)

et des germes anaérobies (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*,...) [3, 10-13]. Dans 5 à 10 % des prélèvements, des germes tels que *Pseudomonas aeruginosa* sont isolés, souvent après une antibiothérapie préalable (Tableau 1).

Les péritonites postopératoires sont moins fréquentes mais ont un pronostic beaucoup plus sombre avec une mortalité qui peut atteindre 40 % des cas [2, 3, 11-14]. La modification de la flore digestive des patients par une antibiothérapie préalable pourrait expliquer la présence d'espèces bactériennes comme *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, ou *Candida spp.* retrouvées avec une fréquence accrue [2, 3, 11-14] (Tableau 2). Ces souches sont souvent résistantes aux antibiotiques habituels à l'exception des carbapénèmes et du céfépime [2, 3, 12, 13].

Un grand nombre de travaux tant dans les infections communautaires [9, 15, 16] que nosocomiales [2, 12] montre une fréquence d'échec accrue lorsque tous les germes isolés ne sont pas traités. Ces études suggèrent de prendre en compte tous les germes isolés ou d'utiliser des traitements qui prennent en compte tous les germes potentiels à la phase probabiliste de traitement. De plus, d'autres travaux récents suggèrent qu'une antibiothérapie précoce chez les malades en sepsis grave ou en choc septique améliore le pronostic [1], relayé par des recommandations sur ce thème [17].

## Pharmacocinétique du doripénème et diffusion au site de l'infection

La pénétration du doripénème dans l'exsudat péritonéal a été évaluée chez 10 patients opérés de chirurgie abdominale. Les concentrations sériques 30 minutes après l'injection (pic)

**Tableau 1** Principaux organismes exprimés en nombre absolu (et en proportion) isolés dans les péritonites communautaires.

	Dupont [11]	Roehrborn [12]	Sotto [13]	Montravers [10]	Seguin [3]
Aérobies	201 (73)	85 (72)	85 (91)	600 (81)	71 (76)
Cocci à Gram positif	66 (24)	29 (25)	38 (40)	173 (23)	22 (24)
<i>Enterococcus spp</i>	30	6	18	53	7
<i>Streptococcus spp</i>	30	21	13	92	15
Bacilles à Gram négatif	135 (49)	56 (47)	47 (51)	427 (58)	49 (53)
<i>Escherichia coli</i>	93	42	26	282	30
<i>Klebsiella spp</i>	16	8	6	27	8
<i>Enterobacter spp</i>	10	4		24	1
<i>Pseudomonas spp</i>	5	2	4	29	5
Anaérobies	44 (16)	12 (10)	12 (13)	110 (15)	19 (20)
<i>Bacteroides spp</i>	24	12	-	54	13
<i>Clostridium spp</i>	7	-	-	15	2
Levures	12 (4)	8 (7)	7 (8)	29 (4)	3 (3)
Total	276	118	93	739	93

Tableau 2 Fréquence d'isolement des principaux organismes exprimés en proportion dans les péritonites nosocomiales et postopératoires.

	Dupont [11]	Roehrborn [12]	Sotto [13]	Seguin [3]	Montravers [14]	Montravers [14]
Aérobies	80	80	82	77	51	81
Bacilles à Gram négatif	45	44	47	38	27	51
<i>E. coli</i>	24	19	23	17	10	26
<i>Proteus spp</i>	3	-	-	1	3	7
<i>Klebsiella spp.</i>	5	7	5	5	2	4
<i>Enterobacter spp.</i>	8	12	-	7	3	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	5	6	5	6	4	5
Cocci à Gram positif	35	36	35	39	24	30
<i>Enterococcus spp.</i>	21	21	19	22	13	18
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	11	9	5	9	4
<i>Streptococcus spp.</i>	4	4	7	12	2	8
Anaérobies	14	7	11	17	13	19
<i>Bacteroides spp.</i>	7	7	-	12	3	10
<i>Clostridium spp.</i>	2	-	-	4	1	4
Levures	6	4	7	6	41	-

