

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 183

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Anesthésie-Réanimation

par

Raphaël CINOTTI

né le 22 Mai 1979 à Créteil

Présentée et soutenue publiquement le 30 octobre 2009

**Analyse microbiologique des péritonites secondaires de
l'adulte au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes**

Président : Madame le Professeur Corinne LEJUS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Romain DUMONT

SOMMAIRE

Introduction.....	4
Matériel et méthode.....	7
Données cliniques	
Données microbiologiques	
Recueil des échantillons	
Analyse statistique	
Résultats.....	13
Péritonites communautaires	
Péritonites nosocomiales non post-opératoires	
Péritonites nosocomiales post-opératoires	
Discussion.....	35
Péritonites communautaires	
Epidémiologie microbienne	
Sensibilité aux antibiotiques d' <i>Escherichia coli</i>	
Emergence des nouvelles bactéries sécrétrices de BLSE	
Sensibilité aux antibiotiques des germes anaérobies	
Traitement antibiotique	
Importance du traitement antibiotique	
Monothérapie vs bithérapie	
Intérêt des prélèvements péritonéaux	
Intérêt des bêta-lactamines	
Intérêt des carbapénèmes	
Intérêt des fluoroquinolones	
Durée de traitement	
Conclusion	
Péritonites nosocomiales non post-opératoires	
Péritonites nosocomiales post-opératoires	
Péritonite et Candida	
Péritonite et Entérocoques	
Impact médico-économique de la prescription antibiotique	
Limites de l'étude	
Conclusion.....	60
Bibliographie.....	62
Annexes.....	66

INTRODUCTION

Une péritonite est définie comme la réponse inflammatoire du péritoine à une agression dont l'origine est le plus souvent infectieuse[1]. La classification de Hambourg est la plus utilisée [2]. Les péritonites secondaires sont la conséquence d'une contamination de l'espace péritonéal après effraction du tube digestif. Elles constituent la forme la plus fréquente de péritonites, loin devant les péritonites primitives (idiopathiques, sans causes retrouvées) et tertiaires qui sont le fait de péritonites secondaires larvées, chez des patients aux défenses immunitaires altérées. Le traitement des péritonites secondaires est médico-chirurgical. Le traitement chirurgical consiste en une exploration de la cavité péritonéale afin de traiter l'origine de l'affection et de diminuer l'inoculum bactérien par un lavage péritonéal. Le traitement médical est une antibiothérapie active sur les germes susceptibles d'être retrouvés au cours de la péritonite. L'antibiothérapie au cours des péritonites a montré son efficacité en terme de morbi-mortalité péri-opératoire [3]. Il est donc essentiel de connaître la microbiologie des péritonites afin de proposer la meilleure antibiothérapie probabiliste possible.

La flore microbienne susceptible d'être retrouvée dans les péritonites secondaires communautaires est, a priori, superposable à la flore aéro-anaérobie de la flore digestive normale. Les micro-organismes de cette flore digestive, varient en fonction du site anatomique [1]. La quantité de micro-organismes augmente progressivement tout au long du tractus digestif (faible au niveau gastrique (10^2 à 10^4 /mL), elle atteint 10^{12} /g de selles au niveau colique) et la proportion de germes anaérobies (principalement *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Clostridium*) devient progressivement majoritaire entre le duodénum et le colon, avec un rapport anaérobie/aérobie voisin de 1 000 au niveau colique. *Bacteroides fragilis* et *Escherichia coli* sont respectivement les germes anaérobies et aérobies les plus fréquemment isolés.

Compte tenu des possibles modifications de la flore microbienne, de nombreuses équipes étudient les germes retrouvés dans les infections intra-abdominales [4-6]. Ces différentes études ont permis de connaître les micro-organismes retrouvés au cours des péritonites, d'étudier plusieurs antibiothérapies différentes et de tester leur efficacité. La gestion médico-chirurgicale des péritonites de l'adulte a fait l'objet de conférences de consensus française et nord-américaine [7, 8]. Cependant les recommandations laissent au

praticien plusieurs choix de traitements antibiotiques probabilistes, tout en précisant que le choix de cette antibiothérapie doit se faire en fonction des profils de sensibilité des différents germes rencontrés à l'échelle locale.

Le but de notre étude était de recenser les différents microorganismes retrouvés dans les péritonites secondaires de l'adulte au CHU de Nantes ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques pour aider les praticiens dans leur choix de l'antibiothérapie initiale.

MATERIEL ET METHODES

Une étude rétrospective a été menée sur le CHU de Nantes en 2005 et 2006. Le service de Bactériologie nous a fourni une liste des prélèvements reçus au laboratoire pendant la durée de l'étude et pouvant correspondre à un prélèvement péritonéal. Les intitulés de ces différents prélèvements étaient : prélèvement péritonéal, prélèvement intra-abdominal, collection profonde, abcès intra péritonéal, perforation de viscère, écoulement profond. Sur l'ensemble de ces prélèvements, seuls ceux qui provenaient des services de Chirurgie Digestive et Endocrinienne, de Réanimation chirurgicale ou médicale et du bloc des urgences de l'Hôtel Dieu ont été retenus. Chaque nom de la liste obtenue avait un dossier associé. Ils ont tous été analysés par un Chef de Clinique Assistant et un interne en Anesthésie-Réanimation : lecture du compte-rendu opératoire, lecture du compte-rendu d'hospitalisation et relevé des prélèvements bactériologiques sur la base de données Clinicom® de l'hôpital. Lorsqu'un des éléments ci-dessus n'était pas disponible sur Clinicom®, le dossier était sorti des archives et relu afin de retenir ou d'écarter le diagnostic de péritonite.

1) Données cliniques

Définitions

La définition retenue pour la péritonite secondaire était la perte d'intégrité du tube digestif conduisant à une contamination de l'espace péritonéal [5]. La définition d'une péritonite communautaire était une péritonite opérée dans les moins de 48 heures après le début de l'hospitalisation [5]. Le diagnostic d'une péritonite nosocomiale non post-opératoire était la survenue d'une péritonite dans les 48 heures suivant une hospitalisation et ne survenant pas dans les suites d'une chirurgie intra-abdominale [9]. Le diagnostic d'une péritonite nosocomiale post-opératoire était la survenue d'une péritonite après une chirurgie intra-abdominale [10].

Critères d'exclusion

Les patients opérés des affections suivantes ont été exclus : abcès intra-abdominal sans épanchement, les pancréatites avec coulées de nécrose opérées, ascite, carcinose péritonéale, hémorragie intra-abdominale. En cas de doute diagnostique, un avis était recueilli auprès d'un Praticien Hospitalier du service de Chirurgie Digestive et Endocrinienne.

Caractéristiques démographiques

Les données suivantes ont été recensées : l'âge des patients, le sexe, les allergies connues aux antibiotiques (pénicillines ou glycopeptides), et les valvulopathies nécessitant une prévention d'endocardite infectieuse. Les facteurs de risque d'immunodépression des patients ont été recueillis. L'existence d'un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie dans les 6 mois précédents, l'existence d'un diabète, d'une sérologie positive au VIH ou d'une corticothérapie dans les 3 mois précédents l'événement chirurgical, étaient considérés comme des facteurs d'immunodépression.

Caractéristiques de la prise en charge médico-chirurgicale

La prise en charge médico-chirurgicale de ces patients a été détaillée. Le délai entre la date de l'hospitalisation et la chirurgie, le type de geste chirurgical effectué (coelioscopie vs laparotomie), la nécessité d'une reprise chirurgicale ainsi que la cause ont été recueillis. Les causes infectieuses (péritonites post-opératoire, abcès de paroi) ont été séparées des autres causes (hémorragiques, éventration). Les péritonites étaient réparties en quatre groupes, conformément à la Conférence de consensus de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) [7] qui 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-duodéal, péritonite généralisée, péritonite stercorale ou généralisée vue tardivement. La nécessité d'un passage en réanimation lié à la prise en charge de cette péritonite et la mortalité hospitalière ont été recueillies.

Concernant le traitement antibiotique le délai entre la chirurgie et l'initiation du traitement, le délai de récupération de l'antibiogramme, la nature du traitement, la posologie

et l'existence d'un dosage pharmacologique ont été détaillées. Les durées globales du traitement et des aminosides ont été relevées.

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. Les traitements avec une activité sur les germes nosocomiaux ont été précisés.

Le traitement de première intention était considéré comme inadapté en cas de posologie insuffisante, de spectre d'activité non adapté sur les bactéries du genre *Enterococcus* chez un patient porteur d'une valvulopathie, de spectre d'activité insuffisante au regard des germes attendus dans cette pathologie.

Une fois les données microbiologiques récupérées, la modification du traitement antibiotique en fonction de ces données a été étudiée. Le traitement était considéré comme efficace ou non en fonction de l'antibiogramme des germes.

La modification du traitement, lorsqu'elle avait lieu, était jugée pertinente lorsque la nouvelle antibiothérapie avait un spectre d'activité plus ciblé que l'antibiothérapie initiale et tenait compte des différents germes retrouvés. La modification était jugée non pertinente lorsque le spectre de la nouvelle antibiothérapie était plus large que celle de l'antibiothérapie première, alors que les germes retrouvés ne nécessitaient pas une telle adaptation ; au contraire, une réduction trop importante du spectre d'activité ne prenant plus en considération les germes retrouvés était considérée comme non pertinente.

Enfin lorsque le traitement n'était pas modifié, le traitement était jugé pertinent ou alors la modification n'avait pas pu être effectuée pour des raisons matérielles (sortie ou décès du patient, obtention trop tardive de l'antibiogramme).

2) Données microbiologiques

Données bactériennes

Les facteurs de risques de résistance microbienne ont été recherchés. La nature et la date de prescription des antibiotiques avant l'intervention ont été étudiées (prescription dans les 48 heures, dans la semaine ou le mois précédents l'intervention). Les antécédents

d'institutionnalisation des patients (hospitalisation dans les 3 mois, hospitalisation en soins de suite) ont été détaillés.

Les caractéristiques microbiologiques des prélèvements per-opératoires ont été recensées (nombre et type de germes). La sensibilité d' *Escherichia coli* aux bêta-lactamines, aux aminosides et aux quinolones a été étudiée. La sensibilité de *Bacteroides fragilis* à l'amoxicilline-acide clavulanique et à la clindamycine a été détaillée ainsi que la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* et des germes du groupe Enterococcus.

Données mycologiques

L'existence d'un prélèvement mycologique au cours de l'intervention était relevée et, en cas de culture positive, le type de Candida. La prescription de médicament antifongique était recensée.

3) Recueil des échantillons

Prélèvements au bloc opératoire

Le liquide péritonéal était recueilli à l'aide d'une seringue puis transféré dans un flacon stérile qui était transporté au laboratoire dans les 30 minutes.

Culture des échantillons

Les échantillons étaientensemencés sur une gélose avec 5% de sang de cheval (GS), une gélose type pourpre de bromocrésol (BCP) pour l'isolement des germes aérobies et sur une gélose type Schaedler avec ou sans antibiotiques pour la recherche d'anaérobies. Les géloses étaient incubées à 37°C en atmosphère normale pour les BCP, sous 5% de CO₂ pour les GS et en anaérobiose pour les Schaedler (**Biomérieux, Marcy l'Etoile, France**) dans un mélange à 5% de CO₂ et en aérobie pour le reste. La lecture était réalisée après 24 heures et 48 heures d'incubation.

Identification des isolats

Les bactéries aérobies et anaérobies étaient identifiées selon les standards microbiologiques (**Murray 1995, Summanen 1993**) respectivement à l'aide du système Vitek 2 et des galeries ID Strepto (**Biomérieux, France**) et du système API20 Ana (**Biomérieux, France**).

Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques était étudiée pour les entérobactéries par la méthode de dilution en milieu liquide avec le Vitek 2, par la méthode de diffusion en milieu gélosé pour les streptocoques et les anaérobies. La classification S.I.R. était établie selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM).

4) Analyse statistique

Toutes les données ont été saisies et vérifiées deux fois par deux médecins distincts. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart type. Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble des variables. L'étude des liens entre les variables qualitative et quantitative a été effectuée à partir du test de Wilcoxon et de Kruskal Wallis. L'étude des liaisons entre variables qualitatives a été réalisée à partir du test de Fisher. Le risque de 1^{ère} espèce a été fixé à 5%. L'ensemble des analyses a été effectué sous le logiciel SAS v.9.1.3.

RESULTATS

Le listing du service de bactériologie a permis de recenser 1178 malades sur 2 ans. Au total 176 péritonites communautaires, 23 péritonites nosocomiales non post-opératoires et 47 péritonites nosocomiales post-opératoires ont été identifiées.

1) Péritonites secondaires communautaires

Concordance entre la base de données du service de bactériologie et les péritonites communautaires recensées

Sur les 176 patients dont le diagnostic de péritonite était retenu, 80,9% des prélèvements étaient renseignés « Péritonite », 8,9% étaient renseignés « Abscess Intra Péritonéal », 06% étaient renseignés « Ecoulement Profond » et 0,6% étaient renseignés « Perforation de Viscère » et 8,9% étaient renseignés « Collection Profonde ».

Données démographiques

Les données démographiques des patients opérés d'une péritonite secondaire communautaire sont résumées dans le Tableau 1.

