



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ph N 2003/41
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I
2003



FACULTE DE PHARMACIE

LA PRISE EN CHARGE ANTIBIOTIQUE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 juillet 2003

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Gonzague ABSCHIEDT
né le 21 septembre 1974 à Metz

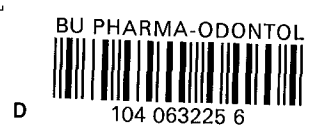
DS 28843

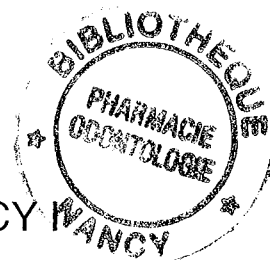
Membre du Jury

Président : Mme Janine SCHWARTZBROD, Professeur, Faculté de
pharmacie de Nancy 1

Juges : Mme Monique ALBERT, Maître de Conférences, Faculté de
pharmacie de Nancy 1

Mme Françoise DORION, Pharmacien Biologiste





UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY
2003

FACULTE DE PHARMACIE

LA PRISE EN CHARGE ANTIBIOTIQUE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES

THESE

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 juillet 2003

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Gonzague ABSCHIEDT
né le 21 septembre 1974 à Metz

DB 8843

Membre du Jury

Président : Mme Janine SCHWARTZBROD, Professeur, Faculté de pharmacie
de Nancy 1

Juges : Mme Monique ALBERT, Maître de Conférences, Faculté de
pharmacie de Nancy 1

Mme Françoise DORION, Pharmacien Biologiste

Membres du personnel enseignant 2002/2003

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Immunopathologie, organisation animale
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
M.	RIHN Bertrand	Biochimie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BROISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M.	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Biochimie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mme	HASENFRATZ-SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LETOT Michèle	Bactériologie, virologie, parasitologie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication scientifique, communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Toxicologie
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Parasitologie

**“LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ÊTRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR”**

A notre Président de Thèse

Madame le Professeur Janine SCHWARTZBROD

**Professeur des universités
Faculté de Pharmacie de Nancy
Laboratoire de microbiologie, parasitologie**

Veuillez trouver l'expression de ma gratitude pour m'avoir fait
l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Permettez-moi de vous exprimer ma respectueuse considération.

A notre juge et Directeur de Thèse

Madame Monique Albert
Maître de conférence des universités

Vos conseils de spécialiste en microbiologie, votre disponibilité de chaque instant ainsi que vos critiques constructives m'ont été précieux pour la réalisation de cette thèse.

Veuillez trouver l'expression de mes remerciements pour avoir guidé ce travail et de ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée.

A notre Juge

Madame Françoise DORION
Pharmacien Biologiste

Veuillez trouver l'expression de ma gratitude pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury de thèse.

Permettez-moi de vous exprimer ma respectueuse considération.

A mon beau-père, Charles GIORDANO

Pharmacien

Je suis fier d'avoir débuté sous votre direction. Je pense que vous avez tout tenté pour me transmettre la rigueur qu'exige cette profession et qui vous caractérise. J'espère vous rendre fier en poursuivant une carrière aussi réussie que la vôtre.

Recevez ici le témoignage du profond respect que je vous porte.

A mon épouse,

Christine

"La route du succès est encombrée de femmes poussant leur mari devant elles" (Lord Thomas Dewar)

Je sais que je peux toujours compter sur toi et sur ton immense confiance en moi.

Sans toi beaucoup de choses seraient impossibles.

Je te dois beaucoup et plus encore.

À mes parents

Merci de m'avoir permis de poursuivre des études dont j'espère que vous êtes fiers.

À ma sœur Anne-Ségolène, mon beau-frère Alexandre, Olivia et Etienne

Avec toute mon affection.

À mon Frère, Charles-Edouard et sa future épouse Florence

Pour nos liens privilégiés et notre complicité, qui me sont très chers.

À ma (petite) sœur Anne-Violaine

A toi qui commenceras bientôt des études secondaires, qui seront j'en suis sûr brillantes, je te dédie tout spécialement ce travail. Tu m'es précieuse, sois assurée de toute l'affection que je te porte.

À mes grand-mères, Marie-louise et Yolande

Avec toute l'affection et l'admiration que je vous porte.

À mes beaux-parents, Francine et Charles

Vous m'avez accueilli dans votre famille comme votre propre fils, pour cela et pour tout le reste, je vous remercie.

À mon beau-frère, Philippe

Avec toute mon affection.

À mon beau-frère François, Anne Laure, Gauthier et Martin

Avec toute mon affection.

À Antoine

Pour nos vieilles et longues conversations... Je compte sur notre amitié pour les voir se concrétiser.

À Arnaud Dorion

Pour ces années d'études passées ensemble desquelles est née une amitié sincère dont je suis fière.

À Arnaud Demonté

Pour notre vieille amitié à laquelle je tiens tout particulièrement.

À mes amis Benoît, Agathe, Olivier, Paul, Véronique et Jean-Baptiste

Pour tous nos bons moments partagés, nos précieux souvenirs et tout ce qui nous attend...

**"Soyons réalistes, demandons
l'impossible"**

Ernesto Che Guevara

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Sommaire

1- INTRODUCTION	17
2- LES PERITONITES POST-OPERATOIRES (PPO) : DEFINITION, CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE	18
2.1- Le péritoine : définition et anatomie	18
2.2- Définitions des péritonites	19
2.3- Classification et physiopathologie des péritonites	19
2.3.1- Classification anatomique	19
2.3.1.1- les péritonites primaires	20
2.3.1.2- les péritonites secondaires	21
2.3.1.3- les péritonites tertiaires	21
2.3.2- Classification physiologique : indice de gravité et pronostic des péritonites	22
2.4- Physiopathologie des péritonites post-opératoires	24
2.4.1- Le tube digestif : réservoir bactérien	24
2.4.2- Diffusion systémique de l'infection	25
2.4.3- Limitation mécanique du sepsis	25
2.4.4- Immunodépression et chirurgie	25
2.4.5- Réponse cellulaire locale	26
2.5- Diagnostic des péritonites post-opératoires	26
2.5.1- La fièvre post-opératoire	27
2.5.2- Les signes fonctionnels et cliniques abdominaux	27
2.5.3- Les signes extra-abdominaux	27
2.5.2- Examens biologiques	28
2.5.3- Les examens morphologiques	28
3- EPIDEMIOLOGIE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES	30
3.1- Incidence	30
3.2- Site de l'intervention initiale	30
3.3- Etiologie peropératoire	31
3.4- Facteurs de risque de survenue	31
3.6- Facteurs de risque de mortalité des PPO	34

4- BACTERIOLOGIE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES	35
4.1- Péritonites post-opératoires et résistance bactérienne	35
4.2- Description de la flore rencontrée dans les PPO	36
4.2.1- Analyse de la flore bactérienne	36
4.2.1.1- Analyse quantitative	36
4.2.1.2- Analyse qualitative	37
4.2.1.2.1- Comparaison avec la flore rencontrée dans les péritonites communautaires	37
4.2.1.2.2- Germes aérobies	39
4.2.1.2.2.1- Bacilles Gram négatifs	39
4.2.1.2.2.1.1- Escherichia coli	39
4.2.1.2.2.1.2- Pseudomonas aeruginosa	42
4.2.1.2.2.2- Cocci Gram positifs	47
4.2.1.2.2.2.1- Les entérocoques	47
4.2.1.2.2.2.2- Les staphylocoques	50
4.2.1.2.3- Germes anaérobies	52
4.2.1.2.3.1- Problèmes posés par leur prélèvement	52
4.2.1.2.3.2- Descriptions de Bacteroides fragilis	53
4.2.2- Comparaison des données microbiologiques de la littérature avec les antibiogrammes de patients atteints de péritonites post-opératoires récoltés dans un service de réanimation de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif (service du Pr Faouzi SALIBA)	55
5- PRISE EN CHARGE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES	59
5.1- Prise en charge chirurgicale des péritonites post-opératoires	59
5.1.1- Critères de réintervention	59
5.1.2- Objectif du traitement chirurgical	61
5.1.3- Traitement de la source de l'infection	61
5.1.4- Eradication complète de l'infection péritonéale	61
5.1.5- Prévention des récurrences	62
5.1.5.1- Les réinterventions programmées	62
5.1.5.2- La laparotomie	62
5.2- Prise en charge médicamenteuse des péritonites post-opératoires	63
5.2.1- Prise en charge antibiotique des péritonites post-opératoires	63
5.2.1.1- Concept pharmacocinétique dans la prise en charge des péritonites	63
5.2.1.1.1- Facteurs influençant la diffusion extra-vasculaire des antibiotiques : données expérimentales	63
5.2.1.1.1.1- Type d'endothélium vasculaire	64
5.2.1.1.1.2- Rapport entre surface d'échange (SE) et volume de distribution (VD)	65
5.2.1.1.1.3- Mode d'administration	66

5.2.1.1.1.5- Pharmacocinétique des antibiotiques dans la cavité péritonéale : données expérimentales sur modèle animal de péritonites	70
5.2.1.1.1.6- Conséquences pharmacodynamiques in vitro	70
5.2.1.1.1.7- Concept pharmacodynamique selon le type d'antibiotique	71
5.2.1.2- Importance du traitement initial adapté : résultats de 4 études	71
5.2.1.3- Faut-il prendre en compte les entérocoques ?	76
5.2.1.3.1- Apports expérimentaux	76
5.2.1.3.2- Apports cliniques	77
5.2.1.5- Consensus sur la prise en charge des PPO	79
5.2.1.6- Durée de traitement	79
5.2.1.7- Descriptions des antibiotiques recommandés et leurs intérêts	81
5.2.1.7.1- Pipéracilline/tazobactam	81
Etudes d'efficacité clinique dans les péritonites post-opératoires :	84
5.2.1.7.2- Imipénème/cilastatine	86
5.2.1.7.3- Aminosides	90
5.2.1.7.4- Vancomycine	94
5.2.2- Faut-il ou non prendre en charge Candida ?	96
6- CONCLUSION	99
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES	109
Annexe 1 : Le péritoine : coupe sagittale de l'abdomen	110
Annexe 2 : le péritoine : schématisation	111
Annexe 3 : le péritoine : sectorisation de la cavité péritonéale	112
Annexe 4 : le score APACHE II	113
TABLES DES ILLUSTRATIONS	114

1- INTRODUCTION

La prise en charge des péritonites requiert l'intervention de plusieurs spécialités médicales. On connaît très bien aujourd'hui l'importance primordiale parmi ces spécialités de la chirurgie. Cependant, il faut souligner que l'amélioration du succès du traitement des péritonites depuis 30-40 ans est essentiellement due à l'apparition de deux nouvelles spécialités : la réanimation et les antibiotiques à large spectre.

Parmi les péritonites, les péritonites post-opératoires occupent une place particulière par leur fréquence importante (95% des péritonites nosocomiales), par le fait que ce sont des complications trompeuses et souvent mésestimées et surtout par leur pronostic très sévère (entre 30 et 70% de mortalité).

Cette complication pose pour les praticiens un double problème : la reconnaissance de la complication et la mise en place d'un traitement étiologique complet d'emblée. En effet, les péritonites post-opératoires présentent par rapport aux autres péritonites, la particularité supplémentaire d'avoir une écologie bactérienne très difficile. Ceci explique en partie la lourde mortalité observée et pourquoi dans cette catégorie de péritonites, encore plus que dans les autres, il est donc particulièrement important de prescrire le traitement le plus adéquat possible dès le diagnostic établi.

Cependant, si la prise en charge des péritonites communautaires est bien codifiée, il existe en effet plusieurs conférences de consensus sur ce sujet, il n'existe que très peu d'écrit dans la littérature médicale concernant les péritonites post-opératoires en particulier. Ainsi, les cliniciens confrontés à cette complication sont donc contraints, pour prendre une décision de traitement, d'extrapoler les résultats obtenus à partir d'études cliniques incluant des patients hospitalisés pour des péritonites moins sévères.

L'objectif de ce travail est donc de rassembler des études pouvant permettre aux cliniciens d'orienter leur décision. Ces études traitent d'infections intra-abdominales soit moins sévères, soit sévères et incluant quelques cas de péritonites post-opératoires. Le but de cette analyse de la littérature est d'apporter un début de réponses aux questions qui restent en suspens à propos de la prise en charge de ces pathologies : quel(s) antibiotique(s) prescrire, durée du traitement antibiotique, nécessité ou non de prendre en compte dans le traitement empirique des Entérocoques et des Candida.

2- LES PERITONITES POST-OPERATOIRES : DEFINITION, CLASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE

2.1- Le péritoine : définition et anatomie [1,2]

Le terme péritoine vient du grec *péri* qui signifie autour et *teinein* qui signifie tendre.

Le péritoine est une membrane séreuse qui tapisse la face profonde de la cavité abdomino-pelvienne et les viscères qu'elle contient.

Comme toutes les séreuses, il est constitué de 2 feuillets :

- Un feuillet *pariétal* qui tapisse les parois de l'abdomen
- Un feuillet *viscéral* qui recouvre le tube digestif (qui constitue ce que l'on nomme les viscères creux) et ses glandes annexes (qui sont les viscères pleins).

Les viscères recouverts du péritoine sont unis à la paroi abdominale par des *mésos*. Ce sont des lames à 2 feuillets contenant les pédicules vasculo-nerveux. A la base des mésos, les feuillets pariétal et viscéral se réunissent¹.

La cavité péritonéale est comprise entre les 2 feuillets : il s'agit d'une cavité virtuelle. Elle est divisée en 2 parties par le colon transverse et son méso (dit mésocolon transverse) qui forment une barrière transversale délimitant 2 étages : l'étage sus-mésocolique et l'étage sous-mésocolique² :

- L'étage sus-mésocolique contient l'œsophage abdominal et l'estomac, le duodéno-pancréas *en quasi-totalité*, le foie et la rate.
- L'étage sous-mésocolique : Il contient une petite partie du duodéno-pancréas, l'intestin grêle et le colon.

¹ Voir schéma en annexe 1 et 2

² Voir schéma en annexe 3

2.2- Définitions des péritonites [1]

Une péritonite se définit comme une inflammation aiguë du péritoine faisant suite au passage dans la séreuse péritonéale d'un liquide septique. Cette contamination survient :

- A l'occasion d'une rupture d'étanchéité du tube digestif
- Par contamination du champ opératoire
- Par passage transpariétal de bactéries hôtes du tube digestif dans le péritoine. On parle alors d'une translocation bactérienne.

2.3- Classification et physiopathologie des péritonites

Le terme de péritonite englobe un grand nombre de pathologies qui diffèrent par des mécanismes physiopathologiques, des caractéristiques anatomo-cliniques, le contexte de survenue, le pronostic et le traitement.

De nombreuses classifications ont été proposées. On distingue maintenant deux types de classification : la classification anatomique de Wittmann et la classification physiologique établie à partir de score de sévérité. Actuellement, il est recommandé d'utiliser simultanément les deux classifications pour caractériser la péritonite.

2.3.1- Classification anatomique [3,4]

La classification de Wittmann propose une stratification en 3 groupes déterminés par le mode de contamination de la cavité péritonéale : péritonites primaires, secondaires et tertiaires. Ainsi, au sein de ces différents groupes se trouvent des pathologies qui ont en commun des aspects bactériologiques, diagnostics et thérapeutiques.

2.3.1.1- les péritonites primaires

Elles comprennent les péritonites spontanées de l'adulte et de l'enfant ainsi que celles qui compliquent la dialyse péritonéale. Elles sont définies par une infection péritonéale diffuse, sans origine anatomique connue, et la contamination du liquide péritonéal se fait essentiellement par voie hématogène.

La péritonite à pneumocoque :

C'est une infection rare, observée aux âges extrêmes de la vie. Chez la personne âgée, elle survient en général dans un contexte d'immunodépression. Le diagnostic est difficile : la découverte d'un foyer pulmonaire ou de la sphère ORL, ainsi que des hémocultures positives à pneumocoques donnent l'alerte. En dehors du traitement symptomatique, l'antibiothérapie est le seul traitement.

Les infections d'ascite chez le cirrhotique :

C'est la seconde cause de péritonite primaire. Les bactéries contaminent le péritoine par voie hématogène et la péritonite est favorisée par la diminution des défenses antibactériennes locales. Les signes abdominaux sont minimes, réduits à quelques douleurs. La température est peu élevée. L'infection se révèle le plus souvent par un ictère, une diarrhée, une hémorragie digestive ou, par une décompensation hépatique. Mais l'infection peut parfois être asymptomatique. Le diagnostic repose sur des examens bactériologiques, cytologiques et chimiques du liquide d'ascite. Ces infections sont en général mono-bactériennes. La mortalité de ces infections est lourde : 50% avec un risque de récurrence à 2 ans de 75%. Le traitement repose sur une antibiothérapie empirique large.

Les péritonites compliquant les dialyses péritonéales :

C'est la complication la plus fréquente de la dialyse péritonéale ambulatoire. L'infection survient lors des manipulations du cathéter ou des poches de dialyse. Les germes en cause sont les staphylocoques (surtout *S. epidermitis*), les entérocoques et *P. aeruginosa*. Quelques cas de péritonites fongiques à *Candida* ont été mentionnés avec une mortalité plus importante que les péritonites bactériennes. Le tableau s'installe en 10 jours avec des douleurs abdominales légères, de la fièvre et un trouble du liquide de dialyse. Le traitement repose sur

une antibiothérapie empirique précoce, à large spectre, par voie intra-péritonéale et/ou systémique.

2.3.1.2- les péritonites secondaires

Ce sont les plus fréquentes. Elles sont dues à un ensemencement de la cavité péritonéale par perforation du tube digestif. En général, c'est cette classe qui est habituellement désignée sous le terme générique de péritonite. Pour les péritonites secondaires, on distingue des sous classes en fonction de la source d'infection, nosocomiale ou communautaire, de sa diffusion dans la cavité péritonéale, diffuse ou localisée, et de son contexte épidémiologique.

Parmi les péritonites secondaires, les péritonites nosocomiales sont les plus fréquentes et les péritonites post-opératoires représentent environ 95% des cas de péritonites nosocomiales [5].

2.3.1.3- les péritonites tertiaires

Elles surviennent lorsque les mécanismes de défense immunitaire sont diminués. Elles sont souvent responsables d'un syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV). Ce sont des péritonites diffuses car les phénomènes immunitaires qui permettent de circonscrire l'infection sont défaillants. L'immunodépression favorise l'infection, y compris pour des agents pathogènes habituellement peu virulents, comme *Staphylococcus epidermitis*. Ces germes sont sélectionnés par la prescription antérieure d'antibiotiques à large spectre. Ces bactéries proviennent du tube digestif et leur présence dans le péritoine peut s'expliquer par deux phénomènes : l'altération de la muqueuse digestive et la forte pollution microbienne dans la lumière intestinale.

Le traitement de ces péritonites tertiaires n'est pas codifié. Le patient finit par décéder dans un tableau de SDMV. Le traitement antibiotique adapté doit, quant à lui, être aussi précoce que possible.

Péritonites primaires	Les péritonites spontanées (maladie néphrotique, cirrhose) Les péritonites granulomateuses (<i>Mycobacterium sp</i> , <i>Histoplasma sp</i> , <i>Strongyloïdes sp</i>) Les péritonites périodiques (<i>Pneumococcus sp</i> ou <i>Streptococcus sp</i>)
Péritonites secondaires	Perforation d'un viscère intra-abdominal Infection aiguë d'un viscère intra-abdominal ou pelvien Nécrose de la paroi intestinale Post-traumatiques (plaie pénétrante ou contusion) Péritonites post-opératoires et nosocomiales Dialyse péritonéale continue ambulatoire
Péritonites tertiaires	Péritonites sans pathogène Péritonites à levures ou à germes "peu pathogènes"

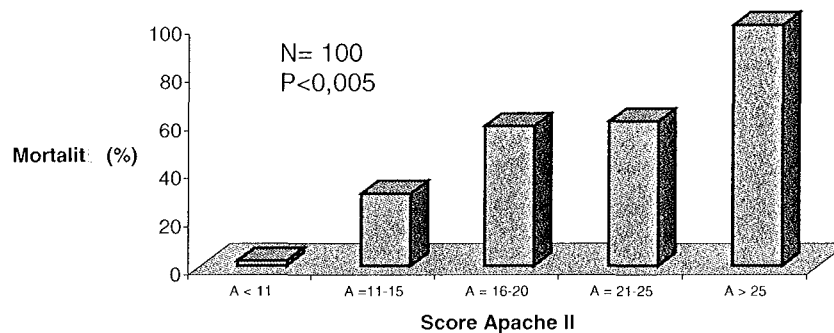
Tableau 1 : Classification des péritonites de Wittmann [4]

2.3.2- Classification physiologique : indice de gravité et pronostic des péritonites

La gravité des péritonites n'est pas uniforme et cela se répercute sur les taux de mortalité qui sont extrêmement différents d'une étude à l'autre (3 à 60%). Ce taux varie surtout en fonction du mode de sélection du patient : existence ou non de signe de gravité, inclusions limitées aux péritonites ou élargies à des infections intra-abdominales moins sévères. Le problème posé par ces variations dans les groupes de patients est que l'on ne peut pas évaluer les progrès apportés par de nouvelles procédures de traitement. C'est pourquoi des scores de gravité ont été mis en place afin de pouvoir comparer ces différents groupes de patients : dans un premier temps l'Altona Peritonitis Index (API) et le Sepsis Score puis le score APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) qui permettent de classer les péritonites en fonction de leur gravité [3]. L'APACHE II³ est le score qui est le plus couramment utilisé en réanimation. Ce score évalue 12 variables physiologiques (température, fréquence cardiaque, hématokrite, score de Glasgow...) associées à l'âge et à un certain nombre de maladies préexistantes. L'importance attribuée à chaque paramètre dépend de son écart à la valeur normale et varie alors de 1 à 4. La somme des valeurs données à chaque paramètre donne le score APACHE II. Il n'est validé que pour l'adulte et uniquement pour les services de réanimation.

³ Voir détail en annexe 4

L'intérêt de ces scores de gravité dans les péritonites a été évalué dans différentes études. Dans une étude datant de 1988, *Bohnen et al* [6] ont établi une corrélation entre taux de mortalité dans les infections intra-abdominales et score APACHE II. Ainsi, le suivi de 100 patients présentant une péritonite généralisée ou un abcès intra-abdominal montre que les taux de mortalité augmentent significativement avec le score APACHE II (Graph.1).

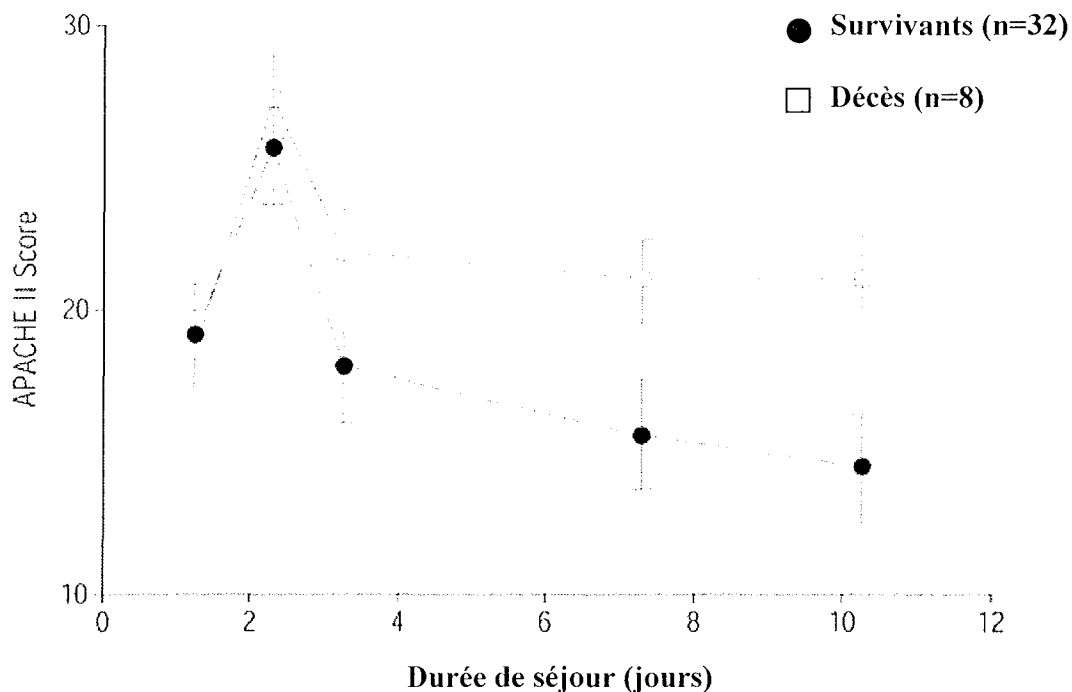


Graph. 1: Corrélation entre le score APACHE II et le taux de mortalité entre 1984 et 1986

Dans une étude rétrospective de 2000 incluant 523 patients présentant une péritonite secondaire, *Koperna et al* [7] ont montré qu'un score APACHE II supérieur à 20 est un facteur de risque indépendant d'infection intra-abdominale persistante et donc de réintervention. De plus, la mortalité est de 20% lorsque le score APACHE II est inférieur à 20 et s'élève à 86% lorsque ce score est supérieur à 20 ($p=0,0001$).

