



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2018

Thèse N°: 385

ANTIBIOTHERAPIE DES PERITONITES POSTOPERATOIRES ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 132 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2018

PAR

Monsieur Yassine MALEK

Né le 09 Septembre 1993

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Péritonites postopératoires; Ecologie bactérienne ; Bactéries multirésistantes;
Antibiothérapie

Membres du Jury :

Monsieur Lahcen IFRINE

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Rachid EL MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Ahmed ELHIJRI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Mustapha ALILOU

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Al Mahdi AWAB

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir
du CEDOC+Directeur du
Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS -Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Directeur Hôpital My Ismail Meknès
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur du Service de Santé des FAR
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRISSE LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Decembre 2006

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Anesthésie réanimation ***Directeur ERSSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

**Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI Nezha
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie

Pr. ERRAMI Nouredine* O.R.L
Pr. NITASSI Sophia O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid* Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse* Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi* Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua* O.R.L
Pr. RAZINE Rachid Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid* Immunologie

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam Chimie
Pr. TOUATI Driss Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed Pharmacologie

*Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines*

Dédicaces

A mes très chers parents

Chère Maman

Au tant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient exprimer l'amour et l'affection que j'ai toujours porté pour toi.

Ton éternel soutien, tes conseils, tes encouragements et ton amour m'ont toujours permis de dépasser toutes les difficultés qui entravaient mon chemin.

Ce travail est le fruit des efforts et des sacrifices que tu as consenti tout au long de ta vie pour mener à bien mon éducation et ma formation.

Je te dédie ce travail en gage de mon profond amour.

Que Dieu te protège et te prête longue vie et bonne santé.

Cher Papa

Au grand Homme que tu es, tu as toujours été un exemple à suivre pour moi.

Tu m'as inculqué depuis toujours toutes ces valeurs chères à tes yeux, qui me modelèrent au fil des années et firent de moi la personne que je devins.

Je n'ai été guidé que par le désir de t'honorer.

J'espère qu'aujourd'hui papa, tu es fier de moi.

Que Dieu vous garde et vous procure, maman et toi, longue vie, santé et bonheur, afin que vous demeuriez le soleil qui illumine ma vie.

Je vous **A**ime et vous dois **Tout**.

A ma très chère épouse, Lara

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que je te porte, ma femme.

Ton soutien permanent, tes innombrables encouragements, ton éternelle patience, ton insatiable dévouement et ton amour incommensurable m'ont permis de toujours me relever et de garder le cap tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de m'épauler.

Tu es la lumière qui me guide dans l'obscurité.

Puisse Dieu nous garder sous son œil bienveillant, qu'il nous livre une longue vie de bonheur et nous procure santé.

Je t'aime ma Femme.

A mon très cher frère, Elyazid

En témoignage de toute l'affection, de la fierté et du profond amour fraternel que je te porte et de l'attachement qui nous unit.

Tu es une fierté pour moi.

Que Dieu te garde et te procure bonheur, succès et longue vie.

A mes grand-mères maternelle et paternelle

Ce travail est le résultat de vos prières incessantes.

Puisse Dieu vous prêter longue vie et bonne santé.

A mon défunt grand-père paternel

J'aurais tant aimé que tu sois parmi nous en ce jour mémorable.

Depuis ma venue à Rabat, j'ai trouvé en toi un deuxième père.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler, surtout en temps difficiles.

Je me rappelle encore la joie que t'a procuré ma réussite au concours d'internat.

Ta bonté, ta générosité et ton amour pour ton prochain resteront incontestablement ancrés dans la mémoire de tous.

Que la clémence de Dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme.

A ma très chère tante Hanane

Pour ta gentillesse, ta générosité et ton grand cœur durant toutes ces années.

Tu es pour moi une deuxième maman.

Ton amour, ta bienveillance et tes encouragements m'ont été d'un grand soutien.

Que Dieu vous garde Ghita, Aya, Saïd et toi et vous procure santé, bonheur et réussite.

A ma belle-mère, Taita

En témoignage de tout l'amour, l'estime et le respect que tu me portes

Ta gentillesse et ton grand cœur restent sans égal.

Que dieu vous garde, Mansour, Malik et toi et vous procure longue vie et bonheur.

A mon cher cousin Mohammed

Pour ton grand cœur, ton humanité, et l'estime que tu me portes depuis toujours.

Tu es pour moi un grand frère.

Que Dieu te garde, et te procure longue vie, santé, bonheur et enfants.

A la mémoire de mes grands-pères

J'aurai aimé que vous soyez parmi nous en ce jour.

Paix à vos âmes.

A mes familles maternelle, paternelle et belle famille

Mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines et à ma belle-famille.
travail être la preuve de mon estime.

Puisse ce

A mes très chers amis et collègues

Maalbi, Zerkdi, Abouhamza, Nmili, Bellouki, Bouaida, Hanine, Belkhairi ...
et à tous les autres.

Que notre amitié demeure pour toujours.

**A tous les membres de l'Amir et en particulier à mes collègues de la
promotion 2016.**

Remerciements

**A notre maître, Président de thèse,
Monsieur I frine Lahcen,
Professeur en Chirurgie Générale au CHU de Rabat-Salé**

Vous m'avez honoré d'accepter avec grande sympathie et gentillesse de présider mon jury de thèse.

J'ai toujours été marqué par votre compétence et votre simplicité.

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et toute ma considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre maître, Rapporteur de thèse,
Monsieur El Moussaoui Rachid,
Professeur en Anesthésie-Réanimation au CHU de
Rabat-Salé**

Vous m'avez accordé un immense honneur en me confiant la réalisation de ce travail.

Mon passage au service m'a permis d'apprécier votre professionnalisme, votre compétence, votre sympathie et votre bienveillance, qui font de vous un exemple à suivre pour tous.

Vous avez toujours fait preuve de fraternité à mon égard et avez été présent en temps difficiles, aucun mot ne saurait suffire pour vous exprimer mon hommage.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Veillez trouver ici maître, le témoignage de ma reconnaissance éternelle et de ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre maître, juge de thèse,
Monsieur El Hijri Ahmed,
Professeur en Anesthésie-Réanimation au CHU de
Rabat-Salé**

C'est un immense privilège pour moi de vous voir juger ma thèse.

J'ai eu l'honneur de travailler à vos côtés durant mon passage au sein de votre service, appréciant tant vos qualités humaines que votre génie intellectuel.

Que votre sérieux et votre rigueur de travail, votre savoir et votre dévouement professionnel soient pour nous tous un exemple à suivre

Veillez accepter, cher maître l'expression de mon sincère respect et ma profonde reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre maître, juge de thèse,
Monsieur Alilou Mustapha,
Professeur en Anesthésie-Réanimation au CHU de
Rabat-Salé**

Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à vous rendre hommage pour votre bienveillance, votre bonté et votre compétence.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de ma reconnaissance et de ma grande estime.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre maître, juge de thèse,
Monsieur Awab Almahdi
Professeur en Anesthésie-Réanimation au CHU de
Rabat-Salé**

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail et je suis très sensible à cet honneur que vous me faites.

Votre simplicité, votre gaieté et votre modestie sont source d'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Abréviations:

APACHE 2 : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ASAT : Aspartate aminotransférase

ALAT : Alanine aminotransférase

ASC : Aire sous la courbe

BGN : Bacille à gram négatif

BLSE : Bêta-lactamases à spectre élargi

BMR : Bactérie multi-résistante

CGP : Cocci à gram positif

CMI : Concentration minimale inhibitrice

HA-IAI : Healthcare-acquired intra-abdominal infections

IDSA : The Infectious Diseases Society of America

MGE : Eléments génétiques mobiles

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

PaO₂/FiO₂ : Pression artérielle en oxygène / Fraction inspirée d'oxygène

PC : Péritonite communautaire

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PPO : Péritonite postopératoire

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment Score

T_{1/2} : Temps de demi-vie

TDM : Tomodensitométrie

TP : Taux de prothrombine

T_{max} : Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

TNF : Tumor necrosis factor

VD : Volume de distribution

WSES : World Society of Emergency Surgery

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Score SOFA [11]	11
Tableau 2 : Score Apache 2 [12]	12
Tableau 3 : Critères de résistance du Staphylococcus Aureus [14]	13
Tableau 4 : Critères de resistance des Enterococcus [14]	14
Tableau 5 : Critères de résistance des Enterobacteriaceae [14]	15
Tableau 6 : Critères de résistance du Pseudomonas Aeruginosa [14]	16
Tableau 7 : Critères de résistance de l'Acinetobacter Baumannii [14]	17
Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et comorbidités	22
Tableau 9 : Caractéristiques liées à la chirurgie initiale	24
Tableau 10 : Données diagnostiques des PPO	27
Tableau 11 : Données de reprise chirurgicale des PPO	30
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des associations antibiotiques probabilistes dans notre série de PPO	34
Tableau 13 : Profil bactériologique des PPO	38
Tableau 14 : Profil de résistance antibiotique des souches de Streptocoques en fonction de l'espèce	39
Tableau 15 : Profil de résistance antibiotique des souches de Staphylocoques selon l'espèce	40
Tableau 16 : Profil de résistance de l'ensemble des souches d'Entérobactéries	41
Tableau 17 : Profil de résistance des BGN non fermentant	42
Tableau 18 : Classification de Hambourg des péritonites [15].	52
Tableau 19 : Classification des péritonites post-opératoires [23]	53
Tableau 20 : Les critères de Berlin du SDRA [74]	69
Tableau 21 : Comparatif de l'incidence des PPO de notre étude avec les données de la littérature	71
Tableau 22 : Tableau comparatif des signes abdominaux de PPO entre différentes séries de la littérature et la notre	80

Tableau 23 : Tableau comparatif des défaillances viscérales lors de PPO entre différentes séries de la littérature et la notre	82
Tableau 24 : Tableau comparatif du profil bactériologique des PPO dans la littérature	94
Tableau 25 : Tableau comparatif des résistances antibiotiques d'E.coli	113
Tableau 26 : Tableau comparatif des résistances antibiotiques de l'ensemble des entérobactéries	114
Tableau 27 : Tableau comparatif du profil de résistance des BGN non fermentant lors de PPO dans la littérature	116
Tableau 28 : Tableau comparatif des souches de candida isolées lors de prélèvements péritonéaux dans différentes études de la littérature	120
Tableau 29 : Tableau comparatif de la mortalité au décours de PPO lors d'isolement de levures chez Montravers [184]	121
Tableau 30 Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénème chez des rats présentant une pancréatite aigüe [208]	138
Tableau 31 : Tableau comparatif des caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques hydrophiles chez des personnes bien portantes versus en sepsis ou état de choc septique [224]	151
Tableau 32 : Tableau comparatif des caractéristiques pharmacocinétiques dans antibiotiques lipophiles chez des personnes bien portantes vs en Sepsis ou état de choc septique [224]	151
Tableau 33 : Tableau objectivant la relation entre décès d'une part, et tendances de prescription antibiotique au décours d'un état de choc septique, dans notre série	157
Tableau 34 : Tableau analytique des antibiotiques prescrits dans notre série au décours de défaillances viscérales	159
Tableau 35 : Antibiotiques préconisés dans le traitement des PPO en fonction du germe incriminé et de sa susceptibilité	183
Tableau 36 : Posologies antibiotiques recommandées au décours de PPO avec une fonction rénale normale (Clc > 30 ml.min-1)	185
Tableau 37 : Tableau comparatif de la mortalité au décours de PPO dans différentes études de la littérature	194

Liste des Figures

Figure 1 : Histogramme objectivant la distribution gaussienne de l'âge	20
Figure 2 : Répartition du nombre de péritonites postopératoires en fonction du service	21
Figure 3: Coupe sagittale de la cavité péritonéale [25]	55
Figure 4 : Image au microscope électronique d'un mésothéliome viscéral murin [26].	56
Figure 5 : Mouvements liquidiens dans la cavité péritonéale	58
Figure 6 : Grossissement au microscope électronique (3000x) d'une zone aléatoire lors d'une péritonite chez le rat [26]	62
Figure 7 : Organigramme schématisant la réponse péritonéale à une contamination bactérienne [2]	62
Figure 8 : Organigramme recapitulant la physiopathologie de la détresse respiratoire chez le patient opéré de l'abdomen [73]	68
Figure 9 : Méta-analyse d'études objectivant le sexe masculin comme facteur de risque de désunion anastomotique dans le cadre des PPO [91]	73
Figure 10 : Histogramme comparatif du pourcentage de BMR en fonction du nombre de réinterventions [153]	105
Figure 11 : Effet de l'isolement de levures sur la survie dans 68 PPO [183]	121
Figure 12 : Taux de mortalité des péritonites avec ou sans reprise chirurgicale [276]	125
Figure 13 : Arbre décisionnel de reprise chirurgicale devant une suspicion de PPO [9]	125
Figure 14 : Courbes comparatives de deux médicaments A et B présentant une Tmax plus rapide pour A que pour B (1 heure vs 2.5 heures) et une Cmax plus élevée pour B que A (2.5ng.ml-1 vs 1.7 ng.ml-1) [195]	128
Figure 15 : Graphique objectivant différentes CMI de Trovafloxacin vis à vis de 458 Staphylococcus aureus sans pour autant pouvoir différencier quelle posologie choisir en fonction de la CMI [195]	129
Figure 16 : Courbe objectivant la relation PK/PD avec les paramètres concentration et temps dépendants des différents antibiotiques [198]	130

Figure 17 : Courbes comparant l'effet bactéricidie concentration-dépendante de la Tobramycine et de la Ciprofloxacine versus l'effet bactéricidie temps dépendant de la Ticarcilline [200]	131
Figure 18 : Graphique modélisant le nombre de colonies de Klebsiella pneumoniae en fonction % de temps > CMI lors de l'administration de Cefotaxime [201]	133
Figure 19 : Graphique évaluant le % de mortalité du pneumocoques vis à vis de céphalosporines ou de pénicillines en fonction du % du temps > CMI [201]	133
Figure 20 : Comparaison de la distribution du mannitol après administration intraveineuse ou intrapéritonéale. Notons qu'une Cmax plasmatique = 1.0 ne sera jamais atteinte dans le péritoine [203]	135
Figure 21 : Tendances de distribution pharmacocinétique après administration de substances pharmacologiques : intraveineuse vs intrapéritonéale [204]	135
Figure 22 : Courbes de concentrations d'imipénème. [plasmatique] [péritonéale] ; a: Rat sain ; b : Rat avec péritonite [207]	137
Figure 23 : Graphique comparatif des concentrations plasmatiques (cercles noirs) et péritonéales (cercles blancs) de l'imipénème [211]	139
Figure 24 : Courbes comparatives de : a) Concentrations plasmatiques d'imipénème en fonction du régime ; b) concentrations péritonéales de l'imipénème en fonction du régime [210]	141
Figure 25 : Pourcentage de l'intervalle T>CMI pour la concentration d'imipénème (Médiane et interquartiles). (a): dans le plasma pour une CMI=4µg/ML ; (b): dans le plasma pour une CMI=16µg/ML; (c) : dans le péritoine pour une CMI=4µg/ml; (d): dans le péritoine pour une CMI=16µg/ML [210]	142
Figure 26 : Histogrammes représentant le pourcentage de temps durant lequel les concentrations plasmatiques et péritonéales de meropénème sont supérieures à la CMI (4mg/ml pour les germes sensibles, et 16mg/ml pour les germes à sensibilité intermédiaire) pour différents régimes [212]	143
Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage de T>MIC en fonction de la MIC pour différents régimes de Piperacilline-Tazobactam. La limite inférieure de bactéricidie a été déterminée pour un T>MIC pdt au moins 50% du temps (Pointillés) [216]	146

Figure 28 : Graphique objectivant les concentrations plasmatiques (ligne droite) et péritonéales (pointillés) de gentamicine en fonction du temps, après administration d'une posologie de 2mg/kg [218]	147
Figure 29 : Arbre décisionnel pour l'adaptation des posologies et régimes d'antibiotiques Hydrophiles chez des patients de réanimation [224]	152
Figure 30 : Arbre décisionnel pour l'adaptation des posologies et régimes d'antibiotiques Lipophiles chez des patients de réanimation [224]	153
Figure 31 : Arbre décisionnel du choix de l'antibiothérapie empirique au décours de PPO [9]	167
Figure 32: Forest Plot de la mortalité au décours de la désescalade, dans les 9 différentes études incluses	169
Figure 33 : Courbe comparative de la survie des patients présentant une PPO en fonction de la désescalade et de l'antibiothérapie définitive [230]	171
Figure 34 : Taux de réussite du traitement, en fonction de la baisse de procalcitonine. (A) Taux de réussite du traitement en fonction de la PCT la plus basse (> ou < à 0.5 ng.ml-1); (B) Taux de réussite du traitement en fonction de la dégression de la valeur absolue de procalcitonine (valeur la plus basse > ou < à 80 % de la valeur la plus haute) ; (C) Taux de réussite du traitement en fonction de la PCT < 0.5 ng.ml-1 et baisse >80% de la valeur initiale, ou > 0.5ng.ml-1 et <80% de la valeur initiale [235]	174
Figure 35 : Réponse au traitement en fonction de l'évolution de : (A) : Température ; (B) : CRP ; (C) : PCT ; (D) : Score SOFA [234]	175
Figure 36 : Graphique représentatif de l'évolution du score SOFA après la première réopération au décours d'une PPO. IAS+ : persistance de sepsis intra-abdominal; IAS- : Absence de sepsis intra-abdominal [120]	177
Figure 37 : Courbe de Kaplan-Meier objectivant la survie à J-45 en fonction du régime antibiotique [237]	181

Sommaire

I. Introduction :	1
I. Matériel et méthodes :	4
II. Résultats	19
A. Etude descriptive :	20
1. Données démographiques et comorbidités :	20
2. Données liées à la chirurgie initiale :	23
3. Données liées au diagnostic de la PPO :	25
4. Données liées à la reprise chirurgicale :	29
5. Données liées à l'antibiothérapie :	31
a) Antibiothérapie probabiliste	31
(1) Triple association antibiotique probabiliste :	31
(2) Double association antibiotique probabiliste :	32
b) Réadaptation antibiotique :	32
c) Durée de l'antibiothérapie :	33
6. Données liées au prélèvement bactériologique :	37
a) Répartition selon le nombre de germes :	37
b) Répartition selon l'espèce bactérienne isolée :	37
7. Répartition des résistances bactériennes :	39
a) Résistances bactériennes chez CGP :	39
b) Résistance bactérienne chez les BGN.....	41
8. Données liées aux thérapies adjuvantes :	43
9. Evolution :	43
B. Etude Analytique :	44
1. Evaluation des facteurs de risque de BMR :	44
a) Evaluation de l'impact de l'escalade thérapeutique (antibiothérapie empirique non adaptée d'emblée) sur différents paramètres :	45
b) Evaluation de l'impact de la désescalade thérapeutique sur différents paramètres :	46

c) Evaluation de l'impact de la durée de l'antibiothérapie \leq 8 jours (courte durée) sur la mortalité:	47
<i>III.</i> Discussion.....	48
A. Définitions et classifications	49
1. La classification De Hambourg [15] :	49
2. Classification selon l'environnement :	50
3. Les péritonites post-opératoires :.....	53
B. Anatomie – Physiologie – Etiopathogénie :	54
1. Anatomie	54
a) Anatomie Topographique :	54
2. Physiologie	56
a) Rappels histologiques :	56
b) Production, Résorption et mouvements liquidiens intrapéritonéaux : 57	
3. Etiopathogénie :.....	59
a) Mécanismes de défense péritonéaux :	59
(1) La défense mécanique.....	59
(2) La défense humorale et cellulaire.....	60
b) Spécificités du patient en période post-opératoire :	63
(1) Conséquences systémiques :	64
C. Epidémiologie et facteurs de risque :	70
1. Incidence des PPO :	70
2. Facteurs de risque de survenue des PPO :	71
a) Facteurs liés aux patients :	72
(1) Le sexe :	72
(2) L'index de masse corporelle :	73
(3) Score ASA :.....	74
(4) Chimiothérapie préopératoire :.....	75
(5) Habitudes toxiques :.....	75

(6) Autres :	75
b) Facteurs liés à l'intervention chirurgicale :	76
(1) Environnement septique :	76
(2) Site opératoire :	76
(3) Temps opératoire :	76
(4) Transfusion et / ou saignement per-opératoire.....	77
(5) Mise en place de drains.....	77
D. Diagnostic positif :	78
1. Critères cliniques :	79
2. Critères Biologiques :	82
3. Imagerie :	85
4. Microbiologie :	86
a) Techniques microbiologiques :	86
b) Profil bactériologique :	88
(1) Profil bactériologique des péritonites communautaires versus péritonites postopératoires :	88
(2) B. Profils bactériologiques des PPO et données de la littérature..	90
c) Facteurs de risque d'infection à bactéries multirésistantes (BMR) lors de péritonite post-opératoire :	95
(1) Le caractère nosocomial de la PPO est un facteur de risque de bactéries multirésistantes :	95
(2) Antibiothérapie durant les 3 derniers mois	96
(3) Hospitalisation durant les 3 à 4 derniers mois	99
(4) Paramètres liés à la chirurgie initiale.....	100
(5) Antibiothérapie intervallaire à large spectre	102
(6) Facteurs de risque Cardio-Vasculaire :	103
(7) Gravité du patient	103
(8) Nombres de Réinterventions :	105

d) Mécanismes de résistance des bactéries :	106
e) Evolution et dissémination de la résistance :	107
f) Profil de résistance des bactéries :	109
(1) Entérobactéries :	109
(2) Bacilles à Gram négatif non fermentant :	115
(3) Cocci à Gram-positif :	117
g) Rôle du Candida dans les PPO	119
E. Prise en charge des PPO :	122
1. Prise en charge chirurgicale :	122
2. Antibiothérapie :	126
a) Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des antibiotiques au décours d'une PPO :	126
(1) Rappels Pharmacocinétiques-Pharmacodynamiques	126
(2) Particularités liées au péritoine et à la péritonite	134
(3) Particularités liées au patient de Réanimation en sepsis ou en état de choc septique :	149
b) Antibiothérapie empirique :	154
(1) Intérêt de l'adaptation de l'antibiothérapie empirique :	154
(2) Evaluation de nos pratiques de prescription empirique d'antibiotiques :	155
(3) Evaluation de notre adéquation d'antibiothérapie empirique : ...	160
(4) Recommandations sur le choix de l'antibiothérapie empirique :	162
c) Place de la désescalade antibiotique :	168
d) Durée du traitement :	172
(1) Quel paramètre utiliser pour prédire l'efficacité du traitement antibiotique ?	172
(2) Quelle durée de traitement ?	177
e) Armamentarium antibiotique factuel :	182

(1) Combinaisons bêta-lactamines / inhibiteurs de bêta-lactamases .	188
(2) Céphalosporines :	189
(3) Carbapénèmes :.....	190
(4) Aminosides :.....	190
(5) Tigecycline :.....	191
(6) Fluoroquinolones :.....	191
(7) Polymixines :.....	192
(8) Nouveaux antibiotiques :	192
F. Mortalité et facteurs Pronostic :.....	194
1. Mortalité :.....	194
2. Facteurs Pronostics :	195
IV. Conclusion :.....	196
V. Résumés :.....	199
VI. Annexes	203
VII. Ressources bibliographiques :.....	208

I . Introduction :

Les péritonites représentent une entité composite de pathologies définies comme une inflammation de la séreuse tapissant la cavité abdominale dite péritoine, le plus souvent d'origine infectieuse [1][2][3].

Parmi les péritonites, les péritonites postopératoires (PPO) ; qui sont des péritonites nosocomiales secondaires ou tertiaires survenant dans les suites opératoires d'une chirurgie abdominale ; occupent une place particulière car elles constituent une redoutable complication, crainte par tous, de par le caractère nosocomial de leur écologie bactérienne multirésistante [4,5] et de la forte mortalité qui y en découle, oscillant entre 23 et 60 % [6][7].

Les péritonites postopératoires représentent un double challenge pour les praticiens, nécessitant la collaboration rapprochée de réanimateurs, chirurgiens et radiologues afin de diagnostiquer précocement cette affection d'une part [8] et de mettre en place dans les plus brefs délais un traitement adéquat d'autre part.

Si la place de la chirurgie dans la prise en charge des péritonites postopératoires est sans équivoque et représente la pierre angulaire du traitement, l'antibiothérapie ainsi que ses bonnes règles de prescriptions en est un complément indissociable, permettant d'améliorer le pronostic du patient, en diminuant drastiquement la mortalité.

Si les consensus d'experts se sont multipliés ces dernières années afin d'encadrer la prescription antibiotique au décours des PPO [9,10], il n'en demeure pas moins qu'un flou plane autour de cette question.

L'objectif de ce travail a consisté en l'actualisation de nos connaissances en terme d'antibiothérapie au décours des PPO, et a été scindé en deux grandes parties :

- Identifier l'écologie bactérienne des germes incriminés dans les PPO, ainsi que les facteurs de risques associés aux bactéries-multirésistantes afin de prévoir la prescription antibiotique empirique optimale ;
- Evaluer les différentes pratiques de prescription antibiotique au sein de notre service en termes d'antibiothérapie empirique, de désescalade antibiotique, de durée de prescription ; et déterminer leur adéquation avec les recommandations actuelles d'une part, et leur impact en termes de mortalité et de durée de séjour d'autre part.

I . Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive et analytique s'étalant sur une période de 9 ans, d'Avril 2010 à avril 2018 et portant sur 132 patients hospitalisés au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Ibn-Sina de Rabat pour prise en charge d'une péritonite post-opératoire.

Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude, les péritonites postopératoires diagnostiquées soit sur la base de constatations per-opératoires d'un épanchement péritonéal, d'une suppuration abdominale, d'une perforation d'organe creux, d'une fistule, d'un lâchage anastomotique ; soit drainées par technique Radio-interventionnelle ; et compliquant les suites opératoires d'une chirurgie abdominale.

Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les péritonites post-opératoires n'ayant bénéficié ni de reprise chirurgicale ni de drainage par technique radio-interventionnelle.
- Les péritonites postopératoires n'ayant pas bénéficié de prélèvements bactériologiques, ou dont ces derniers n'ont pas été acheminés au laboratoire de microbiologie.
- Les dossiers incomplets ou inexploitable.

Recueil des données :

Chaque patient a bénéficié d'un recueil de paramètres exhaustifs sur une fiche d'exploitation dédiée (voir annexes) comme suit :

1- Paramètres Démographiques :

- Age
- Sexe
- Comorbidités :
 - Hospitalisation durant les 3 derniers mois ;
 - Antibiothérapie durant les 3 derniers mois ;
 - Chimiothérapie ;
 - Diabète ;
 - Corticothérapie au long cours (plus de trois mois) ;
 - Facteurs de risque cardiovasculaire : la présence d'au moins un des facteurs suivants : hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète, maladies cardiovasculaires (antécédents d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

2- Paramètres liés à la première chirurgie :

- La pathologie ayant motivé l'intervention chirurgicale initiale ;
- Le geste réalisé ;
- Le délai entre l'hospitalisation et la chirurgie initiale ;
- Le caractère programmé ou urgent de la chirurgie ;
- L'antibioprophylaxie ;
- L'existence d'évènements per-opératoires.

3- Paramètres liés au diagnostic de la péritonite postopératoire :

- L'évaluation de la gravité via le score SOFA [11] (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (Tableau 1) à l'admission en réanimation et en période postopératoire de la reprise chirurgicale ;
- L'évaluation de la gravité via le score APACHE II [12] (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Tableau 2) à l'admission en réanimation ;
- Le délai séparant les manifestations cliniques et paracliniques de la chirurgie initiale ;
- Les manifestations cliniques abdominales et extra-abdominales de la péritonite post-opératoire :
 - Manifestations abdominales :
 - L'issue de liquide digestif par les drains ou par la cicatrice de la laparotomie ;
 - L'issue de pus par les drains ou par la cicatrice de laparotomie ;
 - L'issue de selles par les drains ou par la cicatrice de laparotomie ;
 - L'éviscération ;
 - La distension abdominale ;
 - La contracture abdominale ;
 - Les défaillances viscérales :
 - La fièvre (Température centrale $\geq 38,3$ ° C [13]) ;
 - Neurologique : score de Glasgow ≤ 14 ;
 - Respiratoire : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 400$ ou fréquence respiratoire $\geq 30 \text{ c.min}^{-1}$;

- Hémodynamique : pression artérielle moyenne ≤ 70 mmHg ou Pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg ;
 - Hépatique : bilirubine ≥ 20 ou TP $\leq 50\%$ ou ASAT / ALAT > 3 fois la normale ;
 - Rénale : Créatinine > 1.2 mg.dl⁻¹ ;
 - Hématologique : Thrombopénie < 150.000 mm⁻³.
- Les paramètres biologiques :
 - Hémoglobine : anémie si Hg ≤ 10 gr.dl⁻¹ ;
 - Leucocytes : défaillance si ≤ 4000 ou ≥ 12000 mm⁻³ ;
 - Plaquettes : thrombopénie si < 150.000 mm⁻³ ;
 - Taux de prothrombine : défaillance si $\leq 50\%$;
 - Créatinine : défaillance si > 1.2 mg.dl⁻¹.
 - Les marqueurs de l'inflammation :
 - Protéine-C-réactive (CRP) ;
 - Procalcitonine : positive si $> 0,5$ ng.ml⁻¹.
 - L'imagerie :
 - Réalisation d'une échographie abdominale et/ou d'une tomodensitométrie abdominale avec ou sans opacification à la gastrografine.
- 4- Paramètres liés à la prise en charge chirurgicale ou interventionnelle de la péritonite postopératoire :
- La réalisation d'une ponction scano-guidée ou d'un drainage-irrigation péritonéal ou d'une reprise chirurgicale.
 - Le délai séparant la première intervention de la reprise chirurgicale

- La cause constatée de la péritonite post-opératoire :
 - Lâchage d'anastomose ;
 - Perforation d'un organe creux ;
 - Collection abcédée ;
 - Nécrose ;
 - Ischémie ;
 - Autres.
- Le contrôle de la source d'infection ou non.

5- Paramètres liés à la prise en charge antibiotique et thérapies adjuvantes :

- Antibiothérapie empirique :
 - Type ;
 - Mode d'administration ;
 - Durée.
- Antibiogramme :
 - Germes isolés ;
 - Caractère multirésistant de la bactérie ou non [14] (Tableaux 3-7)
 - Sensibilités ;
 - Résistances ;
 - Isolement de levures.
- Adaptation thérapeutique :
 - Antibiothérapie adaptée d'emblée inchangée ;
 - Escalade thérapeutique : définie comme le passage d'une ou de plusieurs molécules vers une ou plusieurs molécules de plus large spectre ;

- Désescalade thérapeutique : définie comme la diminution du nombre de molécules prescrites initialement et/ou le passage vers une molécules de spectre plus étroit ;
- Type de l'antibiothérapie réadaptée.
- Durée totale de l'antibiothérapie ;
- Traitement antifongique et durée ;
- Traitement adjuvant :
 - Catécholamines : utilisation d'amine vasoactives, préférentiellement la noradrénaline (et/ ou l'adrénaline et/ou la dobutamine) ;
 - Ventilation mécanique ;
 - Dialyse : Système d'épuration extra-rénale.

6- Evolution :

- Favorable
- Décès +/- cause.

Tableau 1 : Score SOFA [11]

SOFA score	1	2	3	4
Système respiratoire	< 400	< 300	< 200	< 100 avec support respiratoire
PaO₂/FiO₂ mmHg				
Coagulation	< 150	< 100	< 50	< 20
Plaquettes x 10³/mm³				
Foie	1.2 - 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	> 12.0
Bilirubine, mg.dl⁻¹ (μmol.l⁻¹)	(20 - 32)	(33 -101)	(102 - 204)	(> 204)
Système cardiovasculaire	PAM < 70	dopamine >	dopamine >	dopamine >
Hypotension	mmHg sans drogue vasoactive	5μg/kg/min ou dobutamine (toute dose)	5μg/kg/min ou adrénaline ≤0.1μg/kg/min ou noradrénaline ≤ 0.1μg/kg/min	15μg/kg/min ou adrénaline >0.1μg/kg/min ou noradrénaline >0.1μg/kg/min
Système nerveux central	13 – 14	10 – 12	6 - 9	< 6
Score de Glasgow				
Système rénal	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	5.0 (> 400)
Créatinine,mg.dl⁻¹ (μmol.l⁻¹) ou débit urinaire	(110 - 170)	(171-299)	(300 - 440) ou < 500 ml.j ⁻¹	ou < 200 ml.j ⁻¹

Tableau 2 : Score Apache 2 [12]

Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Température, °C	≥ 41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	≤ 29.9
Pression artérielle moyenne, mmHg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Fréquence cardiaque, BPM	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Fréquence respiratoire, PM	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6		≤ 5
Oxygénation FiO ₂ ≥ 50% A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 50% PaO ₂					PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61-70		PaO ₂ 55-60	PaO ₂ < 55
pH artériel	≥ 7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Sodium sanguin, mEq.l ⁻¹	≥ 180	160-19		150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potassium sanguin, mEq.l ⁻¹	≥ 7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Créatinine sanguine, Mg/dL	≥ 3.5	2.0-3.4			0.6-1.4		< 0.6		
Hématocrite, %	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leucocytes 10 ³ .mm ⁻³	x ≥ 40		20-39.9	15-19.	3-14.9		1-2.9		< 1
Score de Glasgow	15 → 0		12 → 3		9 → 6		6 → 9		3 → 12
	14 → 1		11 → 4		8 → 7		5 → 10		
	13 → 2		10 → 5		7 → 8		4 → 11		
Age	< 44 → 0				55- 64 → 3				≥ 75 → 6
	45- 54 → 2				65- 74 → 5				

Tableau 3 : Critères de résistance du Staphylococcus Aureus [14]

Famille antibiotique	Agent antibiotique
Aminoglycosides	Gentamicine
Ansamycine	Rifampine/rifampicine
Céphalosporines anti-SARM	Céftaroline
Bêta-lactamines Anti-staphylococques	Oxacilline (ou ceftaxime) ^a
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine
Inhibiteurs de la synthèse des folates	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Fucidanes	Acide-Fusidique
Glycopeptides	Vancomycine
	Teicoplanine
	Tetavancine
Glycylcyclines	Tigecycline
Lincosamides	Clindamycine
Lipopeptides	Daptomycine
Macrolides	Erythromycine
Oxazolidinones	Linezolid
Phénicoles	Chloramphénicol
Phosphonic acids	Fosfomycine
Streptogramins	Quinupristin dalfopristin
Tetracyclines	Tétracycline
	Doxycycline
	inocycline
Critères définissant une souche BMR chez le <i>S. aureus</i>	
Un critère au minimum doit être présent :	
(i)	Un staphylococcus Méthicilline résistant est toujours considéré comme BMR
(ii)	Non susceptible au minimum à un agent dans trois famille antibiotiques différentes

Tableau 4 : Critères de résistance des Enterococcus [14]

Famille antibiotique	Agent antibiotique	Especies avec résistance intrinsèques aux agents antibiotiques
Aminoglycosides	Gentamicine à haute dose	
Streptomycine	Streptomycine à haute dose	<i>Enterococcus faecium</i>
Carbapénèmes	Imipénème Meropénème Doripénème	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Levofloxacine Moxifloxacine	
Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	
Glycylcyclines	Tygecycline	<i>Enterococcus faecalis</i>
Lipopeptides	Daptomycine	
Oxazolidinones	Linezolid	
Pénicillines	Ampicilline	
Streptogramines	Quinupristin-dalfopristin	
Tétracyclines	Doxycycline	
Critères définissant une souche BMR :		
Non susceptible à au moins un agent antibiotique dans 3 familles antibiotiques différentes exceptés les agents auxquels certaines souches peuvent être intrinsèquement résistantes		

Tableau 5 : Critères de résistance des Enterobacteriaceae [14]

Famille	Agent	Espèces avec résistance intrinsèque aux agents
Aminoglycosides	Gentamicine	<i>Providencia rettgeri</i> (<i>P. rettgeri</i>), <i>Providencia stuartii</i> (<i>P.</i>
	Tobramycine	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
	Amikacine	
	Netilmicine	<i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Céphalosporine anti SARM pneumoniae)	Ceftaroline (Approuvée uniquement pour <i>E.coli</i> , <i>Klebsciella pneumoniae</i>)	
Pénicillines antipseudomonal	Ticarcilline-acide	<i>Escherichia hermannii</i>
	Piperacilline-	<i>E. hermannii</i>
	Ertapénème	
	Imipénème	
	Meropénème	
Céphalosporines de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} génération	Céfazoline	<i>Citrobacter freundii</i> (<i>C. freundii</i>), <i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>E. aerogenes</i>), <i>Enterobacter cloacae</i> (<i>E. cloacae</i>), <i>Hafnia alvei</i> (<i>H. alvei</i>), <i>Morganella morganii</i> (<i>M. morganii</i>), <i>Proteus penneri</i> (<i>P. penneri</i>), <i>Proteus vulgaris</i> (<i>P. vulgaris</i>), <i>P. rettgeri</i> ,
	Céfuroxime	<i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. marcescen</i>
Céphalosporines à large spectre de 3 ^{ème} et 4 ^{ème} génération	Céfotaxime ou ceftriaxone	
	Céfepime	
	Céftazidime	
Céphamycines	Céfoxitin	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> ,
	Céfotetan	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> ,
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	
Inhibiteur la Synthèse des folates	Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Monobactams	Aztreonam	
Glycylcyclines	Tigecycline	<i>M. morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (<i>P. mirabilis</i>), <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Pénicillines	Ampicilline	<i>Citrobacter koseri</i> (<i>C. koseri</i>), <i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. hermannii</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiellae spp.</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Pénicillines + Inhibiteur de B- lactames	Amoxicilline-Acide	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
	Ampicilline - Sulbactam	<i>C. freundii</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>H. alvei</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i> , <i>S. marcescens</i>
Phénicolés	Chloramphénicol	
Acides phosphoniques	Fosfomycine	
Polymyxines	Colistine	<i>M. morganii</i> , <i>Proteus mirabilis</i> (<i>P. mirabilis</i>), <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. stuartii</i>
Tetracyclines	Tétracycline	<i>M. morganii</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> ,
	Doxycycline	<i>M. morganii</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i>
	Minocycline	<i>M. morganii</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i>

Critères définissant une souche BMR :

Non susceptible à au moins un agent antibiotique dans 3 familles antibiotiques différentes exceptés les agents auxquels certaines souches peuvent être intrinsèquement résistantes

Tableau 6 : Critères de résistance du Pseudomonas Aeruginosa [14]

<i>Famille antibiotique</i>	<i>Agent antibiotique</i>
Aminoglycosides	Gentamicine
	Tobramycine
	Amikacine
	Netilmicine
Carbapénèmes Antipseudomonales (ertapénème exclus)	Imipénème
	Doripénème
	Meropénème
Céphalosporines Antipseudomonal	Céftazidime
	Céfépime
Fluoroquinolones Antipseudomonal	Levofloxacin
	Ciprofloxacine
Pénicillines Antipseudomonales + Inhibiteur de B-Lactamases	Ticarcilline-Acide
	Piperacilline-Tazobactam
Monobactames	Aztreonam
Acides Phosphoniques	Fosfomycine
Polymyxines	Colistine
	Polymyxin B
Critères définissant une souche BMR :	
Non susceptible à au moins un agent antibiotique dans 3 familles antibiotiques différentes exceptés les agents auxquels certaines souches peuvent être intrinsèquement résistantes.	

