

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 150

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Anesthésie-Réanimation chirurgicale

par

Julien CADIET
né le 23 octobre 1986

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2017

**Maîtrise de l'antibiothérapie dans les péritonites
communautaires au CHU de Nantes : 10 ans d'expérience**

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Romain DUMONT

Remerciements

Je remercie le Pr ASEHNOUNE d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je le remercie également pour son soutien tout au long de mon internat et surtout lors de la séniorisation...! Il m'a également initié au doppler trans-crânien lors de mes premières gardes dans « l'ancienne réa chir », je l'en remercie !

Je remercie le Dr DUMONT pour son soutien et son enthousiasme tout au long de ma thèse. Je sais que c'est un sujet qui lui tient à cœur, j'espère valoriser son travail du mieux que je peux. Je le remercie également pour toutes ses corrections (et il y en a eu...) et surtout sa disponibilité.

Je remercie le Pr ROZEC d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Je tiens également à le remercier pour son soutien et son « compagnonnage » durant mon internat. Il m'a encadré et soutenu lors de mon travail de Master 2. Je le remercie également de me faire confiance et me permettre de réaliser mon clinicat en réa et anesthésie CTCV.

Je remercie le Pr REIGNIER d'avoir accepté d'être membre de mon jury, de m'accueillir en tant qu'assistant dans son service pour l'année qui suit. Je le remercie également de m'avoir donné goût à la réanimation et pour ses nombreux conseils lorsque j'étais interne en réanimation à la Roche sur Yon (mon premier stage en réanimation !).

Je remercie le Pr MIRALLIE d'avoir accepté d'être membre de mon jury. J'ai apprécié travailler au bloc avec lui pour son professionnalisme et la bonne humeur qu'il dégage avec ses blagues ! D'ailleurs il m'a promis d'en faire une lors de ma présentation de thèse...!

Je tiens à remercier Mme Volteau, la statisticienne, qui travaille sur ce projet depuis 2005, qui a élaborer la base Access de recueil de donnée et qui a réalisé toutes les analyses statistiques de mon travail et des thèses précédentes.

Je remercie également la bactériologiste, le Dr Juvin, qui nous a fourni les bases de données du laboratoire de bactériologie.

Je remercie également les « thésards » précédents : le Dr Cinotti qui a créé la base de donnée (qui m'a fourni également en poussette, chaise haute... !), le Dr de la Bouralière et le Dr Carpentier pour leur travail de recueil et d'analyse consciencieux.

Je tiens à remercier toutes les personnes, professionnels de santé (médecins, infirmiers, aide soignants), patients qui m'ont soutenu, encouragés dans des moments difficiles, qui m'ont donné envie de toujours me surpasser et la force de continuer... Je ne peux pas tous les citer car cela remplirait une bonne partie de ma thèse mais je suis certain qu'ils se reconnaîtront !

Merci à mes collègues, ami(e)s « externes » avec qui j'étais sur les bancs de la fac : Audrey (la première que j'ai rencontré en P1 à Galien avec qui j'ai lié une amitié solide et je suis sûr durable), Popo la « fofolle », Laure et Pierrot (toujours très agréable de faire des soirées et sorties avec eux, surtout quand pierrot s'occupe de l'orga...!), Dora, Mathieu, Leslie, David, Charlotte, Didier, Solène, Tactac et Célia.

Merci à Yoan et Isa pour ces grosses soirées très tardives et festives durant l'externat et l'internat... Je me souviendrai longtemps de ce voyage aux Etats Unis et de la rencontre de Yoan avec « David »...! Bienvenu à leur petit Camille.

Merci à mes co-internes pour ces 6 magnifiques années, remplies de joies, fêtes, midi voire après midi billard et babyfoot pour les « nuls » ! Merci à Antoine avec qui j'apprécie travailler et délirer, quelqu'un doté d'une grande patience..., qui a su très bien s'entourer avec Julie, à Arnaud le « gros » avec qui j'ai fait tous mes stages de réanimation et pu assisté à ses transmissions matinales originales..., au « petit gros » et à sa jolie petite famille qui est en train de s'agrandir, à Camille, toujours présente quand il le faut et que j'adore faire « rougir » (hâte de connaître le nom de son petit ami secret...), Plouplou la « timide-organisée-végétarienne », à Vincent M au style

vestimentaire inimitable et Sophie son épouse, et à tous les autres : Maelle, Vincent, Rémi « le Don Juan », Max, Joumana « la grosse », Amélie...

Merci à Manon dit « la blonde », Elo, Seb dit « Dave » et Aurel dit « violette » pour les soirées, week end inoubliables (Nouvel an anticipés : confettis, bougies, Tokyo Train « Takayajaune »). Hâte d'en faire d'autres et de voir nos familles s'agrandir, il y a déjà Antoine et Louis, il ne manque plus qu'un mini Aurel blond...!

Merci aux copains, copines, témoins de toujours pour leur soutien inconditionnel, malgré les moments difficiles, notre amitié a tenu et c'est l'essentiel, nous resterons toujours très proche. Je les remercie également pour tous les bons moments qu'on a partagé ensemble (vacances sans alcool..., soirées softs...). Merci à Maxime le « Hobbit », Florianne l'épicière, Sami dit « le bat'chauve », Soso (avec et sans alcool...), Julie « la décideuse », Jeannot, Bouki « l'ortho-piniou », Carine, Anne-so et Mylène. Je suis heureux de voir le groupe s'agrandir avec Alice, Baptiste, Emilien, le mini Morin et qui sait bientôt une mini Florianne et Boukette... ☺

Je remercie particulièrement mon ami de toujours Yoyo, sur qui je peux toujours compter, avec qui j'ai grandi et passer de très beaux et bons moments. Il a su très bien s'entourer avec sa femme Barbara avec qui il a eu « deux » très beaux jumeaux. Je lui souhaite autant de réussite et de bonheur que moi dans son travail avec sa future salle de fitness et sa vie perso !

Je remercie également ma « Belle-mère » (obligatoire si je veux rester le « préféré » !) qui a un sens olfactif surdéveloppé et qui a mis au monde une fille magnifique... Merci aussi à mon « Bof » (« le compétiteur » et « magnifique plongeur »), Aline (la deuxième « blonde » que je connaisse !) pour leur soutien, encouragements et les soirées sans alcool chez la mamie d'Aline... Je les remercie également de m'avoir choisi comme parrain pour Ilana et je les félicite pour leur deux adorables petits bouts de chou : Ilana et Liam. Merci également aux tontons, tatas et cousins d'Amandine ainsi que ses grands parents pour leur gentillesse et leur accueil chaleureux dans leur famille. Je remercie tout particulièrement la « petite » mamie Jeanine et la tatate Françoise pour leur soutien et leur gentillesse.

Comment ne pas remercier mes parents, sans qui je ne serai pas là ! Ma maman qui m'a poussé à poursuivre mes études quand je voulais devenir maçon avec mon papa !!! Des parents bien sûr uniques et de supers grands parents pour notre Louis. Je tiens à vous dire que je vous aime, étant d'autant plus votre fils préféré...!

Merci à mes sœurs, Sandrine et Audrey pour leur soutien, leur présence, même si je n'ai pas été le meilleur grand frère... Je vous aime également.

Merci au reste de ma famille : tonton Michel, tata Patricia, tata Christine, mes cousins et cousines : Aurélie et Romain (et Mattéo), Benoît et Mandy, Laëticia et Lulu pour leur soutien et leur présence à mes côtés. Merci également à mes grands parents Gilbert et Francette et ma mamie Marie pour leur gentillesse et l'accueil qu'ils ont fait à Amandine et à leur arrière petit fils...

Mes derniers remerciements et les plus sincères vont à mon épouse, Amandine, pour tout le bonheur qu'elle m'a apporté depuis 15 ans de vie commune, qu'elle m'apporte et qu'elle m'apportera... J'ai hâte de vieillir à ses côtés et de passer de bons moments avec elle et nos enfants (que 2... !). Elle a été d'un soutien inconditionnel et très motrice pour l'écriture de cette thèse. Je la remercie également pour la mise au monde de notre petit bout de chou Louis (le plus beau des bébés bien sûr...) qui nous comble encore plus de bonheur, de joie au quotidien. JE VOUS AIME MES AMOURS, MES TRESORS...

Table des matières

Lexique	6
Liste des tableaux, graphiques et figures	7
Introduction	8
Matériel et méthode	11
Population étudiée.....	12
Design de l'étude	13
Historique de l'étude	14
Définitions	14
Données recueillies	15
Objectifs.....	17
Objectif principal	17
Critère de jugement principal.....	17
Objectifs secondaires	17
Analyses statistiques	18
Résultats	19
Caractéristiques de la population	20
Techniques chirurgicales.....	23
Antibiothérapie.....	23
Durée d'antibiothérapie.....	25
Efficacité de l'antibiothérapie	27
Durée de séjour hospitalier et mortalité	29
Ecologie bactérienne.....	31
Germes identifiés	31
Résistances bactériennes	32
Augmentin® et E. Coli résistant (E. Coli-R).....	34
Utilisation du CRO type.....	35
Discussion.....	38
Conclusion	45
Bibliographie	47
Annexes	55
Résumé	64

Lexique

AAC : Amoxicilline-Acide Clavulanique : Augmentin®
BLSE : Bêta Lactamase à Spectre Etendu
BMR : Bactérie Multi-Résistante
C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
Clinda : Clindamycine : Dalacine®
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
CRO : Compte Rendu Opérateur
E. Coli : Escherichia Coli
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IMC : Indice de Masse Corporelle
ONERBA : l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne
aux Antibiotiques
PCT : Procalcitonine
R : Résistant
S : Sensible
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Liste des tableaux, graphiques et figures

Graphiques

Graphique 1 : Proportion de patients (en %) traités pour une péritonite communautaire au CHU de Nantes, en fonction du type d'antibiothérapie reçue

Graphique 2 : Médiane (en jours) de durée d'antibiothérapie en fonction du type de péritonite communautaire

Graphique 3 : Durée de séjour hospitalier (en jours) en fonction du type de péritonite

Graphique 4 : Germes identifiés (en %) dans tous les types de péritonites communautaires

Graphique 5 : Evolution de la sensibilité d'E. Coli

Graphique 6 : Mortalité (%) dans les péritonites communautaires selon les études

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Tableau 2 : site de la péritonite pour la sous population de péritonites localisées

Tableau 3 : type d'antibiothérapie dans tous les types de péritonites.

Tableau 4 : Durée d'antibiothérapie dans les péritonites communautaires

Tableau 5 : Comparaison du traitement antibiotique entre les groupes contrôle et interventionnel en terme d'adaptation au protocole locale et d'efficacité

Tableau 6 : Comparaison des patients du groupe interventionnel en fonction de l'adaptation secondaire ou non de l'antibiothérapie si le traitement initial était inefficace.

Tableau 7 : Durée d'hospitalisation (en jours) dans les péritonites communautaires

Tableau 8 : Sensibilité aux antibiotiques des E. Coli identifiés dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes.

Tableau 9 : Sensibilité aux antibiotiques des Anaérobies identifiés dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes. (Clinda = Clindamycine)

Tableau 10 : Comparaison des patients traités par Augmentin® pour une péritonite localisée à E. Coli en fonction de la sensibilité à l'Augmentin®

Tableau 11 : Comparaison des patients, du groupe interventionnel, en fonction de l'utilisation ou non du CRO, pour chaque type de péritonites.

Figures

Figure 1 : Chronologie de mise place des différents protocoles, études au cours des 10 dernières années dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes.

Figure 2 : Flow Chart

INTRODUCTION

Le bon usage des antibiotiques est un enjeu majeur de santé publique : il fait l'objet d'un plan national d'alerte depuis 2011 par le Ministère de la Santé (1). Ce plan préconise un certain nombre d'actions, dont la surveillance de leur prescription et la mise en place de mesures d'évaluation des bonnes pratiques.