Enfin, dans une étude publiée en 2001, incluant 85 patients présentant une intervention chirurgicale en urgence, dont 34 pour péritonite secondaire, le même auteur, *Koperna* [8], montre que le score APACHE II reste stable chez les patients qui vont décéder, alors qu'il décroît significativement chez les survivants ($p=0,04$) (Graph. 2).

Ces 3 études montrent donc que le score APACHE II constitue un indicateur de sévérité fiable qui permet aux cliniciens d'estimer le pronostic des patients atteints de péritonite.



Graph. 2 : Corrélation entre le score APACHE II et la durée de séjour

2.4- Physiopathologie des péritonites post-opératoires [9]

Les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à l'état de péritonite post-opératoire sont mal connus. Dans l'ensemble, les études portant sur ce sujet reposent sur des extrapolations des travaux effectués dans les péritonites communautaires, nosocomiales voire même expérimentales.

Le mécanisme de base est par contre bien connu : il s'agit du passage dans la séreuse péritonéale d'un liquide septique, suite à la rupture d'étanchéité du tube digestif, par contamination du champ opératoire ou par passage transpariétal de bactéries hôtes du tube digestif lors des épisodes de translocation [1].

2.4.1- Le tube digestif : réservoir bactérien

Dans les conditions physiologiques normales, l'acidité gastrique s'oppose à la prolifération des germes dans la partie haute du tube digestif et limite la population des germes à 10^3 bactéries/ml de liquide gastrique. Puis, cette

concentration bactérienne augmente au fur et à mesure de l'avancée dans le tube digestif et le rapport anaérobie/aérobie se modifie en faveur des anaérobies.

Mais les conditions pathologiques modifient cette flore. L'hospitalisation à elle seule, avec la prise d'antibiotiques et d'antiacides, sont à l'origine d'une modification à la fois quantitative, mais aussi qualitative de cette flore (germes nosocomiaux, résistances bactériennes...)

2.4.2- Diffusion systémique de l'infection

La diffusion du liquide septique dans toute la cavité abdominale est fortement favorisée par le concours d'un phénomène mécanique : le brassage réalisé par la mobilisation des viscères abdominaux lors des mouvements respiratoires.

2.4.3- Limitation mécanique du sepsis

Plusieurs mécanismes de protection de l'abdomen se mettent en place en cas d'infection par un liquide septique :

- La gravité : les liquides se rassemblent dans les régions les plus déclives de la cavité péritonéale (cul de sac de Douglas par exemple)
- L'épiploon : il participe au cloisonnement de l'infection en isolant la région infectée du reste de la cavité péritonéale.

2.4.4- Immunodépression et chirurgie

Suite à une chirurgie majeure, une immunodépression est notée. On observe une hyporéactivité des lymphocytes T, une réduction de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type II à la surface des monocytes et des lymphocytes T, une réduction de l'expression des intégrines à la surface des polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'une réduction des capacités fonctionnelles de ceux-ci...

Cette immunodépression est l'un des facteurs à prendre en compte dans l'explication de la propagation de l'infection.

2.4.5- Réponse cellulaire locale

Cette réponse cellulaire locale est réalisée par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes-macrophages péritonéaux.

Cependant, la réponse phagocytaire est insuffisante dans le cas des sepsis intra-abdominaux. En effet, *Montravers* [9] rapporte qu'en cas d'infection, la concentration cellulaire intra-péritonéale augmente d'un facteur 10, ce qui plafonne la réponse phagocytaire à un inoculum bactérien de l'ordre de 10^4 germes/ml. La réponse cellulaire locale est donc dépassée.

De plus la présence de bile, de mucus, de sang, de matière fécale, de fils de suture limite également considérablement les propriétés des phagocytes péritonéaux et la bactéricidie locale.

Enfin, l'infection réduit la production de fibre de collagène au niveau de la paroi colique, ce qui pourrait expliquer le lâchage des sutures à l'origine d'un grand nombre de péritonites post-opératoires.

2.5- Diagnostic des péritonites post-opératoires

Le diagnostic des péritonites post-opératoires est reconnu plus difficile que dans le cas des péritonites communautaires car les signes physiques sont beaucoup moins francs [10,11]

Ces péritonites post-opératoires sont souvent diagnostiquées tardivement ce qui n'est pas sans conséquence sur le pronostic.

Ainsi, *Hopkins et al* [12] montrent dans son étude que le diagnostic de ces pathologies présente 2 pics : un pic précoce, entre le 5^e et le 8^e jour post-opératoire, et un pic tardif, situé après la deuxième semaine post-opératoire, et qui correspond au délai moyen pour observer les signes objectifs de lâchage des anastomoses.

Ce retard fréquent dans le diagnostic des péritonites post-opératoires est l'un des arguments utilisés par différents auteurs pour expliquer la mortalité importante retrouvée dans ces pathologies.

2.5.1- La fièvre post-opératoire [3]

La survenue d'une fièvre au décours d'une chirurgie abdominale constitue le signe le plus évocateur de la présence d'un foyer septique intra-abdominal.

Mais une fièvre peut révéler d'autres étiologies, infectieuses ou non. Cependant, l'intensité de la fièvre peut constituer un élément d'orientation. En effet, une température de plus de $39 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ serait en faveur d'une péritonite post-opératoire.

2.5.2- Les signes fonctionnels et cliniques abdominaux [3]

Suite à une intervention chirurgicale abdominale et face à des manifestations abdominales inhabituelles, une complication intra-abdominale doit être envisagée.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont les suivants :

- Douleurs abdominales +++
- Iléus
- Diarrhées
- Ballonnements abdominaux
- Issue de pus ou de liquide digestif par les drainages ou par la cicatrice
- Masse palpable

2.5.3- Les signes extra-abdominaux [3]

Les signes extra-abdominaux des péritonites post-opératoires sont très importants à connaître puisqu'ils peuvent orienter à tort vers le diagnostic d'une autre pathologie.

Ainsi, les signes extra-abdominaux les plus fréquents sont les suivants :

- Etat de choc
- Insuffisance circulatoire
- Insuffisance respiratoire aiguë, attribuable à tort à une embolie ou à un œdème pulmonaire

- Défaillance rénale qui peut s'aggraver très rapidement et être évocatrice à tort d'une complication toxique médicamenteuse ou d'une insuffisance rénale de cause médicale.
- Défaillance hépatique
- Troubles psychiques, troubles de la conscience, agitation. Ils peuvent suggérer à tort un sevrage alcoolique ou médicamenteux ou une confusion chez les personnes âgées.

Ces signes extra-abdominaux sont d'autant plus importants qu'ils peuvent se grouper dans un tableau de défaillance poly-viscérale ou de choc hyperkinétique.

2.5.2- Examens biologiques [13]

Le seul examen biologique considéré comme utile au diagnostic de péritonite post-opératoire est une hyperleucocytose ($> 12000/\text{mm}^3$) qui est observée dans 60% des cas de péritonites post-opératoires. Ce signe est banal puisqu'il est très fréquent dans la période qui suit une opération chirurgicale, mais il doit attirer l'attention s'il persiste au-delà du 3^e jour post-opératoire ou si le taux de leucocytes augmente entre 2 examens successifs. C'est alors le signe objectif de la présence d'un foyer septique qui, si l'opération consistait en une laparotomie⁴, doit très certainement être localisé au niveau intra-abdominal.

2.5.3- Les examens morphologiques [13]

Plusieurs types d'examens morphologiques sont praticables avec plus ou moins d'intérêt pour le diagnostic.

- Un cliché thoracique peut être utile pour détecter une collection sous-phrénique. On peut ainsi, grâce au cliché, observer un éventuel épanchement pleural.
- Un cliché de l'Abdomen Sans Préparation (ASP) permet de montrer des signes indirects d'épanchement intra-péritonéal :
 - Pneumopéritoine⁵
 - Distension du tube digestif

⁴ Laparotomie : incision chirurgicale de la paroi abdominale et du péritoine

⁵ Pneumopéritoine : épanchement gazeux dans la cavité péritonéale.

- Un examen digestif avec un produit de contraste non baryté peut être utile pour mettre en évidence une fuite extra-luminale. Cependant, l'arrêt du transit, conséquence de la péritonite, rend la réalisation et donc l'interprétation de cet examen difficile.
- Une échographie abdominale et tomodensitométrie permet de localiser les épanchements intra-abdominaux. Cette technique est réservée aux patients intransportables et requiert un radiologue expérimenté.

3- EPIDEMIOLOGIE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES

3.1- Incidence

Les péritonites post-opératoires (PPO) sont les péritonites nosocomiales les plus fréquentes : elles représentent 95% des cas [11]. Elles compliquent 2 à 3% des laparotomies, ce qui représente environ 50% des complications qui nécessitent une réintervention chirurgicale (tableau 2).

	<i>Nombre de laparotomies</i>	<i>Réinterventions (%)</i>	<i>% de PPO sur ces réinterventions</i>
<i>Hollender [14]</i>	5812	4	48
<i>Harbrecht [15]</i>	1633	7	50
<i>Bunt [16]</i>	2657	7	50

Tableau 2 : incidence des PPO

3.2- Site de l'intervention initiale

Un site opératoire est particulièrement pourvoyeur de péritonites post-opératoires : il s'agit de la région colique qui est mise en cause dans 40% des cas de PPO [17].

Site opératoire	%
Colique	40 %
Sus-mésocolique	21 %
Pancréas	15 %
Intestin grêle	13 %
Appendice	4 %
Autres	6 %

Tableau 3 : site de l'intervention initiale des PPO [17]

Ces chiffres s'expliquent par la répartition des germes au niveau intestinal [18] :

- Estomac : inoculum de 10^8 à 10^{10} / ml de liquide gastrique avec une forte majorité de germes aérobies. L'acidité gastrique limite la prolifération

bactérienne dans l'estomac ainsi que dans la partie la plus haute du duodénum.

- Jéjunum : 10^2 à 10^4 avec une majorité d'aérobies
- Iléon : 10^6 à 10^7 avec un équilibre aéro-anaérobie
- Colon : 10^{12} avec grande majorité d'anaérobies (rapport aéro-anaérobie = 1/3000)

La région colique présente le plus fort inoculum bactérien, cela explique pourquoi une intervention chirurgicale à ce niveau expose plus fréquemment qu'ailleurs à une péritonite post-opératoire.

3.3- Etiologie peropératoire [19,20]

Dans les 2/3 des cas, ces PPO surviennent suite à un lâchage de suture ou d'anastomose, provoquant une rupture d'étanchéité du tube digestif. On parle d'erreurs techniques.

Le tableau 4 confronte 2 études séparées de 24 ans. Il est ainsi intéressant de remarquer que malgré les améliorations technologiques, notamment l'arrivée des nouvelles pinces de suture, les erreurs techniques sont toujours la première cause de PPO.

	Guivarc'h <i>et al</i> (1977) [19]	Roehrborn <i>et al</i> (2001) [17]
Lâchage de suture ou d'anastomose	72 %	66 %
<i>Perforation</i>	9 %	10 %
<i>Abcès</i>	4 %	13 %
<i>Autres</i>	15 %	10 %

Tableau 4 : Etiologie peropératoire des PPO

3.4- Facteurs de risque de survenue

Les interventions qui prédisposent le plus à une PPO sont celles effectuées dans un contexte défavorable :

- intervention initiale septique
- intervention en situation d'urgence
- intervention chez un patient à risque d'immunodépression

Ainsi, Krukowski et Matheson [20] rapportent dans son étude une fréquence de PPO multipliée par 2 entre une chirurgie électorive⁶ et une chirurgie d'urgence et par 65 entre une chirurgie propre et une chirurgie septique⁷. (tableau 5)

		Nombre	Incidence (%)
Chirurgie	Elective	2041	1,3
	urgence	1059	2,6
Chirurgie	Propre	894	0,1
	Propre/contaminée	1199	1,3
	Contaminée	606	2,0
	Septique	401	6,5

Tableau 5 : incidence des PPO en fonction du geste chirurgical [20]

Enfin, la difficulté du geste chirurgical est également à considérer. Pettigrew *et al* [21], dans une étude portant sur 113 résections coliques, ont ainsi randomisé leurs patients en 2 groupes: ceux jugés à risque du fait de la difficulté du geste et ceux jugés à faible risque. Cette étude a montré une différence significative en terme de survenue de PPO dans le bras «patients à risque». (tableau 6)

Evaluation chirurgicale		Complications	
Risque	n	n	%
Faible	65	6	9
Elevé	38	20	53

Tableau 6 : corrélation entre la qualité du geste chirurgical et risque de complication [21]

⁶ Chirurgie électorive : se dit d'une chirurgie programmée (*Dictionnaire Petit Robert*)

⁷ Une chirurgie est dite propre lorsqu'elle se pratique sans ouverture de viscères creux, ni rupture d'asepsie. Elle est dite propre/contaminée lorsqu'il y a ouverture d'un viscère creux avec contamination minime ou rupture d'asepsie minime. Elle est dite contaminée lorsque la chirurgie est pratiquée sur un viscère souillé (chirurgie abdominale sous-mésocolique, suppurations pulmonaires, biliaire, etc.), ou en cas de rupture d'asepsie majeure ou encore en cas de chirurgie chez un patient ayant eu un séjour prolongé en réanimation. Enfin, on considère une chirurgie comme étant septique lorsqu'elle est pratiquée en milieu fortement infecté avec présence de pus.[73]

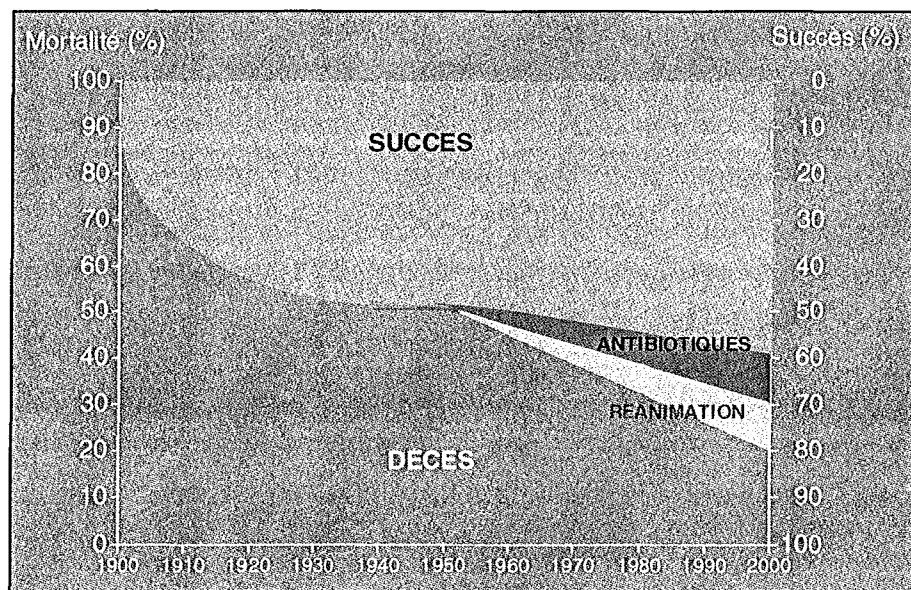
3.5- Pronostic des péritonites post-opératoires

Jusqu'au début des années 60, début de l'usage intensif des antibiotiques, le succès des péritonites en général, était essentiellement lié aux traitements chirurgicaux. (Graphique 3) [22]

Ce n'est qu'au cours de ces 30 dernières années que la prise en charge du patient en réanimation, d'une part, et l'antibiothérapie d'autre part, ont participé à la réduction de la mortalité de ces infections. En fait, la réussite de la prise en charge des infections intra-abdominales allie chirurgie, réanimation et antibiothérapie.

Entre l'étude de Bohnen *et al* [23] en 1983, qui annonce une mortalité de 60%, et celles de Montravers *et al* en 1996 [23] et de Roehrborn *et al* en 2001 [17], qui relatent une mortalité de 39%, on observe globalement une amélioration au cours du temps du succès de la prise en charge des PPO.

On retiendra cependant qu'il s'agit d'une complication chirurgicale au pronostic très défavorable.



Graphique 3 : évolution du succès de la prise en charge des péritonites [22]

3.6- Facteurs de risque de mortalité des PPO [24]

De nombreux facteurs de risque interviennent dans le pronostic des péritonites post-opératoires. Montravers *et al* ont ainsi retrouvé parmi ceux-ci : l'état de choc, un score APACHE II supérieur ou égal à 21, l'âge avancé et le traitement initial inadapté.

	Risque relatif	p
Choc	3,6	0,01
Score apache II \geq 21	2,3	0,05
Age \geq 62 ans	1,9	0,004
Traitement antibiotique inadapté	1,6	0,009

Tableau 7 : facteurs de risques en analyse multivariée des PPO [24]

Les 3 premiers facteurs étaient attendus, ce qui l'est moins, c'est l'impact d'un traitement antibiotique inadapté. Nous reviendrons plus en détail sur ce sujet dans le paragraphe 5.3.1.2, mais cela laisse déjà entrevoir la place prépondérante qu'occupe l'antibiothérapie dans la prise en charge globale des péritonites post-opératoires.

Cette complication opératoire étant grevée d'une mortalité particulièrement sévère, il est facile de comprendre pourquoi les cliniciens apportent une attention toute particulière au choix de l'antibiotique. Cependant, ce choix ne peut être fait qu'en ayant des connaissances pointues sur la flore bactérienne rencontrée dans ces pathologies.

4- BACTERIOLOGIE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES

Les patients présentant une PPO ont subi des hospitalisations de longue durée et ont vécu des antibiothérapies, probabilistes ou curatives, à large spectre et de longue durée. Cet historique médical et médicamenteux a des conséquences sur la flore digestive de ces patients : elle est modifiée et présente des résistances.

4.1- Péritonites post-opératoires et résistance bactérienne

Une des particularités des bactéries rencontrées dans les PPO est de présenter des résistances, voire des multi-résistances.

Dans une étude de 1988, Carlet *et al* [25] retrouvent 67% des *E.coli* résistants à l'ampicilline, 30% des bacilles pyocyaniques étaient résistants à la ticarcilline, 12% des entérocoques (*Enterococcus faecium*) étaient résistants à l'ampicilline et 80% des staphylocoques étaient résistants à l'oxacilline.

De même, Montravers *et al* [24], dans son étude portant sur 100 cas de PPO, ont observé chez 70 patients au moins 1 souche dotée d'un spectre de résistance supérieur à la normale et parmi celles-ci 47 étaient multi-résistantes. Montravers *et al* avancent pour explication, la pratique, non contestée pour autant, des antibiothérapies probabilistes pré-opératoires à large spectre.

Ainsi, Roehrborn *et al* en 2001 [17] abondent dans ce sens et montrent que si une antibiothérapie a été pratiquée avant la reprise chirurgicale, cela a une double conséquence :

- Une modification du profil écologique de la flore : diminution des *E. coli*, et augmentation des Staphylocoques à coagulase négative, des *Enterococcus* sp et des *Enterobacter* sp. L'auteur observe donc une augmentation des cocci Gram positif et une diminution des bacilles Gram négatif. Cela s'explique en partie par le type d'antibiothérapie utilisé en prophylaxie qui sélectionne les germes en s'attaquant plus fortement aux bacilles à Gram négatifs.
- Une augmentation très significative du nombre de souches résistantes (33% vs 8%). L'auteur ne précise pas si les traitements antibiotiques reçus par les patients étaient adaptés ou non à la bactériologie.

La flore rencontrée dans ces complications post-opératoires présente donc cette difficulté d'être d'emblée résistante à de nombreux antibiotiques. Les cliniciens

doivent donc tenir compte de ce paramètre avant la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste.

4.2- Description de la flore rencontrée dans les péritonites post-opératoires

4.2.1- Analyse de la flore bactérienne

4.2.1.1- Analyse quantitative [24,25]

La flore bactérienne retrouvée dans le liquide péritonéal des PPO est dans les 2/3 des cas pluri-microbienne et mixte aéro-anaérobie. Entre 80 et 85% des souches isolées sont des bactéries aérobies.

	Souche isolées	
	Montravers <i>et al</i> [24]	Carlet <i>et al</i> [25]
Aérobies	85%	90%
Cocci Gram +	32% dont n=	30% dont n=
<i>Entérocoques</i>	52	69
<i>Streptocoques</i>	18	10
<i>Staphylocoques (aureus)</i>	30	20
Bacille Gram -	53% dont n=	60% dont n=
<i>E.coli</i>	40	39
<i>Proteus sp</i>	8	10
<i>Morganella morganii</i>	11	5
<i>Klebsiella</i>	11	7
<i>Enterobacter</i>	8	7
<i>Serratia</i>	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	18
<i>Acinetobacter</i>	2	7
Anaérobies	6%	7%
Levures	9%	3%

Tableau 8 : microbiologie des PPO

Environ 1/3 de ces bactéries sont des cocci Gram positif avec prépondérance des entérocoques (52 à 69%), suivis des staphylocoques et des streptocoques. *Escherichia coli* représente environ 40% des souches de bacilles Gram négatif

isolées. Les bactéries anaérobies sont faiblement représentées (6 à 7%) ainsi que les levures (3 à 9%).

Concernant les germes anaérobies, les chiffres sont certainement sous évalués du fait de la difficulté technique liée à leur étude. Parmi les germes anaérobies, la bactérie la plus fréquemment rencontrée est *Bacteroides fragilis*.

4.2.1.2- Analyse qualitative

4.2.1.2.1- Comparaison avec la flore rencontrée dans les péritonites communautaires

Roehrborn et al [17] ont comparé la flore rencontrée dans 67 cas de péritonites post-opératoires à celle retrouvée dans 68 cas de péritonites communautaires.

Le nombre global de bactéries cultivées dans le groupe des péritonites postopératoires était de 111. Dans les cas des péritonites communautaires, 118 germes ont été cultivés. Les entérocoques retrouvés dans les formes postopératoires (23 isolats) ont de loin dépassé en nombre ceux retrouvés chez les patients présentant la forme communautaire (6 isolats; $p = 001$).

Le nombre d'*Escherichia coli*, en revanche, qui était le germe le plus typique pour la péritonite communautaire (42 isolats), a été réduit à seulement 21 isolats dans les formes postopératoires ($p = 005$). *Enterobacter sp*, très représenté chez les patients du groupe péritonite postopératoire (13 isolats), a été trouvé seulement 4 fois chez les patients du groupe péritonites communautaires ($p < 05$).

Parmi les isolats gram positifs, 21 isolats de divers streptocoques ont été cultivés à partir des cas de péritonites communautaires, mais seulement 4 isolats ont été trouvés chez les patients avec des formes postopératoires ($p < 005$). *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (7 et 6 isolats chez les patients avec la péritonite postopératoire, respectivement) étaient chacun trouvés seulement une fois chez les patients présentant la forme communautaire de la maladie ($p < 0,5$).

Bien que les espèces de *Pseudomonas* aient été plus communes dans des formes postopératoires, la différence n'était pas significative.

Souche	Nombre (%) de souches isolées		P
	PPO	P. communautaires	
<i>Enterococcus sp</i>	23 (21)	6 (5)	0,001
<i>E.coli</i>	21 (19)	42 (36)	0,005
<i>Enterobacter</i>	13 (12)	4 (3)	< 0,05
<i>Bacteroides sp</i>	8 (7)	12 (10)	NS
<i>Klebsiella sp</i>	8 (7)	8 (7)	NS
<i>S. aureus</i>	7 (6)	1 (1)	< 0,05
<i>S. coagulase négative</i>	6 (5)	1 (1)	0,05
<i>Candida sp</i>	4 (4)	8 (7)	NS
<i>Pseudomonas sp</i>	7 (6)	2 (2)	NS
<i>Streptococcus sp</i>	4 (4)	21 (17)	0,005
Autres	10 (9)	13 (11)	NS
Total	111	118	

Tableau 9 : Comparaison entre les souches bactériennes rencontrées dans les PPO et les péritonites communautaires [17]

Par ailleurs, dans le groupe qui nous intéresse, c'est-à-dire celui des péritonites post-opératoires, une analyse en sous-groupe a été ensuite pratiquée sur la différence de microbiologie entre le sous-groupe des survivants et celui des décédés. Il en ressort le fait que :

- *E.coli* est significativement plus fréquent dans le sous-groupe des survivants (5 isolats vs 16, p=0,05)
- *Enterobacter* est significativement plus fréquent dans le sous-groupe des non survivants (3 isolats vs 10, p=0,05)
- Concernant les Entérocoques, ils sont plus fréquemment retrouvés dans les PPO mais sans significativité

4.2.1.2.2- Germes aérobies

4.2.1.2.2.1- Bacilles Gram négatifs

4.2.1.2.2.1.1- *Escherichia coli*

Cette bactérie a été isolée en 1885 par Escherich. *Escherichia coli* est l'espèce bactérienne qui a été la plus utilisée comme modèle par les chercheurs en génétique et en physiologie bactérienne.

Habitat : [18]

E. coli est une espèce commensale du tube digestif de l'homme. Dans l'intestin, cette bactérie est présente en grande quantité : 10^7 à 10^9 bactéries par gramme de selle, ce qui fait d'elle l'espèce bactérienne aérobie quantitativement la plus importante. Cependant, cette population bactérienne ne représente que 1‰ de celle des germes anaérobies.

Pouvoir pathogène : [18]

Lors de la dernière enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales menée par le CLIN⁸, il est ressorti que *E. coli* était le germe le plus fréquemment retrouvé. En effet, sur un total de 17 681 germes isolés, *E. coli* représentait 22,6% des prélèvements.

On peut séparer le type de pathologies provoquées par ces germes en 2 catégories : les infections intestinales et les infections extra-intestinales.