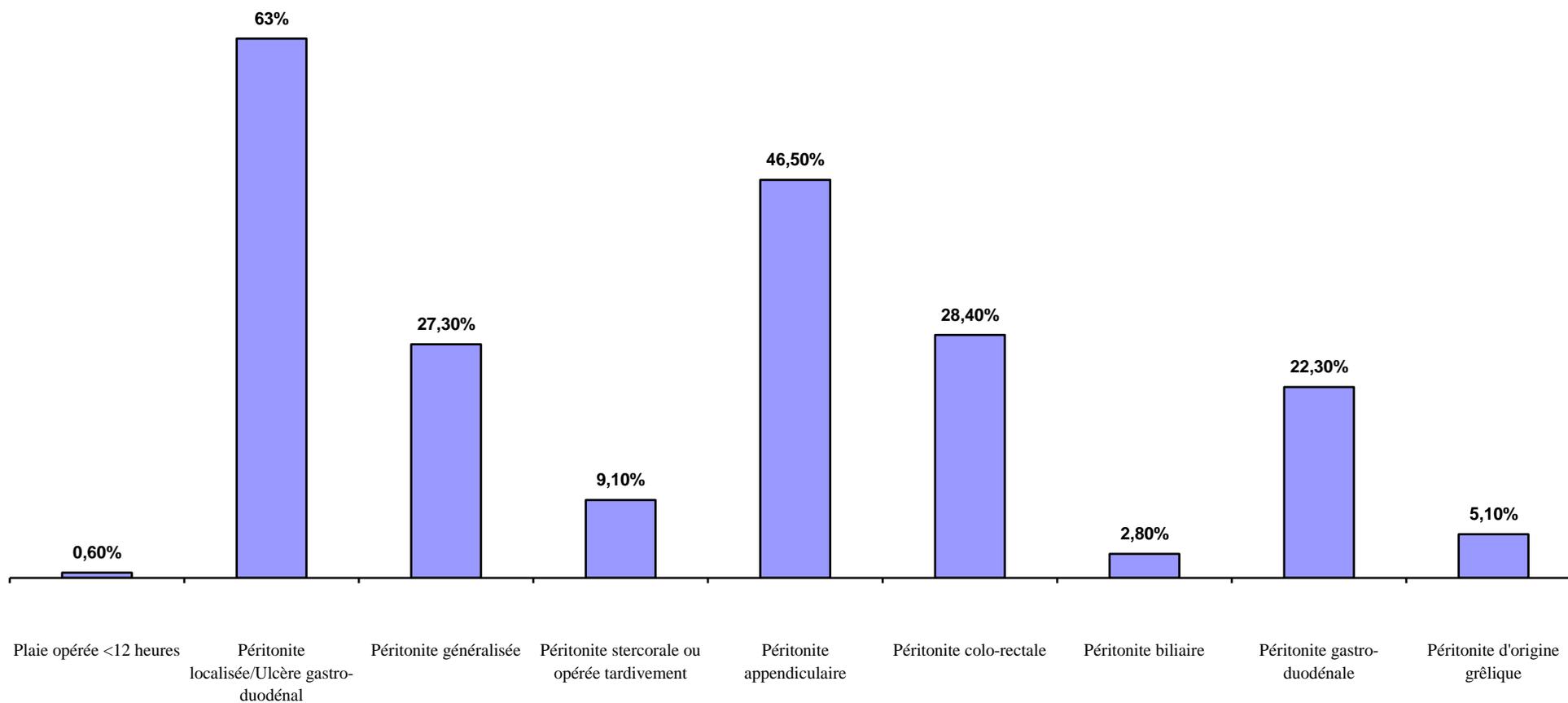
Tableau 1 : Données démographiques des patients opérés d'une péritonite communautaire à Nantes en 2005-2006

Nombre total de péritonites communautaires	n= 176
Femmes (%)	79 (44,9)
Hommes (%)	97 (55,1)
Age (ans)	50,8 ± 22,5
Allergies aux bêta-lactamines (%)	4 (2,3)
Allergies aux glycopeptides (%)	0
Antibiothérapie antérieure (%)	18 (10,2)
Facteurs d'immunodépression (%)	33 (18,7)
Institutionnalisation (%)	0 (5,7)
Valvulopathie (%)	6 (3,4)

Données chirurgicales

Les patients étaient opérés le lendemain de leur admission avec un délai de $1,2 \pm 0,5$ jours. Le geste chirurgical était effectué par laparotomie chez 128 patients (72,7%) et par laparoscopie chez 48 patients (27,3%). Une reprise chirurgicale a été nécessaire chez 9 patients (5,1%) ; 8 ont été réopérés pour une raison infectieuse. Un seul a été réopéré pour une hémorragie intra-abdominale à la suite d'une lésion vasculaire. Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre le type de geste chirurgicale et les complications post-opératoires ($p=0,25$). Le type et le site de péritonite sont développés dans la [Figure 1](#). Le site de la péritonite n'a pas été retrouvé chez 2 malades.

Figure 1 : Type et site des péritonites communautaires de l'adulte à Nantes en 2005-2006 (n=176)



Devenir des malades

Trente cinq patients (19,9%) ont séjourné en réanimation dans les suites de leur prise en charge de leur péritonite. La durée de moyenne de séjour était de $12,5 \pm 9,2$ jours. Le taux de mortalité était de 4,6% (8 patients décédés).

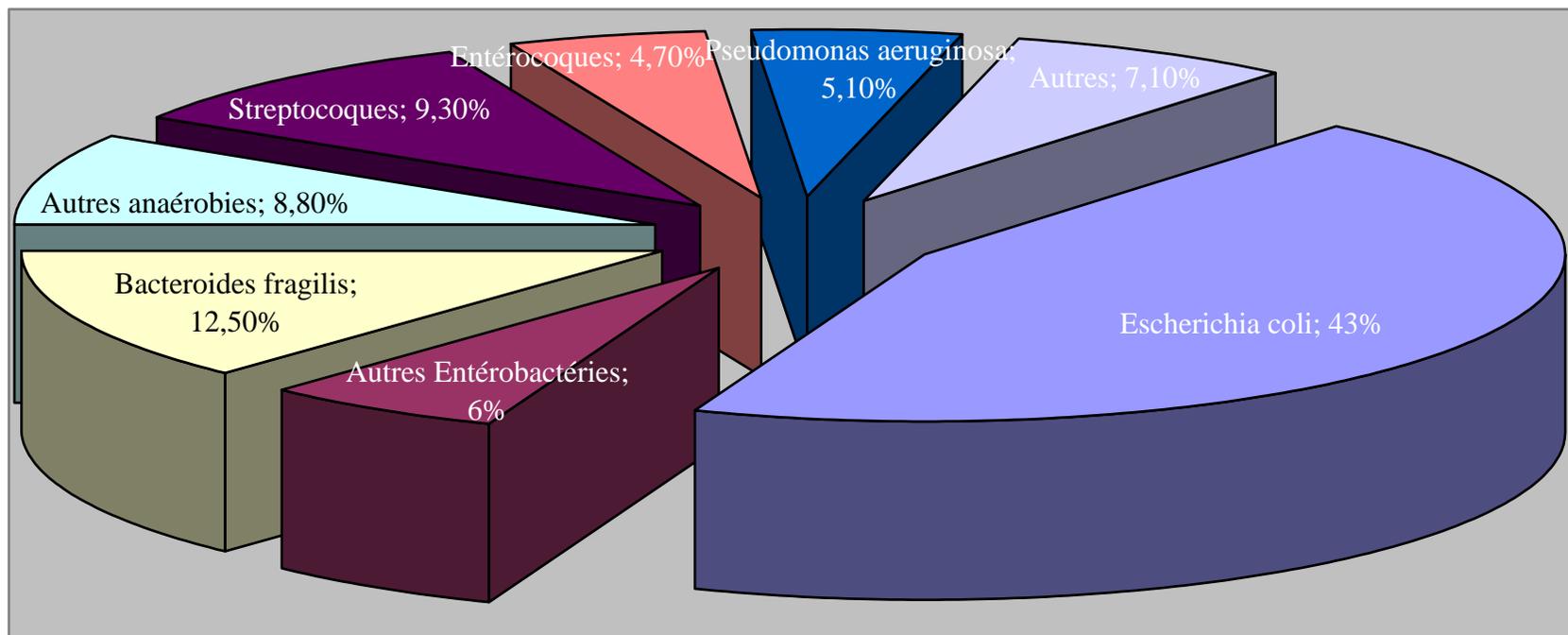
Données bactériennes

Quarante huit (27,3%) péritonites sans germes mis en évidence à la culture, 74 (42%) péritonites monobactériennes et 54 (30,7%) péritonites plurimicrobiennes ont été identifiées. Parmi les péritonites plurimicrobiennes, 44 comportaient 2 germes, 7 péritonites comportaient 3 germes et 2 comportaient 4 germes ou plus.

Les pourcentages des données microbiologiques sont exprimés en fonction de la totalité des germes retrouvés (n=216). Parmi les entérobactéries, *Escherichia coli* représentait 43% des isolats. Les autres entérobactéries représentaient 6% des germes (2,7% d'entérobactéries du groupe I et II, 3,3% d'entérobactéries du groupe III).

Les germes anaérobies représentaient 21,3% des isolats avec une prédominance de *Bacteroides fragilis* (58,7% des anaérobies). Les autres anaérobies étaient composés de germes du groupe Fusobactérium (2,1%), du groupe Prevotella (13%) et d'autres anaérobies (*Bacteroides non fragilis*, *Clostridium*...) dans 26,2% des cas. La microbiologie est détaillée dans la [Figure 2](#). Cinq germes (2,3%) étaient sécrétants de bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE).

Figure 2 : Microbiologie des péritonites secondaires communautaires à Nantes en 2005-2006



La sensibilité des germes aux antibiotiques est détaillée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes mis en évidence dans les péritonites communautaires de l'adulte à Nantes en 2005-2006 (résultat en % du nombre de souches identifiées)

		%
<i>Escherichia coli</i> n=93	amoxicilline	62,4
	amoxicilline –acide clavulanique CMI < 4	89,2
	amoxicilline-acide clavulanique 4 < CMI ≤16	8,6
	amoxicilline-acide clavulanique CMI > 16	2,2
	acide nalidixique	89,2
	ciprofloxacine	92,5
	amikacine	98,9
	gentamycine	95,7
	tobramycine	95,7
Anaérobies n=46	amoxicilline-acide clavulanique	93,5
	clindamycine	60,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=12	ceftazidine	100
	ticarcilline	45,4
	ciprofloxacine	90,2
	imipénème	100
Entérocoques n=10	amoxicilline	100
	vancomycine	100

Il n'existait pas d'association significative entre la présence d'un germe particulier et le risque de reprise chirurgicale.

Données mycologiques

Sur les 176 patients opérés d'une péritonite communautaire, 19,9% ont eu une recherche de Candida dans les prélèvements opératoires ; 8,5% se sont révélées positives. Sur les 15 organismes, Candida albicans était le plus souvent retrouvé (77%) suivi de Candida Tropicalis (15%) puis de Candida Glabrata (8%). Cinq patients ont reçu un traitement antifongique (2,9%) au cours de leur hospitalisation.

Données concernant l'antibiothérapie

Les patients recevaient comme traitement initial de l'amoxicilline-acide clavulanique (30,1%) avec une posologie variable : 6 patients ont reçu de l'Augmentin® à moins de 3 grammes par jour, 41 patients ont reçu entre 3 et 5 grammes par jour et 6 patients ont reçu 6 grammes par jour. Une association ceftriaxone-métronidazole était administrée chez 50,6% des patients. Les autres traitements retrouvés étaient la piperacilline-tazobactam (9,6% des malades), l'ertapénème (8,5% des malades), les fluoroquinolones (5,1% des malades), ticarcilline-acide clavulanique (1,1% des malades) ou d'autres antibiotiques (glycopeptides, pénicilline G par exemple – 6,8% des malades). Les patients ont reçu un aminoside dans 66,5% des cas pour une durée moyenne de $1,7 \pm 1,6$ jours. La durée moyenne de traitement antibiotique était de $7,2 \pm 6,3$ jours. Les péritonites localisées (n=111) étaient traitées en moyennes pendant $6,8 \pm 5,1$ jours. Les péritonites généralisées (n= 48) étaient traitées en moyenne pendant $7,6 \pm 3,3$ jours. Les péritonites stercorales (n= 16) étaient traitées en moyenne $9,6 \pm 7,5$ jours. La durée moyenne d'obtention de l'antibiogramme était de $5,6 \pm 3$ jours, avec un délai d'obtention plus long en cas de péritonite plurimicrobienne ou de germes anaérobies à la culture ($p < 0,00001$).

Le traitement initial était considéré comme adapté chez 90,9% des patients. Parmi les patients avec un traitement initial adapté, 15,7% des antibiothérapies avaient un spectre d'activité efficace sur les germes attendus dans les péritonites nosocomiales post-opératoires. En comparant les antibiothérapies initiales avec les données de l'antibiogramme, 86,3% des traitements étaient efficaces sur les germes retrouvés. L'adaptation médicamenteuse n'a pas été faite bien que les données microbiennes étaient disponibles durant l'hospitalisation du patient dans 26,9% des cas (35 patients). L'adaptation thérapeutique a été effectuée chez 32 patients. Chez 19 patients, les modifications étaient effectuées de façon pertinente au regard

de l'antibiogramme. Chez 4 patients, la modification du traitement ne prenait plus en compte les germes mis en évidence. Chez 9 patients, la modification du traitement offrait un spectre d'activité plus large, sans justification au regard de l'antibiogramme. En définitive la modification du traitement n'apparaissait pas pertinente chez 41,9% de ces 32 malades.

Un traitement initial efficace n'avait pas d'incidence sur la durée totale du traitement antibiotique, la durée de traitement par aminoside, la reprise chirurgicale et la durée de séjour.

2) Péritonites nosocomiales non post-opératoires

Concordance entre la base de données du service de bactériologie et les péritonites communautaires recensées

Sur les 23 patients dont le diagnostic de péritonite était retenu, 81,8% des prélèvements étaient renseignés « Péritonite », 13,6% étaient renseignés « Abscess Intra Péritonéal », 4,55% étaient renseignés « Collection Profonde ». Aucun n'était renseigné « Perforation de Viscère » ou « Ecoulement Profond ».

Données démographiques

Les données démographiques sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Données démographiques concernant les patients opérés d'une péritonite nosocomiale non post-opératoire à Nantes en 2005-2006

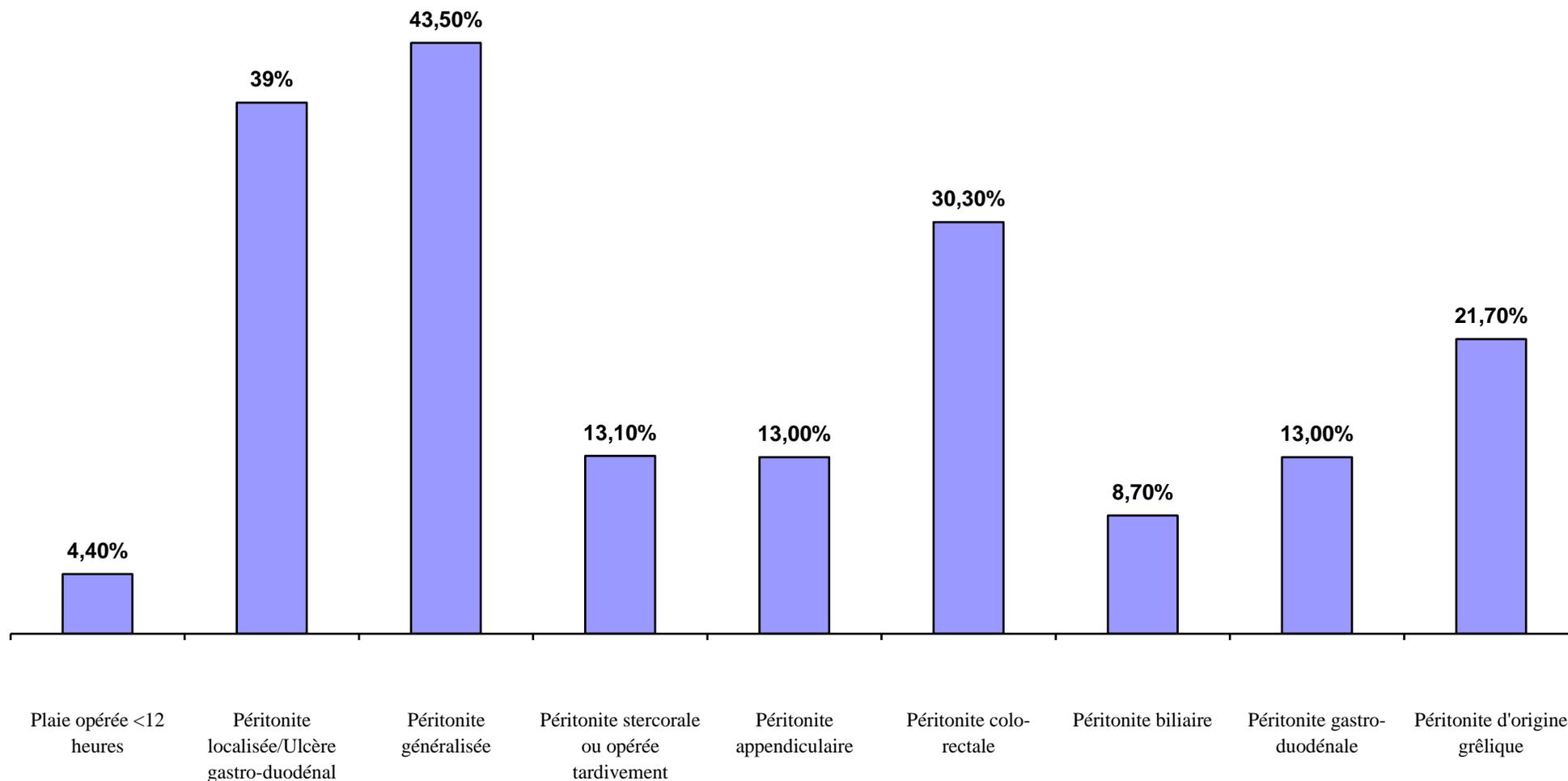
Nombre total de péritonites nosocomiales non post-opératoires	n=23
Femmes (%)	11 (47,8)
Hommes (%)	12 (52,2)
Age (ans)	65.9 ± 21,7
Allergies aux bêta-lactamines	0
Allergies aux glycopeptides	0
Antibiothérapie antérieure (%)	12 (52,2)
Facteurs d'immunodépression (%)	10 (43,5)
Institutionnalisation (%)	7 (30,4)
Valvulopathie (%)	3 (13)

Données chirurgicales

Les patients étaient opérés en moyenne $11,4 \pm 13,5$ jours après leur admission. La chirurgie par laparotomie était plus fréquente (90,5%). Cinq patients (21,7%) ont été réopérés, pour des raisons non infectieuses. Il n'existait pas de différence significative entre le type de geste chirurgical initial et la reprise chirurgicale ($p=0,4$).