Tableau 7 : Critères de résistance de l'Acinetobacter Baumannii [14]

<i>Famille</i>	<i>Agent</i>
Aminoglycosides	Gentamicin
	Tobramycin
	Amikacin
	Netilmicin
Carbapénèmes Antipseudomonal (ertapénème exclus)	Imipénème
	Doripénème
	Meropénème
Céphalosporines Antipseudomonal	Céftazidime
	Céfepime
Fluoroquinolones Antipseudomonal	Levofloxacin
	Ciprofloxacin
Pénicillines Antipseudomonales + Inhibiteur de B-Lactamases	Ticarcilline-Acide
	Piperacilline-Tazobactam
Céphalosporines à spectre élargi	Céfotaxime / Céftriaxone / Céftazidime
Acides Phosphoniques	Fosfomycine
Polymyxins	Colistine
	Polymyxin B
Critères définissant une souche BMR :	
Non susceptible à au moins un agent antibiotique dans 3 familles antibiotiques différentes exceptés les agents auxquels certaines souches peuvent être intrinsèquement résistantes.	

Nous avons par la suite analysé statistiquement l'ensemble des données recueillies sur le logiciel SPSS 24.0 pour Windows (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA).

Les résultats ont été exprimés en effectifs (pourcentages valides) pour les variables qualitatives, en moyennes \pm Ecart type pour les variables quantitatives à distribution normale et en médianes [quartiles] pour les variables quantitatives à distribution asymétrique.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test Khi 2.

Pour les variables quantitatives, celles à distribution symétrique ont été comparées par le Test-T, et celles à distribution non symétrique ont été comparées par le Test U de Mann-Whitney.

Par la suite, plusieurs analyses univariées par régression logistique binaire ont été réalisées, dans un premier temps, afin de déterminer la liaison éventuelle entre chaque variable et le risque de bactéries multi-résistantes, le lien entre l'antibiothérapie adaptée et la mortalité, le lien entre la désescalade thérapeutique et la mortalité et enfin le lien entre l'antibiothérapie de courte durée et la mortalité. Dans un deuxième temps, plusieurs analyses multivariées ont été menées permettant de dégager les facteurs indépendants de mortalité et ceux d'infection aux bactéries multi-résistantes.

Le seuil de significativité a été établi pour une valeur de $p < 0,05$.

N.B : Il est à noter que certains pourcentages ont été exprimés en pourcentage valide et non pourcentage théorique pour ne pas biaiser les résultats, et pour cause l'absence de plusieurs données sur les dossiers traités. L'expression des pourcentages en pourcentages théorique aurait eu pour effet de sous-estimer plusieurs des données analysées dans l'étude.

II. Résultats

A. Etude descriptive :

1. Données démographiques et comorbidités :

Durant la période d'étude, 132 patients ont développé une péritonite postopératoire.

L'âge des patients variait entre 84 ans et 17 ans, avec un âge moyen de 53 ans +/- 15.

Le sexe ratio était de 1.35, soit 76 hommes pour 56 femmes.

65 patients des 132 provenaient du service de chirurgie A.

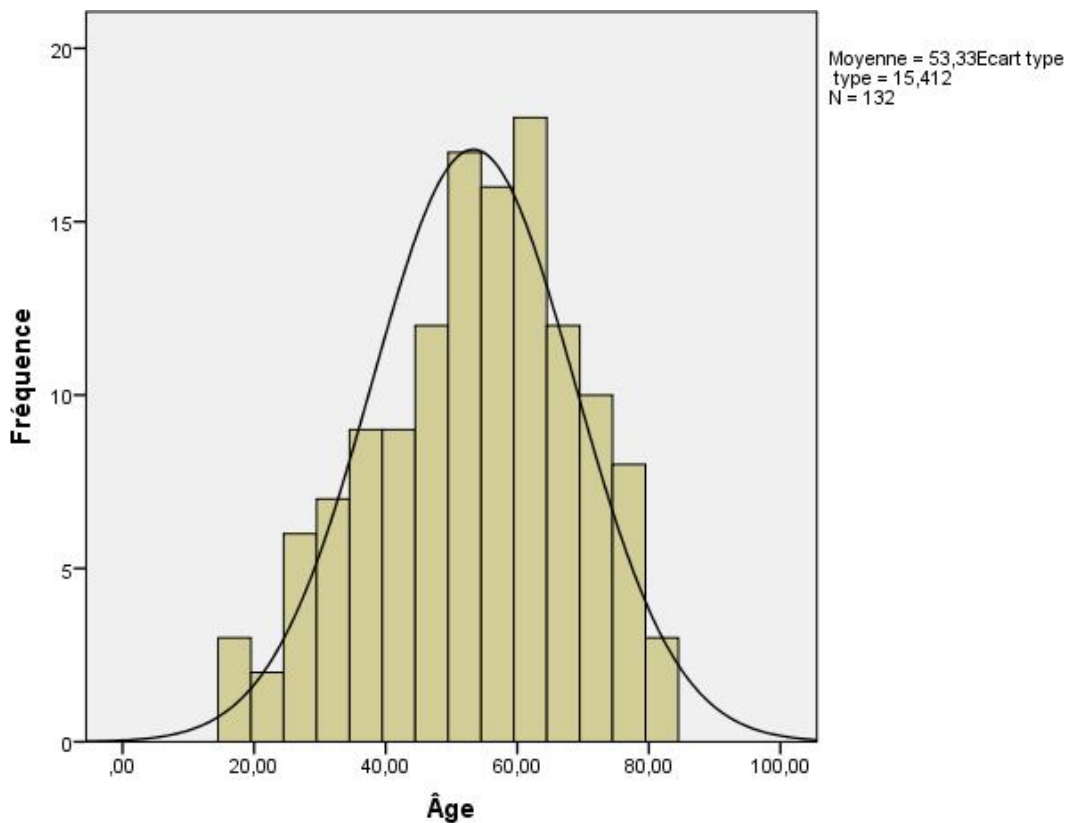


Figure 1 : Histogramme objectivant la distribution gaussienne de l'âge

La durée de séjour médiane en réanimation était de 6 jours [3 ;10] avec des extrêmes allant de 1 à 74 jours.

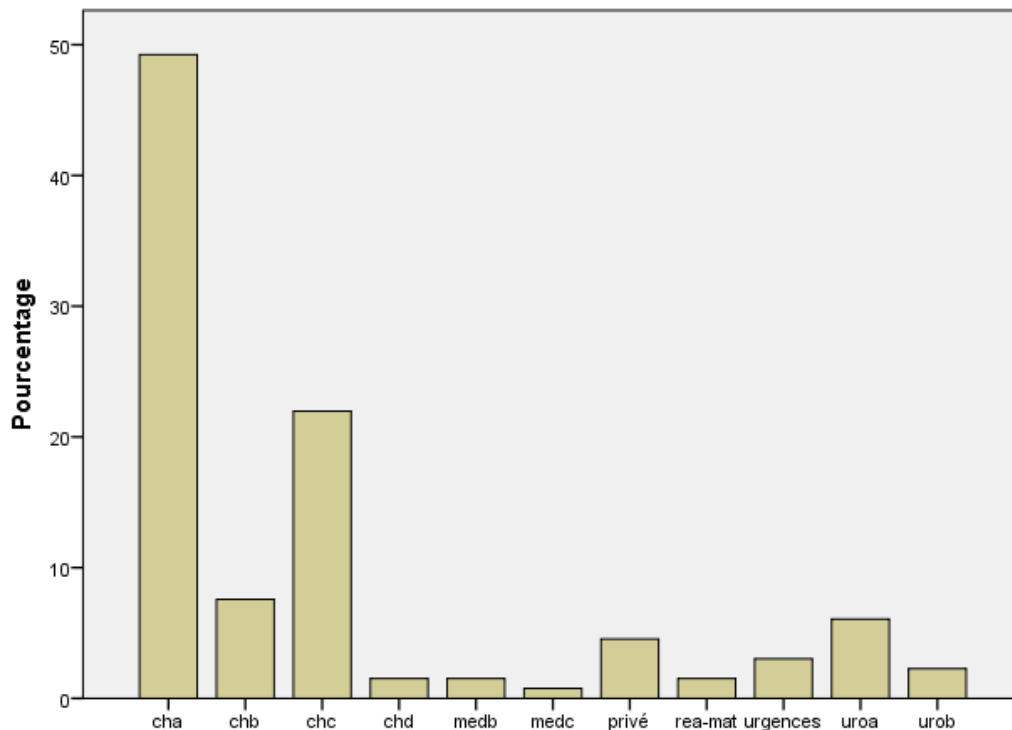


Figure 2 : Répartition du nombre de péritonites Postopératoires en fonction du service

Parmi les comorbidités recherchées chez nos patients, les facteurs de risque cardio-vasculaire viennent en tête, avec 47 cas (35.6%), suivis de la chimiothérapie avec 32 cas (24.2%) et enfin le diabète avec 21 cas (15.9%).

Service d'origine

On notera que 62 patients (47%) avaient été hospitalisés durant les trois derniers mois, parmi eux, 53 avaient bénéficié d'une antibiothérapie.

13 patients étaient sous corticothérapie au long cours.

Le tableau 8 résume l'ensemble des caractéristiques démographiques de notre série de patients.

Tableau 8 : Caractéristiques démographiques et comorbidités

Caractéristiques	Valeurs
	N=132
Age (années) [Moyenne ± Ecart type]	53,3 ± 15
Sexe Masculin [n (%)]	76 (57.6%)
Antécédents [n (%)]	
- Hospitalisation durant les 3 derniers mois	62 (47%)
- Antibiothérapie durant les 3 derniers mois	53 (40.2%)
- Chimiothérapie	32 (24,2%)
- Diabète	21 (15,9%)
- Corticothérapie au long cours	13 (9,8%)
- Facteurs de risque cardio-vasculaire	47(35.6%)

2. Données liées à la chirurgie initiale :

La chirurgie initiale était programmée chez 113 patients (85.6%) alors qu'elle a été réalisée en urgence chez 19 d'entre eux (14.4%).

Le délai médian entre l'hospitalisation et la chirurgie était de 5 jours [0 ;10]

Le siège prédominant était sous-mésocolique chez 79 patients (59.8%) contre 53 de siège sus-mésocolique (40.2%).

La chirurgie colorectale concernait 50 patients (37.8%), suivie de la chirurgie hépato-bilio-pancréatique chez 39 patients (29.5%), la chirurgie gastrique chez 12 patients (9%) parmi eux, 3 avaient bénéficié de chirurgie bariatrique, la chirurgie iléo-jéjunale chez 8 patients (6,1%), la chirurgie urologique chez 11 patients (8,3%), la chirurgie gynécologique chez 3 patientes (2.2%) et enfin la chirurgie vasculaire chez 2 patients (1.5%).

La nature de la pathologie initiale était d'ordre tumorale pour 87 patients (65%), et septique pour 11 patients (8.3%).

Tableau 9 : Caractéristiques liées à la chirurgie initiale

Caractéristiques	Valeurs
	N=132
Caractère de la chirurgie initiale [n (%)] :	
- Programmée	113 (85.6%)
- Urgente	19 (14.4%)
Délai entre hospitalisation et chirurgie [médiane[quartiles]]	5 [0 ; 10]
Nature de la pathologie initiale [n (%)] :	
- Tumorale	87 (65,9%)
- Septique	11 (8.4%)
- Autre	34 (25.7%)
Siège de la chirurgie initiale [n (%)] :	
- Sus-mésocolique	79 (59.8%)
- Sous-mésocolique	53 (40.2%)
Type de chirurgie [n (%)] :	
- Hépto-bilio-pancréatique	39 (29.5%)
- Colorectale	50 (37.8)
- Gastrique	12 (9%)
- Iléo-jéjunale	8 (6,1%)
- Urologique	11 (8,3)
- Gynécologique	3 (2.2%)
- Vasculaire	2 (1,5%)
- Autres	7 (5,3%)
Contamination Per-opératoire [n (%)] :	18 (13.6%)

3. Données liées au diagnostic de la PPO :

Le délai médian séparant la première intervention de l'apparition des premiers signes cliniques de la PPO était de 6 [5 ;9] jours.

La fièvre était présente chez 103 patients (78%).

Les signes abdominaux ont été retrouvés chez 59 cas (44.7 %).

Les signes extra-abdominaux étaient majoritaires chez nos patients, avec une prédominance de la défaillance respiratoire présente chez 66 cas (50%), suivie de la défaillance hémodynamique chez 51 cas (38.6%), et enfin la défaillance neurologique chez 29 cas (22.3%).

Le score SOFA médian à l'admission en réanimation était de 3 [1 ;5] avec un $\text{SOFA} \geq 2$ dans 64.4% des cas ; avant d'augmenter en cours d'hospitalisation à 5 [0 ;10] avec un $\text{SOFA} \geq 2$ dans 62.9 % des cas, tandis que le score APACHE II moyen à l'admission en réanimation était de 11.8 +/- 5.

Pour ce qui est des anomalies biologiques, une hyperleucocytose ou leucopénie était présente dans 93 cas (70.5%) ; la Proteine C-reactive (CRP) médiane réalisée chez tous les patients, était de 229 [165 ;305] et enfin la procalcitonine réalisée chez 17 patients est revenue positive selon les seuils des laboratoires respectifs chez 100 % des patients, avec une médiane à 3.7 [1.30 ;8].

Quant à l'imagerie diagnostique, l'échographie abdominale a été réalisée chez 30 patients (22.7%), objectivant un épanchement dans 10 cas (7.5%) et une collection abcédée dans 6 cas (4.5%). La TDM abdominale réalisée plus fréquemment, chez 82 patients (63.1%), n'est revenue normale que chez 4 cas (4.9%), objectivant chez le reste des patients des épanchements ou des collections abcédées. Il est à noter que l'IRM abdominale a été réalisée chez une patiente enceinte et a objectivé une collection abdominale.

Tableau 10 : Données diagnostiques des PPO

Caractéristiques	Valeurs
	N=132
Délai entre la première intervention et les signes cliniques [médiane[quartiles]]	6 [5 ;9]
Fièvre	103 (78%)
Signes abdominaux [n (%)] :	59 (44.7%)
- Douleur abdominale	21 (15.9%)
- Contracture abdominale	12 (9.1%)
- Issue de pus	13 (9.8%)
- Issue de liquide digestif	11 (8,3%)
- Issue de selles	7 (5.3%)
- Eviscération	6 (4.5%)
Score Sofa à l'admission :	3 [1 ;5]
Défaillances viscérales [n (%)] :	
- Défaillance Respiratoire	66 (50%)
- Défaillance Hémodynamique	51 (38,6%)
- Défaillance Neurologique	29 (22,3% %)
- Défaillance Hépatique	19 (14.4%)
- Défaillance Rénale	22 (16,7%)
- Défaillance Hématologique	12 (10,2%)
Anomalies Biologiques [n (%)] :	
- Hyperleucocytose ou Leucopénie	93 (70.5%)

- Anémie	66 (53,7%)
- CRP [médiane[quartiles]]	229[165 ;305]
- Procalcitonine	7 (5,3%)
Echographie abdominale	30 (22.7%)
- Normale	10 (30%)
- Epanchement	14 (50%)
- Collection	6 (20 %)
TDM Abdominale	82 (63.1%)
- Normale	4 (5%)
- Epanchement	
- Faible abondance	9 (11 %)
- Moyenne abondance	36 (45%)
- Grande abondance	14 (17%)
- Collection	29 (36%)
- Opacification à la gastrografine	5 (3,8 %)
- Désunion anastomotique	4 (80%)

4. Données liées à la reprise chirurgicale :

La reprise chirurgicale a été réalisée chez 121 patients (91.7%), excluant 11 patients dont 10 ont bénéficié d'une ponction échoguidée et 1 d'une irrigation drainage.

En ce qui concerne la deuxième intervention, le délai médian de la reprise chirurgicale (délai entre première et deuxième intervention) était de 8 [5 ;14] jours avec des extrêmes allant de 1 à 30 jours.

La reprise était précoce ($\leq 24h$) dans 9 % des cas.

Les constatations peropératoires ont objectivé comme première cause de PPO le lâchage anastomotique avec 64 cas (51,6%), suivi de la perforation d'organe creux avec 33 cas (26.8%).

Le contrôle de la source d'infection n'a été possible que chez 109 patients (84,5 %).

On notera enfin que 7 patients (5.3%) auront bénéficié de plus d'une reprise chirurgicale.

Tableau 11 : Données de reprise chirurgicale des PPO

Caractéristiques	Valeurs
	n=132
Délai de la reprise chirurgicale [médiane[quartiles]]	8 [5 ;14]
Précocité de la reprise chirurgicale ($\leq 24h$) [n (%)] :	8 (6%)
Constatations peropératoires de la cause de la PPO [n(%)] :	
- Lâchage anastomotique	64 (51.6%)
- Perforation d'organe creux	33 (26.8%)
- Nécrose	8 (6.5%)
- Ischémie	9 (6.8%)
- Abscess	26 (21%)
- Autres	4 (3.3%)
Contrôle de la source d'infection [n (%)] :	109 (84.5%)
Nécessité au recours à plus d'une reprise chirurgicale [n (%)] :	7 (5.3%)
Réalisation d'un prélèvement bactériologique :	90(73%)

5. Données liées à l'antibiothérapie :

L'antibiothérapie probabiliste a été préconisée chez 123 patients dès lors du diagnostic de la PPO et avant la reprise chirurgicale et l'acheminement au bloc opératoire.

a) Antibiothérapie probabiliste

Différents régimes et associations ont été utilisés de manière probabiliste chez nos patients. On dissociera deux grands régimes : les triples associations antibiotiques ainsi que les doubles associations antibiotiques.

(1) Triple association antibiotique probabiliste :

Les triples associations antibiotiques ont été utilisées au total chez 24 patients (19.5%).

L'association la plus fréquemment prescrite reste la céftriaxone associée au métronidazole associé à la gentamicine chez 12 patients (9,7%), suivie par la céftazidime associée au métronidazole associé à l'amikacine chez 3 patients (2,4%).

Le reste des triples associations est réparti comme suit :

- Metronidazole + céftazidime + Gentamicine : 2 patients (1.6%) ;
- Metronidazole + céfépime + amikacine : 2 patients (1.6 %) ;
- Metronidazole + céfépime + gentamicine : 1 patient (0.8%) ;
- Imipénem + teicoplanine + amikacine : 2 Patients (1.6%) ;
- Piperacilline-tazobactam + vancomycine + amikacine : 2 patients (1.6%).

(2) Double association antibiotique probabiliste :

Les doubles associations antibiotiques ont été plus fréquentes que les triples associations, avec au total 99 prescriptions (80%).

L'association la plus fréquemment prescrite demeure l'imipénème associée à l'amikacine chez 40 patients (32.5%), suivie de loin par l'association piperacilline-tazobactam et amikacine chez 22 patients. Le reste des associations est représenté dans le tableau 12.

L'antibiothérapie était *adaptée d'emblée* et a été *conservée* chez 65 patients (71,4%).

b) Réadaptation antibiotique :

L'escalade thérapeutique a été réalisée chez 20 patients (20.4%). Les antibiotiques qui ont été utilisés sont les suivants :

- Imipénème : 10 patients (régimes empiriques : 3 piperacilline-tazobactam, 2 céftazidimes, 3 céftriaxones, 2 ertapénèmes) ;
- Ertapénème : 4 patients (régimes empiriques : 3 céftriaxones, 1 piperacilline-tazobactam) ;
- Colistine : 3 patients (régimes empiriques : tigecycline, céftazidime, céftriaxone) ;
- Piperacilline-Tazobactam : 1 Patient (régime empirique : céftriaxone) ;
- Vancomycine : 1 patient (régime empiriques : imipénème) ;
- Amikacine : 7 patients (régimes empiriques : 1 céftazidime, 4 céftriaxones, 2 ertapénèmes) ;
- Teicoplanine : 1 patient (régime empirique : ertapénème).

Enfin, *la désescalade thérapeutique* a été réalisée chez 7 patients, avec l'utilisation des molécules suivantes :

- Ceftazidime : 3 Patients (régime originel : 2 piperacilline-tazobactam, 1 ertapénème) ;
- Ceftriaxone : 1 Patient (régime originel : 1 imipénème) ;
- Meropénème : 1 patient (régime originel : 1 imipénème) ;
- Ertapénème : 1 patient (régime originel : 1 imipénème) ;
- Ciprofloxacine : 1 patient (régime originel : 1 imipénème).

c) *Durée de l'antibiothérapie :*

La durée médiane de prescription antibiotique était de 8 [4 ;10] jours avec des valeurs minimales et maximales allant de 1 à 25 jours.

Par ailleurs, 16 patients (12.1%) ont bénéficié d'un traitement antifongique à base de voriconazole tandis que des levures n'ont été isolées que chez un seul patient.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des associations antibiotiques probabilistes dans notre série de PPO

Tri-Antibiothérapie				ATBEMP2				Total	
				AMIKACINE	GENTAMICINE	METRONIDAZOLE	TEICOPLANINE		
IMPÉNÈME	ATBEMP1	AMIKACINE	Effectif				1	1	
			% ATBE1				100,0%	100,0%	
	Total		Effectif				1	1	
			% ATBE1				100,0%	100,0%	
	AMIKACINE	ATBEMP1	IMPÉNÈME	Effectif			0	1	1
				% ATBE1			0,0%	100,0%	100,0%
CÉFTAZIDIME		Effectif			1	0	1		
		% ATBE1			100,0%	0,0%	100,0%		
CÉFÉPIME		Effectif			2	0	2		
		% ATBE1			100,0%	0,0%	100,0%		
Total			Effectif			3	1	4	
			% ATBE1			75,0%	25,0%	100,0%	
GENTAMICINE	ATBEMP1	CÉFTRIAZONE	Effectif			8		8	
			% ATBE1			100,0%		100,0%	
	Total		Effectif			8		8	
			% ATBE1			100,0%		100,0%	
VANCOMYCINE	ATBEMP1	PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	Effectif	2				2	
			% ATBE1	100,0%				100,0%	
	Total		Effectif	2				2	

			% ATBE1	100,0%				100,0%
METRONIDAZOLE	ATBEMP1	CÉFTAZIDIME	Effectif	2	2			4
			% ATBE1	50,0%	50,0%			100,0%
		CÉFÉPIME	Effectif	0	1			1
			% ATBE1	0,0%	100,0%			100,0%
		CÉFTRIAZONE	Effectif	0	4			4
			% ATBE1	0,0%	100,0%			100,0%
		Total	Effectif	2	7			9
			% ATBE1	22,2%	77,8%			100,0%
Bi-antibiothérapie	ATBEMP1	PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	Effectif	22	1	0		23
			% ATBE1	95,7%	4,3%	0,0%		100,0%
		IMPÉNÈME	Effectif	40	0	0		40
			% ATBE1	100,0%	0,0%	0,0%		100,0%
		AMIKACINE	Effectif	0	1	0		1
			% ATBE1	0,0%	100,0%	0,0%		100,0%
		CÉFTAZIDIME	Effectif	2	0	1		3
			% ATBE1	66,7%	0,0%	33,3%		100,0%
		CÉFÉPIME	Effectif	1	0	1		2
			% ATBE1	50,0%	0,0%	50,0%		100,0%
		CÉFTRIAZONE	Effectif	0	0	17		17
			% ATBE1	0,0%	0,0%	100,0%		100,0%
		MEROPÉNÈME	Effectif	3	1	0		4
			% ATBE1	75,0%	25,0%	0,0%		100,0%

		ERTAPÉNÈME	Effectif	6	2	0		8
			% ATBE1	75,0%	25,0%	0,0%		100,0%
		MOXIFLOXACINE	Effectif	0	1	0		1
			% ATBE1	0,0%	100,0%	0,0%		100,0%
	Total		Effectif	74	6	19		99
			% ATBE1	74,7%	6,1%	19,2%		100,0%
Total	ATBEMP1	PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	Effectif	24	1	0	0	25
			% ATBE1	96,0%	4,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		IMPÉNÈME	Effectif	40	0	0	1	41
			% ATBE1	97,6%	0,0%	0,0%	2,4%	100,0%
		AMIKACINE	Effectif	0	1	0	1	2
			% ATBE1	0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
		CÉFTAZIDIME	Effectif	4	2	2	0	8
			% ATBE1	50,0%	25,0%	25,0%	0,0%	100,0%
		CÉFÉPIME	Effectif	1	1	3	0	5
			% ATBE1	20,0%	20,0%	60,0%	0,0%	100,0%
		CÉFTRIAZONE	Effectif	0	4	25	0	29
			% ATBE1	0,0%	13,8%	86,2%	0,0%	100,0%
		MEROPÉNÈME	Effectif	3	1	0	0	4
			% ATBE1	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		ERTAPÉNÈME	Effectif	6	2	0	0	8
			% ATBE1	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		MOXIFLOXACINE	Effectif	0	1	0	0	1
			% ATBE1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Total		Effectif	78	13	30	2	123
			% ATBE1	63,4%	10,6%	24,4%	1,6%	100,0%

6. Données liées au prélèvement bactériologique :

Les résultats des prélèvements bactériologiques n'ont été retrouvés que chez 90 patients, soit 73 % des cas de notre série.

a) Répartition selon le nombre de germes :

Le caractère mono-microbien du prélèvement bactériologique a été majoritaire et constaté chez 52 des 90 patients (57%) ayant bénéficié de prélèvements bactériologiques.

Tandis que l'isolement de plus d'un germe sur le prélèvement bactériologique a été constaté chez 17 patients (20%).

Quant aux prélèvements stériles, ils sont revenus au nombre de 21 (23%).

b) Répartition selon l'espèce bactérienne isolée :

Sur les 90 prélèvements bactériologiques réalisés, 69 (77%) sont revenus positifs et ont permis l'identification de 93 bactéries et d'une levure.

Les résultats ont mis en évidence la prédominance de Bacilles à Gram négatif (BGN) au nombre de 82 (88 %), avec la prééminence nette des entérobactéries dont *Escherichia coli* au nombre de 28 (29.8%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* au nombre de 20 (21.3%), puis de *Morganella morganii* au nombre de 6 (6.4%). Par ailleurs, les BGN non fermentant restent fréquents, à leur tête *Pseudomonas aeruginosa* au nombre de 13 (13.8%).

Les Cocci à Gram positif représentaient quant à eux 12 % des bactéries isolées, avec à leur tête le *Staphylococcus aureus* au nombre de 5 (5.3%). Enfin, l'isolement de levures n'a eu lieu qu'une seule fois, représentant 1.1% du total des germes retrouvés.

Tableau 13 : Profil bactériologique des PPO

		Espèces	Valeurs	
		N=94		
BGN	N= 82 (88%)	Entérobactéries		
			Escherichia Coli	28 (29.8%)
		N = 67 (71.3%)	Klebsiella Pneumoniae	20 (21.3%)
			Morganella Morganii	6 (6.4%)
			Enterobacter Cloacae	6(6.4%)
			Klebsiella Oxytoca	3 (3.2%)
			Bacteroides Fragilis	1 (1.1%)
			Citrobacter Farmeri	1 (1.1%)
			Providencia Stuartii	1(1.1%)
			Proteus Vulgaris	1 (1.1%)
	Non fermentant	Pseudomonas Aeruginosa	13 (13.8%)	
	N= 15 (16%)	Acinetobacter Baumanii	2 (2.1%)	
CGP	N= 11 (12%)	Staphylocoque		
			Staphylococcus Aureus	5 (5.3%)
		N=7 (7.4%)	Staphylococcus Hominis	1 (1.1%)
			Staphylococcus Lentus	1 (1.1%)
		Streptocoque	Streptococcus Dysgalactiae	1 (1.1%)
	N= 1 (1%)			
	Entérocoque	Enterococcus Faecalis	3 (3.2%)	
	N= 3 (3.2%)			
Levures	N= 1	Levures	1 (1.1%)	

7. Répartition des résistances bactériennes :

Sur un total de 93 bactéries isolées, 44 (47.3 %) sont définies comme étant des bactéries multi-résistantes (BMR) selon les critères d'inclusions choisis dans notre étude.

a) Résistances bactériennes chez CGP :

Tableau 14 : Profil de résistance antibiotique des souches de Streptocoques en fonction de l'espèce

	Streptococcus dysgalactiae N = 1	Enterococcus faecalis N =3
Pénicilline G	0.0 %	33.3%
Ampicilline	0.0 %	33.3%
Imipénème	0.0 %	0.0%
Céftriaxone	0.0 %	R.N
Céfépime	0.0%	R.N
Erythromycine	0.0 %	0.0%
Clindamycine	0.0 %	R.N
Pristinamycine	0.0 %	0.0%
Triméthopriime Sulfaméthoxazole	0.0 %	100%
Tétracyclines	100	66.6%
Ciprofloxacine	100	66.6%
Levofloxacine	100	66.6%
Gentamicine	0.0 %	0.0%
Linezolid	0.0 %	33.3%
Vancomycine	0.0 %	33.3%
Teicoplanine	0.0%	33.3%

Tableau 15 : Profil de résistance antibiotique des souches de Staphylocoques selon l'espèce

	Staphylococcus aureus N = 5 (%)	Staphylococcus à coagulase négative N =2 (%)
Pénicilline G	5 (100 %)	2 (100%)
Oxacilline	3 (60%)	1 (50%)
Céfoxitine	3 (60%)	1 (50%)
Gentamicine	3 (60 %)	2 (100%)
Erythromycine	3 (60%)	1 (50%)
Pristinamycine	2 (40%)	1 (50%)
Levofloxacine	3 (60%)	1 (50%)
Triméthoprim	3 (60%)	1 (50 %)
Sulfaméthoxazole		
Tétracyclines	3 (60%)	1 (50 %)
Fosfomycine	2 (40%)	1 (50%)
Linezolid	0 (0.0%)	0(0.0%)
Vancomycine	0(0.0%)	0(0.0%)
Teicoplanine	0 (0.0%)	0(0.0%)

b) Résistance bactérienne chez les BGN

Tableau 16 : Profil de résistance de l'ensemble des souches d'Entérobactéries

Entérobactéries	
N = 67 (%)	
Amoxicilline	57 (85 %)
Ticarcilline	44 (66%)
Amoxicilline - Acide clavulanique	47(70%)
Piperacilline-Tazobactam	20 (30 %)
Céftriaxone	26 (39%)
Céftazidime	27 (40%)
Céfépime	23 (34%)
Ertapénème	7 (10%)
Imipénème	2 (3%)
Gentamicine	24 (36%)
Amikacine	3 (4.4%)
Ciprofloxacine	27 (40%)
Trimetoprim-Sulfaméthoxazole	35 (52%)

Tableau 17 : Profil de résistance des BGN non fermentant

	Pseudomonas Aeruginosa N= 13	Acinetobacter Baumanii N = 2
Ticarcilline	10 (77 %)	2 (100%)
Ticarcilline - Acide clavulanique	10 (77%)	2 (100%)
Piperacilline- Tazobactam	5 (38 %)	2 (100%)
Céftazidime	2 (15 %)	2 (100%)
Céfépime	2 (15%)	2 (100%)
Imipénème	2 (15%)	1 (50%)
Meropénème	2 (15%)	1 (50%)
Tygecycline	12 (83%)	2 (100%)
Gentamicine	1 (7.6%)	2 (100%)
Amikacine	1 (7.6%)	2 (100%)
Ciprofloxacine	2 (15%)	2 (100%)
Trimetoprim- Sulfametoxazole	13 (100%)	2 (100%)
Colistine	0	0 (0.0%)

8. Données liées aux thérapies adjuvantes :

- L'usage d'un support vasoactif à base de catécholamines a été nécessaire chez 81 patients (61.4%) ;
- 70 patients ont nécessité une ventilation mécanique ;
- L'épuration extra-rénale n'a été nécessaire que chez 12 patients.

9. Evolution :

- 62 Patients sont décédés dans les suites post-opératoires, dont 57 de défaillance multi-viscérale, d'où une mortalité de 47%.

B. Etude Analytique :

1. Evaluation des facteurs de risque de BMR :

La comparaison entre le groupe présentant des bactéries multi-résistantes au prélèvement bactériologique versus celui qui n'en présente pas est représenté dans le tableau ci-dessous :

		BMR		P value
		OUI	NON	
Sexe	Homme	27	27	0.89
	Femme	17	18	
<i>Hospitalisation durant les 3 derniers mois</i>		40	12	<i><0.001</i>
<i>Antibiothérapie durant les 3 derniers mois</i>		38	5	<i><0.001</i>
Chimiothérapie		17	11	0.149
Diabète		9	5	0.226
<i>Corticothérapie</i>		8	2	<i>0.040</i>
<i>Facteurs de risque Cardio-Vasculaire</i>		24	11	<i>0.0040</i>
Siège Sus mésocolique		17	20	0.578
Chirurgie Programmée		39	37	0.392
Chirurgie Urgente		5	6	0.778
Souillure Per-opératoire		7	3	0.167
Contrôle de la source d'infection		35	38	0.528
Âge en années (Moyenne)		52.09	54.82	0.379
<i>Délai entre l'hospitalisation et la chirurgie initiale en jours (Médiane)</i>		6.5	3.5	<i><0.001</i>
<i>Score SOFA à l'admission (médiane)</i>		3	2	<i>0.031</i>

Il existe une relation statistiquement significative entre la survenue d'infections à BMR et :

- L'hospitalisation durant les 3 derniers mois ($p < 0.001$)
- L'antibiothérapie durant les 3 derniers mois ($p < 0.001$)
- La corticothérapie durant les 3 derniers mois ($p = 0.04$)
- Les facteurs de risque cardio-vasculaire ($p = 0.004$)
- Le délai entre l'hospitalisation et la chirurgie initiale ($p < 0.001$)
- Le score SOFA à l'admission ($p = 0.031$)

Résultats de la régression multinomiale :

Après régression logistique multinomiale, seule l'antibiothérapie durant les trois derniers mois a été retenue comme facteur indépendant de survenue d'infection à bactéries multi-résistantes lors des péritonites postopératoires : **OR 21.3 95% CI 0.9-114, $p < 0.001$.**

a) Evaluation de l'impact de l'escalade thérapeutique (antibiothérapie empirique non adaptée d'emblée) sur différents paramètres :

Tout d'abord nous avons évalué l'impact de l'escalade antibiotique sur différents paramètres que sont la durée de séjour, la durée de traitement et enfin la mortalité, avec des résultats exprimés dans le tableau ci-dessous :

ESCALADE	Décès		Durée de séjour (moyenne)	Durée de traitement (moyenne)
	OUI	NON		
OUI	12	8	12.05	10.85
NON	29	49	8.22	8.14
<i>P value :</i>	0.065		0.8	0.5

Ensuite nous avons évalué l'impact de l'escalade thérapeutique dans le sous-groupe des patients en état de choc :

	Recours aux catécholamines				P value
	DECES				
	OUI		NON		
	N	(%)	N	(%)	
ESCALADE antibiotique	12	30,8	1	4,5	0.016

Après régression logistique multinomiale, nous avons retenu l'escalade thérapeutique chez les patients en état de choc comme facteur prédictif indépendant de mortalité, avec : **OR 9.3 ; 95% CI 1.12-77.6, p=0.016**

b) Evaluation de l'impact de la désescalade thérapeutique sur différents paramètres :

Nous avons évalué l'impact de la désescalade thérapeutique sur la mortalité, la durée de séjour et la durée totale de l'antibiothérapie, dans le tableau ci-dessous figurent l'ensemble des données qui y sont relatives :

DESESCALADE	Décès		Durée de séjour (moyenne)	Durée de traitement (moyenne)
	OUI	NON		
	OUI	2	4	9.50
NON	39	53	8.97	8.71
P value :	0.663		0.3	0.83

c) Evaluation de l'impact de la durée de l'antibiothérapie ≤ 8 jours (courte durée) sur la mortalité:

Tout d'abord, nous avons exclu les patients décédés durant les 8 premiers jours, ensuite nous avons comparé en termes de mortalité le groupe ayant bénéficié d'une antibiothérapie de courte durée (≤ 8 jours) versus celui ayant bénéficié d'une antibiothérapie de longue durée. Les résultats de l'analyse figurent dans le tableau ci-dessous :

		Durée antibiothérapie > 8 jours	Durée antibiothérapie ≤ 8 jours
Décès	OUI	12	5
	NON	19	9

P value = 0.848

/// Discussion

A. Définitions et classifications

Les péritonites représentent une entité composite de pathologies définies comme une inflammation de la séreuse tapissant la cavité abdominale dite péritoine, le plus souvent d'origine infectieuse [1][2][3].

En vue de leur aspect hétérogène, les péritonites présentent différentes classifications, dont les principales sont abordées ci-dessous :

1. La classification De Hambourg [15] :

Cette classification subdivise les péritonites en trois principaux groupes selon leur origine (Tableau 18) :

- 1) Péritonites primitives : dans ce groupe, l'infection de la cavité abdominale résulte du passage du germe par voie hématogène ou par translocation avec respect de l'intégrité de la paroi digestive. Ces affections sont la conséquence d'un dysfonctionnement immunitaire tant humorale que cellulaire. Leur profil bactériologique est dominé par l'identification d'une seule espèce bactérienne tandis que leur traitement est médical et repose essentiellement sur l'antibiothérapie.