Les infections intestinales :

E. coli est l'une des principales bactéries responsables de diarrhées. Il existe en fait plusieurs types de syndrome diarrhéique qui sont dus à des *E. coli* différents. On connaît aujourd'hui au moins 4 souches responsables de diarrhées :

⁸ CLIN : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

- *E. coli* entéro-pathogènes (ECEP) : ces souches sont responsables de diarrhées aiguës et chroniques sévères chez l'enfant de moins de 1 ans (elles étaient meurtrières dans les années 50). On parle de gastro-entérites infantiles qui sont rarement observées aujourd'hui.
- *E. coli* entéro-toxinogènes (ECET) : ils sont responsables de diarrhées très liquides fréquemment rencontrées chez les enfants dans les pays en voie de développement, mais également chez les personnes en voyage dans ces pays (on parle de *tourista*).
- *E. coli* entéro-invasifs (ECEI) : ces souches provoquent des diarrhées dysentériques chez l'adulte et chez l'enfant. L'origine est fréquemment l'intoxication alimentaire. La présence de leucocytes dans les selles est le témoin du processus invasif.
- *E. coli* entéro-hémorragiques (ECEH) ou producteurs de vérotoxines (VTEC) : ces souches sont responsables d'épidémies de diarrhées aqueuses puis hémorragiques. La cause de la diffusion de l'épidémie est généralement due à un produit alimentaire contaminé.

Les infections extra-intestinales :

Les infections urinaires : la très grande majorité des infections urinaires observées en ville et à l'hôpital sont dues à *E. coli*. Les souches provenant de la flore fécale contaminent les urines par voie ascendante. C'est ce que l'on appelait la "colibacillose". Les pyélonéphrites sont provoquées dans plus de 60 à 80% des cas par *E. coli*.

Les méningites néo-natales : un tiers d'entre elles est dû à *E. coli*.

Les suppurations diverses : en plus des péritonites qui nous intéressent ici, les *E. coli* peuvent être à l'origine de salpingites et de cholécystites. Toutes ces infections, si elles sont mal ou insuffisamment traitées, peuvent être à l'origine de septicémies. Ainsi, près de 50% des septicémies à bacilles Gram négatif sont dues à *E. coli*.

Sensibilité aux antibiotiques :

Le cas d'*E. coli* est particulièrement représentatif de l'effet de la surconsommation d'antibiotique. En effet, *E. coli* se retrouve dans près de 85% des infections urinaires simples. Ainsi, les résistances de *E. coli* aux antibiotiques usuellement prescrits en ville pour ce type d'infections sont très importantes : 40 à 60% des cas à l'amoxicilline, 40% des cas à l'association amoxicilline-acide clavulanique,

20% des cas au sulfaméthoxazole-triméthoprim et 5 à 25% des cas à la ciprofloxacine.[29]

En pratique hospitalière, *E. coli* se rencontre moins fréquemment dans les infections urinaires. La raison est simple : les bacilles à Gram négatif tel qu'*E. coli* sont largement ciblés par les antibiotiques les plus couramment prescrits en ville ou en antibioprophylaxie (amoxicilline \pm acide clavulanique, fluoroquinolone). Il existe donc une importante pression de sélection sur les bacilles Gram négatif, ce qui permet d'observer une augmentation relative des cocci Gram positif. Ainsi, dans les infections urinaires hospitalières, *E. coli* ne représente plus que 30% des bactéries retrouvées dans les infections urinaires. Cependant ces colibacilles n'en sont pas moins difficiles à traiter du fait des types de résistance qu'ils présentent. [29]

E. coli est l'espèce bactérienne la plus étudiée par les chercheurs, et pourtant, il existe peu de données récentes dans la littérature qui fassent le point sur les résistances observées à l'hôpital sur ce germe.

Une étude récente menée par Garrabé *et al* [30] rapporte la sensibilité aux antibiotiques des bactéries les plus fréquemment rencontrées dans les infections nosocomiales. Cette étude a porté sur une année et sur 12 centres hospitaliers. Il en ressort que *E. coli* avait représenté 20% des germes retrouvés dans cette étude, ce qui faisait de lui, avec *P. aeruginosa*, l'espèce bactérienne la plus fréquente. Parmi les souches de *E. coli* prélevées :

- 26% seulement étaient sensibles aux aminopénicillines (18,2 à l'amoxicilline, 36,1% à amoxicilline + acide clavulanique, 35,5% à la ticarcilline)
- 98% aux céphalosporines de 3^e génération
- 90% à la gentamycine
- 85% à la ciprofloxacine.

Ces taux de sensibilité varient en fonction du site de prélèvement. Ainsi, pour le site pulmonaire, la sensibilité à la ciprofloxacine, antibiotique fréquemment utilisé dans les infections respiratoires à l'hôpital, n'était plus que de 85%.

Dans cette étude les *E. coli* multi-résistants et les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) ne représentaient que 0,8% résistances du *E. coli*. Pourtant, il s'agit d'un problème émergent qui préoccupe les cliniciens pour plusieurs raisons [31] :

- Les germes multi-résistants sont difficiles à éradiquer
- Les malades colonisés doivent être isolés
- Les infections à entérobactéries sécrétrices de BLSE ont tendance à récidiver.

Ainsi, dans le dernier rapport sur la surveillance des bactéries multi-résistantes du Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (C.CLIN) [32] il a été rapporté que 15,6% des entérobactéries, dont 10,5% était des *E. coli*, présentent des multi-résistances à l'hôpital. Cette fréquence est portée à 30,4% dans les services de réanimation et au niveau du péritoine on retrouve pas moins de 46,7% d'entérobactéries multi-résistantes. Ces germes n'étaient sensibles qu'à l'imipénème et la gentamicine, ce qui est plutôt préoccupant lorsque l'on connaît la rapidité de l'émergence des résistances à ces antibiotiques lorsqu'ils sont trop fréquemment utilisés.

Il est également intéressant de souligner que chez 41,3% des entérobactéries multi-résistantes a été détectée une BLSE. Concernant ce problème, une étude récente a été menée sur 4 ans dans des centres de gériatrie. Il ressort que sur les 66 infections urinaires à entérobactéries productrices de BLSE, seules 8% étaient dues à *E. coli*, le problème étant essentiellement posé par *Enterobacter aerogenes*.

4.2.1.2.2.1.2- *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste fréquemment isolée au cours des infections nosocomiales. Il s'agit ainsi du 2^e Bacille à Gram négatif retrouvé dans les PPO après *E. coli*.

Habitat : [18]

Le milieu naturel de *Pseudomonas aeruginosa* est l'eau, les sols humides et les végétaux.

Dans les habitations et à l'hôpital, on peut trouver la bactérie dans tous les réservoirs et conduites d'eau.

Chez l'homme en bonne santé, on trouve assez peu de *Pseudomonas* (de 2 à 10% de porteurs selon les sites de l'organisme) tandis que chez les hospitalisés ce taux peut atteindre 50% sur certains sites et 60% sur les plaies de brûlures ou d'escarres. Ce sont essentiellement les sujets immuno-déprimés qui auront à pâtir de cette colonisation.

A l'hôpital, *Pseudomonas aeruginosa* est un germe dangereux parce qu'il s'y trouve en grande quantité et qu'il y rencontre beaucoup de sujets sensibles. La forte densité de ce germe est due à la pression de sélection exercée par les antibiotiques et les désinfectants. Les *Pseudomonas* sont, avec les

staphylocoques et les entérobactéries, les bactéries les plus souvent responsables d'infections nosocomiales.

La principale source de contamination est la flore endogène des malades eux-mêmes. Mais l'environnement est également incriminé. L'eau des vases de fleurs, les plantes en pot, les fruits et légumes consommés crus, les eaux des éviers, des siphons, les aérosols à visée thérapeutique ou créés par des manipulations de récipients contenant des liquides, les humidificateurs, les solutions "antiseptiques" sont autant de sources potentielles.

La transmission d'un malade à un autre est souvent manuportée ou iatrogène, surtout par les cathéters, sondes, canules, masques ou lunettes pour oxygénothérapie.

Pouvoir pathogène : [18]

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* présentent la particularité d'être polymorphes dans leurs expressions cliniques et dans leurs localisations. Elles sont rarement observées chez un sujet sain (sauf inoculation massive.) En fait, il s'agit d'infections qui surviennent chez des malades fragilisés en milieu hospitalier et notamment chez les patients neutropéniques fébriles, les mucoviscidoses, en unité de soins intensifs. Ainsi, dans la dernière enquête nationale de prévalence du Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales, le *Pseudomonas aeruginosa* était le 3^e germe le plus fréquemment identifié avec 11,1% de prévalence.

Les principales infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* sont :

- **Les infections de la peau** : Le *Pseudomonas aeruginosa* est ainsi responsable d'une surmortalité chez les grands brûlés. Ce bacille est responsable de 60 à 70% des septicémies dont la mortalité atteint 60%.

- **Les infections urinaires** : Elles représentent près de 11% des infections urinaires totales, soit la 3^e cause de telles infections après *E.coli* et Streptocoques. Ces infections peuvent se compliquer de pyélonéphrites ou de septicémies.

- **Les infections digestives** : La colonisation du tube digestif par *Pseudomonas aeruginosa* est fréquente puisque ce germe est retrouvé dans les selles de 4 à 12% de la population normale. Sous l'effet d'une antibiothérapie, cette bactérie peut proliférer et envahir la muqueuse, provoquant des pathologies allant de la simple diarrhée à la péritonite, en passant par l'entérocolite nécrosante.

- **Les infections pulmonaires** : Il peut s'agir de pneumonies aiguës à la suite d'une inhalation d'aérosols contaminés ou de manœuvres instrumentales. Chez le patient immunodéprimé, l'évolution est particulièrement fulminante aboutissant à la mort en 3-4 jours par collapsus cardio-vasculaire. *P. aeruginosa* est également responsable des poussées de mucoviscidose.

- **Les infections de l'œil** : L'infection débute par une ulcération qui devient rapidement perforante, provoquant une fonte purulente de l'œil en 48 heures.

- **Les infections du système nerveux** : Elles sont secondaires à une inoculation à l'occasion d'une ponction lombaire souillée ou à un traumatisme crânien, provoquant des méningites.

- **Les infections ostéo-articulaires** : Elles surviennent souvent suite à une piqûre souillée.

- **Les septicémies** : Chez le patient neutropénique, il s'agit de la 3^e cause de septicémie après *E. coli* et *Klebsiella*. La mortalité est très sévère.

Sensibilité aux antibiotiques : [26,27,28]

Pseudomonas aeruginosa est réputé pour sa résistance aux antibiotiques qui pose des problèmes thérapeutiques et favorise sa dissémination en milieu hospitalier.

Ainsi, cette bactérie présente 2 types de résistance aux bêta-lactamines : naturelle et acquise.

Les résistances naturelles :

- Modification de la perméabilité membranaire
- Modification des porines
- L'existence d'un système d'efflux actif
- La production d'une céphalosporinase chromosomique et inducible

Les résistances acquises :

- De nature enzymatique :
 - Acquisition d'une pénicillinase transférable
 - Hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique
 - Bêta-lactamases à spectre étendu
 - Les imipénèmases

- De nature non enzymatique :

- Systèmes d'efflux actif
- Modification de la structure du lipopolysaccharide (LPS)
- Modification de l'affinité de la cible (PLP)
- Résistance sélective à l'imipénème par perte de la porine D2

Le Groupe d'Etude de la Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux Bêtalactamines (GERPB) [27,28], est un groupe de travail constitué de 18 microbiologistes travaillant dans 15 centres hospitalo-universitaires français, 9 en province et 6 en région parisienne.

Chaque année, sur une période de 3 semaines, les membres du GERPB recueillent l'ensemble des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées dans chacun des 15 laboratoires.

Le but de cette étude est de faire un bilan des sensibilités aux antibiotiques et des mécanismes de résistance aux bêtalactamines de *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, sur 5 ans, ces études ont porté sur un nombre total de 5844 germes. (tableau 10)

	TIC	PIP	PTZ	CAZ	FEP	ATM	IPM	AMK	CIP	FOS
Hémocultures	71	82	85	85	80	73	93	76	73	22
Urines	50	68	75	74	54	52	85	66	48	33
Pulmonaires hors mucoviscidose	57	69	78	72	56	59	81	67	65	38
Pulmonaires mucoviscidose	58	62	77	62	42	56	66	29	61	47
Cutanés	59	75	80	75	66	60	89	78	65	30
Infections du site opératoire	56	73	82	78	65	57	91	80	70	30
ORL	70	87	92	88	81	71	90	81	81	34
Selles	65	82	83	84	66	66	94	72	70	37
Autres	62	74	81	77	67	63	81	75	71	34
Total	57	72	79	75	60	59	85	69	62	34

TIC : ticarcilline ; PIP : pipéracilline ; CAZ : ceftazidime ; CEF : céfépime ; CPO : céfpirome ; ATM : aztréonam ; IPM : imipénème ; AMK : amikacine ; TOB : tobramycine ; CIP : ciprofloxacine.

Tableau 10 : Sensibilité (%) de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction des sites de prélèvements entre 1994 et 1999 [27]

Les antibiotiques pour lesquels les pourcentages de souches sensibles de *Pseudomonas aeruginosa* sont les plus élevés sont :

- la pipéracilline/tazobactam

- l'imipénème
- la céftazidime

Pour ces 3 antibiotiques, on remarque que leur activité est restée stable et élevée durant ces 5 ans.

C'est pourquoi il s'agit des 3 antibiotiques recommandés par les auteurs pour le traitement des infections documentées à *Pseudomonas aeruginosa*.

A l'inverse, la cépirome enregistre les résultats les plus faibles et, avec l'amikacine, présente l'activité la moins stable sur le *Pseudomonas aeruginosa* : il s'agit des seuls antibiotiques pour lesquels des différences significatives ont été enregistrées.

Dans l'étude du GERPb de 2000, 4 groupes de mécanismes de résistance avaient été identifiés : la production de bêta-lactamases transférables, l'hyperproduction de céphalosporinase, résistance non enzymatique, résistance isolée à l'imipénème. Seul le groupe des résistances non enzymatiques était en augmentation significative entre 1994 et 1998. (tableau 11)

	Répartition des mécanismes		
	1994-1995	1997-1998	p
Bêta-lactamases transférables	13,2	11,2	NS
Hyperproduction de céphalosporinase	16	15,9	NS
Résistances non enzymatiques	14	17,3	0,004
Résistance à l'imipénème	15	15	NS

Tableau 11 : répartition (%) des mécanismes de résistances chez *Pseudomonas aeruginosa* entre 1994 et 1998. [27,28]

L'étude du GERPb de 2001 [59] montre que la répartition des 4 groupes de résistance est restée stable entre 1998 et 1999. Cette dernière étude reste rassurante car elle montre que les CMI de l'imipénème, quel que soit le mécanisme de résistance, restaient basses. Il est par contre montré que les inhibiteurs des bêta-lactamases deviennent de plus en plus inefficaces : ainsi, le tazobactam a été jugé comme présentant une activité de restauration insuffisante sur les souches productrices de pénicillinase PSE-1 et les céphalosporinases fortement hyperproduites. Quant à l'acide clavulanique, il a été jugé comme inefficace, quel que soit le type de mécanisme de résistance.

4.2.1.2.2.2- Cocci Gram positif

Les cocci Gram positif représentent environ 30% des germes retrouvés dans les prélèvements péritonéaux des cas de péritonites post-opératoires. Ils sont essentiellement représentés par les entérocoques et les staphylocoques.

4.2.1.2.2.2.1- Les entérocoques

Le genre *Enterococcus* appartient à la famille des *Streptococcaceae* qui contient également le genre *Streptococcus*. A côté d'*Enterococcus faecium* et *E. faecalis*, il existe une vingtaine d'autres espèces qui sont classées dans quatre ensembles de Ent1 à Ent2 selon que leurs caractères biochimiques sont plus proche de ceux de *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*, ou *E. avium*. [18] On s'intéressera principalement à *E. faecium* et *E. faecalis* qui sont les deux espèces les plus fréquemment rencontrées dans les péritonites.

Habitat : [33]

Les deux espèces d'entérocoques les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine sont *E. faecalis* (85% des isoléments) et *E. faecium* (10% des isoléments)

Ce sont avant tous des germes intestinaux, mais également présents dans l'urètre, le vagin, la peau et l'oropharynx.

En dehors de l'organisme, ils sont très largement retrouvés dans l'eau, les poussières, les végétaux et les produits laitiers.

Pouvoir pathogène :

En France, nous disposons des données de l'enquête de prévalence des infections nosocomiales de 1996 [34], portant sur 830 hôpitaux et 236 334 patients hospitalisés. Les entérocoques étaient responsables de 8,1 % des infections documentées : 10 % des infections du site opératoire, 11 % des infections urinaires, 13 % des bactériémies, 6 % des infections de cathéter, et 5 % des pneumopathies. Il n'existe pas de données publiées portant plus spécifiquement sur la réanimation, mais le dernier rapport 2000 du CCLIN Sud-Est [35] retrouve 5,5 % des infections nosocomiales liées à l'entérocoque : 1,9 %

des pneumopathies, 4,6 % des infections de cathéter, 10,1 % des infections urinaires et 7,9 % des bactériémies.

Les facteurs de risque des infections nosocomiales à entérocoques sont [36] :

- le terrain (âge avancé, existence d'une tare sous-jacente)
- les gestes invasifs
- la durée d'hospitalisation
- l'utilisation de céphalosporines de 3^e génération

La source des infections à Entérocoques est traditionnellement considérée comme endogène, essentiellement à partir du tractus digestif. Cependant, on observe des cas de contamination par manuportage (de patient à patient ou par le personnel soignant), par l'air ambiant et sur des objets et surfaces sèches (ce germe peut vivre jusqu'à 4 jours après une contamination par simple toucher par un patient infecté) [36]

Sensibilité aux antibiotiques :

Les entérocoques sont naturellement résistants à un certain nombre d'antibiotiques. En revanche, ils peuvent acquérir des résistances les rendant particulièrement difficiles à éradiquer.

Bêta-lactamines [37]

Les entérocoques sont résistants à toutes les céphalosporines ainsi qu'à toutes les autres bêta-lactamines à l'exception des aminopénicillines, des uréidopénicillines et de l'imipénème.

Les entérocoques se caractérisent par une CMI (concentration minimale inhibitrice) aux bêta-lactamines de 10 à 100 fois plus élevée que les autres streptocoques. Elle s'explique par la présence d'une protéine de liaison à la pénicilline (PLP) ayant une faible affinité pour les bêta-lactamines.

Les entérocoques sont considérés comme tolérants aux bêta-lactamines, c'est-à-dire que les germes ne sont pas tués par des concentrations d'antibiotiques très supérieures à la CMI, alors qu'ils sont rendus sensibles sur l'antibiogramme.

L'hyper-production d'une PLP modifiée (PLP5) est responsable de la grande majorité de la résistance des *E. faecium* à l'amoxicilline. Cette résistance à l'amoxicilline confère une résistance à toutes les bêta-lactamines. Ainsi, les CMI

des pénicillines vis à vis de 50% des souches de *E. faecium* sont supérieures à 32 mg/l

Il a été décrit une pénicillinase produite presque exclusivement par *E. faecalis*. Cette pénicillinase est neutralisée par les inhibiteurs des bêta-lactamases comme l'acide clavulanique ou le tazobactam.

Aminosides

Les entérocoques sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides, car ils pénètrent très mal dans la bactérie. L'acquisition d'un haut niveau de résistance à la gentamicine se fait par production d'enzymes inactivant les aminosides. Il en existe plusieurs types dont la conséquence est toujours la perte de synergie avec les bêta-lactamines. [37]

En 1990, lors d'une étude multicentrique menée en France, 28% des souches d'*E. faecalis* avaient été trouvées résistantes à la streptomycine et à la kanamycine, 11% à la gentamicine et 6% aux 3 à la fois. En 1995, 10 à 20 % des souches étaient résistantes à la gentamicine, 50% à la kanamycine et 35% à la streptomycine.[33]

Glycopeptides

Les premières souches d'entérocoque résistantes aux glycopeptides ont été rapportées en 1986, soit 30 ans après l'introduction de la vancomycine. La cause la plus probable de cette émergence a été l'utilisation massive de glycopeptides oraux pour traiter les diarrhées à *Clostridium difficile*.

La paroi des entérocoques est essentiellement constituée de peptidoglycane et d'acide lipotéichoïque. Le peptidoglycane normal se termine par une chaîne D-Ala-D-Ala, site de fixation des glycopeptides. De nombreuses mutations affectent cette terminaison du peptidoglycane ne permettant plus la fixation des glycopeptides.

Cinq phénotypes de résistance ont été décrits : VanA, VanB, VanC, VanD et VanE. La régulation de ces gènes de résistance est complexe. Seuls les phénotypes de résistance VanA et VanB sont transférables entre les souches. Ils concernent essentiellement *E. faecium* et à un degré moindre *E. faecalis*. Les phénotypes VanD (*E. faecium*) et VanE (*E. faecalis*) sont acquis mais non transférables. [38]

Dans l'étude SENTRY, 17 % des souches américaines sont résistantes à la vancomycine, alors que moins de 1 % le sont en Europe. Il faut noter que 95 % de ces souches résistantes à la vancomycine sont des *E. faecium*. [39]

Il s'agit donc d'un problème qui ne concerne pas encore la médecine française. Cependant, les germes résistants à de nombreux antibiotiques et nécessitant l'emploi de glycopeptides étant en augmentation constante, il est à craindre, du fait de la corrélation entre la consommation et la rapidité de l'émergence des résistances à cet antibiotique, que nous ne restions pas une exception dans ce domaine. C'est pourquoi ce phénomène est étroitement surveillé.

4.2.1.2.2.2- Les Staphylocoques

Les staphylocoques ont été découverts par Pasteur en 1880. Leur nom vient de *Kokkos*, grains, et *Staphylos*, grappe de raisin. Nous nous limiterons ici à l'étude de *Staphylococcus aureus*, qui est nettement majoritaire dans les péritonites. [18]

Habitat : [18]

Il s'agit d'un germe très répandu dans la nature (air, sol, eau). On le retrouve également dans la flore normale des individus que l'on appelle "porteur asymptomatique". Mais ces souches peuvent être à l'origine d'auto-infections dans certains cas, notamment l'immunodépression ou encore contaminer d'autres individus.

On estime à 20 à 75% les sujets porteurs de *S. aureus*. Ils peuvent être des porteurs persistants, occasionnels ou transitoires.

Chez ces porteurs, on les retrouvera essentiellement dans les fosses nasales antérieures (entre 30 et 40% de la population en sont porteur à ce niveau). On peut également en retrouver sur la peau, surtout dans des zones chaudes et humides telle que le creux axillaire et le périnée, même si on retrouve plus de *S. epidermitis*. Enfin, il n'est pas rare d'en retrouver dans les selles.

Pouvoir pathogène : [18]

La transmission se fait essentiellement par voie inter-humaine directe (contact, dissémination manuportée, gouttelette de pflüge...) ou indirect par l'intermédiaire d'aliments contaminés par exemple.

Les infections provoquées par *S. aureus* sont très fréquentes et variées :

- Infections cutanées, sous-cutanées et muqueuses. On y retrouve des impétigos, onyxis, rash scarlatiforme, des syndromes de Lyell, sinusites, otites...
- Infections viscérales : elles surviennent soit isolément, soit dans le cadre d'une septicémie. On peut trouver des infections osseuses, notamment post-chirurgicales qui sont très préoccupantes, pleuropulmonaires, particulièrement graves chez le nourrisson, urogénitales, neuroméningées, des endocardites, notamment chez le porteur de valve et chez le toxicomane.
- Septicémies : ce sont des infections fréquentes et très préoccupantes du fait de la forte mortalité dont elles sont grevées.
- Toxi-infections alimentaires d'évolution bénigne chez le sujet sain
- Entérocrites aiguës qui surviennent au décours d'une antibiothérapie. Elles sont dues à des *S. aureus* résistants au traitement et producteurs d'entérotoxine.
- Syndrome de choc toxique (TSS) qui associe une fièvre, un rash maculaire érythémateux suivi d'une desquamation scarlatiniforme et une diarrhée. C'est un phénomène qui a souvent été observé aux USA, rarement en Europe, et surtout chez des femmes porteuses de tampons périodiques.

Sensibilité aux antibiotiques :

2 types de résistance sont essentiellement observées pour les Staphylocoques aux bêtalactamines : enzymatique et non enzymatique.

Actuellement, en ce qui concerne les résistances enzymatiques, 90% des souches hospitalières et extra-hospitalières de Staphylocoques sont résistantes à la pénicilline G par production de pénicillinase. Cette dernière est inductible et d'origine plasmidique et est bien inhibée par l'acide clavulanique.

Pour les résistances non enzymatiques, on décrit un phénomène particulier chez les Staphylocoques. C'est ce que l'on appelle la résistance hétérogène à la méticilline. Cette particularité permet de partager la famille des staphylocoques en 2 groupes : les staphylocoques dit méticillines résistants, dit SARM ou méti-R, et les staphylocoques méticillines sensibles ou méti-S.