Les caractéristiques étiologiques des péritonites sont exposées dans la [Figure 3](#). Chez 3 patients, l'origine de la péritonite n'a pas été retrouvée.

Figure 3 : Type et site des péritonites nosocomiales non post-opératoires de l'adulte à Nantes en 2005-2006 (n=23)



Devenir des patients

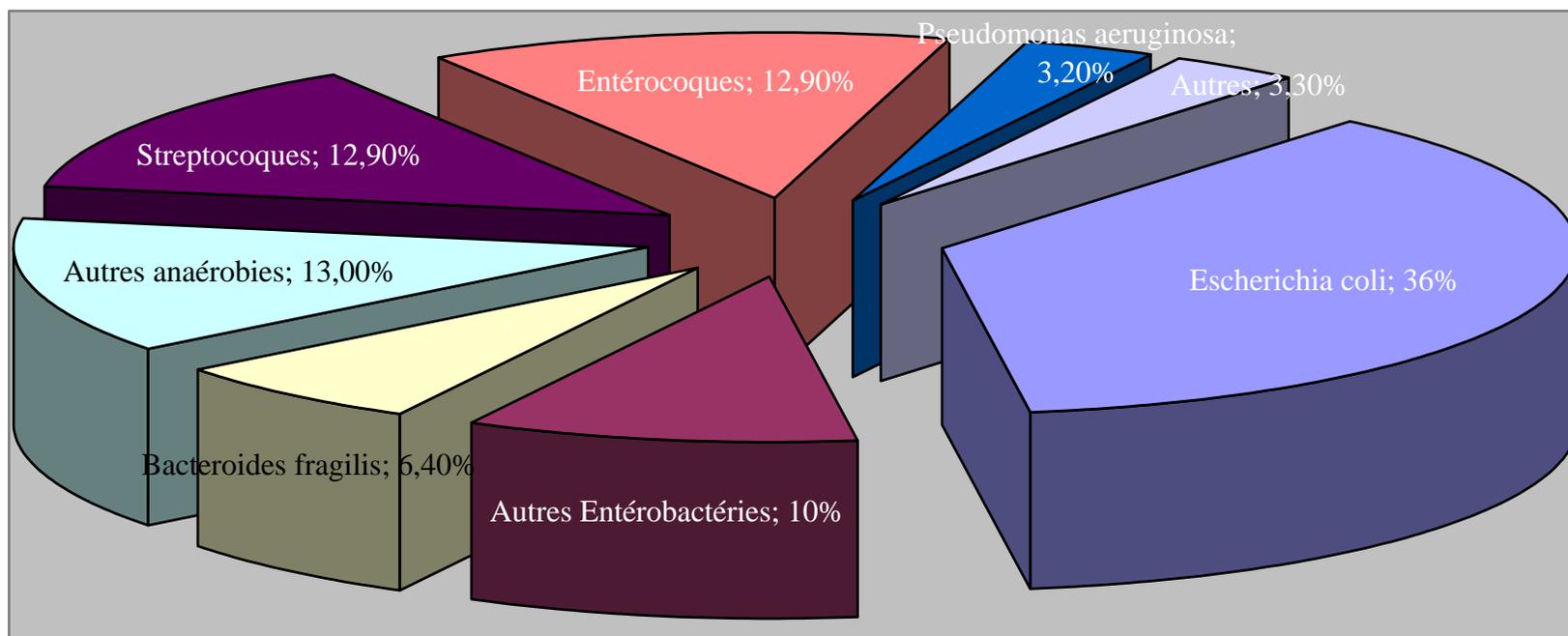
Quatorze patients ont été transférés en réanimation dans les suites de la péritonite (60,9%). La durée moyenne d'hospitalisation était de $28,8 \pm 22,7$ jours. Le taux de mortalité était de 30,4%.

Données bactériennes

Aucun germe n'a été identifié chez 4 patients (17,4%). Sept péritonites étaient monomicrobiennes (30,4%). Douze péritonites étaient plurimicrobiennes (52,2%).

Parmi les 31 germes mis en évidence au total, on retrouvait 35,5% d'*Escherichia coli*. Les autres entérobactéries représentaient 9,7% des isolats. Les anaérobies représentaient 19,3% des isolats dont 33% de *Bacteroides fragilis*. Les germes du groupe des entérocoques représentaient 13% des isolats ; les autres germes étaient retrouvés en proportion moindre (cf. Figure 4).

Figure 4 : Microbiologie des péritonites nosocomiales non post-opératoires à Nantes en 2005-2006



La sensibilité des principaux germes est détaillée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes mis en évidence dans les péritonites nosocomiales non post-opératoires de l'adulte à Nantes en 2005-2006 (résultat en % du nombre de souches identifiées)

		Sensibilité aux antibiotiques exprimée en % du nombre de germe identifié
<i>Escherichia coli</i> n=11	amoxicilline	50
	amoxicilline –acide clavulanique CMI < 4	91,7
	amoxicilline-acide clavulanique 4 < CMI ≤16	0
	amoxicilline-acide clavulanique CMI > 16	8,3
	acide nalidixique	83,3
	ciprofloxacine	91,7
	amikacine	91,7
	gentamycine	91,7
	tobramycine	91,7
Anaérobies n=6	amoxicilline-acide clavulanique	100
	clindamycine	100
Entérocoques n=4	amoxicilline	100
	vancomycine	100

Une seule bactérie était sécrétrice d'une BLSE.

Il n'existait pas d'association significative entre le type de germe et la reprise chirurgicale.

Données concernant l'antibiothérapie

Les patients recevaient de l'amoxicilline-acide clavulanique dans 22,7% des cas avec une posologie entre 3 et 5 grammes pour tous les patients. La ticarcilline-acide clavulanique était prescrit chez 9,1% des malades. L'association fluoroquinolone-métronidazole était utilisée chez 9,1% des patients. L'association ceftriaxone-métronidazole a été utilisée chez 27,3% des patients. L'utilisation de la piperacilline-tazobactam a été faite chez 31,8% des patients. Aucun malade n'a reçu d'ertapénème ni de vancomycine ; 65,2% des malades ont reçu un aminoside. Le dosage pharmacologique des aminosides a été effectué chez 18% des malades. La durée moyenne de traitement était de 11,9 jours \pm 7,6. La durée moyenne de traitement par les aminosides était de 1,5 jours \pm 1,6. La durée moyenne d'obtention de l'antibiogramme était de 6,5 jours \pm 2,1. Il n'existait pas de différence significative entre le délai d'obtention de l'antibiogramme et l'existence de germes anaérobies ($p=0,053$) ou la nature polymicrobienne de la péritonite ($p=0,18$).

L'antibiothérapie initiale était considérée comme adapté chez 82,6% des malades. L'antibiothérapie initiale avait une activité sur les germes nosocomiaux chez 34,7% des malades. L'antibiothérapie était considérée comme inadaptée chez 3 malades (13%). L'antibiothérapie initiale était efficace chez 90,2% des patients. L'adaptation secondaire du traitement n'a pas été faite chez 4 patients, alors que les données microbiologiques étaient disponibles dans le temps de l'hospitalisation. Trois malades ont bénéficié d'une modification du traitement anti-infectieux adapté à l'antibiogramme ; chez 4 malades, le spectre de l'antibiothérapie a été élargi sans justification évidente. Le caractère efficace du traitement initial ne montrait pas de différence significative en terme de durée totale de traitement, de durée de traitement par aminoside, de reprise chirurgicale ou de durée d'hospitalisation.

3) Péritonites nosocomiales post-opératoires

Concordance entre la base de données du service de bactériologie et les péritonites communautaires recensées

Sur les 47 patients dont le diagnostic de péritonite était retenu, 62,8% des prélèvements étaient renseignés « Péritonite », 11,6% étaient renseignés « Abscess Intra Péritonéal », 4,7% étaient renseignés « Ecoulement Profond », 20,9% étaient renseignés « Collection Profonde ». Aucun n'était renseigné « Perforation de Viscère ».

Données démographiques

Les données démographiques sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques concernant les patients opérés d'une péritonite nosocomiale post-opératoire à Nantes en 2005-2006

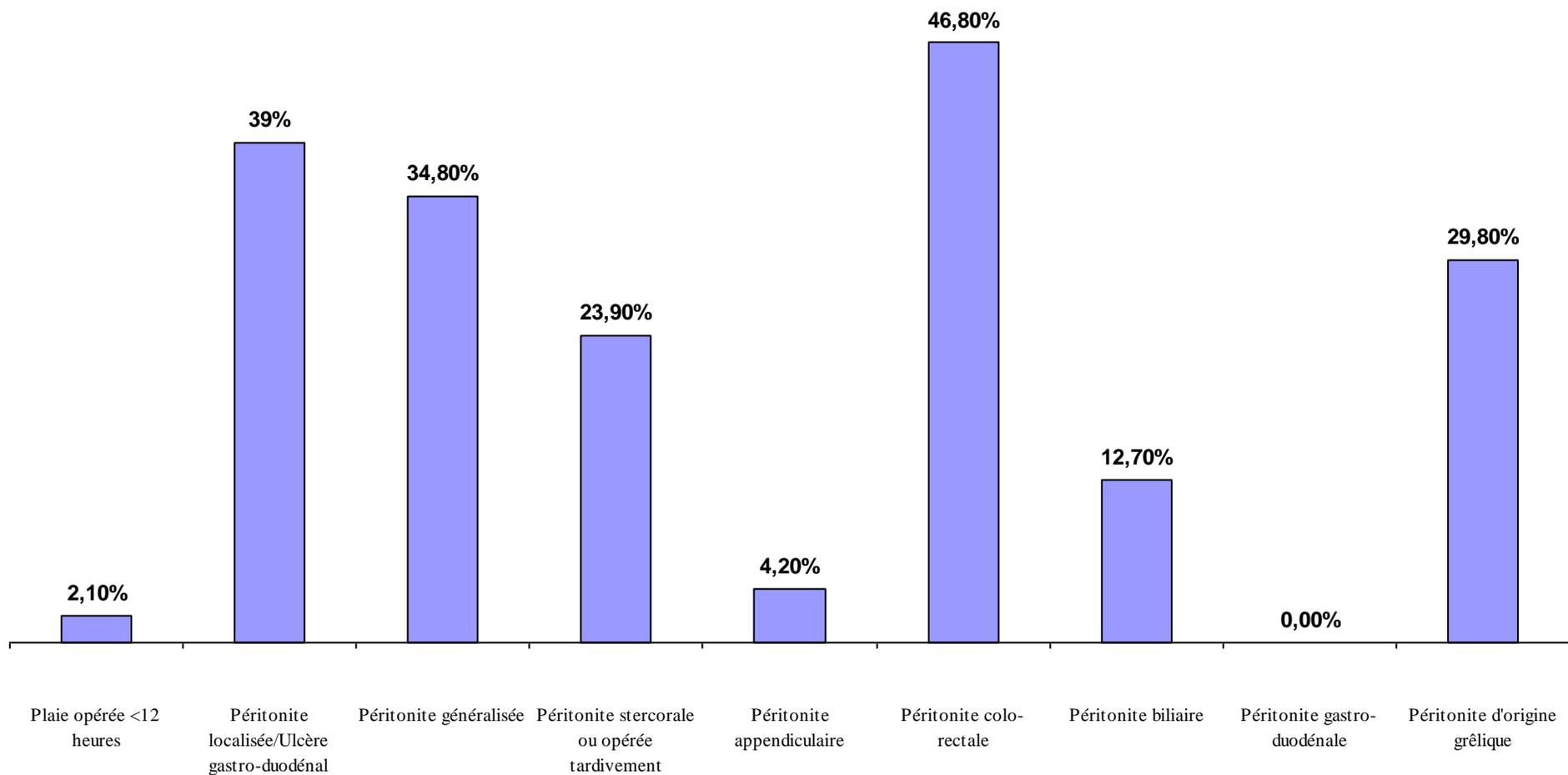
Nombre total de péritonites nosocomiales post-opératoires	n=47
Femmes (%)	20 (44,9)
Hommes (%)	26 (55,1)
Age (ans)	61,7 ± 17,8
Allergies aux bêta-lactamines (%)	3 (6)
Allergies aux glycopeptides (%)	1 (2)
Antibiothérapie antérieure (%)	39 (83)
Facteurs d'immunodépression (%)	18 (38,3)
Institutionnalisation (%)	6 (13)
Valvulopathie (%)	2 (4)

Données chirurgicales

Le délai moyen entre la date d'hospitalisation et la chirurgie était de $9,8 \pm 10,2$ jours. Les patients étaient opérés par laparotomie dans 98% des cas. Quatorze patients (29,8%) ont été réopérés. Dix patients ont été réopérés à cause d'un problème infectieux et 3 pour une autre cause.

Les caractéristiques étiologiques des péritonites nosocomiales post-opératoires sont détaillées dans la Figure 5. Chez 3 patients le site de la péritonite n'a pas été retrouvé.

Figure 5 : Type et site des péritonites nosocomiales post-opératoires de l'adulte à Nantes en 2005-2006 (n=47)



Devenir des patients

Trente quatre patients (72,3%) ont séjourné en réanimation dans les suites de la péritonite. La durée moyenne de séjour était de $38,5 \pm 28,5$ jours. Le taux de mortalité était de 19,1%.