Ainsi depuis 2005, nous nous intéressons à la prise en charge antibiotique des péritonites communautaires au sein du CHU de Nantes, une des urgences digestives les plus fréquentes, et deuxième cause d'admission en réanimation pour sepsis (2) (3). Dans la plupart des cas, la péritonite est secondaire à une infection intra abdominale, nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale urgente. On distingue les péritonites primaires ou primitives, secondaires (communautaires et nosocomiales) et tertiaires (Annexe 1) (4). Les péritonites secondaires sont dues à une perforation d'un organe creux abdominal dont les étiologies les plus fréquentes sont les perforations gastroduodénales, les infections à point de départ biliaire, les péritonites appendiculaires et coliques. Elles relèvent d'un traitement précoce et conjoint médico-chirurgical (5). Si le traitement de cette infection sévère est essentiellement chirurgical, de nombreuses études ont démontré qu'une antibiothérapie inadaptée était associée à une augmentation du taux d'échec thérapeutique, de durée de séjour hospitalier, de complications post-opératoires, de ré-hospitalisations et de décès (6) (7) (8) (9) (10). Elle conduit à une augmentation de la durée de l'antibiothérapie et du coût de l'hospitalisation (11). Une antibiothérapie trop large ou inutile peut être liée à une augmentation de la morbidité (12), et peut être responsable de l'émergence de bactéries multi-résistantes (13).

Le traitement optimal de nos patients, nécessite une connaissance précise de l'écologie bactérienne locale, des protocoles de soins standardisés, adaptés et diffusés de manière efficace à l'ensemble des personnes impliquées. Le recensement des péritonites communautaires réalisé depuis 2005 au CHU de Nantes a permis d'identifier les germes en cause et leur sensibilité bactérienne. Des protocoles d'antibiothérapie ont été élaborés et choisis de manière collégiale (chirurgiens, anesthésistes et infectiologues) puis diffusés à l'ensemble des intervenants.

Malgré les différentes recommandations françaises et internationales (14) (15) limitant les durées de prescription d'antibiotiques, ces dernières restent prolongées dans le traitement des infections intra-abdominales (16) (17) (18).

Afin d'optimiser la durée d'antibiothérapie, ainsi que l'observance aux protocoles préétablis, conformément aux récentes recommandations formalisées d'experts (RFE) de la SFAR en 2014 (14), un compte rendu opératoire (CRO) type automatisé et systématisé, précisant la durée d'antibiothérapie, a été rédigé (Annexe 3). Il a été élaboré de façon conjointe avec l'équipe de chirurgie viscérale et mis à disposition à compter de janvier 2014. Il a été diffusé via des réunions et des staffs réguliers avec présentation du suivi des résultats. Nous avons décidé d'évaluer l'efficacité de ce protocole, en le comparant à la cohorte de péritonites communautaires constituée de 2011 à 2013. L'objectif principal était l'analyse de la durée d'antibiothérapie, avec une évaluation secondaire de l'écologie bactérienne et de la morbi-mortalité.

MATERIEL ET METHODE

Population étudiée

Tous les patients majeurs, hospitalisés au CHU de Nantes entre janvier 2011 et mai 2016, et pris en charge au bloc opératoire pour le traitement d'une péritonite communautaire ont été inclus.

Les mineurs (âge < 18 ans), les péritonites nosocomiales, d'origines biliaires, les abcès traités par voie radiologique ou chirurgicale, les pancréatites avec coulées de nécrose, les affections d'origine gynécologique ou urinaire étaient exclus.

Afin d'obtenir un recueil exhaustif, nous avons récupéré auprès du laboratoire de bactériologie la liste de tous les prélèvements intitulés « prélèvement péritonéal », « prélèvement intra-abdominal », « abcès intra-péritonéal », « collection profonde », « perforation de viscère » ou « écoulement profond ». Pour chaque prélèvement, le dossier informatique du patient correspondant était étudié sur la base de données locale informatique (Clinicom®) où figurent les comptes rendus d'hospitalisation et d'opération de tous les patients de l'hôpital. Les dossiers papiers des patients inclus étaient demandés aux archives pour compléter le recueil de données. Pour que ce dernier soit complet, les données per opératoires chirurgicales et anesthésiques étaient recueillies sur le logiciel d'anesthésie (Pégase®).

Les patients ont été inclus de janvier 2011 à juin 2013 pour l'inclusion avant la mise en place du CRO type (groupe contrôle) et de mai 2014 à mai 2016 pour l'inclusion après (groupe interventionnel). Des périodes sans inclusion, de 6 mois avant et 4 mois après janvier 2014 (date de mise en place du CRO type), ont été respectées afin de permettre sa diffusion et l'assimilation de ce dernier auprès des différents médecins utilisateurs.

Cette étude et le recueil de données ont été approuvés par le comité d'éthique du CHU de Nantes.

Design de l'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective, monocentrique, de type avant/après. Cette étude observationnelle avait pour but d'évaluer l'impact de la mise en place d'un CRO type, informatisé, standardisé et systématisé pour la prescription d'antibiotiques en fonction du type de péritonite et de sa localisation mais également en fonction des allergies, des comorbidités et de la gravité initiale du patient (Annexe 3). Le CRO a été rédigé de façon conjointe entre anesthésistes et chirurgiens, rattaché au dossier papier et informatique (Clinicom®) du patient puis mis à disposition à compter de Janvier 2014.

Le protocole d'antibiothérapie utilisé a été validé en 2009 par la commission des anti-infectieux, mis à jour et revalidé en décembre 2012 suite à son évaluation lors du travail de thèse de médecine du Dr Carpentier (2011-2013). Il consistait en une antibiothérapie initiale probabiliste par de l'Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) à une posologie adaptée au poids, associée à une dose d'aminoside péri-opératoire du fait de l'émergence croissante d'E. Coli résistants à l'Augmentin® mais restants sensibles aux aminosides (19). Ce protocole permettait une adaptation de l'antibiothérapie en fonction du poids du patient, de ses allergies, de ses comorbidités, de la présence d'éventuels facteurs de risque de résistance bactérienne, de la gravité initiale (Annexe 2). Il a été présenté lors de plusieurs réunions de service, diffusé sous format électronique (mails), papier (fiches plastifiées distribuées à tous les internes lors de leur début de stage) et affiché dans les salles d'interventions chirurgicales. Cette large diffusion a permis de communiquer auprès de tous les intervenants impliqués dans la prise en charge de ces patients. La durée d'antibiothérapie en fonction du type de péritonite y était également détaillée :

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

- **7 jours** (10 jours maximum) en cas de péritonite stercorale généralisée vue tardivement (>6h) quelle que soit sa localisation

Historique de l'étude

Ce projet a été articulé en plusieurs étapes. La première a permis, entre 2005 et 2008, de recenser les différents micro-organismes retrouvés dans les péritonites secondaires de l'adulte au CHU de Nantes (432 patients), ainsi que leur sensibilité aux antibiotiques afin d'aider les praticiens dans leur choix d'antibiothérapie initiale (thèses d'exercice du Dr Cinotti et Dr de la Bouralière, non publiées). En 2009, à la suite de l'analyse de ces résultats et conformément aux recommandations françaises et internationales (20) (21), un protocole d'antibiothérapie a été mis en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. Ce protocole a été évalué (Dr Carpentier, thèse d'exercice non publiée) (Annexe 2), entre 2011 et 2013, dans une cohorte prospective de péritonites communautaires (205 patients), ce qui a permis de montrer une observance de la prescription en première intention de l'Augmentin® (AAC) à la place des céphalosporines de 3^{ème} génération. Cependant, la durée d'antibiothérapie était encore largement au-dessus des objectifs annoncés : moins de 6% des péritonites localisées avaient une antibiothérapie de 48h et seulement 10% des péritonites généralisées étaient traitées moins de 5 jours. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet de présentation lors de réunions de service et de staffs médico-chirurgicaux.

Définitions

Une péritonite secondaire était définie comme étant une perte d'intégrité du tube digestif conduisant à une contamination de l'espace péritonéal (22).

Elles comprennent, les péritonites communautaires, survenant à l'extérieur de l'hôpital ou durant les 48 premières heures d'une hospitalisation, et les péritonites nosocomiales, soit post-opératoires, soit survenant après 48 heures d'hospitalisation (23) (24).

Une péritonite localisée correspondait à l'atteinte septique d'un seul quadrant péritonéal, de façon contiguë à la perte d'intégrité du tube digestif (5).

Données recueillies

Les différentes données ont été recueillies, de façon anonyme, sur une base de données Access® protégée et d'utilisation uniquement intra hospitalière.

Pour chaque dossier, les données suivantes étaient recueillies :

- Caractéristiques démographiques :

L'âge, le sexe, le BMI, les allergies aux antibiotiques et le risque d'endocardite infectieuse tel que défini par les recommandations de la SFAR (25).

- Facteurs de risque d'immunodépression :

Un antécédent de diabète, une corticothérapie au long cours, un cancer, une hémopathie ou un traitement immunosuppresseur.

- Facteurs de risque de résistance bactérienne :

Une antibiothérapie ou une hospitalisation dans les 3 mois précédents, une institutionnalisation au long cours.

- Les critères de gravité :

Le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (Annexe 4) le jour de l'intervention, la nécessité d'une hospitalisation en réanimation et la présence d'une bactériémie étaient recherchés.

- Les caractéristiques de la péritonite :

Le type de péritonite était précisé : péritonite localisée, péritonite généralisée opérée rapidement, péritonite stercorale ou vue tardivement quelle que soit sa localisation. La localisation sus ou sous mésocolique ainsi que le site étaient détaillés : biliaire, gastroduodéal, grêlique, appendiculaire ou colorectal.

- Les caractéristiques de la prise en charge :

Le geste chirurgical effectué, le délai de prise en charge chirurgicale, l'antibiothérapie probabiliste administrée et son délai de mise en place, ainsi que l'administration d'un traitement antifongique étaient détaillés. La dose journalière, adaptée au poids, d'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) était répertoriée si cette antibiothérapie était prescrite. Nous relevions également l'efficacité de l'antibiothérapie initiale en fonction des données de l'antibiogramme et le cas échéant la date de changement d'antibiotique s'il y a eu une adaptation.

Une adaptation par défaut était définie comme une réduction du spectre trop importante, c'est à dire ne couvrant pas les bactéries retrouvées sur l'antibiogramme. Une adaptation par excès était définie comme un élargissement du spectre trop important pour des bactéries sensibles à l'antibiothérapie initiale.

La durée totale d'antibiothérapie était recueillie dans les dossiers et également sur les ordonnances de sortie.

- L'évolution :

La survenue d'une infection du site opératoire, ayant nécessité une reprise chirurgicale ou radiologique était relevée ainsi que la durée d'hospitalisation, et la mortalité.

- Les caractéristiques microbiologiques :

Les analyses bactériologiques des prélèvements per opératoires précisait le nombre de bactéries retrouvées en culture, leur genre ainsi que leur sensibilité aux principaux antibiotiques habituellement utilisés. Les entérobactéries étaient divisées en quatre groupes selon leur profil de résistance naturelle aux antibiotiques (Annexe 5). Les bactéries résistantes telles que des Bactéries Multi-Résistantes (BMR) et Entérobactéries Bêta Lactamase à Spectre Etendu (BLSE) étaient recensées. La présence de *Candida spp.* était également recherchée et répertoriée en fonction de l'espèce identifiée (Albicans, Glabrata...).

Objectifs

Objectif principal

Evaluation de l'impact d'un compte rendu opératoire standardisé sur la prescription d'antibiotiques au CHU de Nantes dans la prise en charge des péritonites communautaires.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la durée moyenne, en jour, d'antibiothérapie.

Objectifs secondaires

Nous avons également évalué le retentissement sur l'écologie bactérienne, en termes d'espèce identifiée et de sensibilité bactérienne. D'autres paramètres ont également été recensés et analysés tels que : la mortalité, le type d'antibiotiques utilisés, leur délai d'initiation et leur efficacité, la durée moyenne de séjour des patients, les techniques chirurgicales utilisées et la nécessité de reprise chirurgicale.

Les différentes analyses ont été réalisées pour tous types de péritonites communautaires puis pour chaque sous-groupe (localisée, généralisée et stercorale) en comparant le « groupe contrôle » au « groupe interventionnel ».

Nous avons par ailleurs réalisé une analyse descriptive de notre cohorte de péritonites communautaires pour tous les patients inclus de 2005 à 2016, afin d'évaluer l'évolution des résistances bactériennes, de l'antibiothérapie prescrite et sa durée en fonction du temps pour tous les types de péritonites communautaires et les péritonites localisées (Figure 1).