Les souches méti-R doivent être considérées comme résistantes à toutes les bêtalactamines, y compris les céphalosporines de 3^e génération et à l'imipénème. Cela concerne environ 10 à 40% des souches hospitalières de *S. aureus* isolés en France. Leur fréquence en ville est faible. [18]

Depuis près de 20 ans, les hôpitaux français sont confrontés à une épidémie d'infections à SARM. Ainsi, dans une étude française ayant porté sur 1044 patients de réanimation, dont 10% était colonisé par un SARM, il est ressorti que la colonisation par SARM avait augmenté de 3 fois l'utilisation des glycopeptides et les patients colonisés recevaient en moyenne 117,1 jours d'hospitalisation contre 35 jours pour les patients non colonisés. Enfin, la mortalité a été significativement plus élevée dans le groupe des patients colonisés par un SARM (35% versus 20%) [40]

De nombreuses études ont ainsi permis d'identifier les facteurs de risques de contracter une infection à SARM. Ainsi, une hospitalisation récente, une administration préalable d'antibiotique, un cathétérisme central, une intervention chirurgicale récente, une hospitalisation en long séjour, un âge avancé et la gravité de la pathologie sous-jacente sont autant de facteurs de risque qui ressortent. Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la réanimation, alors les facteurs de risques qui ressortent sont : l'admission en urgence, la fibroscopie, le score APACHE II, et l'absence de staff collectif sur la problématique des SARM.

Certains de ces facteurs ne sont pas modulables. Deux axes sont cependant exploités pour diminuer l'incidence de ces SARM : l'hygiène et l'utilisation préalable d'antibiotique, notamment la vancomycine et l'imipénème qui sont les antibiotiques préconisés dans le cas d'isolement de SARM. [41]

Concernant les autres antibiotiques, les staphylocoques méti-R sont généralement résistants aux aminosides, 25% des staphylocoques sont résistants aux macrolides et il n'est pas rare de rencontrer des Staphylocoques résistants à la vancomycine. [39]

4.2.1.2.3- Germes anaérobies

4.2.1.2.3.1- Problèmes posés par leur prélèvement [18]

Du fait de leur métabolisme, le prélèvement des germes anaérobies stricts requiert des précautions toutes particulières. Il faut éviter le contact avec l'air pour permettre leur culture dans les meilleures conditions avec des délais d'ensemencement qui doivent être les plus brefs possibles. Ainsi, toute collection

purulente fermée, du type péritonéale, doit être ponctionnée à la seringue, introduite ensuite en milieu anaérobie en chassant les bulles d'air. La seringue capuchonnée doit être acheminée directement au laboratoire.

Cette technique est particulièrement contraignante à mettre en place et est donc très rarement respectée. C'est pourquoi dans les études portant sur les péritonites post-opératoires, les chiffres annoncés de 6 à 9% de germes anaérobies sont très certainement sous-estimés.

Cependant, dans notre travail, un germe anaérobie nous intéresse particulièrement et nous nous limiterons à son étude. Il s'agit de *Bacteroides fragilis*.

4.2.1.2.3.2- descriptions de *Bacteroides fragilis* [18]

Il s'agit d'un bacille à Gram négatif anaérobie. Ce germe a été isolé la première fois en 1898 dans du pus d'une appendicite aiguë.

Habitat :

Les *Bacteroides* constituent l'un des principaux groupes bactériens de la flore endogène humaine. Chez l'homme, ils sont présents en grand nombre dans la bouche (10^7 à 10^8 par ml de salive), l'intestin (10^{10} à 10^{12} par g de selles) ainsi que dans le vagin (10^7 à 10^8 par g de sécrétion). La répartition des différentes espèces de *Bacteroides* dépend du site considéré. Ainsi, les espèces du groupe *fragilis* qui nous intéressent sont rares dans la cavité buccale, mais sont extrêmement abondantes dans le côlon et prédominent nettement par rapport aux autres espèces (*ovis*, *buccae*, *oralis*, *ureolyticus*...)

Chez l'hôte, ces bactéries vivent en commensaux mais, dans des circonstances particulières, ils peuvent être responsables d'infections. Une effraction de la cavité intestinale mettant une cavité septique en communication avec une cavité péritonéale normalement stérile est la principale cause de suppuration à *Bacteroides*.

Pouvoir pathogène :

Les germes anaérobies sont à l'origine de 10% de toutes les infections bactériennes et les *Bacteroides* représentent environ le quart des anaérobies

pathogènes. Lors de ces infections, *B. fragilis* est l'espèce la plus fréquente : 80%.

On soupçonne en général une infection à pathogènes anaérobies non sporulés du type *Bacteroides* face à une suppuration fétide à proximité d'une muqueuse avec nécrose tissulaire et lorsqu'un traitement préalable par aminosides ou bêtalactamines a été inefficace.

On peut ainsi les retrouver dans des :

- Bactériémies
- Infections stomatologiques
- Infections ORL : otites, sinusites
- Infections pulmonaires : emphysèmes pleuraux, abcès pulmonaires
- Infections intra-abdominales : péritonites, abcès, appendicites
- Infections gynécologiques : post abortum, salpingite

Sensibilité aux antibiotiques :

Les anaérobies sont constamment résistants aux aminosides car ces antibiotiques ne peuvent pas passer la membrane bactérienne.

La pénicilline G, ainsi que de nombreuses bêtalactamines, est inefficace contre *Bacteroides fragilis* en raison de la production d'une bêtalactamase contre laquelle les inhibiteurs des bêtalactamases sont actifs (acide clavulanique, tazobactam, sulbactam).

Il existe également des résistances par modification des porines qui entraînent une élévation importante des CMI de toutes les bêtalactamines sauf celles de l'imipénème. Cependant, ce dernier n'est pas épargné puisque depuis peu de temps on observe des résistances à l'imipénème qui sont dues à la production de carbapénémases à large spectre contre lesquelles l'acide clavulanique et le tazobactam sont inactifs.

L'antibiotique le plus recommandé dans les infections à *B. fragilis* est le métronidazole qui, bien qu'utilisé depuis longtemps, conserve une activité importante pour ce germe. En pratique, c'est cet antibiotique qui est recommandé en association à une bêtalactamine + inhibiteur des bêtalactamases, dont le plus approprié est la pipéracilline + tazobactam car les infections à *Bacteroides fragilis* sont très souvent polymicrobiennes.

4.2.2- Comparaison des données microbiologiques de la littérature avec les antibiogrammes de patients atteints de péritonites post-opératoires récoltés dans un service de réanimation de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif (service du Pr Faouzi SALIBA)

1^{er} cas :

Monsieur GOU Jo de 75 ans est hospitalisé pour une intervention chirurgicale pour hépatotomie droite suite à une tumeur de KLATSKIN⁹ du canal hépatique droit.

A J6, le patient est transféré en réanimation pour douleurs abdominales, hypertension artérielle et hyperleucocytose. Le patient reçoit un traitement empirique à base de FLAGYL® et de CEFLOX® (allergie connue aux pénicillines) pour l'état septique préjugé et 1mg/h de LOXEN® pour le traitement de l'hypertension. La tension artérielle revient à la normale, mais on observe une aggravation de la symptomatologie abdominale avec douleurs abdominales importantes.

A J9, le diagnostic d'infection nosocomiale du site opératoire est posé et la décision de laparotomie exploratrice est prise. Il est alors observé une distension du grêle, la présence de liquide intra-abdominal et une perforation du cæcum. Un drainage est effectué.

Evolution post-opératoire :

Le traitement anti-infectieux mis en route fut le suivant : FLAGYL®, CLAFORAN®, TARGOCID®, TIFLUCAN®.

Les prélèvements intra-abdominaux ultérieurs montrent la présence des microorganismes suivants :

Escherichia coli

Résistant : amoxicilline, amoxicilline/acide, clavulanique, ticarcilline, pipéracilline

Intermédiaire : Céfotaxime

⁹ Tumeur de KLATSKIN :

Enterococcus faecalis

Résistant : Lincosamide, Streptomycine, Clindamycine, Teicoplanine, Erythromycine, Piperacilline/tazobactam
Intermédiaires : Gentamicine

Enterococcus faecium

Intermédiaires : Gentamicine, Streptomycine
Résistant : Ampicilline, Erythromycine

Bacteroides

Intermédiaires : Fléroxacine, Amoxicilline/acide clavulanique, Imipénème, Ticarcilline/acide clavulanique, Piperacilline/tazobactam
Résistant : Péfloxacine, Amoxicilline, Céféotétan, Piperacilline, Clindamycine

Staphylococcus epidermidis

Intermédiaires : Sulfaméthoxazole/Triméthoprim
Résistant : Péfloxacine, Erythromycine, Oxacilline, Ofloxacine, Tobramycine, Kanamycine

Staphylococcus haemolyticus

Résistant : Oxacilline, Ofloxacine, Gentamicine, Tobramycine, Kanamycine, Erythromycine

Candida albicans

Intermédiaires : Kétoconazole, Econazole

Conclusion :

La documentation microbiologique montre donc que l'antibiothérapie empirique initiale était adaptée. Ainsi, à J21, l'abdomen est souple, légèrement sensible à droite. Son état est jugé stable, il sort de la réanimation.

Ce cas illustre bien ce qui est décrit dans la littérature concernant la bactériologie retrouvée dans les péritonites post-opératoires : on y retrouve notamment de nombreux *E.coli* qui sont résistants à la plupart des bêta-lactamines courantes, des Entérocoques et des anaérobies représentées par le plus fréquent d'entre eux, *Bacteroides*.

2^e cas :

Monsieur EMM Eu, 82 ans, est hospitalisé pour une rectosigmoïdectomie et une anastomose colorectale pour un adénocarcinome.

Suite à l'intervention chirurgicale, le patient est stable et peut rapidement être extubé.

A J2, le patient présente une détresse respiratoire avec une désaturation nécessitant une réintubation d'urgence. Un scanner abdominal effectué 2 jours auparavant montrait un hémopéritoine avec un épanchement péri-hépatique hyper-splénique et un hématome autour de l'anastomose étendue sur 8 cm de hauteur.

A J3, le patient évacue un liquide nauséabond avec du vieux sang par l'anus en grande quantité (2 à 3 litres) puis il présente rapidement une hypotension sévère nécessitant un remplissage vasculaire. Sur le plan infectieux, il reste apyrétique. L'instabilité hémodynamique pousse l'équipe médicale à décider une réintervention chirurgicale en urgence.

A J4, une laparotomie exploratrice est effectuée et le diagnostic de péritonite nosocomiale post-opératoire est posé. Une toilette péritonéale et un drainage sont pratiqués. Le patient redevient stable sur le plan hémodynamique.

Evolution post-opératoire :

Sur le plan infectieux, le prélèvement péritonéal effectué en peropératoire montre la présence de très nombreux *E. coli*, *Entérocoques*, *Clostridium perfringens*. A J8, un nouveau prélèvement est effectué et les mêmes germes sont retrouvés.

Escherichia coli

Résistants : Amoxicilline, Ticarcilline, Sulfaméthoxazole/Triméthoprine, Piperacilline

Intermédiaires : Amoxicilline/Acide clavulanique

Enterococcus faecium

Résistants : Kanamycine, Clindamycine, Sulfaméthoxazole
Triméthoprine, Oxacilline, Streptomycine, Amoxicilline, Imipénème,
Teicoplanine, Erythromycine
Intermédiaires : Gentamicine

Clostridium sp

Résistants : Fléroxacine, Céfotetan

Sur le plan hépatique, le patient présente un ictère avec une bilirubine très élevée (284 $\mu\text{mol/l}$). Sur le plan rénal, le patient va présenter une insuffisance rénale modérée qui va rapidement se transformer en une oligoanurie. Ces deux événements ont été jugés comme étant dus à l'état de sepsis.

L'état du patient s'est aggravé, mais son état général ainsi que la présence d'autres facteurs de risques contre-indiquent une réintervention.

Conclusion :

Ce patient n'a reçu aucun antibiotique, il décèdera à J9 dans un tableau de défaillance multi-viscérale suite à la péritonite post-opératoire. Ce patient présentait pourtant une bactériologie « à risque », avec des *E.coli* et des Entérocoques résistants à la plupart des bêta-lactamines classiques. Ce cas soulève particulièrement bien la question de l'importance d'une antibiothérapie systématique dans le traitement des PPO.

5- PRISE EN CHARGE DES PERITONITES POST-OPERATOIRES

Les péritonites nécessitent toujours un traitement urgent qui associe la chirurgie à un traitement médical. Le traitement médical classique comprend une antibiothérapie et des mesures symptomatiques de réanimation.

5.1- Prise en charge chirurgicale des péritonites post-opératoires

La chirurgie est l'étape essentielle du traitement. Elle comprend 2 aspects : le traitement de la source de l'infection et l'éradication complète de tous les foyers infectieux par des techniques de nettoyage de la cavité péritonéale.

5.1.1- Critères de réintervention

D'après Montravers *et al* : *«mieux vaut une relaparotomie pour rien, qu'un sepsis dépassé, opéré trop tardivement»*¹⁰

En effet, Bohnen *et al* [42], rapportent une mortalité de 35% en cas de réintervention précoce (dans les 24 heures suivant le diagnostic) contre 65% en cas de réintervention plus tardive.

Ainsi, en 1985, Dazza [43] a mis au point un arbre décisionnel dont le tronc commun est l'aggravation de l'état du patient (schéma 1). En fonction de la gravité des signes, défaillance monoviscérale jusqu'à syndrome de défaillance polyviscérale, l'auteur recommande soit une relaparotomie immédiate, soit une confirmation par des techniques d'imagerie dont les résultats permettront de prendre une décision de prise en charge invasive ou non.

¹⁰ Montravers P, Lepers S, Popesco D. Réanimation des sepsis intra-abdominaux après intervention chirurgicale. Presse med 1999, 4 (28) ; 196-202

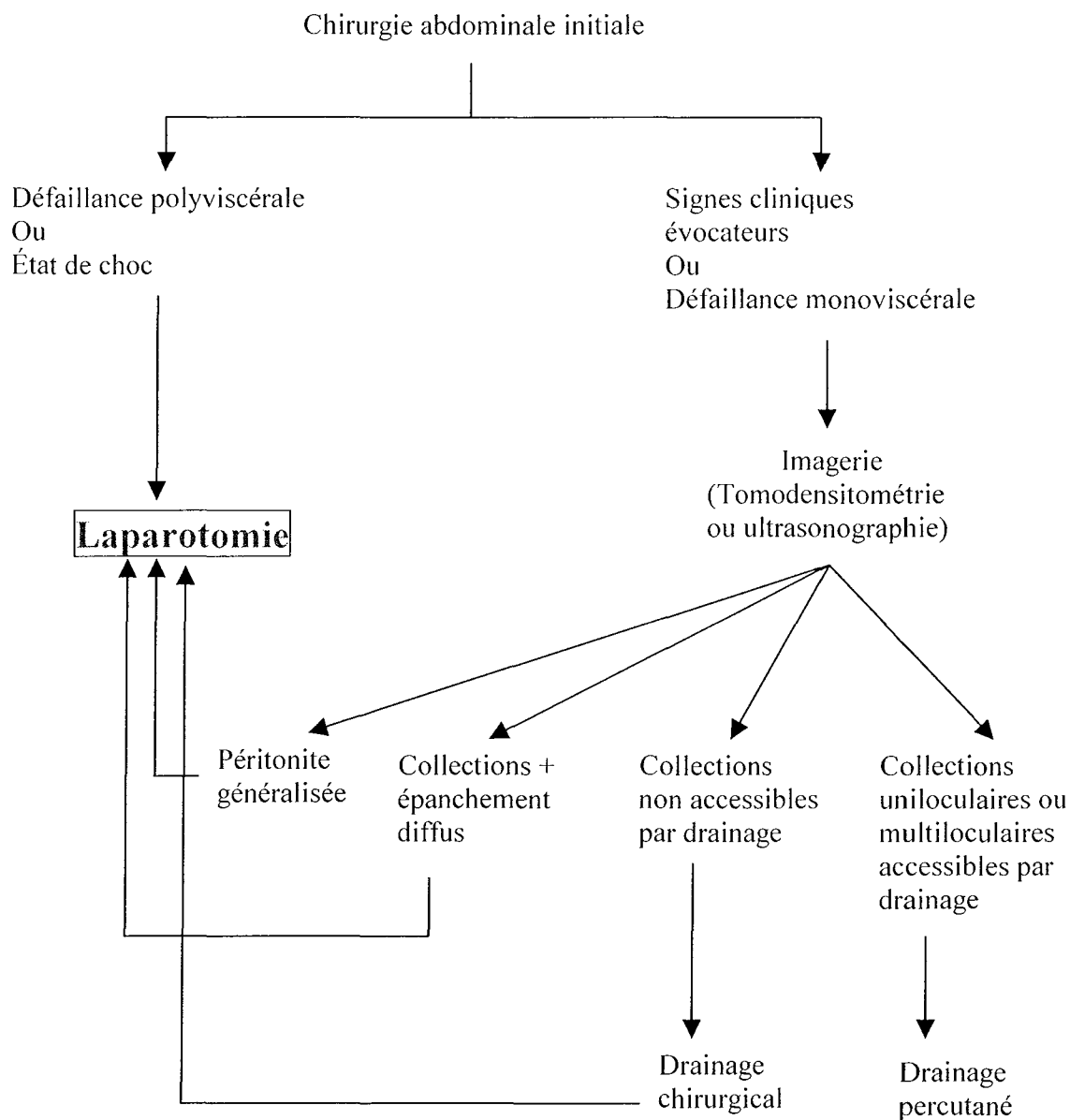


Schéma 1 : Arbre décisionnel de réintervention chirurgicale des péritonites post-opératoires. [43]

5.1.2- Objectif du traitement chirurgical

Le traitement chirurgical constitue la clef de voute de la réussite de la prise en charge des péritonites post-opératoires. L'objectif à atteindre est d'obtenir dès le départ le traitement chirurgical le plus adapté possible.

Ainsi, Carlet *et al* retrouvent dans son étude, bien que portant sur un faible nombre de cas, une mortalité de 6% en cas d'antibiothérapie inadaptée, contre 90% en cas de chirurgie inadaptée, et ce même avec un traitement antibiotique adapté. [25]

5.1.3- Traitement de la source de l'infection [3]

L'éradication du foyer septique est l'objectif principal de la chirurgie. Il s'agit du traitement radical de la source de l'infection.

Pour ce type de péritonites qui sont multiloculaires, voire généralisées, la voie d'abord doit être large afin de permettre l'exploration la plus complète possible de l'abdomen.

En cas de fuite digestive, responsable de la majorité des péritonites post-opératoires, il faut exclure complètement le tube digestif chaque fois que cela est possible en mettant tous les orifices à la peau. Ce geste permet d'éviter les sutures en milieu septique, source d'échec thérapeutique.

5.1.4- Eradication complète de l'infection péritonéale [3]

Plusieurs méthodes existent pour épurer la cavité péritonéale des bactéries responsables de l'infections. L'objectif de ce geste est de réduire le risque d'infections post-opératoires.

L'aspiration des épanchements septiques permet une réduction de l'inoculum bactérien. Ces épanchements sont systématiquement prélevés et adressés au laboratoire pour analyse microbiologique.

La « toilette péritonéale » par irrigation/lavage est une pratique très courante. En effet, en l'absence de lavage, les bactéries ou les déchets biologiques propices à leur prolifération (bile, caillots sanguins,...) peuvent persister et entretenir

l'infection post-opératoire. Le but de ce lavage est donc d'évacuer tous les contaminants.

Ces lavages se font à base de soluté salé isotonique auquel est ajoutée ou non une solution d'antiseptique (polividone iodé et chlorhexidine) ou d'antibiotique (tétracycline).

Cependant, toutes les études comparatives, avec ou sans antibiotique ou antiseptique et même avec ou sans lavage, n'ont montré aucune différence significative sur l'absence d'apparition de sepsis intra-abdominal post-opératoire, ce qui amène certains auteurs à affirmer que cela n'a aucun intérêt. [9]

5.1.5- Prévention des récives [3,9]

5.1.5.1- Les réinterventions programmées

Cette technique présente trois intérêts théoriques :

- vérifier que la source de l'infection a été correctement traitée
- permettre une élimination du matériel nécrotique et des toxines bactériennes
- reconnaître rapidement une complication locale

La première réintervention a lieu 24 à 48 heures après l'intervention initiale. Les réinterventions ultérieures sont réalisées jusqu'à ce que la cavité péritonéale soit jugée propre tant sur des critères cliniques que bactériologiques.

Cette technique, très lourde pour le patient, n'a pas démontré qu'elle pouvait induire un bénéfice en terme de mortalité.

5.1.5.2- La laparotomie

Lors des laparotomies également appelées technique du « ventre ouvert », la paroi abdominale n'est pas refermée afin de permettre une réexploration de l'abdomen toutes les 36 à 48 heures pour éliminer et drainer d'éventuels nouveaux abcès. Cette technique est très lourde car elle nécessite la ventilation assistée pendant les quinze premiers jours.

Les avis sont très partagés sur cette technique. En effet, il existe autant d'études montrant son intérêt que son absence de bénéfice et le risque de fistule digestive est très important.

Actuellement, seule l'impossibilité de réaliser une fermeture cutanée impose une laparotomie.

5.2- Prise en charge médicamenteuse des péritonites post-opératoires

5.2.1- Prise en charge antibiotique des péritonites post-opératoires

5.2.1.1- Concept pharmacocinétique dans la prise en charge des péritonites [44]

Les péritonites présentent des aspects cliniques divers : forme localisée ou diffuse, présence d'abcès, de collections purulentes... Toutes ces formes cliniques constituent des entités spécifiques mais, sur le plan pharmacologique, l'objectif principal est d'obtenir des concentrations d'antibiotiques suffisantes au site de l'infection et cela sur une durée adéquate.

5.2.1.1.1- Facteurs influençant la diffusion extra-vasculaire des antibiotiques : données expérimentales

La diffusion des antibiotiques dans le péritoine s'effectue depuis les vaisseaux sanguins vers le péritoine et dépend :

- des propriétés physico-chimiques de la molécule
- de la nature et de l'état de l'endothélium vasculaire
- de la surface d'échange entre le compartiment vasculaire et le péritoine
- du volume de distribution représenté par la cavité péritonéale.

Il faut également tenir compte de la présence de possibles réactions inflammatoires responsables de la production de fibrine *in situ* qui constitue une barrière supplémentaire à la diffusion de l'antibiotique. De plus, une diminution

des défenses locales a été rapportée lors de péritonites avec notamment une altération de l'opsonisation et de la phagocytose. C'est pourquoi la thérapeutique anti-infectieuse doit être nécessairement bactéricide.

5.2.1.1.1- Type d'endothélium vasculaire

Il existe deux types d'endothélium : les fenêtrés et ceux présentant des jonctions cellulaires étroites.

Les endothéliums fenêtrés sont les plus représentés dans l'organisme. Les cellules qui les composent ne sont pas jointives et laissent donc des espaces intercellulaires par lesquels un médicament peut diffuser passivement si les propriétés physico-chimiques le permettent, c'est-à-dire s'il présente un degré suffisant d'hydrosolubilité et un faible poids moléculaire. Si la lipophilie le permet, l'antibiotique peut également diffuser à travers la cellule (figure 1).

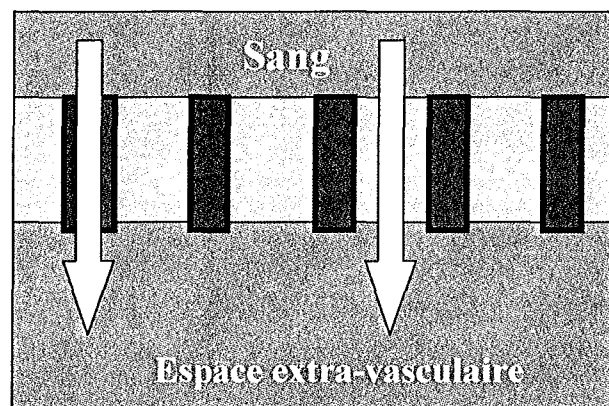


Figure 1 : passage des médicaments au travers d'un endothélium fenêtré

D'autres sites dit « spécialisés » présentent un endothélium vasculaire constitué de cellules jointives (figure 2). La liaison intercellulaire particulièrement étroite oblige l'antibiotique à franchir la couche cellulaire épithéliale en traversant les cellules, ce qui implique qu'il ait des caractéristiques physico-chimiques adaptées. Par ailleurs, ces endothéliums disposent fréquemment de mécanismes actifs d'efflux qui contribuent à faire ressortir l'antibiotique hors de la cellule dans laquelle il vient de pénétrer. Les concentrations antibiotiques seront donc faibles au niveau de ces sites spécialisés (système nerveux central, prostate...)

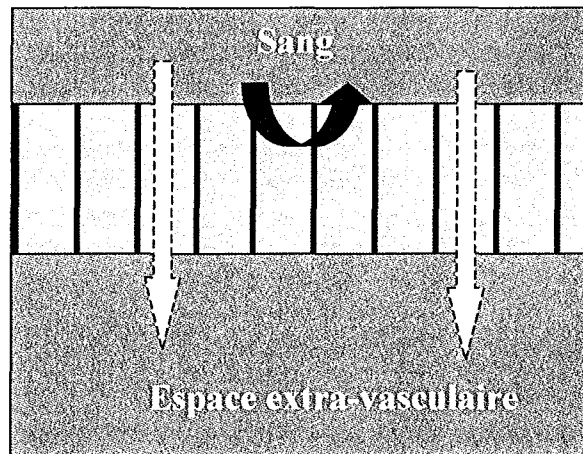


Figure 2 : passage des médicaments au travers d'un endothélium avec jonctions cellulaires étroites

5.2.1.1.2- Rapport entre surface d'échange (SE) et volume de distribution (VD)

1^{er} cas : $SE \cong VD$

Lorsque la surface d'échange est très proche du volume de distribution, l'équilibre des concentrations est atteint très rapidement. Toute modification de la pharmacocinétique de l'antibiotique dans le plasma a une conséquence immédiate au niveau de l'espace péri-vasculaire (figure 3).

