



# **OPTIMISATION DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DES PÉRITONITES**

**Philippe Montravers, Mathieu Desmard, Pascal Augustin**  
Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU Bichat Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris

## **INTRODUCTION : PRINCIPES DE L'OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE**

Au cours des infections intra-abdominales, comme dans toute pathologie chirurgicale, un geste chirurgical adapté permettant le contrôle de la source infectieuse et le drainage des collections purulentes est indispensable au succès [1]. Ainsi, Seiler et al ont rapporté un accroissement de la mortalité de 13 % en cas de contrôle satisfaisant de la source de l'infection versus 27 % chez les patients pour lesquels ce contrôle n'a pas été possible et une fréquence de ré-interventions, passant de 9 à 32 % chez ces patients [2].

De même, Carlet et al a rapporté une mortalité de 90 % en cas de chirurgie non optimale (source de contamination intra-abdominale non totalement éradiquée), même avec une antibiothérapie adaptée [3]. L'antibiothérapie contribue donc à l'amélioration du pronostic, mais ne peut pas en soit suffire à la guérison.

Les conditions locales de l'infection (inoculum élevé, débris cellulaires, corps étranger, pH acide) réduisent l'efficacité des antibiotiques. Dans les abcès, les germes présents sont souvent en croissance ralentie et sont peu sensibles aux antibiotiques. La constitution d'une « coque » autour de l'abcès limite leur pénétration. Seul le geste chirurgical redonne une efficacité satisfaisante aux antibiotiques.

Comme dans toute pathologie infectieuse, un traitement antibiotique optimisé est un facteur de succès thérapeutique. Une antibiothérapie prescrite dans des conditions optimales doit être administrée précocement, à la bonne posologie, en ciblant tous les germes impliqués et pour une durée suffisante. L'importance de plusieurs de ces facteurs a été identifiée lors d'échecs de traitement du fait de leur absence. L'optimisation de l'antibiothérapie concerne aussi bien les infections communautaires que les infections acquises à l'hôpital.

## 1. PRÉCOCITÉ DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Le traitement doit être débuté dès que l'indication opératoire est posée [4]. Il n'y a aucun risque de « négativer » les prélèvements peropératoires par une dose initiale d'antibiotique. Cette recommandation, effectuée lors de la conférence de consensus sur la prise en charge de péritonites communautaires [4], a été reprise récemment par la « surviving sepsis campaign » qui vise les patients en sepsis grave et en choc septique [1]. Ces recommandations suggèrent qu'un traitement antibiotique doit être démarré dans l'heure qui suit le diagnostic [1]. De même, Kumar et al ont montré que chez des patients en choc septique, chaque heure supplémentaire avant instauration d'un traitement antibiotique efficace, se traduisait par un surcroît de décès de 7 % [5].

Dans les premières heures de traitement, l'objectif de l'antibiothérapie est de limiter les bactériémies et de réduire la fréquence des abcès résiduels [4].

## 2. POSOLOGIE OPTIMALE

Peu de travaux ont porté sur les posologies d'antibiotiques dans les péritonites et la diffusion des antibiotiques au site infectieux.

L'importance de la posologie a été montrée dans une étude randomisée comparant pipéracilline/tazobactam et imipénem/cilastatine dans le traitement d'infections intra-abdominales [6]. Alors que les résultats sont habituellement similaires avec ces deux molécules dans cette indication, les auteurs rapportent une différence significative en faveur de la pipéracilline/tazobactam. Une proportion de l'ordre de 30 % d'échecs était observée avec l'imipénem/cilastatine. L'explication de cette différence tient dans des posologies faibles d'imipénem dans ce travail (500 mg x 3.j<sup>-1</sup>) [6].

Les études pharmacocinétiques sont souvent décevantes. Les données publiées de cinétique sont souvent des mesures effectuées chez des patients de chirurgie abdominale réglée non septique [7]. En fait, les patients atteints d'infection intra-abdominale sévère se comportent comme tous les patients septiques. Ainsi, lors de l'administration de meropénem dans un groupe de patients atteints de péritonite, les auteurs observent une augmentation importante du volume de distribution de l'antibiotique, une réduction de la concentration antibiotique au pic et une augmentation de la clairance de l'agent [8]. Les posologies préconisées pourraient donc être insuffisantes dans quelques cas pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Malheureusement, il est difficile actuellement de déterminer pour un patient donné les concentrations péritonéales et de définir les concentrations thérapeutiques à atteindre.