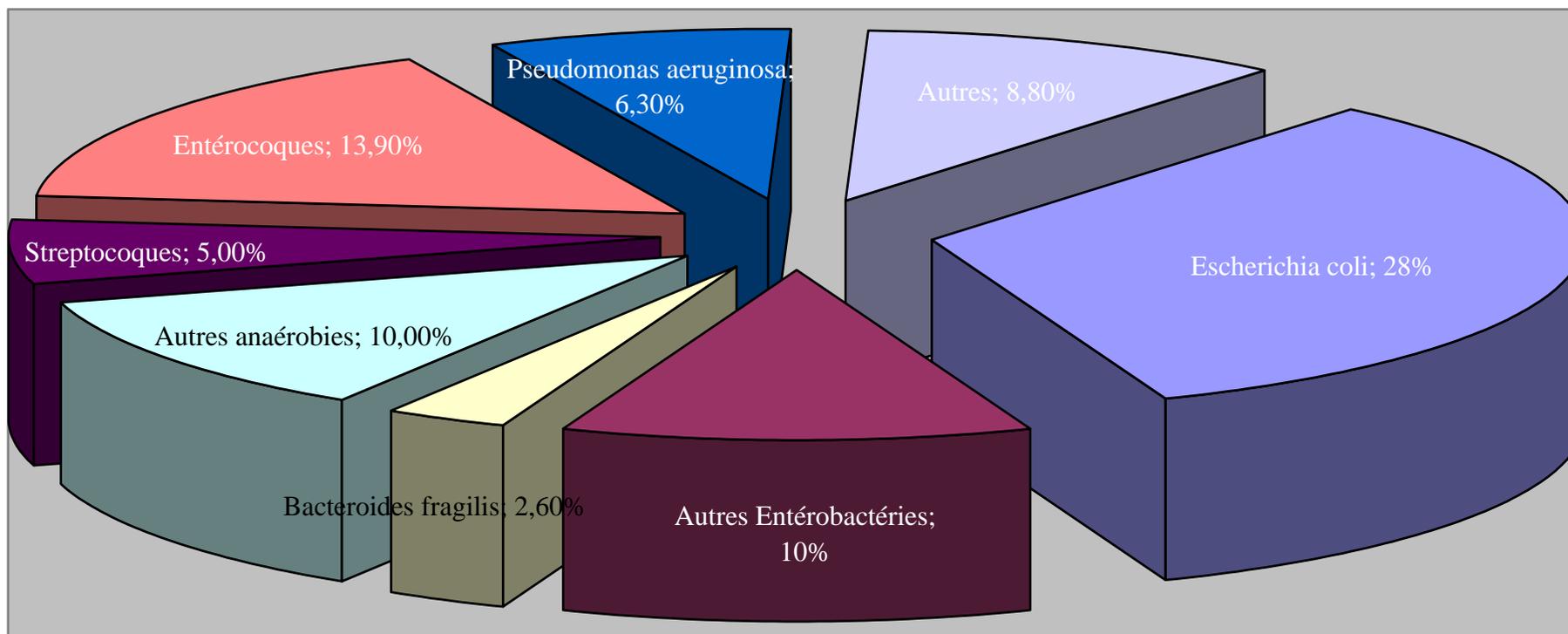
Données bactériennes

Sur l'ensemble des péritonites nosocomiales post-opératoires, 44,9% étaient polymicrobiennes (60% d'entre elles comportaient 2 germes, 20% comportaient 3 germes et 15% en comportaient 4). Les péritonites monomicrobiennes représentaient 41,3% des cas. Dans 14,3% des cas, aucun germe n'a été retrouvé.

Le total d'isolats s'élevait à 79 germes. *Escherichia coli* représentait 27,8% des isolats. Les anaérobies représentaient 12,6% des isolats. Les Entérocoques représentaient 13,8% des isolats. *Pseudomonas aeruginosa* représentait 6,3% des isolats. Les entérobactéries, en dehors d'*Escherichia coli*, représentaient 16,5% des souches.

La [Figure 6](#) détaille la microbiologie des péritonites nosocomiales post-opératoires.

Figure 6 : Microbiologie des péritonites nosocomiales post-opératoires à Nantes en 2005-2006



Les sensibilités des principaux germes sont détaillées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes mis en évidence dans les péritonites nosocomiales post-opératoires de l'adulte à Nantes en 2005-2006

		Sensibilité aux antibiotiques exprimée en % du nombre de germe identifié
<i>Escherichia coli</i> n=23	amoxicilline	30,4
	amoxicilline –acide clavulanique CMI < 4	60,8
	amoxicilline-acide clavulanique 4 < CMI ≤16	0,09
	amoxicilline-acide clavulanique CMI > 16	30,4
	acide nalidixique	95,6
	ciprofloxacine	91,6
	amikacine	100
	gentamycine	95,6
	tobramycine	95,6
Anaérobies n=12	amoxicilline-acide clavulanique	100
	clindamycine	41,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n=5	ceftazidine	100
	ticarcilline	20
	ciprofloxacine	100
	imipénème	100
Entérocoques n=11	amoxicilline	100
	vancomycine	100

Parmi les germes résistants, nous avons retrouvé 1 BLSE et 7 Bactéries multi-résistantes. Il n'existait pas d'association significative entre le type de germe et la reprise chirurgicale.

Données mycologiques

La recherche de levure n'était pas effectuée chez 48,9% des malades. Les prélèvements péritonéaux ont mis en évidence des Candida chez 32% des malades (15 malades) ; les prélèvements étaient négatifs chez 19,1% des malades. Candida albicans était retrouvé chez 12 malades (80%). Les autres Candida retrouvés étaient Candida krusei (1 malade), Candida parapsilosis (1 malade), glabrata (1 malade).

Données antibiotiques

Quelques patients ont reçu de l'amoxicilline-acide clavulanique (9%), 6,3% ont reçu une association par quinolone-métronidazole, 8,9% ont reçu une association ceftriaxone-métronidazole. Aucun patient n'a reçu de l'ertapénème ; 51,2% des patients ont reçu de la piperacilline-tazobactam. Une association avec de la vancomycine était prescrite chez 18,7% des patients. Un seul patient a reçu du ticarcilline-acide clavulanique. Les patients ont reçu un aminoside dans 81,6% des cas.

Le traitement initial était considéré adapté chez 77% des malades. Le traitement était efficace chez 88,6% des patients. Chez 33% des malades, le traitement antibiotique a été modifié. Chez 12 malades, le traitement a été modifié en accord avec les données de l'antibiogramme. Chez 15 malades, le traitement n'a pas été modifié bien que l'antibiogramme le permettait. Il n'y avait pas de différence en terme de reprise chirurgicale, de durée de traitement ou de durée d'hospitalisation lorsque le traitement initial était efficace ou inefficace.

DISCUSSION

La flore des péritonites communautaires à Nantes était composée principalement de 43% d'*Escherichia coli*, dont 62,4% des souches étaient sensibles à l'amoxicilline et 89,2% étaient sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, et de 12,5% d'anaérobies, essentiellement *Bacteroides fragilis*. La sensibilité des souches anaérobies à l'amoxicilline-acide clavulanique était de 93,5% et à la clindamycine de 60,9%. Les autres germes retrouvés par ordre d'importance décroissante étaient les germes du groupe Streptocoques, d'autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, et les germes du groupe des entérocoques. Les résultats concernant les péritonites nosocomiales non post-opératoires étaient superposables.

Dans une deuxième partie, les résultats concernant les péritonites post-opératoires seront détaillés: la flore microbienne était différente avec une proportion plus faible d'*Escherichia coli* (28%) et d'anaérobies (12,6%). La sensibilité des souches d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline était de 30,4% et à l'amoxicilline-acide clavulanique était de 60,8%.

1) Péritonites communautaires

Ecologie microbienne des péritonites communautaires

Nos données locales sont tout à fait superposables aux séries disponibles dans la littérature médicale. En 2000, Solomkin et al. [11] étudient sur 292 patients l'efficacité de l'imipénème-cilastatine versus la clinafloxacin dans les infections intra-abdominales de l'adulte. *Escherichia coli* représentait 31% des isolats. *Bacteroides fragilis* représente 14,7% des isolats et les germes anaérobies dans leur ensemble 30,5%. Les autres entérobactéries représentent chez 14,5% des isolats. Les Streptocoques représentent 26,4% des isolats. Le biais méthodologique de cette étude prospective monocentrique est le mélange entre les différentes pathologies intra-abdominales : appendicites gangréneuses, péritonites, abcès simples ou multiples, fistules digestives...

La même équipe étudie en 2003 [6] l'efficacité de l'ertapénème versus la piperacilline-tazobactam dans les infections intra-abdominales. Les auteurs retrouvent qu'*Escherichia coli* représente 17% des isolats. Les germes anaérobies représentent 35% des isolats (dont 27%

des *Bacteroides fragilis*). Les germes du groupe entérocoque et streptocoque sont moins fréquents (respectivement 6% et 5%). Les autres entérobactéries représentent 7% des isolats. *Pseudomonas aeruginosa* représente 3% des isolats. Cette étude, bien que d'effectif moindre, est de grande envergure puisque 57 centres y participent dans plusieurs continents différents (Amérique du Nord et du Sud, Europe de l'ouest, Asie occidentale, Afrique). Les critères d'inclusion de cette étude sont plus stricts : les auteurs excluent les appendicites et les cholécystites non compliquées, les coulées de nécrose pancréatiques. Les auteurs excluent également, de façon plus surprenante les ulcères gastro-duodénaux perforés opérés dans les 24 heures suivant la perforation. Le problème méthodologique de cette étude est que 11% des patients inclus dans l'analyse microbiologique ont une infection intra-abdominale post-opératoire bien qu'il soit pourtant démontré que ces patients présentent une écologie microbiologique modifiée et différente des infections communautaires (cf. partie Péritonite nosocomiale post-opératoire).

Une équipe française réalise une étude rétrospective monocentrique entre 1997 et 1999 dans une Réanimation chirurgicale. Sur les 120 patients inclus, les auteurs retrouvent 59 péritonites communautaires. Les auteurs retrouvent 104 microorganismes dont 25% d'*Escherichia coli*, 10% d'autres entérobactéries, 12% d'anaérobies, 17% de germes du groupe Entérocoques et 2% de germes du groupe Streptocoques. *Pseudomonas aeruginosa* ne représente que 4% des isolats. Cependant, il existe une grande disparité de pathologies intra-abdominales : cholécystites avec ou sans péritonite, pancréatites, qui nécessitent une prise en charge médico-chirurgicale très spécifique [12].

Une étude prospective multicentrique française sur 35 centres s'intéresse aux péritonites généralisées [4]. Parmi les 115 malades inclus, *Escherichia coli* représente 33% des isolats, les autres entérobactéries 12% des isolats. Les anaérobies représentent 12% des isolats. Les germes du groupe Entérocoques et du groupe Streptocoques représentent respectivement 11% et 7% des isolats. *Pseudomonas aeruginosa* ne représente que 2% des isolats. Les auteurs éliminent certaines pathologies (pancréatites, abcès) afin d'obtenir une population homogène de patients mais incluent des péritonites communautaires et post-opératoires.

Le Tableau 7 (cf. Annexes) permet une analyse comparative de ces séries avec les données de notre étude

Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes identifiés dans les péritonites communautaires de l'adulte

Etude de la sensibilité d'*Escherichia coli* aux antibiotiques dans les infections intra-abdominales

La sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline à 62,4% et à l'amoxicilline-acide clavulanique à 89,4% dans notre étude.

Les données concernant la sensibilité des germes en cause dans les péritonites ou les infections intra-abdominales de l'adulte sont peu abondantes. L'étude de Sotto [5] trouve un taux de résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline de 43,6% et à l'amoxicilline-acide clavulanique de 25,6%. Dans une étude multicentrique de 2009 [13], Montravers retrouve une sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline de 65% et à l'amoxicilline-acide clavulanique à 78%. Il n'existe pas d'autres études à notre connaissance détaillant la sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* dans les infections intra-abdominales.

La sensibilité d'*Escherichia coli* varie entre ces deux études que nous venons de citer. L'étude de Sotto est monocentrique [7] : ses résultats sont peut être à analyser à la lumière de caractéristiques régionales. L'étude de Sotto est faite au CHU de Nîmes tandis l'étude menée par Montravers [13] inclue 25 centres français. Cette étude qui s'est déroulée pendant une période superposable à la nôtre (de janvier à juillet 2005), permet donc une analyse du profil de sensibilité d'*Escherichia coli* sur l'ensemble du territoire français dans les péritonites communautaires et nosocomiales post-opératoires. Les données de notre étude sont superposables à celle de Montravers [13].

Profil de résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline

Les données de l'Organisme National d'Epidémiologie des Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) [15] montrent une sensibilité à l'amoxicilline en 2005-2006, sur la période correspondant à notre étude, entre 45% et 50% en fonction des sites d'infections et de la nature nosocomiale ou communautaire de l'infection. La sensibilité dans

les bactériémies reste stable aux alentours de 50% (cf. Figure 7 en Annexes).

Dans les infections urinaires communautaires, la sensibilité d'*Escherichia coli* en 2007 à l'amoxicilline est de 56% (cf. Tableau 8 en Annexes). Ces données de l'ONERBA sont bien connues. La sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline a beaucoup diminué ces dernières années. En pratique clinique, les médecins ont adapté leur prescription d'antibiotique dans les infections urinaires et ne prescrivent plus cette molécule. Les données sur les infections urinaires ont été extrapolées aux infections intra-abdominales ou à d'autres sites infectieux, alors que les données épidémiologiques manquaient, jusqu'à l'étude de Montravers [13].

Profil de sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline-acide clavulanique

Les données de l'ONERBA montrent un profil de sensibilité relativement médiocre : elle est estimée à 63-66%, pour les données globales et les bactériémies. Elle est à 76% dans les infections urinaires communautaires. La sensibilité diminue dans le début des années 1990 [14]. Une des premières études [15] recense 865 souches d'*Escherichia coli* sur 1160 germes documentés dans les infections urinaires communautaires en 1996-1997 en France dans 15 laboratoires de ville. La sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline-acide clavulanique est de 63,3%. Cependant il existe une baisse de la sensibilité par rapport à une étude précédente [16] qui passe de 89,7% à 63,3%. Une étude taïwanaise [18], confirme ces résultats en 2004 dans une étude prospective monocentrique sur les infections urinaires communautaires compliquées ou non de septicémie : *Escherichia coli* est le pathogène prédominant, avec un taux de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique de 34%.

Etant donné l'augmentation du taux de résistance d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline-acide clavulanique, les praticiens ne prescrivent plus cette molécule dans les infections urinaires et par analogie, son utilisation est de plus en plus prudente dans les péritonites, sans que nous disposions de données précises sur la sensibilité des *Escherichia coli* prélevés dans la cavité abdominale

Conclusion sur la sensibilité d'*Escherichia coli* aux bêta-lactamines

Dans notre étude, la sensibilité à l'amoxicilline était conforme aux données épidémiologiques, contrairement à la sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique. Ces résultats n'étaient pas attendus et sont concordants avec ceux de Montravers [14]. On peut estimer que ces résultats sont le reflet d'une écologie particulière au CHU de Nantes mais surtout, que les *Escherichia coli* dans les infections intra-abdominales sont différentes de ceux identifiés dans les infections urinaires.