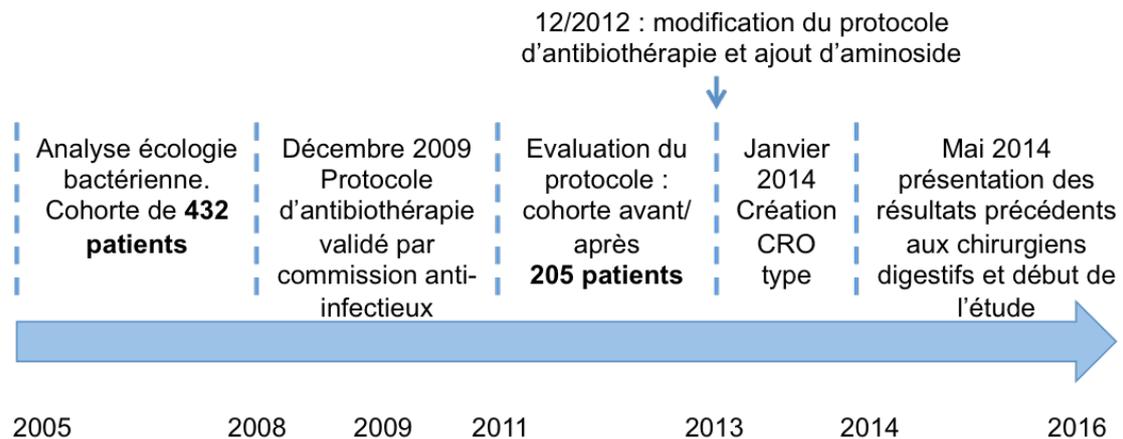


Figure 1 : Chronologie de mise place des différents protocoles, études au cours des 10 dernières années dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes.

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble des variables. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écarts-type ou médiane. L'étude des liens entre les variables qualitatives et quantitatives était effectuée à partir des tests de Student et de Wilcoxon. L'étude des liaisons entre variables qualitatives a été réalisée à partir du test du Chi-2 et de Fisher. Le risque de première espèce était fixé à 5%. L'ensemble des analyses était effectué sous le logiciel SAS v.9.1.3.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Au total, 4076 prélèvements ont été recensés à partir des prélèvements péritonéaux per opératoires envoyés au laboratoire de bactériologie. Il y en a eu 2232 de recueillis avant la mise en place du CRO standardisé, de janvier 2011 à Juin 2013, et 1844 examinés de mai 2014 à mai 2016. Finalement, après respect des critères d'inclusion et d'exclusion, 205 patients ont été inclus avant la mise en place du CRO type, correspondant au groupe « contrôle » et 231 après, correspondant au groupe « interventionnel » (Figure 2).

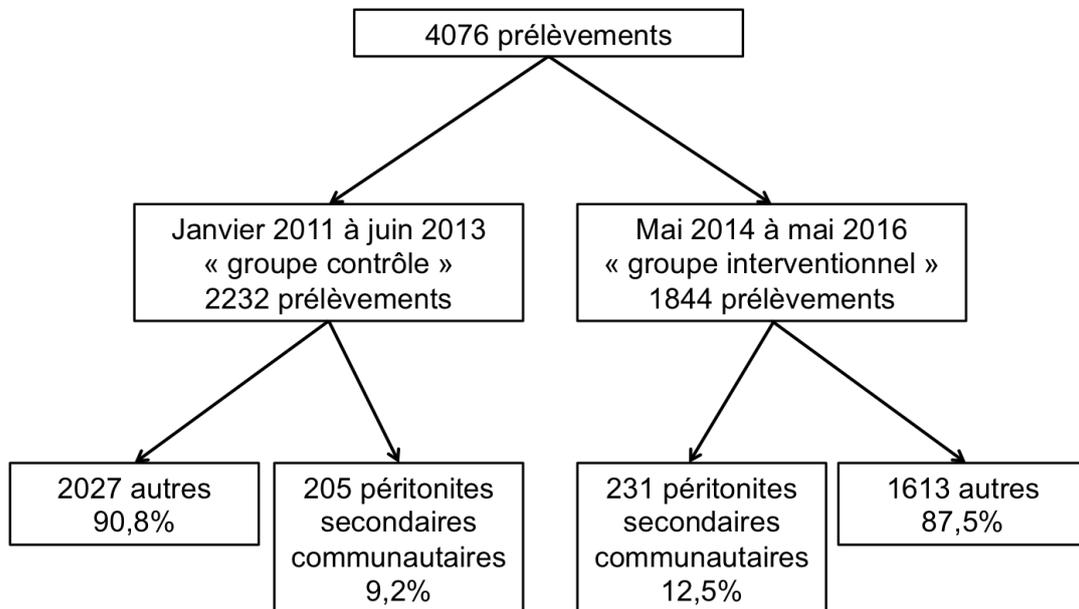


Figure 2 : Flow Chart

Les deux groupes de patients étaient comparables hormis l'âge : les patients étaient plus jeunes dans le groupe interventionnel avec une médiane à 41 ans vs 48 ans ($p < 0,0096$). Les patients avaient un score de gravité (SOFA) faible avec une médiane à 0. Quant au site de la péritonite, il semblait avoir plus de péritonites appendiculaires dans le groupe interventionnel (70% vs 57%). Pour la moitié des patients des deux groupes, il s'agissait de péritonites localisées (tableau 1).

		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
Age	N	205	231	436	0.0096
	Min-Max	[18.05;92.70]	[17.84;91.47]	[17.84;92.70]	
	Moyenne	49.35	44.31	46.68	
	Ecart-type	20.21	20.17	20.32	
	Médiane	48.38	41.05	44.73	
	Q1-Q3	[32.75;63.89]	[26.21;59.44]	[28.85;61.45]	
Allergie connue aux antibiotiques	Données manquantes	2	0	2	0.3504
	Non	191 (94.09%)	212 (91.77%)	403 (92.86%)	
	Aux bêlactamines	12 (5.91%)	19 (8.23%)	31 (7.14%)	
Antibiothérapie antérieure	Données manquantes	1	0	1	0.7758
	Oui	10 (4.90%)	10 (4.33%)	20 (4.60%)	
	Non	194 (95.10%)	221 (95.67%)	415 (95.40%)	
Immunodépression	Données manquantes	1	0	1	0.6481
	Oui	32 (15.69%)	40 (17.32%)	72 (16.55%)	
	Non	172 (84.31%)	191 (82.68%)	363 (83.45%)	
Score SOFA	N	122	231	353	0.2606
	Min-Max	[0.00;12.00]	[0.00;14.00]	[0.00;14.00]	
	Moyenne	0.95	0.96	0.96	
	Ecart-type	2.16	2.16	2.16	
	Médiane	0.00	0.00	0.00	
	Q1-Q3	[0.00;1.00]	[0.00;1.00]	[0.00;1.00]	
Sexe	Femme	85 (41.46%)	90 (38.96%)	175 (40.14%)	0.5947
	Homme	120 (58.54%)	141 (61.04%)	261 (59.86%)	
Site de la péritonite	Appendiculaire	117 (57.07%)	162 (70.13%)	279 (63.99%)	/
	Colique	47 (22.93%)	28 (12.12%)	75 (17.20%)	
	Gastroduodénale	21 (10.24%)	21 (9.09%)	42 (9.63%)	
	Grêle	13 (6.34%)	20 (8.66%)	33 (7.57%)	
	Site indéterminé	2 (0.98%)	0 (0.00%)	2 (0.46%)	

		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
Type de péritonite	Plaies pénétrantes abdominales avec ouverture du tube digestif opérées dans les 12heures	4 (1.95%)	5 (2.16%)	9 (2.06%)	0.3919
	Péritonite généralisée opérée rapidement	72 (35.12%)	98 (42.42%)	170 (38.99%)	
	Péritonite généralisée stercorale ou vue tardivement quelle que soit sa localisation	24 (11.71%)	20 (8.66%)	44 (10.09%)	
	Péritonite localisée, ulcère gastrique ou duodénal perforé	105 (51.22%)	108 (46.75%)	213 (48.85%)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Si l'on s'intéresse aux types de péritonites localisées, il s'agit principalement de péritonites appendiculaires (Tableau 2).

		Contrôle N=105	Interventionnel N=108	Total N=213
Site de la péritonite	Appendiculaire	85 (80.95%)	102 (94.44%)	187 (87.79%)
	Biliaire	1 (0.95%)	0 (0.00%)	1 (0.47%)
	Colique	6 (5.71%)	1 (0.93%)	7 (3.29%)
	Gastroduodénale	9 (8.57%)	4 (3.70%)	13 (6.10%)
	Grêle	4 (3.81%)	1 (0.93%)	5 (2.35%)

Tableau 2 : site de la péritonite pour la sous population de péritonites localisées

Techniques chirurgicales

La prise en charge chirurgicale s'est réalisée sous coelioscopie pour 72% des patients du groupe interventionnelle et 52% pour le groupe contrôle, quel que soit le type de péritonite. Concernant les péritonites localisées, la coelioscopie était la technique principalement utilisée chez 93% des patients du groupe interventionnel et 72% du groupe contrôle. Dans les deux groupes, le délai médian entre la date d'hospitalisation et l'intervention chirurgicale était de zéro jour. Le taux de reprises globales était de 10% pour le groupe interventionnel dont 6% dans les péritonites localisées. Ces reprises consistaient en un drainage radiologique et non chirurgical.

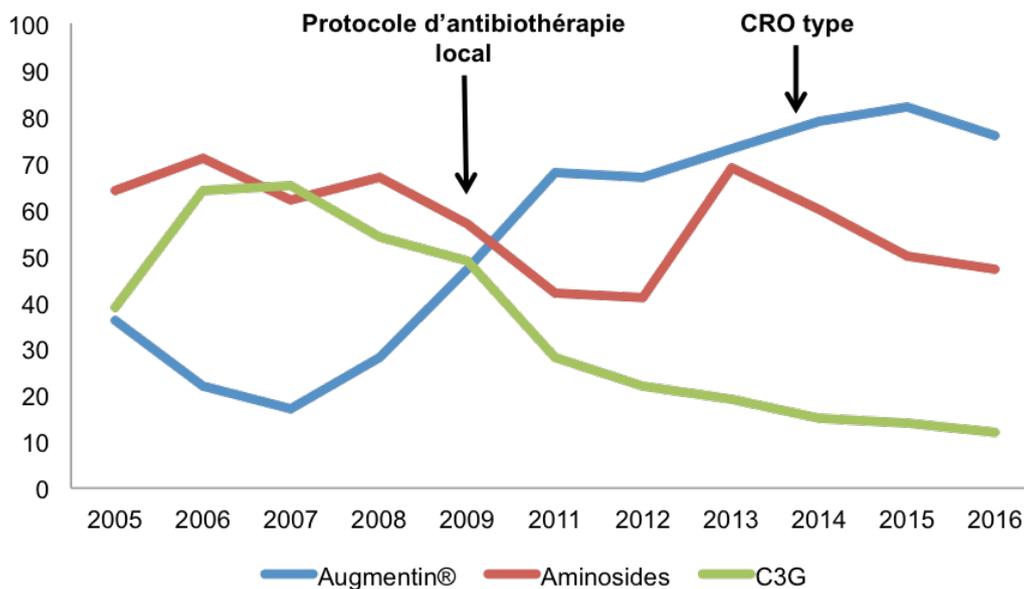
Antibiothérapie

L'Augmentin® (AAC) était l'antibiotique prescrit chez 69% des patients du groupe contrôle et 79% du groupe interventionnel avec une augmentation significative de 10% depuis mai 2014 ($p=0,0117$). Parallèlement à cette augmentation de prescription d'AAC, les prescriptions en première intention de l'association Rocéphine®-Flagyl® ont diminué de façon significative de 10% entre les groupes ($p=0,0095$). Une injection d'aminoside a été réalisée chez près de la moitié des patients de chaque groupe (Tableau 3). Si l'on s'intéresse au sous-groupe de péritonites localisées, l'AAC était prescrit chez 88% des patients du groupe interventionnel et 76% pour le groupe contrôle ($p=0,0259$).

