

Marc LEONE - Ioanna BOYADJIEV - Claude MARTIN

# Péritonites communautaires : quelle antibiothérapie probabiliste ?

Les péritonites sont classées en primaire, secondaire et tertiaire. Les péritonites primaires sont des péritonites bactériennes spontanées sans brèche de la cavité péritonéale ou du tractus gastro-intestinal. Les péritonites secondaires sont dues à la perforation ou à la nécrose du tractus intestinal ou à l'extension d'un foyer infectieux locorégional. Les péritonites tertiaires sont les péritonites qui persistent ou apparaissent au moins 48 heures après une péritonite primaire ou secondaire apparemment correctement traitée. On a l'habitude d'associer les péritonites secondaires nosocomiales aux péritonites tertiaires en raison de leur profil de résistance des bactéries comparable. Cette revue est centrée sur l'antibiothérapie probabiliste des péritonites communautaires, c'est à dire en pratique les péritonites secondaires.

Expérimentalement, la mortalité des péritonites est de 43%, essentiellement liées à la présence d'entérobactéries induisant un choc septique. Tous les rats survivants développent des abcès dus à la présence de bactéries anaérobies <sup>(1)</sup>. En clinique, la mortalité des péritonites est autour de 30% chez les patients hospitalisés en réanimation <sup>(2)</sup>.

L'introduction des antibiotiques depuis les années 1950-1960 a résulté en une baisse de 10% de la mortalité des patients. Les progrès de la réanimation ont permis d'obtenir les mêmes résultats. Ces données soulignent l'importance fondamentale de l'acte chirurgical, de sa qualité et de sa rapidité.

Toutefois, les péritonites sont des infections mixtes dues à des bactéries aérobies et anaérobies et présentant un fort inoculum bactérien, d'où la possibilité d'émergence de mutants résistants. Ces infections nécessitent donc un traitement anti-infectieux précoce et adapté, inspiré des modèles expérimentaux et de l'expérience clinique en parallèle de l'acte chirurgical.

Un patient ayant une péritonite doit aller directement du sas de déchoquage des urgences au bloc opératoire puis en réanimation si nécessaire pour la période post-opératoire. Les premières mesures de réanimation, la collection des échantillons à visée bactériologique et la mise en route de l'antibiothérapie sont donc réalisées dans le service d'accueil des urgences et peuvent être salvatrices en terme de survie. Cette revue est consacrée à définir les éléments guidant la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste chez les patients ayant une péritonite.

## QUELLE CIBLE ?

### APPORT DES MODÈLES EXPÉRIMENTAUX :

Les modèles étudiés mettent en évidence l'évolution biphasique des infections péritonéales <sup>(1)</sup>. Une première phase bactériémique, où les décès sont rapides en trois à sept jours, dans un tableau d'infection généralisée. Cette phase est due essentiellement aux entérobactéries (*type Escherichia coli*). Une deuxième phase d'abcédation chez les animaux survivants, tardive, à la fin de la première semaine, due aux bactéries anaérobies. L'action en synergie des entérobactéries et des bactéries anaérobies est montrée dans le tableau 1.

Dans le modèle chez le rat <sup>(3)</sup>, l'inoculum utilisé comporte soit :

- *E. Coli* seul,
- des anaérobies isolés (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium varium*),
- des anaérobies et *E. coli* associés.

Dans le premier cas, 65% des rats décèdent précocement d'infection généralisée en moins d'une semaine. Dans le deuxième cas, il n'est observé ni décès ni bactériémie. Dans le troisième cas, des rats décèdent précocement de bactériémie et

les survivants présentent des abcès à anaérobies. Le rôle d'*Enterococcus faecalis* est également évalué. Associé à d'autres bactéries telles que *E. coli*, *B. fragilis*, *Clostridium perfringens*, il a un rôle synergique minime sur la formation des abcès et ce, sans entraîner de décès précoce. Le rôle du site de départ n'est pas évalué dans ce modèle.