Profil de sensibilité aux autres antibiotiques

D'après les données de l'ONERBA, la sensibilité d'*Escherichia coli* dans les infections urinaires à la gentamycine est de 97%, la sensibilité à l'acide nalidixique est de 99% [17]. Les données du réseau du Collège de Bactériologie, Virologie et d'Hygiène des Hôpitaux Généraux montrent une sensibilité à la gentamycine de 96-100% et à la ciprofloxacine de 92-96%, qui stable ces dernières années [17]. Ces données sont très proches des nôtres (Tableau 2). L'étude de Sotto [5] retrouve également une sensibilité conservée d'*Escherichia coli* aux quinolones (5% de résistance). Il n'y a pas de détails dans cette étude sur la sensibilité aux aminosides.

Le profil de sensibilité d'*Escherichia coli* aux aminosides et aux quinolones semble conservé. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et pour préciser l'intérêt de ces deux familles d'antibiotiques dans les infections intra-abdominales.

Emergence de BLSE communautaires

L'ONERBA suit attentivement l'évolution de ces nouvelles bactéries résistantes. Les données de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) et des Centres de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) de Paris Nord [17] montrent que parmi les germes

sécréteurs de BLSE, les *Escherichia coli* occupent une place de plus en plus importante, avec une augmentation de l'incidence des BLSE communautaires depuis 2004. Dans notre étude, nous avons recensé 5 BLSE (soit 2,31% des isolats) sur une période similaire. L'émergence des BLSE communautaires, nous incite à surveiller avec attention ces germes dans les péritonites.

Profil de sensibilité des anaérobies

Dans notre étude, la sensibilité des anaérobies à l'amoxicilline-acide clavulanique était de 94,1% et de 67,6% pour la clindamycine

Les données sur la sensibilité aux antibiotiques des anaérobies sont variables. Une étude japonaise de 2000 [22] s'intéresse à la sensibilité des anaérobies dans les infections intra-abdominales chez 28 patients. Les auteurs trouvent une sensibilité des anaérobies de 96% à amoxicilline-sulbactam et de 75% à la clindamycine. Dans une étude sur 344 souches isolées dans toutes les infections recensées sur un CHU de Taiwan, Teng et al. [18] trouvent une majorité de *Bacteroides fragilis* ; ce germe présente une sensibilité à l'amoxicilline-sulbactam de 83% et à la clindamycine de 67%. Une autre étude chez l'adulte, là encore avec des sites d'infections variés [19] met en évidence un taux de résistance de *Bacteroides fragilis* à amoxicilline-sulbactam faible (6,7%) mais relativement élevé à la clindamycine (42,7%). Tout comme les études sur la résistance d'*Escherichia coli*, ces résultats sont difficilement transposables à notre étude car les sites d'infections et de prélèvements sont multiples et trop hétérogènes.

En France, la sensibilité de *Bacteroides fragilis* à l'amoxicilline-acide clavulanique est conservée, jusqu'en 2008, où le taux de résistance augmente [18]. La Figure 9 (cf. Annexes) montre l'évolution de la sensibilité des anaérobies à l'amoxicilline-acide clavulanique depuis 1985. Il ne s'agit pas des infections intra-abdominales en particulier, mais de toutes les infections au cours desquelles des germes anaérobies ont été retrouvés (infections intra-abdominales, pneumopathies abcédée, dermo-hypodermite...). Concernant la sensibilité à la clindamycine, la sensibilité a diminué au début des années 1990, pour se fixer à un taux de résistance d'environ 35% en 2006-2007 (cf. Figure 10 en Annexes).

Ces résultats sont parfaitement superposables aux nôtres pour la période 2005-2006.

Dans la littérature sur les infections intra-abdominales, seule l'étude de Montravers de 2009 [13] détaille la sensibilité des anaérobies. La sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique dans les infections communautaires est de 98-100% selon les espèces et la sensibilité à la clindamycine est entre 55 et 83% selon les espèces. Ces divers résultats mettent en lumière l'excellente sensibilité des anaérobies à l'amoxicilline-acide clavulanique. Cependant, au regard des données de 2008, il est nécessaire de poursuivre un recueil prospectif des données cliniques et microbiologiques afin de suivre l'évolution de la sensibilité des anaérobies.

Péritonites communautaires et traitement antibiotique

Intérêt du traitement antibiotique

Le rôle du traitement antibiotique dans les infections intra-abdominales, bien que complémentaire du traitement chirurgical, est néanmoins essentiel et documenté dans plusieurs études. Une des premières sur le sujet (entre 1987 et 1989) [3] est rétrospective et observe l'adéquation entre le traitement antibiotique et le devenir des patients. Sur 480 péritonites (dont 281 péritonites d'origine appendiculaire), les auteurs recensent le type de traitement antibiotique reçu et son adéquation en fonction des données microbiennes. La mortalité globale est de 6%. Le taux de reprise chirurgicale pour éviscération est de 4% et de 10% pour Infection du Site Opérateur (ISO). Les patients recevant un traitement antibiotique ne couvrant pas l'ensemble des germes retrouvés ont une durée d'hospitalisation plus longue, un taux d'ISO plus important, un taux de reprise chirurgicale plus élevée (toutes causes confondues). Il n'existe cependant pas de précisions sur la sensibilité microbienne dans cette étude. Dans le groupe de patients dont l'antibiothérapie est modifiée de façon inadéquate, la durée de séjour est plus longue, le taux de reprise chirurgicale plus élevé, ainsi que le taux de mortalité.

Dans une étude prospective multicentrique plus récente [19], une équipe allemande étudie les conséquences du traitement efficace ou inefficace, chez 425 patients opérés d'une péritonite communautaire. Les patients dont le traitement est efficace ont moins de complications post-opératoires (ajout d'un antibiotique afin de guérir l'infection, nécessité d'une réopération ou décès du malade). Les patients qui ne présentent pas de complications ont une durée d'hospitalisation plus courte. Les antibiotiques ont donc un intérêt dans le traitement des péritonites, même s'ils sont responsables d'une réduction modérée de la mortalité par rapport à la chirurgie [2].

Type de traitement antibiotique

Il existe de nombreuses études ayant étudié différents antibiotiques dans les péritonites ou infections intra-abdominales. Dans les années 1990, le traitement de référence était une association d'aminoside et d'imidazolé ou de clindamycine [20], mais les aminosides ont été progressivement de moins en moins utilisés compte-tenu de leurs effets indésirables. D'autres antibiotiques avec une activité sur les BGN et les anaérobies les ont remplacés : amoxicilline-sulbactam, piperacilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, carbapénèmes. Il est indispensable que l'antibiothérapie initiale soit au minimum active sur *Escherichia coli* et sur *Bacteroides* compte tenu de leur fréquence.

Monothérapie versus bithérapie antibiotique

Dans une étude multicentrique incluant 35 centres, Dupont et al. [4] comparent l'efficacité de la piperacilline-tazobactam versus la piperacilline-tazobactam avec l'amikacine dans les péritonites généralisées « sévères ». Le score IGS II moyen est de 30 dans chaque groupe. Cette étude inclue des péritonites communautaires et des péritonites post-opératoires. 241 patients sont inclus ; 99 patients reçoivent la piperacilline-tazobactam en monothérapie et 105 reçoivent l'association. Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes en terme d'échec de traitement, de durée de traitement, de mortalité. Le défaut principal de cette étude est que la majorité des patients sont opérés d'une péritonite communautaire (115 patients vs 89 opérés d'une péritonite post-opératoire). La piperacilline-tazobactam est une molécule avec une activité sur les germes nosocomiaux. Le gain thérapeutique avec l'ajout de l'amikacine est

vraisemblablement limité pour les péritonites communautaires. Les auteurs présentent indirectement ce résultat : 88% des pathogènes sont sensibles à la piperacilline-tazobactam et 71% sont sensibles à l'amikacine, sans différence entre les groupes. Bien qu'il s'agisse d'une des rares études ayant montré l'absence d'intérêt des aminosides dans cette indication, les résultats sont donc discutables.

Intérêt des cultures des échantillons péritonéaux

Certains auteurs se sont demandés s'il était pertinent d'adapter l'antibiothérapie aux prélèvements péritonéaux [21]. En effectuant une revue de la littérature, ils soulignent que les différentes études rétrospectives ne se sont pas penchées sur l'intérêt de modifier l'antibiothérapie en fonction des résultats. En conséquence seulement 7 à 10% des malades bénéficient d'une modification thérapeutique en fonction des résultats opératoires. Ces auteurs suggèrent même d'abandonner de faire prélèvements péritonéaux au cours des appendicites non compliquées car non rentables et d'adapter le traitement en fonction de l'évolution clinique. Les résultats de cet article sont à nuancer. En effet de nombreux essais thérapeutiques ont été conduits depuis, insistant sur l'importance d'une adaptation antibiotique [19]. Si on ne peut affirmer que les prélèvements péritonéaux sont inutiles à la lecture de cet article, il est néanmoins intéressant de garder à l'esprit qu'il doivent s'intégrer dans un contexte clinique.

Intérêt des bêta-lactamines

Une grande méta-analyse de 2007 [22] compare l'efficacité d'une monothérapie d'une bêta-lactamine par rapport à une association clindamycine-aminoside dans les infections intra-abdominales. Parmi les 179 articles sélectionnés au départ, seuls 28 essais randomisés contrôlés sont retenus. Les populations de malades sont également très différentes (appendicites compliquées, infections intra-abdominales, péritonites...) ainsi que les monothérapies de bêta-lactamines (piperacilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, céfotetan, moxalactam...).

Sur les 3177 patients éligibles pour la méta-analyse, la monothérapie par bêta-lactamines semble plus efficace dans le traitement des infections intra-abdominales que

l'association clindamycine-aminoside, sans retentissement sur la mortalité. L'association clindamycine-aminoside est plus néphrotoxique et il existe plus d'effets indésirables digestifs dans le groupe des bêta-lactamines (cf. [Figure11](#) en Annexes).

Intérêt des carbapénèmes

Les principales carbapénèmes (ertapénème, méropénème, imipénème-cilastatine) sont comparées à d'autres antibiothérapies dans les infections intra-abdominales. Solomkin et al. testent l'efficacité de l'imipénème-cilastatine versus une association par tobramycine-clindamycine [23]. Les auteurs montrent un taux d'échec plus important dans le bras tobramycine-clindamycine. En 2001, la même équipe conduit un essai clinique multicentrique sur l'efficacité de l'imipénème-cilastatine versus la clinafloxacin avec 312 patients inclus présentant une infection abdominale grave, hors péritonite gastro-duodénale. Les auteurs concluent à une équivalence de la clinafloxacin par rapport à l'imipénème-cilastatine. Les auteurs recensent 34% de patients ayant eu un effet indésirable lié à la clinafloxacin et 26% liées à l'imipénème-cilastatine. Les auteurs ne précisent cependant pas s'il y avait une différence significative entre ces 2 groupes.

La même équipe compare l'ertapénème à la piperacilline-tazobactam. Ils incluent 396 patients pour l'évaluation de ces traitements [6]. Les auteurs s'intéressent aux infections intra-abdominales nécessitant une chirurgie ou une procédure percutanée. Les critères d'inclusion sont plus stricts (pas de péritonite gastro-duodénale opérée dans les 24 heures, pas de pancréatites, pas de cholécystite gangréneuse). Les auteurs ne trouvent pas de différence entre les 2 groupes. L'ertapénème a l'inconvénient d'être peu actif sur les germes du groupe des Entérocoques et sur *Pseudomonas aeruginosa*. Les auteurs détaillent les résultats pour ces 2 germes. En ce qui concerne les sous-groupes de patients avec du *Pseudomonas aeruginosa* retrouvés dans les prélèvements per-opératoires, le taux de succès est de 73% dans le bras ertapénème versus 88,5% dans le bras piperacilline-tazobactam. Les auteurs ne précisent pas si cette différence est significative ou non. Dans le cas des germes du groupe des Entérocoques, le taux de guérison est de 76,9% dans le bras ertapénème et 64,9% dans le bras piperacilline-tazobactam. L'ajout de vancomycine est laissé à la discrétion du praticien en cas de découverte d'un Entérocoque sur les prélèvements per-opératoires, mais il n'y a pas de détails quant au nombre de patients recevant de la vancomycine dans chaque bras.

Garbino et al ont étudié une association [24] céfépime avec du métronidazole versus imipénème-cilastatine dans les infections intra-abdominales. Les patients ne sont pas nécessairement opérés pour être inclus dans l'étude (exemple: les abcès péri-sigmoïdiens). Environ 30% des patients ne sont pas chirurgicaux, ce qui ne correspondait pas à notre population. Les auteurs concluent à une équivalence des 2 traitements en terme d'efficacité. Il n'y a pas de différence significative en terme d'évènements indésirables entre les 2 groupes.

Il existe 2 méta-analyses concernant l'efficacité des carbapénèmes dans les infections intra-abdominales. La première de 1997 [25] retient 10 essais cliniques prospectifs randomisés sur 74, incluant 1227 patients. La méta-analyse conclut qu'il n'y a pas de différence d'efficacité thérapeutique entre une monothérapie par carbapénème versus une combinaison de traitement (piperacilline-tazobactam, tobramycine associée à la clindamycine...). La deuxième méta-analyse de 2008 [26] étudie plus spécifiquement l'ertapénème. Les auteurs retiennent 6 essais cliniques randomisés. Il n'y a pas de différence en terme d'efficacité thérapeutique, de complications post-opératoires. Cependant il existe plus d'effets indésirables chez les patients traités par ertapénème mais aucun n'a eu de conséquences graves.

Intérêt des fluoroquinolones

Cette classe d'antibiotique est très étudiée du fait de l'augmentation des résistances de certains germes aux bêta-lactamines et aux effets indésirables des aminosides. Madan et al [27] analysent 4 études comparant la ciprofloxacine à l'imipénème-cilastatine ou la piperacilline-tazobactam (2 études cliniques et 2 études pharmaco-économiques). L'association ciprofloxacine-métronidazole par voie intraveineuse ou orale est aussi efficace que l'imipénème-cilastatine (étude multicentrique randomisée portant sur 330 patients). Cette association ciprofloxacine-métronidazole est également moins coûteuse, notamment par la réduction de la durée de l'hospitalisation. L'autre étude compare la même association à la piperacilline-tazobactam (étude multicentrique prospective sur 459 patients). L'association ciprofloxacine-métronidazole est plus efficace que la piperacilline-tazobactam et également moins coûteuse. Une méta-analyse de 2006 [28] retient 4 études randomisées contrôlées et 1 étude comparative non randomisée. Bien qu'aucune étude prise séparément ne montre une

efficacité en faveur de la ciprofloxacine-métronidazole, le résultat final montre une supériorité de cette association par rapport aux bêta-lactamines. Cette méta-analyse conclue également au moindre coût de cette association. Ces résultats méritent d'être nuancés : cette méta-analyse comparé plusieurs bêta-lactamines différentes (imipénème-cilastatine, piperacilline-tazobactam, amoxicilline-acide clavulanique) et dans 2 études les auteurs ne spécifient pas le degré de gravité de infections intra-abdominales, même si beaucoup de patients semblaient présenter des infections graves. Enfin certains auteurs ne précisent pas le geste chirurgical des patients et l'on ne peut exclure qu'il y ait eu des prises en charge chirurgicales initiales différentes. Cette méta-analyse vient conforter les recommandations de l'International Disease Society of America qui a retenu l'association ciprofloxacine-métronidazole comme un traitement de premières intention dans les infections intra-abdominales [8].