- 2) Péritonites secondaires : elles sont la conséquence d'une perforation du tube digestif, suivie de la dissémination de ses germes dans le péritoine. Nombreuses sont les circonstances de survenue, on retiendra ainsi la perforation intrapéritonéale d'un viscère abdominal, la péritonite post-traumatique, les péritonites post-opératoires quel que soit leur cause. Leur profil bactériologique est le plus souvent polymicrobien.

3) Péritonites tertiaires : entité moins bien définie, elles se caractérisent par la persistance ou la récurrence d'une péritonite pendant plus de 48h suivant sa prise en charge adéquate associée à l'absence de toute cause chirurgicale pouvant l'expliquer. Elles entraînent des défaillances multiviscérales le plus souvent dues à des germes de faibles pouvoir pathogène ou à des levures [16]. Certains auteurs nient l'existence de cette entité lui préférant la dénomination de « péritonite persistante » et la considère comme étant la conséquence d'un échec du contrôle chirurgical, d'une antibiothérapie inadéquate, ou de la persistance de la réponse systémique de l'hôte à l'inflammation [17].

2. Classification selon l'environnement :

Le concept d'infection associée aux soins (Healthcare-Associated infection (HCAI)) est un nouveau concept englobant les infections acquises durant la promulgation de soins et qui excluent les infections nosocomiales. Il inclue ainsi les infections communautaires, présentes à l'hospitalisation ou durant les 48 premières heures associées à un des critères suivant selon Friedman et al [18] :

-Ayant reçu des thérapies intraveineuses à domicile ; des soins de plaies ou de nursing dans une structure associée aux soins ou à domicile et ce durant les 30 derniers jours ;

-Ayant consulté dans un hôpital, dans un centre d'hémodialyse ou ayant reçu une chimiothérapie intraveineuse durant les 30 derniers jours ;

-Ayant été hospitalisé dans une unité de soins intensifs pendant plus de 48 heures durant les 90 derniers jours ;

-Résidant dans un établissement de soins de longue durée ;

L'intérêt de ce sous-groupe réside dans la particularité de son profil bactériologique caractérisé par une prévalence élevée de bactéries multi-résistantes (BMR) et un profil différent de celui des infections nosocomiales [19].

Plus communément, on retrouvera la classique opposition entre infections communautaires et nosocomiales.

Les infections communautaires intra-abdominales (Community-Acquired intra-abdominal infection (CA-IAis)) sont classées ainsi lorsque les critères d'infection sont présents à l'hospitalisation ou durant les 48 premières heures la succédant, on parle alors de péritonite communautaire, tandis que les infections nosocomiales intra-abdominales (Hospital-acquired intra-abdominal infections (HA-IAis)) sont celles dont les critères d'infections sont absents à l'admission et réunis au moins 48 heures après l'hospitalisation, ces péritonites sont dites nosocomiales [20,21].

Le délai qui couvre cette définition s'étend jusqu'à 4 à 6 semaines selon les auteurs [2,22].

Ainsi le terme de péritonite nosocomiale couvre deux situations :

Celles survenant au décours d'une chirurgie réglée ou en urgence, septique ou propre : les péritonites postopératoires et qui représentent le sujet de notre travail.

Celles survenant au décours d'une hospitalisation pour pathologie médicale : les péritonites nosocomiales non postopératoires.

Tableau 18 : Classification de Hambourg des péritonites [15].

<i>Péritonite primitive</i>	Péritonite spontanée de l'enfant
	Péritonite spontanée de l'adulte (Pneumocoque, infection d'ascite, etc.)
	Péritonite au cours des dialyses Péritonéales
	Péritonite tuberculeuse
<i>Péritonite secondaire</i>	Perforation intrapéritonéale d'un viscère abdominal (suppuration aigüe)
	Perforation gastro-intestinale
	Nécrose de la paroi intestinale
	Pelvipéritonite
	Péritonite postopératoire
	Lâchage d'anastomose
	Lâchage de suture
	Lâchage de moignon
	Autres lâchages iatrogéniques
	Péritonite post traumatique
Péritonite après traumatisme fermé	
Péritonite après plaie pénétrante abdominale	
<i>Péritonite tertiaire</i>	Péritonite sans germes
	Péritonite fongique
	Péritonite avec germes à faible pouvoir pathogène

3. Les péritonites post-opératoires :

Comme il a été souligné plus haut, les péritonites post-opératoires sont définies comme étant des péritonites nosocomiales, secondaires ou tertiaires, survenant dans les suites d'une chirurgie réglée ou urgente, septique ou propre.

Elles peuvent être classées en différents groupes selon plusieurs critères, orientant ainsi vers une étiologie précise ou conditionnant le pronostic [23] (Tableau 19) .

Tableau 19 : Classification des péritonites post-opératoires [23]

Critère	Interprétation		Gravité
Délai d'apparition	Précoce < 48 heures	Souvent bruyante car d'emblée généralisée grâce à l'absence de cloisonnements péritonéaux	+++
	Secondaire	Péritonite localisée grâce aux cloisonnements péritonéaux	+++
	Tardive	Tableau souvent peu bruyant (typiquement un abcès du Douglas)	+
Nature du liquide péritonéal	Biliaire	Lâchage d'un moignon cystique, plaie de la voie biliaire. Très algique Dosage amylase+++ . Parfois associée à une	
	Pancréatique	pancréatite aiguë D'autant plus grave que la perforation est proche	+++
	Stercorale	du cæcum Dosage de la créatinine. Le plus souvent secondaire	+
	Urinaire	à une plaie urétérale	
Extension péritonéale	Généralisée	Tableau bruyant	
	Localisée	Tableau plus discret	+++
Germes	Polymicrobienne	Situation la plus fréquente	
	Candida	Souvent péritonite tertiaire	+++

B. Anatomie – Physiologie – Etiopathogénie :

1. Anatomie

Le péritoine est une membrane séreuse continue, lisse et translucide tapissant la cavité abdominale et entourant ses viscères. Il est formé d'une couche de cellules mésothéliales ayant pour assise du tissu conjonctif. Composé de deux feuillets ; le feuillet externe dit péritoine pariétal revêt la face profonde de la paroi abdomino-pelvienne tandis que le péritoine viscéral, feuillet interne, tapisse les viscères tels que l'estomac ou les intestins [24].

a) Anatomie Topographique :

Les replis péritonéaux divisent la cavité abdominale (Figure 3). Le mésocôlon transverse sépare les étages sus- et sous-mésocoliques ; la racine postérieure du mésentère sépare l'espace sous-mésocolique en deux espaces infra-coliques droit et gauche. Les parois abdominales latérales et les côlons ascendant et descendant forment, avec la réflexion du péritoine, les fascias de Toldt et délimitent les gouttières para-coliques droite et gauche. Ces replis guident les mouvements du liquide péritonéal au sein de l'espace péritonéal. L'arrière-cavité des épiploons, le cul-de-sac de Douglas et les espaces inter hépato-diaphragmatiques sont des reccessi où le liquide péritonéal peut se collecter.

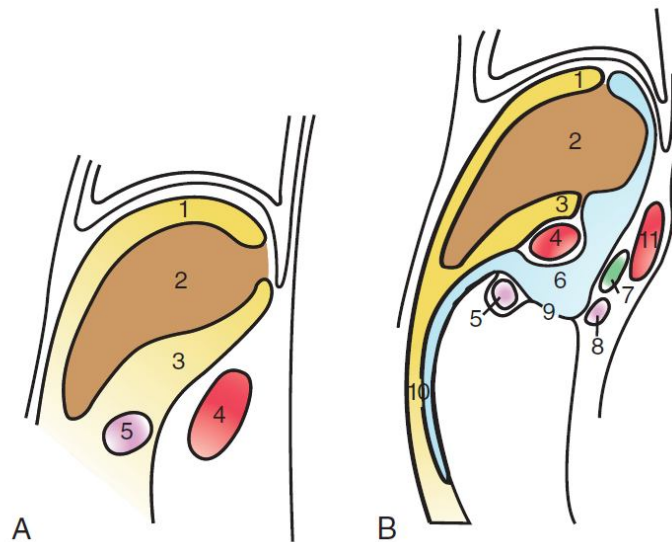


Figure 3: Coupe sagittale de la cavité péritonéale [25].

A, quadrant supérieur droit. 1, Espace sous-phrénique; 2, foie; 3, espace sous-hépatique; 4, Rein droit; 5, colon transverse ; B, quadrant supérieur gauche; 1, espace sous-phrénique; 2, lobe gauche du foie; 3, espace sous-hépatique; 4, estomac; 5, colon transverse; 6, sac inférieur; 7, pancréas; 8, duodénum; 9 mésocolon transverse; 10, omentum; 11, rein gauche.

2. Physiologie

a) Rappels histologiques :

Le mésothélium péritonéal est un épithélium polarisé constitué d'une simple couche de cellules polyédrales de 3 microns (μm) d'épaisseur (Figure 4) [26]. Ces cellules contiennent un réticulum endoplasmique abondant, un appareil de Golgi et de très nombreuses vésicules de morphologie variable, témoignant de transports actifs trans-membranaires [27]. Elles contiennent également des corps lamellaires, impliqués dans la production d'un surfactant qui agit comme lubrifiant de la cavité péritonéale et permet un glissement des surfaces mésothéliales l'une sur l'autre [28]. De nombreuses microvillosités de 3 μm sont développées à partir du pôle apical des cellules mésothéliales. La congruence avec les cellules voisines est assurée par des jonctions cellulaires serrées, des desmosomes et des tonofilaments.

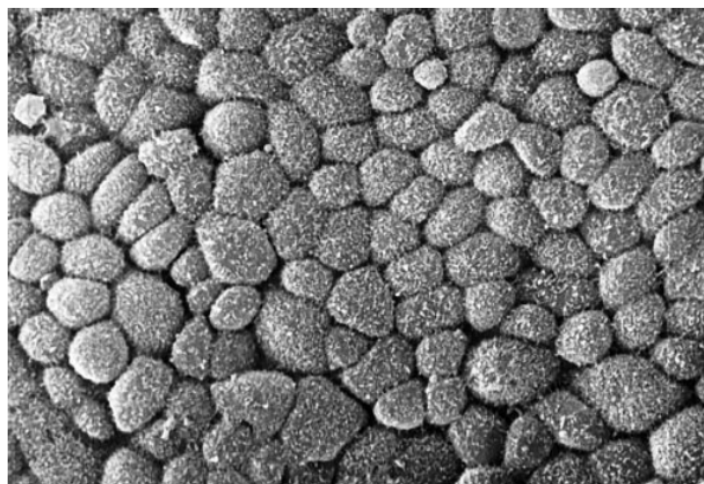


Figure 4 : Image au microscope électronique d'un mésothéliome viscéral murin [26].

b) *Production, Résorption et mouvements liquidiens intrapéritonéaux :*

La membrane péritonéale se comporte comme une membrane semi-perméable bidirectionnelle. De très anciennes études ont démontré que la cavité péritonéale contenait normalement moins de 100 ml d'un liquide séreux proche d'un ultrafiltrat issu de la circulation systémique [29]. Le flux à travers la membrane péritonéale a lieu selon les différences de pression hydrostatiques, oncotiques et osmotiques, à travers les pores inter-endothéliaux et à travers les cellules mésothéliales via des aquaporines. Le liquide péritonéal provient du liquide interstitiel via les capillaires sinusoides puis la capsule de Glisson. À l'état normal, le liquide péritonéal est donc relativement riche en protéides, y compris en albumine et en anticorps.

La résorption du liquide péritonéal s'effectue par les vaisseaux lymphatiques sous-diaphragmatiques et, dans une moindre mesure, par les vaisseaux lymphatiques drainant le mésothélium dans les autres régions. Dans les années 80' Flessner et al. ont constaté qu'en situation physiologique chez le rat, un tiers du liquide drainé dans la cavité péritonéale est ainsi réabsorbé par les lymphatiques diaphragmatiques et les deux tiers restant par le péritoine pariétal [30]. Les capacités de résorption du liquide péritonéal sont estimées à 600 ml par jour (figure 5) [31].

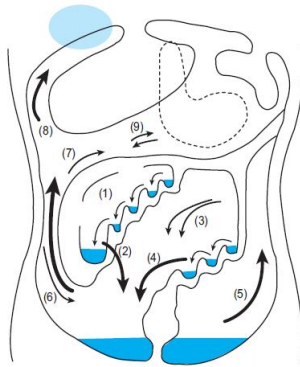


Figure 5 : Mouvements liquidiens dans la cavité péritonéale [31]

Le liquide péritonéal guidé par les replis mésentériques (1et2) et des mésos (3et4) se collecte dans les fosses iliaques (5). Le liquide remonte vers le diaphragme par la gouttière pariéto-colique droite (6). Il atteint l'arrière cavité des épiploons (9) par le hiatus de Winslow (7). Le liquide irrigue la région péri-hépatique à partir de l'espace sous-phrénique postérieur (8).

D'autres travaux anciens ont objectivé qu'une hyperpression intra-abdominale accélérât la clairance péritonéale et que la position verticale la ralentissait. Les mouvements du diaphragme participent à ces variations de pression et de clairance péritonéale. Les mouvements du diaphragme génèrent un flux céphalique du liquide péritonéal [32] assurant une propulsion constante de l'ultrafiltrat vers le péritoine diaphragmatique. La relaxation expiratoire du diaphragme induit une pression intra-abdominale négative qui favorise l'absorption par les stomates du liquide et des particules présents dans le péritoine. La pression sous phrénique diminue encore à la station debout, du fait de l'effet de la masse de la rate et du foie. La contraction inspiratoire diaphragmatique ferme ces pores et propulse la lymphe vers le médiastin. La mise au repos du diaphragme, par exemple lors d'une anesthésie générale, réduit la clairance péritonéale [33]. La pression intrapéritoineale sous-phrénique est négative debout en expiration, est de l'ordre de 8 cm d'eau en décubitus et atteint 30 cm d'eau debout dans les zones déclives. Elle peut atteindre 150 cm d'eau lors d'un effort à glotte fermée et en situation pathologique comme dans le syndrome du compartiment abdominal.

3. Etiopathogénie :

Sachant que les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à l'état de péritonite postopératoire sont mal connus. Les études portant sur ce sujet reposent sur des extrapolations des travaux effectués dans les péritonites communautaires, nosocomiales ainsi qu'expérimentales.

a) Mécanismes de défense péritonéaux :

La majorité des agressions auxquelles fait face la cavité péritonéale sont d'origine infectieuse. Les mécanismes de défense visant à réduire l'inoculum péritonéal peuvent être grossièrement scindés en deux axes (figure 7) :

Une défense mécanique associant absorption des bactéries par les lymphatiques et cloisonnement de l'infection induisant la constitution d'un abcès.

Une défense humorale et cellulaire se basant d'une part sur la destruction locale des bactéries par le complément et les cellules phagocytaires, et d'autre part sur la réponse inflammatoire à l'agression.

(1) La défense mécanique

Tsilibary et al. ont démontré au début des années 80' qu'en cas d'inflammation aiguë, la taille des stomates du péritoine diaphragmatique peut s'accroître jusqu'à un diamètre de 23 mm acceptant le passage de particules de la taille d'un globule rouge [34]. Les stomates diaphragmatiques contribuent à la clairance bactérienne rapide de la cavité péritonéale et à leur diffusion systémique rapide [35], confirmée par la présence de bactéries dans les lymphatiques médiastinaux . Toute situation qui conduit à l'obstruction des stomates, (amas plaquettaires péritonéaux, talcage péritonéal ou abrasion du péritoine diaphragmatique, etc.) provoque la réduction des bactériémies et une diminution de la mortalité [36]. À l'opposé, l'abolition de la contraction diaphragmatique, par exemple lors d'une

anesthésie générale ou d'une curarisation, réduit la clairance bactérienne péritonéale [33]. Par ailleurs, les capacités plastiques de l'épiploon sont utilisées pour lutter contre l'infection. La constitution rapide d'adhérences permet au tissu épiploïque de venir au contact du foyer infectieux et d'initier un cloisonnement qui participe à la survenue des abcès.

(2) La défense humorale et cellulaire

(a) Polynucléaire neutrophiles :

L'afflux de PNN dans le péritoine suit des voies de recrutement préférentiellement locales induites par les chimiokines. La cavité péritonéale ne contient normalement que $300 \text{ cellules} \cdot \text{mm}^{-3}$, principalement des macrophages, quelques lymphocytes et des cellules mésothéliales desquamées. Dans les heures qui suivent l'agression, un afflux de polynucléaires neutrophiles (PNN) (jusqu'à $3\ 000 \cdot \text{mm}^{-3}$) est observé, induit par les chimiokines telles que le leucotriène B4 (issu des macrophages, des mastocytes et des PNN), le C5a (par l'activation du complément) et le TNF- α (tumor necrosis factor alpha, produit par les macrophages et les mastocytes) [27,37].

(b) Macrophages :

Près de 45 % des cellules immunitaires de la cavité péritonéal sont des macrophages [38]. À la suite de l'agression et en réponse à une large variété de signaux d'autres cellules et de la matrice extracellulaire, les macrophages développent une activité phagocytaire, une explosion oxydative et une activité sécrétoire [39]. Les macrophages jouent un rôle important dans le recrutement des phagocytes en libérant des cytokines pro-inflammatoires. En retour, les cytokines sécrétées par les PNN modulent les fonctions des macrophages [40].

(c) Mastocytes :

Ces cellules sont surtout connues pour leur participation à la réponse inflammatoire par la libération d'histamine et des prostaglandines, mais elles contribuent activement à l'afflux de PNN par la sécrétion d'autres médiateurs tels que le TNF [41].

(d) Fibrine et activité pro-coagulante :

La présence d'exsudats fibrineux influence le pronostic de la péritonite. La thromboplastine tissulaire convertit la prothrombine en thrombine qui polymérise le fibrinogène présent dans la cavité péritonéale. En situation normale, la fibrine est immédiatement lysée par les enzymes fibrinolytiques présentes dans la cavité péritonéale, mais l'inflammation inactive ce système [42,43]. La fibrine qui se forme sous l'effet d'une lésion abdominale peut être soit lysée, soit transformée en adhérences fibreuses organisées [44] (Figure 6).

Ainsi la séquestration dans une matrice de fibrine de bactéries présentes dans la cavité péritonéale réduit leur dissémination [45] et favorise la survenue d'abcès [46].

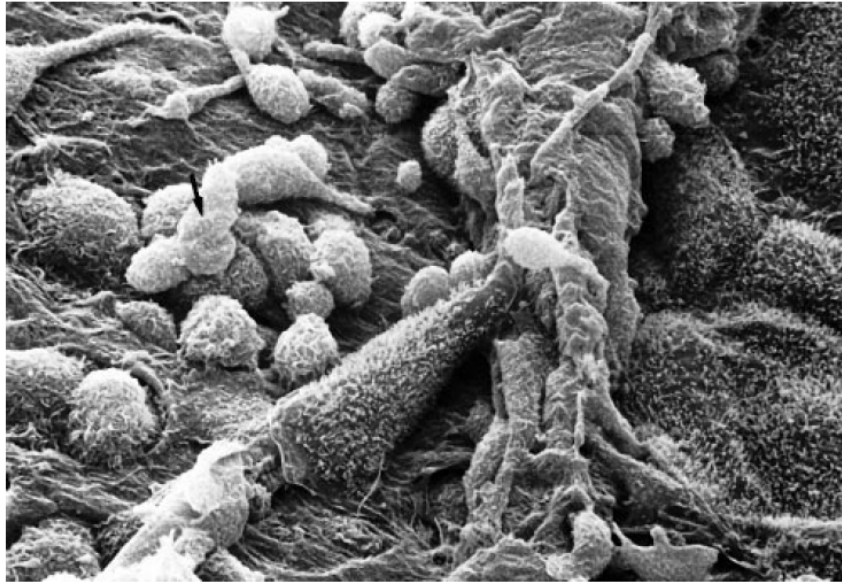


Figure 6 : Grossissement au microscope électronique (3000x) d'une zone aléatoire lors d'une péritonite chez le rat [26].

Notons l'agrégat de cellules inflammatoires (flèche noire)

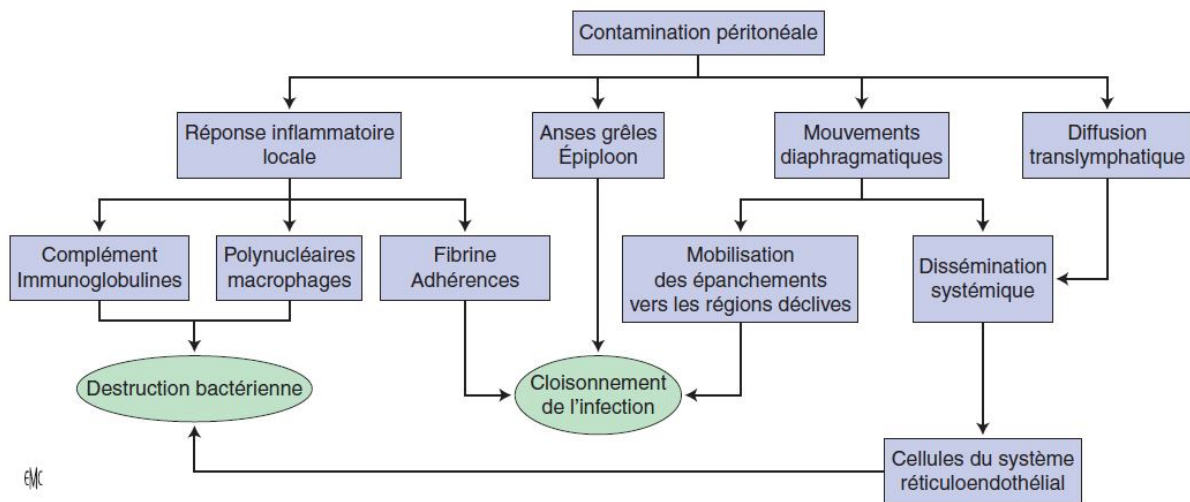


Figure 7 : Organigramme schématisant la réponse péritonéale à une contamination bactérienne [2]

b) Spécificités du patient en période post-opératoire :

La période post-opératoire représente une période de stress massif, secondaire à l'agression chirurgicale. Divers mécanismes s'ajoutent à ceux cités plus haut, témoignant ainsi de la gravité des péritonites post-opératoires ainsi que leur spécificité.

Différentes études se sont penchées sur l'immunosuppression consécutive à une chirurgie majeure. Hensler.T et al. a démontré que les mécanismes de défense physiologique étaient altérés suite à la chirurgie : la prolifération des lymphocytes-T est diminuée suite à la suppression précoce et complète de leurs effecteurs d'une part, et la diminution de la production de cytokines anti-inflammatoires tels que IL-10 [47]. Plus récemment, Binkowska et al. a levé le voile sur la surexpression de gènes pro-inflammatoires lors de traumatismes majeurs, comme la chirurgie, menant à une réponse inflammatoire démesurée, à laquelle fait suite l'immunosuppression [48].

Par ailleurs, l'abolition de la contraction diaphragmatique, par exemple lors d'une anesthésie générale ou d'une curarisation, réduit la clairance bactérienne péritonéale [33].

Ensuite, un certain nombre de composés tels que le sang, la bile ou les corps étrangers secondaires à une chirurgie, peuvent accroître le pouvoir pathogène des bactéries dans la cavité péritonéale. Ainsi, l'hémoglobine augmente la croissance et le pouvoir pathogène de E. coli et réduit la réponse des PNN [49]. L'injection de bile stérile dans la cavité péritonéale induit une péritonite. Les sels biliaires pourraient détruire les cellules mésothéliales, altérer les fonctions des PNN et activer les mastocytes [50]. Les effets inflammatoires (réponse cellulaire, production de TNF-a) d'une injection intrapéritonéale d'E. coli sont accrus en cas de présence de bile [51].

Tous les corps étrangers, y compris les biomatériaux laissés en place par les chirurgiens, favorisent la translocation bactérienne et l'infection. Ainsi, du matériel inerte fluorescent ingéré par des animaux est retrouvé au niveau des entérocytes, dans des macrophages situés au niveau de la lamina propria et au contact de biomatériaux placés dans leur péritoine [52]. La mise en place d'un drain en caoutchouc dans une cavité péritonéale contaminée induit une augmentation de la translocation bactérienne vers les ganglions mésentériques et le foie ainsi qu'une élévation des concentrations sériques de TNF- α et d'IL-6 [53]. Le matériel de suture peut faire le nid de l'infection mais même le silicone peut être reconnu comme un inducteur de la production d'IgG [54].

(1) Conséquences systémiques :

Comme il a été relevé plus haut, les stomates diaphragmatiques contribuent à la clairance bactérienne rapide de la cavité péritonéale et à sa diffusion systémique [35], confirmée par la présence de bactéries dans les lymphatiques médiastinaux. S'en suit le relargage systémique des cytokines et chimiokines sécrétées localement. A partir de ce point se développe une réaction systémique à l'infection initialement localisée, se manifestant par :

(a) Défaillances circulatoire et métabolique :

Elles résultent de l'altération des résistances vasculaires périphériques de l'incompétence myocardique et de leur conséquence sur la distribution périphérique en oxygène :

- La perte de contrôle des mécanismes de régulation du tonus vasculaire résulte d'un déséquilibre de la balance entre substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices [55]. Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle prépondérant parmi les facteurs impliqués dans la vasoplégie, l'hypoxie cellulaire, l'acidose métabolique et enfin le syndrome de défaillance multiviscérale [56]. Il a pour principale site de synthèse l'endothélium vasculaire, mais peut être aussi élaboré au niveau des mitochondries [57]. Différentes voies de stimulation mènent à l'expression du gène du monoxyde d'azote synthétase ; on retiendra dans notre contexte les cytokines pro-inflammatoires et les structures bactériennes tels que les lipopolysaccharides pariétaux [58].

- S'en suit une acidose métabolique souvent due à l'hyperlactatémie secondaire à l'hypoperfusion tissulaire en oxygène, induite par la vasoplégie [59] et ayant pour conséquences une réduction de la contractilité cardiaque, aggravant la défaillance circulatoire [60,61].

-

(b) Défaillance Rénale :

Elle aussi d'origine multifactorielle, elle témoigne d'une défaillance circulatoire pérennisée. Elle est due à une distribution hétérogène du flux sanguin rénal induite par le dysfonctionnement microcirculatoire secondaire à la maldistribution du flux sanguin rénal, provoquant probablement des lésions tubulaires, auxquelles se surajoutent l'hypoxie, l'hypoperfusion et le relargage de cytokines pro-inflammatoires et de produits bactériens pouvant amplifier l'inflammation et les lésions tubulaires [62].

(c) Défaillance Respiratoire :

Secondaire a différents mécanismes intriqués, elle peut être due d'une part à l'état post-opératoire du patient et de l'ensemble des conséquences qui en découlent, et d'autre part à la diffusion systémique des produits toxi-infectieux et des cytokines pro-inflammatoires et leur fixation au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, pouvant causer un syndrome de détresse respiratoire aigüe.

(i) Particularités post-opératoires de l'opéré de l'abdomen :

Deux grands déterminants expliquent la survenue de défaillance respiratoire chez le patient en période post-opératoire (Figure 8) :

- L'anesthésie :

D'une part, les produits d'anesthésie entraînent une diminution du tonus musculaire avec augmentation des forces rétractiles du parenchyme pulmonaire. Il en résulte une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) de plus de 20% [63]. Cette diminution est également responsable de l'apparition d'atélectasies dès que la CRF passe en dessous du volume de fermeture [64] avec pour conséquence une majoration du shunt physiologique et baisse du rapport ventilation/perfusion. Enfin, la baisse du tonus musculaire entraîne la fermeture des petites voies aériennes, ce qui majore encore le shunt dans certaines zones [64].

D'autre part, la sédation résiduelle peut être responsable d'une obstruction de la filière pharyngée [65] et augmenter ainsi le risque d'inhalation par relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage [66].

Par ailleurs, toute curarisation résiduelle expose à un risque de dépression respiratoire par perte de coordination des muscles intercostaux et parésie diaphragmatique, ainsi qu'à un risque prolongé d'inhalation par dysfonction de la filière laryngo-pharyngée [67].

- La chirurgie :

Le geste chirurgical en lui-même induit une altération de la fonction respiratoire, par différents mécanismes. Le premier d'entre eux est le traumatisme musculaire, par lésion chirurgicale du diaphragme ou des muscles intercostaux ou abdominaux. Ainsi, le type d'incision semble jouer un rôle important. Les incisions transverses entraînent moins de complications respiratoires que les incisions médianes [68]. La chirurgie par cœlioscopie entraîne une moindre altération de la fonction respiratoire que la laparotomie [69,70]. Le second mécanisme chirurgical à l'origine de l'altération de la fonction respiratoire est la douleur, qui contribue à restreindre la course diaphragmatique. Enfin, la stimulation péritonéale entraîne une inhibition de la commande phrénique, via des afférences viscérales situées au niveau du mésentère et de nombreux organes intra-abdominaux [71,72]. A ces titres, l'altération de la fonction diaphragmatique est d'autant plus marquée que la chirurgie est proche du diaphragme (chirurgie aortique, thoracique, sus-mésocolique).

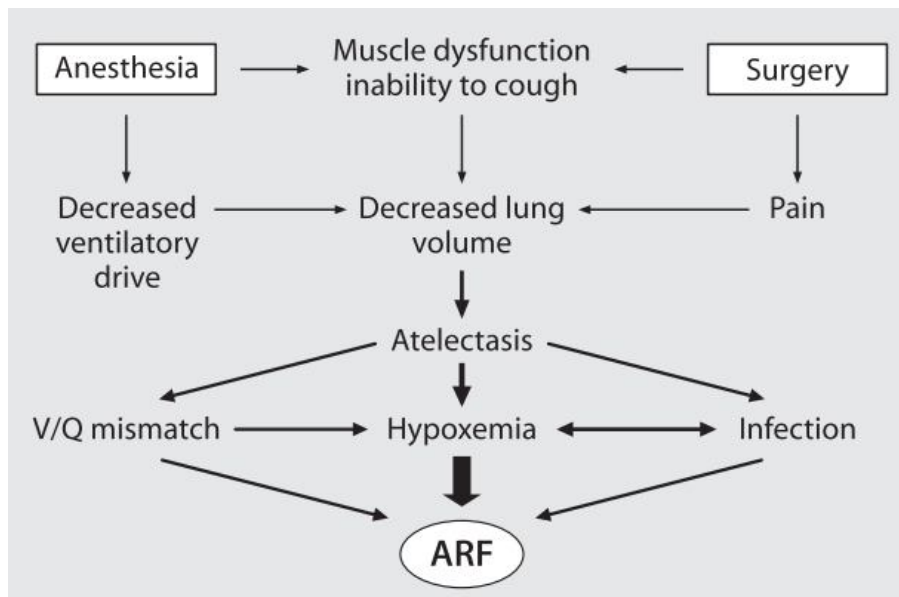


Figure 8 : Organigramme récapitulant la physiopathologie de la détresse respiratoire chez le patient opéré de l'abdomen [73].

(ARF : Acute respiratory failure / détresse respiratoire aiguë ; V/Q : Ventilation perfusion)

(ii) Le syndrome de détresse respiratoire aiguë :

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un œdème pulmonaire de perméabilité survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte (dans notre cas secondaire à la péritonite) de la membrane alvéolocapillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère. Sa définition est bien codifiée par les critères de Berlin (Tableau 20) [74].

Il se caractérise physiopathologiquement par la succession de trois phases : une phase exsudative secondaire au relargage systémique de cytokines pro-inflammatoires ; dont le mécanisme a été traité précédemment durant notre travail ; et à l'afflux de polynucléaire neutrophiles ;

suivie par une phase fibro-proliférative caractérisée par la production de collagène impactant la compliance pulmonaire qui se trouve profondément abaissée, à laquelle fait suite la phase résolutive avec récupération ad integrum de la fonction pulmonaire [75].

Tableau 20 : Les critères de Berlin du SDRA [74]

Début	Apparition aigüe des symptômes respiratoires dans la semaine qui suit une agression clinique reconnue comme facteur déclenchant du SDRA
Imagerie pulmonaire*	Opacités pulmonaire bilatérales, non complètement expliquées par un épanchement pulmonaire, une atélectasie ou des nodules pulmonaires
Origine de l'œdème pulmonaire	Détresse respiratoire non complètement expliquée par une défaillance cardiaque ou une augmentation de la volémie **
Hypoxémie	
Légère***	$200 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ avec PEEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Modérée****	$100 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ avec PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Sévère****	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ avec PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

Abréviations : CPAP, Continuous positive airway pressure (ventilation en pression positive continue) ; PEEP, positive end-expiratory pressure (Pression positive tele-expiratoire) ; PaO₂, Pression artérielle en oxygène ; FIO₂, Fraction inspirée en oxygène ;
 *Radiographie thoracique ou Tomodensitométrie
 ** une échographie cardiaque est requise pour éliminer ces pathologies si aucun facteur de risque de SDRA n'est identifié
 *** Sous ventilation invasive, non invasive, ou Ventilation spontanée + PEP
 **** Sous ventilation invasive exclusivement

C. Epidémiologie et facteurs de risque :

1. Incidence des PPO :

D'anciennes études menées sur les réinterventions chirurgicales font état d'une incidence des PPO rapportée dans 1.6 à 3.5 % des laparotomies, inférieure à l'incidence des réinterventions estimée entre 4 à 7 % des laparotomies [76–78]. Cela signifierait que les PPO ne représenteraient en moyenne que la moitié des causes de réinterventions chirurgicales.

Des études moins anciennes, menées par Montravers et al. [79,80] ont objectivé une incidence des PPO se situant entre 3.8 et 6.6 % des laparotomies.

Dans notre étude, l'incidence des PPO était superposable à celle des différentes études, avec un taux de 3.4 % (132 / 3785) des laparotomies (Tableau 21).

Rapportées majoritairement au décours d'une chirurgie abdominale, les PPO peuvent être aussi observées dans une moindre mesure, dans les suites opératoires d'une chirurgie urologique, vasculaire ou même gynécologique. C'est ainsi que dans notre série, 8.3% des PPO sont survenues au décours d'une chirurgie urologique, 2.2 % dans les suites d'une chirurgie gynécologique et 1.5% lors d'une chirurgie vasculaire.

Par ailleurs, le développement de la chirurgie bariatrique au cours de ces dernières années a conduit à la description d'un sous-groupe dont l'incidence des PPO est encore difficile à évaluer du fait du nombre limité d'études. Elle peut être estimée entre 1 et 5 % en fonction de la technique réalisée [80,81].

Tableau 21 : Comparatif de l'incidence des PPO de notre étude avec les données de la littérature

Auteurs (années)	Nombre de laparotomies	PPO N (%)
Hollender et al. (1982) [77]	5812	116 (2%)
Harbrecht et al. (1984) [78]	1633	57 (3.5%)
Bunt et al. (1985) [76]	2657	92 (3.5%)
Montravers et al. (2013) [80]	2765	183 (6.6%)
Rahabat (2017) [82]	2587	80 (3.1%)
Notre série	3785	132 (3.48%)

2. Facteurs de risque de survenue des PPO :

Différents facteurs de risque incriminés dans la survenue de péritonites postopératoires ont été proposés avant de faire l'objet de controverse. On retiendra dans la littérature l'opposition entre facteurs de risques liés au patient, et ceux liés à l'intervention.

a) Facteurs liés aux patients :

(1) Le sexe :

Il est prouvé actuellement que le sexe masculin représente un facteur de risque irréfutable dans la survenue des PPO. Différentes études de la littérature en font part en démontrant que le sexe masculin représente un facteur de risque dans la survenue de lâchage anastomotiques, et indirectement de PPO [83–86,86–90] corroborées par une récente méta-analyse de Hui Qu et al. portant sur 4185 patients, ayant retrouvé un sexe ratio de 1.65 avec une différence statistiquement significative ($p \leq 0.001$) (Figure 9) [91].

Cependant, une récente étude observationnelle Marocaine réalisée à l'institut national d'oncologie par Ouahmane et al. [92] de 2015 à 2017 a retrouvé un taux de désunion anastomotique de 16.6 % chez les hommes, contre 26.6 % chez les femmes, différence qui n'était pas statistiquement significative ($p=0,093$).

Dans notre étude, le sexe ratio était de 1.35 avec une prédominance du sexe masculin, en adéquation avec les données de la littérature.

Enfin, Il semblerait que les sujets masculins présentent un pelvis plus étroit contribuant aux difficultés techniques peropératoires, et expliquant partiellement le statut de facteur de risque dans la désunion anastomotique [93,94].