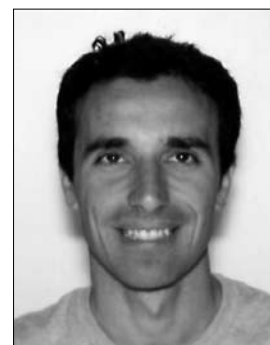
Une autre étude obtient des résultats différents <sup>(4)</sup>. En effet l'injection d'*E. faecalis* chez le rat, résulte en une augmentation de la mortalité et de la fréquence des abcès. La péritonite

est induite chimiquement, et les bactéries inoculées sont : *Enterobacter cloacae*, *B. fragilis*, *C. perfringens*, avec ou sans *E. faecalis*. Les rats qui ont reçu *E. faecalis* ont un taux de mortalité et d'abcès plus élevé, 13% dans l'injection monomicrobienne et 36% à 63% lors de l'adjonction d'*E. faecalis*. Les auteurs concluent au rôle synergique d'*E. faecalis* avec les autres bactéries dans les infections intra-abdominales et son influence sur le taux de mortalité et la formation des abcès, l'association la plus pourvoyeuse de décès étant celle d'*E. coli* et *E. faecalis*. Dans ce cas aussi, le rôle du site n'est pas déterminant.

Le rôle pathogène d'*E. faecalis* est également suggéré dans une étude <sup>(5)</sup>: la péritonite est induite par l'implantation de capsules contenant divers associations bactériennes où *E. faecalis* est présent en quantité croissante :

- groupe 1 : *E. coli* et *B. fragilis*.
- groupe 2 : *E. coli*, *B. fragilis* et *E. faecalis* ( $10^7$  /ml).
- groupe 3 : *E. coli*, *B. fragilis* et *E. faecalis* ( $10^8$  /ml).
- groupe 4 : *E. coli*, *B. fragilis* et *E. faecalis* ( $10^9$  /ml).

Les concentrations élevées d'*E. faecalis* augmentent la gravité de la maladie, avec le titre bactérien du liquide péritonéal



Marc LEONE

■  
« mortalité  
expérimentale  
à 43% »  
■

**Bactériologie des péritonites dans des études récentes**

	Dupont (n = 276)	Montravers (n = 739)	Roehrborn (n = 118)	Sotto (n = 104)
<b>Aérobies</b>				
<b>Cocci à Gram +</b>	<b>66 (24 %)</b>	<b>173 (23 %)</b>	<b>29 (26 %)</b>	<b>38 (37 %)</b>
<i>Enterococcus sp.</i>	30	53	6	18
<i>Streptococcus sp.</i>	30	92	21	13
<i>Staphylococcus sp.</i>			1(aureus)	7(aureus)
<b>Bacilles à Gram -</b>	<b>135 (49 %)</b>	<b>427 (58 %)</b>	<b>56 (47 %)</b>	<b>47 (45 %)</b>
<i>E. coli</i>	93	282	42	26
<i>Klebsiella sp.</i>		16	27	8
<i>Enterobacter sp.</i>	10	24	4	-
<i>Pseudomonas sp.</i>	5	-	2	4
<b>Anaérobies</b>	<b>44 (16%)</b>	<b>110 (15%)</b>	<b>12 (10%)</b>	<b>12 (12%)</b>
<i>Bacteroides sp.</i>	24	54	12	-
<b>Levures</b>	<b>12 (4%)</b>	<b>29 (4%)</b>	<b>8 (7%)</b>	<b>7 (7%)</b>

Tableau 1.

qui s'élève pour *E. coli* et *B. fragilis*, et une augmentation de la fréquence des bactériémies à *E. coli* et *B. fragilis* par rapport aux animaux non infectés par *E. faecalis*.