Cependant une méta-analyse plus récente [29] ne retrouve pas de différence entre le traitement par fluoroquinolones et le traitement par bêta-lactamines en terme de mortalité et d'effets indésirables. Il faut souligner la très grande hétérogénéité des populations de malades (péritonites, cholécystites, abcès, infections intra-abdominales post-opératoires) et des traitements utilisés (ciprofloxacine, moxifloxacine, péfloxacine).

Les fluoroquinolones sont des molécules qui induisent rapidement des mécanismes de résistance bactérienne [30]. La prescription de cette classe d'antibiotique doit être bien justifiée surtout lorsqu'une autre option thérapeutique est envisageable afin de limiter ces phénomènes de résistance bactérienne.

Durée de traitement

Les experts s'accordent sur une durée de 24 heures de traitement antibiotique dans le cadre d'une péritonite liée à une perforation traumatique abdominale opérée dans les 12 heures après l'ouverture du tube digestif [7, 8]. Pour les péritonites d'origine gastro-duodénale, les experts nord-américains proposent une antibioprophylaxie alors que la conférence de consensus française propose une durée de traitement de 48 heures. La conférence de consensus de la SFAR [7] propose une durée de traitement par antibiotique des patients opérés d'une péritonite généralisée opérée rapidement pendant 5 jours, et d'une péritonite généralisée opérée tardivement ou d'une péritonite stercorale pendant 7 à 10 jours.

La conférence de l'IDSA [8], propose une attitude plus pragmatique : l'arrêt de l'antibiothérapie doit être guidée selon les signes cliniques de guérison du malade (normalisation de la température et des leucocytes, reprise du transit...).

Dans notre étude, les patients étaient traités en moyenne pendant 7,2 jours. La durée moyenne de traitement d'une péritonite localisée, généralisée ou stercorale étaient globalement semblables (respectivement 6,8, 7,6 et 9,6 jours). La durée de traitement des péritonites localisées et généralisées était nettement supérieure aux recommandations. Cette durée excessive de traitement, conduit invariablement à un risque d'apparition de résistance bactérienne et un surcoût. Une information auprès des prescripteurs paraît nécessaire afin de raccourcir la durée du traitement antibiotique.

Conclusion : rôle des antibiotiques et intérêt à l'échelle de l'établissement

Si le traitement antibiotique initial ne doit pas être minimisé, les grands essais cliniques médicamenteux ne permettent pas de privilégier de façon formelle un traitement par rapport à un autre. Une attitude pragmatique et recommandée par les sociétés savantes (SFAR, International Disease Society of America -IDSA-) est d'adapter l'antibiothérapie initiale à la flore locale. Dans notre hôpital une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone-metronidazole semble tout à fait adaptée au vue des sensibilités des germes identifiés l'utilisation d'une carbapénème n'est licite que dans le cadre de péritonites post-opératoires, conformément à la conférence de consensus [7]. Un protocole d'établissement permettrait d'uniformiser les pratiques, d'améliorer la prise en charge des patients et de réaliser des économies de santé.

2) Péritonites nosocomiales non post-opératoires

Cette entité nosologique est mal connue des praticiens. Leur écologie microbienne est associée à celle des péritonites nosocomiales post-opératoires. Le traitement antibiotique utilisé est alors une association d'une carbapénème, d'un glycopeptide et d'un aminoside. Il existe très peu de données dans la littérature sur les péritonites nosocomiales non post-opératoires. Cependant ces données suggèrent que les germes diffèrent entre ces 2 entités. Les germes rencontrés dans les péritonites nosocomiales non post-opératoires et leur sensibilité aux antibiotiques sont en effet superposables non pas à ceux des péritonites post-opératoires, mais plutôt à ceux des germes présents dans les péritonites communautaires.

A notre connaissance, une seule étude dans la littérature s'est intéressée aux péritonites nosocomiales non post-opératoires. L'équipe de Montravers et al. a étudié cette population dans une étude prospective incluant 176 centres [9] ; les auteurs recensent entre juin 2000 et janvier 2001, 761 patients opérés d'une infection intra-abdominale communautaire et 247 patients opérés d'une infection intra-abdominale nosocomiale non post-opératoire. Le caractère nosocomial est défini par une infection non présente à l'admission et dont le diagnostic est fait 48 heures ou plus après l'hospitalisation, sans intervention chirurgicale préalable. Les patients opérés d'une perforation d'ulcère gastro-duodénal opéré dans les 24 heures, d'une perforation traumatique du grêle opérée dans les 12 heures et les patients ne recevant pas d'antibiotiques sont exclus. Nous avons retenu la même définition de péritonites nosocomiales, mais nous n'avons pas exclu les mêmes malades que Montravers.

Les patients opérés d'une infection nosocomiale présentent plus de signes cliniques de sévérité (cf. Tableau 9 en Annexes). Les patients opérés d'une infection nosocomiale présentent une plus grande morbi-mortalité (séjours en réanimation, complications extra-digestive, décès). Cependant, la pronostic des patients opérés d'une péritonite nosocomiale non post-opératoire est meilleur que ceux opérés d'une péritonite nosocomiale post-opératoire [10].

Les prélèvements péritonéaux des patients opérés d'une infection non post-opératoire comportent plus d'entérocoques, plus de bacilles gram négatifs que les infections communautaires. Parmi les 756 patients avec un prélèvement péritonéal positif, 19% des patients ont un germe résistant à l'antibiothérapie utilisée (5% des patients opérés d'une infection nosocomiale). Cependant les germes retrouvés sont similaires dans ces 2 populations (cf. Tableau 10 en Annexes). Malheureusement, cette étude ne détaille pas la sensibilité aux antibiotiques des germes retrouvés. La conclusion des auteurs est que l'antibiothérapie de première intention pourrait être la même chez les patients opérés d'une péritonite communautaire ou d'une péritonite nosocomiale non post-opératoire. Leur pronostic est moins bon en raison de co-morbidités plus importantes.

Notre étude retrouvait des données superposables. Les germes retrouvés dans les péritonites nosocomiales non post-opératoires sont semblables à ceux retrouvés dans les péritonites communautaires. L'antibiothérapie initiale peut être similaire dans ces 2 entités nosologiques. Cependant, le taux de mortalité des patients opérés d'une péritonite non postopératoire est plus élevé que celui des péritonites communautaires. La morbidité des patients opérés d'une péritonite nosocomiale non post-opératoire est plus importante, ce qui fait toute la gravité de cette pathologie.

3) Péritonites nosocomiales post-opératoires

Les péritonites nosocomiales post-opératoires sont considérées comme une forme particulièrement grave d'infection intra-abdominale. Une complication post-opératoire peut être le reflet d'une pathologie sous-jacente (néoplasie, co-morbidités) pas nécessairement diagnostiquée au moment de la prise en charge. Les germes impliqués dans les péritonites nosocomiales ont de grande chance d'avoir développé des mécanismes de résistance : les patients sont souvent hospitalisés depuis plus d'une semaine et ont reçu des antibiotiques.

Cette troisième entité nosologique a fait l'objet d'études spécifiques afin de mieux connaître la microbiologie et l'impact de l'antibiothérapie chez ces malades. Dans l'étude princeps, Montravers [10] inclue 100 malades entre janvier 1987 et décembre 1992 dans un CHU parisien. Les auteurs recensent 250 isolats. Les auteurs retrouvent moins d'*Escherichia coli* (21% des isolats). Les germes anaérobies représentent 5% des isolats ce qui est très faible. Il existe cependant plus d'entérocoques (16,8%). Les auteurs retrouvent un nombre important de bactéries résistantes (19%) dont la plus fréquente était *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Dans le groupe de patients chez lesquels une bactérie résistante est retrouvée, la durée d'antibiothérapie avant la réopération est significativement plus longue.

Une équipe allemande [31] effectue une étude monocentrique prospective sur 67 patients opérés d'une péritonite post-opératoire entre 1994 et 2000. Les auteurs comparent les données microbiologiques des patients opérés d'une péritonite communautaire (68 patients) sur la même période. Les auteurs trouvent significativement plus d'Entérocoques, plus de *Staphylococcus aureus* et coagulase négative, plus d'*Enterobacter* dans le groupe des péritonites post-opératoires et moins d'*Escherichia coli*. Il n'y a pas de différences en ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*. Dans ces 2 travaux relativement anciens, il n'y a pas de détails sur la sensibilité aux antibiotiques. Récemment, Montravers détaille la sensibilité aux antibiotiques des principaux germes retrouvés dans les péritonites communautaires et post-opératoires [13]. En ce qui concerne *Escherichia coli*, la sensibilité à l'amoxicilline et à l'amoxicilline-acide clavulanique chute respectivement à 45% et 58%. Pour les anaérobies en

revanche, la sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique ne change pas ; pour la clindamycine, la sensibilité chute uniquement pour les Bacteroides de 55% à 39%.

L'étude de Montravers [10] montre que les patients recevant une antibiothérapie initiale adaptée ont une mortalité moindre, moins de reprise chirurgicale et une durée de séjour plus courte. Les bactéries isolées sont plus résistantes chez les patients décédés. Les patients dont l'antibiothérapie est adaptée après réception de l'antibiogramme n'ont pas un meilleur pronostic. Cette première étude souligne l'importance de l'antibiothérapie initiale et les différences importantes en terme de microbiologie entre les péritonites post-opératoires et communautaires. Les auteurs recommandent en première intention une association de bêta-lactamines, aminosides et vancomycine. Cependant l'antibiothérapie doit être adaptée aux données microbiologiques locales [32].

Ces deux études montrent les grandes disparités en terme de démographie, d'épidémiologie microbienne, de thérapeutique anti-infectieuse et de pronostic entre les péritonites communautaires et les péritonites post-opératoires. Dans notre étude nous avons retrouvé des résultats superposables : la proportion d'*Escherichia coli* et d'anaérobies chutait, avec une augmentation des germes du groupe des entérocoques et de germes divers (SARM, entérobactéries diverses). La sensibilité à l'amoxicilline d'*Escherichia coli* était également plus faible : seulement 32% pour l'amoxicilline et 57% pour l'amoxicilline-acide clavulanique. Il y avait plus de bactéries résistantes (7 sur les 79 germes retrouvés).

Il est donc impératif chez ces malades de connaître l'épidémiologie locale afin de proposer une antibiothérapie probabiliste efficace pour améliorer leur pronostic. Les données microbiologiques recueillies au cours de ce travail pourrait permettre d'établir des protocoles d'antibiothérapie dans les péritonites nosocomiales post-opératoires.

4) Péritonite et candida

Dans les années 1980 Solomkin montre une surmortalité chez les patients avec une levure isolée dans les prélèvements per-opératoires [33]. Cependant le rôle des levures dans la pathogénicité des péritonites reste controversé [34]. Une étude monocentrique rétrospective française tente d'identifier les facteurs de risque pouvant conduire à la découverte de levure dans les péritonites chez les patients hospitalisés en réanimation [35] : 221 patients sont inclus entre 1994 et 1999. Cette étude concerne aussi bien les patients opérés d'une péritonite communautaire que les patients opérés d'une péritonite post-opératoire. Les espèces les plus fréquemment retrouvées sont *Candida albicans* (73%) puis *Candida glabrata* (18%). Les patients pour lesquels une levure est isolée ont un score SOFA plus élevé, sont plus souvent des femmes, reçoivent plus souvent des antibiotiques et présentent plus de complications cardio-vasculaires. Les péritonites sont le plus souvent d'origine gastro-duodénale. A partir de ces facteurs de risque, les auteurs élaborent un score qu'ils valident de façon prospective chez 57 patients. Le groupe sur lequel ce score est validé ont un score IGSII plus élevé, un score de Mac Cabe plus élevée et sont plus immunodéprimés que les patients cas. Les auteurs concluent que 4 facteurs de risque indépendants permettent de prédire la présence de levure : le sexe féminin, la défaillance cardio-vasculaire, l'origine gastro-duodénale de la péritonite, le traitement antibiotique au moment de la péritonite.

Une autre équipe française rétrospective entre 1994 et 2000 étudie les patients hospitalisés en réanimation pour une péritonite nosocomiale ou communautaire avec présence de *Candida* dans les prélèvements per-opératoires [36]. Les facteurs de risques de mortalité sont une durée de ventilation mécanique prolongée, une antibiothérapie initiale inadaptée, un taux de reprise chirurgicale plus important et la présence de *Candida* sur les prélèvements opératoires. Quatre facteurs indépendants de mortalité dans les péritonites à *Candida* sont identifiés: un score APACHE II supérieur à 17, l'existence d'une défaillance respiratoire (qui n'est pas définie par les auteurs), l'origine gastro-duodénale de la péritonite et la présence d'un *Candida* à l'examen direct. Cette étude comporte plusieurs biais. D'une part, il n'existe pas de procédure standardisée de détection de *Candida* sur les prélèvements. D'autre part, 80% des patients vivants et décédés reçoivent du fluconazole, ce qui est problématique pour analyser la mortalité imputable à *Candida*. Bien que la pathogénicité de *Candida* n'est pas

démontrée dans cette étude, les auteurs suggèrent que la présence de *Candida* à l'examen microbiologique est à elle seule le reflet d'un inoculum important méritant la mise en place d'un traitement antifongique.

Montravers tente de répondre à la question de la pathogénicité de *Candida* dans une autre étude rétrospective cas-témoin à laquelle 17 réanimations participent [37]. Les patients avec une culture péritonéale de *Candida* positive sont les patients cas. Ils sont appariés, par centre, avec les patients sans culture positive et sans prélèvements à *Candida* durant le séjour hospitalier, idéalement quel que soit le site d'infection. Les patients sont appariés sur l'âge (± 10 ans), le score IGS II (± 10), le type de péritonite (communautaire ou nosocomiale non post-opératoire), l'année d'hospitalisation (± 1 an). Sur 3 ans, 109 patients cas sont inclus pour 211 témoins. Il n'existe pas de différence en terme de mortalité entre les cas et les témoins. Cependant dans le sous-groupe des péritonites nosocomiales, il existe néanmoins une surmortalité par rapport au groupe témoin. En analyse multivariée, seule l'origine gastro-duodénale de la péritonite ressort comme facteur de risque. Cette étude ne permet pas d'affirmer la nécessité de traiter les péritonites avec un traitement antifongique, le taux de mortalité de patients traités ou non traités étant le même dans le sous-groupe des péritonites nosocomiales. La question du traitement anti-fongique dans les péritonites communautaires reste entière.

Bien que cette question ne soit pas tranchée, il semble essentiel de faire des prélèvements fongiques dans les péritonites présentant des facteurs de risque (sexe féminin, défaillance cardio-vasculaire, origine gastro-duodénale) et chez les patients de réanimation. Notre étude montrait que la recherche de levures n'était pas suffisamment systématique surtout chez les patients de réanimation (moins de 50% des malades).