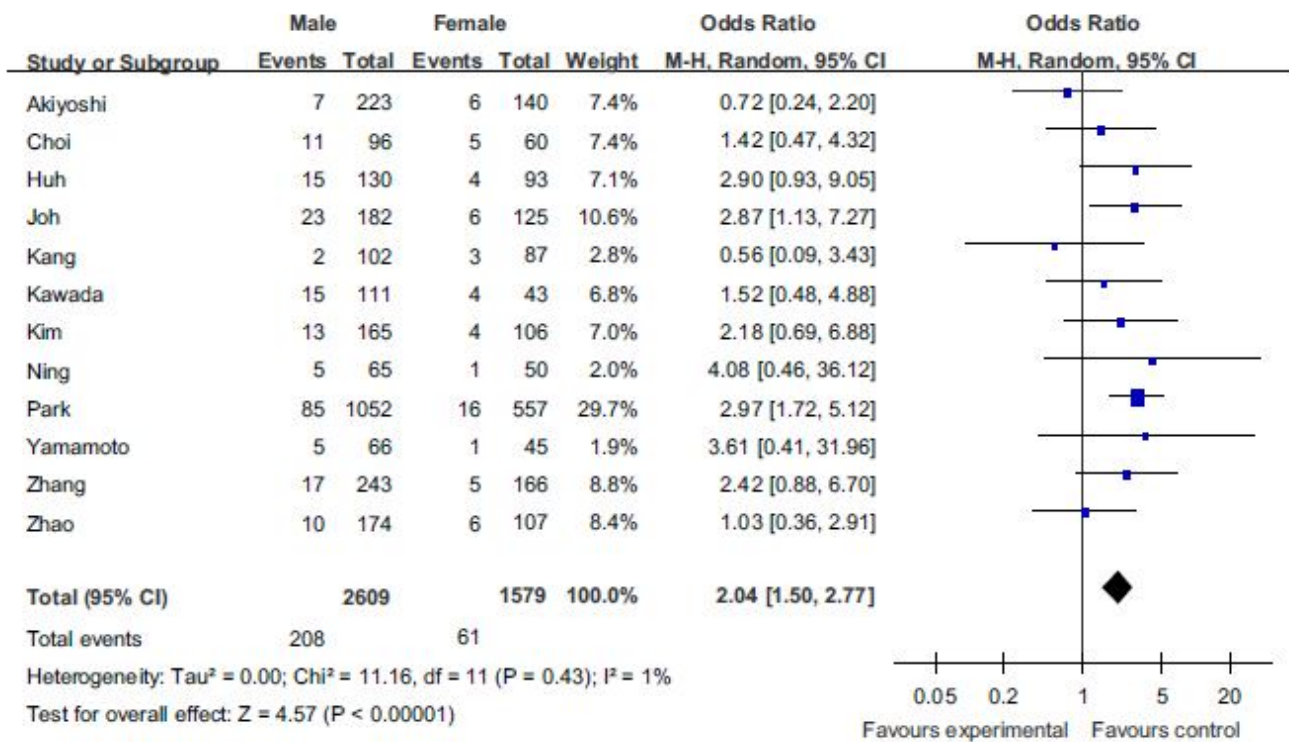


Figure 9 : Méta-analyse des différentes études objectivant le sexe masculin comme facteur de risque de désunion anastomotique dans le cadre des PPO

[91]

(2) L'index de masse corporelle :

L'index de masse corporelle (IMC) (poids / taille²) a été retenu à son tour dans maintes études comme facteur de risque de survenue d'une désunion anastomotique (DA) dans le cadre des PPO. Dans la méta-analyse de Hui Qu et al., un IMC ≥ 25 présentait une hausse statistiquement significative de survenue d'une DA. (OR 1.46, 95 % CI 1.00–2.14, P = 0.05).

(3) Score ASA :

Le score ASA est un indicateur de mortalité péri-opératoire globale utilisé par l'American Society of Anesthesiologists classant les patients en six catégories [95] :

1. Patient en bonne santé ;
2. Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction ;
3. Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité ;
4. Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, mettant en jeu le pronostic vital ;
5. Patient Moribond ;
6. Patient déclaré en état de mort cérébrale.

Quatre différentes études ont investigués quant à la relation entre la classe ASA et la survenue de DA [88,90,96,97]. Le taux DA était de 5.8 % chez les patients présentant un score $ASA \leq 2$, contre 9.3% chez les patients avec un score $ASA > 2$. Une classe $ASA > 2$ a été retenue comme facteur de risque de DA (OR 1.74, 95 % CI 1.04–2.93, P = 0.04).

(4) Chimiothérapie préopératoire :

Trois différentes cohortes ont étudié la relation entre la chimiothérapie préopératoire et la survenue de désunion anastomotique [86,90,98]. Les résultats trouvés suggèrent une association significative entre les deux (OR 1.67, 95% CI 1.10-2.55, P= 0.02).

(5) Habitudes toxiques :

Une seule et ancienne étude dans la littérature fait état du tabagisme et de l'alcoolisme comme facteurs de risques majeurs de lâchage d'anastomose dans la chirurgie colorectale avec des risques respectifs de 3.18 et 7.14 [99].

(6) Autres :

Compte tenu des deux méta-analyses réalisées d'une part par Hui Qu et al. [91] et d'autre part par Pommergaard et al. [84] et qui présentent des critères de sélections drastiques, éliminant plusieurs biais, notamment l'exclusion d'études à faible valeur scientifique ; les facteurs de risques qui ont été discrédités et qui ne sont plus à considérer comme associés à la désunion anastomotique ; facteur de risque majeur de survenue de PPO ; sont :

- L'âge >70 ans (OR 1.01, 95 % CI 0.66–1.53, P = 0.97)
- Antécédent de chirurgie abdominale (OR 0.92, 95 % CI 0.44–1.92, P = 0.82)
- Anémie (OR 1.27, 95 % CI 0.58–2.78, P = 0.54)
- Diabète (OR 1.61, 95 % CI 0.87–2.99, P = 0.33)
- Classification TNM (OR 1.17, 95 % CI 0.85–1.60, P = 0.45)
- Invasion Lymphatique (OR 0.82, 95 % CI 0.37–1.83, P = 0.63)
- Corticothérapie au long cours

b) Facteurs liés à l'intervention chirurgicale :

(1) Environnement septique :

Il semblerait que les interventions effectuées dans un contexte initial septique prédisposeraient à un sepsis intra-abdominal postopératoire. C'est ce qui ressort de l'étude de Krukowzki et al. [99] où il a été démontré que le sepsis intra-abdominal postopératoire était corrélé au degré de souillure peropératoire, qu'il s'agisse de chirurgie programmée ou urgente ($p < 0.001$).

(2) Site opératoire :

Ce qui ressort des différentes études de la littérature reste concordant et cohérent en ce qui concerne le site de prédilection de survenue des PPO. Plus d'une vingtaine d'auteurs s'accordent sur le risque de désunion anastomotique grim pant au niveau de la région recto-colique, en fonction de la bassesse du site d'anastomose. Une anastomose réalisée à moins de 5cm de la marge anale serait associée à un risque accru de désunion anastomotique, comparée à celle réalisée à plus de 5cm de la marge anale [84,91].

(3) Temps opératoire :

Plusieurs auteurs dont Kawada et al., Kim et al., Akiyoshi et al., Park et al., ont étudié la relation entre le temps opératoire et la survenue de lâchage anastomotique. Plusieurs durées ont été proposées, variant de 200 à 300 min. L'analyse du pool d'informations révèle que l'incidence des désunions anastomotique était significativement plus élevée lorsque le temps opératoire était plus long (OR 3.14, 95 % CI 1.71–5.77, $P = 0.0002$) [86,88,98,100,101].

(4) Transfusion et / ou saignement per-opératoire

Parmi les différents papiers évaluant les facteurs de risques de PPO, plusieurs ont étudié l'influence de la transfusion et/ou du saignement opératoire sur la survenue de péritonites postopératoires. Ainsi sur les 2013 patients inclus dans les différentes études, 194 ont présenté un saignement peropératoire et / ou une transfusion peropératoire > 100 ml, avec un taux de péritonite postopératoire de 19.1 % (OR 3.79, 95 % CI 2.48–5.49, P <0.001)) [91].

(5) Mise en place de drains

Kawada et al. ainsi que Akiyoshi et al. ont observé dans leurs cohortes respectives, que les PPO étaient observées chez 5.3% des patients ayant bénéficié de drains versus 9.2 % n'en ayant pas bénéficié. L'analyse de ces études ont démontré que l'absence de drains était associée de manière statistiquement significative à l'augmentation du taux de PPO (OR 0.43, 95 % CI 0.19–0.94, P = 0.04) [90,98].

D. Diagnostic positif :

Le diagnostic des péritonites postopératoires représente un véritable challenge tant il est difficile de le porter devant la non spécificité des signes rencontrés en période postopératoire.

Cependant, les éléments épidémiologiques, associés au contexte opératoire (le diagnostic de PPO devant être évoqué chez tout opéré présentant des suites opératoires anormales) et à certains signes cliniques peu spécifiques doivent conduire à la réalisation d'examens biologiques ; ne permettant de s'orienter en général vers le diagnostic qu'au stade de défaillances multiviscérales ; mais aussi d'imagerie dont la tomodensitométrie représente le cheval de bataille tant il est l'examen de référence dans l'évaluation diagnostic des péritonites postopératoires.

La précocité du diagnostic et donc de la reprise chirurgicale représente un élément pronostic majeur conditionnant la survie du patient, et repose sur l'adéquation de faisceaux d'arguments cliniques, biologique et radiologiques.

1. Critères cliniques :

Le pic d'incidence de la péritonite postopératoire se situe entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour postopératoire [102]. Hyman et al. a pu objectivé deux autres pics : un premier, qui reste faible mais néanmoins significatif, durant les 2 premiers jours faisant référence au lâchage anastomotique précoce surtout en chirurgie rectale, et un second plus tardif vers la deuxième semaine en faveur de la constitution d'abcès.

Dans notre série, le délai médian d'apparition de la symptomatologie était de 6 jours [5,9], superposable aux données de la littérature.

La fièvre, lorsqu'elle est isolée, ou associée à des signes abdominaux ou extra-abdominaux, représente le signe le plus fréquent, nullement le plus spécifique. En effet, dans différentes séries étudiant les péritonites postopératoires (tableau 22), la fièvre était quasi constante chez les patients avec des taux avoisinants les 80% [103–107].

Cependant, il est d'utilité d'évoquer d'autres étiologies de fièvre en période postopératoire, que peuvent représenter les atélectasies, les infections urinaires, les infections de paroi, la thrombose veineuse profonde ou la fièvre médicamenteuse [108].

Dans notre série, 78% des patients diagnostiqués de PPO présentaient une fièvre à leur admission en réanimation.

Les signes abdominaux sont difficiles à interpréter et à identifier chez un opéré récent de l'abdomen et ce en raison de l'iléus postopératoire constant et de la douleur qui en découle [109]. Sa persistance par contre, pouvant se compliquer de vomissements, doit alarmer [105].

D'autres signes ont une valeur évocatrice bien plus élevée de survenue d'une péritonite postopératoire et doivent en faire suspecter le diagnostic, c'est le cas de : l'éviscération, l'issue de pus ou de selles par les drains. [110].

Dans notre série de patients, les signes précoces et non spécifiques que représentent la douleur et la contracture abdominale étaient présents respectivement chez 15.9% et 9.1%, tandis que les signes plus spécifiques étaient moins fréquents : 4.5% pour les éviscérations, 5.3% pour l'issue de selles par les drains et 9.8% pour l'issue de pus par les drains.

Tableau 22 : Tableau comparatif des signes abdominaux de PPO entre différentes séries de la littérature et la notre

Signes cliniques	Guivarch [103]	Rahabat [82]	Levy [105]	Kermarec [81]	Ben Lamkadem [111]	Notre série
Fièvre	86 %	83%	83%	74%	74%	78%
Douleurs abdominales	79 %	81%	44%	78%	54%	15%
Contracture abdominale	45 %	81%	13%	37%	26%	9%
Issue de pus /de liquide digestif/ de selles	48 %	37%	33%	33%	35%	23%
Eviscération	-	-	-	-	-	4.5%
Diarrhée	26 %	-	41%	-	2%	-

Comme dirait Montravers [109], une complication intra-abdominale peut se révéler par des manifestations extra-abdominales, et la péritonite postopératoire en est l'archétype. C'est ce qu'ont révélé trois anciennes études, validant les différents défaillances d'organes comme des signes associés à la survenue d'une péritonite postopératoire [112–114].

Les différentes défaillances relevées, peuvent être hémodynamiques, respiratoires, neuropsychiques, rénales ou autres, pouvant évoquer à tort une complication médicale. L'ensemble de ces signes peuvent se regrouper dans un syndrome de défaillance multiviscérale, imposant d'évoquer en premier lieu une complication chirurgicale [115]. C'est ce qui ressort du consensus de 2015 de la SRLF et des recommandations internationales de 2017 de la gestion des infections intra-abdominales, lors desquels les experts ont conclu que la survenue de défaillances multiviscérales ou d'un état de choc d'origine méconnue dans les suites d'un opéré de l'abdomen, doivent hautement faire suspecter une péritonite postopératoire et représentent un critère de réintervention formel [9,10]. De même que la persistance de ces défaillances ou leur aggravation au cours de l'hospitalisation doit indiquer la réintervention [116].

Tableau 23 : Tableau comparatif des défaillances viscérales lors de PPO entre différentes séries de la littérature et la notre

Signes cliniques	Guivarch [103]	Levy [105]	Montravers [81]	Dupont [117]	Adil [118]	Notre série
Choc	46 %	-	-	-	-	-
Défaillance circulatoire	30%	16%	10%	53%	37%	39%
Défaillance respiratoire	57%	22%	92%	22%	48%	50%
Défaillance rénale	19%	20%	7%	33%	23%	17%
Défaillance hépatique	-	10%	-	-	43%	14%
Troubles Neuropsychiques	47%	9.5%	13%	-	10%	22%

2. Critères Biologiques :

Le rôle des biomarqueurs dans le diagnostic des péritonites postopératoires reste sujet de controverses dans les milieux d’experts, et les différentes études contradictoires ont conduit à l’exclusion de leur utilisation dans les recommandations les plus récentes [10,119].

Concernant l'hyperleucocytose, il s'agit d'un signe banal en période postopératoire. Un travail de Paugam-Burtz et al. a démontré que l'évolution de la leucocytose ne permettait pas de différencier les infections intra-abdominales persistantes de celles dont l'évolution est simple [120]. Dans notre série, seule l'hyperleucocytose à l'admission a été évaluée et elle était présente chez 30% des patients. Le taux de globules blancs moyens était de $13500.\text{mm}^{-3}$.

Le rôle de la CRP (Protéine-C réactive) dans le diagnostic des complications infectieuses postopératoires a été évalué en long et en large dans une récente méta-analyse de 2015 de Zengwen et al., lors de laquelle les résultats étaient contradictoire entre les différentes études incluses. 6 études parmi 33 ont démontré que le taux sérique de CRP augmentait à partir du premier jour postopératoire, atteignant un pic entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour avant de diminuer progressivement jusqu'au 5^{ème} jour, indiquant qu'il n'y avait aucune complication postopératoire. Quatre études parmi ces six indiquaient que la persistance d'un taux de $\text{CRP} > 100 \text{ mg.l}^{-1}$ après le 5^{ème} jour était synonyme de complication septique postopératoire. Sept autres études quant à elles, n'ont démontré aucun intérêt de la CRP dans le diagnostic d'évènements septiques postopératoires, ni la prédiction de leur pronostic [121]. Dans notre étude, seule la valeur initiale de CRP à l'admission a été incluse, et donc la cinétique de la CRP n'a pas été évaluée. La CRP moyenne à l'admission était de 230 ± 90 .

Enfin, la procalcitonine a fait l'objet de plusieurs études de la littérature. Novotny et al., a décrit la cinétique normale de la procalcitonine en période postopératoire d'une chirurgie septique non compliquée : la concentration sérique de procalcitonine augmentait de manière systématique après une chirurgie abdominale, puis diminuait de 50% entre le 2^{ème} et le 3^{ème} jour postopératoire

[122]. Quant à Mokart et al., il a évalué le seuil de significativité de la procalcitonine en période postopératoire, et a retenu « 1.1 ng.ml⁻¹ » le premier jour postopératoire comme un marqueur prédictif de survenue d'un sepsis après chirurgie abdominale. Il en est de même pour une étude récente datant de 2018, de Silvia et al. , qui a admis qu'une procalcitonine >1.0 ng.ml⁻¹ lors du premier ou deuxième jour postopératoire, ou >0.5 ng.ml⁻¹ durant le troisième jour opératoire était associée de manière statistiquement significative à une infection postopératoire, tandis qu'une valeur < 0.5ng.ml⁻¹ partir du 5^{ème} jour postopératoire éliminait de manière formelle la présence d'infection postopératoire [123]. Malheureusement, les auteurs des recommandations les plus récentes ont pointé du doigt le manque de rigueur méthodologique de ces études d'une part, et le manque de spécificité de l'élévation, et par conséquent, ont souligné le flou qui plane autour de la valeur prédictive de la procalcitonine d'un sepsis intra-abdominale postopératoire.

Néanmoins, il s'avère nécessaire de suivre l'évolution de certains marqueurs biologiques spécifiques aux grandes fonctions de l'organisme et qui sont : la créatinine pour la fonction rénale, le taux de plaquette pour la fonction hématologique, les transaminases (ASAT/ALAT) et la bilirubine pour la fonction hépatique ; qui se retrouvent perturbés à un stade évolutif de la péritonite postopératoire, celui des défaillances multiviscérales.

3. Imagerie :

Toutes les recommandations ; anciennes et récentes ; convergent pour souligner la place de la tomodensitométrie comme examen de référence dans l'évaluation diagnostique des PPO [8,21,119,124]. Chez le patient instable, la TDM abdominopelvienne ne doit pas retarder l'intervention ; tandis que chez le patient stable, elle est indiquée avec injection de produit de contraste [119]. Cependant, son interprétation en période postopératoire précoce reste difficile du fait de la présence physiologique de pneumopéritoine ou d'épanchement liquidien résiduel. Retenons enfin que lorsqu'un faisceau d'argument clinico-biologiques en faveur d'une péritonite postopératoires, sont confortés par les résultats de la TDM et de l'échographie, la cause de la PPO peut être identifiée dans 83% des cas, contre seulement 50% lorsque l'imagerie est demandée sans arguments sous-jacents [7,125]. Enfin, la TDM avec ingestion de produits hydrosolubles (ex. gastrografine) reste la technique préférée dans l'investigation des lâchages anastomotiques, mais présente des sensibilités et spécificités variables, ne devant pas retarder la reprise chirurgicale [126]. Il est fondamental de retenir qu'une imagerie normale n'élimine aucunement une péritonite postopératoire.

Comparativement, la TDM abdominale présente une valeur prédictive des PPO de 97.2% versus seulement 66.2% pour l'échographie abdominale [127]. Les résultats de notre série rejoignent ceux de la littérature puisque 95% des TDM abdominopelviennes réalisées étaient positives contre seulement 70% des échographies.

4. Microbiologie :

Le profil bactériologique des péritonites postopératoires diffère considérablement de celui des péritonites communautaires à différents niveaux :

Tandis que les péritonites communautaires présentent le plus souvent un prélèvement mono-microbien, celles postopératoires sont caractérisées par un prélèvement multi-microbien. Par ailleurs, ces dernières sont caractérisées par des résistances antibiotiques accrues, liées à leur caractère nosocomial mais aussi à une multitude de facteurs de risque que l'on développera. La connaissance des mécanismes d'émergence de résistance et du profil bactériologique des péritonites postopératoires nous permettra de mieux cerner l'antibiothérapie appropriée à ces affections complexes.

a) Techniques microbiologiques :

Les techniques conventionnelles de microbiologie sont utilisées en routine pour le diagnostic des PPO. Les prélèvements, doivent être réalisés si possible avant le démarrage du traitement anti-infectieux, cependant une antibiothérapie déjà en cours ne risque pas de négativer les prélèvements [109].

Si la reprise chirurgicale n'a pas encore été faite et qu'il subsiste un doute quant au diagnostic de PPO, le consensus d'expert préconise la réalisation d'aspiration à l'aiguille fine, écho ou scano guidée. Cependant, il est difficile de prédire le caractère septique d'une collection à l'imagerie et des faux-négatifs sont fréquents dans ce cas [119].

Quand les prélèvements péritonéaux sont réalisés en peropératoire, il est impératif de limiter tout contact avec l'air pour préserver la croissance des anaérobies. Plusieurs auteurs rapportent l'utilisation de conteneurs spécifiques pour le transport du prélèvement de type BD CultureSwab™ ou BD BBL™ Port-A-Cul™ transport system par soucis de préserver l'ensemble des germes incriminés dans la PPO [4,106].

Dans notre série, aucun renseignement quant au système de transport des prélèvements n'a été recueilli, mais il semblerait que dans notre pratique courante, peu d'importance soit prêtée à la qualité d'acheminement des prélèvements bactériologiques, puisque sur les 132 malades opérés, seuls 90 prélèvements ont été enregistrés au laboratoire de bactériologie, pour la plupart via des seringues vides, non adaptées à cette fonction.

L'examen direct des échantillons chirurgicaux après coloration de Gram recherche la présence de bactéries à Gram positif ou négatif et éventuellement des levures [119]. Bien que cet examen ne permette pas de prédire avec certitude les bactéries isolées en culture ni leur caractère pathogène, l'examen direct reste recommandé et rapide. L'identification microbienne et fongique et la détermination de la sensibilité aux agents anti-infectieux sont nécessaires [119]. La réalisation d'un profil de sensibilité des germes isolés du liquide péritonéal permet d'adapter le traitement anti-infectieux probabiliste.

Dans notre étude, les prélèvements ont bénéficié d'un examen direct après coloration de Gram, dont les résultats étaient disponibles dans les quelques heures suivant leur acheminement, et qui permettait de nuancer l'antibiothérapie probabiliste déjà entamée (à ne pas retarder) en fonction de la population de micro-organismes retrouvés

(par exemple les Cocci à Gram positif orientant vers la présence d'un staphylococcus aureus et motivant l'introduction d'un anti staphylococcique majeure en attente des résultats de la culture). Les résultats définitifs de la culture et les susceptibilités antibiotiques de chaque espèce nous ont permis d'adapter l'antibiothérapie empirique.

b) Profil bactériologique :

Le profil bactériologique des péritonites postopératoires reste particulier, et il est important de le différencier de celui des péritonites communautaires, afin de cibler les germes incriminés. Ainsi, après avoir comparé les germes responsables des péritonites communautaires et postopératoires, nous nous attarderons sur la description de l'écologie bactérienne des péritonites postopératoires en fonction des pays, avant de préciser les spécificités des patients bénéficiant de chirurgie bariatrique.

(1) Profil bactériologique des péritonites communautaires versus péritonites postopératoires :

Plusieurs sont les études de la littérature qui se sont intéressées à la comparaison du profil bactériologique des péritonites communautaires (PC) avec celui des péritonites postopératoires, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques d'acquisition de résistances.

Les plus anciennes études remontant au début des années 2000, présentent des résultats sensiblement similaires : Roehrborn et al. a réalisé une étude prospective s'étalant sur 6 ans de 1994 à 2000, et ayant pour objectif de statuer sur le profil bactériologique des PPO en comparant 68 prélèvements de péritonites communautaires versus 67 prélèvements de péritonites postopératoires [128].

111 bactéries ont été mise en évidence lors de PPO versus 118 dans les péritonites communautaires. Les constatations les plus flagrantes concernaient tant les Bacilles à Gram négatif que les Cocci à Gram positif : le nombre d'entérocoques isolés lors de PPO (23 isolats), dépassait de loin celui des péritonites communautaires (6 isolats), avec une relation statistiquement significative ($p=0.001$) ; la faible présence d'*Escherichia coli* dans les PPO (21 isolats) comparativement aux péritonites postopératoire (42 isolats) était statistiquement significative ($p<0.05$). Quant aux CGP, 21 streptocoques étaient isolés lors de PC versus 4 seulement lors de PPO ($P<0.005$).

Les résultats de Dupont et al. [129] rejoignent ceux de Roehborn, avec une comparaison entre les isolats bactériologiques de PC vs PPO, objectivant une diminution d'*Escherichia coli* (33% vs 24 %), une augmentation d'Entérocoques (11% vs 21%) et enfin une diminution de Streptocoques (11% vs 4%). L'auteur n'a cependant pas vérifié s'il existait une relation statistiquement significative entre ces résultats.

Des études relativement plus récentes, à meilleur impact scientifique, confirment globalement ces résultats. Montravers et al., dans une étude prospective observationnelle multicentrique de 6 mois, s'étalant de janvier à juillet 2005 et publiée en 2009, couvrant 25 établissements hospitaliers dont 11 centres universitaires, a permis d'établir un profil microbiologique Français des péritonites communautaires et nosocomiales. L'*E.coli* était plus rare lors de PPO (52% vs 72%) $p<0.001$, de même pour les *Streptococcus* (31% vs 51%) $p<0.001$, tandis que l'*Enterococcus faecalis* était statistiquement plus fréquent lors de PPO (33% vs 19%) $p<0.01$ [130].

Enfin Swenson et al, dans une étude prospective de 1996 à 2006 dans l'hôpital universitaire de Virginie aux Etats-Unis, a confirmé la tendance des autres études, cette fois-ci en objectivant les PPO comme facteur protecteur d'isolement d'E coli (OR 0.73, 95% CI 0.82-1.39), et de Streptococcus (OR 0.30, 95% CI 0.20-0.44), et comme facteur de risque d'isolement d'Enterococcus faecalis (OR 2.46, 95% CI 1.52-3.96) [131].

La réduction d'Escherichia coli dans ces deux études pourrait être attribuée à divers facteurs, dont l'impact de l'antibiothérapie entre la chirurgie initiale et la reprise chirurgicale, tandis que la réduction des streptocoques pourrait être expliquée par l'utilisation d'antibioprophylaxie lors de la chirurgie initiale (70 % des streptocoques restent sensibles à la céfazoline et la céfalotine).

Quant à l'émergence des Entérocoques lors de PPO, elle pouvait être prédite, vu les données de la littérature, dans lesquels les patients avec des scores de gravité élevés ou immunodéprimés, et ayant bénéficié d'une antibiothérapie empirique inadéquate, étaient à risque de développer une infection à Entérocoque [132–135].

(2) B. Profils bactériologiques des PPO et données de la littérature

Le caractère multi microbien des prélèvements de PPO est une donnée fondamentale. Il a été relevé dans deux études majeurs de Montravers, avec un pourcentage allant de 83 à 90% des profils bactériologiques de PPO [4,5]. D'autres études lorsqu'elles sont analysées, objectivent un nombre de bactéries supérieur au nombre de prélèvements réalisés, témoignant du caractère multi microbien des PPO, sans pour autant spécifier leur pourcentage explicitement.

C'est le cas de l'étude de Seguin et al., isolant 94 germes sur 34 prélèvements de péritonites postopératoires, laissant évoquer un taux moyen de 2.68 germes par prélèvement [136]. Une deuxième étude du même auteur a référencé un total de 244 bactéries chez 115 patients présentant une PPO, soit un ratio de 2.1 bactéries par prélèvement [137].

Dans notre étude, seuls 17 prélèvements parmi 90 sont revenus multi microbiens. Si l'on retranche les 21 prélèvements revenus négatifs, les prélèvements multi microbiens représentent uniquement 25% du total des PPO, chiffre qui est contradictoire avec celui de la littérature. Ce qui pourrait expliquer cette variation considérable, reste l'absence de techniques de prélèvements efficaces et de transport efficient d'une part, mais aussi le manque de réalisation systématique de prélèvement d'autre part. En effet, comme il a été évoqué plus haut, il semblerait que les techniques de prélèvements et leur transport ne correspondent pas au GOLD STANDART préconisé dans la littérature afin de réduire au minimum les faux négatifs d'une part (rappelons que 21 prélèvements étaient stériles dans notre série) et de protéger les bactéries anaérobies en les transportant dans des milieux anaérobies stricts d'autre part. Par ailleurs, le fait que seuls 90 prélèvements soient retrouvés, sur un pool de 132 patients porteurs de PPO, représente un biais non négligeable dans l'établissement du profil bactériologique des PPO dans notre formation.

Parmi les bactéries à Gram négatif (BGN), les entérobactéries restent les germes les plus fréquemment retrouvés dans les différentes études de la littérature. Ils représenteraient 75% à 95% des BGN [5,79,107,131].

Contrairement à ce que laisse penser une revue de la littérature datant de 2016 de Montravers et al., l'isolement d'*Escherichia coli* n'est pas réduit en faveur d'autres Entérobactéries [109], mais reste prioritaire, comme en témoignent les données du tableau 24. Cependant, on remarque l'émergence d'autres entérobactéries tel que *Morganella morganii* ou *Serratia*.

Dans notre étude, les Entérobactéries représentaient 81 % des BGN, dont 41 % d'*Escherichia coli*.

Les bacilles à Gram négatif non fermentant restent moins fréquents et sont représentés par le *Pseudomonas aeruginosa* (P.a), l'*Acinetobacter baumani* (A.b) et plus rarement le *Stenotrophomonas*. C'est ce qui ressort de notre étude, avec une prédominance du *Pseudomonas aeruginosa*, isolé 13 fois, tandis que l'*Acinetobacter baumani* n'a été retrouvé qu'au niveau de 2 prélèvements.

En ce qui concerne les Cocci à Gram positif, comme il a été relevé plus haut, les streptocoques très fréquents dans les péritonites communautaires, sont plus rares au décours de PPO. Nous n'en avons isolé qu'un seul dans notre série représentant 1% du total des bactéries isolées, tandis qu'ils sembleraient être plus nombreux dans les différentes études de la littérature, se situant entre 5 et 11 % [5,79,131].

Quant aux entérocoques, censés être plus fréquents lors de PPO [21,119,124,138,139], ils n'ont été isolés qu'à trois reprises dans notre série et l'ensemble des données de la littérature ne permettent pas d'expliquer ces résultats puisque l'entérocoque représente un germe très résistant dans la nature, ne nécessitant aucun milieu de transport spécifique.

Peu nombreux sont les staphylocoques aureus et à coagulase-négative, qui ont été isolé chez les différents auteurs, représentant des proportions allant de 3 à 16 % de l'ensemble des bactéries isolés lors de PPO [5,130], ce qui reste en adéquation avec les résultats de notre série (7%).

Enfin pour ce qui est des anaérobies incriminés dans les PPO, et compte tenu de leur difficulté de transport et de diagnostic, leur présence est considérée comme systématique [109]. Ils sont reportés dans 6 à 18% des PPO en fonction des séries [4,131,137,140]. Dans la nôtre, ils n'ont été isolés qu'à une seule reprise, et représentent seulement 1% du total des bactéries isolées ; ceci pouvant être expliqué par les conditions spécifiques de transport et d'acheminement comme il a été développé plus haut, rarement respectées dans notre contexte

Tableau 24 : Tableau comparatif du profil bactériologique des PPO dans la littérature

	Espèces	Montravers	Sotto	Montravers	Augustin	Rahabat	Notre série
		1996 [141]	2002 [142]	2009 [143]	2013 [80]	2017 [82]	2018
		N=205	N=31	N=278	N=269	N=80	N= 94
B G N	Escherichia Coli	53 (32%)	13 (41%)	65 (23%)	49 (18%)	31 (38.8%)	28 (30%)
	Proteus Spp.	11 (5%)	-	7 (3%)	5 (2%)	1 (1.3%)	1 (1%)
	Klebsiella spp.	14 (7%)	3 (10%)	13 (5%)	13 (5%)	17 (21.25%)	6 (6%)
	Enterobacter Spp	10 (5%)	-	23 (8%)	22 (8%)	4 (5%)	6(6%)
	Pseudomonas Spp.	21 (10%)	8 (25%)	16 (6%)	16 (6%)	9 (11.25%)	13 (14%)
	Bacteroides Spp.	13 (6%)	12 (39%)	30 (11%)	20 (7%)	0	1 (1%)
	Citrobacter Spp.	5 (2%)	-	-	5 (2%)	2 (2.6%)	1 (1%)
	Providencia Stuartii	-	-	-	-	1 (1.3%)	1(1%)
	Morganella Morganii	-	-	-	7 (3%)	3 (3.8%)	6 (6%)
	Acinetobacter Baumanii	2 (1%)	-	-	2 (1%)	1 (1.3%)	2 (2.1%)
C C P	Enterococcus spp.	38 (19%)	11(35%)	39(14%)	50 (19%)	2 (2.6%)	3 (3%)
	Staphylococcus spp.	24 (12%)	5 (16%)	14 (5%)	28 (10%)	7 (8.8%)	7 (8%)
	Streptococcus spp.	14 (7%)	4(13%)	29(10%)	30 (11%)	3 (3.8%)	1 (1%)

c) Facteurs de risque d'infection à bactéries multirésistantes (BMR) lors de péritonite post-opératoire :

Toute la gravité des péritonites postopératoires réside dans le caractère nosocomial de leur profil bactériologique, et donc des résistances aux antibiotiques qui en découlent.

Outre le caractère nosocomial de la péritonite, qui représente à lui seul un facteur de risque majeur d'infection à bactéries multirésistantes, l'identification d'autres facteurs de risques revêt un intérêt primordial afin de discerner les différents sous-groupes à risque accru de résistance, permettant d'adapter au mieux l'antibiothérapie empirique, améliorant ainsi le pronostic du malade en diminuant de manière significative la mortalité.

(1) Le caractère nosocomial de la PPO est un facteur de risque de bactéries multirésistantes :

- Une étude très récente datant de 2018 de Francesco et al. [144], sous forme d'une analyse secondaire de 2 études prospectives multicentriques, comparant les facteurs de risque d'isolement de bactéries multirésistantes lors d'infections intra-abdominales compliquées, a statué que les infections intra-abdominales compliquées associées aux soins (HA-cIAI) dont font partie les péritonites postopératoires, sont un facteur de risque d'isolement de BMR. En effet sur 276 isolats BMR, 140 (50.7%) appartenaient au groupe des HA-cIAI, contrairement aux isolats non BMR dont seulement 412 sur 1710 (24.1%) appartenaient au groupe des HA-cIAI (OR 2.38, 95% CI 1.14-2.45, $p < 0.001$).

- Un rapport datant du début des années 2000 du CDC d'Atlanta (Center for Disease Control) faisait état de la situation alarmante concernant l'accroissement des résistances lors d'infections associées aux soins (Health care associated infections) et notamment des infections abdominales, dont font partie les péritonites postopératoires [145].
- Notons que dans notre étude, 47% des isolats étaient des BMR, rejoignant ainsi les chiffres de Francesco et al. [144].

(2) Antibiothérapie durant les 3 derniers mois

- Séguin et al. [146], dans une étude prospective observationnelle réalisée entre 2003 et 2004, a pu démontrer que l'utilisation d'une antibiothérapie durant les trois derniers mois, uniquement si la durée séparant l'hospitalisation de la chirurgie initiale dépassait cinq jours, représentait un facteur de risque d'isolement de bactéries multi-résistantes lors de péritonites communautaires et postopératoires (OR 27.6, 95% CI 3.2-236.1 ; p=0.003).
- Le même auteur, en 2010 [137], s'est penché sur le sous-groupe des péritonites postopératoires cette fois-ci, en réalisant une étude observationnelle prospective, s'étalant sur 4 ans, de 2006 à 2009. Les résultats de l'étude confortent ceux de celle qui la précède : sur les 115 patients ayant présenté une PPO, 20 ont été porteurs de BMR, et parmi eux, 11 (55%) avaient bénéficié d'une antibiothérapie durant les trois derniers mois, contre seulement 18 des 95 patients restants (p<0.001).

- Cependant, Pascal et al. souhaitant à son tour en 2010 déterminer les différents facteurs de risque d'isolement de BMR lors de péritonites postopératoires, a retrouvé une association statistiquement significative entre l'usage d'antibiotiques durant les 3 mois précédents l'hospitalisation et l'isolement de BMR ($p= 0.02$). Sauf que cette dernière n'a pas été retenue après régression multinomiale.
- Franceso et al. dans sa même étude [144] valide l'utilisation d'une antibiothérapie dans les 7 jours précédents l'hospitalisation comme facteur de risque de survenue d'une PPO à BMR, confirmée après régression multinomiale (OR 2.08, 95% CI 1.56-2.9, $P<0.001$).
- Par ailleurs, Cardoso et al. dans une cohorte prospective d'un an, retient à son tour l'utilisation d'antibiotiques durant le mois précédent l'antibiothérapie comme facteur de risque de survenue d'infection à BMR dans les infections associées au soins, dont font partie les péritonites postopératoires. [147]
- Enfin, Montravers, référent en matière de prise en charge des péritonites postopératoires en milieu de réanimation, a contribué à l'élaboration de recommandations datant de 2015 et qui reprennent l'ensemble des études citées jusqu'à présent, pour émettre une recommandation de grade 1A concernant le statut de facteur de risque que représente l'usage d'antibiothérapie durant les 3 derniers mois, dans la survenue d'infection à BMR [119].
- Dans notre étude, 38 patients ayant présenté une péritonite à BMR (+) ont bénéficié d'une antibiothérapie durant les 3 derniers mois versus 5 seulement à BMR (-).

- La relation entre l'antibiothérapie durant les 3 derniers mois et le risque de BMR était statistiquement significative avec un $p < 0.001$, se superposant sur la majorité des études relevées précédemment et confirmée après régression logistique multinomiale (OR 21.3, 95% CI 0.9-114, $p < 0.001$).

Certaines considérations sont à retenir si l'on souhaite interpréter l'ensemble de ces résultats :

Tandis que le microbiote intestinal commensal fournit un important mécanisme de défense de l'hôte en empêchant la colonisation des microorganismes potentiellement pathogènes, le tractus intestinal est également un réservoir important de bactéries résistantes aux antibiotiques [148,149]. Les antibiotiques exercent une pression de sélection sur les bactéries intestinales, à travers deux mécanismes relevant du même processus. Tout d'abord, les antibiotiques détruisent les bactéries sensibles du microbiote intestinal commensal. Cette action favorise la colonisation du tube digestif par des bactéries résistantes à ces mêmes antibiotiques, ayant acquis cette même résistance par mutation ou par acquisition d'ADN exogène (plasmides). L'évènement qui reste le plus redouté par les cliniciens reste l'acquisition de bactéries multi-résistantes [150]. Ensuite, les antibiotiques favorisent la prolifération de BMR présentes dans le microbiote intestinale [132,133]. Enfin, la pression sélective des antibiotiques combinées à un contrôle inefficace des infections accélère la propagation de bactéries résistantes [151]. Ainsi, avec le peu de nouveaux antibiotiques développés, en particulier pour les Bactéries à Gram négatif, l'utilisation prudente des antibiotiques demeure essentielle pour retarder l'apparition de nouvelles résistances[152].

(3) Hospitalisation durant les 3 à 4 derniers mois

- Les mêmes auteurs ayant étudié l'antibiothérapie comme facteur de risque de BMR, ont évalué l'hospitalisation durant les 3 derniers mois. Il en ressort deux grands courants :

1- Cardoso et al. dans son étude prospective a retrouvé parmi les 123 patients ayant contracté une infection associée aux soins à BMR, 37 ayant comme antécédent une hospitalisation durant les 4 derniers mois ou plus (OR 2.0, 95% CI 1.2-3.4 p=0.008). Cependant cette étude englobe l'ensemble des infections nosocomiales à BMR, et ne se limite pas, contrairement aux autres études, aux péritonites postopératoires. Le sous-groupe des infections intra-abdominales nosocomiales dont font partie les PPO n'a pas été explicitement étudié, il nous est donc impossible d'extrapoler ces résultats.

