

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 065

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Anesthésie-Réanimation

par

Yolaine CARPENTIER épouse MOREAU
née le 04 mars 1983 à CAEN

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2015

**EVOLUTION DES PRATIQUES D'ANTIBIOTHERAPIE
APRES MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DANS LES
PERITONITES COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE.**

Président : Monsieur le Professeur Karim Asehnoune

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Romain Dumont

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le professeur Karim ASEHNOUNE,
PU-PH Anesthésie-Réanimation, CHU de Nantes

Membres du jury :

Monsieur le docteur Romain DUMONT,
Directeur de thèse,
PH Anesthésie-Réanimation, CHU de Nantes

Madame le professeur Corinne LEJUS,
PU-PH Anesthésie-Réanimation, CHU de Nantes

Monsieur le professeur Yvonnick BLANLOEIL,
PU-PH Anesthésie-Réanimation, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

A monsieur le professeur Karim ASEHNOUNE,

Je tiens à vous témoigner mon respect et toute ma reconnaissance, vous qui m'avez fait l'honneur de présider ce jury.

A monsieur le docteur Romain DUMONT,

Vous qui portez ce sujet depuis plusieurs années, merci de m'avoir permis d'y apporter ma contribution. Je tiens à vous manifester ma plus profonde reconnaissance. Merci d'avoir su répondre présent dans des délais parfois restreints.

A madame le professeur Corinne LEJUS,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements. Pour avoir su être présente au cours de ces années d'internat mais aussi dans des moments douloureux, recevez mon respect le plus profond.

A monsieur le professeur Yvonnick BLANLOEIL,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A madame Christelle VOLTEAU, statisticienne au CHU de Nantes,

Pour avoir fait les statistiques nécessaires à cette thèse, recevez mon respect le plus total. Vous avez été à l'écoute de mes demandes et avez su me faire comprendre les différentes méthodes, merci pour votre travail et votre patience.

A ma famille,

A mes parents, vous aurez été à mes côtés pendant toutes ces années d'études, toujours attentifs, toujours à l'écoute. Vous avez toujours cru en moi quand moi-même j'ai douté. Vous m'avez porté jusqu'à ce jour et je ne vous en remercierai jamais assez. Je vous aime.

A mon grand frère qui malgré les kilomètres, veille sur moi sans faillir. A Karine qui aura su faire preuve de patience envers moi. A leurs trois magnifiques enfants, Mathias, Anaïs et Soizic, votre joie de vivre est pour moi un bonheur extrême.

A mes grands-parents qui auront été d'un soutien sans limite.

A Olivier, qui m'apporte son amour quotidien. Merci d'avoir supporté mon stress et la mauvaise humeur qui va avec. De m'avoir motivée dans les moments de doute. C'est grâce à lui qu'il n'y aura pas de fautes d'orthographe dans cette thèse... Je t'aime de tout mon cœur.

A Sophie, le rayon de soleil de notre vie.

A mes beaux parents qui m'auront soutenue.

A mes amis,

A Nadège, grâce à toi j'aurai vite su que j'aimais les matières scientifiques. Pour nos fous rires, merci. Tu es présente dans tous les moments importants de ma vie. Merci de ton soutien inconditionnel.

Aux filles, cette bande de co-externes, qui se sera éloignée mais qui toujours se retrouve. Une phrase spéciale pour une femme extraordinaire, Leyla, jamais je n'oublierai ce que tu as fait pour moi.

Aux internes Marie-Aimée et Raphaël qui auront initié ces travaux, merci pour vos conseils.

A mes co-internes, qui m'auront accompagnée ces cinq années.

Aux anesthésistes et secrétaires du CH de Cholet, qui m'auront soutenue dans la dernière ligne droite, un grand merci.

Pensée émue à Joris...

Table des matières

1 – Introduction	7
2 – Matériel et méthode	10
2.1 – Typologie de l'étude	11
2.2 – Protocole d'antibiothérapie	11
2.3 – Population de l'étude	13
2.4 – Critères d'inclusion	13
2.5 – Critères d'exclusion	13
2.6 – Définitions	13
2.7 – Recueil des données	14
2.7.1 – Caractéristiques démographiques	
2.7.2 – Facteurs de risques d'immunodépression	
2.7.3 – Facteurs de risques de résistance bactérienne	
2.7.4 – Critères de gravité	
2.7.5 – Caractéristiques de la péritonite et de la prise en charge médico-chirurgicale	
2.7.6 – Evolution de l'infection	
2.7.7 – Caractéristiques microbiologiques	
2.7.8 – Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste	
2.7.9 – Adaptation secondaire	
2.8 – Analyse statistique	17
2.9 – Objectifs de l'étude	18
2.9.1 – Objectif principal	
2.9.2 – Objectifs secondaires	
3 – Résultats	19
3.1 – Population étudiée	20
3.2 – Données démographiques	21
3.3 – Données chirurgicales	23
3.3.1 – Délai de prise en charge chirurgicale	
3.3.2 – Geste chirurgical	
3.4 – Données médicales	23
3.4.1 – Antibiothérapie probabiliste	
3.4.2 – Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste	
3.4.3 – Délai d'initiation du traitement antibiotique	
3.4.4 – Nombre de jours sans antibiothérapie et durée d'antibiothérapie	
3.4.5 – Durée de séjour	
3.5 – Ecologie bactérienne	30
3.5.1 – Agents pathogènes	
3.5.2 – Escherichia coli	
3.5.3 – Anaérobies	
4 – Discussion	33
5 – Conclusion	39
6 – Lexique	41
7 – Bibliographie	43
8 – Annexes	48
Résumé	

1 – Introduction

La péritonite aiguë est définie par un état inflammatoire de la séreuse péritonéale. Elle est associée à une mortalité importante. En France, son taux varie de 4 à 20% pour les infections communautaires [1-4] et peut atteindre 52% en réanimation [5-7]. L'agent en cause peut être infectieux ou chimique. Les péritonites dites secondaires qui nous intéressent dans cette étude sont dues à la perte de l'intégrité de l'appareil digestif et à la contamination bactérienne de l'espace péritonéal [8, 9]. Ces dernières représentent 99% des péritonites.

Ces infections intra-abdominales nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire urgente [10-12]. Le traitement est chirurgical mais une prise en charge médicale avec l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste adaptée est nécessaire. Cette antibiothérapie doit être instaurée le plus précocement possible, mais le choix de la molécule reste toujours difficile. La molécule choisie doit être adaptée aux antécédents médico-chirurgicaux du patient mais également à l'écologie bactérienne locale. L'antibiothérapie instituée doit être efficace tout en limitant le risque d'émergence de profil de résistance. De nombreuses études ont démontré qu'une antibiothérapie inadaptée était associée à une augmentation du taux d'échec thérapeutique, du temps de séjour à l'hôpital, de complications postopératoires, de réhospitalisations et de décès. Des protocoles d'antibiothérapie probabiliste ont été proposés par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) [13] et par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [9]. L'antibiothérapie doit être efficace sur les entérobactéries ainsi que les bactéries anaérobies : *Escherichia coli*, *Streptococcus spp* et *Bactéroïdes* représentent la majorité des bactéries isolées dans les prélèvements. Ces deux sociétés savantes soulignent l'importance de l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie bactérienne locale [14-17].

Une étude a été menée sur 2005 et 2006 au CHU de Nantes pour évaluer l'écologie bactérienne locale des péritonites secondaires de l'adulte [18]. Les principaux germes retrouvés étaient superposables aux données de la littérature. Le taux de résistance de *E. coli* à l'Amoxicilline-Acide clavulanique restant inférieur aux données nationales, le comité anti-infectieux du CHU de Nantes a institué en 2009 un protocole d'antibiothérapie probabiliste pour les péritonites communautaires de l'adulte par Amoxicilline-Acide clavulanique seul. Une seconde étude rétrospective

menée sur 2007 et 2008 montrait une évolution du nombre d'*E. coli* intermédiaire [19]. En 2012, le protocole a alors été modifié avec l'adjonction d'un aminoside au protocole initial.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le respect d'un protocole local dans les péritonites secondaires communautaires de l'adulte ainsi que son impact. L'évolution des pratiques a été évaluée sur l'antibiothérapie effectivement reçue et sa durée. Nous avons également pu évaluer son retentissement sur la durée d'hospitalisation. Cette étude nous a également permis de poursuivre la surveillance locale de l'écologie bactérienne.

2 – Matériel et méthode

2.1 - Typologie de l'étude

Une étude prospective et monocentrique a été menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Il s'agissait d'une étude observationnelle type avant-après évaluant l'impact d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste pour les péritonites secondaires de l'adulte. Ce protocole proposait une antibiothérapie adaptée au terrain en fonction de la présence ou non de critères de gravité ainsi qu'une durée de traitement. Le protocole a évolué au cours de notre étude pour s'adapter au mieux à l'écologie locale. Le critère principal était la durée de prescription de l'antibiothérapie. Nous avons également regardé l'évolution de la morbi-mortalité et le type d'antibiothérapie prescrit. Les patients ont été inclus de janvier 2005 à décembre 2009 pour l'inclusion avant la mise en place du protocole (groupe contrôle) et de janvier 2011 à juin 2013 pour l'inclusion après (groupe interventionnel).