5) Péritonite et Entérocoques

La pathogénie des germes du groupe entérocoque est débattue depuis de nombreuses années. L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les années 90 aux Etats-Unis [38] est la raison pour laquelle de nombreuses équipes se sont penchées sur sa pathogénicité dans les infections intra-abdominales. Une étude animale de 1994 [39] chez le rat montre une plus grande sévérité des péritonites par injection directe d'*Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis* dans le groupe des rats avec une inoculation d'*Enterococcus faecalis* dans le péritoine. Il existe un effet inoculum-dépendant en terme de gravité des péritonites : plus la quantité d'*Enterococcus faecalis* est importante, plus le groupe de rats présente une quantité importante d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* dans le péritoine et un nombre élevé de bactériémies à ces mêmes germes. Seul un traitement par ornidazole et pefloxacin fait disparaître *Enterococcus faecalis* et se traduit cliniquement par une diminution de nombre de bactériémies et de la quantité d'*Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis* dans le péritoine. Dans un modèle de péritonite fatale par injection d'*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* chez le rat, une équipe [40] montre une plus grande mortalité et un plus grand taux d'abcès intra-péritonéaux résiduels dans le groupe de rats auquel on ajoute *Enterococcus faecalis*. Ces études soulignent le rôle probablement synergique de l'Entérocoque dans les infections intra-abdominales.

La même équipe [41] étudie la réponse inflammatoire sur un modèle de péritonite non fatale chez le rat par inoculation d'*Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis*. Afin d'étayer l'hypothèse de l'action synergique d'*Enterococcus faecalis* sur les autres germes, les auteurs ajoutent en plus, de l'*Enterococcus faecalis* vivant ou inactivé. Les auteurs observent moins de bactériémie à *Bacteroides fragilis* dans le groupe recevant de l'Entérocoque à faible dose. En ce qui concerne les isolats intra-péritonéaux, il n'existe pas de différence entre les différents groupes entre J1 et J3. Cependant, à J6, il existe un inoculum d'*Escherichia coli* plus important dans le groupe de rat ayant reçu une quantité importante d'entérocoques. Ce résultat n'est pas retrouvé dans le groupe de rats ayant reçu de l'entérocoque inactivé. Il existe plus de leucocytes intra-péritonéaux dans les groupes entérocoques à forte concentration et entérocoques inactivés. Il existe un pic d'IL-6 et de TNF circulants significativement plus élevé à la douzième heure dans les 2 sous-groupes cités précédemment. Les résultats de cette

étude sont en faveur d'un rôle inflammatoire spécifique de l'entérocoque, et non d'un effet de l'importance de l'inoculum de ce germe dans la réponse immunitaire de l'hôte. L'entérocoque peut ainsi jouer un rôle dans la physiopathologie des infections intra-abdominales, en favorisant la réponse inflammatoire locale et en inhibant les mécanismes de défenses locaux.

En 1998 [42], un modèle de péritonite est mis au point chez le rat afin d'étudier la virulence d'*Enterococcus faecalis*. Plusieurs souches différentes d'entérocoques sont utilisées avec des facteurs de virulence spécifiques pour chaque souche. Les bactériémies sont plus fréquentes dans le groupe des péritonites polymicrobiennes, mais il n'y a aucune différence entre les groupes avec les différentes souches d'entérocoques.

Notre étude ne montrait pas de d'éléments spécifiques sur les péritonites à Entérocoques: il y avait très peu de germes et il n'y avait pas de morbidité associée à ce germe. Il est toutefois intéressant de noter que le dernier antibiotique développé par les industriels, l'ertapénème, et qui a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans les infections intra-abdominales, n'est pas actif sur les germes du groupe des Entérocoques.

6) Impact médico-économique de la prescription des antibiotiques

De nombreuses études suggèrent l'importance de maîtriser la prescription des antibiotiques afin de diminuer les coûts des dépenses de santé. Une étude française rétrospective [43] entre 1997 et 1999 met en lumière les gains financiers liés à la mise en route de protocoles de bon usage des antibiotiques dans un hôpital général : limitation de la durée de traitement, justification de la prescription en cas d'utilisation de l'ofloxacine, de la teicoplanine ou de la vancomycine. Dans cet hôpital, le budget lié aux antibiotiques diminue de 46% en deux ans. Cette étude montre également que l'utilisation des pénicillines à large spectre (imipénème, piperacilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, ceftazidime) diminue sans baisse toutefois du taux de patients porteurs de bactéries multi-résistantes.

Montravers estime que le gain économique lié au bon usage des antibiotiques dans un département d'anesthésie-réanimation équivaut à un salaire d'un praticien hospitalier à temps plein qui pourrait être dédié aux avis infectieux dans ce même département [44].

Les services de Réanimation sont également concernés par les gains financiers substantiels liés au bon usage des antibiotiques [45]. Dans une réanimation polyvalente de 11 lits en hôpital général, un protocole concerne les points suivants :

-réévaluation de la nécessité de poursuivre un traitement antibiotique à J3, J7, J10, avec un ajustement du traitement dès la réception de l'antibiogramme. Une antibiothérapie de plus de 10 jours doit être justifiée par le clinicien :

-utilisation de la voie entérale pour les fluoroquinolones en l'absence de contre-indications

-limitation de la durée des aminosides de 5 à 7 jours et dose unique journalière.

Un algorithme est également proposé afin de guider dans le choix de l'antibiothérapie en fonction de l'affection. Les dépenses décroissent de 19% la première année et de 22% la deuxième. L'activité dans le service, le taux d'infections nosocomiales et l'écologie bactérienne sont restées parfaitement superposables durant les 3 ans de l'étude. Les gains financiers réalisés permettent à ce service d'employer du personnel et d'acheter du matériel supplémentaire.

7) Limites de l'étude

Cette étude comporte quelques limites. Le caractère rétrospectif ne permet pas d'affirmer que le recueil de données a été exhaustif. En étudiant tous les intitulés du bon de bactériologie qui pouvaient être liés à une péritonite, ce problème a été néanmoins minimisé. Par conséquent plusieurs pathologies n'ayant aucun lien avec une infection intra-abdominale (ostéite, dermo-hypodermite...) ont été sélectionnées pour être abandonnées dans un deuxième temps. En tout, 1178 dossiers ont été consultés, pour n'en retenir que 22% d'entre eux.

Le caractère rétrospectif rendait la tâche compliquée pour le recueil de certaines données notamment l'antibiothérapie antérieure : la prescription d'antibiotiques avant le séjour hospitalier était le plus souvent inconnue. Les données cliniques et microbiologiques étaient plus facilement accessibles (dossier des urgences, dossier de chirurgie ou de réanimation, Clinicom®).

Nous avons sollicité l'avis de nos collègues microbiologistes et infectiologues afin de savoir quels profils de sensibilités étaient intéressants à étudier mais aussi en cas de profil de sensibilité atypique afin de connaître précisément les mécanismes de résistance. Nous avons ainsi limité les erreurs que nous aurions pu commettre durant le recueil des données.

CONCLUSION

Notre étude a permis de réaliser une analyse microbiologique précise des péritonites secondaires au CHU de Nantes. Les principaux germes retrouvés étaient *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ; les germes du groupe des Streptocoques, les entérobactéries étaient moins fréquents. Ces données sont superposables aux données actuelles de la littérature. En ce qui concerne les péritonites communautaires et nosocomiales non post-opératoires, le profil de sensibilité d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline était semblable aux données actuelles de l'ONERBA ; cependant le profil de sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique était conservé, contrairement au profil de sensibilité mis en avant par différentes études dans les infections communautaires urinaires basses. Nos résultats suggèrent qu'il existe 2 populations d'*Escherichia coli* différentes pour ces pathologies. Le profil de sensibilité de *Bacteroides fragilis* et des anaérobies à l'amoxicilline-acide clavulanique et à la clindamycine était conservé. Cette étude montre qu'un traitement initial par amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone-métronidazole constitue un traitement probabiliste adapté dans les péritonites communautaires et nosocomiales non post-opératoires au CHU de Nantes. Cette étude permet également d'envisager un recueil prospectif des données dans les péritonites prises en charge au sein de notre établissement, afin de dépister les modifications du profil de sensibilité et l'émergence des BLSE communautaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun;24(6):1035-45; quiz 46-7.
- [2] Wittmann DH. Intraabdominal infections--introduction. *World J Surg*. 1990 Mar-Apr;14(2):145-7.
- [3] Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. 1991 Nov;214(5):543-9.
- [4] 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. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2028-33.
- [5] 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 Oct;50(4):569-76.
- [6] Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*. 2003 Feb;237(2):235-45.
- [7] Conférence de consensus. Prise en charge des péritonites communautaires. Texte court. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001;20:368s-73s.
- [8] 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 Oct 15;37(8):997-1005.
- [9] Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2004 Mar;239(3):409-16.
- [10] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996 Sep;23(3):486-94.
- [11] Solomkin JS, Wilson SE, Christou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RS, et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg*. 2001 Jan;233(1):79-87.
- [12] Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2004 Dec;32(12):2524-36.
- [13] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Apr;63(4):785-94.
- [14] Weber P, Plaisance JJ, Mancy C. [Comparative epidemiology of the resistance of enterobacteriaceae, Staphylococcus and Pseudomonas aeruginosa to fluoroquinolones in an outpatient study]. *Presse Med*. 1995 Jun 10;24(21):979-82.
- [15] Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Feb;19(2):112-7.
- [16] Goldstein FW, Pean Y, Gertner J. Resistance to ceftriaxone and other beta-lactams in bacteria isolated in the community. The Vigil'Roc Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Nov;39(11):2516-9.
- [17] Mérens. ONERBA-RICAI 2008. Résistance bactérienne en France: 10 ans de surveillance par les réseaux de l'ONERBA. <http://www.onerba.org/fr/centre-doc/>. 2008.

- [18] Duacai. Les anaéobies, ces inconnus maltraités. Journées de Pathologie Infectieuse, Lille. Janvier 2009.
- [19] 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 Sep;23(9):682-7.
- [20] Nathens AB, Rotstein OD. Antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *Am J Surg*. 1996 Dec;172(6A):1S-6S.
- [21] Dougherty SH. Antimicrobial culture and susceptibility testing has little value for routine management of secondary bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25 Suppl 2:S258-61.
- [22] Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, Peppas G. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs. beta-lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007 Mar 1;25(5):537-56.
- [23] Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, Busuttill RW. Results of a multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 1990 Nov;212(5):581-91.
- [24] Garbino J, Villiger P, Caviezel A, Matulionyte R, Uckay I, Morel P, et al. A randomized prospective study of cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Infection*. 2007 Jun;35(3):161-6.
- [25] Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surg*. 1997 Sep;174(3):284-90.
- [26] Falagas ME, Peppas G, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Matthaiou DK. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008 May;27(10):919-31.
- [27] Madan AK. Use of ciprofloxacin in the treatment of hospitalized patients with intra-abdominal infections. *Clinical therapeutics*. 2004 Oct;26(10):1564-77.
- [28] Matthaiou DK, Peppas G, Bliziotis IA, Falagas ME. Ciprofloxacin/metronidazole versus beta-lactam-based treatment of intra-abdominal infections: a meta-analysis of comparative trials. *International journal of antimicrobial agents*. 2006 Sep;28(3):159-65.
- [29] Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. Systematic review: fluoroquinolones for the treatment of intra-abdominal surgical infections. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007 Jan 15;25(2):123-31.
- [30] Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):778-84.
- [31] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1513-9.
- [32] Solomkin JS. Antibiotic resistance in postoperative infections. *Crit Care Med*. 2001 Apr;29(4 Suppl):N97-9.
- [33] Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery*. 1980 Oct;88(4):524-30.
- [34] Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis*. 1997 Jul;25(1):43-59.
- [35] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):752-7.

- [36] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002 Dec;137(12):1341-6; discussion 7.
- [37] 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 Mar;34(3):646-52.
- [38] Moellering RC, Jr. Emergence of *Enterococcus* as a significant pathogen. *Clin Infect Dis*. 1992 Jun;14(6):1173-6.
- [39] Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis*. 1994 Apr;169(4):821-30.
- [40] Matlow AG, Bohnen JM, Nohr C, Christou N, Meakins J. Pathogenicity of enterococci in a rat model of fecal peritonitis. *J Infect Dis*. 1989 Jul;160(1):142-5.
- [41] Montravers P, Mohler J, Saint Julien L, Carbon C. Evidence of the proinflammatory role of *Enterococcus faecalis* in polymicrobial peritonitis in rats. *Infect Immun*. 1997 Jan;65(1):144-9.
- [42] Dupont H, Montravers P, Mohler J, Carbon C. Disparate findings on the role of virulence factors of *Enterococcus faecalis* in mouse and rat models of peritonitis. *Infect Immun*. 1998 Jun;66(6):2570-5.
- [43] Divanon F, Hazera P, el Baroudi NE, Rennes C, Tanquerel JJ, Beck P. [Economic impact of rationalized antibiotic therapy in a general hospital]. *Rev Med Interne*. 2001 Aug;22(8):737-44.
- [44] Montravers P. [The economic impact of inadequate prescriptions]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000 May;19(5):388-94.
- [45] Blanc P, Von Elm BE, Geissler A, Granier I, Boussuges A, Durand Gassel J. Economic impact of a rational use of antibiotics in intensive care. *Intensive Care Med*. 1999 Dec;25(12):1407-12.

ANNEXES

Tableau 7 : Tableau comparatif des données microbiologiques sur les péritonites de l'adulte entre les différentes séries de la littérature et notre étude. Résultats en % des isolats

	Dupont [4]	Sotto [5]	Solomkin [6]	Solomkin [11]	Nantes 2005-2006
Nombre de patients (n=)	115	59	396	529	176
Nombre d'isolats (n=)	276	104	1629	680	216
<i>Escherichia coli</i> (%)	33	25	17	31	43
Autres entérobactéries (%)	12	10	7	14	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	2	4	3	7	5
Autres Anaérobies (%)	3		8	16	9
<i>Bacteroides fragilis</i> (%)	9	12	27	17	12
Entérocoques (%)	11	17	6	11	5
Streptocoques (%)	7	12	5	26	9

Figure 8 : évolution de la sensibilité d'*Escherichia coli* aux antibiotiques en 1996 et 207.