2^e cas : $SE > VD$

Dans les tissus fortement vascularisés pour lesquels la surface d'échange est supérieure au volume de distribution, la diffusion des antibiotiques s'effectue facilement. Le délai d'obtention de l'équilibre des concentrations est court et toute variation des concentrations plasmatiques se répercute rapidement au niveau tissulaire.

3^e cas : $SE < VD$

Dans le péritoine, la surface d'échange est inférieure au volume de distribution. L'équilibre des concentrations s'effectue lentement, de même que la répercussion des fluctuations des concentrations plasmatiques dans l'espace péritonéal.

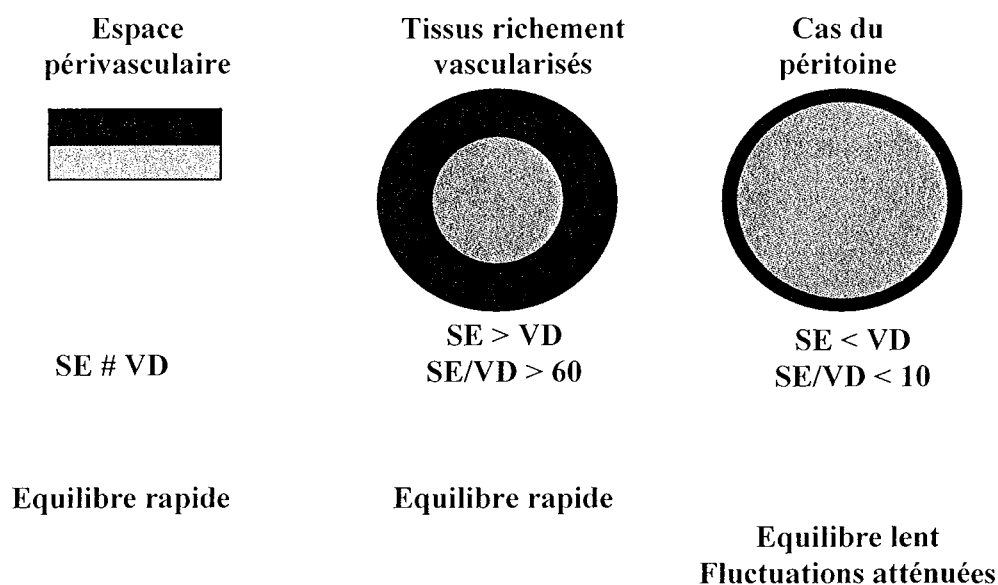


Figure 3 : impact du rapport SE/VD sur l'équilibre des concentrations du médicament entre le péritoine et le compartiment sanguin

5.2.1.1.3- Mode d'administration

L'administration sous forme de bolus IV permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées dans le secteur plasmatique et le liquide interstitiel. Les concentrations après administration sous forme de perfusion continue ou d'injections répétées à intervalles très courts atteignent un plateau mais avec un délai élevé (figure 4).

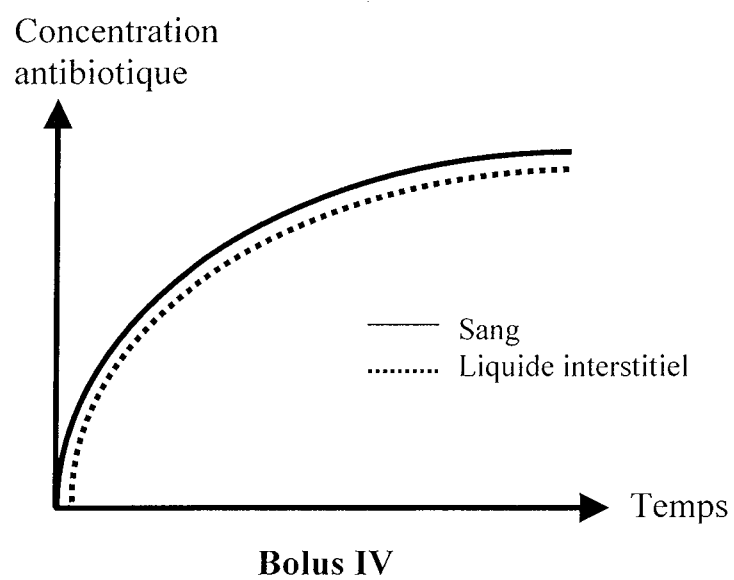
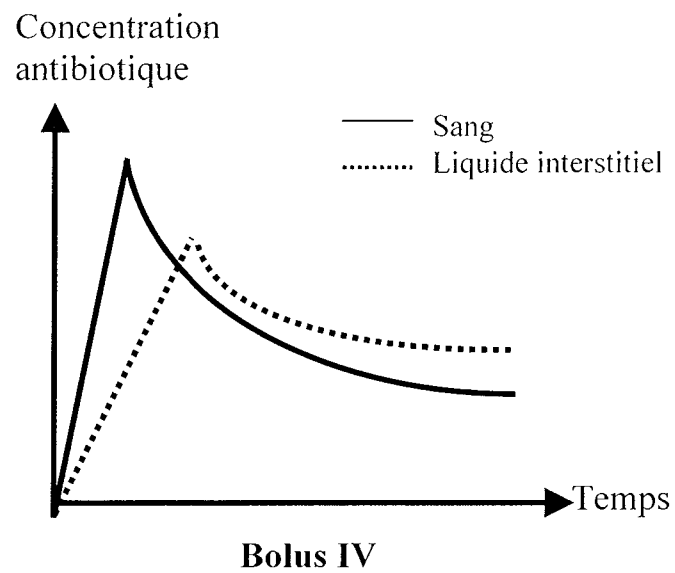


Figure 4 : mode d'administration et diffusion extra-vasculaire

5.2.1.1.1.4- Mode de diffusion des antibiotiques

Selon le type de capillaire et de compartiment (site profond ou superficiel), il existe 4 possibilités pour un antibiotique de diffuser :

- Sites superficiels avec capillaire poreux : il y a peu d'obstacles entre le sang et les tissus. La diffusion passive de l'antibiotique s'effectue facilement et les taux plasmatiques sont prédictifs des taux périvasculaires (figure 5).
- Sites profonds avec capillaires poreux (espace péritonéal) : la diffusion passive de l'antibiotique s'effectue beaucoup plus lentement. Les concentrations moyennes au niveau du péritoine sont proches des concentrations plasmatiques, mais les fluctuations sont très atténuées. Les modifications des schémas posologiques se répercutent donc lentement (figure 6).
- Sites profonds avec capillaires non poreux (abcès péritonéal) : la diffusion passive est particulièrement difficile. Les concentrations tissulaires atteintes sont généralement plus faibles que les concentrations plasmatiques (figure 7).
- Sites profonds spécialisés avec capillaires non poreux (système nerveux central, prostate, œil) : l'antibiotique doit diffuser par transport actif. L'équilibre entre concentrations plasmatiques et tissulaires n'est également pas atteint (figure 8).

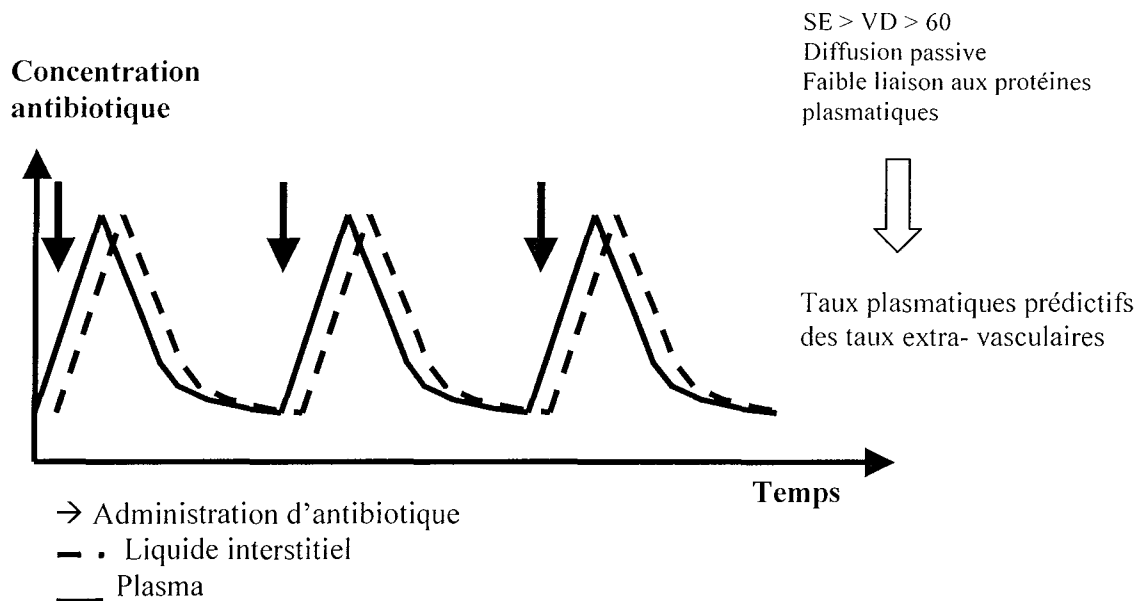


Figure 5 : Diffusion dans un site superficiel avec capillaires poreux

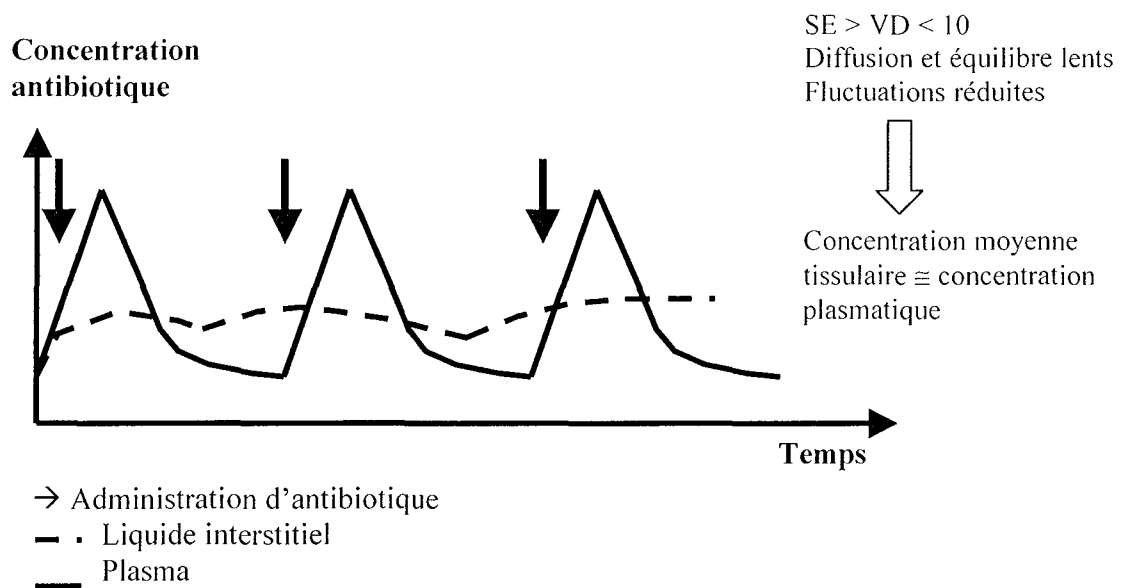


Figure 6 : Diffusion dans un site profond avec capillaire poreux

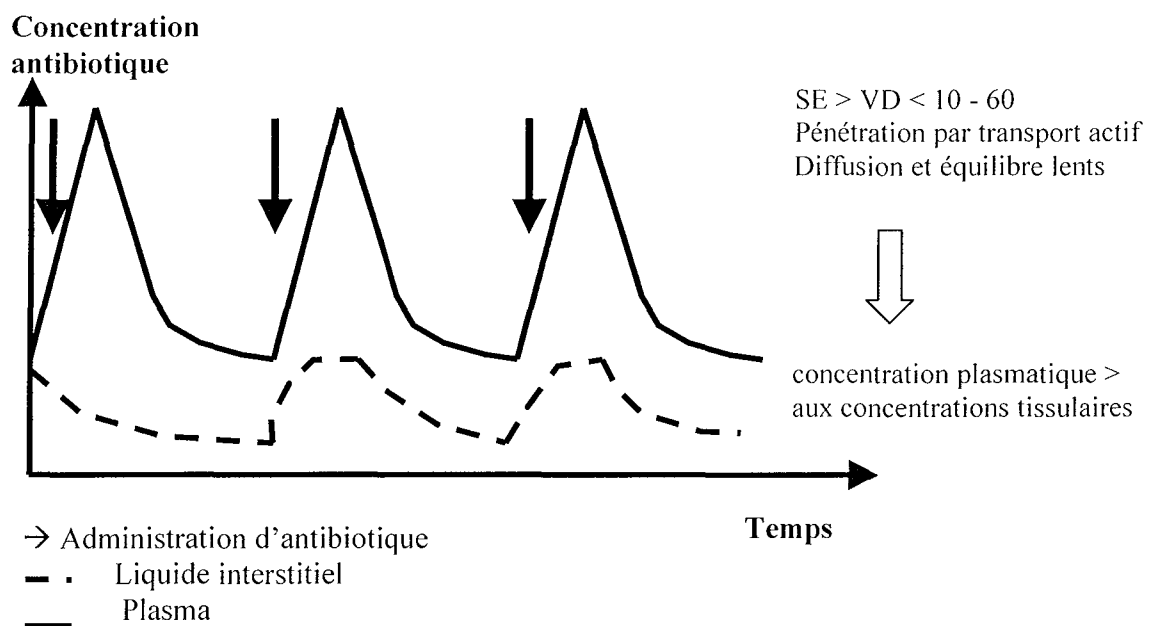


Figure 7 : Diffusion dans un site profond avec capillaires non poreux ou dans un site spécialisé

5.2.1.1.1.5- Pharmacocinétique des antibiotiques dans la cavité péritonéale : données expérimentales sur modèle animal de péritonites

Le péritoine peut être assimilé à un site profond au contact de capillaires poreux, par conséquent la cinétique des antibiotiques dans la cavité péritonéale pourrait présenter des caractéristiques analogues à ce modèle avec notamment :

- Une diffusion ralentie et donc un effet pic fortement diminué lié au faible rapport surface d'échange/volume de distribution
- Une augmentation de la demi-vie d'élimination par rapport à celle du plasma
- Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre, ce délai pouvant atteindre plusieurs jours
- Une limitation de la pénétration des antibiotiques dans les abcès péritonéaux liée à la présence de fibrine.

5.2.1.1.1.6- Conséquences pharmacodynamiques *in vitro*

Le premier risque, au niveau péritonéal, est le sous-dosage car la concentration moyenne à l'état d'équilibre est inférieure à celle du plasma.

Le temps d'équilibre est long à atteindre et cela d'autant plus que le volume de liquide péritonéal ou d'ascite est important. Le recours à une dose de charge peut pallier cet inconvénient

Les études *in vitro* montrent que les conditions physiologiques locales (pression partielle en oxygène, pH,...) sont parfois défavorables à l'action de l'antibiotique et peuvent conduire à l'inactivation de certaines molécules. Le choix de l'antibiotique et de la posologie est alors essentiel.

5.2.1.1.1.7- Concept pharmacodynamique selon le type d'antibiotique

Antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante (aminosides, fluoroquinolones, imidazolés)

La bactéricidie de ces antibiotiques augmente avec la concentration et donc, la dose administrée, c'est pourquoi il est conseillé d'administrer la dose unitaire maximale bien tolérée et recommandée pour contourner le risque de sous-dosage. Ainsi, pour les aminosides, un traitement par dose unique journalière est donc licite, cela permet en effet d'optimiser un des paramètres pharmacodynamiques clé de l'efficacité des antibiotiques concentration-dépendants : le quotient inhibiteur (QI)

Antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante (β -lactamines \pm inhibiteurs des β -lactamases, glycopeptides)

L'efficacité de ces antibiotiques est corrélée au temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieure à la CMI ($T > CMI$). Ce temps dépend de la demi-vie de la molécule, de la dose administrée et du mode d'administration. Lorsque la demi-vie de l'antibiotique administré est courte, comme c'est le cas pour les β -lactamines, il est possible d'augmenter le rythme d'administration, sachant néanmoins que l'élimination dans le péritoine est plus lente et donc que le temps de contact entre l'antibiotique et les bactéries est augmenté par rapport au plasma. Le recours à la perfusion continue n'est cependant pas indispensable puisque le profil de la pharmacocinétique des antibiotiques au sein du péritoine est comparable à celui d'une perfusion continue. A l'inverse, le choix de la dose est très important car les concentrations au site de l'infection doivent représenter au moins 4 à 6 fois la CMI et une dose de charge s'avère généralement utile pour atteindre au plus tôt les concentrations efficaces.

5.2.1.2- Importance du traitement initial adapté : résultats de 4 études

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, les particularités microbiologiques des péritonites post-opératoires : une flore pluri-microbienne, mixte aéro-anaérobie, et multi-résistante. Cette épidémiologie difficile laisse entrevoir qu'un

traitement qui ne serait pas immédiatement adapté à cette microbiologie serait à l'origine d'un échec thérapeutique. Cinq études récentes traitent de ce sujet, une seule est spécifique des péritonites post-opératoires.

Etude de Mosdell *et al* [45]

Cette étude américaine porte sur 480 péritonites communautaires sévères dont 60% étaient secondaires à une perforation de l'appendice, 20% de perforations de diverticulites, et 10% de perforations coliques ou d'ulcère. Les germes retrouvés étaient typiquement communautaires puisque les principaux germes retrouvés étaient des *Escherichia coli* pour les germes aérobies et des *Bacteroides fragilis* pour les anaérobies.

Le traitement empirique était constitué (tableau 12)

- pour 63,1% des cas d'une monothérapie
- pour 16,7% d'une bithérapie
- pour 19,2% d'une trithérapie

Antibiotiques	n
Monothérapie (n=307)	
Cefoxitine	140
Ampicilline/sulbactam	64
Cefotaxime	16
Cefotetan	16
Cefazoline	10
Pipéracilline	8
Cefoperazone	8
Imipénème	8
Cefuroxime	7
Ceftriaxone	7
Autres	23
Bithérapie (n=79)	
Gentamicine + clindamycine (ou métronidazole)	19
Gentamicine + céphalosporine	15
Céphalosporine + métronidazole	10
Gentamicine + Ampicilline	10
Gentamicine + Ampicilline/sulbactam	8
Imipénème + aminoglycoside ou céphalosporine	7
2 céphalosporines	4
Autres	6
Trithérapie (n=92)	
Ampicilline + Gentamicine + Clindamycine ou métronidazole	76
Pénicilline + Gentamicine + Métronidazole	5
Ampicilline + Gentamicine + Céphalosporine	3
Céphalosporine + Gentamicine + Métronidazole	3
Autres	5

Tableau 12 : antibiotiques utilisés dans l'étude de Mosdell *et al*

Les auteurs ont ensuite classé les patients en 4 groupes en fonction de l'adéquation entre le traitement antibiotique reçu et la microbiologie (germes isolés et antibiogramme) retrouvée dans les prélèvements effectués chez ces patients. Ces 4 groupes sont les suivants :

- Groupe A : traitement antibiotique jugé excessif (16%)
- Groupe B : Antibiothérapie appropriée (37,4%)
- Groupe C : Antibiothérapie inadéquate (10,2%)
- Groupe D : Absence de résultats des prélèvements (35%)

Pour chacun de ces groupes, il a été étudié l'impact d'une antibiothérapie inappropriée sur différents critères. Les résultats de cette étude montrent que par rapport à une antibiothérapie adaptée (groupe B), une antibiothérapie inadéquate (groupe C) est à l'origine d'une augmentation significative :

- des complications postopératoires ($p < 0,001$),
- du nombre de réinterventions ($p < 0,001$),
- de la fréquence des abcès de paroi ($p < 0,001$),
- des infections intra-abdominales ($p < 0,05$),
- de la durée d'hospitalisation ($p < 0,02$)

De cette étude, il ressort également, mais sans significativité que la mortalité est plus élevée dans le groupe D que dans le groupe A (12,2 % vs 5,6 %, NS¹¹)

Cette première étude concerne des péritonites communautaires, donc moins sévères que les péritonites post-opératoires. Cependant, il est possible d'appliquer un raisonnement par extrapolation. En effet, ces péritonites présentant une flore bactérienne moins difficile que les PPO, la conclusion de cette étude pourrait être applicable aux péritonites post-opératoires.

Etude Falagas *et al* [46]

Cette étude américaine porte sur 90 cas d'infections intra-abdominales sévères dont 43% était compliqué. Ces patients ont été randomisés en fonction du traitement reçu : cefotetan, ampicilline/sulbactam et cefoxitine. Il n'y avait aucune différence en terme de sévérité des infections entre les 3 groupes de traitements. Les germes isolés étaient majoritairement des bactéries à Gram positif et les germes les plus fréquemment retrouvés étaient les suivants : *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus sp* et *Enterobacter sp*.

Les auteurs ont recherché en analyse multivariée les facteurs de risque indépendants d'échec clinique. Parmi ces facteurs, le traitement initial inadapté

¹¹ NS : Non Significatif

(sous dosage, résistances des germes ciblés à l'antibiotique choisi) ressort en première position ($p=0,001$).

Etude Koperna et Schulz [47]

Cette 3^e étude, d'une équipe autrichienne, porte sur 92 cas de péritonites secondaires. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient : *Escherichia coli*, *Candida sp*, *Enterococcus sp*.

L'objectif principal de cette étude prospective était d'évaluer l'efficacité du score APACHE II¹² pour prédire le pronostic des péritonites sévères. Les auteurs ont montré qu'un score supérieur à 15 était prédictif d'échec clinique. Secondairement, ils ont évalué l'efficacité des traitements reçus par les patients. Il s'est avéré que 71% d'entre eux et 94% des patients décédés avaient reçu une antibiothérapie initialement ou secondairement inadaptée ($p=0,4$).

Etude Montravers et al [24]

Cette dernière étude est la seule à traiter spécifiquement du sujet qui nous préoccupe. L'équipe du professeur Montravers de l'hôpital d'Amiens a évalué l'impact du traitement antibiotique sur le pronostic de 100 cas de péritonites post-opératoires.

Les germes retrouvés chez les patients ont été systématiquement étudiés. Parmi les microorganismes relevés, 53% était des Gram-, 32% des Gram+ et 14% étaient des anaérobies. Les germes les plus fréquemment isolés étaient : *Escherichia coli*, *Enterococcus sp*, *Staphylococcus méti-R* et *Bacteroïdes sp*. Enfin, 47 des 250 germes isolés étaient multirésistants.

Tous les patients avaient reçu un traitement empirique dont 5% une monothérapie, 68% une bithérapie et 27% une trithérapie. Les auteurs ont recherché l'adéquation entre le traitement antibiotique reçu et la flore bactérienne retrouvée dans les prélèvements (tableau 13)

¹² APACHE II : Adult Physiology and Chronic health Evaluation

Traitement antibiotique empirique	Nombre de patients	Nombre de traitement inadéquat	Germes non couverts par le traitement
Monothérapie	5	5	
Ticarcilline/acide clavulanique	2	2	<i>E. faecium</i> , <i>E. cloacae</i> <i>Staph. Méti-R</i>
Imipénème	3	3	<i>Staph méti-R</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Candida sp</i>
Bithérapie	68	38	
Aminoside + amoxicilline/ac. clavulanique	48	29	<i>Staph méti-R</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter sp</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida sp</i>
Aminoside + pipéracilline	6	1	<i>Candida sp</i>
Aminoside + imipénème	6	2	<i>Staph méti-R</i> , <i>Candida sp</i>
autres	8	6	<i>E. faecalis</i> , <i>Staph méti-R</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>X. maltophilia</i> , <i>Candida sp</i>
Trithérapie	27	9	
Aminoside+ pipéracilline+ ornidazole	11	5	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Staph méti-R</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter sp</i> , <i>K. pneumoniae</i>
Aminoside+imipénème+ vancomycine	6	1	<i>Candida sp</i>
Aminoside+céfotaxime+ ornidazole	5	2	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida sp</i>
Autres	5	1	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecium</i>

Tableau 13 : antibiothérapie reçue par les patients de l'étude de Montravers et al

Il ressort de cette analyse, qu'un traitement empirique inadapté, augmente significativement :

- la durée de séjour et donc les coûts de traitement ($p < 0,05$)
- le nombre de réinterventions ($p < 0,05$)
- la mortalité ($p < 0,05$)

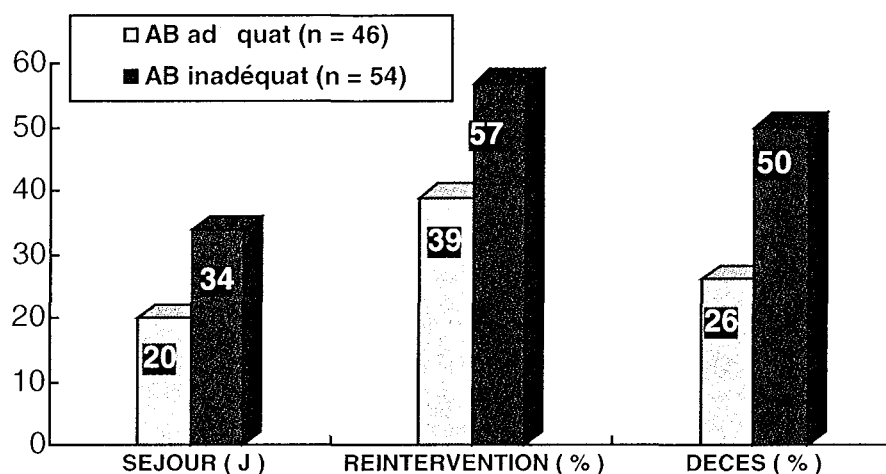


Tableau 14 : impact du traitement initial inadapté

5.2.1.3- Faut-il prendre en compte les entérocoques ?