2.2 - Protocole d'antibiothérapie

Le protocole d'antibiothérapie pour les péritonites communautaires de l'adulte est un protocole d'établissement élaboré par le CHU de Nantes. Il a initialement été rédigé à partir des données microbiologiques recueillies au cours des années 2005 et 2006 [18]. Le protocole a été validé en commission des anti-infectieux du CHU de Nantes le 11 décembre 2009. L'année écoulée entre la validation du protocole et l'inclusion des patients du groupe interventionnel a permis la sensibilisation des prescripteurs à ce nouveau protocole.

Le protocole (annexe1) proposait une antibiothérapie probabiliste de première intention avec un antibiotique de la catégorie des pénicillines associées à un inhibiteur de β -lactamase type Amoxicilline-Acide clavulanique (AUGMENTIN™, AMC) en monothérapie mais à une posologie élevée. Etant donnée la corrélation entre l'efficacité des β -lactamines et le pourcentage de temps entre deux administrations durant lequel la concentration plasmatique est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI), une augmentation de la posologie à 70 mg/kg/J d'AUGMENTIN™ a été proposée. Entre 2005 et 2009, on a constaté une diminution significative de la sensibilité à l'AMC de *Escherichia coli* dans les

péritonites communautaires passant de 89,2% à 76,5% avec $p=0,022$. Cette évolution était proche de celle observée par le centre ressource en antibiologie français MedQual de 2004 à 2008 avec 72,1% vs 77,3%. Devant l'augmentation des résistances au fil de notre étude, le protocole a été modifié en décembre 2012 et proposait alors une bi-antibiothérapie probabiliste par AUGMENTIN™ associé à un aminoside (Annexe 2).

En cas d'allergie à la pénicilline, il était proposé une antibiothérapie par une céphalosporine de 3^{ème} génération associée un imidazolé type Ceftriaxone (ROCEPHINE™) et Métronidazole (FLAGYL™). Lorsqu'un facteur de risque de résistance bactérienne était mis en évidence, le risque de résistance et d'entérobactérie du groupe 3 étaient pris en compte et une antibiothérapie par ROCEPHINE™ et FLAGYL™ associés à un aminoside était préconisée.

Lorsque le patient présentait les signes d'un choc septique, les principes de l'antibiothérapie probabiliste de première intention étaient l'optimisation de l'effet bactéricide et l'élargissement du spectre d'action. Il était alors préconisé un traitement par de la Pipéracilline-Tazobactam (TAZOCILLINE™).

Le protocole récapitulait également la durée du traitement antibiotique en fonction du type de péritonite rencontrée :

- 24 heures en cas de plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif opérée dans les 12 heures (plaie y compris colique)
- 48 heures en cas de péritonite localisée, de phlegmon appendiculaire ou vésiculaire, d'ulcère gastrique ou duodéal perforé
- 5 jours en cas de péritonite généralisée opérée rapidement (<6h) avec éradication du foyer causal
- 7 jours (10 jours maximum) en cas de péritonite stercorale généralisée vue tardivement (>6h) quelle que soit sa localisation.

Le protocole a été présenté dans les services concernés. Médecins, internes et personnel infirmier ont été sensibilisés à ce protocole et celui-ci a été mis à disposition sur intranet pour une application dès janvier 2010.

2.3 – Population de l'étude

Les patients ont été inclus de façon exhaustive dans le protocole à partir des prélèvements bactériologiques de péritonites secondaires de l'adulte. Ce recueil de données a été fait avec la participation du laboratoire de bactériologie. Tous les prélèvements intitulés « prélèvement péritonéal », « prélèvement intra-abdominal », « abcès intra-péritonéal », « collection profonde », « perforation de viscère » ou « écoulement profond » ont été recueillis. Les dossiers cliniques ont alors été étudiés afin d'exclure les diagnostics autres que péritonite secondaire communautaire. La base de données permettant de conclure quant au diagnostic fut le dossier papier ainsi que le dossier informatique local (Clinicom®) où figurent les comptes-rendus d'hospitalisation, d'opération et les résultats biologiques et bactériologiques de tous les patients de l'hôpital.

2.4 – Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient présenter une péritonite secondaire communautaire avérée et être âgés de plus de 18 ans au jour de l'inclusion.

2.5 – Critères d'exclusion

Les diagnostics de pancréatite, d'affection gynécologique ou urinaire et d'abcès faisaient exclure les patients de l'étude.

Dans l'étude prospective, nous avons exclu les patients présentant une péritonite nosocomiale. La définition d'infection nosocomiale a été portée en présence d'une infection contractée 48h après le début de l'hospitalisation, dans un délai de 30 jours suivant une chirurgie si l'infection touchait le site opéré et dans un délai de 1 an en présence de matériel étranger [20].

2.6 – Définitions

La définition retenue pour la péritonite secondaire était la perte d'intégrité du tube digestif conduisant à une contamination de l'espace péritonéal [21]. La définition d'une péritonite communautaire était une péritonite opérée dans les 48

heures suivant le début de l'hospitalisation [21] et ne survenant pas dans les suites d'une chirurgie intra-abdominale.

2.7 – Recueil des données

Pour chaque patient inclus dans l'étude, il était recueilli des données démographiques, de facteurs de risque d'immunodépression et de résistance bactérienne, les critères de gravité de l'infection. Nous avons également relevé les caractéristiques de la péritonite et de sa prise en charge, l'évolution de l'infection, les caractéristiques microbiologiques ainsi que l'adaptation ou non de l'antibiothérapie.

2.7.1 – Caractéristiques démographiques

Les données suivantes ont été recueillies : l'âge du patient, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la liste des allergies connues aux antibiotiques (pénicillines ou glycopeptides) ainsi que les valvulopathies du fait de la nécessité d'une prévention primaire de l'endocardite infectieuse.

2.7.2 – Facteurs de risque d'immunodépression

Étaient considérés comme des facteurs de risque d'immunodépression un antécédent de diabète, une corticothérapie au long court, une sérologie du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) positive, un cancer, une hémopathie ou un traitement immunosuppresseur.

2.7.3 – Facteurs de risque de résistance bactérienne

Une antibiothérapie ou une hospitalisation dans les 3 mois précédents l'événement de péritonite étaient considérées comme des facteurs de risque de résistance bactérienne.

2.7.4 – Critères de gravité

Trois critères de gravité ont été recherchés : le score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (annexe 3) le jour de l'intervention, la nécessité d'une hospitalisation en réanimation associée au calcul du score d'APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) et la présence d'une bactériémie. Un score APACHE II supérieur à 15 au cours d'une péritonite correspond à une mortalité de plus de 30%.

2.7.5 – Caractéristiques de la péritonite et de la prise en charge médico-chirurgicale

Les péritonites étaient classées en quatre groupes conformément à la conférence de consensus de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [13]. Cette classification permet d'adapter la durée de l'antibiothérapie : péritonite par perforation digestive prise en charge dans les 12 heures, péritonite localisée ou perforation d'ulcère gastro-duodénal, péritonite généralisée et péritonite stercorale ou généralisée vue tardivement.

Le site était détaillé avec une tri-répartition : site sus-mésocolique (atteinte biliaire, grêlique ou gastro-duodénale), site sous-mésocolique (atteinte appendiculaire, colique ou rectale) ou site indéterminé.

Les caractéristiques de la prise en charge médicale ont été détaillées avec le recueil de l'antibiothérapie probabiliste administrée, le délai d'initiation, la posologie, la durée du traitement et l'adaptation secondaire de l'antibiothérapie à l'antibiogramme. L'administration d'un traitement anti-fongique associé était également recueillie.

Le traitement antibiotique débuté en première intention était considéré comme adapté si son spectre d'activité prenait en compte les germes principaux attendus dans les péritonites communautaires.

Sur le plan chirurgical, il a été relevé le délai entre la date d'hospitalisation et la chirurgie, le type de geste effectué (coelioscopie ou laparotomie).

2.7.6 – Evolution de l'infection

La survenue d'une infection du site opératoire telle que définie par la conférence de 2007 [20], la durée d'hospitalisation et la mortalité étaient relevées.

2.7.7 – Caractéristiques microbiologiques

Les prélèvements bactériologiques per-opératoires ont été transmis par le service de microbiologie. Chacun était cultivé et la flore bactérienne était alors étudiée. Le nombre de bactéries, leur genre et leur sensibilité aux antibiotiques habituellement utilisés ont ainsi été récupérés. Les entérobactéries étaient divisées en quatre groupes selon leur profil de résistance naturelle aux antibiotiques (annexe 4).

L'existence d'une hémoculture positive a été relevée ainsi que l'existence d'un prélèvement mycologique per-opératoire lorsque le patient présentait des signes de septicémie ou de gravité.