2- Pascal et al. quant à lui n'a pas retrouvé de relation statistiquement significative en ce qui concerne l'hospitalisation durant les 3 derniers mois, cette fois-ci dans une étude rétrospective incluant 100 patients ayant présenté une péritonite postopératoire.

- Dans notre série de patients, 40 de ceux chez lesquels a été isolé une BMR avaient été hospitalisés durant les 3 derniers mois, contre seulement 12 de ceux qui n'en présentaient pas. Cette relation était statistiquement significative avec un $p < 0.001$, mais n'a pas été retenue comme facteur de risque indépendant de survenue d'infection à bactéries multirésistantes après régression logistique multinomiale.

(4) Paramètres liés à la chirurgie initiale

(a) Chirurgie urgente

- Augustin et al. dans sa revue prospective de 100 patients hospitalisés en unités de soins intensifs pour PPO, révèle l'association statistiquement significative entre le caractère urgent de la chirurgie initiale et la présence de BMR ($p=0.01$). Cependant, cette association n'a pas été retenue comme facteur de risque après régression multivariée [106].
- Dans notre étude, le caractère urgent n'a pas été associé de manière significative à la présence de BMR. Cela pourrait signifier que la mise en condition initiale des malades au services des urgences, leur prise en charge au bloc opératoire des urgences par des chirurgiens juniors le plus souvent, ne serait pas plus pourvoyeuse de BMR.

(b) Chirurgie Septique / Contamination peropératoire

- Seule deux études ont évalué l'association entre chirurgie septique (CDC surgical wound classification) classe III (contaminée) ou IV (infectée) et l'isolement de BMR. Lors de la première, l'association était initialement statistiquement significative ($p=0.016$) avant d'être éliminée par la régression multinomiale [106].
- La seconde et la plus récente des deux, a retenu le contrôle inadéquat de l'infection et / ou la souillure opératoire comme facteur de risque, confirmée par la régression multinomiale [144].

- Dans notre série de patients, seules 10 souillures opératoires ont été relevées, 7 lors d'infections à BMR (+) et 3 chez des BMR (-). Aucune relation significative n'a été objectivée ($p=0.7$).

(c) Intervalle entre l'hospitalisation et la chirurgie initiale

- Le même auteur Seguin et al. dans deux différentes études, l'une englobant les péritonites communautaires et postopératoires, et l'autre exclusivement dédiée aux péritonites postopératoires a démontré la relation entre la durée d'hospitalisation précédant la chirurgie initiale et le risque accru d'isolement de BMR. Dans l'une des deux études, la durée moyenne des BMR (+) était de 23 jours vs 7 jours chez des BMR (-) ($p<0.001$) [146,153].
- Dans notre étude, la durée moyenne séparant l'hospitalisation de la chirurgie initiale chez les BMR (+) était de 6.5 jours versus 3.5 jours chez les BMR (-) ($p<0.001$). Cependant, ce paramètre n'a pas été retenu après régression logistique multinomiale puisque la relation n'était plus statistiquement significative avec $p=0.056$ malgré un ODS ratio de 1,4. Le seuil de significativité étant très proche ($p<0.050$), il ne serait pas anodin de juger de la pertinence de ce paramètre dans la survenue d'infection à BMR, et de l'étudier à posteriori dans une étude observationnelle de meilleur impact scientifique.

(5) Antibiothérapie intervallaire à large spectre

- Dans une étude datant de 2010, Augustin et al. a prouvé qu'une antibiothérapie intervallaire à large spectre (définie comme tout antibiotique prescrit entre l'intervention initiale et la reprise chirurgicale) représentait un facteur de risque de survenue de péritonites postopératoires à bactéries multi-résistantes ($p < 0.001$) [106]. D'autres études bien plus anciennes avaient pointé du doigt ce concept d'antibiothérapie intervallaire : Roehrborn et al. en 2001 dans une étude observationnelle s'étalant de 1994 à 2000 et incluant 67 patients souffrant d'une péritonite postopératoire, a comparé les bactéries issues de la culture du liquide péritonéale chez des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie intervallaire versus ceux sans. 14 des 43 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie intervallaire présentaient des BMR tandis que seuls 2 des 24 autres en étaient porteurs ($p < 0.5$) [154]. Enfin, Montravers et al. dans le souci de prédire l'émergence de PPO à BMR, a étudié le profil bactériologique de 100 PPO lors d'une étude observationnelle étalée entre 1987 et 1992. Il a conclu que l'administration d'antibiothérapie à large spectre entre la chirurgie initiale et la reprise était associé de manière significative à une hausse de BMR [4].

(6) Facteurs de risque Cardio-Vasculaire :

- Seule une étude très récente de Francesco et al. datant de 2018 catégorise la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire chez les patients présentant une PPO comme facteur de risque d'isolement de BMR. Sur les 276 patients porteurs d'une PPO à BMR (+), 27.5% présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire, tandis que seuls 18.5% des 1710 patients BMR (-) en étaient porteurs ($p < 0.001$). Après régression logistique multivariée, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire a été définie comme facteur indépendant de survenue d'infection à BMR lors des PPO.
- Dans notre étude, la corrélation entre la présence de facteurs de risque cardiovasculaire et l'infection par des BMR était statistiquement significative ($p = 0.004$), mais elle n'a pas été retenue comme facteur indépendant de survenue d'infection à BMR.

(7) Gravité du patient

Parmi une pléthore d'études ayant recherché les facteurs de risques liés à la gravité du patient, associés à la survenue d'infection à BMR lors de PPO, ni le score SOFA élevé, ni le score APACHE II élevé, ni la sévérité de la pathologie sous-jacente, ni l'immunodépression n'ont été admis comme facteurs indépendants de risque de survenue de BMR lors de PPO [4,106,137,146].

Cependant, la plus récente de ces études, de Francesco et Al. a retrouvé une relation statistiquement significative entre la survenue d'un sepsis sévère, d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie, et la PPO à BMR.

Seule l'hyperleucocytose ou la leucopénie a été admise comme facteur indépendant de survenue de BMR lors de PPO [144].

Dans notre série, l'analyse initiale a retrouvé une relation significative entre un score SOFA élevé à l'admission et la survenue de BMR, sans pour autant en faire un facteur indépendant après régression multinomiale.

Certaines études ont fait part de la corrélation entre la virulence de certains germes et l'acquisition de résistances envers les antibiotiques, expliquant ainsi la gravité de l'état de certains patients infectés par des germes multi-résistants. Ainsi une très récente étude de Schroeder et al. a mis le jour sur l'intime relation Virulence-Resistance antibiotique [155]. Selon eux, la connexion entre les éléments génétiques sous-jacents conférant une résistance aux antibiotiques et l'augmentation de la virulence est intimement liée à la capacité des bactéries à communiquer. L'échange, le transfert, l'expression et la régulation de ces gènes sont encore plus facilités non seulement dans les cas où les deux éléments génétiques sont présents sur le même plasmide, mais aussi lorsque des bactéries apparaissent dans un état de biofilm. Une virulence accrue peut naturellement évoluer en réponse à / ou simultanément à une résistance accrue aux antibiotiques ; ainsi, en contrôlant la propagation de la résistance aux antibiotiques, nous pourrions concomitamment contrôler la propagation de la virulence.

(8) Nombres de Réinterventions :

Une récente étude prospective s'étalant de 1999 à 2007 et parue en 2015 de Montravers et al., portant sur les patients hospitalisés en unité de soins intensifs au CHU Bichat de Paris pour PPO, a objectivé que le nombre de réinterventions chirurgicales était associé de manière statistiquement significative à l'émergence de bactéries multi-résistantes. La proportion de BMR isolées a augmenté de 41 % lors de la chirurgie index à 49% lors de la première reprise (p=0.037), 54% lors de la deuxième reprise (P=0.037) et 76% lors de la troisième reprise (P=0.003 vs chirurgie index), en témoigne la figure 10 ci-dessous [156].

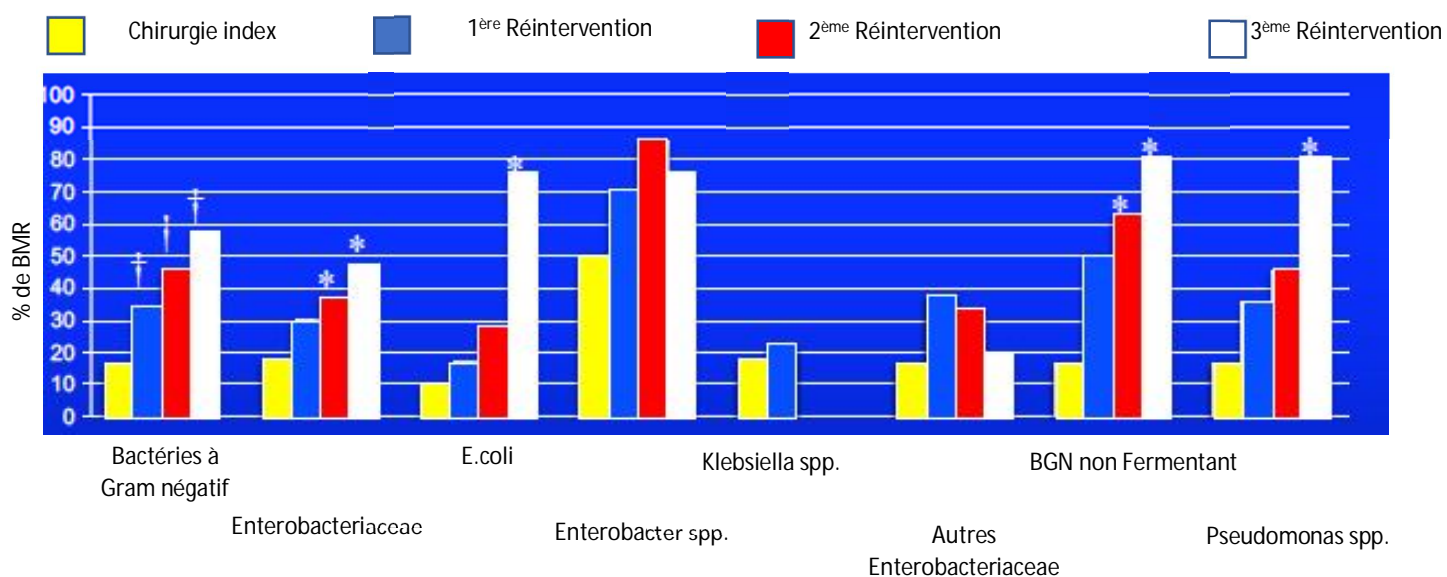


Figure 10 : Histogramme comparatif du pourcentage de BMR en fonction du nombre de réinterventions [156]

d) Mécanismes de résistance des bactéries :

Après avoir brièvement rappelé les différents facteurs de risque d'isolement de bactéries multi-résistantes lors de PPO, il est impératif de décrire succinctement les mécanismes d'acquisition de résistance, avant de pouvoir décrire et commenter notre profil de résistance bactériologique.

Le traitement des infections est de plus en plus compliqué compte tenu de la capacité des bactéries à développer une résistance aux antibiotiques. Ces dernières peuvent être intrinsèquement résistantes à une ou plusieurs molécules d'antibiotiques, ou peuvent l'acquérir par mutation *de novo* ou par l'assimilation de gènes de résistance à partir d'autres organismes. Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance aux antibiotiques permettrait d'élaborer des stratégies de lutte pour réduire la propagation des bactéries résistantes et leur évolution.

Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques peuvent être dus à [157]:

- L'inactivation ou la modification de l'antibiotique ;
- L'altération ou la protection du site cible de l'antibiotique, réduisant ainsi sa capacité de liaison ;
- La modification de voies métaboliques pour contourner l'effet antibiotique ;
- Et la réduction de l'accumulation intracellulaire d'antibiotiques par diminution de la perméabilité et / ou augmentation de l'activité efflux vis-à-vis de l'antibiotique.

Les bactéries peuvent développer une résistance aux antibiotiques par mutation de gènes existants (évolution verticale) [158] ou en acquérant de nouveaux gènes

provenant d'autres souches ou espèces (transfert horizontal de gènes) [159]. Bon nombre de gènes de résistance aux antibiotiques sont portés sur des éléments génétiques (plasmides, transposons ou phages) qui agissent comme des vecteurs transférant ces gènes à d'autres membres des mêmes espèces bactériennes, ainsi que des bactéries appartenant à un autre genre ou à une autre espèce [159].

e) *Evolution et dissémination de la résistance :*

L'un des principaux problèmes liés aux gènes de résistance aux antibiotiques est leur association avec des éléments génétiques mobiles (MGE) tels que les plasmides conjugatifs, les transposons, et des virus ou des gènes de mobilité [160–162]. Les MGE permettent à la résistance de se propager horizontalement et de disséminer parmi différentes espèces bactériennes. Bien que cette association semble improbable, elle semble se produire fréquemment et suit une série d'étapes évolutives alimentées par la sélection naturelle (sélection des antibiotiques).

La puissance accrue des techniques modernes de séquençage et d'analyse d'ADN nous permet de mieux comprendre le processus d'émergence de ces structures génétiques. La plupart des familles d'antibiotiques présentes dans la nature sont des composés produits par des champignons ou des bactéries ; les bactéries utilisent ces composés pour éliminer les microorganismes concurrents. Dans le cadre de cette course à l'armement, de nombreux micro-organismes codent pour des gènes dont les produits neutralisent les antibiotiques ; ces gènes peuvent avoir existé dans les chromosomes bactériens pendant des millions d'années et ils n'étaient probablement pas mobiles, comme en témoignent des découvertes récentes. L'utilisation massive des antibiotiques a probablement favorisé la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques,

entraînant l'émergence d'un grand nombre de bactéries codant pour des gènes de résistances. Par ailleurs, les gènes présentant des mutations conférant de nouvelles formes de résistance aux antibiotiques peuvent également augmenter en présence d'une pression antibiotique. En revanche, les chromosomes bactériens sont peuplés d'éléments transposables (séquences d'insertion appelées IS), qui sautent fréquemment et de manière aléatoire, comme démontré lors d'expériences in vitro [162].

La sélection antibiotique est responsable d'un grand nombre de bactéries porteuses de gènes de résistance ; la combinaison entre le grand nombre de gènes de résistance et la nature recombinante des chromosomes bactériens crée le scénario idéal. La sélection antibiotique influencera chaque événement génétique (recombinaison, excision, conjugaison, intégration) permettant la survie de bactéries exprimant la meilleure combinaison de résistances, le reste d'entre elles disparaîtront ou circuleront à des niveaux indétectables. Les MGE détectés par les méthodes actuelles d'analyse et de séquençage d'ADN, y compris l'analyse métagénomique, correspondent à la face visible de l'iceberg, car ils représentent les associations de gènes les plus abouties. Plus nous utiliserons d'antibiotiques, plus les MGE seront efficaces [163].

f) Profil de résistance des bactéries :

Les bactéries isolées lors de PPO présentent un spectre de résistance aux antibiotiques élargi par rapport aux bactéries des infections abdominales communautaires [130].

Il est important de connaître notre profil de résistance antibiotique et de le comparer à celui d'autres centres de références afin de s'assurer de l'adéquation de notre stratégie de prescription empirique d'une part, et de vérifier si les recommandations internationales actuelles, se basant sur l'écologie de pays occidentaux, est transposable dans notre contexte.

(1) Entérobactéries :

■ Résistance aux bêtalactamines :

La résistance aux bêtalactamines chez les entérobactéries est généralement conférée par des bêta-lactamases. Ces enzymes inactivent les bêtalactamines par hydrolyse. Les bêta-lactamases sont classées par deux systèmes : la classification moléculaire d'Ambler, et la classification fonctionnelle de Bush-Jacoby-Medeiros [164] :

- Le groupe 1 est composé de céphalosporinases appartenant à la classe moléculaire C. Elle comprend les AmpC bêta-lactamases, capables d'inactiver les Céphalotin, Céfazolin, Céfoxitin ainsi que les pénicillines. Certains hyperproducteurs d'Ampc sont résistants à l'aztreonam, aux céphalosporines de 3^{ème} génération incluant la céfotaxime, la céftazidime, la céftriaxone et même parfois l'ertapénème. Seul l'imipénème, le meropénème et le doripénème restent actifs contre les Ampc bêta-lactamases [165].

La céfépime par contre reste une céphalosporine de 4^{ème} génération insensible aux Ampc bêta-lactamases car elle est peu hydrolysée par cette dernière [166].

- Le groupe 2 représente le plus large groupe de bêta-lactamases, incluant les entérobactéries productrices de BLSE, les carbapénèmases et les OXA bêta-lactamases. Les BLSE sont capables d'hydrolyser les céphalosporines de 3^{ème} génération, les pénicillines et l'aztreonam [167,168]. Les OXA bêta-lactamases sont nommées ainsi en vue de leur capacité d'hydrolyser l'oxacilline. Certaines OXA confèrent des résistances vis-à-vis de la céfotaxime, céftazidime et aztreonam [165]. Enfin les OXA-23 et 48 représentent des carbapénèmases [169,170]. Alors que l'OXA-23 apparaît fréquemment lors d'infections à *Acinetobacter*, l'OXA 48 représente un problème de sante mondiale, spécialement dans les pays du pourtour méditerranéen [169]. Une étude de nos confrères de l'hôpital Cheikh Zayd en collaboration avec Girlich et al. a objectivé une prévalence de 12.8% de portage d'entérobactéries OXA-48 chez des patients hospitalisés, témoignant de la large dissémination du gène bla-OXA-48 dans notre population [171].
- Le groupe 3 composé de Métallo-bêta-lactamases diffère structurellement des autres groupes par la nécessité de présence de zinc pour les activer au site-actif. Contrairement aux autres bêta-lactamases, ils ne sont inactivés ni par l'acide clavulanique ni par le Tazobactam.

■ Résistance aux fluoroquinolones :

Toutes les enterobactéries sont naturellement sensibles aux fluoroquinolones. Plusieurs mutations sont requises pour produire des souches hautement résistantes aux fluoroquinolones [172,173]. La surexpression des pompes à efflux pourrait jouer un rôle dans la résistance anormalement haute de certaines souches.

■ Résistance aux aminosides :

La résistance aux aminosides peut exister via plusieurs mécanismes pouvant coabiter. Elle repose essentiellement sur des gènes codant pour des enzymes modifiant les aminosides (AMEs). D'autres mécanismes de résistances décrits sont la modification de la cible de l'antibiotique par mutation des protéines ribosomales [174]. Les AMES sont souvent présents sur des plasmides porteur de gènes codant pour d'autres mécanismes de résistance, notamment les BLSE [165]. Malheureusement, les différentes études de la littérature détaillant le profil de résistance des bactéries identifiées lors de PPO restent rares. Et encore plus rares sont celles de forte puissance et niveau de preuve. Seules deux études ressortent du lot, une de Montravers et al. datant de 2006 et comparant le profil de résistance antibiotique des germes isolés lors de PPO à celui des péritonites communautaires ; et une autre de Francesco et al., de cette année [130,144].

On remarque alors, comme en témoigne le tableau 26, que le pourcentage de résistance d'enterobactéries vis-à-vis des céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) a augmenté de 2006 à 2018 passant de 4-10% à 66 %. De même qu'on remarque l'émergence d'enterobactéries résistantes au carbapénèmes.

Cependant, notons que l'étude de Montravers et al. reste ancienne d'une part, et n'est représentative que de la flore bactérienne de 25 institutions médicales françaises, dont 11 CHU, tandis que celle de Francesco et al. [144], plus récente, comprend un plus grand nombre d'hôpitaux, dont 68 européens, et 68 autres internationaux, et donc plus représentative de la tendance internationale.

Notre série quand à elle, limitée aux patients du service de réanimation chirurgicale, présente des tendances plus ou moins proches de celle de Francesco, avec une résistance aux C3G de l'ensemble des enterobactéries avoisinant les 35 %. Dans le sous-groupe des *Escherichia coli*, le pourcentage des résistances aux différents antibiotiques reste supérieur à celui constaté par Montravers, pour l'ensemble des antibiotiques testés (Tableau 25), mais nettement inférieur à celui de Ben Lamkaddem et al. [111].

Tableau 25 : Tableau comparatif des résistances antibiotiques d'E.coli

Antibiotique	Montravers et al. 2009 [130] N = 224	Ben Lamkaddem 2013 [111] N=9 (%)	Rahabat 2017 [82] N= 31 (%)	Notre série 2018 N= 28 (%)
Amoxicilline	55%	88 %	68.72%	19 (73%)
Ticarcilline	52%	11%	66.67%	19 (73%)
Amoxicilline - Acide clavulanique	42%	88%	63.27%	16 (61%)
Piperacilline- Tazobactam	14%	66%	33.9%	7 (25%)
Ceftriaxone	-	66%	33.9%	7 (25%)
Ceftazidime	10 %	66%	32.2%	7 (25%)
Céfépime	4%	66%	30.5%	7 (25%)
Ertapénème	0 %	0%	13.56%	1 (4%)
Imipénème	0%	0%	13.56%	1 (4%)
Gentamicine	11%	22%	31.04%	5 (17%)
Amikacine	0%	0%	1.7%	0%
Ciprofloxacine	13 %	75%	46.56%	14 (50%)
Trimetoprime- Sulfametoazole	-	66 %	-	15 (58%)

Tableau 26 : Tableau comparatif des résistances antibiotiques de l'ensemble des entérobactéries

Antibiotique	Notre Série 2018 N = 67	Rahabat 2017 [82] N = 59	Montravers 2009 [130]	Labricciosa et al. 2017 [144]
Amoxicilline	57 (85 %)	69%	76 %	-
Ticarcilline	44 (66%)	67%	52 %	-
Amoxicilline - Acide clavulanique	47(70%)	63%	45%	-
Piperacilline- Tazobactam	20 (30 %)	34%	16 %	-
Ceftriaxone	26 (39%)	34%	-	33%
Ceftazidime	27 (40%)	32%	13 %	33%
Céfépime	23 (34%)	30%	4%	33%
Ertapénème	7 (10%)	14%	0%	15%
Imipénème	2 (3%)	14%	0%	8.4%
Gentamicine	24 (36%)	31%	9 %	-
Amikacine	3 (4.4%)	2 %	1%	-
Ciprofloxacine	27 (40%)	47%	9%	-
Trimetoprim- Sulfametoazole	35 (52%)	61 %	15 (58%)	-

(2) Bacilles à Gram négatif non fermentant :

Les bacilles à Gram négatif non fermentant (*P. aeruginosa* et *A. baumannii*) sont intrinsèquement résistants à plusieurs antibiotiques, et peuvent virtuellement acquérir n'importe quelle résistance. Une variété de mécanismes de résistance ont été identifiés chez *P. aeruginosa*, incluant des membranes imperméables, l'expression de pompes à efflux, la modification de la structure cible et la production d'enzymes permettant l'hydrolyse d'antibiotiques comme les AmpC bêta-lactamases [175].

Le *Pseudomonas aeruginosa* est intrinsèquement résistant à l'amoxicilline, aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, à la cefotaxime, la ceftriaxone et l'ertapénème. Les agents effectifs incluent la Ticarcilline, la piperacilline, la céftazidime, la céfepime, l'imipénème, le doripénème et enfin le meropénème. L'expression de « MexAB-OprM », qui est une pompe à efflux, lui confère une résistance à la Ticarcilline, l'aztreonam et le meropénème. Enfin, la réduction de la perméabilité membranaire quantitative ou qualitative de ses OprD porines, peut induire une résistance à l'imipénème [176].

De même pour l'*Acinetobacter baumannii* qui présente des mécanismes de résistances variés allant de la production de bêta-lactamases, en passant par l'expression de pompes à efflux, et enfin en modifiant ses structures tels que les Penicilin-binding-proteins [177].

Chez Montravers [130], le profil de résistance du *Pseudomonas aeruginosa* différait du notre, avec des sensibilités aux pénicillines, aux céphalosporines notamment de 3^{ème} génération et aux carbapénème supérieures à celles rencontrées dans notre série (Tableau 27).

Étonnamment, la sensibilité à la gentamicine chez le *Pseudomonas* de Montravers, était inférieure au notre, tandis qu'aucune résistance à l'amikacine n'a été relevé chez lui, alors qu'elle était présente dans notre série chez un patient.

Quant à l'*Acinetobacter baumannii*, les résistances retrouvées chez Ben Lamkaddem étaient superposables aux nôtres, avec un large spectre de résistance, hormis les carbapénèmes, pour lesquels un *Acinetobacter* de notre série était résistant, tandis qu'aucun de ceux isolés par Ben lamkaddem n'y était résistant.

Tableau 27 : Tableau comparatif du profil de résistance des BGN non fermentant lors de PPO dans la littérature

Résistance antibiotique	Notre série 2018		Montravers 2009 [130]	BEN Lamkaddem 2013 [111]	
	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> N= 13 (%)	<i>Acinetobacter Baumannii</i> N = 2 (%)	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas</i> N= 3	<i>Acinetobacter Baumannii</i> N=4
Ticarcilline	10 (77 %)	2 (100%)	19%	0%	100%
Ticarcilline - Acide clavulanique	10 (77%)	2 (100%)	?	0%	100%
Piperacilline-Tazobactam	5 (38 %)	2 (100%)	12%	0%	100%
Céftazidime	2 (15 %)	2 (100%)	13%	0%	100%
Céfépime	2 (15%)	2 (100%)	0%	-	100%
Imipénem	2 (15%)	1 (50%)	6%	0%	0%
Meropénème	2 (15%)	1 (50%)	-	-	-
Tygecycline	12 (83%)	2 (100%)	-	-	-
Gentamicine	1 (7.6%)	2 (100%)	47%	100%	100%
Amikacine	1 (7.6%)	2 (100%)	0%		0%
Ciprofloxacine	2 (15%)	2 (100%)	19%	33%	100%
Trimetoprime-Sulfametoazole	13 (100%)	2 (100%)	-	-	100%
Colistine	0	0 (0.0%)	-	0%	0%

(3) Cocci à Gram-positif :

(a) Les entérocoques :

Les entérocoques sont intrinsèquement résistants à certaines pénicillines, à toutes les céphalosporines, et plus rarement aux aminosides [178,179]. Cette résistance peut être expliquée par la faible affinité de leur Penicillin-Binding-Protein [180]. Enfin certains Entérocoques semblent être sensibles in vitro aux bêtalactamines, mais développent rapidement une tolérance à ces derniers, au bout de quelques expositions, en général 5 à 6 [181,182]. Par ailleurs, les entérocoques présentent des niveaux élevés de résistances aux aminosides, déconseillant leur prescription en monothérapie. Cette résistance intrinsèque pourrait être expliquée par l'incapacité de l'aminoside à pénétrer dans la cellule (là où ils inhibent la synthèse de protéines ribosomales) [180]. Enfin, l'acquisition de résistances de l'entérocoque vis-à-vis des glycopeptides a sérieusement affecté les habitudes thérapeutiques. Les entérocoques résistants aux glycopeptides (GRE) ont émergé et représentent une cause non négligeable d'infections nosocomiales [183].

L'EBIIA (Etude épidémiologique Bactério-clinique des Infections Intra-abdominales) de Montravers et al. [130], a rapporté l'augmentation de la prévalence d'Entérocoques lors de PPO comparativement aux infections intra-abdominales communautaires (33% lors de PPO vs 19% lors de PC ; $P < 0.05$). Il en est de même dans l'étude CIAOW, où les entérocoques présentaient une prévalence supérieure lors d'infections intra-abdominales nosocomiales, comparativement aux infections communautaires (22.3% vs 13.9%) [184].

La même étude de Montravers a objectivé une sensibilité à la vancomycine de 97% pour les *Enterococcus faecalis* et de 100% pour les *Enterococcus faecium*. Les sensibilités à la gentamicine étaient respectivement de 37 et 71% ; tandis que dans notre étude, parmi les 3 entérocoques isolés, 2 étaient résistants à tous les glycopeptides, témoignant de la présence de souches hautement mutées et résistantes.

(b) Les staphylocoques :

Les staphylocoques appartiennent à la famille des Cocci à Gram positif. Ils peuvent être classés en deux familles, celle du *Staphylococcus aureus*, et l'autre des staphylocoques à coagulase négative, et leur pathogénicité a très rarement été démontré dans les péritonites postopératoires, et serait plus fréquemment associée aux infections de parois [184].

Dans l'étude de Montravers et al. [130], l'ensemble des *Staphylococcus aureus* isolés lors des péritonites postopératoires était sensible à la méticilline, tandis que 100 % des staphylocoques à coagulase négative y étaient résistants. Ces derniers étaient résistants pour 16 % d'entre eux à la Teicoplanin, mais sensibles à 100% à la vancomycine. Le profil de l'étude de Ben Lamkaddem [111] reste superposable à celui de Montravers, avec l'isolement d'un unique *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, tandis que dans notre série 60% des *Staphylococcus aureus* et 50% des staphylocoques à coagulase négative, étaient méticilline résistants, évoquant une écologie bactérienne différente.

g) Rôle du Candida dans les PPO

Le rôle épidémiologique de *Candida* spp. lors des péritonites postopératoires n'a pas encore été défini de façon concluante [79]. Cependant, de récentes données suggèrent que certaines sous-populations spécifiques sont à risque plus élevé d'atteinte fongique (PPO dans les suites d'une chirurgie bariatrique). Dans une étude récente, Zappella et al. [185] a rapporté un taux de d'isolement de *Candida* de 41% dans les suites d'une chirurgie bariatrique. Dans une autre étude observationnelle, Montravers et al. a démontré que l'isolement de *Candida* spp. représentait un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients présentant une péritonite postopératoire (OR 3.0 ; IC à 95% 1.3-6.7, p <0,001) (Tableau 29). Les mêmes résultats sont ressortis de l'étude de Riché et al., confirmant l'isolement de levures comme facteur de risque indépendant de mortalité lors de survenue de péritonites postopératoires (Figure 11) [186].

Les preuves cliniques soutenant l'utilisation d'antifongiques pour les patients suspects de PPO à candida restent limitées. La plupart des études sont petites, non contrôlées, monocentriques ou réalisées dans des cohortes spécifiques de patients. Les recommandations de l'AGORA [163], datant de 2016, suggèrent d'envisager un traitement antifongique empirique chez les patients avec des signes cliniques d'infection intra-abdominale et des facteurs de risque significatifs pour la candidose, que sont la chirurgie abdominale récente, des fuites anastomotiques, ou une pancréatite nécrosante, ne s'améliorant pas sous traitement antibactérien. Quant aux recommandations françaises, qui en sont contemporaines, elles conseillent l'introduction de traitement antifongique lors de PPO, devant la présence d'au moins trois parmi les 4 critères suivants : défaillance hémodynamique, sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie pendant plus de 48 heures [119].

Tableau 28 : Tableau comparatif des souches de candida isolées lors de prélèvements péritonéaux dans différentes études de la littérature

	Dupont 2003 [117]	Montravers 2011 [187]	Baseti [188]	Lagunes [189]	Rahabat 2017 [82]	Notre série 2018
	N=85	N=93	N=481	N=258	N=1	N=1
C.albicans	73%	58%	64%	62%	100%	-
C.glabrata	18%	20%	16%	21%	-	-
C.parapsilosis	3%	3%	5%	4%	-	-
C.tropicalis	1%	3%	7%	8%	-	-
C.krusei	-	8%	2%	4%	-	-
Autres levures	5%	7%	2%	22%	-	100%
Infection fongique pure	4%	43%	-	-	-	-

Plusieurs méta-analyses, évaluant la prophylaxie antifongique chez les patients à risque élevé en chirurgie ont donné des résultats contradictoires [190–193].

Une étude récente, randomisée, à double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué une approche antifongique préventive avec une échinocandine chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs dans les suites d'une chirurgie abdominale [194]. L'étude n'a pas été en mesure de fournir des preuves démontrant que l'administration d'échinocandine était efficace dans la prévention de PPO à candida.

Tableau 29 : Tableau comparatif de la mortalité au décours de PPO lors d'isolement de levures chez Montravers [187]

	Groupe levures N=58	Contrôles N=106	P
<i>N= 164 PPO</i>			
Durée séjour réanimation (j+/-écart type)	26+/- 25	18+/-18	0.007
Durée de ventilation (j)	18+/-17	13+/-16	0.001
Reprise chirurgicale (n, %)	26(45%)	31(29%)	0.04
Mortalité en réanimation	28(48%)	30(28%)	0.01
Mortalité attribuable	23 (82)	18 (60)	0.04

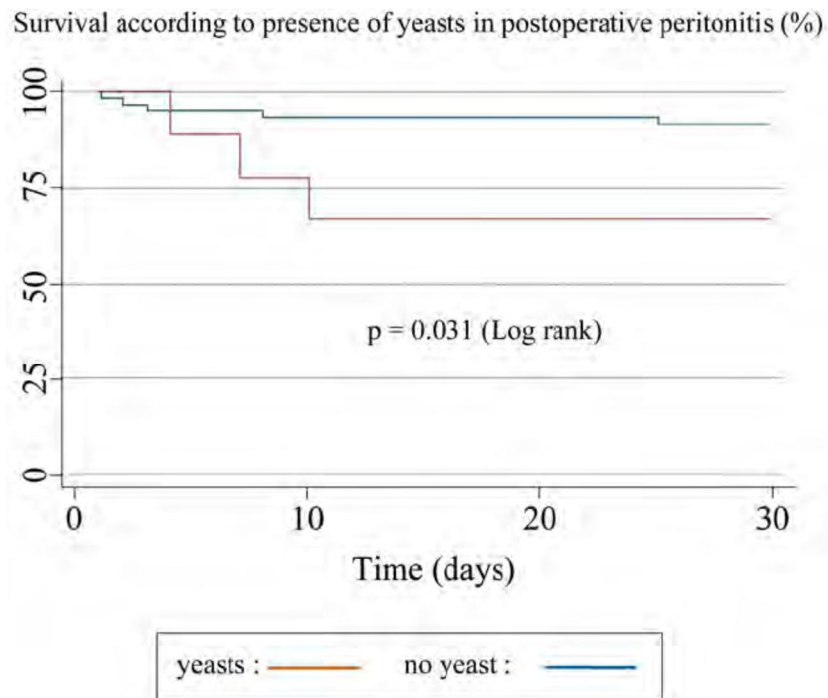


Figure 11 : Effet de l'isolement de levures sur la survie dans 68 PPO [186]

E. Prise en charge des PPO :

La prise en charge adéquate des péritonites postopératoires repose sur une double approche anti-infectieuse : chirurgicale et antibiotique.

1. Prise en charge chirurgicale :

Les décisions thérapeutiques chirurgicales sont nombreuses et difficiles à prendre. Bien que le contrôle de la source infectieuse soit un point capital dans la prise en charge de ces patients, il n'existe jusqu'à présent aucun consensus ou recommandation formalisée sur les procédures chirurgicales à appliquer. L'antibiothérapie ne peut en aucun cas se substituer à une évaluation chirurgicale des lésions et au contrôle de la source infectieuse [21,124,195], puisqu'il a été démontré que la mortalité des PPO était de 100% en l'absence de prise en charge chirurgicale (Figure 12).

Il n'existe pas de recommandation pour la prise en charge chirurgicale des patients en état hémodynamique instable ou en défaillance multiviscérale, et ce point a été peu abordé dans la littérature. Les conditions techniques ne sont pas toujours réunies pour permettre une intervention par voie laparoscopique (distension abdominale, troubles de l'hémostase, insuffisance respiratoire aiguë, instabilité hémodynamique) [196].

Pour les abcès postopératoires, les recommandations françaises récentes soulignent l'importance de la discussion collégiale et multidisciplinaire du bénéfice–risque du drainage radiologique par rapport à la reprise chirurgicale [119]. La ponction diagnostique première à l'aiguille fine sous contrôle radiologique permet une analyse microbiologique des collections intra-abdominales et en cas de doute conduit au diagnostic.

Les principes chirurgicaux sont établis selon les règles de la chirurgie septique. Une procédure rapide de damage control est préconisée par certains auteurs avec une reconnaissance de la cause de la péritonite, le drainage des collections et un contrôle de l'origine du sepsis [196]. Le geste chirurgical conduisant au diagnostic et au traitement de la PPO n'est pas toujours suffisant pour ce contrôle infectieux, et des reprises chirurgicales supplémentaires sont parfois nécessaires. Les réinterventions chirurgicales systématiques ne sont plus recommandées [9].

Van Ruler et al. a comparé l'efficacité et la tolérance des reprises programmées, ou à la demande chez des patients, avec une infection intra-abdominale persistante [197]. La décision multidisciplinaire de reprise chirurgicale dans le groupe à la demande reposait sur une aggravation du score de MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) de plus de 4 points, une absence d'amélioration du score dans les 48 heures suivant la chirurgie initiale, ou la mise en évidence d'une collection non accessible à un drainage par voie percutanée. Dans le groupe des reprises programmées, les patients étaient réopérés toutes les 36 à 48 heures après la chirurgie initiale pour une inspection et un lavage de la cavité péritonéale jusqu'à obtention d'un aspect macroscopiquement propre. Aucune différence n'a été constatée en termes de mortalité ou de morbidité. Cependant, les patients du groupe à la demande avaient des durées de séjour en réanimation et à l'hôpital plus courtes que celles des patients du groupe programmé.

La réalisation d'anastomoses en contexte septique chez des patients à l'hémodynamique instable est un sujet de débat. Plusieurs travaux récents montrent des résultats satisfaisants lorsque la réalisation des anastomoses digestives est différée après résection de la zone pathologique [196].

L'extrémité digestive peut être abouchée à la paroi sous forme de stomie ou fermée dans l'abdomen, imposant alors un rétablissement de continuité digestive au bout de quelques jours après stabilisation et contrôle de la source infectieuse. La réalisation d'une laparotomie (abdomen ouvert) utilisée dans les années 1970–1980 pour les infections les plus sévères a été progressivement très largement abandonnée du fait de complications, dont la survenue de fistules digestives. Plusieurs systèmes de fermeture provisoire ont été depuis développés, qui ont montré leur efficacité et une bonne tolérance, c'est le concept de l'Open Abdomen [10,196]. Ces systèmes pourraient permettre un meilleur contrôle du syndrome du compartiment abdominal et autoriseraient des anastomoses digestives différées.