Nous venons de montrer qu'une antibiothérapie inadaptée a des conséquences très négatives sur le pronostic des péritonites post-opératoires. On sait que cette inadaptation repose sur une absence de couverture des principaux germes trouvés dans les prélèvements.

Ainsi, la fréquence d'isolement des entérocoques peut être élevée et dépend des études et du type de population évaluée. On relève une fréquence de 17 à 56 % dans les péritonites post-opératoires [24,25]. Cependant, la pathogénicité de ces cocci à Gram+ dans les infections intra-abdominales sévères est depuis longtemps discutée et une question se pose : faut-il ou non couvrir les Entérocoques ?

5.2.1.3.1- Apports expérimentaux

Des études expérimentales ont montré que ce germe n'est pas pathogène par lui-même, mais qu'il est responsable de l'augmentation de la pathogénicité d'autres germes. On parle du trépied synergique Entérocoques – *E.coli* – *Bacteroides fragilis*.

Ainsi, Onderdonk *et al* [48] montrent, dans une étude expérimentale, que les Entérocoques inoculés seuls à une souris ne provoquent aucun abcès, alors que si on les associe à des germes anaérobies, ils augmentent le nombre d'abcès et la mortalité.

De même, toujours dans une étude expérimentale, Montravers *et al* [49] ont inoculé des entérocoques à des modèles animaux de péritonites à *E. coli* et à *B. fragilis*. En augmentant progressivement l'inoculum jusqu'à 10^9 UFC/ml, ils ont ainsi montré que les entérocoques augmentent l'inoculum de *E. coli* et de *B. fragilis*, les risques de bactériémie et la sévérité des infections.

Ces deux auteurs arrivent ainsi à la conclusion que l'entérocoque est peu pathogène en lui-même mais, au sein d'une flore mixte, il est responsable d'une augmentation :

- des abcès
- de la morbidité
- de la mortalité

Ces éléments, bien qu'expérimentaux, sont donc en faveur d'une prise en compte des Entérocoques dans le traitement initial des péritonites post-opératoires.

5.2.1.3.2- Apports cliniques

Deux études cliniques récentes apportent des arguments supplémentaires venant appuyer la thèse expérimentale développée précédemment. [50, 51]

Etude de Burnett *et al* [50]

Cet essai prospectif, randomisé, multicentrique, en double aveugle d'une équipe américaine avait pour but de rechercher le rôle des entérocoques dans les infections intra-abdominales. L'essai a porté sur un total de 330 patients présentant une péritonite secondaire traitée soit par imipénème, soit par l'association ciprofloxacine / métronidazole. Au total, 73 d'entre eux présentaient un entérocoque dans leur prélèvement (il s'agissait de la 3^e bactérie par ordre de fréquence après *E. coli* et *B. fragilis*). Les auteurs randomisèrent les patients en 2 groupes : avec et sans entérocoque.

Il ressort de cette étude que la présence d'entérocoques dans le prélèvement est associée à un taux d'échec clinique significativement plus élevé qu'en cas d'absence de cette bactérie (28% versus 14%, $p < 0,01$).

De plus, ils ont montré qu'au même titre qu'un score APACHE II supérieur à 12, la présence d'entérocoques était un facteur indépendant prédictif d'échec.

Etude de Sitgès-Serra *et al* [51]

L'objectif de cette étude américaine était de rechercher le lien entre la présence d'entérocoques dans le prélèvement de patients ayant développé un premier épisode de péritonite et le risque de développer une infection post-opératoire à entérocoques.

Ce germe a été retrouvé chez 21% ($n=42$) des 200 patients investigués : 83% de ces entérocoques étaient des *E. faecalis* et 17% des *E. faecium*. Des complications post-opératoires avec participation des entérocoques sont survenues chez 34 patients (17%) dont 30 à *E. faecalis*. Chez 15 d'entre eux, il s'agissait d'une réinfection et chez 19 autres d'une surinfection.

Les auteurs ont analysé la différence de mortalité entre les infections post-opératoires avec et sans prélèvement d'entérocoques. Il en ressort que la mortalité était significativement plus élevée dans le groupe des infections à entérocoques (21% versus 4%, $p < 0,0007$).

De plus, les auteurs ont également cherché à connaître les facteurs de risque indépendants de développer une infection post-opératoire à entérocoques. Ces facteurs sont les suivants :

- Score APACHE II > 12 ($p=0,04$)
- Traitement antibiotique initial inefficace sur les entérocoques ($p=0,05$)

Conclusion :

Les différentes études expérimentales et cliniques que nous venons de décrire montrent des résultats en faveur d'une prise en charge des entérocoques dans la stratégie antibiotique empirique des péritonites. Cependant, jusqu'à très récemment, aucun chercheur ou clinicien n'a pris de position précise quant à la nécessité de prendre ou non en charge les Entérocoques malgré le nombre d'études grandissant sur ce sujet.

Néanmoins une équipe française (Dupont et Plantefeve) dans le cadre de la conférence d'Actualisation de la société Française de Réanimation en septembre 2002 donne la conclusion suivante :

" Bien qu'aucune étude contrôlée avec un bras prenant en compte l'entérocoque et un bras ne le traitant pas n'ait été publiée, il existe maintenant un faisceau d'arguments pour traiter de façon empirique et systématique les entérocoques dans les infections intra-abdominales." [36]

5.2.1.5- Consensus sur la prise en charge des péritonites post-opératoires [52]

Dans ce type de pathologie, les experts ont statué sur le fait qu'une monothérapie par des molécules associant une activité anti-anaérobie et une large activité anti-aérobie est justifiée. Les 2 antibiotiques réunissant ces conditions sont l'association pipéracilline/tazobactam, recommandée par les auteurs à la posologie de 16 g/jour, et l'imipénème, recommandé à 3 g/j.

Les aminosides sont recommandés au cas par cas seulement, même si comme les auteurs le rappellent, ils ne semblent pas améliorer le pronostic. Dans tous les cas, ils recommandent un arrêt des aminosides au 3^e jour.

Les experts recommandent l'utilisation de la vancomycine uniquement en cas de suspicion de staphylocoques méti-R ou d'*Enterococcus faecium* résistant aux pénicillines.

Les antifongiques ne sont recommandés que dans le cas des péritonites tertiaires.

5.2.1.6- Durée de traitement

Il s'agit d'une question qui, bien que primordiale pour les prescripteurs d'antibiotique, ne possède aucune réponse parce qu'elle n'a jamais été étudiée de façon spécifique pour les péritonites. En effet, d'autres pathologies sévères telles que les pneumopathies nosocomiales, ont bénéficié d'étude sur ce sujet. On sait ainsi grâce à une étude récente¹³ qu'un traitement antibiotique de 15 jours

¹³ Chastre J, Trouillet JL. Impact d'une antibiothérapie de 15 jours versus 8 jours dans les pneumopathies nosocomiales. A paraître. (Résultats présentés lors du congrès de la SRLF 2003)

ne présente aucun avantage significatif face à un traitement de 8 jours. Ce type d'étude n'a jamais été mené pour les péritonites sévères, et encore moins spécifiquement pour les péritonites post-opératoires. Nous ne pouvons donc que nous appuyer sur les rares données de la littérature.

Etude de Runyon *et al* [53]

Cette étude randomisée a porté sur 90 cas de péritonites primitives bactériennes. L'objectif de l'étude était de comparer une antibiothérapie de 5 jours à une antibiothérapie de 10 jours. Les résultats, en termes de mortalité liée à l'infection, de mortalité hospitalière, de guérison bactériologique et de récurrences ne sont pas statistiquement différents dans les deux groupes (tableau 15)

	Antibiothérapie de 5 jours (n=43)	Antibiothérapie de 10 jours (n=47)	P (IC95)
Mortalité liée à l'infection	0	4,3%	NS
Mortalité hospitalière	32,6%	42,5%	NS
Guérison bactériologique	93,1%	91,2%	NS
Récurrences	11,6%	12,8%	NS

Tableau 15 : différences entre une antibiothérapie de 5 jours et une antibiothérapie de 10 jours sur le pronostic des PPO

Cette étude encouragerait donc à traiter les péritonites bactériennes en 5 jours plutôt qu'en 10. Cependant, l'article traite de péritonites primitives, ce qui ne correspond pas à notre problématique de péritonites post-opératoires tant sur le plan de la sévérité de l'infection que sur la bactériologie rencontrée.

Etude de Kirton *et al* [54]

Cette étude prospective randomisée en double aveugle versus placebo a été menée chez 317 patients ayant au moins une perforation viscérale.

Les patients après avoir été traités à J1 post-opératoire par une antibiothérapie adaptée à la pathologie reçoivent ensuite de J2 à J5 soit l'antibiotique (= groupe traitement long, n=159), soit un placebo (= groupe traitement court, n=158).

Tous les patients présentaient des plaies abdominales à hauts risques comme en témoignent les différents scores de gravité. L'ISS (Injury Severity Score) et le

PATI (Penetrating Abdominal Trauma Index) étaient respectivement de 17 ± 8 et de 21 ± 13 dans le premier groupe et de 17 ± 9 et 20 ± 15 dans le deuxième groupe. Un total de 162 patients (51%) avaient au moins une perforation du colon.

Aucune différence significative n' a été retrouvée en ce qui concerne l'incidence des infections au niveau du site chirurgical (abcès intra-abdominal, péritonite purulente, fasciite nécrosante) entre le groupe 5 jours (10%) et le groupe 24 heures (8%) ($p=0,75$, non significatif).

Aucune de ces études n'apporte de réponses convaincantes sur le sujet de la durée de l'antibiothérapie dans les péritonites sévères. Ces études montrent cependant que la durée des traitements pratiqués dans les infections intra-abdominales peu sévères, en moyenne 5 jours, est probablement trop longue.

Aucune étude, ni conférence de consensus sur ce sujet n'étant disponible pour les péritonites post-opératoires, nous ne pouvons donc que nous reposer sur les recommandations des rares auteurs ayant écrit sur ce sujet.

Ainsi, *Carlet* [25], dans un article de 1988, recommandait un traitement de 10 à 12 jours en fonction des facteurs chirurgicaux.

Plus récemment, un auteur américain, *Bartlett* [55], dans une revue de la littérature sur les péritonites secondaires, s'appuyait sur les recommandations communes de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) : 5 à 14 jours pour les infections compliquées, ce qui constitue une fourchette très large et donc peu précise.

Enfin, dans un article de 1995, un auteur français, *Chalfine* [56], utilise les mêmes recommandations que *Bartlett*, mais va plus loin dans le raisonnement en précisant que dans le cas des infections post-opératoires, il convient d'allonger la durée du traitement antibiotique, il conseille donc un traitement se rapprochant plus de 14 jours que de 5 jours.

5.2.1.7- Descriptions des antibiotiques recommandés et leurs intérêts

5.2.1.7.1- Pipéracilline/tazobactam

Commercialisé sous le nom de marque Tazocilline® par les laboratoires WYETH, cet antibiotique est en fait l'association d'une uréidopénicilline : la pipéracilline, et d'un inhibiteur des bêta-lactamases : le tazobactam.

Dans la classification des pénicillines, la pipéracilline est placée dans la catégorie des pénicillines à large spectre avec activité anti-*Pseudomonas*.

Caractéristiques pharmacologiques : [57,58]

Il s'agit d'une bêta-lactamine, la structure de base de cette molécule dérive donc de l'acide 6-aminopénicillanique. (figure 8)

Sur ce noyau pénam a été greffé une chaîne latérale hydrophile, un groupe éthyl-oxo-pipérazidine, pouvant former des liaisons hydrogènes intramoléculaires ce qui améliore la pénétration dans les bactéries à Gram négatif.

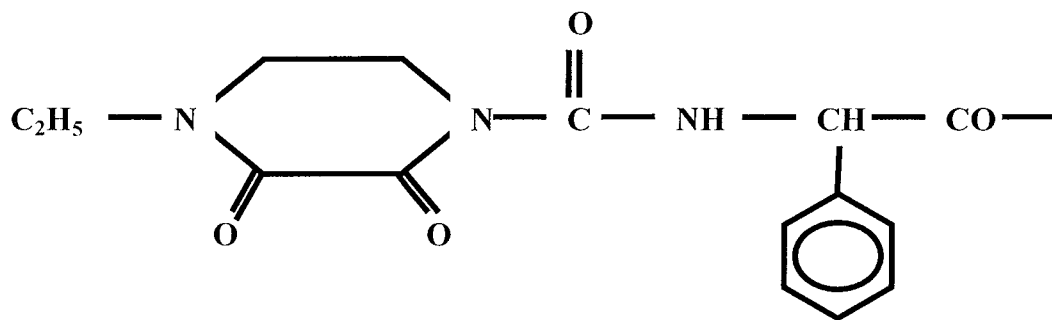


Figure 8 : structure de la pipéracilline[74]

La pipéracilline, comme toutes les bêta-lactamines, a pour mode d'action de bloquer la synthèse de la paroi bactérienne et ce grâce, à 2 propriétés :

- Une bonne capacité de pénétration dans la cellule, ce qui lui permet d'atteindre rapidement sa cible
- Une grande affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline, notamment la PLP3, inhibant ainsi la dernière étape de synthèse du peptidoglycane des bactéries : la réticulation.

Cependant, la pipéracilline est hydrolysable par de nombreuses bêta-lactamases, pénicillinases des staphylocoques et les bêta-lactamases constitutives des bacilles à gram négatif. C'est pourquoi, le tazobactam, un inhibiteur des bêta-lactamases, lui est associé dans la formulation de la spécialité Tazocilline®.

Le tazobactam est un inhibiteur progressif et irréversible des bêta-lactamases. On le classe parmi les « inhibiteurs suicides ». Le tazobactam possède une affinité

pour le site actif des bêta-lactamases supérieure à celle de la pipéracilline. Il inactive progressivement la bêta-lactamase. L'activité de l'enzyme disparaît progressivement, puis totalement, avant que le tazobactam ne soit totalement consommé. L'inactivation se fait sur une base équimolaire. Le facteur limitant de cet inhibiteur est sa capacité de pénétration dans la cellule qui paraît être, d'après les études versées au dossier technique du producteur, équivalente à celle de l'acide clavulanique et du sulbactam. Quant à son activité intrinsèque, elle est équivalente à celle des autres inhibiteurs : les CMI pour la plupart des espèces bactériennes sont supérieures à 128 mg/l, sauf pour *Bacteroides* et *Acinetobacter* pour lesquels les CMI se situent entre 0,5 et 32 mg/l. Cette activité intrinsèque est liée à une affinité pour les PLP (PLP1 et PLP2)

Le spectre de cet antibiotique est donc très large. Il est en effet actif sur :

- La plupart des germes aérobies à Gram positif sauf *Enterococcus faecium* et *Staphylococcus méti-R*
- La majorité des aérobies à Gram négatif sauf *Legionella*
- Tous les germes anaérobies

Enfin, cette molécule possède une pharmacocinétique adaptée aux infections intra-abdominales du fait des concentrations efficaces retrouvées au site de l'infection. (tableau 16)

	Délais post-perfusion ¹ (minutes)	Pipéracilline (µg /ml ou µg/g)	Tazobactam (µg /ml ou µg/g)
Bile (Cholédoque)	70-83	630	12
Vésicule biliaire		342	8
Muqueuse intestinale	61-90	68	23
Appendice		64	19

¹ Après une perfusion IV d'une dose unique de pipéracilline/tazobactam (4g/0,5g)

Tableau 16 : caractéristiques pharmacocinétiques de pipéracilline/tazobactam

Etudes d'efficacité clinique dans les péritonites post-opératoires :

Différents arguments, cliniques et microbiologiques, légitiment le choix de ce produit dans le traitement des infections intra-abdominales. Deux études comparatives ont notamment démontré l'intérêt de l'association pipéracilline/tazobactam dans le traitement des péritonites sévères. [58, 59]

Arguments microbiologiques :

La microbiologie des péritonites post-opératoires est particulièrement difficile comme nous l'avons vu dans un précédent chapitre. Elle se caractérise notamment par une flore pluri-microbienne et mixte aéro-anaérobie.

Le spectre de Tazocilline publié dans ses RCP, montre que ce produit possède un spectre adapté à la situation. Des études cliniques traitant de l'activité de ce produit vis à vis de différents germes viennent conforter ces données. [58]

Ainsi, sur le *Pseudomonas aeruginosa*, le dernier relevé du Groupe d'Etude sur la Résistance du Pseudomonas aux Bêta-lactamines (GERPB) datant de 2001 [59], montre qu'avec 82% d'activité globale, tous sites de prélèvements confondus, l'association pipéracilline/tazobactam possède la plus forte activité vis à vis de ce germe typiquement hospitalier et retrouvé en quantité importante dans les péritonites post-opératoires.

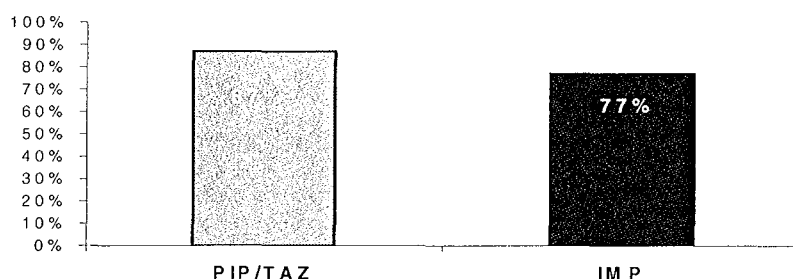
De même, l'étude Koek *et al* [60], datant de 1996, a étudié la sensibilité de 534 Bacilles à Gram Négatif isolés d'infections sévères dans 18 CHU français. Il en ressort que l'association pipéracilline/tazobactam présentait une activité totale sur l'ensemble de ces germes de 94% dont 96,3% sur *E. coli*, 100% sur *Proteus mirabilis* et 92% sur *Klebsiella*.

Arguments cliniques :

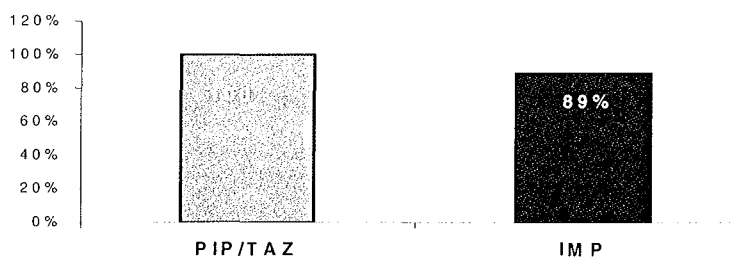
Sur le plan clinique, 2 études cliniques permettent de montrer l'intérêt de l'association pipéracilline/tazobactam dans la prise en charge des péritonites en général mais aussi des péritonites post-opératoires.

Etudes de Niinikoski *et al* : [61]

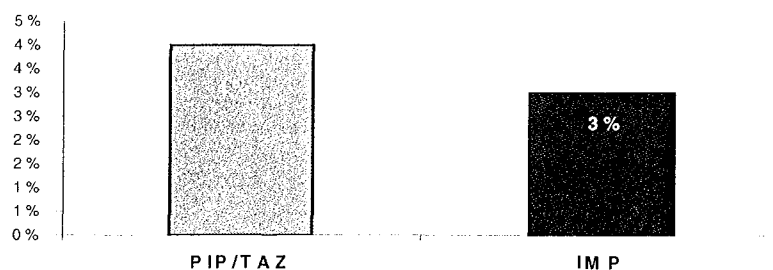
Cette étude, publiée en 1993, compare l'efficacité clinique et microbiologique ainsi que la tolérance de pipéracilline-tazobactam (4g/500 mg toutes les 8 heures, n=47) versus Imipénème/cilastatine (1g/8 heures, n=39). Cette étude ne précise pas les scores de gravité des patients, mais seulement que 51% des patients présentaient une péritonite généralisée. A l'issue de cette étude, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en terme d'efficacité clinique (graphique 4), microbiologique (graphique 5) et de mortalité (graphique 6). Le nombre global d'effets indésirables a été identique dans les deux groupes, avec cependant un nombre plus élevé de cas de diarrhées dans le groupe pipéracilline/tazobactam (p=0,038)



Graphique 4 : étude de Niinikoski *et al* : efficacité clinique (guérison+amélioration)



Graphique 5 : étude de Niinikoski *et al* : efficacité microbiologique



Graphique 6 : étude de Niinikoski *et al* : mortalité

Etude de Dupont et al : [62]

Cette étude d'équivalence, pipéracilline/tazobactam (16g/j) *versus* pipéracilline/tazobactam (16g/j)+amikacine (15mg/j) a randomisé 241 patients présentant une péritonite généralisée grave dont 89 cas de péritonites post-opératoires (score IGS II>30 dans les 2 bras de traitement). Le critère principal d'évaluation est le taux d'échec à J30 après la fin du traitement. Il en ressort que les taux d'échec clinique sont équivalents dans les deux groupes. Les délais d'apparition d'un échec clinique sont comparables dans les deux groupes ($p=0,69$). Les taux de mortalité et la fréquence des effets indésirables sont également similaires. L'auteur conclut donc que pipéracilline/tazobactam est aussi efficace en monothérapie qu'associé à l'amikacine dans les péritonites généralisées graves.

Conclusion :

L'association pipéracilline/tazobactam présente donc toutes les caractéristiques nécessaires pour être efficace dans le traitement des péritonites post-opératoires : son spectre est large aéro-anaérobie, sa diffusion dans la sphère digestive est acceptable et son efficacité a été démontrée dans plusieurs études cliniques.

5.2.1.7.2- Imipénème/cilastatine

Caractéristiques pharmacologiques : [63]

L'imipénème est un dérivé stable de la thiénamycine, antibiotique produit par *Streptomyces cattleya*. C'est le premier représentant des carbapénèmes (figure 9) ; il est actuellement produit par synthèse totale.

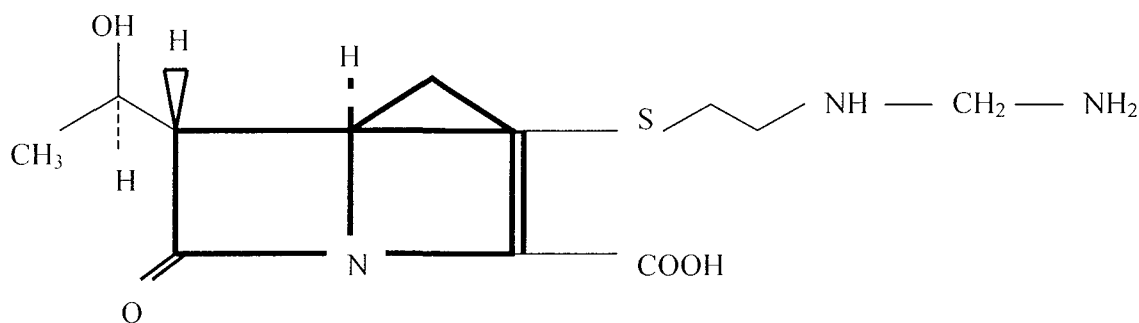


Figure 9 : structure de l'imipénème [74]

Cet antibiotique est rapidement hydrolysé par une enzyme rénale : la déhydropeptidase-1. C'est pourquoi on associe dans la formulation de cet antibiotique, un inhibiteur compétitif et hautement spécifique de cette enzyme, qui empêche sa dégradation rénale et augmente la concentration urinaire : la cilastatine. L'association imipénème-cilastatine est commercialisée en France sous le nom de Tienam®.

Appartenant à la famille des bêta-lactamines, il possède le même mécanisme d'action que les autres membres de cette famille d'antibiotiques avec cependant quelques différences :

- une pénétration importante dans la cellule bactérienne
- une résistance aux bêtalactamases
- une très forte affinité aux PLP, notamment la PLP2
- un effet post-antibiotique marqué, notamment sur les bactéries à Gram positif
- une activité peu marquée par l'effet inoculum

Ces caractéristiques expliquent la puissante activité bactéricide de ce produit.

Le spectre d'activité de cet antibiotique est le plus large du marché. Parmi les rares germes résistants à cet antibiotique, on retrouve : les staphylocoques méti-R, *Pseudomonas maltophilia* et *P. cepacia*.

L'imipénème/cilastatine est considéré comme un antibiotique dit «de réserve». Les praticiens hospitaliers le réservent en général aux infections sévères ayant résisté à des traitements de 1^{ère} ligne du type pipéracilline/tazobactam.

Etudes d'efficacité clinique dans les péritonites post-opératoires :

Différents arguments, cliniques et microbiologiques, légitiment le choix de ce produit dans le traitement des infections intra-abdominales.