Le raisonnement basé sur les concentrations plasmatiques ne tient pas compte du gradient qui existe entre le sang et le liquide péritonéal. Dans un travail conduit avec la ceftazidime en bolus dans des infections intra-abdominales, Buijk et al ont observé des concentrations sériques au pic de près de 80 mg.l<sup>-1</sup> mais de seulement 25 mg.l<sup>-1</sup> dans le liquide péritonéal [9]. Les concentrations résiduelles retrouvaient le même gradient avec des concentrations dans le liquide péritonéal de l'ordre de 10 mg.l<sup>-1</sup>. Si l'on se fixe comme objectif thérapeutique des concentrations supérieures à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) des germes les plus fréquemment isolés, cet objectif était atteint dans 100 % du temps dans le sérum mais dans seulement 88 % du

temps dans le liquide péritonéal [9]. Si on ciblait un germe difficile à traiter tel que *Pseudomonas aeruginosa* en choisissant une souche avec une CMI à 4 mg.l<sup>-1</sup>, l'objectif d'avoir une concentration à 4 fois la CMI (soit 16 mg.l<sup>-1</sup>) n'était atteint que pendant 88 % du temps dans le sérum et pendant 44 % du temps dans le liquide péritonéal. Seule une perfusion continue de ceftazidime permettait d'optimiser le temps au dessus de la CMI avec pour l'exemple précédent 100 % du temps dans le sérum et 92 % du temps dans le liquide péritonéal avec des concentrations supérieures à 16 mg.l<sup>-1</sup> soit 4 fois la CMI.

### **3. ANTI-BIOTHÉRAPIE DIRIGÉE CONTRE LES GERMES INTRA-ABDOMINAUX**

#### **3.1. ASPECTS MICROBIOLOGIQUES**

La flore digestive est constituée de plusieurs centaines de bactéries qui se répartissent en germes anaérobies, les plus nombreux, et germes aérobies à Gram positif et négatif, majoritairement des entérobactéries. Il faut souligner l'importance d'une antibiothérapie préalable qui favorise l'émergence de bactéries multirésistantes, *Pseudomonas aeruginosa* et de levures [10]. Ceci est observé tant dans les infections communautaires que dans les infections acquises à l'hôpital.

Parmi tous les germes de la flore digestive, un rôle pathogène n'est prouvé que pour un petit nombre d'entre eux. Les entérobactéries, responsables de la mortalité précoce, et les anaérobies, impliqués dans la formation des abcès, agissent en synergie. Les anaérobies inhibent la fonction des polynucléaires neutrophiles, permettent la prolifération des entérobactéries et la formation d'abcès [11]. D'autres synergies ont été décrites, par exemple avec *Enterococcus faecalis* [12]. Les essais expérimentaux ont conclu à la nécessité de traiter les entérobactéries et les anaérobies [13].

#### **3.2. IMPORTANCE D'UN TRAITEMENT CIBLANT TOUTS LES GERMES**

Les traitements antibiotiques doivent être adaptés en fonction des résultats des prélèvements microbiologiques peropératoires. Plusieurs travaux ont montré tant dans les infections communautaires [14, 15] que postopératoires [16] que le traitement de tous les germes isolés dès la phase probabiliste était associé à un meilleur pronostic.

De petites différences existent d'un établissement par rapport à un autre, que ce soit en terme de proportion des différentes flores bactériennes ou de leur profil de sensibilité, ceci pour les infections communautaires comme pour les infections nosocomiales [10, 16-18]. La connaissance de l'écologie du service et de l'établissement est donc une manière efficace d'améliorer l'antibiothérapie probabiliste pour cibler tous les germes impliqués. La mise en place de protocoles d'antibiothérapie probabiliste est également utile, tout particulièrement pour le médecin de garde qui n'est pas toujours familier avec ce sujet.

La nécessité du traitement antibiotique a été l'objet de débats pour certains germes tels que les entérocoques. Ces germes saprophytes du tube digestif, peu sensibles aux antibiotiques, dont le pouvoir pathogène spontané est modeste, sont retrouvés très fréquemment dans les prélèvements des péritonites avec une prépondérance notable dans les infections postopératoires [19]. En l'absence de données fiables dans la littérature, les experts recommandent de prendre

en compte ces germes dans le traitement initial des patients les plus graves (sujet fragile, défaillance polyviscérale, choc septique...), en cas d'antibiothérapie préalable, et en cas d'infection postopératoire [20, 21].