Au total, le contrôle chirurgical de l'infection est l'élément clé de la prise en charge. Les techniques modernes privilégient une reprise précoce (dans les 24 premières heures considérée comme un facteur pronostique de mortalité [127]), avec des gestes simples, sécurisés et efficaces, quitte à justifier des interventions complémentaires. La prise en charge reste personnalisée et fonction du contexte clinique postopératoire, c'est ainsi que Montravers et al. a proposé un arbre décisionnel pour la reprise chirurgicale en cas de suspicion de péritonite postopératoire (figure 13), concordant avec les recommandations de reprises chirurgicales dont il' est l'auteur [9] :

- À partir du quatrième ou cinquième jour après l'intervention initiale, il faut probablement discuter une reprise chirurgicale si aucune amélioration clinique ou biologique n'est observée ;
- L'apparition en postopératoire de chirurgie abdominale de signes de gravité sans autre cause évidente doit faire discuter une réintervention : état de choc sévère, éviscération, ou extériorisation de liquide purulent ou fécaloïde par la cicatrice de laparotomie ou par les drains ;

- Pour les abcès postopératoires, il faut discuter de façon collégiale du bénéfice–risque du drainage radiologique par rapport à la reprise chirurgicale et probablement proposer la ponction diagnostique première à l'aiguille fine sous contrôle radiologique pour analyse microbiologique des collections intra-abdominales et en cas de doute diagnostique.

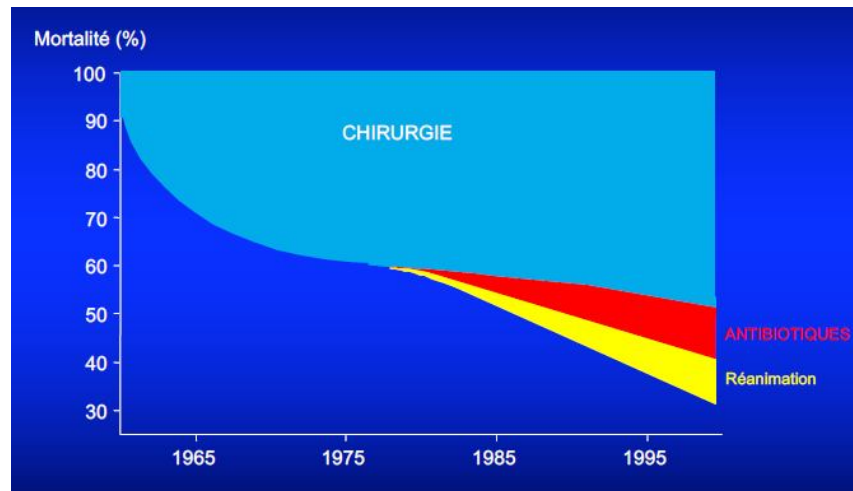


Figure 12 : Taux de mortalité des péritonites avec ou sans reprise chirurgicale [279]

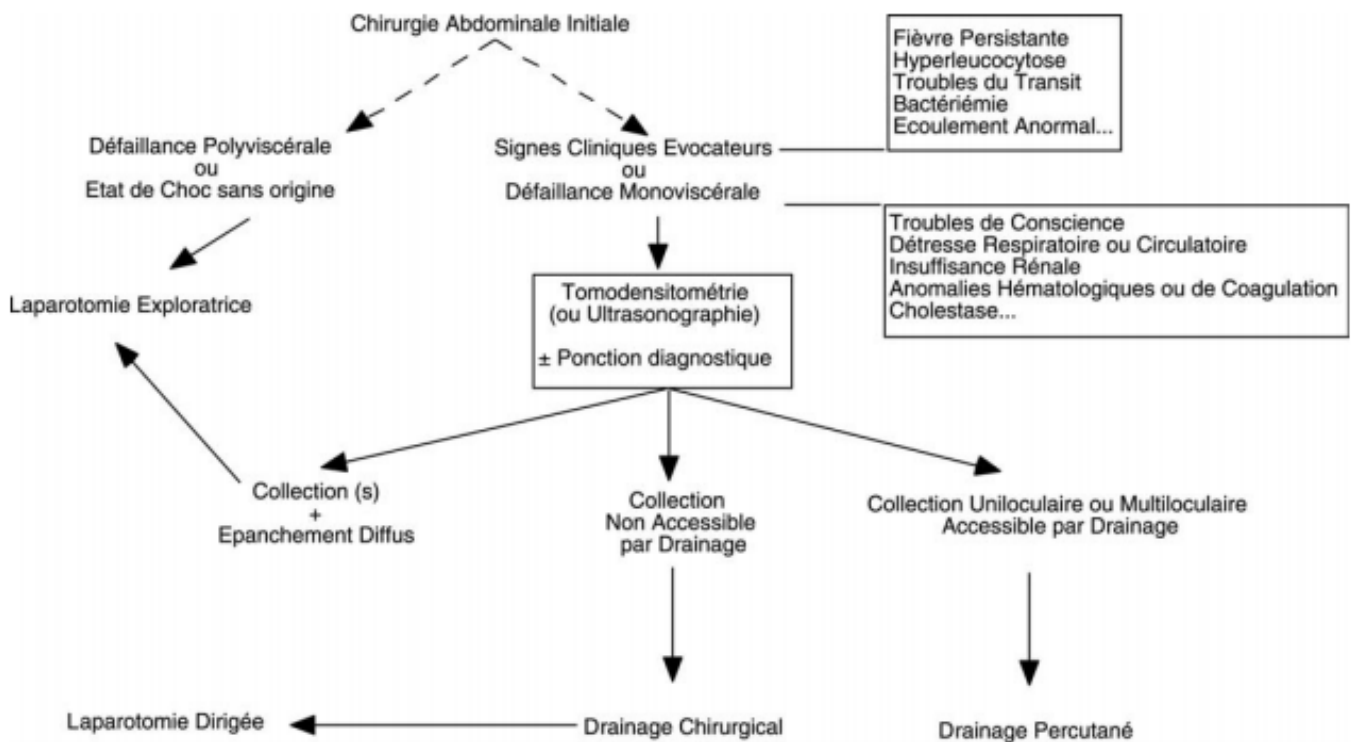


Figure 13 : Arbre décisionnel de reprise chirurgicale devant une suspicion de PPO [9]

2. Antibiothérapie :

L'antibiothérapie en complément de la reprise chirurgicale, représente la seconde pierre angulaire dans la prise en charge des péritonites postopératoires. Elle tient compte dans ce cas de plusieurs spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, liées au site de diffusion qu'est le péritoine d'une part, et à la gravité clinique du patient de réanimation d'autre part. Enfin, l'écologie nosocomiale des péritonites postopératoires revêt un intérêt fondamental dans le choix de l'antibiothérapie empirique.

a) Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des antibiotiques au décours d'une PPO :

(1) Rappels Pharmacocinétiques-Pharmacodynamiques

(a) Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique [198] est définie comme étant l'étude qualitative et quantitative du devenir d'un médicament (dans notre cas de l'antibiotique) après son administration dans l'organisme. Formé de 4 phases se déroulant simultanément (absorption [qui ne sera pas détaillée car est spécifique aux formes orales d'antibiotiques ne faisant pas l'objet de notre étude], distribution, métabolisation et élimination).

- La distribution : c'est la phase qui est caractérisée par la fixation aux protéines plasmatiques suivie de la distribution tissulaire. Elle est caractérisée par le volume de distribution (VD) (volume apparent dans lequel semble se répartir la totalité de la dose de médicament pour que sa concentration plasmatique soit égale à celle des tissus. Il définit l'importance de la distribution dans les tissus).

- La distribution tissulaire est fonction des propriétés de la molécule (poids moléculaire, lipophilie, hydrophilie, présence de transporteurs, liaison aux protéines plasmatique) et les propriétés de l'hôte (inflammation, perméabilité capillaire, hypovolémie).

- La métabolisation : c'est la conversion chimique irréversibles d'une espèce chimique en une autre. Le foie en représente le principal site-actif, mais non exclusif.

- L'élimination : c'est l'excrétion du principe actif pouvant se faire par différentes voies : rénale, biliaire, digestive, pulmonaire, cutanée ... Une atteinte rénale peut constituer un obstacle à l'élimination du métabolite.

- Notions de pharmacocinétique :

- T_{max} = temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'un médicament (C_{max}) (Figure 14) [198] ;
- V_d = quantité de médicament dans l'organisme / Concentration plasmatique (volume de distribution) ;
- $T_{1/2}$ = temps nécessaire pour diviser par deux la concentration plasmatique d'un médicament lorsque l'équilibre de distribution est atteint (permet de prédire quand un médicament atteint l'état d'équilibre après administrations répétées) ;
- Clairance : volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps

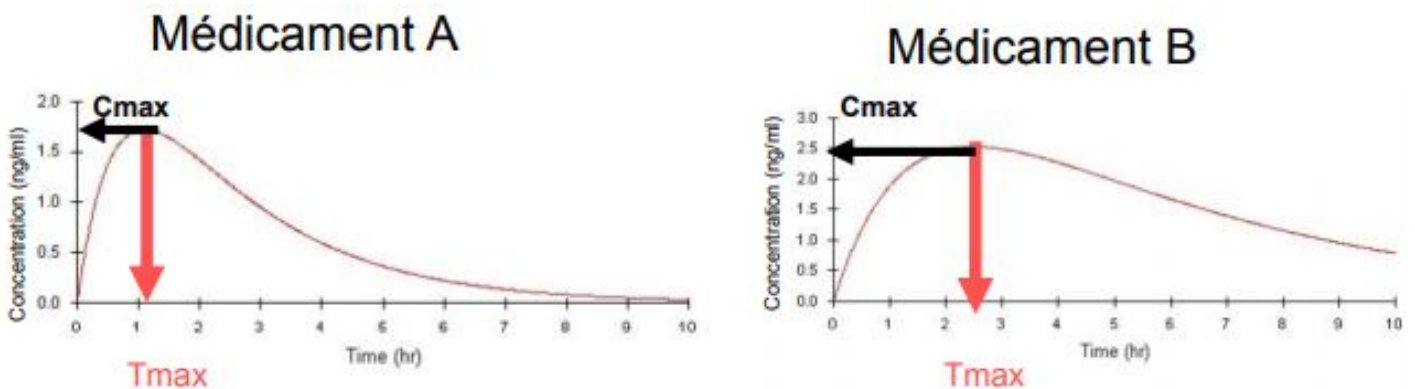


Figure 14 : Courbes comparatives de deux médicaments A et B présentant une T_{max} plus rapide pour A que pour B (1 heure vs 2.5 heures) et une C_{max} plus élevée pour B que A ($2.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ vs $1.7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) [198]

(b) Pharmacodynamie :

La pharmacodynamie [199] correspond quant à elle, à la mesure de l'effet d'un médicament dans l'organisme, dépendamment de la dose reçue. Dans le cadre des antibiotiques, il s'agit de l'effet directe, de l'effet post-exposition, et de l'induction de sélection et de résistance vis-à-vis du germe.

Son principal paramètre reste la concentration minimale inhibitrice (CMI). (C'est la plus faible concentration capable d'inhiber la croissance bactérienne) [200]. Les méthodes statiques d'analyse pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques l'une séparée de l'autre ne permettent pas de dégager les conditions de sensibilités in vivo, d'où l'intérêt de coupler la pharmacocinétique et la pharmacodynamie afin de dégager de nouveaux concepts.

Par exemple, la mesure de la CMI ne reflète pas les fluctuations de concentrations d'antibiotiques dans le temps (figure 15), elle ne reflète pas la vitesse de bactéricidie, et ne tient pas en compte l'effet post-antibiotique.

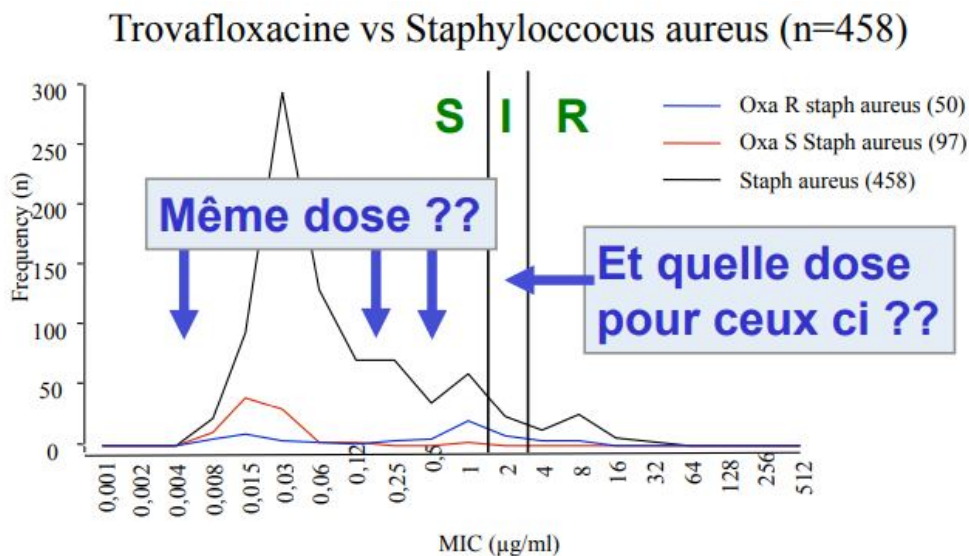


Figure 15 : Graphique objectivant différentes CMI de Trovafloxacin vis à vis de 458 Staphylococcus aureus sans pour autant pouvoir différencier quelle posologie choisir en fonction de la CMI [198]

(c) Couple pharmacocinétique/pharmacodynamie :

Par contre, c'est la relation pharmacocinétique / pharmacodynamie qui détermine le niveau d'activité des antibiotiques en fonction du temps, et décrit ainsi la relation dose/effet, permettant de définir une courbe (Figure 16) [201] classant les différents antibiotiques avec une dépendance prédominant soit vis-à-vis:

- du temps ($T > CMI$) : ce sont les antibiotiques temps dépendants ;
- du rapport ASC/CMI et du rapport $PIC (C_{max})/CMI$: ce sont les antibiotiques concentration dépendante.

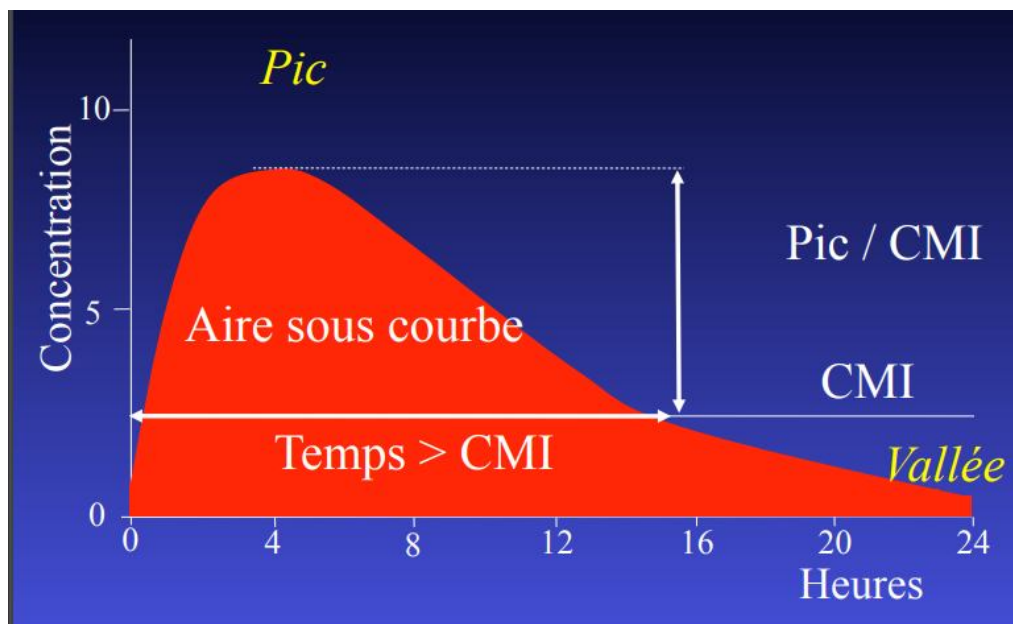


Figure 16 : Courbe objectivant la relation PK/PD avec les paramètres concentration et temps dépendants des différents antibiotiques [201]

(d) Les antibiotiques concentration-dépendante :

Ce sont des antibiotiques à activité bactéricide concentration-dépendante et doués d'effet persistant prolongé (effet post-antibiotique). Les principales familles antibiotiques à activité concentration-dépendante sont : les aminosides, les fluoroquinolones, la daptomycine et les ketolides [202].

Le but chez les aminosides étant d'optimiser la $C_{max}/CMI > 8$, tandis que pour les fluoroquinolones, la C_{max}/CMI devra être >10 [203].

La figure 17, issue du travail de William Craig [203], illustre bien le phénomène de bactéricidie concentration-dépendante de la tobramycine et de la ciprofloxacine avec une diminution de l'inoculum de *Pseudomonas aeruginosa* en fonction de la concentration d'antibiotique. Tandis que pour la ticarcilline, qui reste un antibiotique à effet temps-dépendant, l'administration d'une dose $> 4x$ CMI ne change pas de manière proportionnelle l'inoculum de départ, avec des courbes quasi superposables entre $4x$ CMI et $64x$ CMI.

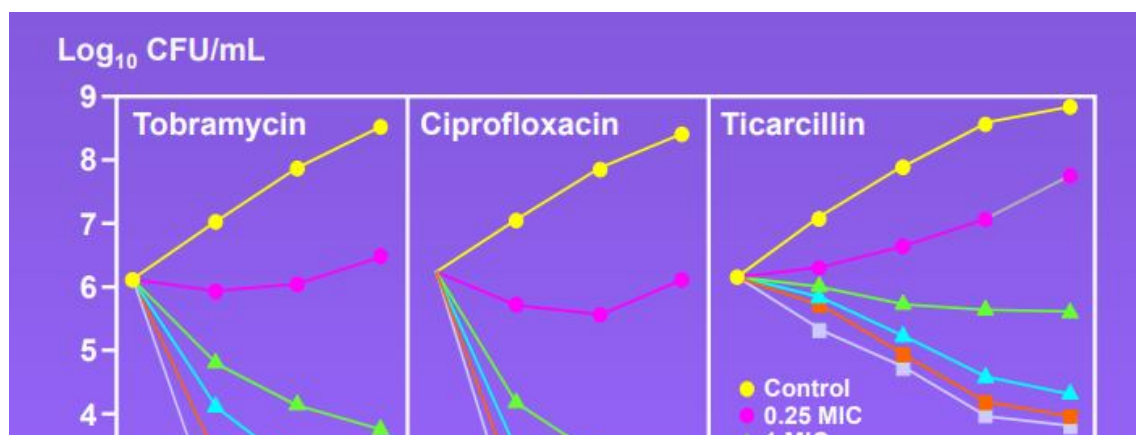


Figure 17 : Courbes comparant l'effet bactéricidie concentration-dépendante de la Tobramycine et de la Ciprofloxacine versus l'effet bactéricidie temps dépendant de la Ticarcilline, en objectivant les conséquences de l'augmentation de la concentration administrée d'antibiotique sur l'inoculum de départ [203]

(e) Les antibiotiques à effet temps-dépendant [203]:

Dans cette famille d'antibiotiques, la concentration seuil à atteindre reste la CMI, et il n'existe pas d'effet supérieure en dépassant la CMI. Par ailleurs, il n'existe pas ou peu d'effet post-antibiotique. Le but dans cette famille d'antibiotique est de maximiser le temps au-dessus de la CMI.

Cette famille comporte comme antibiotiques les : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, aztreonam, macrolides et clindamycine [203].

Deux graphiques illustrent bien ce phénomène. Ainsi dans son travail, William Craig a objectivé qu'un temps > 50-60% au-dessus de la CMI était nécessaire pour atteindre un effet bactéricide du céfotaxime vis-à-vis du *Klebsiella pneumoniae* (Figure 18) [204].

La même tendance est retrouvée dans la figure 19, qui témoigne de la nécessité d'un temps > 50-60% au-dessus de la CMI pendant 4 jours par des céphalosporines ou pénicillines afin d'éradiquer une infection à *Streptococcus pneumoniae* et donc de réduire sa mortalité. Cependant d'autres études plus récentes préconisent d'avoir un temps au-dessus de la courbe de 100 % lorsqu'il s'agit d'infections sévères ou en milieu de réanimation [205].

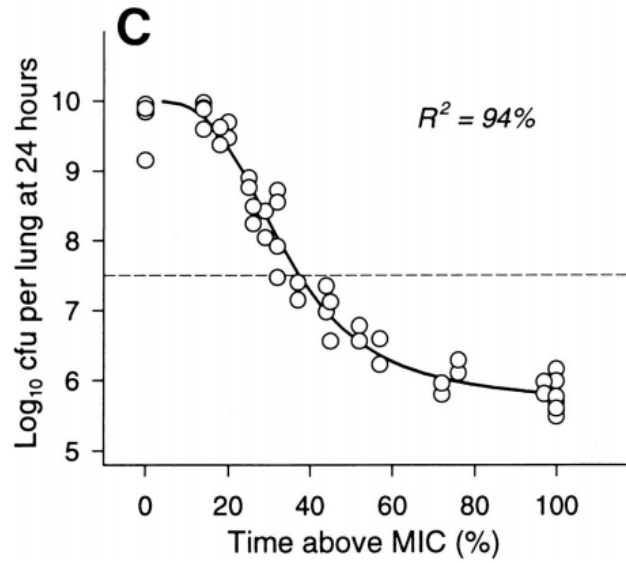


Figure 18 : Graphique modélisant le nombre de colonies de *Klebsiella pneumoniae* en fonction % de temps > CMI lors de l'administration de Cefotaxime [204]

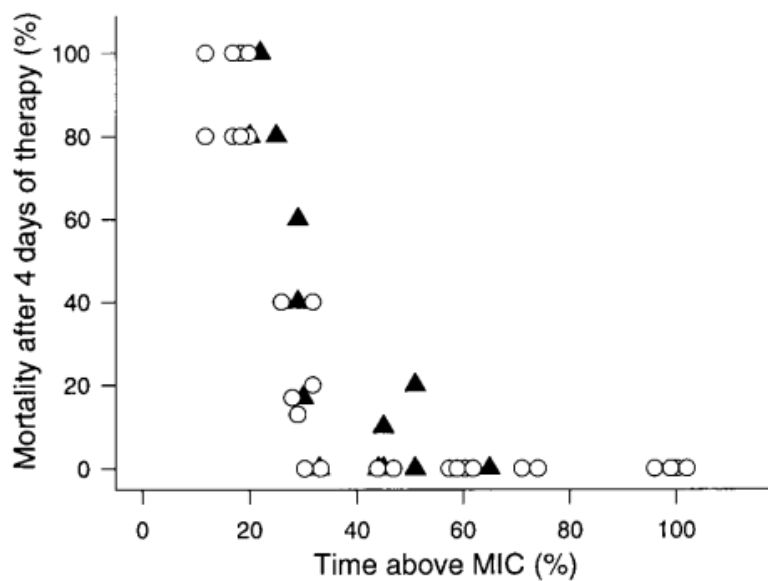


Figure 19 : Graphique évaluant le % de mortalité du pneumocoques vis à vis de céphalosporines ou de pénicillines en fonction du % du temps > CMI [204]

(2) Particularités liées au péritoine et à la péritonite

Comme nous l'avons rappelé précédemment, certains paramètres pharmacocinétiques comme le volume de distribution, influe sur la distribution tissulaire des antibiotiques : plus le volume de distribution est élevé et plus la distribution tissulaire est augmentée au dépend de la distribution plasmatique.

(a) Péritoine sain :

Rares et anciennes sont les études qui se sont penchées sur les propriétés de transport intermembranaire de substances à-travers la barrière hémato-péritonéale et néants sont les études qui se sont penchées sur la distribution péritonéale d'antibiotiques (sur péritoine sain chez l'homme).

Ainsi, d'après d'anciennes études de jacquet et al. [206], il semblerait que la barrière hémato-péritonéale soit similaire pharmacologiquement à celle hémato-encéphalique. La rapide diffusion systémique d'un agent pharmacologique après son administration intrapéritonéale contrasterait avec la faible apparition péritonéale du même agent après administration intra-veineuse, c'est le phénomène de « Transport Unidirectionnel » à travers la membrane péritonéale, apparent sur la figure 20. La figure 21 de Keller et al. [207] exprime ce phénomène : une administration systémique d'agent pharmacologique se distribue rapidement aux différents sites et tissus, spécialement ceux à haut débit de perfusion [208], s'en suit une diminution de la concentration systémique, induisant une diminution du gradient de concentration vis-à-vis de la cavité péritonéale. Le faible débit de perfusion de la membrane péritonéale aggrave ce phénomène [208].

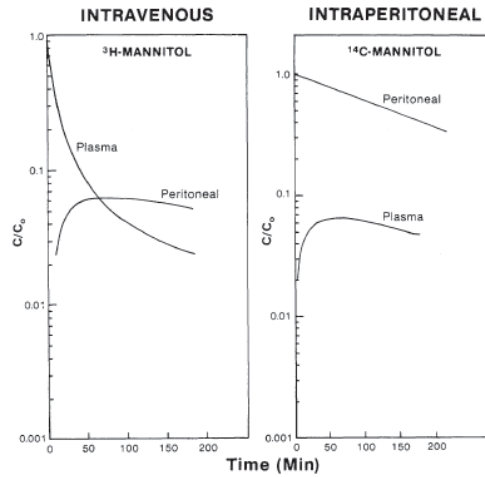


Figure 20 : Comparaison de la distribution du mannitol après administration intraveineuse ou intrapéritonéale. Notons qu’une Cmax plasmatique = 1.0 ne sera jamais atteinte dans le péritoine [206]

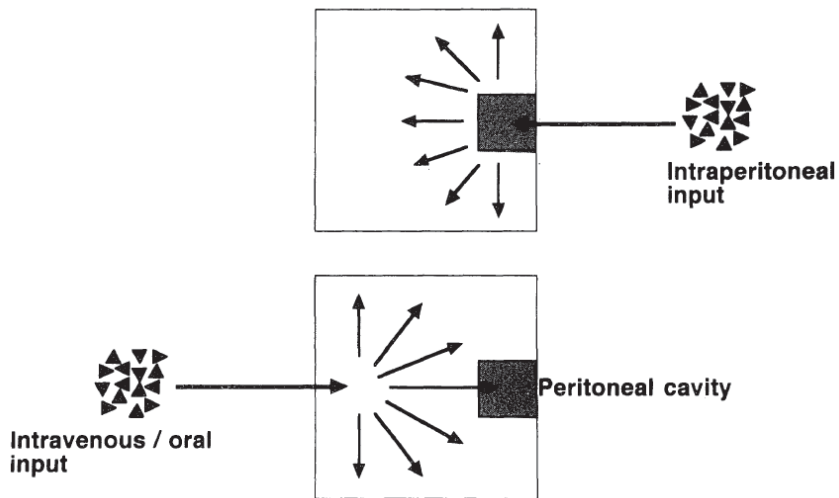


Figure 21 : Tendance de distribution pharmacocinétique après administration de substances pharmacologiques : intraveineuse vs intrapéritonéale [207]

(b) Péritonite :

A contrario, les études qui se sont penchées sur la pharmacocinétique péritonéale d'antibiotiques au décours de péritonites, ou d'états inflammatoires de la cavité abdominale, sont présentes en grand nombre, et se sont multipliées durant ces dernières années grâce à la démocratisation de la technique de micro-dialyse. Tandis que les anciens papiers étudiaient les concentrations péritonéales d'antibiotiques par prélèvement chirurgical, les plus récentes se sont aidées de la micro-dialyse. C'est une technique capable de doser les concentrations de fraction libre d'antibiotiques quel que soit le site ou le tissu étudié, et dans le cas échéant, au niveau du péritoine [209].

Plusieurs sont les études et disparates sont les résultats. Nous procéderons par classe antibiotique :

(i) Carbapénèmes :

(a) Imipénème :

2 études expérimentales se sont penchées sur la distribution intrapéritonéale de l'imipénème chez les rats [210,211]. Lefeuvre et al. a étudié en 2006 les concentrations péritonéales d'imipénème chez des rats avec ou sans péritonite. Les résultats, surprenants, ont objectivé que l'aire sous la courbe d'imipénème intrapéritonéale était similaire chez les rats avec ou sans péritonite. Par ailleurs, les courbes de concentration d'imipénème plasmatique et intrapéritonéale étaient superposables chez les rats sains, tandis que chez les rats présentant des péritonites, malgré des concentrations péritonéales légèrement inférieures (C_{max} plasmatique = $54\mu\text{g.ml}^{-1}$ vs C_{max} péritonéale= $44.6\mu\text{g.ml}^{-1}$), la différence de l'aire sous la courbe (ASC) était non significative (Figure 22).

Cette étude a permis de conclure que l'infection n'avait pas d'effet sur la distribution d'imipénème dans le liquide péritonéale d'une part, et que d'autre part, la distribution interstitielle de l'imipénème était comparable à d'autres études, dans le muscle ou les poumons [212]. Le même auteur en 2008 a étudié la distribution péritonéale d'imipénème au décours d'un épisode inflammatoire de pancréatite aigüe expérimentale. Les résultats concordaient avec ceux précédemment observés en 2006, avec des concentrations et aires sous la courbe comparables (tableau 30).

○

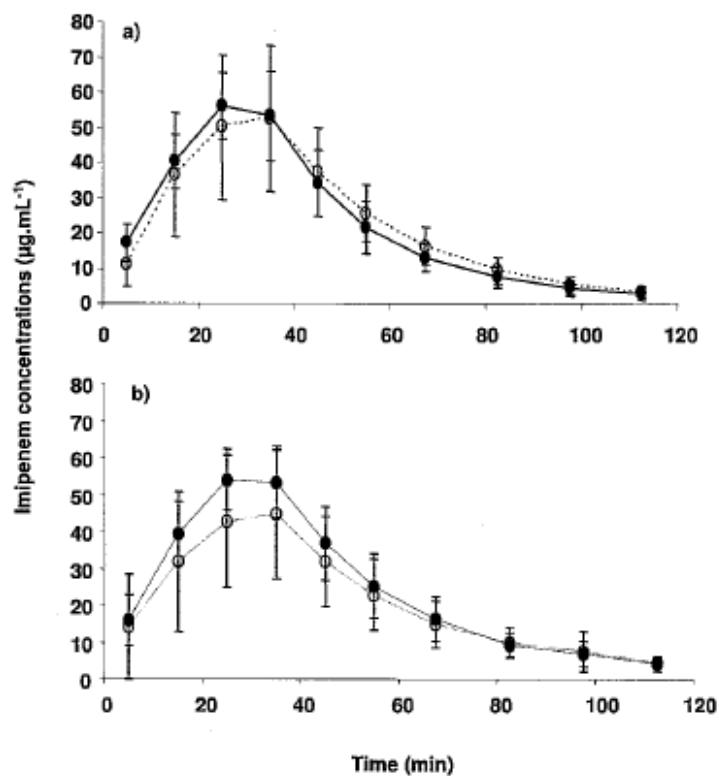


Figure 22 : Courbes de concentrations d'imipénème. [plasmatique] [péritonéale] ; a: Rat sein ; b : Rat avec péritonite [210]

Tableau 30 : Paramètres pharmacocinétiques de l'imipénème chez des rats présentant une pancréatite aigüe [211]

	Valeurs (Moyenne +/- Ecart type)	
	Plasma	Liquide péritonéale
Cmax($\mu\text{g/ml}$)	53.9 +/- 25.3	51.8 +/- 21.5
Tmax(min)	35.0 +/- 0	36.7 +/- 4.1
T1/2(min)	17.3 +/- 8.0	17.6 +/- 4.4

2 autres études ont évalué à leur tour la pharmacocinétique et la pharmacodynamie péritonéale de l'imipénème cette fois chez des patients porteurs de péritonite [213], ou pour chirurgie abdominale non spécifiée [214]. Chez Kazuro et al., l'imipénème présentait la concentration péritonéale la plus élevée parmi les carbapénèmes, et l'activité bactéricide avec $T > \text{CMI}$ ($4\mu\text{g.ml}^{-1}$) pendant plus de 40%, sur 80 % de la population bactérienne (figure 23). Par contre, il ressort de la même étude après simulation Monte-Carlo que différents régimes étaient capables de maintenir l'effet bactéricide souhaité pour des CMI différentes : un régime de 250mg sur 30 min toutes les 8 heures était efficace pour une CMI maximale de 0.5 mg.l^{-1} , tandis qu'un régime de 1000mg en 30 min / 12 h (soit 2g / jour) était bactéricide pour une CMI maximale de 2 mg.l^{-1} . Par contre, la posologie journalière (2g/j) avec un mode d'administration différent, c'est à dire 1000mg en 2 heures, suivie de 500 mg en 1h, puis de 500 mg en 1 heure permettait d'atteindre une CMI de 4 mg.l^{-1} . Nous pouvons conclure que le mode d'administration en perfusion lente semble être supérieur à celui en bolus quant à l'effet bactéricide recherché [214].

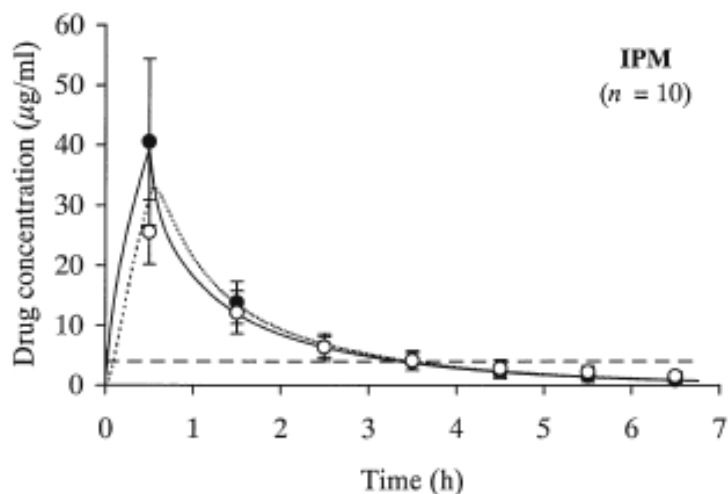


Figure 23 : Graphique comparatif des concentrations plasmatiques (cercles noirs) et péritonéales (cercles blancs) de l'imipénème. En pointillés la cmi de 4µg/ml [214]

Dans la seconde étude de Fizelier et al. [213], parmi les 9 patients traités par différents régimes recommandés d'imipénème (500 mg/6 heures ou 1000 mg/8 heures ou 1000 mg/6 heures), 3 présentaient des ASC superposables entre le plasma et le péritoine, tandis que pour les autres ils présentaient un ratio entre 0.4 et 0.7. Concernant la CMI, les concentrations plasmatiques quelque soit la dose étaient supérieures à $4\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (seuil d'efficacité pour les germes sensibles), mais pour la majorité en dessous de $16\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (seuil d'efficacité pour les germes à sensibilité intermédiaire). Quant aux concentrations péritonéales, elles étaient globalement au-dessus de la CMI ($4\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) quel que soit le régime/dosage, sauf que la posologie de 2g/24h n'a pas atteint la CMI de $16\mu\text{g}/\text{ml}$ (CMI pour germes à sensibilité intermédiaire), tandis que celles de 3g et 4g/24h ne la dépassait que lors de 18 à 26% du total de l'intervalle (figure 24).

Par ailleurs, en ce qui concerne le %T>CMI, il apparaît que lorsque les germes sont sensibles (CMI=4 μ g.ml⁻¹) le %T>CMI atteignait les 40% du temps pour le régime de 1000 mg/8h, tandis que pour des germes à sensibilités intermédiaire, la plus forte dose de 1000mg/6h ne permettait pas d'atteindre les 40% (figure 25).

Les résultats de ces courbes questionnent le bon fondement des recommandations qui préconisent l'utilisation de régimes de 2g/24h lors de péritonite sévères, la plupart du temps dues à des germes à sensibilité intermédiaire ; à contrario, *une posologie plus élevée* de 1000mg/8h voir 1000mg/6h *semblerait plus efficace*.