2.7.8 – Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste

Tous les prélèvements bactériologiques ont été étudiés afin d'identifier la ou les bactéries mises en cause dans la pathologie.

Les prélèvements nous ont permis d'aller plus loin dans l'investigation et de pratiquer des antibiogrammes. Les résultats étaient transmis au personnel médical dans les plus brefs délais pour permettre une réévaluation précoce de l'antibiothérapie probabiliste. Dans cette étude chaque antibiogramme était secondairement relu et corrélé au traitement effectivement reçu par le patient permettant d'évaluer l'efficacité du traitement initial. L'antibiothérapie probabiliste était jugée efficace si elle était active sur l'ensemble des bactéries retrouvées.

2.7.9 – Adaptation secondaire

Il a été relevé le délai entre la parution de l'antibiogramme et l'adaptation de l'antibiothérapie. L'impossibilité matérielle d'adapter l'antibiothérapie était vérifiée (absence d'antibiogramme, décès ou sortie du patient avant l'édition de l'antibiogramme).

2.8 – Analyse statistique

Les caractéristiques démographiques des patients ont été décrits et comparés dans le groupe contrôle et le groupe intervention. Les deux groupes étaient comparés selon les critères de jugement suivant : délai de prise en charge chirurgicale, type de péritonites, antibiothérapie, efficacité du traitement initial, délai d'initiation du traitement antibiotique, nombre de jours sans antibiothérapie, durée de traitement, durée de séjour, décès et écologie bactérienne (agents pathogènes et profil de résistance). L'évolution des durées de traitement était décrite par année. Une analyse en sous-groupe selon le type de péritonite était réalisée pour les critères suivants : efficacité du traitement initial, durée des antibiotiques, évolution de la durée de traitement, durée de séjour et décès. Une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant un score de propension. Ce score était estimé avec un modèle logistique et à partir des caractéristiques démographiques des patients. Les patients ont été appariés selon un ratio 1 : 1 (un patient du groupe contrôle pour un patient du groupe intervention) et selon la technique du "caliper matching". Cette méthode permet d'obtenir deux groupes équilibrés sur les variables considérées. Cette analyse est effectuée pour comparer les critères suivants : nombre de jours sans antibiothérapie, durée de l'antibiothérapie, durée de séjour et décès. Pour les comparaisons sur la population générale et pour les sous-groupes, des tests du Chi-2, de Fisher, de Student ou de Wilcoxon sont utilisés selon la nature des données. Pour les comparaisons entre les groupes appariées, des tests appariés du Chi-2 de Mac Nemar, de Student ou de Wilcoxon sont réalisés. Les tests statistiques réalisés sont bilatéraux. Une p-value < 0.05 était considérée statistiquement significatives. Les analyses ont été réalisées sous le logiciel SAS (R).

2.9 – Objectifs de l'étude

2.9.1 – Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le respect du protocole institué et son retentissement sur la durée d'administration de l'antibiothérapie dans les péritonites communautaires secondaires de l'adulte.

2.9.2 – Objectifs secondaires

Nous avons pu évaluer l'efficacité du traitement sur les germes incriminés et son retentissement sur la morbi-mortalité dont la durée d'hospitalisation et la mortalité. L'étude a permis également de poursuivre l'évolution de l'écologie bactérienne locale.

3 – Résultats

3.1 – Population étudiée

Les listings du service de bactériologie ont permis de recenser 5683 prélèvements péritonéaux de patients de plus de 18 ans. Ces prélèvements sont répartis en deux groupes, 3451 prélèvements constituent la phase avant l'institution du protocole local d'antibiothérapie, de janvier 2005 à décembre 2009 et 2232 prélèvements après cette institution, de janvier 2011 à juin 2013 inclus.

Au total, 638 péritonites secondaires communautaires ont été recueillies soit 432 avant le protocole et 206 après, constituant respectivement les groupes rétrospectif et prospectif.

Les prélèvements exclus étaient des prélèvements intitulés « prélèvement péritonéal », « prélèvement intra-abdominal », « abcès intra-péritonéal », « collection profonde », « perforation de viscère » ou « écoulement profond » mais qui ne correspondaient pas après relecture des dossiers médicaux à la définition de péritonite secondaire communautaire d'autre origine qu'urinaire, gynécologique ou pancréatique.

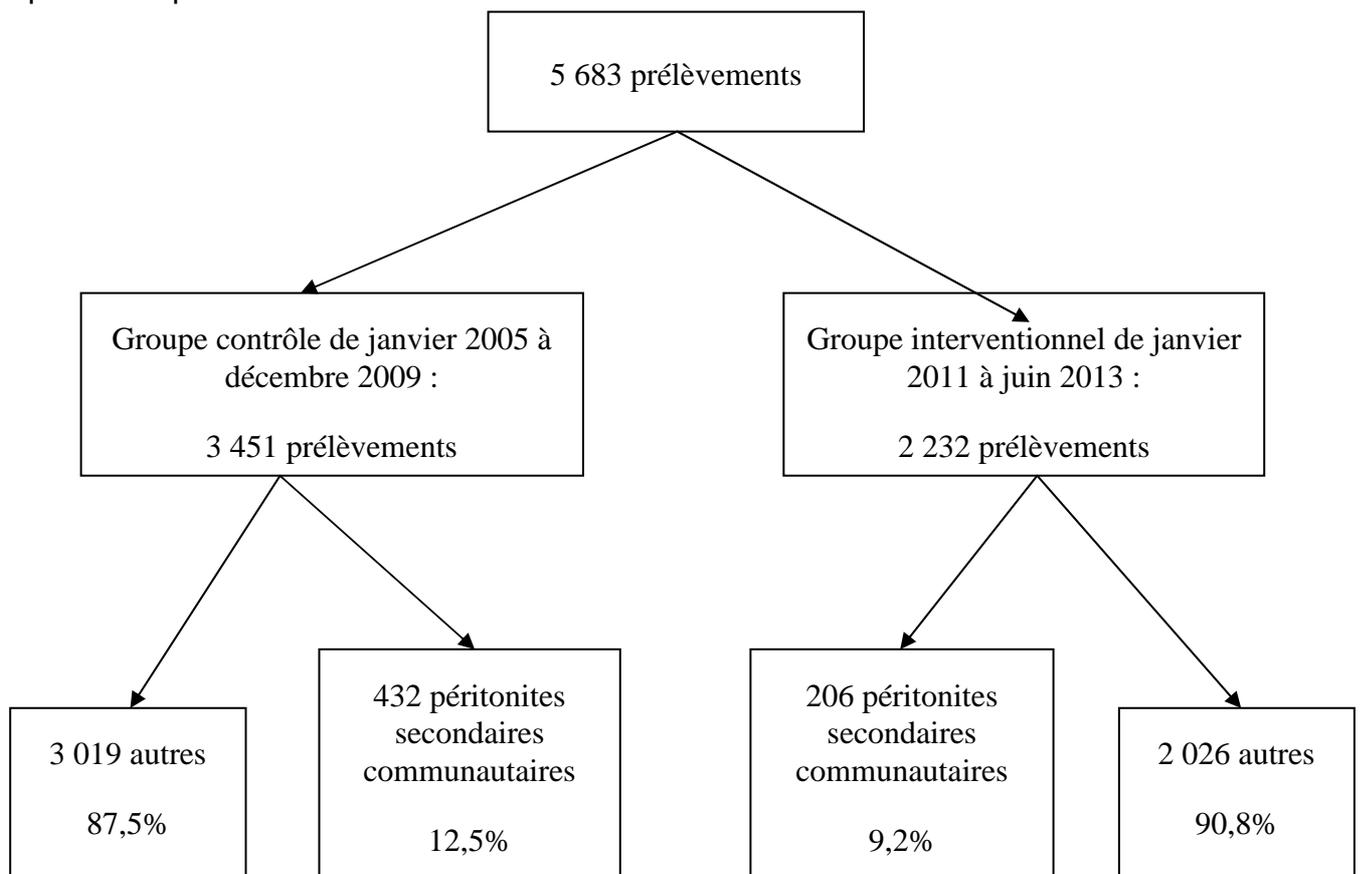


Figure 1 : Flow Chart

3.2 – Les données démographiques

Les caractéristiques démographiques de la population des 638 péritonites secondaires communautaires recensées ont été étudiées. Il s'agissait de cohortes comparables sur les différents critères recueillis. L'antibiothérapie reçue antérieurement apparaissait comme le seul critère différent avec une plus forte proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'inclusion dans le groupe contrôle.

Dans le cadre de cette étude non randomisée, un score de propension a été estimé grâce à un appariement 1:1 sur les variables du tableau 1. En effet les variables IMC, score APACHE2 et SOFA ont été retirées du fait d'un trop grand nombre de données manquantes. Le score a été calculé sur la base de 186 paires de patients permettant une meilleure comparabilité des 2 groupes. Les caractéristiques de la population ainsi constituée sont résumées dans le tableau 1.