**BACTÉRIOLOGIE DES PÉRITONITES :**

Le tube digestif est colonisé par environ 400 espèces bactériennes. Le nombre de bactéries par gramme de contenu intestinal dépend du site (6,7). Il varie de 10<sup>4</sup> au niveau duodénal à 10<sup>11</sup> au niveau sigmoïdien. Ces bactéries sont essentiellement des bactéries anaérobies strictes qui sont 10 à 1000 fois plus nombreuses du niveau gastrique au niveau sigmoïdien que les bactéries aérobies (7). La flore dominante est composée de *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Clostridium*. Les bactéries aérobies, nettement moins nombreuses, sont essentiellement des entérobactéries, des streptocoques et des entérocoques. *E. coli* représente 60% des entérobactéries, *Klebsiella* étant la seconde espèce retrouvée dans 10 à 20% des cas. Certaines espèces, comme *Enterobacter*, *Pseudomonas* et *Serratia* ne font que transiter par le tube digestif (8). Ces espèces développent fréquemment des résistances bactériennes aux antibiotiques. Schématiquement, l'étage sus-mésocolique est principalement colonisé par *E. coli*, des streptocoques et des lactobacilles. Les bactéries anaérobies sont plus rarement mises en évidence. La présence d'un ulcère, de sang ou la prise d'anti-H2 favorisent la pullulation bactérienne. Au niveau biliaire, la péritonite est liée à un pycholécyste avec l'isolement de *E. coli*, de streptocoques et de levures. L'étage sous-mésocolique est caractérisé par la présence en abondance d'une flore anaérobie avec la prédominance de *Bacteroides*. *E. coli* associé à d'autres entérobactéries, des streptocoques et des entérocoques sont également retrouvés en quantité abondante (8). L'isolement d'entérobactéries hospitalières, de *Pseudomonas*, de staphylocoques avec des résistances à l'oxacilline et de levures est également fréquent dans les péritonites post-opératoires ou nosocomiales (8). Les fréquences d'isolement des différentes bactéries sont notées dans le tableau I (8).

Les péritonites secondaires correspondent à l'existence d'un foyer infectieux intra-abdominal. En général, les bactéries

retrouvées sont *E. coli*, les streptocoques et les entérocoques. Les bactéries anaérobies sont isolées dans 2 à 6% des cas. L'infection est le plus souvent polymicrobienne, incluant des bactéries anaérobies, des bactéries aérobies et dans certains cas des levures. En fait, la muqueuse intestinale oppose une barrière efficace au passage des bactéries de la flore digestive. Cette barrière est renforcée par l'action des IgA et de diverses enzymes. Enfin, des bactéries peu pathogènes se fixent au niveau de sites récepteurs des entérocytes, s'opposant ainsi aux bactéries invasives. L'existence d'un transit rapide limite la prolifération bactérienne en éliminant rapidement toute bactérie ayant réussi à pénétrer au travers de la paroi intestinale. Un défaut de vascularisation, une perforation ou un ileus perturbent ces mécanismes permettant la contamination de la cavité abdominale par un important *inoculum* bactérien. La présence de certains facteurs, notamment le sang, la bile et la fibrine favorise le développement bactérien (9).

En pratique, la prise en compte de l'entérocoque dans le traitement des péritonites est discutée. Des études expérimentales suggèrent qu'un traitement sans activité contre l'entérocoque pourrait être utilisé avec succès dans les infections plurimicrobiennes (3,10). Chez l'homme des échecs ont été rapportés avec des bactériémies et des infections du foyer opératoire mais la mortalité ne paraît pas affectée (5). Les facteurs de risque de développer une péritonite avec un entérocoque sont un score APACHE II supérieur à 12, une antibiothérapie probabiliste inadaptée, et une infection post-opératoire. Dans les formes sans défaillance viscérale de péritonite secondaire, il est tout à fait concevable de ne pas traiter les entérocoques. Par contre, dans les formes avec sepsis sévère, il est obligatoire de prendre en compte cette bactérie dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste. Il en est d'ailleurs de même pour la présence de *Candida* qui doit être évoquée essentiellement dans les péritonites tertiaires.

Les prélèvements sont acheminés au laboratoire dans des conditions permettant la survie des bactéries aérobies et anaérobies. La survie des anaérobies pose des problèmes de collecte et de transport. La collection de liquide péritonéal s'effectue en introduisant stérilement le liquide péritonéal directement dans un flacon pour hémoculture à anaérobie ou dans un milieu de transport type Portagem® (*BioMérieux, Marcy l'Etoile, France*). D'un point

de vue collectif, il est recommandé de surveiller la résistance des bactéries aux antibiotiques (11).