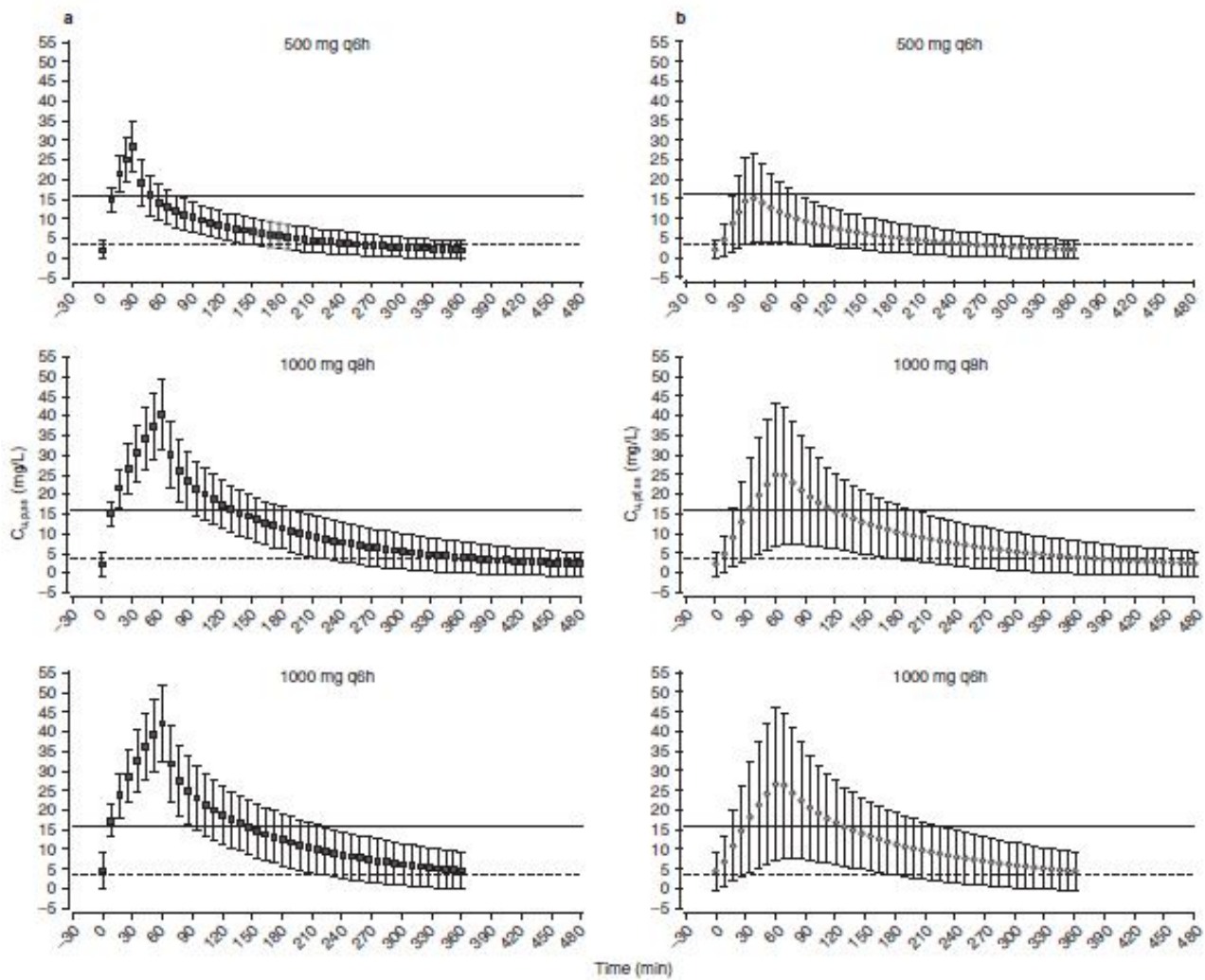


Figure 24 : Courbes comparatives de : a) Concentrations plasmatiques d'imipénème en fonction du régime ; b) concentrations péritonéales de l'imipénème en fonction du régime. En ligne continue la CMI= 16 μ g/ml ; en ligne discontinue CMI=4 μ g/ml [213]

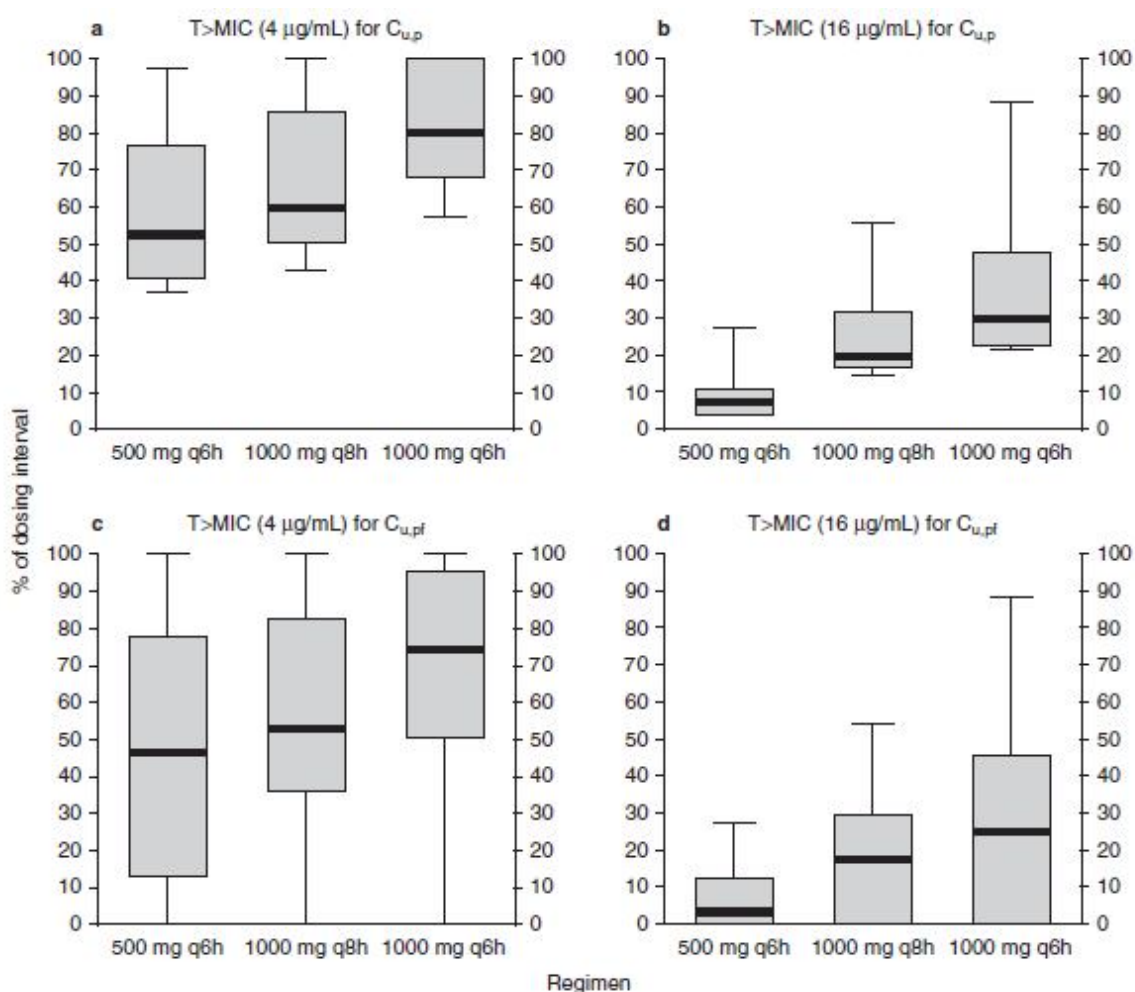


Figure 25 : Pourcentage de l'intervalle T>CMI pour la concentration d'imipénème (Médiane et interquartiles). (a): dans le plasma pour une CMI=4µg/ML ; (b): dans le plasma pour une CMI=16µg/ML; (c) : dans le péritoine pour une CMI=4µg/ml; (d): dans le péritoine pour une CMI=16µg/ML

[213]

(b) Meropénème-Ertapénème-Doripénème :

Rares sont les études qui se sont penchées sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie péritonéale au décours des péritonites, du reste des carbapénèmes.

- En ce qui concerne le méropénème, une étude de 2008 de Karjagin et al. [215] en a déterminé les concentrations plasmatiques et péritonéales via micro dialyse chez 6 patients présentant une péritonite avec ou sans état de choc. Le ratio concentration plasmatique/concentration péritonéale variait entre 0.62 et 1. En ce qui concerne le %T>CMI pour les germes sensibles (CMI = 4 mg.l⁻¹), il était >80 % du temps au niveau péritonéale pour un régime de 1g/8h, tandis que pour des germes a sensibilité intermédiaire (CMI=16 mg.l⁻¹), les concentrations péritonéales pour un régime de 1g/8h n'excédaient pas 40% du temps tandis qu'elles atteignaient 65 % pour un régime de 1g/6h (figure 26) ; corroborant les résultats retrouvés pour l'imipénème, quant à *la nécessité de doses élevées* pour un effet bactéricide sur des souches a sensibilité intermédiaire.

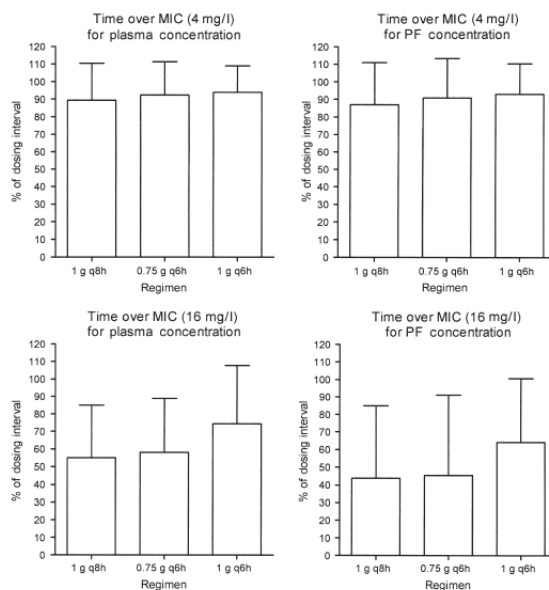


Figure 26 : Histogrammes représentant le pourcentage de temps durant lequel les concentrations plasmatiques et péritonéales de meropénème sont supérieures à la CMI (4mg/ml pour les germes sensibles, et 16mg/ml pour les germes à sensibilité intermédiaire) pour différents régimes [215]

- La pharmacocinétique péritonéale de l'ertapénème a été évaluée dans deux études [216,217]. Dans la plus récente des deux, publiée en 2017, Wittau et al. a étudié les propriétés pharmacocinétiques de l'ertapénème chez 6 patients obèses morbides ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale pour différentes causes (infectieuse, néoplasique, bariatrique), et chez qui les concentrations plasmatiques et péritonéales d'ertapénème ont été déterminées par micro dialyse. Il en a déduit que l'ertapénème à la dose de 500 mg/12h avait une bonne pénétration tissulaire, et un %T>CMI de 75%, 8 fois supérieur à celui du régime de 1000mg/24h.

La seconde étude d'Arrigucci [216] portant sur 21 patients opérés pour différentes causes (infectieuse, maladie inflammatoire de l'intestin, néoplasique) a objectivé un ratio de concentration plasmatique/concentration péritonéale très disparate, allant de 0.2 à 1.3, imputant cette variabilité sur la différence de fonction rénale et de métabolisation de l'ertapénème entre les différents patients. Quant à la concentration péritonéale la plus basse mesurée, elle était de 9 mg.l⁻¹, c'est-à-dire suffisante pour un effet bactéricide pour un régime de 1000 mg/24h, cependant les limites de cette étude restent le %T>CMI qui n'a pas été déterminé, et qui reste pour les antibiotiques temps dépendant, un paramètre primordial dans l'analyse de l'efficacité d'un régime, comme il a été souligné dans l'étude de Wittau.

Enfin, la pharmacocinétique péritonéale du doripénème a été évaluée lors d'une unique étude d'Ikawa et al, datant de 2008 [218]. Il a été rapporté que chez 10 patients non infectés, la probabilité d'atteinte de la cible était supérieure pour le liquide péritonéal que pour le plasma. Par ailleurs, **le mode d'administration continue (1g en 4h)** permettait d'obtenir des probabilités d'atteinte de la cible bien **supérieures à celles des infusions de 30 min.**

(ii) Piperacilline-tazobactam

La piperacilline-tazobactam étant un antibiotique clé dans le traitement des péritonites postopératoires, il est nécessaire d'en connaître les propriétés pharmacocinétiques. C'est Murao et al. qui l'a pour la première fois évalué en 2017, lors d'une étude prospective s'étalant de juin 2014 à mai 2015, par prélèvements péritonéaux sur 10 patients ayant bénéficié de chirurgie pour maladie inflammatoire de l'intestin, et chez qui l'on a réalisé une infusion de 4g de piperacilline-tazobactam en 30 min [219]. Il est ressorti de l'étude que le ratio de ASC fluide péritonéal / ASC de piperacilline était de 0.75, tandis que celui du Tazobactam était de 0.79. Quant à l'effet bactéricide de l'antibiotique, il a été achevé pour les régimes de 4g /12 h pour une CMI de 8 mg.l⁻¹, et pour les régimes de 4g/8h, 3g/6h et 4g/6h pour une CMI de 16mg.ml⁻¹ (Figure 27). Or il ressort des recommandation de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) de 2018 que des germes comme l'E.coli , le K. pneumoniae et l'E.Cloacae présentent des CMI de 8 mg.l⁻¹, tandis que le P. aeruginosa possède une CMI de 16 mg.l⁻¹ [220]. Cette étude confirme ainsi l'intérêt de l'utilisation de la piperacilline-tazobactam dans les états inflammatoires du péritoine. Néanmoins, il reste difficile d'extrapoler ces résultats aux péritonites postopératoires de par leurs spécificités physiopathologiques, microbiologiques et pharmacodynamiques.

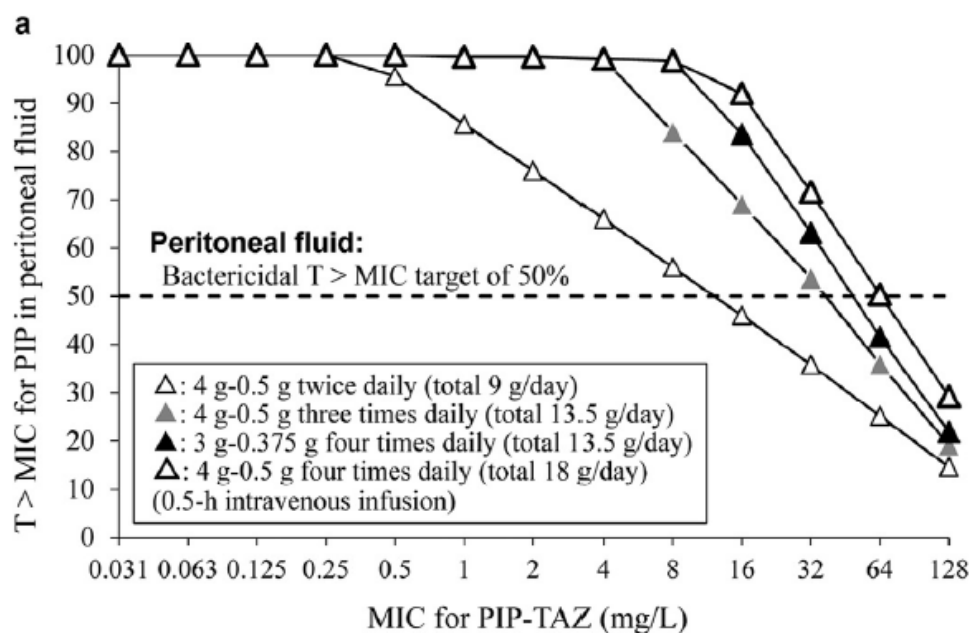


Figure 27 : Graphique représentant le pourcentage de T>MIC en fonction de la MIC pour différents régimes de Piperacilline-Tazobactam. La limite inférieure de bactéricidie a été déterminée pour un T>MIC pdt au moins 50% du temps (Pointillés) [219]

(iii) Aminosides

Contrairement aux antibiotiques étudiés jusqu'à présent et qui étaient temps-dépendant, les aminosides sont des antibiotiques concentrations dépendantes, nécessitant des $C_{max} > 8$ à $10 \times$ la CMI pour un effet bactéricide. Le gradient plasma / péritoine joue tout son rôle ici, puisque comme nous l'avons vu précédemment, rarement les concentrations péritonéales égalaient celles plasmatiques. C'est ce qui ressort d'une vieille étude de MacGregor et al. de 1977 [221], ou ce dernier a étudié les concentrations péritonéales de gentamicine chez des lapins porteurs d'une péritonite expérimentale aseptique, après administration d'une posologie de 2mg/kg.

Il apparait de manière flagrante la différence entre la Cmax plasmatique de 10.5 mg.l^{-1} et la Cmax péritonéale de 4 mg.l^{-1} , mettant en évidence le gradient Péritoine-plasma (Figure 28). Prenons pour un exemple une CMI de 4 mg.l^{-1} pour le *Pseudomonas aeruginosa* [220], la Cmax devrait être égale à 8×4 , soit 32 mg/L .

Il ressort ainsi que pour les antibiotiques à concentration-dépendante, l'utilisation de fortes posologies semblerait nécessaire pour atteindre le site péritonéal.

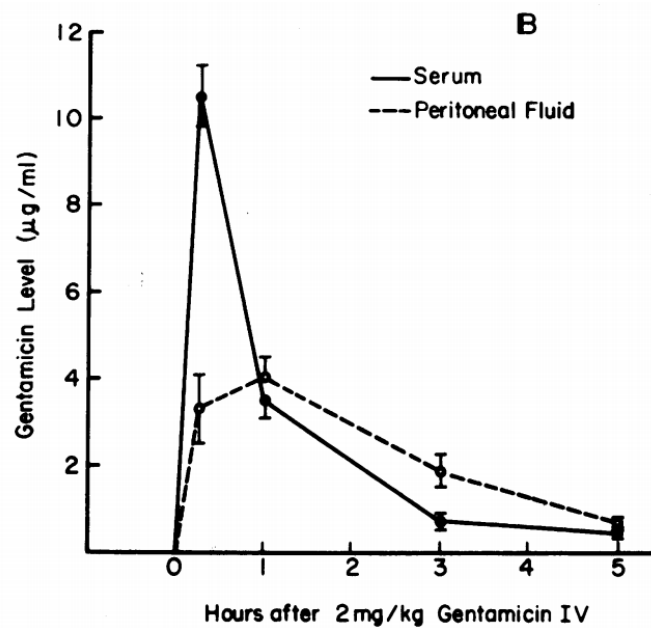


Figure 28 : Graphique objectivant les concentrations plasmatiques (ligne droite) et péritonéales (pointillés) de gentamicine en fonction du temps, après administration d'une posologie de 2 mg/kg [221]

En conclusion, certains concepts pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques au décours des péritonites ressortent des différentes études précédemment citées :

- Il existe un **gradient de concentration plasma > péritoine** non négligeable, à l'origine d'un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique différent au niveau péritonéal de celui plasmatique,
- **La posologie des régimes antibiotiques lors de péritonites doit être revue à la hausse** car certains régimes ne permettent pas de garder un % T>CMI suffisamment longtemps au niveau péritonéal, tandis que d'autres ne permettent pas d'atteindre des concentrations maximales théoriques 8 fois supérieures à la CMI, garantissant un effet bactéricide,
- **Le mode d'administration** de certains antibiotiques temps dépendants (Carbapénèmes / Piperacilline-Tazobactam) **en perfusion continue** semble garantir une meilleure stabilité de la concentration péritonéale en fonction du temps, au-dessus de la CMI (% T>CMI), et donc présente une bactéricidie supérieure, pour des CMI plus élevées, comparativement aux administrations en bolus.

(3) Particularités liées au patient de Réanimation en sepsis ou en état de choc septique :

L'étiopathogénie du sepsis reste complexe, et met en jeu un relargage d'endotoxine et d'exotoxine de pathogènes [222], à l'origine de la production de médiateurs de l'inflammation qui vont dérégler les différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

- *Volume de distribution* : les toxines relarguées sont à l'origine de dommages endothéliaux conduisant à l'augmentation de la perméabilité capillaire [222–224], ce qui induit une augmentation du volume de distribution des antibiotiques hydrophiles (Tableau 31) [225,226], diminuant ainsi les concentrations tissulaires. Par contre, les antibiotiques lipophiles qui ont déjà un VD élevé, sont rarement impactées par ce changement [227]. L'état de choc septique ; définit comme étant un sepsis associé à une hypotension ne répondant pas au remplissage et nécessitant l'introduction de drogues vaso-actives ; est lui aussi associé à une augmentation du liquide interstitiel secondaire à l'administration de larges volumes de solutés, et induisant in fine une augmentation du VD.
- *Perfusion tissulaire / distribution tissulaire des antibiotiques* : lors d'état de choc septique, la perfusion microvasculaire est altérée, induisant une distribution tissulaire inappropriée d'antibiotiques [228]. Une étude de Joukhadar et al. [229] a démontré que lors d'un état de choc, la concentration tissulaire en piperacilline-tazobactam était 5 à 10 fois inférieure à celle plasmatique, laissant penser que des régimes/doses antibiotiques supérieures étaient nécessaires lors d'état de choc septique pour permettre une

bonne diffusion tissulaire, ce qui reste concordant avec notre constat dans la partie précédente.

- *Clairance* :

→ *Débit cardiaque augmenté et clairance augmentée* : L'état hyperkinétique initial de l'état de choc septique s'associe à une augmentation du débit cardiaque, induisant une augmentation de clairance rénale d'antibiotique par élévation du débit de filtration glomérulaire [227].

→ *Défaillance multiviscérale et clairance diminuée* : La baisse de perfusion tissulaire accompagnant le sepsis induit une défaillance rénale et/ou hépatique. Une diminution du métabolisme et de la clairance rénale induit généralement une accumulation de l'antibiotique ou de ses métabolites, avec un risque élevé de toxicité. Une diminution de la posologie/régime antibiotique doit être discutée chez ces patients.

Il semblerait ainsi qu'une multitude de changements opèrent sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques administrés chez des patients en sepsis ou en état de choc septique. Compte tenu de la diversité des antibiotiques et de leurs propriétés respectives d'une part, ainsi que de la variabilité des défaillances chez les patients de réanimation, Varghese et al. a proposé en 2011 un arbre décisionnel, permettant d'adapter les posologies et les régimes d'administration des antibiotiques en fonction des défaillances apparentes des patients (Figure 29,30).

Tableau 31 : Tableau comparatif des caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques hydrophiles chez des personnes bien portantes versus en sepsis ou état de choc septique [227]

Antibiotiques Hydrophiles	Pk Normale	Pk Altérée (Sepsis/ EDC septique)
Volume de distribution	Bas	Elevé
Clairance	Rénale	Augmentée ou diminuée selon la fonction rénale
Pénétration intra tissulaire	Faible	Abaissée
Types d'antibiotiques :	Bêta-lactamines, carbapénèmes, aminosides, glycopeptides, linezolid	

Tableau 32 : Tableau comparatif des caractéristiques pharmacocinétiques dans antibiotiques lipophiles chez des personnes bien portantes vs en sepsis ou état de choc septique [227]

Antibiotiques Lipophiles	Pk Normale	Pk Altérée (Sepsis/ EDC septique)
Volume de distribution	Elevé	Inchangé
Clairance	Surtout hépatique	Augmentée ou diminuée selon la fonction hépatique
Pénétration intra tissulaire	Bonne	Inchangée
Types d'antibiotiques :	Fluoroquinolones, tigecyclines, macrolides, lincosamides	

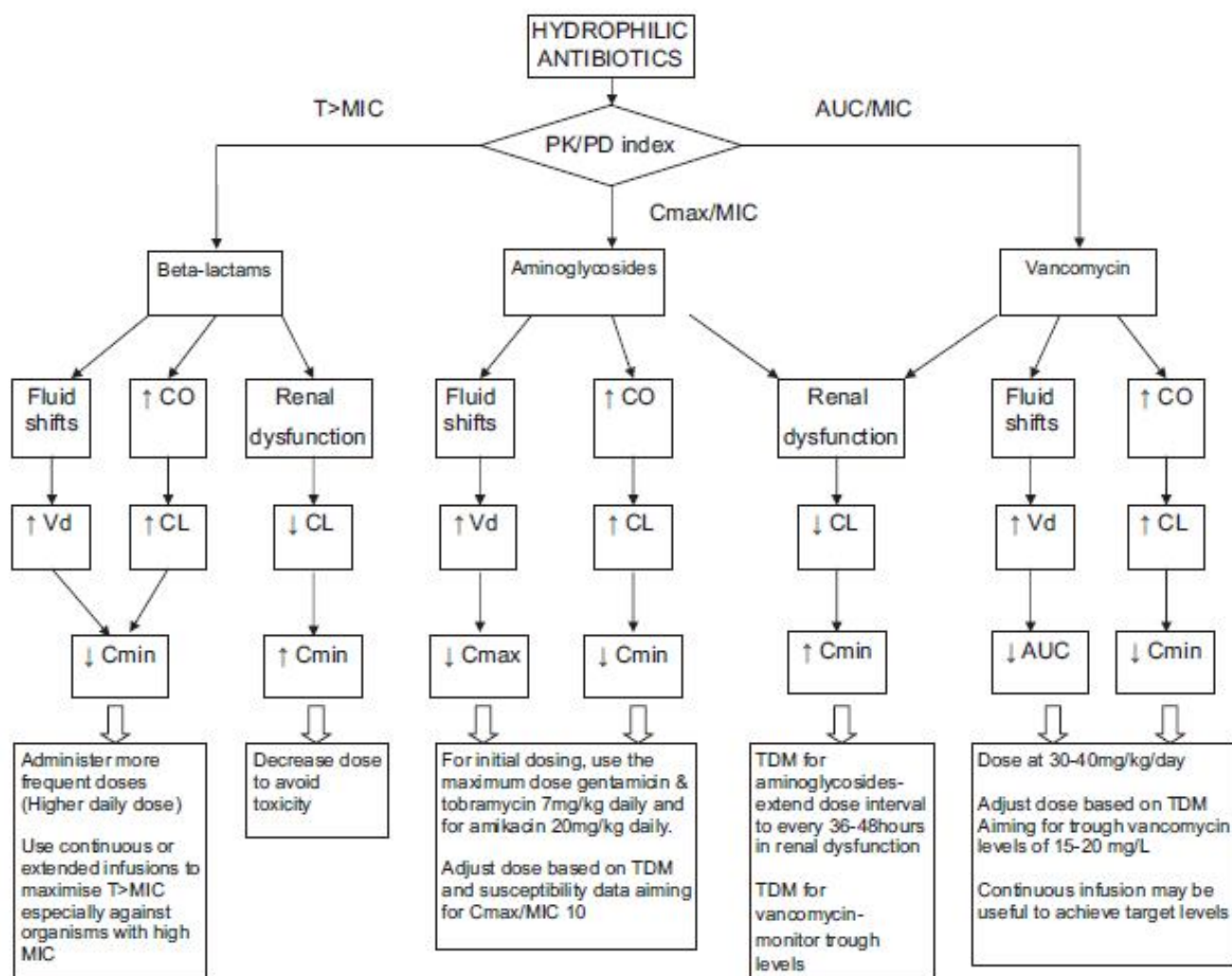


Figure 29 : Arbre décisionnel pour l'adaptation des posologies et régimes d'antibiotiques Hydrophiles chez des patients de réanimation. Mic: Concentration minimale inhibitrice; Cmax: concentration maximale; Cmin : Concentration minimale ; AUC : Aire sous la courbe; CO: Débit cardiaque (cardiacoutput) ; CL :clairance ; PK/PD : Pharmacocinetique/pharmacodynamie ; Vd : Volume de distribution [227]

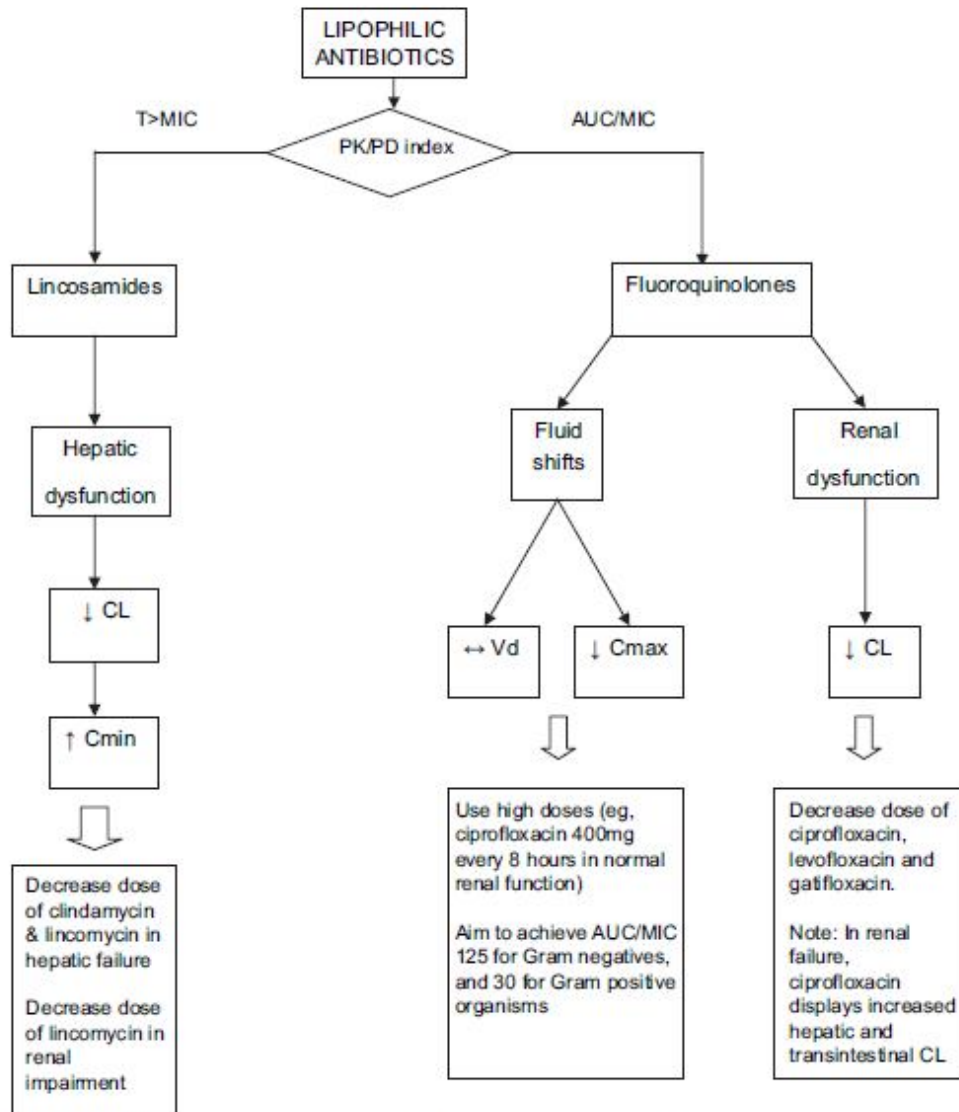


Figure 30 : Arbre décisionnel pour l'adaptation des posologies et régimes d'antibiotiques Lipophiles chez des patients de réanimation. Mic: Concentration minimale inhibitrice; Cmax: concentration maximale; Cmin : Concentration minimale ; AUC : Aire sous la courbe; CO: Débit cardiaque (cardiac output) ; CL :clairance ; PK/PD : Pharmacocinetiques/pharmacodynamie ; Vd : Volume de distribution

[227]

b) Antibiothérapie empirique :

(1) Intérêt de l'adaptation de l'antibiothérapie empirique :

La prescription d'une antibiothérapie probabiliste au décours d'une péritonite postopératoire repose sur deux principes fondamentaux : la connaissance de l'écologie bactérienne d'une part, et l'évaluation individuelle du risque d'isolement de bactéries multi-résistantes d'autre part [21,119].

Subsiste la question de pourquoi faut-il adapter d'emblée cette antibiothérapie probabiliste et quels en sont les conséquences en cas d'inadaptation ?

Montravers a été le premier à s'y pencher dans une étude relativement ancienne de 1996 [4]. L'étude qui a inclut 100 patients porteurs de péritonite postopératoire, a comparé en termes de durée de séjour, de nombre de réopérations, et de mortalité, le groupe où l'antibiothérapie était d'emblée adaptée, versus le groupe où elle ne l'était pas. Il a été retrouvé dans ce dernier une durée de séjour prolongée (34 vs 20), un nombre de réopérations plus élevé (103 vs 45) et enfin une mortalité accrue (50% vs 26%). Ces trois paramètres y étaient associés de manière statistiquement significative. Enfin, la régression logistique a permis à l'auteur de définir l'antibiothérapie probabiliste comme facteur indépendant de mortalité (OR 95% CI 1.6 1.1-2.2 ; p=0.009). Plusieurs autres études se sont par la suite intéressées à l'impact de l'antibiothérapie probabiliste inadaptée sur la mortalité, mais seulement lors de péritonites communautaires. Une seule ressort du lot, assez récente, d'Augustin et al. [106] qui a analysé l'effet de l'antibiothérapie probabiliste lors de péritonites postopératoires sur différents paramètres :

Il a été retrouvé dans son étude qu'une antibiothérapie inadéquate n'était pas associée de manière statistiquement significative à une durée d'hospitalisation plus longue, à un nombre de réintervention accru, ou à une mortalité plus élevée. Cependant, elle est ressortie comme facteur de risque indépendant d'isolement de bactéries multirésistantes.

Dans notre étude, 20 patients présentaient une antibiothérapie probabiliste inadaptée. Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre la mortalité d'une part et l'inadaptation de l'antibiothérapie empirique. Cependant, dans le sous-groupe des patients en défaillance hémodynamique, 12 de ceux ayant nécessité une escalade thérapeutique sont décédés, contre seulement 1 survivant. Il est ressorti ainsi une relation statistiquement significative entre l'antibiothérapie empirique inadaptée et la mortalité chez les patients en état de choc avec $p=0.016$.

(2) Evaluation de nos pratiques de prescription empirique d'antibiotiques :

Si l'on analyse les tendances de prescription des régimes antibiotiques probabilistes :

- Le régime à base de céftriaxone + métronidazole +/- gentamicine a été prescrits à 30 reprises versus 13 fois pour le régime céfépime ou céftazidime + métronidazole +/- aminoside. Chronologiquement, la prescription de régime à base de céphalosporines de 3^{ème} génération s'étalait entre 2010 et 2014 pour plus de 90 % des cas, témoignant des anciennes pratiques du service, tandis que pour la céfépime (céphalosporine de 4^{ème} génération),

toutes les prescriptions étaient ultérieures à 2016. Les recommandations datant de cette époque, et notamment celles de Solomokin et al. de 2010 [230] préconisaient l'utilisation de régimes à base de céftazidime ou de céfépime + métronidazole au décours de péritonites postopératoires uniquement si l'écologie bactérienne était formée de < 20 % de *Pseudomonas* résistant, entérobactéries sécrétrices de BLSE, d'*Acinetobacter baumannii* ou d'autres BGN multirésistants. La céftriaxone n'avait aucune place dans les régimes préconisés dans ces recommandations. Par ailleurs, parmi ces différents régimes de C3g/C4g + métronidazole +/- gentamicine, 19 régimes sur 41 ont nécessité une escalade thérapeutique soit dans plus de 50 % des cas, témoignant de la présence de bactéries résistantes dans 1 cas sur 2. Enfin en termes de mortalité, si nous analysons le tableau ci-dessous (tableau 33), il apparaît de manière objective que la céftriaxone a été prescrite à 10 reprises chez des patients en état de choc, avec une survie uniquement de 2 patients, comparativement à l'imipénème-cilastatine prescrite à 34 reprises, avec une survie de 10 patients (20% vs 30% de survie). Cela pour avertir sur l'éventuelle association entre la prescription de céftriaxone chez des patients en état de choc d'une part, et la mortalité d'autre part, même si cela n'a pu être confirmée par méthode statistique.

Tableau 33 : Tableau objectivant la relation entre décès d'une part, et tendances de prescription antibiotique au décours d'un état de choc septique, dans notre série

Effectif

DECES			Antibiothérapie empirique ¹										Total	
			Piperacilline-Tazobactam	Imipénème/Cilastatine	Amikacine	Ceftazidime	Cefepime	Ceftriaxone	Meropenem	Ertapenem	Tigecycline	oxacilline		Moxifloxacine
OUI	CATECHOLAMINES	OUI	12	24	44	3	2	8	2	5	1		1	103
		NON	0	1	1	0	1	0	0	1	0		0	4
	Total			12	24	2	3	3	8	2	6	1		1
NON	CATECHOLAMINES	OUI	4	10		1	1	2	1	3		0		22
		NON	9	8		4	1	20	1	4		1		48
	Total			13	18		5	2	22	2	7		1	70

Penchons-nous à présent sur les principaux antibiotiques plus récemment utilisés dans notre contexte, et qui sont recommandés par les différents consensus d'experts, soit la Piperacilline-Tazobactam et les carbapénèmes (Meropénème + Imipénème). Les recommandations les plus récentes permettent de trancher sur l'utilisation de l'un ou l'autre, en faveur de l'imipénème/meropénème devant :

- la présence d'un état de choc ou au minimum de deux facteurs de risque de bactéries multi-résistantes pour la SRLF [119]
- La présence de n'importe quel facteur de risque de BMR ou de défaillance viscérale quelconque pour la WSES [21].

Or, le tableau ci-dessous (Tableau 34), nous montre les tendances de prescriptions d'antibiotiques devant la présence de différentes défaillances : Il apparait de manière évidente que la piperacilline-tazobactam a été prescrite chez 16 patients en état de choc, alors que les recommandations françaises de 2015 sont formelles sur l'utilisation d'imipénème dans ce cas, cependant cette dernière reste majoritairement plus prescrite, au nombre de 34. Concernant les autres défaillances, il semblerait que l'imipénème soit plus fréquemment prescrit, avec un ratio moyen avoisinant 2 :1 ; ceci-dit les autres défaillances ne faisant pas partie des critères formels d'initiation d'une antibiothérapie à base de carbapénèmes [119], on pourra supposer que les patients présentant des facteur de risque de BMR ont bénéficié d'imipénème.

Cependant si l'on se réfère aux toutes dernières recommandations de la WSES de 2017 et qui sont plus complexes, puisqu'elles préconisent l'emploi de carbapénèmes (hormis l'ertapénème) devant toute défaillance viscérale, sauf si l'opérateur souhaite utiliser des régimes épargneurs de carbapénèmes (Ceftolozane/Tazobactam ou Ceftazidime/Avibactam) non encore disponibles dans notre territoire, toute défaillance est une indication à la prescription de carbapénèmes et dans le cas échéant, l'ensemble de ces patients sont éligible pour cette antibiothérapie [10].