		Groupe contrôle N = 432	Groupe intervention N = 206	Total N = 638	p-valeur
Age moyen (ans)		51	48	51	0,1809
Sexe	F	185 (42,8%)	85 (41,3%)	270 (42,3%)	
	H	247 (57,2%)	121 (58,7%)	368 (57,7%)	
FDR d'immunodépression		85 (19,8%)	32 (15,7%)	117 (18,4%)	0,2064
ATBthérapie antérieure		40 (9,5%)	10 (4,9%)	50 (8%)	0,0452
Site de péritonite					
Sous-mésocolique		343 (79,5%)	178 (86,4%)	521 (81,6%)	
Appendiculaire		212 (49,1%)	118 (57,3%)	330 (51,7%)	
Colique		100 (23,2%)	47 (22,8%)	147 (23,0%)	
Grêlique		31 (7,2%)	13 (6,3%)	44 (6,9%)	
Sus-mésocolique		89 (20,5%)	28 (13,6%)	99 (18,4%)	
Biliaire		14 (3,2%)	5 (2,4%)	19 (3,0%)	
Gastro-dudénale		71 (16,4%)	21 (10,2%)	92 (14,4%)	
Indéterminé		4 (0,9%)	2 (1,0%)	6 (0,9%)	
Type de péritonite					
Plaie pénétrante		2 (0,5%)	4 (1,9%)	6 (0,9%)	
Localisée		252 (58,6%)	106 (51,5%)	358 (56,3%)	
Généralisée opérée rapidement		118 (27,4%)	72 (35,0%)	190 (29,9%)	
Généralisée vue tardivement, stercorale		58 (13,5%)	24 (11,6%)	82 (12,9%)	
Allergie aux ATB		13 (3%)	12 (5,9%)	25 (3,9%)	0.0829

Tableau 1 : Données démographiques de la population générale

3.3 – Les données chirurgicales :

3.3.1 – Le délai de prise en charge chirurgicale :

Le délai entre l'admission du patient et la prise en charge chirurgicale a été comparé. Celui-ci n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes avec respectivement pour le groupe contrôle et le groupe interventionnel une médiane à J0 [0;1] soit $p=0,0818$.

3.3.2 – Le geste chirurgical :

Nous avons recensé 6 péritonites par plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif, 2 pendant la période contrôle (0,5%) et 4 pendant la période interventionnelle (2%), 358 péritonites localisées ou par perforation d'ulcère gastro-duodéal soit 252 pendant la période contrôle (58,5%) et 106 pendant la période interventionnelle (51,5%). Il a également été recensé 190 péritonites généralisées opérées rapidement soit 118 avant (27,5%), 72 après (35%) ainsi que 82 péritonites généralisées stercorales soit 58 avant (13,5%) et 24 après (11,5%). Deux données manquantes étaient colligées dans la période contrôle. Il n'a pas été décelé de différence significative entre les 2 groupes pour cette donnée avec un $p=0,0567$.

La prise en charge chirurgicale a consisté en une laparotomie pour 62,5% des patients, 69,5% lors de période contrôle et 47,5% lors de la période interventionnelle contre 37,5% de coelioscopie soit 30,5% avant et 52,5% après la mise en place du protocole.

3.4 – Données médicales

3.4.1 – Antibiothérapie probabiliste

On observe dans notre étude une nette modification des pratiques. 54,2% des prescriptions de l'antibiothérapie probabiliste avant le protocole était une antibiothérapie par ROCEPHINE™ associée à du FLAGYL™ et seulement 29,4%

par AUGMENTIN™. Les proportions se sont inversées avec 24% de ROCEPHINE™ et FLAGYL™ et 68,8% d'AUGMENTIN™ (Tableau 2).

	Groupe contrôle	Groupe interventionnel	Total
AUGMENTIN™	29,4%	68,8%	42,1%
INVANZ™ ou TIENAM™	6,7%	1%	4,9%
ROCEPHINE™ + FLAGYL™	54,2%	24%	44,5%
TAZOCILLINE™ ou CLAVENTIN™	7,6%	2,5%	6%
Aminosides	64,1%	48,1%	58,9%
FLAGYL™	6,7%	3%	5,5%
Fluoroquinolones	3,7%	2%	3,1%

Tableau 2 : Antibiothérapie utilisée en première intention

Nous observons également une diminution de la bi-antibiothérapie avec une diminution significative de l'usage d'un aminoside associé ($p=0,0001$).

Nous avons relevé l'adéquation de l'antibiothérapie instituée au risque allergique. Il n'apparaît pas de différence significative avec $p=0,6447$.

3.4.2 – Efficacité de l'antibiothérapie probabiliste

Le traitement initial était, selon l'antibiogramme, efficace chez 149 patients du groupe interventionnel soit 75,3% contre 290 patients soit 79,5% du groupe contrôle avec $p=0,2509$. Cette efficacité a été évaluée indépendamment dans les différents sous-groupes déterminés par le type de péritonite. Les statistiques ne montrent de différence significative dans aucun de ces sous-groupes avec $p=0,96$ pour les péritonites par plaie pénétrante ou localisées, $p=0,16$ pour les péritonites généralisées opérées rapidement et $p=0,51$ pour les péritonites stercorales ou opérées tardivement.

3.4.3 – Délai d'initiation du traitement antibiotique :

Nous n'avons pas constaté de modification du délai d'initiation de l'antibiothérapie probabiliste avec une médiane à J0 [0;1] associée à $p=0,2902$.

3.4.4 – Nombre de jours sans antibiothérapie et durée d'antibiothérapie :

La durée libre de toute antibiothérapie sur les 28 premiers jours a été définie. La durée moyenne observée est de 17,43 jours dans le groupe interventionnel contre 18,16 dans le groupe contrôle ($p=0,1164$). Devant l'absence de différence significative, nous avons réévalué ce critère sur nos groupes appariés. Sur ces 372 patients (186 avant et 186 après l'institution du protocole), nous obtenons un $p=0,2056$ avec des moyennes de 17,29 jours dans le groupe intervention et 18,08 jours dans le groupe contrôle.

Nous avons également exploité les données pour évaluer la durée de l'antibiothérapie. Là encore, nous n'observons pas de différence significative ($p=0,2168$). En effet, la durée de l'antibiothérapie est en moyenne observée à 9,28 jours dans le groupe interventionnel contre 10,08 jours dans le groupe contrôle. Dans les différents sous-groupes en fonction du type de péritonite, il n'apparaît pas non plus de différence significative. Dans nos groupes appariés, nous observons $p=0,1379$, dans le sous-groupe des péritonites par plaie pénétrante ou localisées $p=0,8764$, dans les péritonites généralisées opérées rapidement $p=0,0918$ et dans les péritonites stercorales $p=0,6714$. Les durées moyennes d'antibiothérapie tendent à baisser mais les moyennes sont stables voire tendent à augmenter dans les péritonites généralisées vues précocement ou tardivement mais pas de façon significative (Tableau 3).

	Groupe contrôle	Groupe interventionnel	Total	p
Tous types de péritonites	8 [6;11]	8 [6;11]	8 [6;11]	0,2588
Péritonites localisées ou par plaie pénétrante	7 [5;10]	7 [5;10]	7 [5;10]	0,8764
Péritonites généralisées	8 [6;11]	9 [7;13]	9 [7;12]	0,0918
Péritonites stercorale	9 [7;13]	10 [8;13]	10 [8;13]	0,6714
Groupes appariés	8 [6;11]	8 [6;11]	8 [6;11]	0,1379

Tableau 3 : Durée d'antibiothérapie dans les différentes catégories étudiées

Dans chaque sous-groupe nous avons étudié la durée d'antibiothérapie effectivement reçue et la durée recommandée. Dans le cas des péritonites par plaies pénétrantes ou localisées pour lesquelles la durée préconisée est de 24-48h, nous observons une moyenne de 7,76 jours. Dans les péritonites généralisées opérées rapidement, nous observons une durée moyenne de 11 jours contre les 5 jours préconisés. Dans les péritonites stercorales, nous observons une moyenne de 11,08 jours contre les 7 jours du protocole (maximum 10 jours).

Le tableau 4 reprend le pourcentage de prescriptions répondant aux durées d'antibiothérapie recommandées par le protocole dans le groupe contrôle puis le groupe interventionnel. Nous n'observons aucune différence significative entre les deux groupes.

Type de péritonite	Délai du protocole	Groupe contrôle	Groupe interventionnel	Total	p
Péritonite localisée ou par plaie pénétrante	Délai ≤ 48h	3,2%	5,5%	3,9%	0,3736
Péritonite généralisée	Délai ≤ 5J	11,21%	9,86%	10,70%	0,7723
	Délai ≤ 7J	36,21%	28,17%	33,16%	0,2572
Péritonite stercorale	Délai ≤ 10J	57.89%	58.33%	58.02%	0.9709

Tableau 4 : Comparaison des durées d'antibiothérapie reçues dans les différents sous-groupes de péritonite

Nous avons donc évalué de façon plus précise l'évolution des durées de traitement sur les différentes années de l'étude. Les données dans la population générale étudiée ainsi que dans la sous-population des péritonites par plaie pénétrante ou localisée sont récapitulées dans le tableau 5. Cette durée tend à diminuer sur le début de l'année 2013 dans les deux populations mais reste plus élevée qu'en 2008 et 2009.