Ce changement de prescription, en faveur de l'AAC par rapport aux autres antibiotiques, a débuté à partir de la mise en place du protocole d'antibiothérapie local en 2009, ce qui a permis de diminuer de façon concomitante l'administration de Céphalosporines de 3^{ème} génération. Cependant, l'administration d'aminosides est restée stable au cours du temps (Graphique 1). Ces données sont vérifiées quel que soit le type de péritonites, avec une proportion plus importante (66%) de patients bénéficiant d'une injection d'aminosides en per opératoire d'une péritonite généralisée.

		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
AUGMENTIN	Données manquantes	1	0	1	0.0117
	Oui	140 (68.63%)	183 (79.22%)	323 (74.25%)	
	Non	64 (31.37%)	48 (20.78%)	112 (25.75%)	
AMINOSIDE	Oui	99 (48.29%)	122 (52.81%)	221 (50.69%)	0.3460
	Non	106 (51.71%)	109 (47.19%)	215 (49.31%)	
FLAGYL	Données manquantes	3	0	3	0.3382
	Oui	6 (2.97%)	11 (4.76%)	17 (3.93%)	
	Non	196 (97.03%)	220 (95.24%)	416 (96.07%)	
FLUOROQUINOLONES	Données manquantes	3	0	3	1.0000
	Oui	4 (1.98%)	5 (2.16%)	9 (2.08%)	
	Non	198 (98.02%)	226 (97.84%)	424 (97.92%)	
INVANZ ou TIENAM	Données manquantes	3	0	3	0.2171
	Oui	2 (0.99%)	0 (0.00%)	2 (0.46%)	
	Non	200 (99.01%)	231 (100.0%)	431 (99.54%)	
ROCEPHINE + FLAGYL	Données manquantes	2	1	3	0.0095
	Oui	49 (24.14%)	33 (14.35%)	82 (18.94%)	
	Non	154 (75.86%)	197 (85.65%)	351 (81.06%)	
TAZOCILLINE ou CLAVENTIN	Données manquantes	3	0	3	0.1460
	Oui	5 (2.48%)	12 (5.19%)	17 (3.93%)	
	Non	197 (97.52%)	219 (94.81%)	416 (96.07%)	

Tableau 3 : type d'antibiothérapie dans tous les types de péritonites.



Graphique 1 : Proportion de patients (en %) traités pour une péritonite communautaire au CHU de Nantes, ayant reçu de l'Augmentin® (trait bleu), des Aminocyclitol (trait rouge) ou des Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) (trait vert).

Durée d'antibiothérapie

Nous avons observé une diminution significative de la durée d'administration d'antibiotiques dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle quel que soit le type de péritonites. La durée médiane d'antibiothérapie globale a été de 6 vs 8 jours ($p < 0,0001$) respectivement pour le groupe interventionnel et le groupe contrôle. Elle était également diminuée de façon significative, dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle, de 7 à 3 jours dans les péritonites localisées ($p < 0,0001$), de 9 à 7 jours ($p < 0,0001$) pour les généralisées et de 10 à 8 jours pour les péritonites stercorales mais non significatif ($p = 0,40$) (Tableau 4). Le nombre de jours d'administration d'antibiotiques était en diminution constante depuis l'application du protocole d'antibiothérapie locale et surtout depuis l'utilisation du CRO type, notamment dans les péritonites localisées dont la durée a été divisé par deux en 10 ans (médiane de 6 jours en 2005 vs 3 jours en 2016) (Graphique 2).

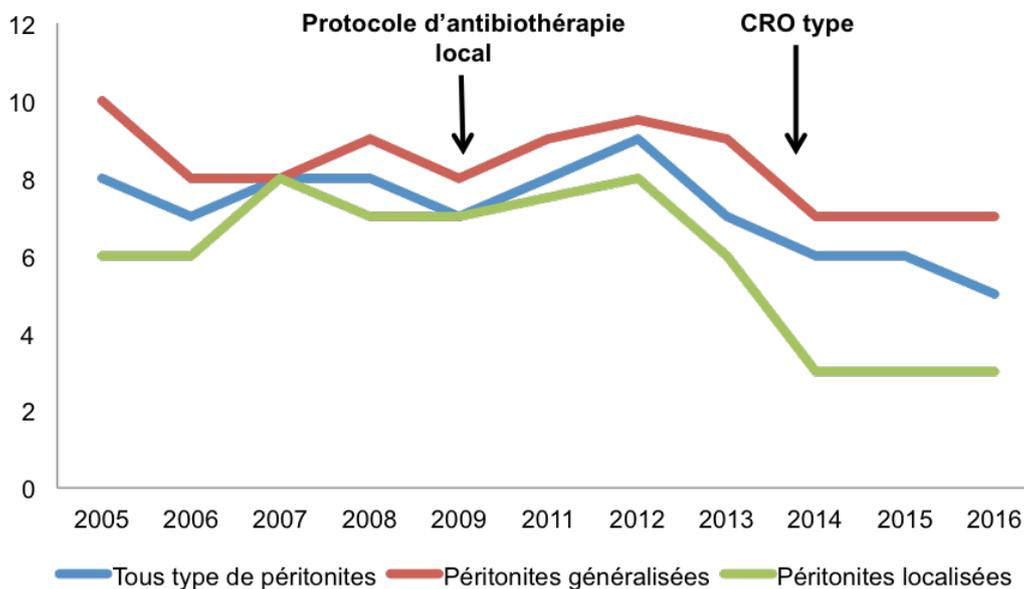
Tous types de péritonites		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
Durée antibiotiques	N	203	231	434	<0.0001
	Min-Max	[1.00;37.00]	[2.00;36.00]	[1.00;37.00]	
	Moyenne	9.27	6.48	7.79	
	Ecart-type	5.58	4.98	5.44	
	Médiane	8.00	6.00	7.00	
	Q1-Q3	[6.00;11.00]	[3.00;7.00]	[4.00;9.00]	

Péritonites localisées		Contrôle N=109	Interventionnel N=113	Total N=222	p-value
Durée antibiotiques	N	108	113	221	<0.0001
	Min-Max	[1.00;22.00]	[2.00;36.00]	[1.00;36.00]	
	Moyenne	7.73	4.34	6.00	
	Ecart-type	4.18	4.02	4.43	
	Médiane	7.00	3.00	4.00	
	Q1-Q3	[5.00;9.50]	[3.00;4.00]	[3.00;8.00]	

Péritonites généralisées		Contrôle N=72	Interventionnel N=98	Total N=170	p-value
Durée antibiotiques	N	71	98	169	<0.0001
	Min-Max	[2.00;37.00]	[3.00;27.00]	[2.00;37.00]	
	Moyenne	11.00	8.00	9.26	
	Ecart-type	6.27	4.12	5.33	
	Médiane	9.00	7.00	8.00	
	Q1-Q3	[7.00;13.00]	[6.00;8.00]	[6.00;9.00]	

Péritonites stercorales		Contrôle N=24	Interventionnel N=20	Total N=44	p-value
Durée antibiotiques	N	24	20	44	0.3985
	Min-Max	[1.00;33.00]	[2.00;26.00]	[1.00;33.00]	
	Moyenne	11.08	11.20	11.14	
	Ecart-type	6.97	7.48	7.12	
	Médiane	10.00	8.00	9.00	
	Q1-Q3	[8.00;13.00]	[7.00;14.50]	[7.50;13.00]	

Tableau 4 : Durée d'antibiothérapie dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes.



Graphique 2 : Médiane (en jours) de durée d'antibiothérapie en fonction du type de péritonite communautaire : tous types (trait bleu), généralisées (trait rouge) et localisées (trait vert).

Efficacité de l'antibiothérapie

Le traitement antibiotique a été conformément prescrit selon le protocole d'antibiothérapie locale dans plus de 90% des cas de péritonites, sans différence significative entre les deux groupes. De plus, l'antibiothérapie initiale était efficace, selon les données de l'antibiogramme, dans 77% des cas de péritonites, tous types confondus et pour 82% des péritonites localisées (Tableau 5). Nous avons analysé, dans le groupe interventionnel, les conséquences d'un traitement antibiotique inefficace avec ou sans adaptation secondaire. Lorsque l'antibiothérapie initiale était inefficace, le fait de ne pas adapter le traitement aux données de l'antibiogramme, ne modifiait pas la durée de séjour ni la mortalité de nos patients. Néanmoins, nous constatons une différence significative en termes de durée d'antibiothérapie dans le sous-groupe « adaptation secondaire » ($p < 0,005$) quel que soit le type de péritonites (Tableau 6).

Tous types de péritonites		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
Traitement ATB initial Selon Protocole					
	Adapté	194 (94.63%)	214 (92.64%)	408 (93.58%)	0.3967
	Inadapté	11 (5.37%)	17 (7.36%)	28 (6.42%)	
Traitement initial Selon antibiogramme					0.4585
	Efficace	149 (75.63%)	177 (78.67%)	326 (77.25%)	
	Inefficace	48 (24.37%)	48 (21.33%)	96 (22.75%)	
Péritonites généralisées		Contrôle N=96	Interventionnel N=118	Total N=214	p-value
Traitement ATB initial Selon Protocole					
	Adapté	89 (92.71%)	103 (87.29%)	192 (89.72%)	0.1941
	Inadapté	7 (7.29%)	15 (12.71%)	22 (10.28%)	
Traitement initial Selon antibiogramme					0.9631
	Efficace	65 (72.22%)	82 (71.93%)	147 (72.06%)	
	Inefficace	25 (27.78%)	32 (28.07%)	57 (27.94%)	
Péritonites localisées		Contrôle N=105	Interventionnel N=108	Total N=213	p-value
Traitement ATB initial Selon Protocole					
	Adapté	102 (97.14%)	106 (98.15%)	208 (97.65%)	0.6801
	Inadapté	3 (2.86%)	2 (1.85%)	5 (2.35%)	
Traitement initial Selon antibiogramme					0.0841
	Efficace	80 (77.67%)	92 (86.79%)	172 (82.30%)	
	Inefficace	23 (22.33%)	14 (13.21%)	37 (17.70%)	

Tableau 5 : Comparaison du traitement antibiotique entre les groupes contrôle et interventionnel en termes d'adaptation au protocole local et d'efficacité par rapport à l'antibiogramme.

Adaptation secondaire à l'antibiogramme		Non N=23	Oui N=25	Total N=48	p-value
Durée de séjour	N	23	25	48	0.2731
	Min-Max	[1.00;32.00]	[3.00;32.00]	[1.00;32.00]	
	Moyenne	8.39	10.20	9.33	
	Ecart-type	6.94	7.15	7.04	
	Médiane	7.00	8.00	7.50	
	Q1-Q3	[3.00;11.00]	[6.00;12.00]	[5.00;11.00]	
Durée du traitement antibiotique	N	23	25	48	<0.0001
	Min-Max	[2.00;8.00]	[4.00;23.00]	[2.00;23.00]	
	Moyenne	4.26	10.48	7.50	
	Ecart-type	1.94	5.71	5.32	
	Médiane	5.00	8.00	7.00	
	Q1-Q3	[2.00;5.00]	[7.00;11.00]	[5.00;8.50]	
Mode de sortie	Vivant	23 (100.0%)	25 (100.0%)	48 (100.0%)	
Reprise chirurgicale	Oui	2 (8.70%)	3 (12.00%)	5 (10.42%)	1.0000
	Non	21 (91.30%)	22 (88.00%)	43 (89.58%)	

Tableau 6 : Comparaison des patients du groupe interventionnel en fonction de l'adaptation secondaire ou non de l'antibiothérapie si le traitement initial antibiotique était inefficace.