sont de  $46,9 \pm 7,4$  mg/l, et de  $24,5 \pm 6,5$  mg/l dans l'exsudat péritonéal 45 minutes après l'injection, soit un ratio exsudat/sérum de  $0,53 \pm 0,17$  [18]. Le doripénème paraît persister plus longtemps dans le liquide péritonéal que dans le sérum des patients. Une simulation de Monte Carlo a précisé les seuils thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de péritonite vis à vis de 4 souches de bacilles à Gram négatif. La probabilité d'atteindre la cible pharmacodynamique (40 % du temps au dessus de la CMI) était plus élevée dans le péritoine que dans le sérum [19]. Des posologies de 0,25 g à 0,5 g trois fois par jour étaient suffisantes pour atteindre la cible thérapeutique dans le liquide péritonéal dans 90 % des cas vis à vis de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Enterobacter cloacae* tandis que des posologies de 1 g trois par jour (en perfusion de 30 minutes) étaient nécessaires vis à vis de *P. aeruginosa*. Une perfusion prolongée (4 heures) permettrait d'accroître les probabilités d'atteindre la cible dans le liquide péritonéal pour les pseudomonas [19].

## Analyse de la littérature

Les travaux prospectifs randomisés évaluant le doripénème contre un traitement de référence sont pour l'instant peu nombreux [20, 21]. Ils n'ont malheureusement pas évalué la molécule spécifiquement dans les infections postopératoires, circonstances où elle aurait montré tout son intérêt. Les études ont été conduites dans des groupes de patients atteints d'infection de sévérité modeste, et le plus souvent dans des péritonites communautaires.

Dans une étude d'enregistrement (étude DORI-07), le doripénème (500 mg IV trois fois par jour) a été comparé au méropénème (1 g trois fois par jour) [20]. Cette étude multicentrique internationale en double aveugle contrôlée randomisée prospective était une étude de non infériorité qui a inclus 476 patients (188 patients cliniquement évaluable recevant du doripénème et 186 patients recevant du méropénème). La durée de traitement était de 7 à 14 jours laissé au choix du prescripteur, de même qu'un possible relai par un traitement oral par amoxicilline/acide clavulanique (875 mg/125 mg deux fois par jour) après au moins 9 doses de traitement IV. La vancomycine était autorisée en ouvert en cas de suspicion d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ou d'entérocoques. Les patients inclus étaient des sujets adultes (> 18 ans) présentant une péritonite secondaire à une perforation appendiculaire, une perforation intestinale, une cholécystite ou un abcès parenchymateux (hépatique ou splénique), nécessitant une intervention chirurgicale (par laparoscopie, laparotomie ou drainage percutané d'un abcès dans les 24 heures suivant le diagnostic. Les patients porteurs de pathologies digestives non-infectieuses étaient exclus.

Comme c'est le cas dans les études d'enregistrement, les patients étaient atteints d'affection peu sévère (plus de 90 % des patients dans chaque groupe avaient un score APACHE II < 10), majoritairement des appendicites (plus de 58 % des cas) ou des péritonites généralisées (plus de 34 % des cas) [20]. Les germes isolés des prélèvements opératoires ne présentaient pas de particularités mis à part une proportion inhabituellement élevée de *P. aeruginosa* (11 % dans les

deux groupes). La guérison a été observée dans les mêmes proportions dans les deux groupes de patients (85,9 % avec le doripénème et 85,3 % avec le méropénème) en fin de traitement [20]. Les effets indésirables ont été observés avec la même fréquence dans les deux groupes. Enfin, il convient de noter l'absence de manifestations neurologiques (à type de convulsion) dans ce travail.