Population générale		2005	2006	2007	2008	2009	2011	2012	2013
Durée (en J)	N	96	78	98	88	65	95	63	46
	Médiane	8	7	8	8	7	8	9	7

Sous groupe péritonites par plaie pénétrante ou localisée		2005	2006	2007	2008	2009	2011	2012	2013
Durée (en J)	N	66	46	48	56	34	54	35	21
	Médiane	6,5	6	8	7	7	7,5	8	6

Tableau 5 : Durée de l'antibiothérapie dans la population générale et la sous-population des péritonites par plaie pénétrante ou localisée au cours des années

3.4.5 – Durée de séjour

Nous avons regardé l'intérêt de ce protocole sur la durée des hospitalisations. La durée de séjour entre la période avant et après la mise en place de ce protocole n'a pas eu de retentissement sur la durée d'hospitalisation. La durée de séjour avant l'établissement du protocole était en moyenne de 13,23 jours et la durée constatée après la mise en place du protocole est de 12,26 soit $p=0,0707$. Nous n'avons pas observé de différence significative sur notre groupe apparié avec 12,55 jours en moyenne avant et 12,43 jours en moyenne après ($p=0,9288$).

Nous observons cependant une diminution de la durée d'hospitalisation dans le sous-groupe des péritonites par plaie pénétrante ou localisées. La durée moyenne a diminué de 10,39 jours à 8,65 jours. La différence n'est pas due aux décès observés ($p=0,3719$). La durée du séjour a donc évolué dans ce sous-groupe de façon favorable et significative avec $p=0,0024$ (Tableau 6).

Population générale	Groupe contrôle N=432	Groupe interventionnel N=206	Total N=638	p
Durée de séjour	9 [7-15]	9 [5-13]	9 [6-14]	0,0707
Mortalité	5,6%	7,8%	6,3%	0,2813

Sous groupe péritonites par plaie pénétrante ou localisée	Groupe contrôle N=254	Groupe interventionnel N=110	Total N=364	p
Durée de séjour	8 [6-11]	7 [5-10]	8 [5-11]	0,0024
Mortalité	1,2%	2,7%	1,6%	0,3719

Groupes appariés	Groupe contrôle N=186	Groupe interventionnel N=186	Total N=372	p
Durée de séjour	9 [6;14]	9 [5;13]	9 [6;14]	0,9288
Mortalité	5,91%	8,60%	7,26%	0,3173

Tableau 6 : Evolution de la durée de séjour (moyenne et écart-type) et de la mortalité dans la population générale et dans le sous-groupe des péritonites par plaie pénétrante ou localisée.

3.5 – L'écologie bactérienne :

3.5.1 – Agents pathogènes :

Dans la population générale, nous observons que la majorité des infections est due à *Escherichia coli* (*E. coli*). Il n'y a pas de différence significative sur cette proportion puisque nous retrouvons 60,7% d'infection à *E. coli* contre 52,5% pendant la période contrôle ($p=0,0524$). Nous retrouvons 47,8% d'infections causées par des agents pathogènes anaérobies contre 31,2%. Nous retrouvons donc significativement plus d'anaérobies pendant la période interventionnelle ($p=0,0001$). Il est retrouvé 4,85% d'entérocoques contre 6,25% pendant la période contrôle. L'évolution du nombre de bactéries multi-résistantes (BMR) ou de bactéries possédants une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) est stable avec 1% de BMR et 1,49% de BLSE.

3.5.2 – *Escherichia coli* :

Lorsqu'on étudie de plus près la population des *E. coli* et son profil de résistance, nous observons une diminution significative des *E. coli* sensibles à l'amoxicilline (Tableau 7 et 8). Il n'a pas été mis en évidence d'évolution de la sensibilité des *E. coli* aux quinolones.

<i>E. coli</i>	Groupe contrôle N=225	Groupe interventionnel N=122	Total N=347	p
Sensible à l'amoxicilline	74%	55%	67%	0,0002
Sensible aux quinolones	88%	81%	86%	0.0538
Sensible à la gentamicine	96%	96%	96%	1

Tableau 7 : Evolution du profil de résistance d'E. coli

<i>E. coli</i>	Groupe contrôle N=118	Groupe interventionnel N=62	Total N=180	p
Sensible à l'amoxicilline	75%	55%	68%	0,0048
Sensible aux quinolones	87%	82%	85%	0,3383
Sensible à la gentamicine	97%	98%	97%	0,6625

Tableau 8 : Evolution du profil de résistance d'*E. coli* dans le sous-groupe des péritonites localisées

Nous avons regardé l'évolution des *E. coli* de résistance intermédiaire à l'amoxicilline et avons également constaté une augmentation significative de leur nombre. En effet ils représentaient 7,38% des *E. coli* recensés contre 3,11% lors de la période contrôle soit $p=0,001$.

La sensibilité aux aminosides d'*Escherichia coli* n'a pas évolué sur les années puisque nous avons observé 1,64% d'*E. coli* résistants à la Gentamicine contre 3,39% sur les années allant de 2005 à 2009 soit un $p=0,6625$.

3.5.3 – Anaérobies :

Le pourcentage de bactéries anaérobies retrouvées dans les prélèvements bactériologiques est nettement plus élevé depuis 2011 avec une augmentation de 31,24% à 47,46% soit $p=0,0001$. Les anaérobies sont significativement plus résistants à l'AUGMENTIN™ dans la phase interventionnelle avec une augmentation de 3,7% à 16,8% soit un $p = 0,0007$ dans notre population générale mais aussi dans le sous-groupe des péritonites par plaie pénétrante ou localisées avec $p= 0,0169$. Nous n'avons pas observé d'évolution du profil de résistance à la DALACINE™ avec $p=0,5052$ (Tableau 9).

Anaérobies	Groupe contrôle N=134	Groupe interventionnel N=96	Total N=230	P
Résistants à l'AUGMENTIN™	3,7%	16,8%	9,2%	0.0007
Résistants à la DALACINE™	47%	42,5%	45,2%	0.5052

Tableau 9 : Evolution du profil de résistance des bactéries anaérobies

4 – Discussion

Entre 2005 et 2013, 638 cas de péritonites secondaires communautaires ont été recensés. Avec l'institution au CHU de Nantes d'un protocole d'antibiothérapie empirique, nous avons observé une augmentation de la prescription en première intention d'une antibiothérapie par AMC avec une efficacité sur les germes incriminés évaluée à 75,3%. Nous avons également observé une diminution significative de la durée de séjour des patients souffrant d'une péritonite par plaie pénétrante ou localisée ($p=0,024$). Cette différence n'a cependant pas été constatée de façon statistiquement significative sur la population générale. La durée de l'antibiothérapie n'a pas diminué de façon significative même si elle tend à diminuer sur le début de l'année 2013. L'écologie bactérienne locale quant à elle évolue sensiblement. *E. coli* représente 60,7% des germes incriminés. Son profil de résistance évolue sur les années puisque l'on observe depuis 2011 une franche diminution de sa sensibilité à l'amoxicilline dans la population générale mais également dans le sous-groupe représenté par les péritonites par plaie pénétrante ou localisées. Nous observons ainsi 45 % de *E. coli* intermédiaires (7,4%) ou résistants (37,7%) à l'amoxicilline contre 26% pendant la période contrôle avec respectivement 3,1% et 22,7%. Les *E. coli* retrouvés dans les prélèvements ne montrent pas de modification de leur profil de résistance à l'encontre des aminosides avec une sensibilité conservée à 96%. Nous avons noté une augmentation de la proportion de germes anaérobies avec une augmentation de la résistance à l'AMC ($p=0,0007$) ainsi qu'une résistance stable à la Dalacine mais tout de même sur 45% des germes. Nous n'avons pas constaté d'émergence inquiétante de BMR ou de BLSE.

Les principaux agents bactériens responsables des péritonites étaient comparables à ceux retrouvés dans la conférence de consensus de la SFAR de 2000 et mise à jour en 2014. La majorité était représentée par des bactéries aérobies ou aéro-anaérobies avec *Escherichia coli* et *Enterococcus spp* ainsi que des bactéries anaérobies strictes appartenant au genre *Bacteroides* et une nette prédominance de l'espèce *Bacteroides fragilis* et du genre *Clostridium* [22-28]. Il a été mis en évidence que ces infections étaient dans la majorité des cas pluri-microbiennes mais leur rôle pathogène n'est prouvé que pour un petit nombre. Les entérobactéries seraient responsables de la mortalité précoce tandis que les anaérobies seraient impliqués dans la formation d'abcès [29]. En conséquence

l'antibiothérapie de première intention proposait une association Pénicilline-Acide clavulanique ou C3G et imidazolés. Nous avons mis en évidence une majorité des infections à *E. coli* dans des proportions non différemment significatives avec 60,7% des infections contre 52,5% lors de la période contrôle ($p=0,0524$). Nous avons observé une augmentation des infections dues aux germes anaérobies, 47,8% vs 31,2%. Cette augmentation, majoritairement due à une meilleure technique de transport et de détection, est restée similaire aux données de la littérature.