Arguments bactériologiques :

L'imipénème, comme nous l'avons vu précédemment, possède le spectre le plus large du marché. Cet argument suffit à lui seul pour justifier son utilisation dans une pathologie caractérisée par une flore microbienne particulièrement difficile. Ces résultats sont de plus confirmés par différentes études cliniques. Ainsi, dans la dernière étude du GERPB, l'activité de l'imipénème sur *Pseudomonas aeruginosa* était de 81%, tous sites de prélèvements confondus et de 83% si le germe avait été prélevé dans le cadre d'infections du site opératoire. [59]

Cependant, ces données doivent être nuancées par le fait que cet antibiotique possède la caractéristique d'avoir sa consommation significativement liée à une augmentation rapide des résistances [64]. Ceci explique pourquoi cet antibiotique est considéré comme un antibiotique de 2^{ème} intention réservé aux infections sévères après échec des traitements de 1^{ère} intention.

Arguments cliniques :

Les arguments d'efficacité clinique de l'imipénème sont les mêmes que ceux de la pipéracilline/tazobactam. En effet, les études comparant pipéracilline/tazobactam à d'autres traitements dans ce type de pathologie, ont été faites *versus* imipénème/cilastatine et ont toutes démontré une équivalence d'efficacité pour les 2 types de traitement.

D'autres études viennent conforter cette efficacité de l'imipénème. Une méta-analyse a été effectuée par une équipe américaine en 1997 sur l'efficacité des carbapénèmes (méropénème, non commercialisé en France, et imipénème) en monothérapie dans les infections intra-abdominales sévères [65]. Ce travail a porté sur 10 études randomisées avec un total de 1227 patients cliniquement évaluable : 8 de ces 10 études ont comparé l'imipénème en monothérapie à divers autres traitements :

- aztréonam + clindamycine
- pipéracilline/tazobactam à 2 reprises
- clindamycine + aminoside
- tobramycine + clindamycine

- tobramycine + métronidazole
- netilmicine + clindamycine

Quatre de ces huit études ne montrèrent aucunes différences significatives, une étude fut défavorable à l'imipénème¹⁴ (*versus* pipéracilline/tazobactam) et deux furent en faveur de l'imipénème.

Cependant, deux observations ressortent de cette méta-analyse :

- L'efficacité de l'imipénème est dose dépendant. En effet, pour observer une différence réellement significative, l'imipénème est employé à raison de 1g IV toutes les 6 heures, soit 4g/j, ce qui correspond à la posologie maximale recommandée par l'AMM européen de ce produit.
- Une des études utilisées par les auteurs dans la méta-analyse, relate que 30 patients parmi les 81 traités par imipénème/cilastatine, ont dû subir une réintervention due à l'absence d'efficacité du produit sur des bacilles à Gram négatif (notamment les entérobactéries).

Les auteurs de cette méta-analyse concluent sur le fait qu'ils n'ont trouvé aucune différence significative en terme de réponse clinique entre une monothérapie par un carbapénème et une bithérapie pour le traitement des infections intra-abdominales sévères.

Conclusion :

Au même titre que l'association pipéracilline/tazobactam, l'imipénème est un antibiotique de choix pour la prise en charge des péritonites post-opératoires. Cependant, cet antibiotique possède le spectre le plus large du marché, et du fait de l'émergence rapide des résistances observées vis à vis de cette molécule, il est préférable de réserver cet antibiotique aux cas présentant une résistance au traitement par pipéracilline/tazobactam.

¹⁴ Cette étude est critiquée du fait de la posologie de l'imipénème : 1,5 g/j, ce qui est considéré comme faible au vu de la gravité de l'infection

5.2.1.7.3- Aminosides

Caractéristiques pharmacologiques : [63]

Structurellement, les aminoglycosides sont des oses (2 ou plus) liés par un pont glycosidique à un noyau central aminocyclitol. Les aminoglycosides sont classés d'après la formule chimique du noyau central en 3 groupes :

- Streptomycine
- Desoxystreptamine : la plus importante (néomycine, kanamycine, framycétine, tobramycine, amikacine, gentamycine,...)
- Fortimicine

Les aminoglycosides sont des antibiotiques caractérisés par :

- Des mécanismes d'actions multiples sur la bactérie (action sur le ribosome 50s, désorganisation de la paroi bactérienne, modification du transport des électrons, altération de la synthèse d'ADN, dégradation de certains ARN)
- Un effet bactéricide à la fois important, très rapide et indépendant de la densité bactérienne (absence d'effet inoculum)
- Une durée d'activité très supérieure au temps d'exposition, correspondant à ce que l'on appelle l'effet post-antibiotique.

Ces antibiotiques sont très largement utilisés en association avec les bêta-lactamines pour leurs actions synergiques. En effet, les bêta-lactamines provoquent une modification du peptidoglycane qui va faciliter la pénétration de l'aminoside à l'intérieur de la cellule bactérienne, permettant ainsi d'accélérer la fixation de l'antibiotique au ribosome 50S. De plus, les bêta-lactamines et les aminosides agissent sur différentes cibles de la paroi bactérienne ce qui permet une dégradation encore plus efficace du peptidoglycane. Cette synergie est particulièrement efficace vis à vis des staphylocoques, des streptocoques et des entérocoques. Les entérocoques sont imperméables aux aminoglycosides, donc la synergie consiste à provoquer une lésion de la paroi bactérienne par la bêta-lactamine ce qui permet à l'aminoside de pénétrer dans la cellule bactérienne et d'y exercer son effet vis à vis des ribosomes.

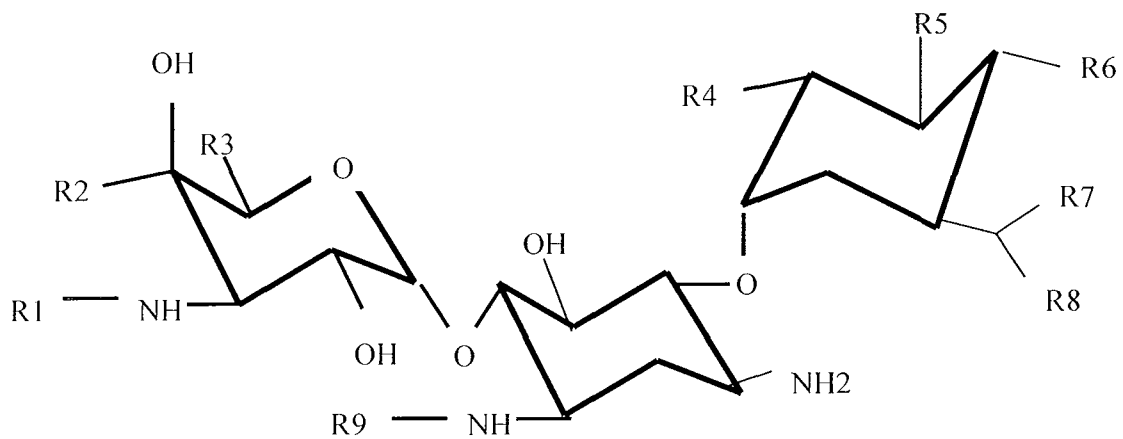


Figure 10 : Structure des aminosides [74]

Le spectre d'action des aminoglycosides est large, englobant avant tout les germes à Gram négatif aérobies et aussi les staphylocoques et les bacilles à Gram positifs. En revanche, les streptocoques, les entérocoques et les anaérobies sont naturellement résistants aux aminoglycosides.

Discussion sur l'intérêt des aminosides en 1^{ère} intention dans le traitement des péritonites post-opératoires

De nombreux cliniciens se posent la question de l'utilité d'associer un aminoside au traitement antibiotique initial des péritonites post-opératoires. En d'autre terme : est-ce que les aminosides participent ou non à la mise en place d'un traitement initial adapté ? Nous verrons que certains arguments pharmacocinétiques permettent de se faire une première opinion sur cette question et que 2 études cliniques nous permettront d'orienter notre jugement de manière plus objective.

Les arguments pharmacocinétiques

Les aminosides sont connus pour avoir une bonne pénétration dans le liquide péritonéal et pour avoir un effet post-antibiotique important sur les bacilles à Gram-. Leur synergie antibactérienne avec les β -lactamines sur le *Pseudomonas aeruginosa* et l'élargissement du spectre sur certaines bactéries sont également des arguments théoriques en faveur d'une utilisation empirique de 1^{ère} intention des aminosides dans le traitement des péritonites post-opératoires [66].

A contrario, leur faible activité dans les conditions particulières liées à la péritonite, tel que le pH bas, l'hypoxie ou leur liaison avec les débris purulents, leur sensibilité importante à l'effet inoculum et l'émergence des bacilles à Gram-résistant aux aminosides sont des arguments qui viennent s'opposer à ce que nous venons de voir. Cependant, l'élément qui entraîne le plus les praticiens à ne pas utiliser cette molécule dans les péritonites post-opératoires est qu'elle provoque une néphrotoxicité dans 4 à 50% des cas. [67]

Ces arguments pharmacocinétiques ne nous permettent pas de nous faire une opinion sur l'intérêt des aminosides. Pour cela, il nous faut des arguments cliniques.

Les arguments cliniques

Etude de Gorbach [68]

Dans une revue de la littérature basée sur les résultats d'études cliniques comparant des traitements avec et sans aminoside, l'auteur recentre l'intérêt de l'utilisation des aminosides dans les sepsis intra-abdominaux. Il arrive à la conclusion que ces molécules doivent être réservées à certains cas particuliers :

- Infections très sévères
- Infections récurrentes/reprises chirurgicales itératives
- Persistance en fin d'intervention d'un inoculum élevé
- Risque de présence de bactéries multi-résistantes due à une
 - antibiothérapie dans les 30 jours
 - hospitalisations multiples/prolongées
- Risque d'émergence de résistance

Les critères retenus par cet auteur pour l'emploi des aminosides semblent correspondre avec la situation rencontrée dans les péritonites post-opératoires : infections sévères, inoculum élevé, bactéries multi-résistantes.

Cependant, une étude récente, portant sur un nombre significatif de PPO va nous amener à revoir cette position.

Etude de Dupont *et al* [62]

Cette étude française datant de 2000 avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance clinique de pipéracilline/tazobactam à 16g par jour en monothérapie à l'association pipéracilline/tazobactam et amikacine. Le critère principal de jugement de cette étude multicentrique était le taux d'échec à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Lors de cette étude conduite dans 35 centres, 241 patients ont été randomisés. Sur ce total, 227 patients étaient éligibles pour l'analyse en intention de traiter et 204 ont été retenus pour l'analyse en intention de traiter modifié.

Parmi ces 204 patients, 99 ont reçu une monothérapie et 105 une bithérapie. Sur l'ensemble des patients, 89 présentaient une péritonite post-opératoire, et les scores IGS II de la population totale, marquant la gravité de l'infection, était de 30 ± 11 .

L'auteur conclut à une équivalence de taux d'échec entre le groupe monothérapie et le groupe bithérapie. L'échec a été potentiellement imputable à une résistance des germes aux antibiotiques dans 11,5% des cas dans le groupe monothérapie et dans 10% des cas dans le groupe bithérapie pour les infections communautaires et dans 31% des cas dans le groupe monothérapie contre 32% dans le groupe bithérapie pour les infections post-opératoires.

L'équivalence entre les deux traitements a également été démontrée pour les taux d'échec après la période de suivi post-thérapeutique de 30 jours, ainsi que pour le délai de survenue de l'échec et la durée du traitement pour les patients guéris.

Finalement les auteurs ne sont pas favorables à l'adjonction d'un aminoside à pipéracilline/tazobactam dans le traitement des péritonites généralisées graves. Ils restreignent l'intérêt de ces molécules aux infections intra-abdominales à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Entérocoques*, tout en soulignant que cela reste à valider.

Conclusion

Bien que certains arguments "théoriques" soient en faveur de l'utilisation des aminosides dans la stratégie antibiotique des péritonites post-opératoires, les arguments cliniques existant sur cette question concluent à l'inutilité significative de prescrire ces produits en 1^{ère} intention, tout au moins dans le cas de la pipéracilline/tazobactam. Cependant, d'autres études, notamment celle de Solomkin *et al* [69], ont comparé l'efficacité de l'imipénème/cilastatine à un traitement associé à un aminoglycoside. Il en est ressorti les mêmes résultats que pour la pipéracilline/tazobactam. Il semble donc que les aminosides ne soient pas indispensables dans la prise en charge des péritonites post-opératoires et que ce produit soit à réserver à des cas particuliers tel que le besoin d'exercer un effet synergique vis à vis d'entérocoques ou de *Pseudomonas*.

5.2.1.7.4- Vancomycine

La famille des glycopeptides comprend deux antibiotiques principaux : la vancomycine et la teicoplanine. Nous nous limiterons ici à l'étude des caractéristiques pharmacologiques de la vancomycine, puisque l'utilisation de ce produit dans les infections intra-abdominales, comme dans d'autres infections est parfaitement délimitée.

Caractéristiques pharmacologiques :

La vancomycine possède une structure complexe d'un poids moléculaire d'environ 1450 Da et comprend un heptapeptide linéaire avec 5 cycles aromatiques, un disaccharide formé d'une molécule de glucose et d'une molécule de vancosamine, et des acides aminés résiduels.

La vancomycine possède trois mécanismes d'action distincts. Le mode d'action majeur est l'inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries à Gram positif en phase de multiplication (donc à un stade plus précoce que les bêta-lactamines). Les deux autres mécanismes sont mineurs. Ils consistent en une augmentation de la perméabilité membranaire et une inhibition de la synthèse de l'ARN.

Le spectre d'activité de la vancomycine est étroit : il se limite aux bactéries à Gram positif. Son intérêt est particulièrement évident pour le traitement des staphylocoques notamment résistants à la méticilline, les streptocoques y compris

les pneumocoques, les entérocoques, *Listeria* et *Clostridium difficile*. Ainsi, pour *Enterococcus faecalis*, la CMI de la vancomycine se situe entre 3,1 – 8 mg/l et pour les staphylocoques méti-R entre 0,5 et 3,1 mg/l. [63]

Cette particularité de la vancomycine explique pourquoi la conférence de consensus de la SFAR a réservé ce produit aux cas documentés en cocci à Gram positif multi-résistant et notamment aux Staphylocoques méti-R. [52]

Sensibilité aux antibiotiques :

La politique d'utilisation de la vancomycine à des cas très restreints, s'explique par l'émergence particulièrement inquiétante des Cocci à Gram positif, notamment les entérocoques, résistants aux glycopeptides en Amérique du Nord.

Ainsi, aux Etats-Unis, entre 1989 et 1993, le pourcentage d'infections à ERV (Entérocoques Résistants à la Vancomycine) a augmenté de 0,3% à 7,9% tous services confondus et de 0,4% à 13,6% dans les unités de soins intensifs. Ces résistances ont émergé suite à une augmentation de l'incidence de la résistance haut niveau d'une part aux pénicillines et d'autre part aux aminosides, ceci réduisant les choix thérapeutiques à la vancomycine seule. Ceci n'a pas été sans conséquences. En effet, il a été étudié l'impact sur la mortalité de l'émergence de ces ERV et il s'avère que la mortalité est significativement plus élevée dans les infections à ERV (36% *versus* 17,2%) [38]

Ce phénomène n'est cependant pas limité à l'Amérique du Nord. En effet, en Israël, les résistances sont passées de 1993 à 1996 de 0% à 50% ! De même, en Allemagne, une enquête de prévalence datant de 1999, annonce une incidence des ERV de l'ordre de 16,3% dans les unités de soins intensifs. [38]

Cependant, en France ce phénomène est bien maîtrisé. En effet, les ERV en France représentent 1,1 à 2% des prélèvements. De plus contrairement aux Etats-Unis, où la proportion de BMR parmi les ERV est élevée, en France, ces souches restent le plus souvent sensibles à l'amoxicilline. [38]

Cette maîtrise des ERV en France est liée à une bonne application des recommandations du bon usage des antibiotiques qui rappelle qu'il est inopportun de prescrire un glycopeptide dans les situations suivantes [38] :

- en première ligne au cours d'un sepsis survenant chez le patient neutropénique fébrile
- poursuivre une prescription empirique quant les cultures sont négatives
- en première ligne au cours d'une infection à *Clostridium difficile*
- en prophylaxie de routine
- pour les infections à staphylocoques méti-S

- lorsqu'une hémoculture est positive à staphylocoques à coagulase négative
- pour éradiquer une colonisation à *S. aureus* résistant à la méticilline
- pour une décontamination intestinale
- en application topique

5.2.2- Faut-il ou non prendre en charge *Candida* ?

Ces micro-organismes représentent en fonction des études 3 à 9% des prélèvements retrouvés dans les péritonites post-opératoires [24,25]. Cependant, de la même manière que pour les entérocoques, aucun consensus n'a été émis quant à leur prise en charge dans les péritonites. En effet, les cliniciens et les chercheurs sont encore partagés, alors que dans le cas des neutropénies fébriles, la prise en charge des infections fongiques est bien codifiée du fait de la surmortalité qu'elles provoquent, dans le cas des péritonites, ils s'interrogent encore sur la réelle pathogénicité des champignons. Cependant, quelques études cliniques nous permettent d'orienter notre avis.

Etude de Calandra *et al* [70]

Cette étude suisse de 1989, a porté sur 49 patients atteints d'infections intra-abdominales. L'objectif de l'étude était de rechercher si l'isolement de *Candida* dans le péritoine augmentait ou non la mortalité des péritonites. Il ressortit de cette étude aucune différence significative en terme de mortalité entre le groupe «*Candida*» et le groupe «sans *Candida*».

Cependant les auteurs concluent sur le fait que lorsque *Candida* est isolé dans un prélèvement intra-abdominal, une infection est susceptible de se développer, notamment chez les patients présentant :

- perforations gastro-intestinales récidivantes
- désunion anastomotique
- chirurgie pour pancréatite nécrosante
- splénectomie
- une culture pure de *Candida*

Dans tous ces cas, les auteurs recommandent un drainage chirurgical associé à un traitement antifongique précoce.

Etude de Edwards *et al* [71]

Suite à l'émergence rapide et importante des candidoses sévères, une conférence de consensus en 1997 réunissant 22 experts américains, européens et japonais s'est réunie pour statuer sur le sujet.

En ce qui concerne les péritonites, si celle-ci sont communautaires, 30% des experts traitent systématiquement, 20% ne traitent jamais, quelle que soit l'évolution, et 50 % traitent seulement s'il n'y a pas de réponse aux antibiotiques.

Enfin, en cas de risque de complications du type : cancer, cirrhose, péritonites post-opératoires ou péritonites nosocomiales, perforation sans traitement depuis plus de 24 heures, immunodépression, ou en cas de pancréatites, l'ensemble des experts recommande un traitement systématique des *Candida*.

Etude de Rex *et al* [72]

Lors du congrès de IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) en 2000, ont été publiées des recommandations sur le traitement des candidoses en fonction du type de pathologies rencontrées. Dans ces recommandations sont traitées les péritonites en général, mais il ne figure pas de mention particulière pour les péritonites post-opératoires.

Cependant, il ressort de ces recommandations américaines, que les candidoses doivent être traitées seulement en cas d'infection « complexe » ou s'il existe une immunodépression. Aucun traitement ne doit être engagé si la chirurgie a été jugée efficace chez un patient sain sans sepsis résiduel. La durée du traitement requise est de 2 à 3 semaines. La prophylaxie par antifongiques doit être réservée aux patients avec perforations gastro-intestinales récurrentes. Les molécules recommandées sont l'amphotéricine B IV ou le fluconazole oral ou IV.

Etude de Montravers *et al* [24]

Dans cette étude française portant sur 100 cas de péritonites post-opératoires, une infection fongique a été identifiée chez 23 patients : 5 d'entre eux avaient une infection mono-microbienne à *Candida albicans* et 18 avaient une infection plurimicrobienne (à *Candida albicans* dans 14 cas, *Candida tropicalis* dans 2 cas, *Candida parapsilosis* dans 1 cas et *Candida glabrata* dans 1 cas).

Les auteurs ont mis en évidence le fait que les réinterventions (gastro-duodénales et biliaires) étaient significativement plus fréquentes dans la population avec

infection fongique que dans le groupe sans infection fongique (74% vs 50%, $p < 0,05$). Les auteurs ont également remarqué que l'administration d'amoxicilline/acide clavulanique après la 1^{ère} intervention chirurgicale (à l'origine de la péritonite post-opératoire) avait été significativement plus fréquente chez les 23 patients ayant présenté une infection fongique (74% vs 46%, $p < 0,05$).

Enfin, Montravers *et al*, ont montré que les décès étaient significativement plus fréquents dans le groupe ayant contracté une infection fongique (61% vs 32%, $p < 0,05$).

Conclusion :

Seule l'étude de Montravers *et al* porte spécifiquement sur les péritonites post-opératoires et démontre la surmortalité provoquée par les infections fongiques, mais elle ne porte que sur peu de cas. Il est donc difficile de se faire un avis objectif. Cependant, il ressort de ces quelques études une nette tendance à la prise en charge systématique des *Candida* dans les infections intra-abdominales et notamment dans les cas suivants :

- patient à risque de candidose systémique
- culture pure de *Candida sp*
- perforation gastro-intestinale récidivante
- reprises multiples avec augmentation des taux de *Candida sp*
- *Candida sp* à la culture et patient instable ou ne répondant pas à une antibiothérapie adaptée
- lâchage d'anastomoses

6- CONCLUSION

Les péritonites post-opératoires sont donc des pathologies très sévères. Quelques chiffres suffisent à en apporter la preuve : elles compliquent 3% des laparotomies et sont grevées d'une mortalité comprise entre 39 et 60% suivant les auteurs. On connaît bien l'origine de cette pathologie puisqu'il s'agit dans la plupart des cas d'une erreur dite « technique », matérialisée par un lâchage de suture ou d'anastomose. Sur le plan opératoire on a donc identifié ce qu'il faut améliorer pour éviter la survenue de ces complications. Cependant, on a pu voir avec la comparaison de deux études séparées de 24 ans¹⁵ [19,20], que malgré les améliorations technologiques et des techniques opératoires, le lâchage de suture reste la première cause de péritonites post-opératoires. Cette observation nous amène donc à réaliser qu'il est particulièrement important d'optimiser ce sur quoi il est possible d'agir avec efficacité, tel que l'hygiène hospitalière, bien que beaucoup de progrès ait été fait ces dernières années en France dans ce domaine, le traitement antibiotique de prophylaxie afin de limiter l'émergence de germes multi-résistants responsables d'une surmortalité dans ces pathologies, et bien sûr le traitement antibiotique proprement dit des péritonites post-opératoires.

En effet, ces pathologies présentent une particularité qui explique en partie la difficulté de leur prise en charge puisqu'elles nécessitent un traitement empirique adapté en pré-opératoire et en post-opératoire. Concernant le traitement empirique post-opératoire qui nous intéresse dans ce travail, il paraît ainsi important de suivre la dernière conférence de consensus de la SFAR en 2002 qui se base sur des données à la fois expérimentales et cliniques pour recommander les antibiotiques les plus adaptés à la situation décrite.

On peut cependant regretter que cette conférence de consensus ne tienne pas compte des recommandations de l'ANAES¹⁶, qui préconise une remise en question de tout traitement antibiotique empirique dans les 48 ou 72 heures d'évolution au reçu des résultats des examens microbiologiques, de manière à adopter une antibiothérapie plus focalisée sur le spectre utile. Cependant, il est souvent tentant de ne pas changer « une équipe qui gagne » afin de limiter au maximum les risques pour le patient.

Cette conférence de consensus est trop récente pour juger de son efficacité sur le pronostic des péritonites post-opératoires. Cependant, ce type d'initiatives prises par des sociétés savantes en terme de prise en charge antibiotique se multiplient dans de nombreuses pathologies telles que les infections urinaires, la mucoviscidose, les infections de la peau et des tissus mous, ... etc. Tout ceci témoigne à la fois du besoin des cliniciens de confronter leur expériences afin

¹⁵ voir page 25

¹⁶ ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Texte court disponible sur le site de l'ANAES : <http://www.anaes.fr>

d'optimiser la prise en charge antibiotique des différentes pathologies qu'ils rencontrent, mais aussi de l'intérêt qu'ils témoignent aux appels des autorités sanitaires concernant l'utilisation rationnelle des antibiotiques en France afin de préserver leur efficacité.

Cependant, le paradoxe vient probablement du fait que ces initiatives relèvent le plus souvent de praticiens hospitaliers, alors que les améliorations sont réellement nécessaires en pratique de ville.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Le Garnier-Delamare.
Dictionnaire des termes de médecine, 27ème édition.
Edition Maloine, Paris, 1995.
- [2] Encyclopédie médico-chirurgicale.
Edition scientifique et médicale ELSEVIER, Paris, 2002
- [3] Chalfine A, Carlet J.
Péritonites.
Anesthésie réanimation chirurgicale, Médecine-Science Flammarion, 1379-85 ;
1995
- [4] Wittmann DH, Schein M, Condon RE.
Management of secondary peritonitis.
Ann Surg. 1996 ; 224 : 10-8.
- [5] Montravers P.
Antibiothérapie des péritonites secondaires.
Presse Med. 1999 ; 28 : 948-50
- [6] Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD.
APACHE II score and abdominal sepsis. A prospective study.
Arch Surg. 1988 ; 123 : 225-9.
- [7] Koperna T, Schulz F.
Relaparotomy in peritonitis : prognosis and treatment of patients with persisting
intraabdominal infection.
World J Surg. 2000 ; 24 : 32-7.
- [8] Koperna T, Semmler D, Marian F.
Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a
reliable marker of physiological impairment?
Arch Surg. 2001 ; 136 : 55-9.
- [9] Montravers P.
Infections post-opératoires abdominales et péritonites
In Pathologies infectieuses en réanimation. Edition Elsevier , 241-69 ; 2002
- [10] Hinsdale JG, Jaffe BM.
Re-operation for intra-abdominal sepsis.
Ann Surg 1984 ; 199 : 31-6.