Les levures, principalement de type *Candida*, posent des problèmes équivalents à celui des entérocoques. Une surmortalité est probable en cas d'infection fongique postopératoire tandis que le rôle pathogène des levures dans les infections communautaires paraît plus modeste [22]. La présence de *Candida* à l'examen direct du liquide péritonéal a été identifiée comme facteur de mauvais pronostic [23]. Le traitement antifongique probabiliste pourrait donc être débuté chez des sujets dont l'examen direct du liquide péritonéal retrouve la présence de levures, en cas d'antibiothérapie préalable, et en cas d'infection postopératoire [20, 21].

### **3.3. RECOMMANDATIONS DANS LES PÉRITONITES COMMUNAUTAIRES**

Les traitements suivants sont recommandés par la conférence de consensus sur la prise en charge des péritonites communautaires : amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine ; ticarcilline/acide clavulanique + gentamicine ; céfoxitine ; céfotaxime ou ceftriaxone + imidazole ; gentamicine + imidazolé (à réserver aux sujets allergiques aux bêta-lactamines) [4]. Ces régimes ne sont insuffisants qu'en cas de pronostic vital fortement engagé où une optimisation de la bactéricidie et l'absence d'impasse microbiologique sont nécessaires. Le risque d'une infection à *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, d'autres entérobactéries résistantes ou Gram négatif non fermentant, doit alors être pris en compte, en particulier chez les patients ayant un risque d'écologie bactérienne modifiée (vie en institution, antibiothérapie préalable). Il peut alors être justifié d'avoir recours à la pipéracilline + tazobactam, l'imipenem ou l'association céfépime + imidazole [4]. Cependant, le risque d'émergence de ces bactéries difficiles à traiter reste modeste dans les infections communautaires. Dans un travail récent conduit sur 234 infections communautaires, *P. aeruginosa* n'a été retrouvé que dans 5 % des prélèvements et *Enterobacter spp.* dans 13 % des cas [19]. Ces souches n'étaient sensibles à la pipéracilline/tazobactam que dans 80 et 96 % des cas respectivement, à l'imipenem dans 100 % des cas, et dans 89 et 100 % des cas au céfépime [19].

### **3.4. RECOMMANDATIONS DANS LES PÉRITONITES POSTOPÉRATOIRES**

Dans les péritonites postopératoires, complication infectieuse au décours d'une intervention chirurgicale, l'écologie bactérienne est modifiée et les caractéristiques microbiologiques de chaque établissement guident le choix de l'antibiothérapie. Des espèces comme *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* et *Candida spp.* sont isolées avec une fréquence accrue. Des souches d'entérobactéries (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*...) ou d'*Acinetobacter spp.* peuvent être mises en évidence, souvent résistantes aux antibiotiques usuels et nécessitant l'utilisation de molécules à spectre élargi [10, 16-19]. Il est à noter la fréquence accrue des infections à *Enterococcus faecium* dont la sensibilité à l'amoxicilline est souvent réduite. Dans un travail récent conduit sur 97 infections postopératoires, 24 souches de *E. faecium* ont été retrouvés sensibles à l'amoxicilline dans seulement 40 % des cas [19]. Cette situation justifie l'usage de la vancomycine en traitement probabiliste en cas de présence de cocci à Gram positif en chaînettes à l'examen direct.

Aucun consensus n'existe à ce jour, mais plusieurs recommandations sont disponibles [21, 24]. La piperacilline/tazobactam (4,5 g x 4.j<sup>-1</sup>) ou l'imipénem (1 g x 3.j<sup>-1</sup>) + amikacine (20 mg.kg<sup>-1</sup> en une à deux injections par jour) sont conseillés, à adapter après résultats des cultures. La vancomycine (15 mg.kg<sup>-1</sup> en dose de charge puis administration continue ou discontinuée pour atteindre une concentration à l'équilibre ou en résiduelle d'environ 20 mg.l<sup>-1</sup>) peut se justifier en cas de suspicion de staphylocoque méticilline-R ou d'*Enterococcus faecium* de haut niveau de résistance à la pénicilline (CMI > 16 mg.l<sup>-1</sup>) [24]. Il n'y a pas de consensus sur la prescription des antifongiques mais la présence de levures à l'examen direct justifie leur prescription [23]. Dans ce cas, le fluconazole reste pour l'instant la molécule de référence mais une analyse de sensibilité des levures est nécessaire.