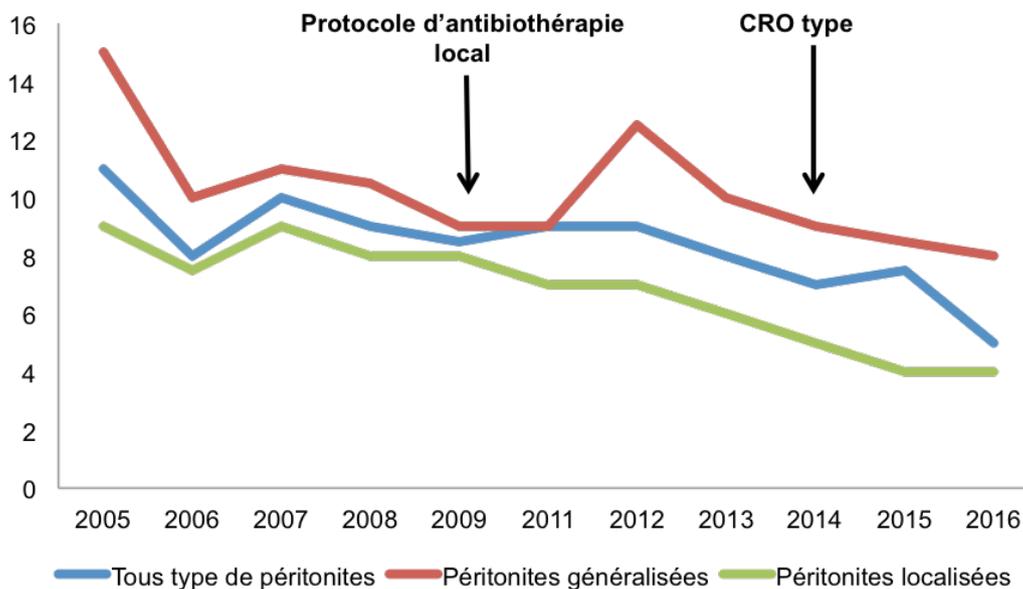
Durée de séjour hospitalier et mortalité

La médiane d'hospitalisation, en jours, a diminué de deux jours si l'on regarde l'ensemble des péritonites et cela de façon significative entre les deux groupes, 9 vs 7 jours ($p=0,0002$), respectivement dans le groupe interventionnel et le groupe contrôle. Ce résultat demeurerait significatif dans le sous-groupe de péritonites localisées avec une médiane de séjour à 4 jours après janvier 2014 pour 7 jours avant ($p<0,0001$) (Tableau 7). Nous n'observons pas de différence significative dans les autres sous-groupes de péritonites en termes de durée de séjour hospitalier. Suite à la mise en place du protocole d'antibiothérapie locale puis du CRO type, la durée de séjour a diminué progressivement au cours du temps, notamment dans les péritonites localisées (graphique 3). Nous constatons

également une diminution de la mortalité globale entre les deux groupes avec 8% de décès dans le groupe contrôle et seulement 1% dans le groupe interventionnel quel que soit le type de péritonites ($p=0,0009$). Cette différence significative n'est retrouvée que pour le sous-groupe de péritonites généralisées avec une diminution de la mortalité de 10% ($p=0,005$).

Tous types de péritonites		Contrôle N=205	Interventionnel N=231	Total N=436	p-value
Durée de séjour (en jours)	N	205	231	436	0.0002
	Min-Max	[2.00;95.00]	[2.00;107.00]	[2.00;107.00]	
	Moyenne	12.29	9.33	10.72	
	Ecart-type	12.70	9.87	11.37	
	Médiane	9.00	7.00	8.00	
	Q1-Q3	[5.00;13.00]	[4.00;10.00]	[5.00;12.00]	
Péritonites localisées		Contrôle N=109	Interventionnel N=113	Total N=222	p-value
Durée de séjour (en jours)	N	109	113	222	<0.0001
	Min-Max	[2.00;41.00]	[2.00;54.00]	[2.00;54.00]	
	Moyenne	8.69	6.04	7.34	
	Ecart-type	6.81	6.27	6.66	
	Médiane	7.00	4.00	5.00	
	Q1-Q3	[5.00;10.00]	[3.00;7.00]	[4.00;8.00]	
Péritonites généralisées		Contrôle N=72	Interventionnel N=98	Total N=170	p-value
Durée de séjour (en jours)	N	72	98	170	0.1522
	Min-Max	[2.00;82.00]	[3.00;46.00]	[2.00;82.00]	
	Moyenne	13.35	11.05	12.02	
	Ecart-type	12.63	7.16	9.89	
	Médiane	10.00	9.00	9.00	
	Q1-Q3	[7.00;15.00]	[7.00;12.00]	[7.00;13.00]	
Péritonites stercorales		Contrôle N=24	Interventionnel N=20	Total N=44	p-value
Durée de séjour (en jours)	N	24	20	44	0.1444
	Min-Max	[2.00;95.00]	[2.00;107.00]	[2.00;107.00]	
	Moyenne	25.50	19.55	22.80	
	Ecart-type	21.75	22.26	21.93	
	Médiane	19.50	15.00	17.50	
	Q1-Q3	[12.00;32.50]	[8.50;21.00]	[9.50;25.00]	

Tableau 7 : Durée d'hospitalisation (en jours) dans les péritonites communautaires

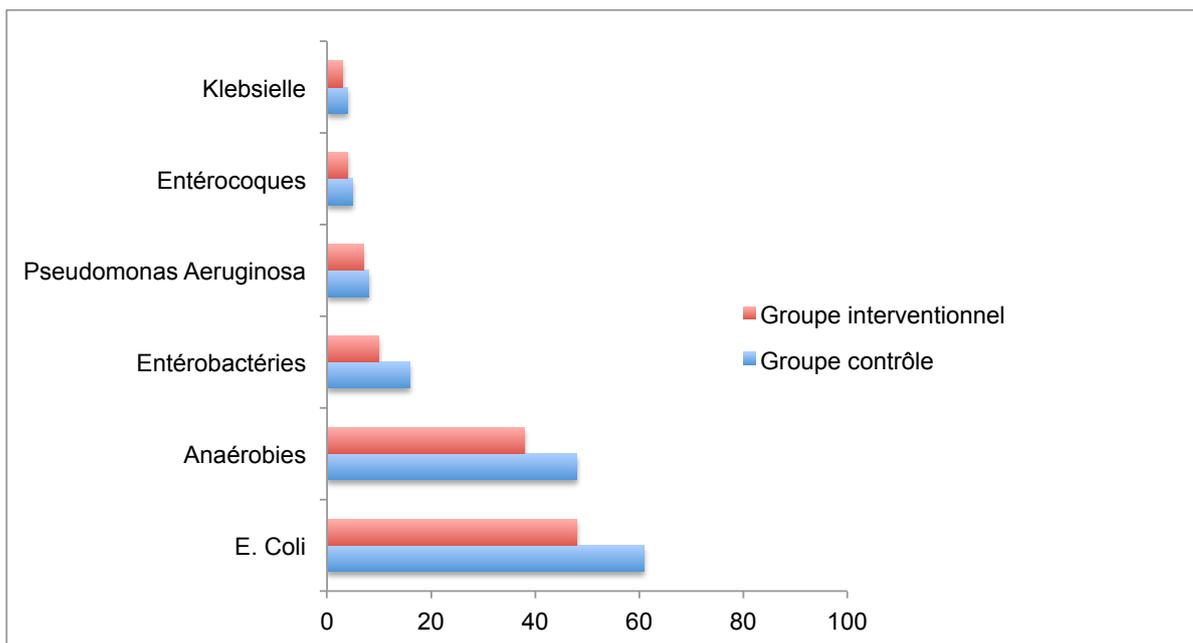


Graphique 3 : Durée de séjour hospitalier (en jours) en fonction du type de péritonite communautaire : tous types (trait bleu), généralisées (trait rouge) et localisées (trait vert).

Ecologie bactérienne

Germes identifiés

Dans la moitié des péritonites, le germe identifié était l'E. Coli, en proportion moins importante dans le groupe interventionnel (49% vs 61%, $p=0,0126$). Les autres germes identifiés dans les deux groupes étaient principalement, des anaérobies (43%), des entérobactéries (13% dont 66% du groupe 3), du *Pseudomonas Aeruginosa* (7%), des entérocoques (5%) et des Klebsielles (3%) (Graphique 4). Ces proportions étaient sensiblement les mêmes au cours du temps et quel que soit les sous-groupes de péritonites. Concernant les entérobactérie BLSE, leur nombre a doublé entre les deux groupes, passant de 1,5% avant 2014 à 3% après, sans pour autant être significatif ($p=0,35$). Quant aux Bactéries Multi-Résistantes (BMR), leur nombre est resté constant autour de 2%.



Graphique 4 : Germes identifiés (en %) dans tous les types de péritonites communautaires au CHU de Nantes, dans le groupe contrôle (colonne bleue) et interventionnel (colonne rouge).

Résistances bactériennes

Concernant l'évolution des résistances bactériennes, ces dernières sont restées stables entre les deux groupes, les E. Coli avaient une sensibilité à l'amoxicilline diminuée à 50% et restent sensibles à l'Augmentin® dans 66% des cas dans le groupe interventionnel et 72% dans le groupe contrôle. Ces derniers étaient sensibles à la Gentamicine dans 96% des cas et de façon comparable entre les deux groupes. Néanmoins, nous constatons une amélioration de la sensibilité des E. Coli aux quinolones d'environ 10%, passant de 81% à 91% dans le groupe interventionnel (Tableau 8). La résistance d'E. Coli à l'amoxicilline a été croissante au cours du temps avec une sensibilité de 100% en 2005 pour atteindre seulement 41% en 2016, de même pour l'Augmentin®, 85% de souches sensibles en 2005 contre 71% en 2016 (Graphique 5). Par ailleurs nous ne recensons aucun Entérocoque résistant à la Vancomycine, quel que soit la période étudiée.

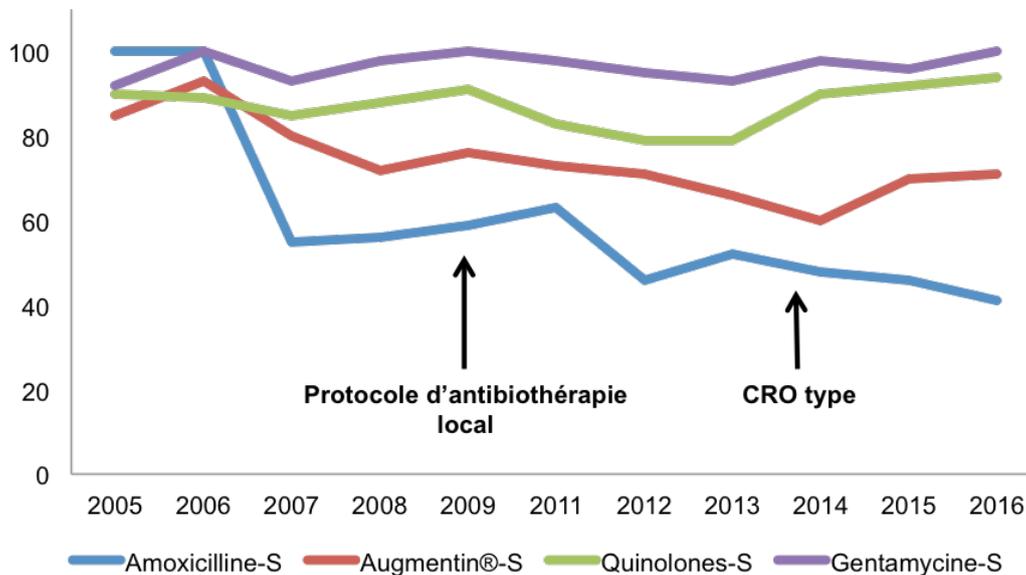
Quant aux anaérobies, ils étaient dans leur majorité sensibles à l'Augmentin®, avec une meilleure sensibilité dans le groupe interventionnel (p=0,0002) (Tableau 9). Cette sensibilité à l'Augmentin® était constante au cours du temps.

Escherichia Coli	Contrôle N=121	Interventionnel N=112	Total N=233	p-value
Sensibilité Amoxicilline				0.2157
Oui	66 (54.55%)	52 (46.43%)	118 (50.64%)	
Non	55 (45.45%)	60 (53.57%)	115 (49.36%)	
Sensibilité aux quinolones				0.0275
Oui	96 (80.67%)	100 (90.91%)	196 (85.59%)	
Non	23 (19.33%)	10 (9.09%)	33 (14.41%)	
Si Coli I ou R AAC, CMI				0.9476
<=4	23 (40.35%)	24 (38.71%)	47 (39.50%)	
entre 4 et 16	26 (45.61%)	28 (45.16%)	54 (45.38%)	
>16	8 (14.04%)	10 (16.13%)	18 (15.13%)	
Résistance aux aminosides S/R Gentamicine				0.7228
R Gentamicine	5 (4.20%)	3 (2.68%)	8 (3.46%)	
S Gentamicine	114 (95.80%)	109 (97.32%)	223 (96.54%)	

Tableau 8 : Sensibilité aux antibiotiques des E. Coli identifiés dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes.