Données de l'ONERBA

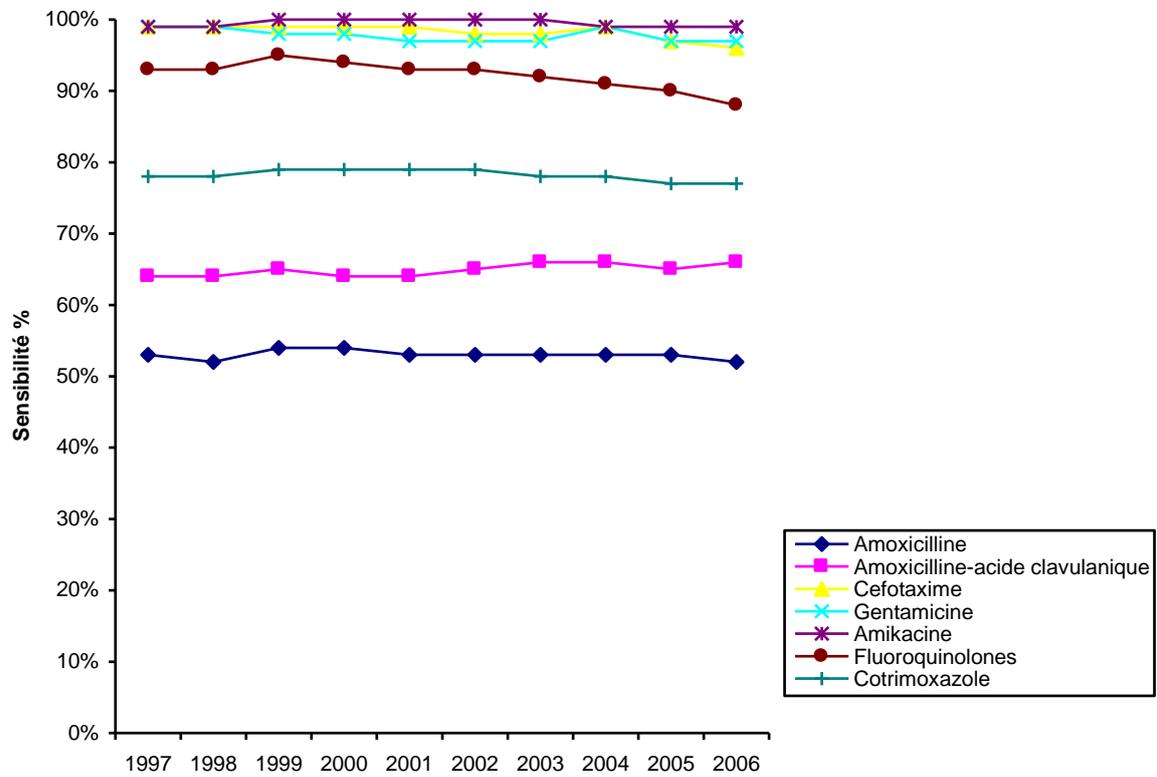


Tableau 8 : Sensibilité aux antibiotiques dans les infections urinaires communautaires en 2007. Disponibles sur le site de l'ONERBA (<http://www.onerba.org/fr/centre-doc/>).

% sensibilité	Global	Acide Nalidixique S	Ac. Nalidixique I/R
amoxicilline	56	62	24
amoxicilline-acide clavulanique	76	83	38
ceftriaxone	98	98	94
furadantine	96	98	79
fosfomycine	99	99	97

Figures 9 et 10 : Evolution du taux de résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique et à la clindamycine des anaérobies entre 1980 et 2008. D'après Duacai [18].

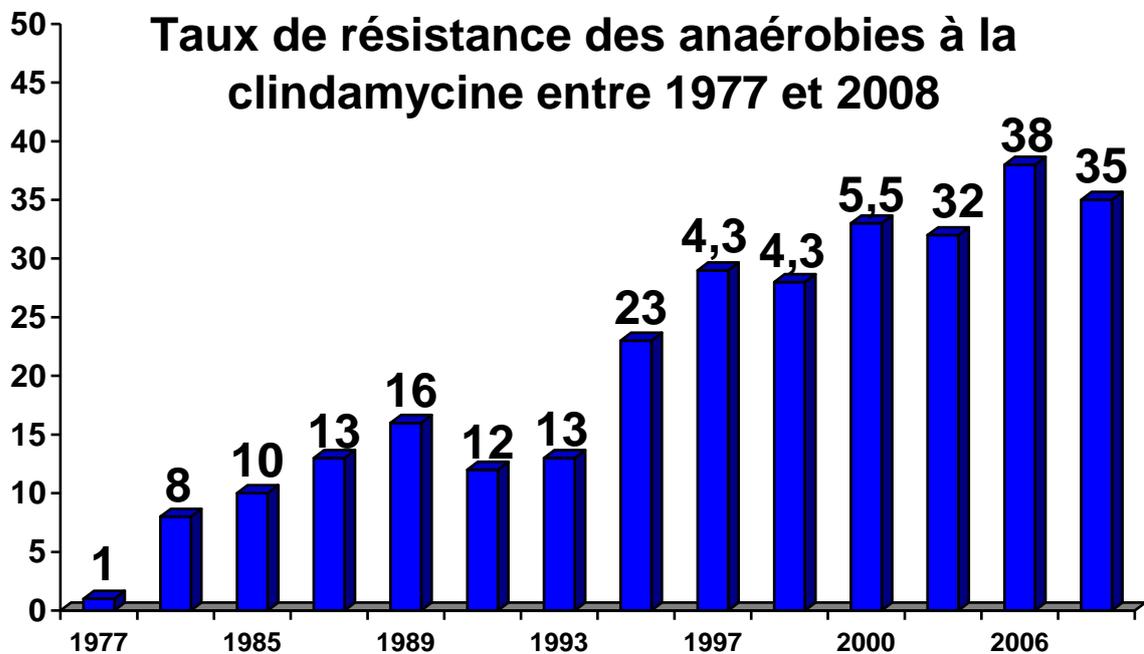
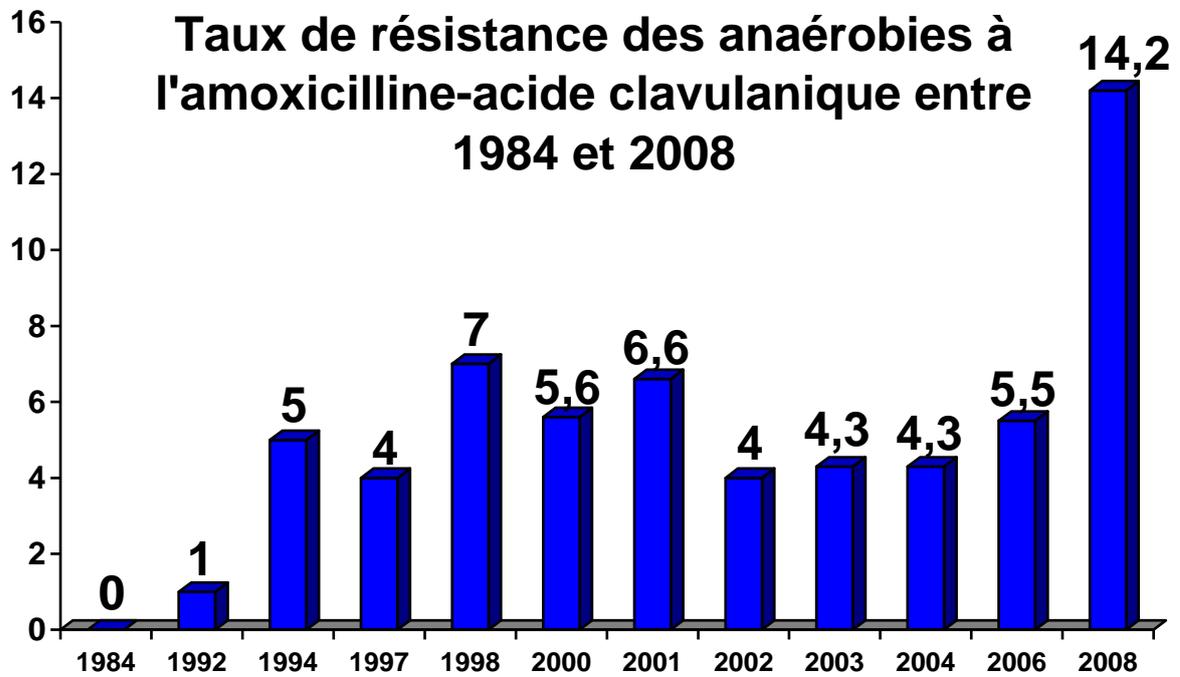


Figure 11 : d'après la méta-analyse de Falagas [22]. Efficacité d'une combinaison aminoside-clindamycine *versus* une monothérapie par bêta-lactamines dans les infections intra-abdominales

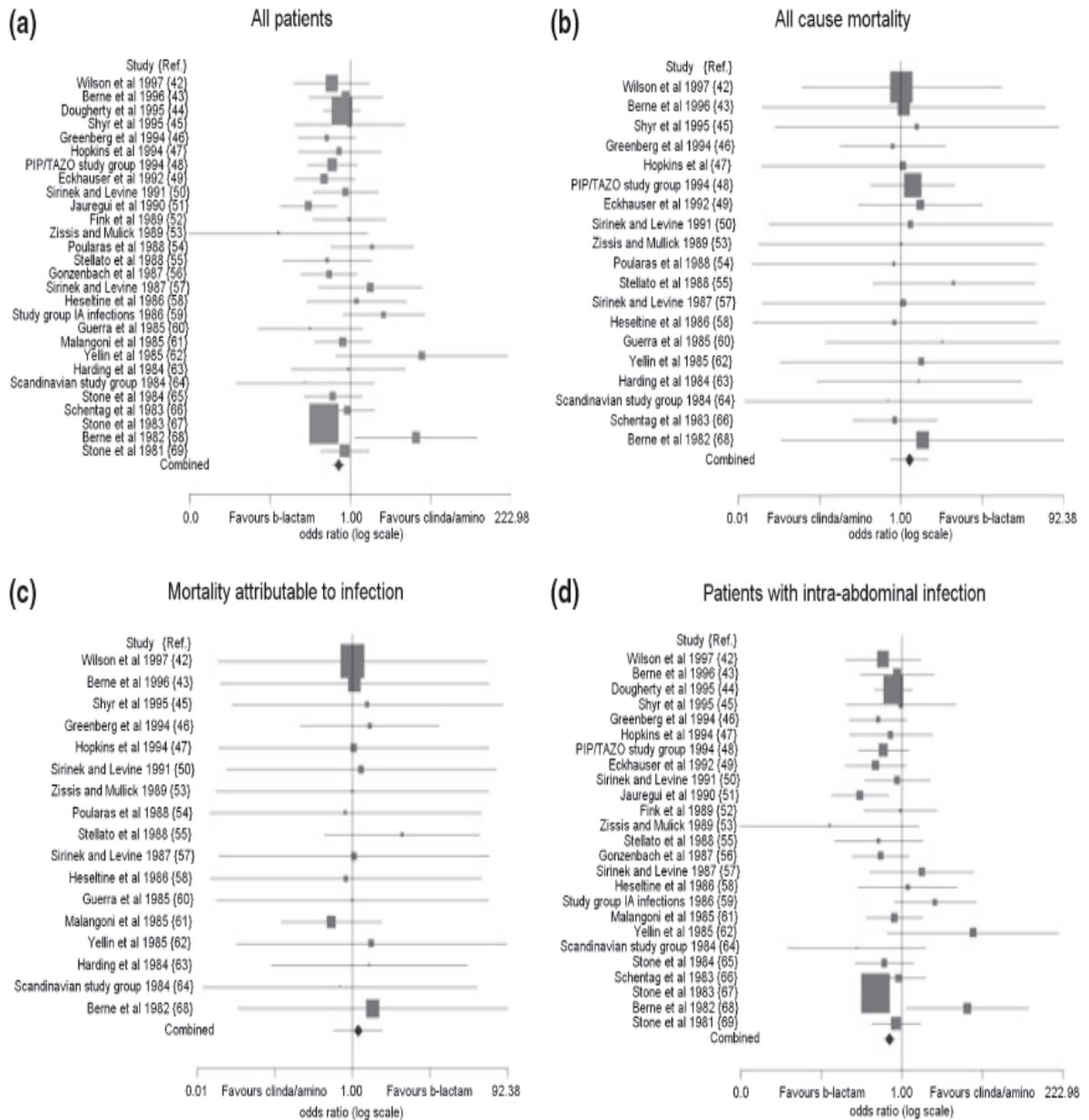


Figure 2. Odds ratios of treatment success, all cause mortality and attributable to infection mortality. (a) All patients. (b) All cause-mortality. (c) Attributable to infection mortality. (d) Patients only with intra-abdominal (other types of infection excluded). (Vertical line = 'no difference' point between the two regimens. Square = odds ratio; the size of each square denotes the proportion of information given by each trial. Diamond = pooled odds ratio for all RCTs. Horizontal lines = 95% CI).

Tableau 9 : Données démographiques entre péritonites communautaires et nosocomiales non post-opératoires, exprimées en nombre et pourcentage. D'après Montravers [9]

	Péritonites communautaires (n=761)	Péritonites nosocomiales non post- opératoires (n=247)	p
Sexe M/F	444/317	128/119	–
Age (années)	51 ± 21	66 ± 17	<0,001
Pathologie sous-jacente			
Pas de pathologies sous-jacente (%)	692 (91)	183 (74)	<0,001
Maladie cardiovasculaire ou respiratoire (NYHA IV) (%)	25 (3)	36 (15)	<0,001
Immunodépression (%)	36 (5)	27 (11)	<0,01
Admission en Réanimation (%)	168 (22)	69 (28)	<0,001
Score IGS II	24+/-14	34+/-15	–
Signes de gravité			
Défaillance hémodynamique (%)	168 (22)	69(28)	–
Défaillance respiratoire (%)	75 (10)	71 (29)	<0,001
Défaillance rénale (%)	48 (6)	38 (15)	<0,001
Amines vasoactives (%)	72 (10)	71 (29)	<0,001
Pas de signes de défaillance (%)	502 (66)	113 (46)	<0,001
≥ 2 défaillances (%)	91 (12)	62 (25)	<0,001

Tableau 10 : Caractéristiques microbiologiques des péritonites communautaires et nosocomiales non post-opératoires. D'après Montravers [9]

Type de Germes	Péritonites communautaires		Péritonites nosocomiales non post-opératoires	
	Total	Monomicrobiennes	Total	Monomicrobiennes
Aérobies	600	177	219	51
Bactéries Gram Positif	173	31	70	12
Streptococci	92	18	25	3
Enterococcus spp.	53	5	31	7
Bactéries Gram Négatif	427	146	149	39
<i>Escherichia coli</i>	282	117	86	28
<i>Klebsiella</i> spp.	27	3	17	4
<i>Enterobacter</i> spp.	24	8	12	4
Autres entérobactéries	34	6	15	1
Bacilles Gram Négatif non fermentants	29	3	11	–
Anaérobies	110	10	27	5
Bacilles Gram Positifs	26	1	7	–
<i>Clostridium</i> spp.	15	1	6	–
Bacilles Gram Négatifs	79	9	17	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	54	2	12	4
Fungi	29	9	16	5
Total	739	196	262	61

NOM : CINOTTI

PRENOM : Raphaël

Titre de Thèse :

Analyse microbiologique des péritonites secondaires de l'adulte au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes

Les péritonites sont des infections graves, mettant en jeu le pronostic vital et dont le traitement est médico-chirurgical. L'antibiothérapie doit être débutée dès la chirurgie et doit cibler les germes retrouvés dans le péritoine. Notre étude rétrospective en 2005 et 2006 a mis en évidence une majorité d'*Escherichia coli* dans les péritonites communautaires et les péritonites nosocomiales non postopératoires, dont la sensibilité à l'amoxicilline était moyenne mais la sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique était conservée. Cette sensibilité à l'amoxicilline-acide clavulanique est différente de celle constatée sur les souches d'*Escherichia coli* retrouvés dans les infections urinaires. Il existait une proportion importante de germes anaérobies avec une sensibilité conservée à l'amoxicilline-acide clavulanique et moyenne pour la clindamycine. L'amoxicilline-acide clavulanique pourrait être proposée à Nantes, comme antibiothérapie probabiliste pour les péritonites communautaires et nosocomiales non post-opératoires. Les *Escherichia coli* retrouvés dans les péritonites post-opératoires avaient une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Les bactéries multi-résistantes étaient plus souvent retrouvées, conformément aux séries de la littérature. Chez ces patients, une antibiothérapie à large spectre est impérative.

Mots-clés

Péritonites secondaires, adulte, microbiologie