■  
 « 400 espèces bactériennes dans le tube digestif »  
 ■

Le bénéfice immédiat de la réalisation de prélèvements est donc faible, l'antibiothérapie probabiliste étant l'élément clé du devenir. Cette antibiothérapie probabiliste s'édifie à partir de l'analyse rétrospective des prélèvements systématiques effectués chez les patients précédemment opérés. De ce fait, le prélèvement de liquide péritonéal reste indispensable lors des péritonites mais le but de ce prélèvement s'exerce à un niveau collectif et non individuel.

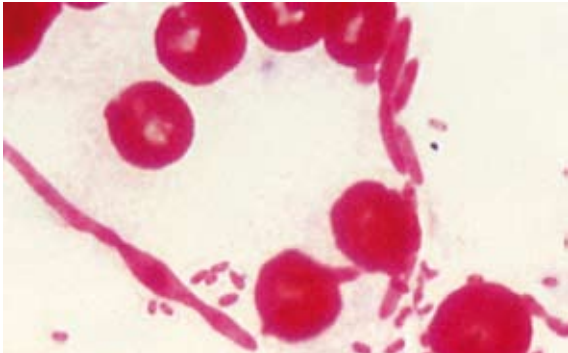
**RÔLE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE**

**ANTIBIOTHÉRAPIE EXPÉRIMENTALE :**

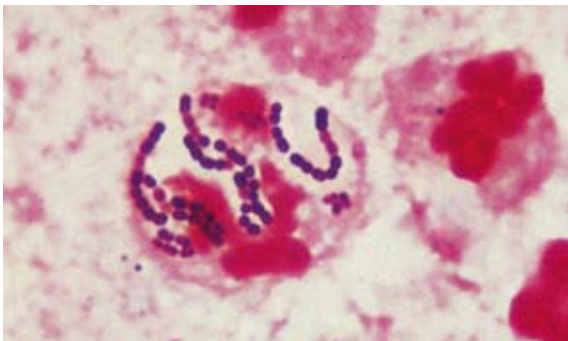
Comme nous avons vu, la mortalité dans les modèles expérimentaux est de 43% et tous les survivants développent un abcès (1). Dans un tel modèle, la gentamicine, active contre les entérobactéries, supprime quasiment la mortalité mais



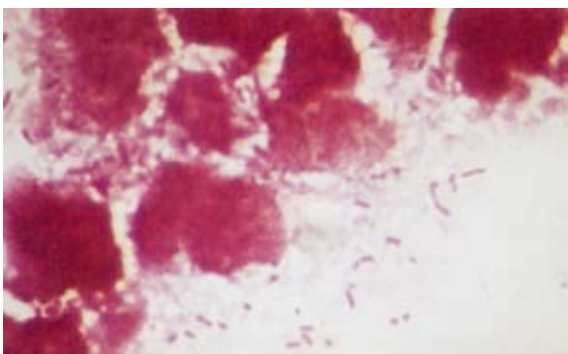
*Candida albicans*.



*Escherichia coli* altéré par des antibiotiques.



*Enterococcus faecalis* dans un pus de paroi abdominale.



*Bacteroides fragilis* dans un abcès de paroi abdominale.  
Ces plaques sont extraites de « Atlas de bactériologie »/Bayer Pharma.

n'a pas d'effet sur le développement d'abcès péritonéaux. La clindamycine, active contre les bactéries anaérobies, a peu d'effet sur la mortalité mais fait disparaître le risque d'abcès chez les survivants. La combinaison des deux antibiotiques réduit la mortalité et le risque d'abcès<sup>(1)</sup>. Les deux cibles du traitement antibiotique sont donc les entérobactéries et les anaérobies.

**ADAPTATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE :**

L'antibiothérapie doit être adaptée, l'adaptation pouvant être définie comme les procédures qui contrôlent le foyer infectieux ou les traitements qui visent toutes les bactéries

cibles. Dans une étude incluant 249 patients, la durée de séjour à l'hôpital et le nombre d'infection de paroi, d'abcès de interventions secondaires sont diminués chez les 180 patients ayant reçu un traitement adapté. L'effet sur la mortalité n'est pas significatif bien que deux fois plus de patients meurent dans le groupe ayant reçu la traitement inadapté. Ceci est du au faible nombre de patients décédés de leur péritonite<sup>(12)</sup>. Par ailleurs, les coûts liés à l'hospitalisation, l'utilisation des antibiotiques, les examens biologiques sont nettement supérieurs en cas d'inadaptation. Seule une étude dans laquelle 71% des patients ont reçu un traitement inadapté démontre un effet significatif sur la mortalité<sup>(13)</sup>. L'adaptation du traitement antibiotique est donc essentielle pour diminuer les complications secondaires des péritonites.