#### 4. DURÉE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Aucun travail n'a porté à ce jour sur la durée de traitement des péritonites dans le cadre de l'optimisation thérapeutique. On pourrait concevoir qu'un traitement d'une durée insuffisante conduise à un échec thérapeutique. Cet élément n'a jamais été rapporté. Néanmoins, ce risque potentiel génère régulièrement des traitements de durée anormalement prolongée avec un risque de sélection de bactéries résistantes. Pour tenter de limiter ce risque, les experts et les consensus ont recommandé des durées d'antibiothérapie selon la présentation clinique.

Dans les péritonites communautaires de forme peu sévère (infection localisée ou opérée rapidement), un traitement antibiotique de brève durée (< 5 jours) est suffisant [4]. Dans les formes graves, la durée de traitement n'est pas établie. Il est en général poursuivi 7 à 10 jours [4, 24]. La durée de traitement peut être basée sur les constatations peropératoires : traitement court (≤ 2 jours) des infections localisées et traitement long (≥ 5 jours) des infections généralisées. Cette durée peut également être décidée selon l'évolution clinique. La reprise d'un transit digestif, le retour d'une apyrexie et la normalisation de la leucocytose sont les éléments généralement retenus pour décider l'arrêt du traitement [25].

La durée du traitement d'une péritonite nosocomiale ou postopératoire n'est pas établie. Celle-ci n'est probablement pas la même en cas d'intervention précoce chez un patient sans défaillance viscérale et chez un sujet âgé, opéré tardivement ou en défaillances polyviscérales. Le traitement est poursuivi 7 à 15 jours selon la sévérité et la qualité du geste chirurgical [24, 25]. Un traitement plus prolongé ne sert à rien. L'amélioration clinique est généralement utilisée comme critère pour arrêter le traitement.

#### CONCLUSION

L'optimisation de l'antibiothérapie dans les péritonites répond donc à un cahier des charges très conventionnel et qui s'applique à toutes les infections graves. Celui-ci repose sur une prescription antibiotique précoce et utilisant des posologies fortes. La connaissance de l'écologie du service et de l'établissement est une manière efficace d'améliorer l'antibiothérapie probabiliste pour cibler tous les germes impliqués. Enfin, la durée de traitement suffisante bien que mal établie se situe entre 5 et 10 jours dans les infections communautaires et de 15 dans les infections nosocomiales.

**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- [2] Seiler CA, Brugger L, Forssmann U, Baer HU, Büchler MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery* 2000;127:178-84
- [3] Carlet J, Bouhaja B, Blériot J, Dazza F. Infections péritonéales post-opératoires. In: Régnier B, Brun-Buisson C, eds. *L'infection en réanimation*. Paris: Masson, 1988:126-38
- [4] Société Française d'Anesthésie-Réanimation. Prise en charge des péritonites communautaires - conférence de consensus - texte court. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:368s-73s
- [5] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96
- [6] Brismar B, Malmborg AS, Tunevall G, et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2766-73.
- [7] Ikawa K, Morikawa N, Urakawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Peritoneal penetration of doripenem after intravenous administration in abdominal-surgery patients. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1395-7
- [8] Bedikian A, Okamoto MP, Nakahiro RK, et al. Pharmacokinetics of meropenem in patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:151-4
- [9] Buijk SLCE, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:121-8
- [10] Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5
- [11] Rotstein OD, Pruet TL, Simmons RL. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis* 1985;7:151-70
- [12] Montravers P, Andreumont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of *Enterococcus faecalis* in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis* 1994;169:821-30
- [13] Bartlett JG, Onderdonk AB, Louie T, Kasper DL, Gorbach SL. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1978;113:853-7
- [14] Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-9.
- [15] Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis. *Arch Surg* 1996;131:180-6
- [16] 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
- [17] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9
- [18] Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:569-76
- [19] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profile of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009;in press
- [20] Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3:161-73
- [21] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005
- [22] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006;34:646-52
- [23] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003;31:752-7
- [24] Montravers P, Gauzit R, Pourriat JL. Péritonites. In: Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, eds. *Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves*. Conférence d'experts. Paris: Elsevier; 2004:199-205
- [25] Chastre J, Wolff M. Durée de l'antibiothérapie des infections sévères en réanimation. *Réanimation* 2006;15:168-75