- [11] Montravers P.
Prise en charge antibiotique des péritonites secondaires nosocomiales.
Presse med 1999, 17 : 948-50
- [12] Hopkins JA, Lee JCH, Wilson SE.
Susceptibility of intra-abdominal isolates at operation: a predictor of postoperative infection.
Am Surg 1993 ; 59 : 791-6.
- [13] Montravers P, Lepers S, Popesco D.
Réanimation des sepsis intra-abdominaux après intervention chirurgicale.
Presse med 1999 ; 4 , 196-202
- [14] Hollender LF, Meyer C, Philippides JP, Pierard T, Cordeiro F.
Relaparotomies in abdominal surgery : survey and comments on 238 cases.
Chirurgie. 1982 ; 108 : 43-51
- [14] Harbrecht PJ, Garrison RN, Fry DE.
Early urgent relaparotomy.
Arch Surg. 1984 ; 119 : 369-74.
- [16] Bunt TJ.
Urgent relaparotomy: the high-risk, no-choice operation.
Surgery. 1985 ; 98 : 555-60.
- [17] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, Roher HD.
The microbiology of postoperative peritonitis.
Clin Infect Dis. 2001 1 ; 33 : 1513-9.
- [18] Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H.
Bactériologie clinique.
Editions Ellipse, 3^e édition, 2000
- [19] Guivarc'h M, Houssin D, Chapman A.
100 cases of generalised postoperative peritonitis.
Ann Chir. 1977 ; 31 : 947-55.
- [20] Krukowski ZH, Matheson NA.
Ten-year computerized audit of infection after abdominal surgery.
Br J Surg. 1988 ; 75 : 857-61.

- [21] Pettigrew RA, Burns HJ, Carter DC.
Evaluating surgical risk: the importance of technical factors in determining outcome.
Br J Surg. 1987 ; 74 : 791-4.
- [22] Dupont H.
Prise en charge thérapeutique des péritonites.
Pyrexie 1999 ; 3 : 85-8.
- [23] Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, McLean PH.
Prognosis in generalized peritonitis.
Arch Surg 1983 ; 118 : 285-90.
- [24] 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 ; 23 : 486-94
- [25] Carlet J, Bouhaja B, Blériot JP, Dazza FE.
Infections péritonéales post-opératoires.
In L'infection en réanimation. Collection d'anesthésiologie et de réanimation.
Edition Masson, Paris, 126-38, 1988
- [26] Bert F, Lambert-Zechovsky N.
Résistance aux antibiotiques et problèmes thérapeutiques posés par *Pseudomonas aeruginosa*.
Presse med 1999, 28 , 451-8
- [27] Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R, Fourticq-Esqueoute A.
Survey of the antibiotic sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* in France and the distribution of beta-lactam resistance mechanisms: the GERPB 1999 study.
Pathol Biol. 2001 ; 49 : 534-9.
- [28] Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R.
Surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* sensitivity to antibiotics in France and distribution of beta-lactam resistance mechanisms: 1998 GERPB study.
Pathol Biol 2000 ; 48 : 472-7.
- [29] Lobel B.
Evolution de la résistance d'*Escherichia coli* aux antibiotiques.
Presse med 2002, 36 , 1721-23

- [30] Garrabé E, Cavallo JD, Brisou P, Chapalin JC, Coué JC, Courrier P, Granic G, Herve V, Koeck JL, Morillon M, Claude JD, Rouby Y, Teyssou R.
Sensibilité aux antibiotiques des bactéries d'infections nosocomiales. Evolution dans les services de réanimations d'hôpitaux militaires.
Presse med 2000, 27, 1497-503
- [31] Kaltenbach G, Heitz D, Vogel T, Noblet-Dick M et al.
Infections urinaires à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu. Prévalence dans un service de médecine interne gériatrie.
Presse med 2002, 26 (31), 1211-15
- [32] Branger B, Garreau N, Thibon P et le CCLIN-Ouest. Surveillance des bactéries multi-résistantes – Année 2001. Rapport disponible sur le site du CCLIN inter-région Ouest : <http://www.cclinouest.com>
- [33] Martinie I.
Entérocoques et antibiotiques.
Thèse de Pharmacie, 2002
- [34] Comité Technique national des Infections Nosocomiales (CTIN).
Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, 1996.
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, septembre 1997, n° 36, disponible sur le site de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) : <http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9736>.
- [35] Ayzac L, Caillat-Vallet E, Savey A, Lepape A, Fabry J.
Rapport annuel du Réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation : REA SUD-EST 2000.
Disponible sur le site du CCLIN Sud-est à l'adresse suivante : <http://www.cclin-sudest.univ-lyon1.fr/reseaux/rea/rea.htm>
- [36] H. Dupont, G. Plantefève.
Infections sévères à entérocoque en réanimation.
Conférences d'actualisation de la SFAR 2002. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS et SFAR, 2002, 541-554
- [37] Mainardi JL.
Sensibilité et mécanismes de résistance aux antibiotiques des streptocoques, pneumocoques et entérocoques.
Feuillet de biologie, 1997, XXXVIII, (215), 29-31
- [38] Talon D, Bertrand X, Thouverez M.
Facteurs de risque et prévention de l'acquisition et de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides.
Pathol biol 2001, 8, 641-8

- [39] Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN
Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999.
Clin Infect Dis 2001 ; 32 : S133-45
- [40] Garrouste-Orgeas L.
Colonisation à Staphylocoque dorés méticilline résistant : impact sur la morbidité, la mortalité et l'utilisation des glycopeptides.
Presse med 2001, 7, 333-4
- [41] Lode H.
Staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) : moyens de lutte et de prévention des infections à SARM.
La lettre de l'infectiologue, 2003, 3-4
- [42] Bohnen J, Boulanger M, Meakins J, McLean AP.
Prognosis in generalized peritonitis : relation to cause and risk factor.
Arch Surg 1983 ; 118 : 285-90
- [43] Dazza FE.
Péritonites graves en réanimation. Modalité du traitement chirurgical.
In : réanimation et médecine d'urgence, Expansion scientifique Française, 271-86, 1985
- [44] Garraffo R.
Comment appliquer les concepts de pharmacodynamie des antibiotiques au traitement des péritonites?
La lettre de l'infectiologue 1997, XII hors série, 8-14
- [45] Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, Miscall BG, Fry DE
Antibiotic treatment for surgical peritonitis.
Ann Surg 1991; 214 : 543-9.
- [46] Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R, Snyderman DR.
Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 913-21
- [47] Koperna T, Schulz F.
Prognosis and treatment of peritonitis.
Arch Surg 1996 ; 131 : 180-6.

- [48] Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach SL .
Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess.
Infect Immun 1976, 13 ; 22-6
- [49] Montravers P, Andreumont A, Massias L, Carbon C.
Investigation of the potential role of *Enterococcus* in the pathophysiology of experimental peritonitis.
J Infect Dis 1994, 169 ; 821-30
- [50] Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, Solomkin JS.
Definition of the role of *Enterococcus* in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial.
Surgery 1995; 118 : 716-23.
- [51] Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ.
Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis.
Br J Surg 2002 ; 89 : 361-7
- [52] Conférence d'Experts de la SFAR 2002.
Antibiothérapie probabiliste dans les sepsis graves. (A paraître).
- [53] Runyon BA, McHutchinson JG.
Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients.
Gastroenterology 1991; 100 : 1737-42
- [54] Kirton OC, O'Neill PA, Kestner M, Tortella BJ.
Perioperative antibiotic use in high-risk penetrating hollow viscus injury : a prospective randomized, doubled blind, placebo-control trial of 24 hours versus 5 days.
J Trauma 2000; 49 : 822-32
- [55] Bartlett JG.
Intra-abdominal sepsis.
Antimicrob therapy 1995 ; 79 : 599-617
- [56] Chalfine A, Carlet J.
Traitement antibiotique des péritonites.
J Chir 1999, 136 : 15-20
- [57] Dossier technique Tazocilline®.
Laboratoire Wyeth, 1992
- [58] RCP Tazocilline®, Vidal 2003

- [59] Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R, GERPB.
Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux bêtalactamines : étude GERPB 1999.
Pathol biol 2001; 49: 534-9
- [60] Koeck JL, Cavallo JD, Fabre R, Meyran M, Roue R.
Sensibilité aux antibiotiques des bacilles à gram négatifs aérobies isolés d'infections sévères en 1992 : résultats d'une étude multicentrique française. Groupe d'étude des infections à bacilles gram négatif.
Presse Med 1996 ; 25 :1363-6
- [61] Niinikoski J, Havia T, Alhava E, Paakkonen M, Miettinen P, Kivilaakso E, Haapiainen R, Matikainen M, Laitinen S
Etude comparative des associations Piperacilline/Tazobactam et imipénème/cilastatine dans le traitement des infections intra-abdominales.
Surg Gynecol Obstet 1993 ; 17 : 255-61
- [62] Dupont H, Carbon C, Carlet J.
Une bêta-lactamine à large spectre est aussi efficace en monothérapie qu'associée à un aminoglycoside dans le traitement des péritonites généralisées graves : étude multicentrique, randomisée, contrôlée.
Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 2028-33
- [63] Moulin M.
Pharmacologie.
Edition Masson, Paris, 1998
- [64] Lepper M, Grusa E, Reichl H et al.
Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.
Antimicrob Agents Chemother 2002, 46 : 2920-5
- [65] 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, 174 ; 284-80
- [68] Gorbach SL.
Treatment of Intra-abdominal infections.
J Antimicrob Chemother 1993, 31, Suppl A ; 67- 78

- [69] 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, 212 ; 581-91
- [70] Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P.
Clinical significance of candida isolated from peritoneum in surgical patients.
Lancet 1989, 16 ; 1437-40
- [71] Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M.
International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections.
Clin Infect Dis 1997, 25 ; 43-59
- [72] Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE.
Practice guidelines for the treatment of candidiasis.
Clin Infect Dis 2000; 30 : 662-78
- [73] Arich C, Auboyer C, Bussy C, Carlet J, Chémorin C, Descamps JM.
Prévention des infections du site opératoire et pansement chirurgicaux.
Guide pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation. Réanis – 2^e édition, 2000
- [74] Schorderet M et col.
Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Edition Frison-Roche, Slatkine, Genève, 1992.

ANNEXES

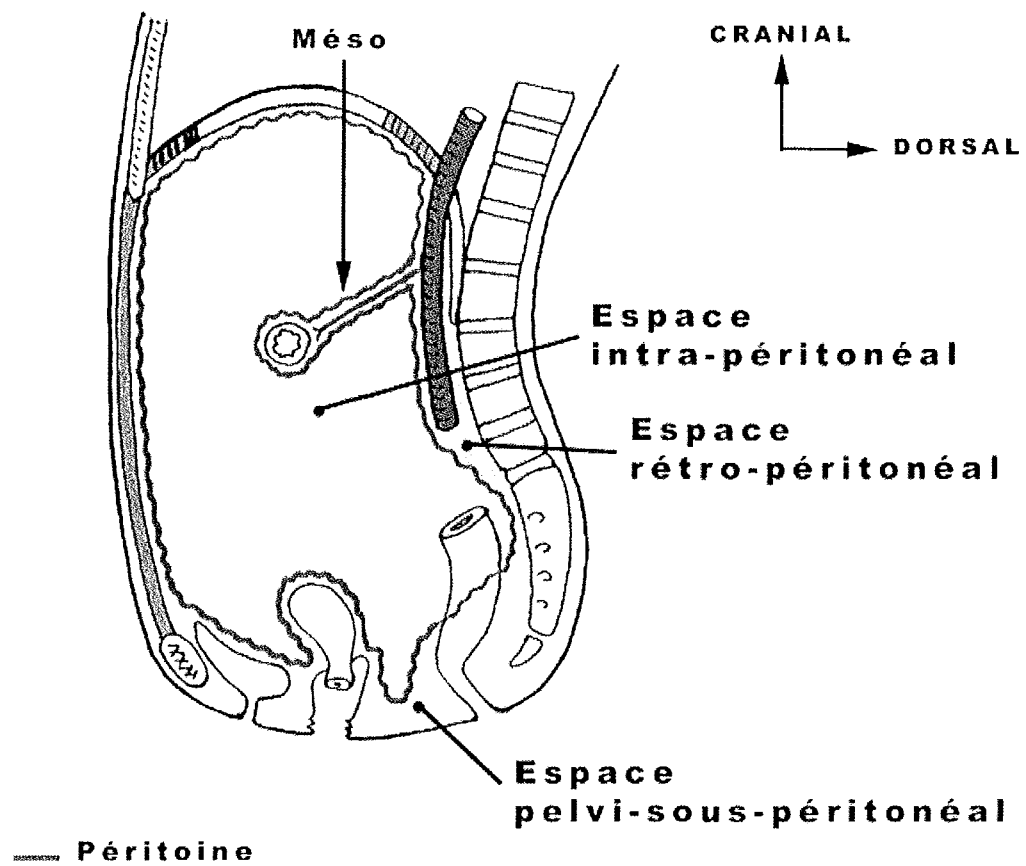
ANNEXE 1 : LE PERITOINE : COUPE SAGITTALE DE L'ABDOMEN _____ 110

ANNEXE 2 : LE PERITOINE : SCHEMATISATION _____ 111

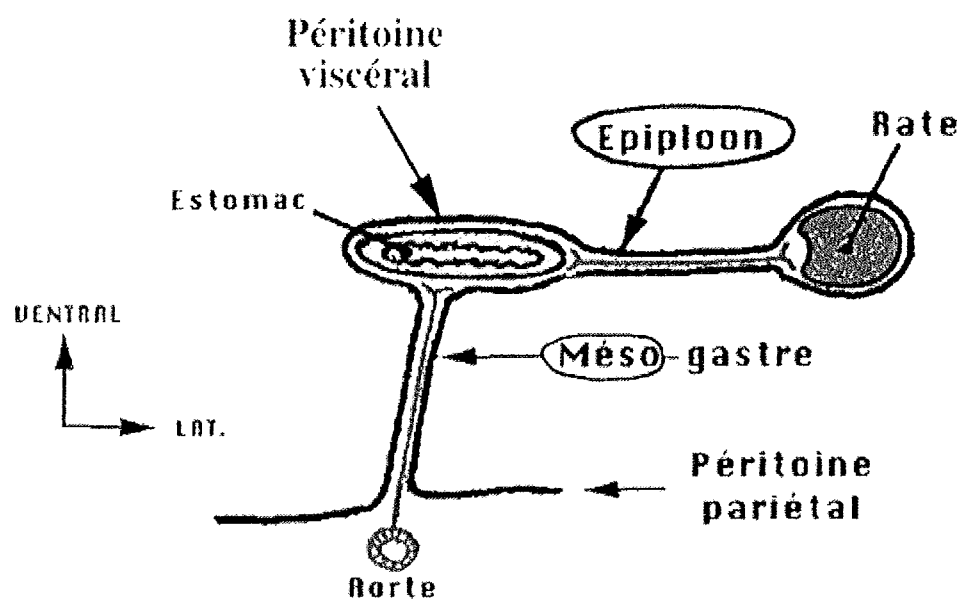
**ANNEXE 3 : LE PERITOINE : SECTORISATION DE LA CAVITE
PERITONEALE _____ 112**

ANNEXE 4 : LE SCORE APACHE II _____ 113

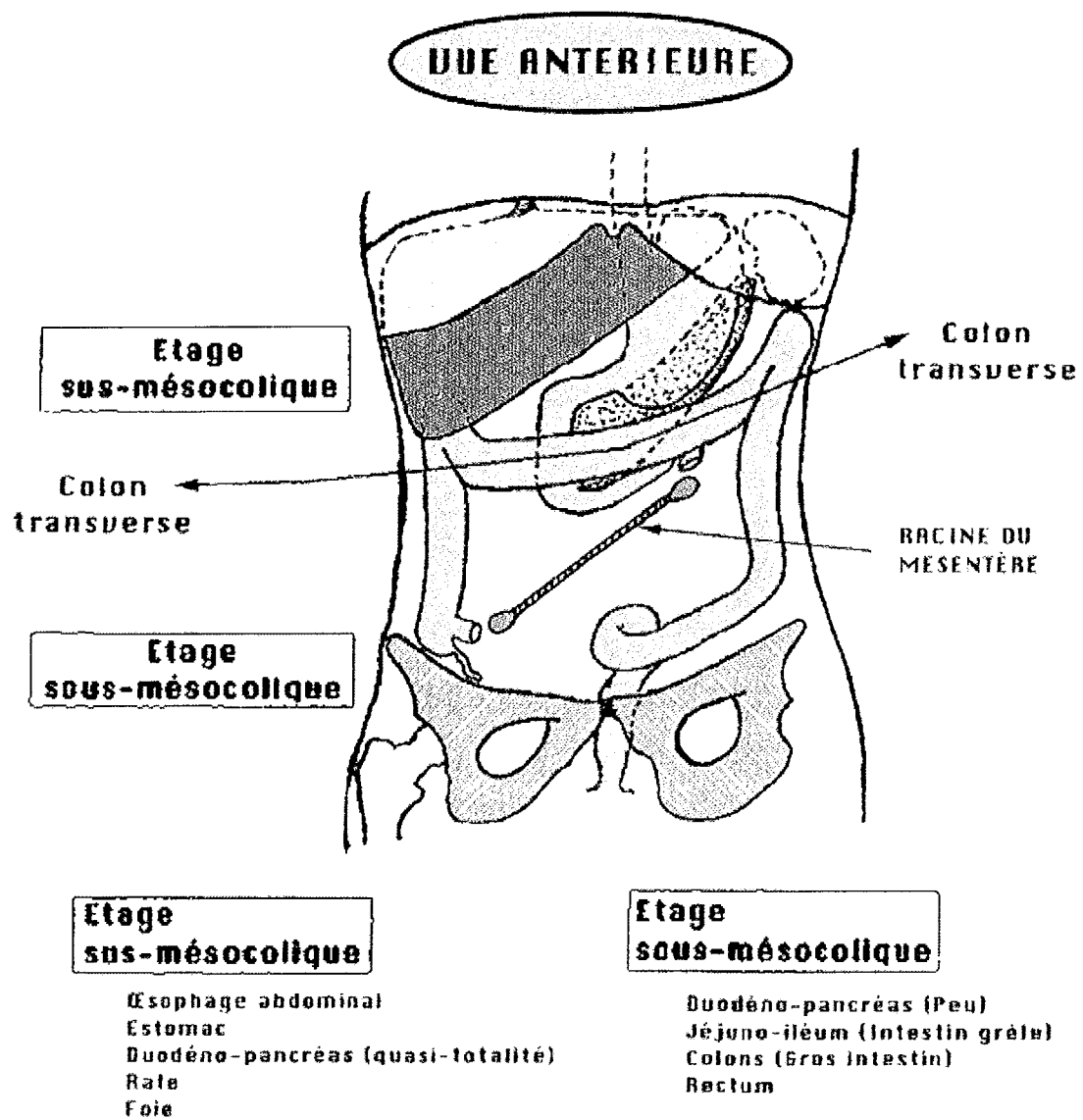
Annexe 1 : Le péritoine : coupe sagittale de l'abdomen



Annexe 2 : le péritoine : schématisation



Annexe 3 : le péritoine : sectorisation de la cavité péritonéale



Annexe 4 : le score APACHE II

B - Âge	
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

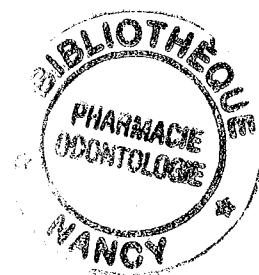
Score Apache II	A - Les douze variables									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
Température centrale (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5/38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30	
PA moyenne (mmHg)	≥ 160	130/159	110/129		70/100		50/69		< 50	
Fréquence cardiaque (batt/min)	≥ 180	140-179	110-139		70/100		55/69	40-54	< 40	
Fréquence respiratoire (/min)	≥ 50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6	
Oxygénation (mmHg)										
si $FI_{O_2} > 0,5 : (D(A-a)O_2)^*$	≥ 500	350-499	200-349		200				< 55	
si $FI_{O_2} < 0,5 : PaO_2$					> 70	61-70	0,50/0,69	50-60	< 50	
pH artériel	≥ 7,73	7,6/7,69		7,5/7,59	7,33/7,49		7,25/7,32	7,15/7,24	< 7,15	
Natrémie (mmol/l)	≥ 180	161/179	156-160	151-155	130-160		120/129	110/119	< 110	
Kaliémie (mmol/l)	≥ 7,0	6/6,9		5,5/5,9	3,5/5,4	3/3,4	2,5/2,9		< 2,5	
Creatininémie (mmol/l)	≥ 318	190-317	135-179		54/135				< 54	
(x 2 si IFRA**)										
Hématocrite (%)	≥ 60		50/59,9	46/49,9	30/45,9		20/29,9		< 20	
Leucocytose	≥ 40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1	
(x 1000/mm ³)		≥ 40,0		10,0/19,9		5,0/9,9	< 5,0			
Score de Glasgow		Points = 15 - Score de Glasgow actuel								
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)										
(si pH non disponible)	≥ 52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15	

* $D(A-a)O_2 = 713 \times FI_{O_2} - PaO_2 - PaCO_2$

**IFRA = insuffisance rénale aiguë

Source :
Paul L. Marik, Le livre des soins
intensifs Ed. Elsevier, 1997 - 650 p.

Tables des illustrations



Figures :

Figure 1 : passage des médicaments au travers d'un endothélium fenêtré	64
Figure 2 : passage des médicaments au travers d'un endothélium avec jonctions cellulaires étroites	65
Figure 3 : impact du rapport SE/VD sur l'équilibre des concentrations du médicament entre le péritoine et le compartiment sanguin	66
Figure 4 : mode d'administration et diffusion extra-vasculaire	67
Figure 5 : diffusion dans un site superficiel avec capillaires poreux	68
Figure 6 : diffusion dans un site profond avec capillaire poreux	69
Figure 7 : Diffusion dans un site profond avec capillaires non poreux ou dans un site spécialisé	69
Figure 8 : structure de la pipéracilline	82
Figure 9 : structure de l'imipénème	87
Figure 10 : Structure des aminosides	91

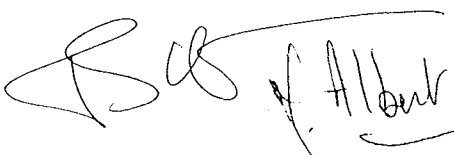



Graphiques :

Graphique 1: corrélation entre le score APACHE II et le taux de mortalité entre 1984 et 1986	23
Graphique 2 : corrélation entre le score APACHE II et la durée de séjour	24
Graphique 3 : évolution du succès de la prise en charge des péritonites	33
Graphique 4 : étude Niinikoski : efficacité clinique (guérison+amélioration)	85
Graphique 5 : étude Niinikoski : efficacité microbiologique	85
Graphique 6 : étude Niinikoski : mortalité	85

Schémas :

Schéma 1 : Arbre décisionnel de réintervention chirurgicale des péritonites post-opératoires.	60
---	----

DEMANDE D'IMPRIMATUR

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par M. Gonzague ABSCHIEDT</p> <p><u>Sujet</u> : Prise en charge antibiotique des péritonites post-opératoires</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Janine SCHWARTZBROD</p> <p>Juges : Mme Monique ALBERT Mme Françoise DORION</p>	<p>Vu, Nancy, le 4.6.03</p> <p>Le Président du Jury, Le Directeur de Thèse</p> <p></p> <p>Mme SCHWARTZBROD Mme ALBERT</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 4.6.03</p> <p>Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré - Nancy I,</p> <p>  Chantal FINANCE</p>	<p>n° 1638</p> <p>Vu, Nancy, le 23 juin 2003</p> <p>Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy I</p> <p> Claude BURLET</p>

Prise en charge antibiotique des péritonites post-opératoires

Soutenue le 7 juillet 2003

Par Gonzague ABSCHIEDT

RESUME :

Parmi les péritonites, les péritonites post-opératoires occupent une place particulière par leur fréquence importante (95% des péritonites nosocomiales), par le fait que ce sont des complications trompeuses et souvent mésestimées et surtout par leur pronostic très sévère (entre 30 et 70% de mortalité). Cette complication pose pour les praticiens un double problème : la reconnaissance de la complication et la mise en place d'un traitement étiologique complet d'emblée. En effet, les péritonites post-opératoires présentent par rapport aux autres péritonites, la particularité supplémentaire d'avoir une écologie bactérienne très difficile. Ceci explique en partie la lourde mortalité observée et pourquoi dans cette catégorie de péritonites, encore plus que dans les autres, il est donc particulièrement important de prescrire le traitement le plus adéquat possible dès le diagnostic établi. Cependant, si la prise en charge des péritonites communautaires est bien codifiée, il existe en effet plusieurs conférences de consensus sur ce sujet, il n'existe que très peu d'écrit dans la littérature médicale concernant les péritonites post-opératoires en particulier. Ainsi, les cliniciens confrontés à cette complication sont donc contraints, pour prendre une décision de traitement, d'extrapoler les résultats obtenus à partir d'études cliniques incluant des patients hospitalisés pour des péritonites moins sévères. L'objectif de ce travail est donc de rassembler des études pouvant permettre aux cliniciens d'orienter leur décision.

MOTS CLES :

Péritonites post-opératoires, bactériologie, nosocomiale, antibiothérapie, péritoine, résistances bactériennes, réanimation

JURY :

Président : Mme le Professeur J. SCHWARTZBROD
Directrice : Mme le Docteur M. ALBERT
Juge : Mme F. DORION