Dans l'étude de Montravers publiée en 2009, les auteurs ont étudié les profils de résistance des germes responsables de péritonites communautaires et nosocomiales en France. Ils n'ont pas constaté de modification de la flore bactérienne. Le traitement empirique était efficace contre les germes retrouvés dans 63% des péritonites communautaires. Les taux de mortalité et de reprise chirurgicale n'ont pas été retrouvés significativement différents entre le groupe recevant une antibiothérapie adéquate ou non [27]. Notre étude, elle, montre une antibiothérapie adéquate dans une proportion bien supérieure avec 79,5% des cas sur les années 2011 à 2013 et un taux de mortalité non différemment significatif sur la population générale ou dans la sous-population des péritonites localisées. Ces résultats sont un point fort de notre étude puisqu'il a été prouvé qu'un traitement inapproprié présentait significativement plus de non-succès qu'un traitement empirique adapté mais également une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la durée totale d'antibiothérapie [28]. Les 31,2% de patients du groupe interventionnel recevant une autre antibiothérapie n'ont pas une cause unique. En effet il s'agissait soit d'une cause liée directement au patient et à ses antécédents tels qu'une allergie aux β -lactamines (5,88%), une immunodépression (15,6%), une antibiothérapie récente (4,9%) soit à la gravité des signes cliniques présentés par celui-ci avec un taux d'admission en réanimation de 7,3%. Nous avons fait évoluer notre protocole d'antibiothérapie au cours de la période interventionnelle pour s'adapter au mieux à l'évolution de l'écologie locale mais l'élément étudié est resté l'adéquation ou non de l'antibiothérapie prescrite.

Nous avons observé une tendance à la diminution de la durée de l'antibiothérapie mais il n'apparaissait pas de différence significative entre les deux groupes. Il en était de même dans les différents sous-groupes probablement par manque de puissance de notre étude. Nous avons étudié de plus près l'évolution des durées d'antibiothérapies reçues sur les différentes années et nous avons pu

observer une diminution de la durée, celle-ci baisse principalement sur 2013 ce qui représente 6 mois sur les 30 mois étudiés dans la phase interventionnelle. Certes nous observons une amorce de diminution de la durée de l'antibiothérapie mais on constate tout de même des écarts très importants entre les durées recommandées et les durées effectivement reçues par notre cohorte de patients et ce quel que soit le type de péritonites. Si nous prenons le sous-groupe des péritonites localisées ou par plaie pénétrante, nous obtenons seulement 5,5% des traitements d'une durée inférieure aux 48 heures recommandées. Dans le cas des péritonites généralisées vues précocement, 9,86% des patients ont reçu un traitement antibiotique pendant moins de 5 jours et dans le cas des péritonites stercorales, 58,33% ont reçu un traitement inférieur à 10 jours. Les durées d'antibiothérapie proposées dans notre protocole étaient basées sur celles éditées dans les recommandations d'experts de 2000, rééditées sans modification lors de l'actualisation de 2014. La durée proposée est de 2 à 3 jours pour les péritonites localisées et 5 à 7 jours pour les péritonites généralisées. Ces durées ont été établies sur des études de faible niveau de preuve et des avis d'experts et mériteraient des études complémentaires.

Nous n'avons pas observé de modification significative de la durée de séjour puisque la durée médiane de séjour est restée stable à 9 jours ($p=0,0707$) hormis dans le sous-groupe regroupant les péritonites par plaie pénétrante ou localisées. En effet celle-ci est observée à 7 jours versus 8 jours ($p=0,0024$). Ce sous-groupe est pour la majorité représenté par des péritonites appendiculaires opérées par coelioscopie. L'augmentation de la proportion de traitement par coelioscopie passant de 31% à 52% correspond à une tendance générale de ces deux dernières décennies avec l'avènement de cette technique moins invasive. Une méta-analyse récente a démontré un accroissement de cette technique avec un intérêt dans le traitement des appendicites perforées. En effet elle retrouvait que malgré un temps d'exécution plus long, la coelioscopie permettait une diminution du temps d'hospitalisation, du taux de complications et de réadmission à trente jours [30]. Il nous était donc permis d'espérer de meilleurs résultats pour ce groupe.

Entre 2005 et 2008, il a été mis en évidence l'émergence d'une population de *E. coli* présentant une sensibilité significativement diminuée à l'Amoxicilline-Acide Clavulanique. La diminution de cette sensibilité est principalement liée à une augmentation du nombre de *E. coli* avec un profil de résistance intermédiaire à l'Amoxicilline. Nous avons alors institué un protocole d'antibiothérapie probabiliste

par AUGMENTIN™ à une posologie élevée de 70 mg/kg/J pour pallier l'émergence de ces *E. coli* de sensibilité intermédiaire [31]. Les données depuis 2008 ont confirmé l'émergence de *E. coli* de sensibilité intermédiaire. 7,4% versus 3,1% des *E. coli* observés étaient retrouvés de sensible intermédiaire à l'Amoxicilline et 37,7% vs 22,7% sont retrouvés résistants à cet antibiotique [25, 32, 33]. Nous avons, dès 2012, adapté notre protocole en associant un aminoside. La sensibilité de ce germe à la gentamicine n'a en effet pas été modifiée puisque 96% sont retrouvés sensibles ($p=1$). La revue de la littérature française retrouve également une persistance de la sensibilité aux aminosides des entérobactéries résistantes à AMC dans 90 à 100% des cas. Une étude de surveillance des principales espèces bactériennes isolées dans des hémocultures d'hôpitaux français non universitaires a été menée par le collège de Bactériologie, Virologie et Hygiène (colBVH). Cette étude menée de 1996 à 2008 a montré une diminution de la sensibilité des *E. coli* à l'AMC, aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) et une augmentation de la production de BLSE [34]. Le colBVH a également montré sur une étude exploitant les résultats bactériologiques des hémocultures en France en 2007 une sensibilité de *E. coli* à 52% pour l'Amoxicilline, 67% pour l'AMC, 97% pour les C3G et 94% pour la Gentamicine [35]. Le centre ressource en antibiologie MedQual surveille également l'évolution des résistances des souches communautaires de *E. coli*. Le réseau est constitué de laboratoires de biologie médicale de la région Pays de la Loire et adhère à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA). Ils ont recensé 254 223 souches isolées de *E. coli* entre 2004 et 2011. Sur ces souches majoritairement issues de prélèvements urinaires (98.7%), ils ont observé une évolution de la résistance aux quinolones. En effet, la résistance à l'acide nalidixique a augmenté progressivement (11,1% en 2004 et 16,1% en 2011 ($P<0,001$)). La résistance à la ciprofloxacine a augmenté de 7,3% en 2006 à 9,8% en 2011 ($P<0,001$). Notre étude a également mis en évidence une diminution du pourcentage de germes sensibles puisque 81% versus 88% sont retrouvés sensibles aux quinolones ($p=0,0538$). Une augmentation avec l'âge a été mise en évidence pour la résistance aux quinolones. L'ONERBA observe également une augmentation du nombre de souches de *E. coli* produisant une β -lactamase à spectre étendu (BLSE) depuis 2008 (de 0,8 % en 2008 à 2,4% en 2011). Le réseau BMR-RAISIN surveille les bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé de France. Le rapport annuel de 2011 montre une densité d'incidence globale

des Entérobactéries BLSE (EBLSE) en augmentation. Cette augmentation est de +168% et les *E. coli* producteurs de BLSE ont largement contribué à cette augmentation avec 59,2% des souches EBLSE en 2011 contre 18,5% en 2002 [36]. Ce réseau a publié les résultats 2013 pour notre inter-région ouest. Leurs données confirment la progression des EBLSE notamment de *E. coli* qui représente 65,7% des EBLSE en 2013 contre 14,2% en 2002 [37]. Contrairement aux constatations de ces réseaux, nous n'avons pas constaté, au CHU de Nantes, d'émergence inquiétante du nombre de BMR ou de bactéries BLSE avec respectivement 1% et 1,5%. Ce faible pourcentage explique notre faible intérêt à les prendre en compte dans l'antibiothérapie probabiliste. Une étude multicentrique ne retrouvait pas d'intérêt à l'ajout d'un aminoside à la Pipéracilline-Tazobactam pour les patients présentant des signes de gravité, confortant notre protocole [38].

Nous avons cependant noté une augmentation de la résistance des germes anaérobies à l'AUGMENTIN™ avec 47% de résistance contre 31% ($p=0,0007$) sans noter de modification du profil de résistance à la DALACINE™. Dans une étude française de 2009, plus de 50% des *Bacteroides fragilis* étaient retrouvés résistants à la Clindamycine. Leurs sensibilités étaient conservées pour les associations pénicilline et inhibiteurs (AMC, Ticarcilline-Acide clavulanique, Pipéracilline-Tazobactam) ainsi que pour les imidazolés (Métronidazole) [27].