**RECOMMANDATIONS POUR L'ANTIBIOTHÉRAPIE :**

L'antibiothérapie doit être adaptée à l'écologie locale, différente de l'antibiothérapie précédente et intégrée dans une réflexion pluridisciplinaire. La conférence de consensus française de 2001 recommande en première ligne l'utilisation soit d'une association amoxicilline plus acide clavulanique et gentamicine, soit d'une association ticarcilline plus acide clavulanique et gentamicine, soit de la cefoxitine, soit ceftaxime ou ceftriaxone et imidazolé. **L'utilisation d'une monothérapie par amoxicilline plus acide clavulanique doit être bannie** puisque 30 à 40% des souches d'*E. coli* ont développé des résistances à cet antibiotique. Les patients allergiques aux bêta-lactamines sont traités par une association imidazolé et aminoside. Dans les tableaux sévères, i.e. en cas de défaillance d'organe, de la pipéracilline plus tazobactam voire de l'imipénem sont envisagés<sup>(14)</sup>.

**DONNÉES RÉCENTES SUR L'ANTIBIOTHÉRAPIE DES PÉRITONITES**

**COMBINAISON D'ANTIBIOTIQUES :**

La place des combinaisons d'antibiotiques reste débattue. L'élargissement du spectre justifie certaines associations. Par contre, le recherche d'un effet synergique avec une meilleure bactéricidie est, en clinique, difficile à démontrer. Une étude a comparé l'utilisation de 16 g par jour de pipéracilline et tazobactam avec la combinaison de 12 g de pipéracilline et tazobactam et de l'amikacine chez des patients ayant des formes sévères de péritonite. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes. Bien que ces résultats soient l'objet de discussion, il ne semble pas justifier d'associer un aminoside à la bêta-lactamines pour traiter les péritonites<sup>(15)</sup>.

**ÉMERGENCE DE RÉSISTANCE :**

Les infections sont classiquement classées communautaires ou nosocomiales. Or, une catégorie intermédiaire de patients se profile : des sujets âgés, vivant plus ou moins en institution, avec un recours fréquent à l'hospitalisation. Ces patients ont, par exemple, été identifiés dans la prise en charge des pneumonies dans la dernière conférence de consensus de l'American Thoracic Society<sup>(16)</sup>. Ils sont potentiellement porteurs de bactéries multirésistantes et ne peuvent pas entrer dans des schémas identiques que les patients « **communautaires** ». Toutefois, l'utilisation d'antibiotiques à très large spectre risque de conduire, dans cette population, à la diffusion de bactéries avec des hauts niveaux de résistance. Des traitements adaptés à ces patients peuvent donc être nécessaires.

Comme nous avons vu précédemment, ***E. coli* a un rôle central dans les péritonites communautaires**. Or, il apparaît

actuellement dans ces populations des infections urinaires avec des souches d'*E. coli* possédant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Les facteurs de risque d'acquisition de telles souches sont le diabète, une antibiothérapie dans les deux mois précédents, des infections urinaires récurrentes, une hospitalisation dans l'année précédente, et le sexe masculin au-delà de 65 ans<sup>(17)</sup>. Ces souches sont sensibles à un nombre restreint d'antibiotiques dont les carbapénems. Toutefois, les carbapénems existants, comme l'imipénem ou le méropénem ont une bonne efficacité contre *P. aeruginosa*, et leur utilisation doit être limitée aux patients potentiellement infectés par cette bactérie.