Le second travail publié uniquement sous forme de résumé avec des populations qui semblent très proches a donné des résultats similaires et conclus à la non infériorité du doripénème vis à vis du méropénème. [21]

## Les recommandations des sociétés savantes

À notre connaissance, aucune société savante n'a émis d'avis pour l'usage de doripénème. La conférence de consensus française sur la prise en charge des infections communautaires n'a émis de recommandations que pour l'imipénème. Il est probable que les recommandations puissent être proches de celle du méropénème. La Surgical Infection Society (SIS) a émis en 2002 des recommandations où le méropénème était proposé pour le traitement des patients à haut risque (particulièrement en cas d'infection non communautaire). L'Infectious Disease Society of America (IDSA) a proposé le méropénème dans les infections sévères (score de gravité élevé, dénutrition, maladie cardiovasculaires sévère, incapacité à contrôler la source de l'infection, immunodépression) et dans les infections nosocomiales (health care-associated infections, autrement dit les infections postopératoires). Les prochaines recommandations de l'IDSA sont attendues pour l'automne 2009.

## Quelle place pour le doripénème dans les infections intra-abdominales

Les quelques études disponibles n'ont pas été construites pour répondre à la question de la place du doripénème dans les infections intra-abdominales [20,21]. Comme pour toute nouvelle molécule, même appartenant à une famille d'antibiotique bien connue, il faudra probablement du temps pour que les prescripteurs puissent clairement afficher définir les indications de l'agent. Le spectre d'activité du doripénème conduit à le comparer à l'imipénème et au méropénème agent très peu utilisé en France. Les avantages potentiels du doripénème par rapport à ces agents sont une bonne tolérance neurologique (tout comme le méropénème), et un spectre d'activité qui paraît meilleur que les autres carbapénèmes vis à vis des pseudomonas. Sa principale faiblesse réside dans une activité faible ou nulle vis à vis des entérocoques justifiant probablement une adjonction de glycopeptide en cas de suspicion de ces germes. Le doripénème devrait donc être recommandé dans les mêmes indications que l'imipénème et le méropénème, les infections intra-abdominales sévères et les infections nosocomiales post-opératoires. Il

pourrait donc être préféré en cas de nécessité de fortes doses de carbapénèmes, par exemple en cas de prescription chez l'obèse morbide où de fortes posologies sont nécessaires, chez des sujets présentant des antécédents de comitialité, ou en cas de suspicion d'infection à *P aeruginosa*.

## Conclusion

Le doripénème a un spectre d'activité microbiologique et des caractéristiques pharmacocinétiques qui le rangent dans la même catégorie que l'imipénème et le méropénème. Il pourrait être recommandé dans les mêmes indications que ces deux autres agents, les infections intra-abdominales sévères et les infections nosocomiales.

### Conflits d'intérêt :

P. Montravers : Interventions ponctuelles : activité de conseil pour Janssen-Cilag ; Conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Janssen-Cilag.

M. Agavrioloia : N'a pas transmis de conflits d'intérêt.

E. Succar : N'a pas transmis de conflits d'intérêt.

## Références

- [1] Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- [2] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23:486-94.
- [3] Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP, et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5.
- [4] Société Française d'Anesthésie Réanimation. Prise en charge des péritonites communautaires - Conférence de Consensus - Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:368s-73s.
- [5] Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections : An Executive Summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:161-73.
- [6] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
- [7] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.
- [8] Bartlett JG. Intra-abdominal sepsis. *Med Clin North Am* 1995;79:599-617.
- [9] Cattan P, Yin DD, Sarfati E, Lyu R, De Zelicourt M, Fagnani F. Cost of care for inpatients with community-acquired intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:787-93.
- [10] Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Marmuse JP, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of non-postoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2004;239:409-16.

- [11] Dupont H, Carbon C, Carlet J, The severe generalized peritonitis study group. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33.
- [12] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2002;33:1513-19.
- [13] Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:569-76.
- [14] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52.
- [15] Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-49.
- [16] Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:682-7.
- [17] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- [18] Ikawa K, Morikawa N, Urakawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1395-7.
- [19] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Pharmacodynamic assessment of doripenem in peritoneal fluid against Gram-negative organisms: use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:292-7.
- [20] Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008;30:868-83.
- [21] Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. L-1564b - ICAAC, 2006; San Francisco.