Trois ans après l'institution du protocole, nous observons une bonne compliance avec un respect du type d'antibiothérapie instaurée et un début de diminution de la durée prescrite. Cependant cette amélioration de la durée reste loin des recommandations et nécessite la poursuite de la sensibilisation des prescripteurs. L'antibiothérapie instaurée était adaptée dans 79% des infections malgré l'augmentation du taux des *E. coli* de résistance intermédiaire. Le CHU reste cependant épargné par l'émergence de bactéries multi-résistantes. L'augmentation constante de celles-ci en France et la pression antibiotique environnante conforte la nécessité de poursuivre la surveillance écologique locale.

5 - Conclusion

La surveillance bactériologique des patients reçus au CHU de Nantes pour une péritonite secondaire communautaire, nous a permis de rédiger un protocole d'antibiothérapie adapté à l'écologie locale. Nous avons observé une proportion stable des germes observés. Cependant il apparaît rapidement des *Escherichia coli* de sensibilité intermédiaire à l'Amoxicilline même si le CHU reste épargné par l'émergence de bactéries multirésistantes. L'adaptation, en 2012, de notre protocole d'antibiothérapie nous a permis d'obtenir une antibiothérapie probabiliste adaptée dans 75% des infections. Les durées de séjour et d'antibiothérapie semblent diminuer principalement dans le sous-groupe des péritonites localisées ou par plaie pénétrante. L'évolution de cette tendance devra être étudiée en poursuivant la surveillance. Les durées d'antibiothérapie instituées ont significativement diminué dans le sous groupe des péritonites localisées mais restent très éloignées des recommandations et la poursuite de la sensibilisation des prescripteurs s'avère nécessaire.

6 – Lexique

AMC : Amoxicilline-Acide clavulanique
APACHE : Acute physiology and chronic health evaluation
ATB : Antibiotique
BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu
BMR : Bactérie multi-résistante
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération
CHU : Centre hospitalier universitaire
CMI : Concentration minimale inhibitrice
colBVH : Collège de bactériologie, virologie et hygiène
EBLSE : Enterobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu
E. coli : *Escherichia coli*
H : Heure
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IMC : Indice de masse corporelle
J : Jour
N : Nombre
ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne
aux Antibiotiques
SFAR : Société française d'anesthésie réanimation
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS : versus

7 - Bibliographie

- [1] Lepape A, Gauzit G, Montravers P, et al. Intraabdominal infections: a multivariate analysis on the determinants of mortality in 1008 patients. *42nd International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San Diego, 2002:K-1803.
- [2] Dupont H, Carbon C, Carlet J. 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.
- [3] Dupont H. Péritonites. Difficultés diagnostiques: terrain, contexte. *Conférence d'actualisation 2004*, 2004.
- [4] Intraabdominal infections – Introduction. *World J Surg* 1990;14,145-7.
- [5] Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al. 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.
- [6] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31:752-7.
- [7] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002;137:1341-6.
- [8] Menichetti F, Sganga G. Définition and classification of intra-abdominal infections. *J. Chemother* 2009, 21 suppl 1:3-4.
- [9] Solomkin JS, Mazuski E, Bradley JS. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children : Guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
- [10] Schein M, Marshall J. Source control for surgical infections. *World J Surg* 2004;28(7):638-45.
- [11] De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(5):489-94.
- [12] Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12(5):345-53.

- [13] Prise en charge des péritonites communautaires. Conférence de consensus. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001;20:368s-73s.
- [14] Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis : impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5.
- [15] Prise en charge des infections intra-abdominales. *Recommandations formalisées d'experts* 2014.
- [16] Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R, Carmeli Y, Hawkey P. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe : SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:173-9.
- [17] Gauzit R, Pean Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis : a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect* 2009;10:119-27.
- [18] Cinotti R. Analyse microbiologique des péritonites secondaires de l'adulte au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes. *Thèse* 2009.
- [19] Letard de la Bouralière MA. Infections intra-abdominales compliquées de l'adulte et évaluation d'un protocole local d'antibiothérapie probabiliste au CHU de Nantes. *Thèse* 2012.
- [20] Définitions des infections associées aux soins. *Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins* 2007.
- [21] Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(8):2028-33.
- [22] Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996;131:641-5.
- [23] Wacha H, Hau T, Dittmer R. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:24-32.
- [24] Marshall JC, Innes M: Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31:2228-37.

- [25] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg* 2012;7:15.
- [26] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO Study. *World J Emerg Surg* 2012;7:36.
- [27] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections : results of the french prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;63,785-94.
- [28] Tellado JM, Shuvayu SS, Caloto MT. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007;39:947-55.
- [29] Leone M, Boyadjievl, Martin C. Péritonites communautaires : quelle antibiothérapie probabiliste ? *Urg Prat* 2007;80:31-4
- [30] Lin HF, Lai HS, Lai IR. Laparoscopic treatment of perforated appendicitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(39),14338-47.
- [31] Berry V, Hoover J, Singley C. Comparative bacteriological efficacy of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumonia with elevated amoxicillin MICs and Haemophilus influenza. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:908-15.
- [32] Leone M, Bourgoïn A, Cambon S. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-7.
- [33] Leone M, Garcin F, Bouvenot J. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007;35: 379-85;quizz 386.
- [34] Pina P, Gallon O, Decousser JW, Evolution de la résistance des principales espèces bactériennes isolées d'hémocultures depuis 1996 dans les hôpitaux français non universitaires : étude de l'observatoire des résistances du colBVH. *colBVH* 2008.
- [35] Gallon O, Lamy B, Bartiezl C. Identification et sensibilité aux antibiotiques des bactéries et des levures isolées d'hémocultures en France en 2007. *RICAI* 2008.
- [36] Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. *Réseau BMR-RAISIN*, 2011.

[37] Surveillance des bactéries multirésistantes. Synthèse EβLSE – année 2013. *CCLIN ouest* 2013.

[38] Dupont H, Carbon C, Carlet J. 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(8):2028–33.

8 – Annexes

Annexe 1

Antibiothérapie pour les péritonites communautaires de l'adulte Protocole d'établissement CHU de Nantes

Méthodologie :

Ce protocole a été élaboré à partir de l'analyse systématique des germes identifiés en cas de péritonite communautaire de l'adulte admise au CHU de Nantes pour les années 2005 et 2006.

Ce protocole a été validé en Commission des Anti-Infectieux le **11 décembre 2009**.

Remarque :

L'antibiothérapie doit être commencée dès le diagnostic posé. Il ne faut pas attendre la réalisation des prélèvements péritonéaux pour commencer l'antibiothérapie.

Antibiothérapie en 1^{ère} intention

AUGMENTIN® 70mg/kg/jour

- minimum 3 g/jour en 3 injections
- maximum 6 g/jour en 3 injections

1^{ère} injection : 2 g IVL, quel que soit le poids

Relais PO dès que possible

En cas d'allergie à la pénicilline :

ROCEPHINE® 1 à 2 g / jour IVL

FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL

En cas d'allergie aux bêta-lactamines :

OFLOCET® 200 mg x 2 / jour IVL

FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL

Relais PO dès que possible

En cas de signes de gravité :

1 injection per-opératoire d'aminoside actif sur les bacilles gram négatif

- soit NEBCINE® 5 mg/kg IVL
- soit TOBRAMYCINE® 5 mg/kg IVL

On identifie comme signes de gravité :

- PAS < 95 mmHg
- tachycardie > 100/min

- frissons
- marbrures (ICP)
- faciès péritonéal ...

En cas de choc septique :

TAZOCILLINE® (pipéracilline + tazobactam) 12 g/j SE (soit 4g/8h SE)
Adaptation et rétrocession dès les résultats de l'antibiogramme obtenus

Durée du traitement antibiotique :

On rappelle ici que la durée de traitement antibiotique des péritonites est de :

- **24 heures** en cas de plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif opérée dans les 12 heures (plaie y compris colique)
- **48 heures** en cas de péritonite localisée, de phlegmon appendiculaire ou vésiculaire, d'ulcère gastrique ou duodéal perforé
- **5 jours** en cas de péritonite généralisée opérée rapidement (<6h) avec éradication du foyer causal
- **7 jours** (10 jours maximum) en cas de péritonite stercorale généralisée vue tardivement (>6h) quelle que soit sa localisation

Adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques :

En cas de traitement antibiotique > 48 heures, il y a nécessité d'une lecture attentive de l'antibiogramme afin de vérifier la bonne efficacité de l'antibiothérapie initiée.

L'évolution clinique favorable en 48h (72 heures maximum) doit être la règle pour les patients opérés d'une péritonite localisée.