Une nouvelle molécule, l'ertapénem, a un spectre intéressant puisqu'elle est active contre les bactéries produisant une BLSE mais ne peut être utilisée dans les infections à *P. aeruginosa* du fait de l'inconstance de son action. Une étude a démontré son efficacité en terme de réponse microbiologique et clinique, avec une efficacité comparable à la pipéracilline plus tazobactam. Elle apparaît dans les dernières recommandations de la société nord-américaine pour la prise en charge des formes légères à modérées d'infections intra-abdominales<sup>(18)</sup>. L'emploi d'antibiotiques doit toujours être raisonné avec une prescription fondée sur

un protocole réalisé au niveau de l'établissement. On peut donc penser que l'ertapénem doit être réservé à cette catégorie bien particulière de patients ayant des hospitalisations récurrentes, donc à risque d'être colonisés par des bactéries produisant des BLSE.

## CONCLUSION

Les péritonites sont une urgence chirurgicale qui nécessite une exploration associée à une toilette de leur cavité abdominale rapide. Après la réalisation d'une hémoculture aérobie et anaérobie, une antibiothérapie est débutée pendant le transport au bloc opératoire et poursuivie si nécessaire deux à dix jours après la chirurgie. Cette antibiothérapie doit être basée sur des protocoles d'établissement élaborés à partir des recommandations actuelles, de l'écologie locale des services et des antécédents du patient. ■

**Drs Marc LEONE, Ioanna BOYADJIEV**

**Professeur Claude MARTIN**

Département d'Anesthésie et de Réanimation,  
CHU Nord, 13915 Marseille Cedex 20

Courriel : marc.leone@ap-hm.fr

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. - Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie TJ, Gorbach SL. - Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal sepsis. *J. Infect. Dis.* 1975, 132 : 282-286.
2. - Marshall JC, Innes M. - Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit. Care Med.* 2003, 31 : 2228-2237.
3. - Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach SL. - Microbial synergy in experimental intra abdominal abscess. *Infect. Immun.* 1976, 13 : 22-26.
4. - Matlow AG, Bohnen JMA, Nohr C, Christou N, Meakins J. - Pathogenicity of enterococci in a rat model of fecal peritonitis. *J. Infect. Dis.* 1989, 160 : 142-145.
5. - Montravers P, Andrement A, Massias L, Carbon C. - Investigation of the role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J. Infect. Dis.* 1994, 169 : 821-830.
6. - Finegold SM, Sutter VL, Mathisen GE. - Normal indigenous intestinal flora. In : Hentges DJ, Ed. Human intestinal microflora in health and disease. New York : Academic Press ; 1983. p. 3-31.
7. - Leone M, Martin C. - Antibiothérapie probabiliste des péritonites communautaires : influence du site. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 2001, 20 (Suppl. 2) : 427-440.
8. - Bourgoin A, Leone M, Martin C. [Therapeutic management of peritonitis]. *Med. Mal. Infect.* 2004, 34:183-195.
9. - Holmdahl L, Ivarsson ML. - The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur. J. Sur.* 1999, 165 : 1012-1019.
10. - Dupont H, Montravers P, Mohler J, Carbon C. - *Enterococcus faecalis* in mouse and rat models of peritonitis. *Infect. Immun.* 1998, ; 66 : 2570-2575.
10. - Duerden BJ. - Role of the reference laboratory in susceptibility testing of anaerobes and a survey of isolates referred from laboratories in England and Wales during 1993-1994. *Clin. Infect. Dis.* 1995, 20 : S180-S186.
11. - Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. - Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann. Surg.* 1991, 214 : 543-549.
12. - Koperna T, Schulz F. - Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems ? *Arch. Surg.* 1996, 131: 180-186.
13. - Anonyme. - Prise en charge des péritonites communautaires. *Ann Fr Anesth Réanim* 2001, 20 Suppl 2 : 337-472.
14. - Dupont H, Carbon C, Carlet J. - Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44 : 2028-33.
15. - American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. - Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, 171 : 388-416.
16. - Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Pascual A. - Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42 : 1089-94.
17. - Solomkin J, Teppler H, Graham DR, Gesser RM, Meibohm AR, Roy S, Woods GL. - Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin tazobactam. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004, 53 Suppl 2 : ii51-57.
18. - Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Buchman T, Dellinger EP, Jernigan J, Gorbach S, Chow AW, Bartlett J; Infectious Diseases Society of America. - Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 37 : 997-1005.