Anaérobies	Contrôle N=95	Interventionnel N=88	Total N=183	p-value
Augmentin S/R				
AUGMENTIN R	16 (17.02%)	1 (1.14%)	17 (9.34%)	0.0002
AUGMENTIN S	78 (82.98%)	87 (98.86%)	165 (90.66%)	
Clinda S/R				
CLINDA R	40 (43.01%)	29 (32.95%)	69 (38.12%)	0.1638
CLINDA S	53 (56.99%)	59 (67.05%)	112 (61.88%)	

Tableau 9 : Sensibilité aux antibiotiques des Anaérobies identifiés dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes. (Clinda = Clindamycine)



Graphique 5 : Evolution de la sensibilité d'E. Coli à l'amoxicilline (trait bleu), à l'Augmentin® (trait rouge), aux quinolones (trait vert) et à la Gentamycine (trait violet).

Augmentin® et E. Coli résistant (E. Coli-R)

Nous nous sommes intéressés à l'efficacité ou non (selon les données de l'antibiogramme) du traitement initial par Augmentin® dans les péritonites localisées à E. Coli, dans le groupe interventionnel, et les conséquences d'un traitement inadapté. Après analyse, nous n'avons pas retrouvé de différence significative en termes de durée d'antibiothérapie, de séjour hospitalier, de reprises chirurgicales et de mortalité, que le traitement initial par Augmentin® soit efficace ou non (Tableau 10).

Escherichia Coli		AAC-R N=47	AAC-S N=41	Total N=88	p-value
Durée antibiotiques	N	47	40	87	0.3330
	Min-Max	[1.00;14.00]	[2.00;25.00]	[1.00;25.00]	
	Moyenne	5.79	7.80	6.71	
	Ecart-type	3.06	5.91	4.68	
	Médiane	5.00	6.00	6.00	
	Q1-Q3	[3.00;8.00]	[3.00;10.00]	[3.00;8.00]	
Durée de séjour	N	47	41	88	0.3205
	Min-Max	[1.00;12.00]	[2.00;40.00]	[1.00;40.00]	
	Moyenne	4.49	6.88	5.60	
	Ecart-type	4.61	6.59	5.71	
	Médiane	4.00	5.00	4.00	
	Q1-Q3	[3.00;7.00]	[3.00;8.00]	[3.00;7.00]	
Mode de sortie	Mort	1 (2.13%)	0 (0.00%)	1 (1.14%)	1.0000
	Vivant	46 (97.87%)	41 (100.0%)	87 (98.86%)	
Reprise chirurgicale	Oui	2 (4.26%)	1 (2.44%)	3 (3.41%)	1.0000
	Non	45 (95.74%)	40 (97.56%)	85 (96.59%)	
Traitement initial en fonction des données de l'antibiogramme	Efficace	27 (57.45%)	34 (82.93%)	61 (69.32%)	0.0097
	Inefficace	20 (42.55%)	7 (17.07%)	27 (30.68%)	

Tableau 10 : Comparaison des patients traités par Augmentin® pour une péritonite localisée à E. Coli en fonction de la sensibilité à l'Augmentin® (AAC-R = Résistant ; AAC-S = Sensible).

Utilisation du CRO type

Le CRO type n'a été rédigé que chez 66% des patients du groupe interventionnel. Lorsqu'il était utilisé, les durées d'hospitalisation et d'administration d'antibiotiques étaient diminuées de façon significative ($p < 0,0001$) sauf pour la durée d'antibiothérapie dans les péritonites localisées ($p = 0,46$). Cependant, nous ne constatons pas de différence significative sur la mortalité hospitalière (Tableau 11).

→ Tous types de péritonites

CRO type utilisé		Non N=78	Oui N=151	Total N=229	p-value
Durée antibiotiques	N	78	151	229	<0.0001
	Min-Max	[2.00;26.00]	[2.00;36.00]	[2.00;36.00]	
	Moyenne	8.42	5.51	6.50	
	Ecart-type	5.84	4.19	5.00	
	Médiane	7.00	4.00	6.00	
	Q1-Q3	[6.00;8.00]	[3.00;7.00]	[3.00;7.00]	
Durée de séjour	N	78	151	229	<0.0001
	Min-Max	[1.00;106.00]	[1.00;45.00]	[1.00;106.00]	
	Moyenne	13.28	5.83	8.37	
	Ecart-type	14.02	5.39	9.90	
	Médiane	9.00	4.00	6.00	
	Q1-Q3	[6.00;16.00]	[3.00;7.00]	[3.00;9.00]	
Mode de sortie	Mort	2 (2.56%)	1 (0.66%)	3 (1.31%)	0.2681
	Vivant	76 (97.44%)	150 (99.34%)	226 (98.69%)	

→ Péritonites généralisées

CRO type utilisé		Non N=41	Oui N=56	Total N=97	p-value
Durée antibiotiques	N	41	56	97	0.0349
	Min-Max	[6.00;25.00]	[3.00;27.00]	[3.00;27.00]	
	Moyenne	9.07	7.25	8.02	
	Ecart-type	5.14	3.05	4.14	
	Médiane	7.00	7.00	7.00	
	Q1-Q3	[7.00;8.00]	[6.00;8.00]	[6.00;8.00]	
Durée de séjour	N	41	56	97	0.0015
	Min-Max	[3.00;32.00]	[2.00;45.00]	[2.00;45.00]	
	Moyenne	12.44	8.36	10.08	
	Ecart-type	7.47	6.52	7.19	
	Médiane	9.00	7.00	8.00	
	Q1-Q3	[7.00;16.00]	[5.00;9.00]	[6.00;11.00]	
Mode de sortie	Mort	1 (2.44%)	0 (0.00%)	1 (1.03%)	0.4227
	Vivant	40 (97.56%)	56 (100.0%)	96 (98.97%)	

→ Péritonites localisées

CRO type utilisé		Non N=19	Oui N=93	Total N=112	p-value
Durée antibiotiques	N	19	93	112	0.4603
	Min-Max	[3.00;10.00]	[2.00;36.00]	[2.00;36.00]	
	Moyenne	4.32	4.35	4.35	
	Ecart-type	2.16	4.33	4.03	
	Médiane	3.00	3.00	3.00	
	Q1-Q3	[3.00;6.00]	[3.00;4.00]	[3.00;4.00]	
Durée de séjour	N	19	93	112	0.0061
	Min-Max	[2.00;53.00]	[1.00;20.00]	[1.00;53.00]	
	Moyenne	9.89	4.08	5.06	
	Ecart-type	12.94	3.03	6.29	
	Médiane	6.00	3.00	3.00	
	Q1-Q3	[3.00;11.00]	[2.00;5.00]	[2.00;6.00]	
Mode de sortie	Vivant	19 (100.0%)	93 (100.0%)	112 (100.0%)	

Tableau 11 : Comparaison des patients, du groupe interventionnel, en fonction de l'utilisation ou non du CRO, pour chaque type de péritonites.

DISCUSSION

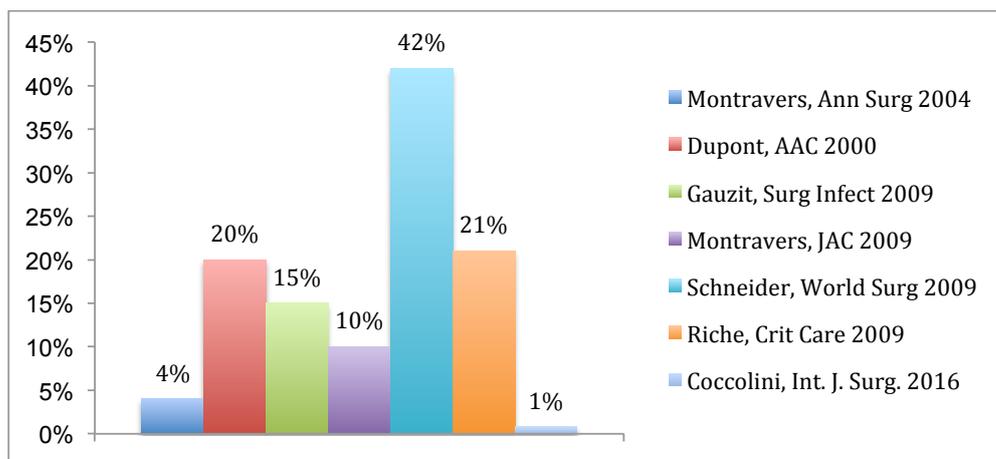
La mise en place d'un protocole d'antibiothérapie, reposant sur l'analyse de l'écologie bactérienne locale et sa large diffusion, ont permis de diminuer la durée d'antibiothérapie dans les péritonites communautaires au sein du CHU de Nantes. L'administration d'antibiotiques a été ramenée à 3 jours ($p < 0,0001$) dans les péritonites localisées, conformément aux recommandations (14) (21), de même pour les péritonites généralisées avec une médiane de prescription à 7 jours ($p < 0,0001$). Cette constatation est probablement en lien avec l'utilisation du CRO type car lorsque ce dernier n'est pas utilisé, la durée de séjour et la durée d'antibiothérapie augmentent ($p < 0,0001$). La diminution de durée d'administration d'antibiotiques est associée à une diminution de la durée d'hospitalisation passant de 7 à 4 jours ($p < 0,0001$) en médiane pour les péritonites localisées.

Ces résultats sont majeurs en terme d'impact écologique et économique, ils ont été confirmés récemment par la publication d'une étude multicentrique anglaise (26). Cette dernière comparait 4 jours fixes (stratégie courte) d'antibiothérapie à une durée non fixe et guidée par la résolution de symptômes tels que l'apyrexie ou la diminution des leucocytes $< 11\ 000/\text{mm}^3$, comme dans les recommandations américaines chirurgicales (27). Les auteurs ont montré qu'une stratégie courte n'augmente pas la mortalité ni le nombre de récurrences infectieuses, malgré une adhésion au protocole de seulement 72%.

Dans notre étude, le CRO type n'a été utilisé que chez 66% de nos patients avec une conséquence non négligeable sur la durée de séjour et la durée d'antibiothérapie. Guilbart et son équipe au CHU d'Amiens ont démontré, sur une cohorte de péritonites entre 2009 à 2011, qu'une observance incomplète aux protocoles est responsable d'une augmentation des durées de séjour hospitalier (28). Cette observance est le point clé du succès thérapeutique, comme l'a démontré Dellinger et al., 5 ans après l'étude de Rivers et al., et l'application de l' « Early Goal-Directed Therapy » (EGDT), la mortalité du choc septique a diminué de 25% (29) (30). D'une manière générale, l'implémentation de protocoles de soins, notamment dans la prise en charge du sepsis, a permis de diminuer les coûts et la morbi-mortalité liés à cette pathologie même s'il a fallu 5 ans pour obtenir une observance quasi complète (31). Elle peut être améliorée par l'utilisation et une meilleure diffusion des protocoles de soins comme l'a démontré l'équipe de Besançon, dans le traitement des infections chez les personnes âgées. En 2011, Raymond et ses collègues ont mis en évidence une inadéquation entre

l'antibiothérapie prescrite et les recommandations nationales chez 74% des patients étudiés. Deux ans après l'application de protocoles et la formation des praticiens à l'utilisation des antibiotiques (initiation, gestion, durée), le taux de non-conformité a été diminué de 31% (32). Nous avons également constaté une conformité des prescriptions au protocole d'antibiothérapie local chez 94% des patients du groupe interventionnel, seulement cinq ans après sa rédaction. Cette donnée souligne le facteur temporel d'imprégnation et d'assimilation des protocoles par les différents prescripteurs.