En cas d'insuffisance rénale (clairance < 40 ml/min)

- une seule injection d'aminoside
- pas de nouvelle injection, si nécessaire, sans dosage résiduel
- pas de modification de posologie pour les autres antibiotiques

Annexe 2

Antibiothérapie pour les infections intra-abdominales communautaires de l'adulte - Protocole d'établissement CHU de Nantes -

Méthodologie :

Ce protocole a été élaboré à partir de l'analyse systématique des germes identifiés en cas de péritonite communautaire de l'adulte admise au CHU de Nantes de janvier 2005 à décembre 2008 et validé en Commission des Anti-Infectieux (décembre 2012).

Péritonite

Remarque :

L'antibiothérapie doit être commencée dès le diagnostic posé. Il ne faut pas attendre la réalisation des prélèvements péritonéaux pour commencer l'antibiothérapie.

Antibiothérapie en 1^{ère} intention (sans facteur de risque de résistance bactérienne*)

- AUGMENTIN® adapter la posologie au poids du patient
 - minimum 3 g/jour en 3 injections
 - maximum 6g/jour d'amoxicilline en 3 injections
(1g AUGMENTIN® + 1g CLAMOXYL® = 2 g x 3 injections)

1^{ère} injection : 2 g IVL, quel que soit le poids

- < 60 kg : 3 g/ jour en 3 injections
- entre 60 et 75 kg : 4 g / jour en 4 injections
- > 75 kg : 6 g / jour en 3 injections (1g AUGMENTIN® + 1g CLAMOXYL® = 2 g x 3 injections)

Relais PO dès que possible

- 1 injection per-opératoire d'aminoside de préférence actif sur les bacilles gram négatif. A renouveler maximum une fois le lendemain.
 - soit NEBCINE® 5 mg/kg IVL
 - soit TOBRAMYCINE® 5 mg/kg IVL
 - sinon GENTAMYCINE® 5 mg/kg IVL

En cas l'allergie à la pénicilline :

- ROCEPHINE® 1 à 2 g / jour IVL
- FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL

En cas d'allergie aux bêta-lactamines : (et pas de FQ dans les 3 derniers mois)

- OFLOCET® 200 mg x 2 / jour IVL
- FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL

Relais PO dès que possible

En cas d'allergie aux bêta-lactamines : (en cas de FQ dans les 3 derniers mois)

- AZACTAM® 1 g x 3 / jour IVL
- FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL

Relais PO dès que possible

*** Facteurs de risque de résistance bactérienne :**

Ont été identifiés comme fdr

- ➔ une hospitalisation dans les 3 mois qui précèdent la péritonite
- ➔ une antibiothérapie dans les 3 mois qui précèdent la péritonite

Ces facteurs orientent vers une résistance à l'amox-ac.clav, les entérobactéries du groupe 3.

- ROCEPHINE® 1 à 2 g / jour IVL
- FLAGYL® 500 mg x 3 / jour IVL
- NEBCINE 5 mg/kg / jour IVL

En cas de choc septique :

TAZOCILLINE® (pipéracilline + tazobactam) 12 g/j SE (soit 4g/8h SE après un bolus de 4g en IVL)

Adaptation et rétrocession dès les résultats de l'antibiogramme obtenus

Durée du traitement antibiotique +++ :

On rappelle ici que la durée de traitement antibiotique des péritonites est de :

- **24 heures** en cas de plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif opérée dans les 12 heures (plaie y compris colique)
- **48 heures** en cas de péritonite localisée, de phlegmon appendiculaire ou vésiculaire, d'ulcère gastrique ou duodéal perforé
- **5 jours** en cas de péritonite généralisée opérée rapidement (<6h) avec éradication du foyer causal
- **7 jours** (10 jours maximum) en cas de péritonite stercorale généralisée vue tardivement (>6h) quelle que soit sa localisation

Adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques :

En cas de traitement antibiotique > 48 heures, il y a nécessité d'une lecture attentive de l'antibiogramme afin de vérifier la bonne efficacité de l'antibiothérapie initiée.

L'évolution clinique favorable en 48h (72 heures maximum) doit être la règle pour les patients opérés d'une péritonite localisée.

En cas d'insuffisance rénale (clairance < 40 ml/min)

- une seule injection d'aminoside
- pas de nouvelle injection (si elle est nécessaire) sans dosage résiduel
- pas de modification de posologie pour les autres antibiotiques

Diagnostic de péritonite aux urgences

→ Hospitalisation ou antibiothérapie dans les 3 mois ?

- Non : AUGMENTIN / NEBCINE

- Oui : ROCEPHINE / FLAGYL /NEBCINE
(en l'absence d'allergie ou d'insuffisance rénale)

Appendicite - Rappel

L'appendicite ne relève absolument pas d'une antibiothérapie curative. Avant induction, le patient reçoit juste une antibioprophylaxie (CEFACIDAL® 2 g + 500 mg de FLAGYL®), puis STOP. Pas d'autre antibiotique.

Cependant, **en per-opératoire**, si l'on constate qu'il s'agit d'une **appendicite perforée**, on considère alors qu'il s'agit d'une péritonite localisée, et on instaure une antibiothérapie selon le présent protocole pour une durée maximale de 48h. Cette antibiothérapie se fait en relais de l'antibioprophylaxie et à distance de celle-ci, avec une première injection 4 heures après l'induction. En pratique, l'AUGMENTIN® n'est donc pas fait au bloc opératoire.

Si une antibiothérapie par AUGMENTIN® a été commencée en pré-opératoire, et qu'il s'agit d'une appendicite non perforée, l'AUGMENTIN® sert d'antibioprophylaxie et il n'est pas nécessaire de réinjecter un antibiotique avant l'incision (vs de 48 heures de traitement si l'appendicite est perforée).

Infections intra-abdominales. Analyse avant/après

A partir du 1^{er} janvier 2013, l'ensemble des infections intra-abdominales seront analysées dans une phase « après » au cours de laquelle nous devrions avoir un impact attendu sur la durée d'antibiothérapie (autres critères analysés : durée d'hospitalisation, mortalité, reprise chirurgicale ...)

En plus de l'harmonisation des pratiques antibiotiques, une attention particulière doit être portée sur :

- le bon usage des bons de bactériologie [item: « perit » à cocher]
- l'utilisation systématique de la feuille de CRO standardisée afin d'harmoniser les CRO et d'utiliser les mots clefs adaptés

Péritonite au bloc opératoire

→ Bon de bactériologie

→ CRO standardisé

Annexe 3

SOFA Score	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiration PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 avec assistance respiratoire	< ou = 100 avec assistance respiratoire
Coagulation Plaquettes x10 ³ /mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	< ou =20
Foie Bilirubine, umol/L - (mmol/L)	<1.2 (<20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102+204)	>12.0 (>204)
Cardiovasculaire Hypotension	PAM 70mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine 50 ou dobutamine (toute dose)*	Dopamine > 5 ou epi <= 0.1 ou norepi <= 0.1*	Dopamine > 15 ou epi > 0.1 ou norepi > 0.1*
CNS Glasgow Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
RénalCréatinine,mg/dL (umol/L) ou diurèse	<1.2 (<110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) ou <500mL/d	>5.0 (>440) ou <200mL/d

Annexe 4

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principales entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxipénicillines	S	R	S	R
Uréidopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C2G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanisme de résistance	Absence de β -lactamase	Pénicillinase à bas niveau	Céphalosporinase à bas niveau	Pénicillinase et céphalosporinase

Annexe 5

Facteurs de risques de portage de bactéries résistantes au cours d'une infection communautaires :

- Antibiothérapie de moins de 3 mois
- Hospitalisation de plus de 2 jours dans les 21 jours précédents l'admission
- Intubation dans les 6 mois précédents l'hospitalisation si patient BPCO
- Hospitalisation en réanimation depuis plus de 5-7 jours
- Ecologie locale avec forte incidence de BMR
- Vie en institution
- Immunosuppression
- Traitement intraveineux ou soins de plaie complexe à domicile
- Un membre de la famille colonisé à BMR

NOM : CARPENTIER épouse MOREAU

PRENOM : Yolaine

**Titre de Thèse : EVOLUTION DES PRATIQUES
D'ANTIBIOTHERAPIE APRES MISE EN PLACE D'UN
PROTOCOLE DANS LES PERITONITES
COMMUNAUTAIRES DE L'ADULTE.**

RESUME

La surveillance bactériologique des patients reçus au CHU de Nantes pour une péritonite secondaire communautaire, nous a permis de rédiger un protocole d'antibiothérapie adapté à l'écologie locale. Nous avons observé une proportion stable des germes observés. Cependant il apparaît rapidement des *Escherichia coli* de sensibilité intermédiaire à l'Amoxicilline même si le CHU reste épargné par l'émergence de bactéries multirésistantes. L'adaptation, en 2012, de notre protocole d'antibiothérapie nous a permis d'obtenir une antibiothérapie probabiliste adaptée dans 75% des infections. Les durées de séjour et d'antibiothérapie semblent diminuer principalement dans le sous-groupe des péritonites localisées ou par plaie pénétrante. L'évolution de cette tendance devra être étudiée en poursuivant la surveillance

MOTS-CLES

Péritonite communautaire, antibiothérapie, durée de traitement, durée de séjour, écologie bactérienne, *Escherichia coli*