Dans l'étude de Guilbart et al., les facteurs de risque, indépendants, de non-compliance au protocole sont l'âge des anesthésistes (>36ans) et la présence de facteur de risque de BMR. De plus, dans cette étude, en analyse multivariée, le non-respect du protocole d'antibiothérapie est indépendamment associé à une mortalité accrue (28). Cependant, la non compliance à l'utilisation du CRO type n'a pas eu de conséquence en terme de mortalité. Dans notre étude, la mortalité est faible, de l'ordre de 1% pour le groupe interventionnel voisine des 0,8% d'une étude récente italienne à propos de 1431 péritonites communautaires d'origine appendiculaire (33). Cette mortalité est corrélée à une proportion plus importante de péritonites appendiculaires, à l'âge plus jeune de nos patients (médiane à 41 ans) et au score SOFA, faible à l'admission. Dans la littérature, la mortalité est variable, de 0,8 à 42%, selon les études, l'étiologie des péritonites (appendiculaires, biliaires, coliques...), leur caractère communautaire ou nosocomiale, le statut immunitaire des patients, et leur gravité initiale (34) (35) (36) (37) (38) (39) (33) (graphique 6).



Graphique 6 : Mortalité (%) dans les péritonites communautaires selon les études

Montravers et son équipe retrouve une mortalité plus élevée de l'ordre de 11% dans les péritonites communautaires, probablement en lien avec l'inclusion de péritonites biliaires (20%) (40). Dans leur étude, l'antibiothérapie est adaptée chez seulement 63% des patients, néanmoins sans conséquence sur la mortalité et la durée d'hospitalisation.

Dans notre étude, l'Augmentin® est l'antibiotique prescrit en première intention avec une efficacité de 77% rapportée aux données de l'antibiogramme. Lorsqu'il est prescrit pour traiter des péritonites à E. Coli résistant à l'Augmentin®, dans le groupe interventionnel, sans adaptation secondaire (dont la principale raison était la guérison clinique), la mortalité, le taux de récurrence infectieuse et la durée d'hospitalisation sont inchangés. Ces résultats sont confirmés par l'étude française EBIIA, dans le cadre des péritonites communautaires (40).

Une antibiothérapie efficace nécessite de connaître l'écologie bactérienne de notre établissement et les résistances éventuelles aux antibiotiques. Nous identifions dans notre centre une majorité d'E. Coli et de germes anaérobies, dans les mêmes proportions que des cohortes de péritonites communautaires multicentriques françaises et internationales (17) (19) (41). Ces données suggèrent la reproductibilité de notre étude et montre sa validité externe. Cependant, lorsque l'on s'intéresse aux localisations des infections intra abdominales, il s'agit dans 64% des cas d'appendicites, ce qui est le double des autres études sur ce sujet, en particulier l'étude multicentrique et internationale CIAOW (17). Cette différence peut être expliquée par l'exclusion dans notre étude des péritonites biliaires ayant une composante chimique, et le fait que nos patients aient une moyenne d'âge de moins de 50 ans. En effet, Cooper et al. ont montré que les péritonites appendiculaires sont les plus fréquentes avant 65 ans (60%), puis après 65 ans, 30% sont d'origine appendiculaire et 30% secondaires à une sigmoïdite diverticulaire (42).

Cette proportion plus importante de péritonites appendiculaires peut expliquer que la coelioscopie soit la technique opératoire de choix conformément aux recommandations et aux données de la littérature (14) (41) (17) (43). Elle a été la technique privilégiée chez 72% des patients du groupe interventionnel versus 52% du groupe contrôle. Ces données confirment la tendance actuelle de ces deux dernières décennies avec l'avènement de cette technique moins invasive. Une méta-analyse récente a démontré un accroissement de cette technique avec un

intérêt dans le traitement des appendicites perforées (44). En effet, elle retrouve que malgré un temps d'exécution plus long, la coelioscopie permettait une diminution du temps d'hospitalisation, du taux de complications et de réadmission à trente jours, résultats confirmés par une autre méta-analyse plus récente (43). Ce dernier point est important car le développement de cette technique et son impact sur la durée d'hospitalisation peut-être un biais de confusion dans notre étude. Pour s'en affranchir, il faudrait réaliser une analyse multivariée.

Un point important de notre étude est l'analyse des résistances bactériennes, qui restent stables au cours du temps. Nous retrouvons une résistance de l'E. Coli de 50% pour l'Amoxicilline et de 34% pour l'Augmentin® avec une sensibilité aux aminosides conservée dans 96% des cas. Ces données sont comparables aux autres études françaises sur les péritonites qui retrouvent une sensibilité de l'E. Coli à l'Augmentin® de 55 à 70% (36) (45) (19). La proportion de BLSE, au CHU de Nantes, est passée de 1,5% à 3% en 3 ans sans être significative, et reste inférieure aux données nationales (5%) et internationales (11,8%) (46) (45). De plus, l'émergence de souche d'E. Coli BLSE est en croissance constante dans le monde, passant de 4,3% à 11,8% de 2002 à 2008 dans les infections intra-abdominales. Seulement 6,5% d'E. Coli BLSE sont d'origines communautaires, avec néanmoins une croissance plus faible dans la région grand ouest française (0,8% en 2008 à 2,4% en 2011 selon le réseau Medqual) (47) (48) (49) (45). Ces résultats confortent notre choix d'antibiothérapie initiale, ne prenant pas en compte les BLSE. Selon les recommandations françaises, l'antibiothérapie doit être efficace sur les entérobactéries BLSE, si elles représentent plus de 10% des germes isolées dans les péritonites communautaires (14). Ces recommandations sont différentes des guidelines chirurgicales américaines ne recommandant pas l'Augmentin® en première intention même dans les péritonites communautaires devant leur taux d'entérobactéries BLSE croissant (27).

Toutes ces données microbiologiques, la stabilité des différentes résistances bactériennes isolées dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes et ce malgré l'utilisation majoritaire d'Augmentin®, suggèrent que la maîtrise de la durée d'antibiothérapie a un impact considérable sur l'émergence de ces résistances, comme l'ont suggéré certains auteurs (45) (50). De plus, le fait de diminuer l'utilisation de céphalosporines, de manière significative entre nos deux groupes,

passant de 24 à 14% pour la Rocéphine® ($p < 0,05$), peut participer à limiter l'émergence des entérobactéries BLSE. Ces données sont confirmées par l'étude internationale et randomisée, OASIS II, qui comparait l'utilisation de l'Ertapenem® versus l'association Rocephine®-Flagyl® dans le traitement des infections intra-abdominales (dont 70% étaient d'origine appendiculaire). Les auteurs ont montré une émergence précoce et importante d'entérobactéries BLSE suite à l'utilisation de la Rocéphine® avec sept fois plus de BLSE détectées deux semaines après la fin du traitement (51).

Notre cohorte ne comporte que très peu de patients atteints de sepsis sévère et donc ces données ne peuvent pas être généralisées. Pour ces patients, les experts préconisent une antibiothérapie à large spectre, telle que de la Tazocilline®, associée à un aminoside et à un traitement antifongique. Il serait intéressant d'analyser la durée d'antibiothérapie chez ces patients avec notamment la désescalade thérapeutique et son impact sur la sélection de bactéries résistantes. Afin de guider cette désescalade, tout en se fiant aux données de l'antibiogramme, certains auteurs suggèrent l'utilisation de biomarqueurs tels que la Procalcitonine (PCT) qui pourrait être intéressante malgré certaines limites (52) (53). La découverte de nouveaux biomarqueurs plus sensibles et spécifiques permettrait de diminuer la durée d'antibiothérapie tout en traitant efficacement les péritonites sans sélectionner de bactéries résistantes.

Notre étude comporte un certains nombres de limites potentielles. La principale est son caractère monocentrique. Bien que notre étude soit réalisée dans un centre de référence tertiaire (CHU) avec des équipes expérimentées dans la gestion des péritonites, nos résultats doivent être confirmés par une étude multicentrique. Cependant, le fait de retrouver quasiment le même nombre de patients par année, souligne la reproductibilité de nos résultats. L'autre limite est l'analyse rétrospective des dossiers antérieurs. Ce biais a été limité par une double lecture des dossiers, de façon indépendante et une vérification ultime de la base de données, par la statisticienne, avant analyses statistiques.

Le point fort de notre étude est le recul de dix ans sur les pratiques professionnelles, une évaluation constante des différents protocoles mis en place et une surveillance de l'écologie bactérienne au cours du temps. Le suivi de notre cohorte au cours du temps a permis une évaluation constante de nos pratiques

professionnelles et d'adapter notre antibiothérapie aux conditions épidémiologiques bactériologiques locales.

Le facteur temps est à prendre en compte afin que les différents prescripteurs assimilent et appliquent les procédures recommandées : depuis la mise en place du protocole d'antibiothérapie locale en 2009, il a fallu deux ans pour modifier le type d'antibiothérapie prescrite en première intention (Augmentin®) et cinq ans pour observer une diminution significative de la durée de prescription.

CONCLUSION

Les péritonites nécessitent une prise en charge systématisée, pouvant se résumer en deux points clés : une antibiothérapie précoce, adaptée et un contrôle de la source infectieuse rapide. L'utilisation de protocoles standardisés d'antibiothérapie et leurs diffusions ont permis de diminuer la durée d'antibiothérapie et la durée de séjour hospitalier sans augmentation de la morbi-mortalité. Ces améliorations doivent être poursuivies afin de pérenniser le bon usage au bénéfice des patients et de l'écologie bactérienne du CHU de Nantes. L'adhésion au CRO type n'est pas encore optimale, ce qui suggère de poursuivre sa diffusion et d'organiser des réunions de service afin d'en informer les différents intervenants et de diffuser les résultats de notre étude. Il serait intéressant dans un premier temps de déterminer les causes, facteurs de risques de non-observance au protocole puis dans un second temps d'élargir notre cohorte aux péritonites nosocomiales responsables d'une morbi-mortalité élevée (54) (55).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bourdillon F, Martin D. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. 2014.
2. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness. *Surgical Infections*. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2004;5(4):365–73.
3. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis. BioMed Central*; 2014 Jul 29;14(1):420.
4. Wittmann DH. Intraabdominal infections—Introduction. *World Journal of Surgery*. Springer-Verlag; 1990;14(2):145–7.
5. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *International Journal of Surgery*. Elsevier; 2013 May 1;11(4):290–5.
6. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Annals of Surgery*. Lippincott, Williams, and Wilkins; 1991 Nov;214(5):543–9.
7. Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. ... & *Infectious Diseases*. 1996.
8. Montravers P, Gauzit R, Muller C. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. ... *Infectious Diseases*. 1996.
9. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005 Oct 13;18(4):657–86.
10. Tellado JM, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2009 Jul 8;39(11-12):947–55.
11. Cattan P, Yin D, Sarfati E, Lyu R, Zelicourt M de, Fagnani F. Cost

- of Care for Inpatients with Community-Acquired Intra-Abdominal Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Nov 1;21(11):787–93.
12. Coakley BA, Sussman ES, Wolfson TS, Bhagavath AS, Choi JJ, Ranasinghe NE, et al. Postoperative Antibiotics Correlate with Worse Outcomes after Appendectomy for Nonperforated Appendicitis. *ACS. Elsevier Inc*; 2011 Dec 1;213(6):778–83.
 13. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase - producing Gram - negatives: therapeutic approach and infection control. *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Feb 1;16(2):102–11.
 14. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, de réanimation Sfar SFDE, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. Société française d' anesthésie et de réanimation (Sfar); 2015 Apr 1;34(2):117–30.
 15. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. <http://www.liebertpub.com/sur>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2010 Feb 17;11(1):79–109.
 16. Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, Politano AD, Rosenberger LH, Tura KC, et al. Association of Excessive Duration of Antibiotic Therapy for Intra-Abdominal Infection with Subsequent Extra-Abdominal Infection and Death: A Study of 2,552 Consecutive Infections. *Surgical Infections*. 2014 Aug;15(4):417–24.
 17. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. BioMed Central; 2014;9(1):37.
 18. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Di Saverio S, Griffiths EA. Duration of Antimicrobial Therapy in Treating Complicated Intra-Abdominal Infections: A Comprehensive Review. *Surgical Infections*. 2016 Feb;17(1):9–12.

19. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Feb 17;63(4):785–94.
20. Auboyer C. [Guidelines of the SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Antibiotic combinations or monotherapy in surgery and surgical intensive care. Extracts relating to the 'visceral surgery' conference of experts]. *J Chir (Paris)*. 2000 Dec;137(6):333–6.
21. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *CLIN INFECT DIS*. 2010 Jan 15;50(2):133–64.
22. Wittmann DH. Intraabdominal infections—introduction. *World Journal of Surgery*. 1990.
23. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002 Oct;50(4):569–76.
24. Infections Nosocomiales des CT. des Infections liées aux soins. Définition des infections associées aux soins. ...; 2007.
25. de Réanimation SFDE. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (Patients adultes). 2010.
26. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):1996–2005.
27. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surgical Infections*. 2017 Jan;18(1):1–76.
28. Guilbart M, Zogheib E, Ntoub A, Rebibo L, R gimbeau JM, Mahjoub Y, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal

- infections: a prospective observational study. Thompson JP, editor. *Br J Anaesth*. 2016 Jun 17;117(1):66–72.
29. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
 30. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. 2004. pp. 858–73.
 31. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2013 Oct 22;40(2):182–91.
 32. Raymond S, Bourdelin M, Becker M, Henon T, Patry I, Leroy J, et al. [Antibiotics in elderly patients: Impact of clinical practice evaluation]. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2011 Jun 1;41(6):330–5.
 33. Coccolini F, D'Amico G, Sartelli M, Catena F, Montori G, Ceresoli M, et al. Antibiotic resistance evaluation and clinical analysis of acute appendicitis; report of 1431 consecutive worldwide patients: A cohort study. *Int J Surg*. Elsevier; 2016 Feb;26:6–11.
 34. 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. *Annals of Surgery*. 2004 Mar;239(3):409–16.
 35. 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*. American Society for Microbiology (ASM); 2000 Aug;44(8):2028–33.
 36. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O. Epidemiology, Management, and Prognosis of Secondary Non-Postoperative Peritonitis: A French Prospective Observational Multicenter Study. <http://www.liebertpub.com/sur>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801-5215 USA;

2009 Apr 23;10(2):119–27.

37. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Feb 17;63(4):785–94.
38. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch K-W, et al. Prognostic Factors in Critically Ill Patients Suffering from Secondary Peritonitis: A Retrospective, Observational, Survival Time Analysis. *World Journal of Surgery*. Springer-Verlag; 2009;33(1):34–43.
39. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Pors M-JS-L, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Critical Care* 2009 13:3. *BioMed Central*; 2009 Jun 24;13(3):R99.
40. 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Feb 17;63(4):785–94.
41. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Jun 16;42(8):1234–47.
42. Cooper GS, Shlaes DM, Salata RA. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *CLIN INFECT DIS*. 1994.
43. Coccolini F, Tranà C, Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Manfredi R, et al. Laparoscopic management of intra-abdominal infections: Systematic review of the literature. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Aug 27;7(8):160–9.
44. Lin H-F. Laparoscopic treatment of perforated appendicitis. *WJG*. 2014;20(39):14338–11.
45. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP, et al. Factors associated with multidrug-resistant

- bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *European Society of Clinical Infectious Diseases*. Elsevier; 2006 Oct;12(10):980–5.
46. Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal Gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *European journal of ...* 2011.
 47. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals*. 2013 Nov;6(11):1335–46.
 48. Thibaut S, Marquet A, Huon JF, Grandjean G, Caillon J, Ballereau F. P-13: Surveillance des souches d'Escherichia coli productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées en milieu communautaire de 2008 à 2013 (MedQual). *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2014 Jun;44(6):85.
 49. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Canton R, Baquero F. Incidence and Antimicrobial Susceptibility of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae with Extended-Spectrum β -Lactamases in Community- and Hospital-Associated Intra-Abdominal Infections in Europe: Results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun 16;54(7):3043–6.
 50. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *European Society of Clinical Infectious Diseases*. *European Society of Clinical Infectious Diseases*; 2017 Jun 18;16(2):102–11.
 51. DiNubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul 1;24(7):443–9.
 52. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine*. 2010 Nov 1;38(11):2229–41.

53. SridharanPrasanna, S C. The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilting at Windmills? *Surgical Infections*. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2014 Jan 21;14(6):489–511.
54. Barie PS, Hydo LJ, Eachempati SR. Longitudinal outcomes of intra-abdominal infection complicated by critical illness. *Surgical Infections*. Mary Ann Liebert, Inc. 2 Madison Avenue Larchmont, NY 10538 USA; 2004;5(4):365–73.
55. Ballus J, Lopez-Delgado JC, Sabater-Riera J, Perez-Fernandez XL, Betbese AJ, Roncal JA. Surgical site infection in critically ill patients with secondary and tertiary peritonitis: epidemiology, microbiology and influence in outcomes. *BMC Infect Dis. BioMed Central*; 2015 Jul 30;15(1):304.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Hambourg

Péritonites primitives	Péritonites secondaires	Péritonites tertiaires
Spontanée (maladie néphrotique, cirrhose)	Perforation d'un viscère intra-abdominal	Péritonites sans pathogène
Granulomateuse (<i>Mycobacterium sp</i> , <i>Histoplasma sp...</i>)	Infection aiguë d'un viscère intra-abdominal ou pelvien	Péritonites à levures ou à germes « peu pathogène »
Péritonite périodique	Post-traumatique (plaie pénétrante ou contusion)	Évolution péjorative d'une péritonite secondaire
Primaire (<i>Pneumococcus sp</i> or <i>Streptococcus sp</i>)	Péritonites postopératoire et nosocomiale	

Annexe 2 : Protocole d'antibiothérapie local

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

- Concerne :
- les péritonites
 - les appendicites
 - les infections des voies biliaires

communautaires, venant de leur domicile, et en l'absence de facteur de risque de résistance bactérienne telles que décrites dans le document.

Méthodologie :

Ce protocole a été élaboré à partir de l'analyse systématique des germes identifiés en cas de péritonite communautaire de l'adulte admise au CHU de Nantes de janvier 2005 à décembre 2010 et validé en Commission des Anti-Infectieux (décembre 2012).

Péritonite

Remarque :

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

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

- AUGMENTIN® adapter la posologie au poids du patient
- minimum 3 g/jour en 3 injections
- maximum 6g/jour d'amoxicilline en 3 injections

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

- < 60 kg 3 g/ jour en 3 injections
- entre 60 et 75 kg 4 g / jour en 4 injections
- > 75 kg 6 g / jour en 3 injections

Relais PO dès que possible

Remarque : la forme à 1g et à 2g IV contient la même quantité d'acide clavulanique (200 mg). Il n'est donc pas utile, en IV, d'associer l'AUGMENTIN® et le CLAMOXYL®. En revanche, la forme PO comprend 125 mg d'acide clavulanique par gramme prescrit. On pourra alors utilement remplacer la moitié de la posologie d'AUGMENTIN® prescrite par du CLAMOXYL®.

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

En cas d'allergie à la pénicilline :

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

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

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

Relais PO dès que possible

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

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

Relais PO dès que possible

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

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

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

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

En cas de choc septique :

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

Adaptation et rétrocession dès les résultats de l'antibiogramme obtenus

Durée du traitement antibiotique +++ :

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

Adaptation de l'antibiothérapie aux résultats bactériologiques :

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

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

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

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

Diagnostic de péritonite aux urgences

→ Hospitalisation ou antibiothérapie dans les 3 mois ?

- Non : AUGMENTIN / NEBCINE

- Oui : ROCEPHINE / FLAGYL / NEBCINE

(En l'absence d'allergie ou d'insuffisance rénale)

Annexe 3 : Compte rendu opératoire type « péritonite »

COMPTE RENDU OPERATOIRE du

Nom : Chirurgien :
Prénom : Interne :
Date de naissance : Anesthésiste :

INTERVENTION DE ... POUR PERITONITE AIGUE COMMUNAUTAIRE/POSTOPERATOIRE, LOCALISEE/GENERALISEE, PURULENTE/STERCORALE SUR

Indication :

Contexte / prise en charge

- **Délai de prise en charge** à partir du début des symptômes
- **Communautaire** = moins de 48 heures d'hospitalisation

Constatations per-opératoires :

- **Type et cause** de la péritonite :

Localisée (1 cadran) / généralisée (+ d'un cadran), purulente / stercorale
Sus-mésocolique : biliaire / gastro-duodénale
Sous-mésocolique : intestin grêle / colique

Technique opératoire

- Voie d'abord
- Geste réalisé
- Prélèvements per-opératoires :
 - Bactériologique(s) / Mycologique(s) : site(s)
- Lavage péritonéal en quantité (litres) et aspect après lavage
- Drainage(s) : type(s) et site(s)

Antibiothérapie postopératoire en 1^{ère} intention (molécule et dose cf. protocole de service) :

- AUGMENTIN® adapter la posologie au poids du patient 70mg/kg
- 1 injection per-opératoire d'aminoside type NEBCINE® 5mg/kg IVL

Prévue pour une durée de :

- **24 heures** en cas de plaie pénétrante abdominale avec ouverture du tube digestif opérée dans les 12 heures (plaie y compris colique)

- **48 heures MAXIMUM** en cas de péritonite localisée, de phlegmon appendiculaire ou vésiculaire, d'ulcère gastrique ou duodéal perforé
- **5 jours** en cas de péritonite généralisée opérée rapidement (<6h) avec éradication du foyer causal
- **7 jours** (10 jours maximum) en cas de péritonite stercorale généralisée vue tardivement (>6h) quelle que soit sa localisation

Annexe 4 : Score SOFA

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

Annexe 5 :

Classification des entérobactéries en fonction de leur phénotype de résistance naturelle aux β -lactamines.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Principales entérobactéries rencontrées en milieu hospitalier	<i>E. coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter koseri</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Citrobacter freundii</i>	<i>Yersinia</i>
Aminopénicillines	S	R	R	R
Carboxypénicillines	S	R	S	R
Urédopénicillines	S	I/R	S	I/R
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanisme de résistance		Pénicillinase de bas niveau	Céphalosporinase de bas niveau	Pénicillinase et céphalosporinase

Maîtrise de l'antibiothérapie dans les péritonites communautaires au CHU de Nantes : 10 ans d'expérience

Introduction : l'utilisation des antibiotiques est un enjeu de santé publique, économique et écologique majeur. Notre étude a pour but d'évaluer la mise en place d'un Compte Rendu Opérateur (CRO) type associé à un protocole d'antibiothérapie local dans la prise en charge des péritonites communautaires au CHU de Nantes. **Matériel et Méthode** : c'est une étude de cohorte monocentrique, prospective de type avant/après la mise en place du CRO. Le critère de jugement principal est la durée d'antibiothérapie. Les critères de jugements secondaires sont la durée d'hospitalisation, les complications infectieuses, la mortalité et l'évolution de l'écologie bactérienne locale. Nous avons également évalué ces différents critères, depuis 2005, date de la constitution de la cohorte. **Résultats** : au total 205 patients ont été inclus de janvier 2011 à juin 2013 et 231 patients de mai 2014 à mai 2016. La durée d'antibiothérapie est diminuée de 7 à 3 jours dans les péritonites localisées ($p < 0,0001$) et de 9 à 7 jours dans les péritonites généralisées ($p < 0,0001$). Cependant le taux d'adhésion au CRO est de seulement 66%, ce qui conduit à une augmentation de la durée d'antibiothérapie et d'hospitalisation lorsqu'il n'est pas utilisé ($p < 0,0001$). La durée de séjour est raccourcie de 7 à 4 jours dans les péritonites localisées ($p < 0,0001$). L'Augmentin® est l'antibiotique le plus prescrit avec une efficacité de 77% sans impact sur la morbi-mortalité en cas d'inefficacité. L'écologie bactérienne n'est pas modifiée, le taux d'entérobactérie à β Lactamase à Spectre Elargie (BLSE) est de 3%. **Conclusion** : l'utilisation d'un protocole standardisé d'antibiothérapie a permis de diminuer les durées de prescription d'antibiotiques et les durées d'hospitalisation, notamment dans les péritonites localisées malgré une adhésion incomplète au protocole.

MOTS-CLES

Péritonites communautaires, Compte Rendu Opérateur type, Protocole d'antibiothérapie, Observance, Augmentin®, Ecologie bactérienne.