Tableau 34 : Tableau analytique des antibiotiques prescrits dans notre série au décours de défaillances viscérales

	Défaillance hémodynamique		Def.neurologique		Def.respiratoire		Def.rénale		Def.hépatique	
	OUI	NON	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI
	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre	Nombre
Piperacilline-Tazobactam	16	9	21	4	12	13	21	4	22	3
Imipénème-Cilastatine	34	9	35	8	16	27	40	3	34	9
Ceftazidime	4	4	6	1	5	3	5	3	7	1
Cefepime	3	2	3	2	3	2	3	2	4	1
Ceftriaxone	10	20	22	7	20	10	26	4	28	2
Meropenem	3	1	3	1	1	3	1	3	4	0
Ertapenem	8	5	10	3	9	4	11	2	13	0
Tigecycline	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1
Oxacilline	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0
Moxifloxacin	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1
Amikacine	57	23	63	16	34	46	70	10	67	13
Gentamycine	7	6	10	3	10	3	10	3	11	2
Metronidazole	16	23	28	9	25	14	30	9	35	4
Teicoplanine	2	0	1	1	0	2	2	0	2	0
Vancomycine	2	0	2	0	1	1	2	0	2	0
Bi-antibiothérapie	66	42	81	26	51	57	91	17	91	17

(3) Evaluation de notre adéquation d'antibiothérapie empirique :

Rappelons tout d'abord que *l'escalade thérapeutique* a été réalisée chez 20 patients (20.4%). Les antibiotiques qui ont été utilisés sont :

- Imipénème : 10 patients (originellement : 3 piperacilline-tazobactam, 2 céftazidime, 3 céftriaxone, 2 ertapénème)
- Ertapénème : 4 patients (3 céftriaxone, 1 piperacilline-tazobactam)
- Colistine : 3 patients (tigecycline, céftazidime, céftriaxone)
- Piperacilline-Tazobactam : 1 Patient (céftriaxone)
- Vancomycine : 1 patient (imipénème-cilastatin)
- Amikacine : 7 patients (1 céftazidime, 4 céftriaxone, 2 ertapénème)
- Teicoplanine : 1 patient (ertapénème)
-

Notre plus grand souhait a été de vérifier si l'adhésion aux recommandations actuelles permet d'adapter l'antibiothérapie empirique ne serait-ce que lorsqu'il s'agit d'un état de choc , tout en prenant en considération les facteurs de risque de BMR ; et pour ce faire, nous avons analysé l'escalade thérapeutique (reposant sur l'antibiogramme) au décours d'un traitement probabiliste à base de piperacilline-tazobactam, en la présence ou l'absence d'état de choc d'une part, puis de défaillances viscérales d'autre part :

- Parmi les 16 prescriptions au décours d'un état de choc, seules trois ont nécessité une escalade thérapeutique, 2 vers l'imipénème et une vers l'ertapénème, soit 20% du total.

- Tandis que pour les autres prescriptions au décours de défaillances viscérales sans état de choc associé, aucune n'a nécessité une escalade thérapeutique ; à contrario, 1 patient a nécessité l'escalade thérapeutique vers l'imipénème alors qu'ils ne présentaient ni état de choc, ni défaillance viscérale, mais était porteur de facteur de risque de BMR, notamment d'une antibiothérapie durant les 3 dernier mois.

Par contre, le raisonnement inverse semble être plus pertinent : si l'on analyse les 10 patients ayant nécessité une escalade thérapeutique vers l'imipénème, 7 d'entre eux étaient en état de choc, soit 70 % du total.

Ces chiffres permettent de conforter, ne serait-ce que relativement, les recommandation actuelles en matières de prescription antibiotique, cependant notre étude ne saurait trancher de manière catégorique, puisqu'une étude prospective observationnelle concernant l'adéquation de la prescription antibiotique empirique lors de PPO semblerait avoir une meilleure valeur scientifique et jugerait la corrélation antibiothérapie empirique/antibiothérapie adaptée tout en prenant en considération les différents facteurs de risque de BMR. Cette dernière permettrait alors de juger de la qualité des recommandations actuelles pour choisir une antibiothérapie probabiliste.

Enfin, concernant la prescription aberrante de céphalosporines de 3^{ème} génération, il est primordial de rappeler que 12 des 30 régimes à bases de céftriaxone ont nécessité une escalade thérapeutique vers diverses molécules, comme il a été rappelé plus haut, de même pour la céftazidime pour laquelle une escalade a été judicieuse dans 50 % de ses prescriptions (4/8).

(4) Recommandations sur le choix de l'antibiothérapie empirique :

Au fur et à mesure de ce travail, nous avons essayé de construire un enchaînement logique afin de comprendre les bases microbiologiques, épidémiologiques et pharmacologiques sur lesquels reposent le choix de la prescription de l'antibiothérapie empirique au décours des péritonites postopératoires. Différentes sociétés savantes ont émis des recommandations, se basant sur l'ensemble des études citées et commentées jusqu'à présent ; parmi elles, 2 représentent les recommandations les plus récentes et les plus utilisées : Celles de la SFAR (Société française d'anesthésie et de réanimation) datant de 2015 [119] puis celles de WSES (World society of emergency surgery) datant de 2017 [21].

(a) Recommandations de la SFAR (Figure 31) :

- R38 – Lors du premier épisode d'IIA associée aux soins, il faut évoquer un risque élevé d'isoler une bactérie multi-résistante dans les circonstances suivantes : antibiothérapie dans les 3 mois qui précèdent l'hospitalisation et/ou > 2 jours précédant le premier épisode infectieux et/ou délai > 5 jours entre la première chirurgie et une reprise chirurgicale
- R39– Chez les patients porteurs connus d'entérobactéries résistantes aux C3G, d'entérocoques résistants à l'ampicilline et/ou à la vancomycine ou de staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM), il faut probablement tenir compte de ces germes dans l'antibiothérapie probabiliste des péritonites associées aux soins
- R40- Dans les péritonites associées aux soins, en cas de facteurs de risque d'infections intra-abdominales à entérocoque résistant à l'ampicilline

(pathologie hépatobiliaire, transplanté hépatique, antibiothérapie en cours), il faut probablement choisir une antibiothérapie probabiliste active contre ces germes (vancomycine voire tigécycline)

- R41– Dans les infections intra-abdominales associées aux soins, il faut probablement initier un traitement antifongique probabiliste si une levure est observée à l'examen direct (échinocandines en cas d'infection grave). Dans tous les cas d'infections intra-abdominales associées aux soins où la culture du liquide péritonéal (hors redons, drains. . .) est positive à levures, il faut initier un traitement antifongique (échinocandines en cas d'infection grave ou de souches résistantes au fluconazole)
- R42 – Lors du traitement probabiliste du premier épisode d'infection intra-abdominale associée aux soins et en l'absence de facteurs de risque de BMR, il faut probablement utiliser :
 - Une association pipéracilline/tazobactam + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité).
 - Si le patient présente deux critères parmi les six énoncés ci-dessous, il est à risque de BMR et il faut probablement utiliser une carbapénème à large spectre (imipénème ou meropénème ou doripénème) + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité).
 - Si le patient est en choc septique, 1 seul critère parmi les six énoncés ci-dessous suffit à justifier l'association carbapénème à large spectre + amikacine.
 - Les six critères suivants sont des facteurs de risque d'infection à BMR (1) traitement antérieur par céphalosporine de 3ème génération ou fluoroquinolone (dont monodose) dans les 3 mois ; (2) portage d'une entérobactérie porteuse d'une bêta-lactamase à spectre élargi,

ou *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la céftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site ; (3) hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents ; (4) patient vivant en institution médicalisée ou soins de longue durée et porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrostomie ; (5) échec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par céphalosporine de 3^{ème} génération ou fluoroquinolone ou pipéracilline–tazobactam ; (6) récurrence précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par pipéracilline–tazobactam pendant au moins 3 jours)

■ En cas d'allergie avérée aux β -lactamines, dans les infections associées aux soins, il faut probablement utiliser une des associations suivantes : (1) ciprofloxacine + amikacine + métronidazole + vancomycine ; (2) aztréonam + amikacine + vancomycine + métronidazole ; (3) en l'absence d'alternative thérapeutique tigécycline + ciprofloxacine.

(b) Recommandations de la WSES :

- Statement 38: Knowledge of regional/local rates of resistance, when it is available, should be always an essential component of the clinical decision-making process when deciding the empirical treatment of infection (Recommendation 1C)
- Statement 39: For patients with hospital-acquired infections (HA-IAIs), antibiotic regimens with broader spectra of activity are preferred (Recommendation 1B)
- Statement 40: In critically ill patients, antimicrobial therapy should be started as soon as possible. In these patients, to ensure timely and effective administration of antibiotics, clinicians should always consider the

pathophysiological status of the patient as well as the pharmacokinetic properties of the employed antibiotics (Recommendation 1B)

- Statement 44: The choice of empiric antibiotic regimens in patients with IAI should be based on the clinical condition of the patients, the individual risk for infection by resistant pathogens, and the local resistance epidemiology (Recommendation 1C)
- Statement 46: Knowledge of mechanisms of secretion of antibiotics into bile may be helpful in designing the optimal therapeutic regimen for patients with biliary-related intra-abdominal infections (Recommendation 1C)
- Statement 47: Empirical antifungal therapy for *Candida* species is recommended for patients with hospital-acquired IAIs, especially those with recent abdominal surgery or anastomotic leak (Recommendation 1C).

Régimes antibiotiques utilisés :

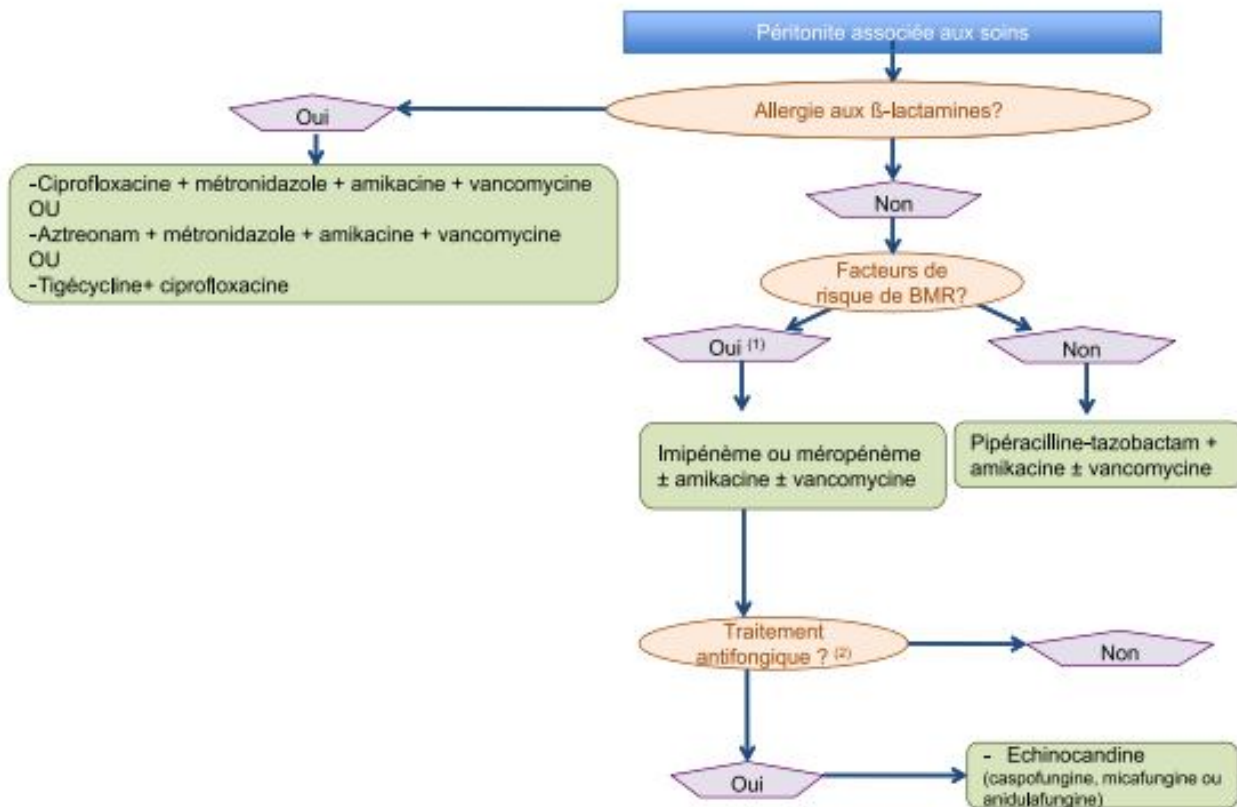
- *Antibiothérapie empirique pour patients sans défaillances viscérales présentant une PPO avec fonction rénale conservée (Clairance créatinine > 90 mL/min) :*

- Piperacilline/Tazobactam 4.5 g / 6 heures ou
- Chez les patients à risque de BMR (exposition récente aux antibiotiques, patient résidant en maison de repos ou en établissement de soins de longue durée ou porteur de cathéter) : meropénème 1g/8heures + ampicilline 2g/6 heures ; ou doripénème 500 mg/8 heures + ampicilline 2g/6 heures ou piperacilline-tazobactam 4.5 g / 6 heures + tigecycline 100mg Bolus + 50 mg/12 heures (régime épargneur de carbapénèmes) ;

- +/- Chez les patients à risque de candidose invasive (chirurgie sus-mésocolique récente, pancréatite nécrosante, lâchage anastomotique, sans amélioration après antibiothérapie adaptée) : fluconazole 800 mg le premier jour, suivi de 400mg /24 h ;
- En cas d'allergie avérée aux β -lactamines, utiliser une combinaison antibiotique avec amikacine 15-20mg /kg /24 heures

- *Antibiothérapie empirique pour patients avec défaillances viscérales et fonction rénale conservée :*

- Meropénème 1g/8 heures ou
- Doripénème 500 mg/8 heures ou
- Imipénème/Cilastatin 1g/8 heures ou
- Régime épargneur de carbapénèmes : ceftolozane-tazobactam 1.5g/heures + metronidazole 500mg/6 heures, ou ceftazidime-avibactam 2.5g /8heures + metronidazole 500 mg/6 heures ; + vancomycine 25-30 mg/kg dose de charge suivie de 15-20mg/kg/8heures. (Chez les patients à risque d'entérocoques vancomycine-résistants incluant les patients avec antécédents d'infection documentée aux entérocoques, patients immunodéprimés, patients à long séjour en réanimation, exposition récente à la vancomycine : linezolid 600 mg/12 heures ou daptomycine 6mg/kg /24heures).
- +/- Chez les patients à haut risque de candidose invasive : caspofungin (70 mg premier jour, puis 50 mg/24 h) ou amphotéricine B liposomale 3mg/kg/dose de 24 heures.



(1) Selon les définis dans la recommandation R42

(2) Selon les critères de traitement définis dans les recommandations R15 (probabiliste) et R41 (probabiliste ou définitif)

Figure 31 : Arbre décisionnel du choix de l'antibiothérapie empirique au décours de PPO [9]

c) Place de la désescalade antibiotique :

Rappelons tout d'abord que **la désescalade thérapeutique** a été réalisée chez 7 patients, avec l'utilisation des molécules suivantes :

- Céftazidime : 3 Patients (Originellement : 2 piperacilline-tazobactam, 1 ertapénème)
- Céftriaxone : 1 Patient (1 imipénème cilastatine)
- Meropénème : 1 patient (1 imipénème cilastatine)
- Ertapénème : 1 patient (1 imipénème cilastatine)

La désescalade thérapeutique a toujours été au cœur des débats , et sujette aux controverses tant elle a motivé les auteurs à réaliser différentes études pour évaluer son impact ; par économie de spectre et d'argent; en terme de durée de séjour, de réinfections et surtout de mortalité, car il est ici sujet de changer une molécule qui couvrait initialement le ou les germes incriminés, vers une autre de spectre plus étroit et dont les propriétés pharmacologiques peuvent différer, dans un contexte de gravité extrême que représente la péritonite postopératoire en terme de morbi-mortalité.

Il s'agit d'un processus basé sur des résultats microbiologiques, par lequel l'antibiothérapie empirique est, soit arrêtée, soit réduite en nombre, soit rétrécie de spectre [231].

Nombreuses sont les études qui ont évalué l'impact de la désescalade antibiotiques dans diverses situations cliniques, notamment lors de sepsis ou état de choc septique comme cela a été le cas pour la méta-analyse de Guo et al. [232] qui a inclut 9 études majeures après en avoir exclu 184.

L'analyse a ainsi démontré que la mortalité dans le groupe désescalade antibiotique était inférieure à celle du groupe maintien du régime antibiotique, sans pour autant qu'il y ait une différence statistiquement significative (Figure 32). Dans la même optique de démontrer l'intérêt de la désescalade thérapeutique, mais cette fois-ci dans un sous-groupe que sont les patients de réanimation chirurgicale, Turza et al. a objectivé dans une étude rétrospective incluant 2658 patients ; opérés pour causes diverses, sans qu'il ne soit mentionné nulle part s'ils étaient ou non porteurs de péritonites postopératoire ; que la mortalité dans le groupe désescalade thérapeutique était inférieure à celle du groupe où l'antibiothérapie a été maintenue (9% vs. 6%, $p = 0.002$), par contre la durée totale d'antibiothérapie y était supérieure (15 jours vs. 13 jours, $p = 0.0001$).

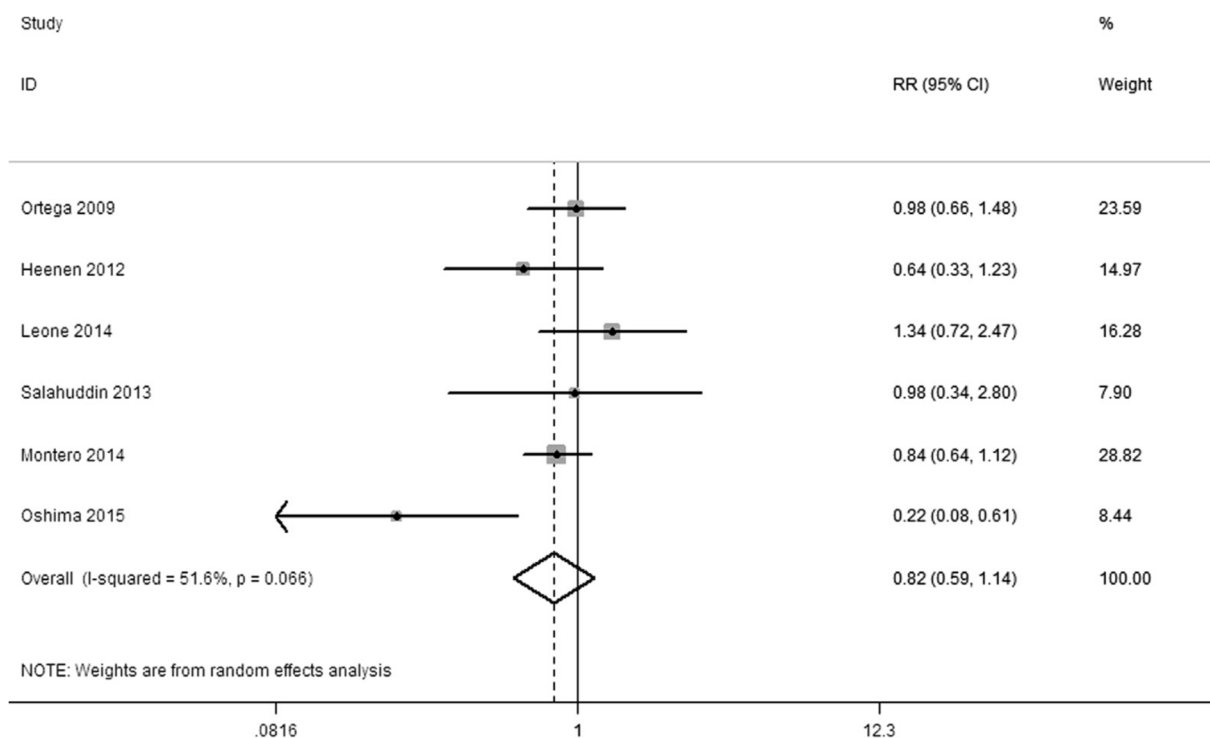


Figure 32: Forest Plot de la mortalité au décours de la désescalade antibiotique [232]

Enfin, la seule et unique étude, encore récente, ayant évalué l'impact de la désescalade au cours des péritonites postopératoires est celle de Montravers et al. [233]. Dans son étude prospective observationnelle étalée sur 12 ans (de 1999 à 2011), 311 patients ont été inclus, parmi eux 110 ont bénéficié d'une désescalade thérapeutique. Les déterminants indépendants de la désescalade antibiotique retenus après analyse multivariée ont été : une antibiothérapie empirique d'emblée adaptée (OR 9.60, 95% CI 4.02-22.97, $p < 0.001$), une antibiothérapie empirique à base de vancomycine (OR 3.39, 95% CI 1.46-7.87, $p = 0.004$) ou de carbapénèmes (OR 2.64, 95% CI 1.01-6.91, $p = 0.04$), tandis que la présence de bactéries multi-résistantes ou de bacilles à Gram négatif non fermentant était associée de manière significative à la non désescalade (respectivement $p < 0.001$ et $p = 0.03$). Cliniquement aucune différence de morbi-mortalité statistiquement significative n'a été retrouvée entre le groupe désescalade vs celui sans désescalade. Le taux de survie exprimé par la courbe de Kaplan-Meier (Figure 33) était similaire entre les 2 groupes (log rank test p value de 0.176) malgré un pourcentage de survie légèrement supérieure chez le groupe désescalade thérapeutique. Enfin en termes de durée de traitement, la désescalade thérapeutique n'entraînait pas d'allongement de cette dernière contrairement aux conclusions de la méta-analyse précédente. Il ressort ainsi de cette étude de Montravers, que la désescalade thérapeutique reste une option raisonnable au décours d'infections polymicrobiennes que représentent les péritonites postopératoires, et que son déterminant clé reste l'antibiothérapie empirique d'emblée adaptée, tandis que la présence de germe multi-résistant demeure un obstacle à sa réalisation.

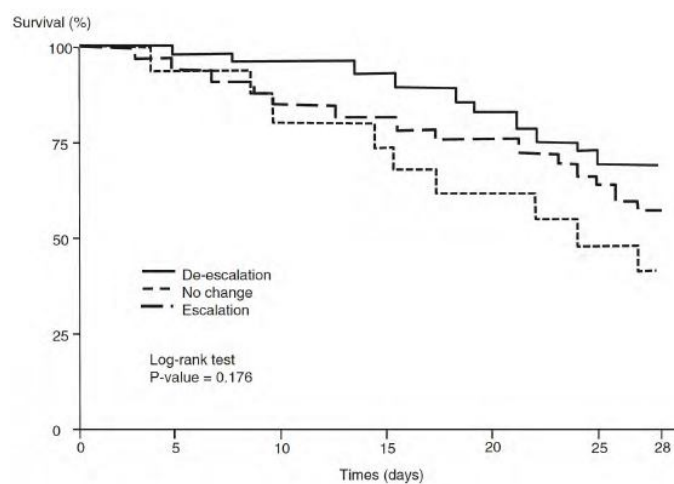


Figure 33 : Courbe comparative de la survie des patients présentant une PPO en fonction de la désescalade et de l'antibiothérapie définitive [233]

Par ailleurs, dans notre étude, le nombre de désescalade antibiotique réalisé reste minime, cantonné à 7 cas. L'analyse retrouve une association statistiquement significative entre une antibiothérapie empirique d'emblée adaptée et la désescalade, avec $p < 0.001$. Quant à la durée moyenne de traitement, elle était de 8.50 jours chez le groupe désescalade vs 8.71 jours chez le groupe sans désescalade, sans différence statistiquement significative. Nos résultats rejoignent ainsi ceux de Montravers en termes de durée de traitement et de mortalité.

Reste l'hypothétique impact sur la préservation de l'écologie du patient, et la diminution de l'émergence de BMR, qui n'a pas fait l'objet de notre étude, cependant est ressorti dans certaines études plus généralistes, comme éventuel intérêt de la désescalade sans pour autant avoir été validé par une approche scientifique cartésienne [234,235]. Nous rappelons ainsi l'importance de réaliser des études randomisées afin de confirmer ou d'infirmer l'ensemble de ces résultats.

Enfin, en ce qui concerne les consensus d'experts les plus récents [21,119], ils recommandent fortement d'opérer une désescalade antibiotique même lorsque l'infection est polymicrobienne, en pointant du doigt le bénéfice retrouvé quant à l'économie de spectre.

d) Durée du traitement :

L'un des défis majeurs que rencontre le praticien lors de la prise en charge antibiotique d'une péritonite postopératoire, demeure la durée de prescription optimale ; *quels critères peuvent-être utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement ? quand faudra-t-il l'arrêter ?*

(1) Quel paramètre utiliser pour prédire l'efficacité du traitement antibiotique ?

(a) La procalcitonine

La procalcitonine est une pro-hormone de 116 acides aminés, de 12.6 kD. C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, dont le rôle physiologique reste inconnu hormis celui de précurseur de la calcitonine. Sa production se fait de façon physiologique au niveau des cellules thyroïdiennes en réponse à un stimulus hormonal chez les sujets sains. En parallèle, on a pu mettre en évidence que des concentrations sériques élevées pouvaient être induites par d'autres cellules en réponse à un stimulus pro-inflammatoire [236]. La production de procalcitonine est très spécifique de l'origine bactérienne du syndrome inflammatoire. Dans ce cas précis, il existe une interaction entre la bactérie et les monocytes entraînant une activation de ces derniers, suivie de la synthèse de médiateurs dont les chémokines et des cytokines suivantes : IL6, IL1 et TNF alpha. Le TNF alpha semble être un élément déterminant dans la

synthèse de la procalcitonine. Dans certaines études, il semblerait qu'après injection d'endotoxines chez des sujets sains, la synthèse de PCT suit chronologiquement immédiatement le pic de TNF alpha. Par ailleurs, un excès de production de TNF alpha peut entraîner une réaction inflammatoire systémique pouvant aller jusqu'au choc septique [236].

Si son intérêt en pathologie infectieuse respiratoire est licite, ce n'est pas le cas dans les péritonites postopératoires. Plusieurs études n'ont pu démontrer l'intérêt de la cinétique de la procalcitonine pour prédire la réponse au traitement antibiotique au décours d'un sepsis intra-abdominal et notamment lors de PPO : si dans l'étude de Rau et al. [237] la cinétique de la procalcitonine lors du sepsis intra-abdominal postopératoire était superposable à celle en l'absence de sepsis intra-abdominal (Figure 35), malgré la dégression manifeste, et donc ne permettait pas de distinguer l'une de l'autre ; l'étude de Jung et al. paru en 2013 [238] affirmait que la procalcitonine ne permettait pas de prédire la réponse au traitement au décours d'une infection-intra abdominale car ni le seuil de $0,5 \text{ ng.ml}^{-1}$, ni une diminution de plus de 80% du pic n'étaient assez sensibles ou spécifiques (Figure 34), contrairement à d'autres outils que sont le score SOFA ou la température, comme en témoigne la figure 35. Par contre, la valeur absolue de la procalcitonine semble être sensiblement supérieure en cas de persistance de sepsis intra-abdominal (Figure 35).

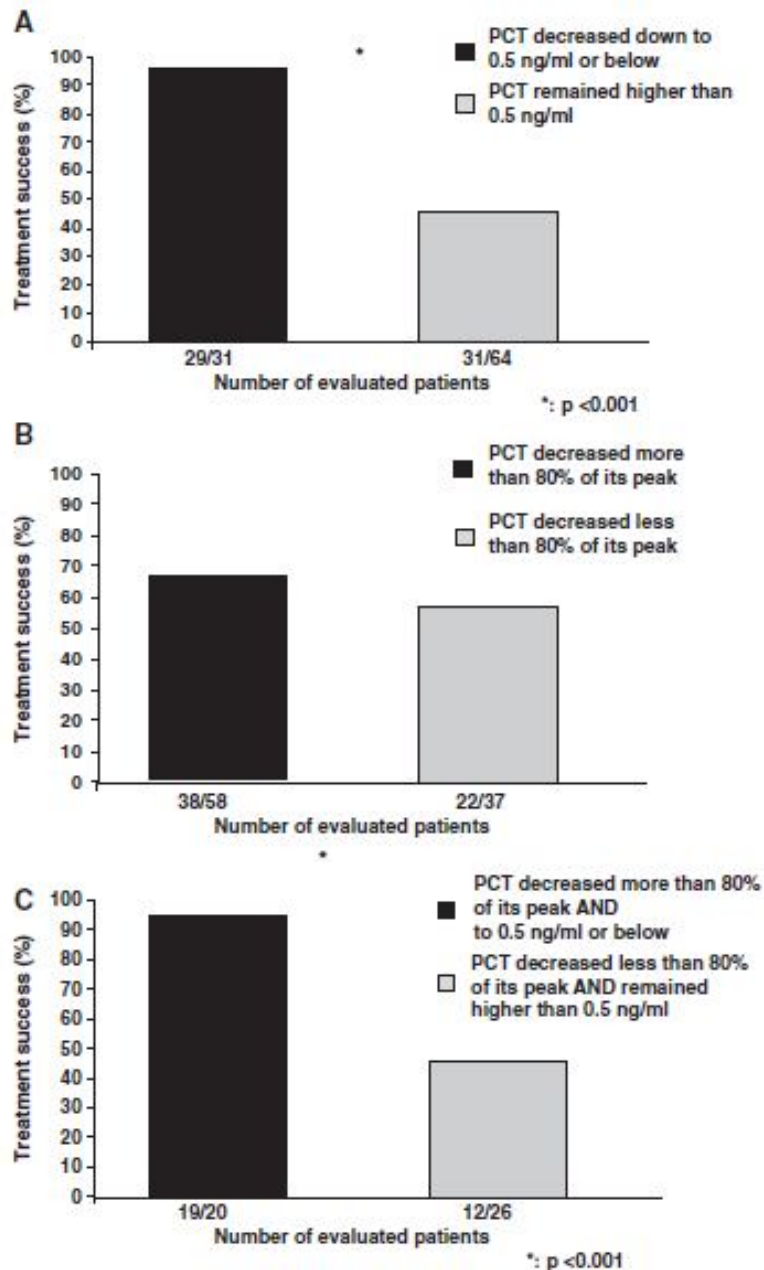


Figure 34 : Taux de réussite du traitement, en fonction de la baisse de procalcitonine. (A) Taux de réussite du traitement en fonction de la PCT la plus basse ($>$ ou $<$ à 0.5 ng.ml^{-1}); (B) Taux de réussite du traitement en fonction de la dégression de la valeur absolue de procalcitonine (valeur la plus basse $>$ ou $<$ à 80 % de la valeur la plus haute) ; (C) Taux de réussite du traitement en fonction de la PCT $< 0.5 \text{ ng.ml}^{-1}$ et baisse $>80\%$ de la valeur initiale, ou $> 0.5 \text{ ng.ml}^{-1}$ et $<80\%$ de la valeur initiale [238]

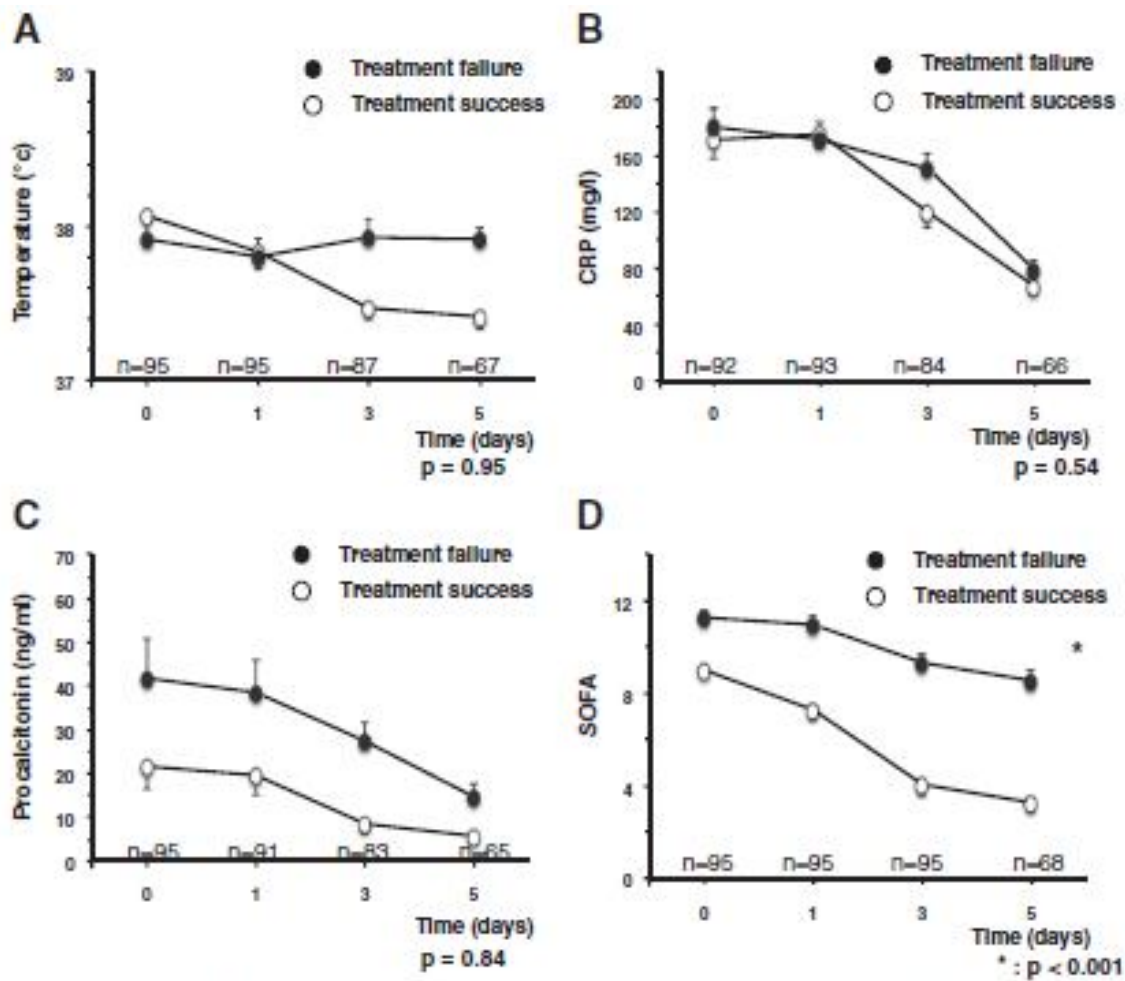


Figure 35 : Réponse au traitement en fonction de l'évolution de : (A) : Température ; (B) : CRP ; (C) : PCT ; (D) : Score SOFA. Notons qu'au bout de 5 jours, la cinétique du score SOFA semble avoir une meilleure représentation de la réussite du traitement via une courbe en dégression, contrairement à l'échec du traitement représenté par une courbe stationnaire [237]

Dans notre étude, la cinétique de la procalcitonine n'a pas été évaluée, et rares sont les patients qui ont bénéficié de son dosage. Revenue positive ($>0.5 \text{ ng.ml}^{-1}$) chez l'ensemble de nos patients, elle n'a pas été dosée par la suite pour conditionner la durée de l'antibiothérapie.

En conclusion, il semblerait que l'étude de la cinétique de biomarqueurs tel que la procalcitonine, n'apporte aucun intérêt réel sur l'ajustement de la durée de l'antibiothérapie. Cette idée est corroborée dans les recommandations les plus récentes [9,21].

(b) Score SOFA

Aucune étude à ce jour n'a évalué l'évolution du score SOFA en fonction de l'échec ou du succès de l'antibiothérapie au décours de PPO, et de sa corrélation sur la durée antibiotique. Cependant, une ancienne étude de Dupont et al. [120]; remontant à 2002 et évaluant la cinétique du score SOFA en période postopératoire chez des patients opérés pour péritonite postopératoire ; a démontré que le score SOFA stationnaire était prédictif d'un sepsis intra-abdominal persistant, nécessitant une réopération (Figure 36). Ce que l'auteur n'a pas évalué par contre, c'est que chez les patients sans sepsis intra-abdominal persistant n'ayant pas motivé de réintervention chirurgicale, la cinétique du score SOFA était globalement en dégression, et permettrait ainsi d'être corrélée à l'efficacité de l'antibiothérapie et à sa durée totale. Cette même tendance est retrouvée dans l'étude de Jung et al. [238], citée précédemment, et qui montre une cinétique du score SOFA corrélée à la réussite du traitement, comme en témoigne la partie D de la figure 35.

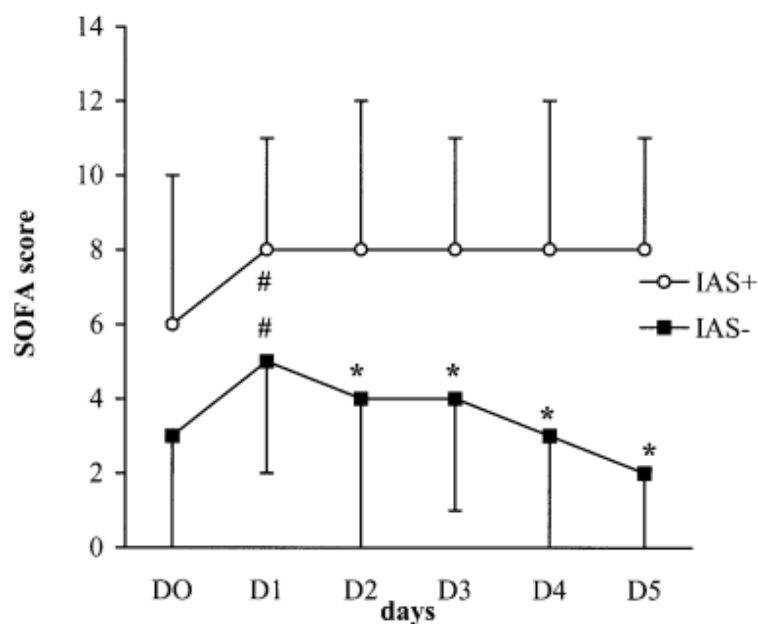


Figure 36 : Graphique représentatif de l'évolution du score SOFA après la première réopération au décours d'une PPO. IAS+: persistance de sepsis intra-abdominal; IAS- : Absence de sepsis intra-abdominal [120]

(2) Quelle durée de traitement ?

Si les recommandations les plus récentes peinent à définir la durée optimale de l'antibiothérapie au décours des péritonites postopératoires, c'est tout d'abord car elles ne concordent pas, en effet les recommandations françaises de 2015 de la SFAR estiment que la durée d'antibiothérapie devrait se situer entre 5 à 15 jours de traitement sans pour autant convaincre, se basant sur 2 études, une de Seguin et al. [136] chez qui la durée d'antibiotiques moyenne était de 15+/-8 jours avec BMR+, et de 10+/-4 jours avec BMR-, tandis que la deuxième étude d'Augustin et al. [106] retrouvait une durée moyenne de 10+/-4 à 12+/-6 jours en fonction de la présence ou de l'absence de bactéries-Multi résistantes.

Tandis que le consensus d'expert de la WSES recommande une évaluation multidisciplinaire basée sur des arguments clinico-biologiques, sans pour autant trancher.

Si ces recommandations qui datent respectivement de 2015 et 2017 restent autant ambiguës concernant ce sujet sensible, c'est que le nombre et la qualité d'études évaluant l'impact de la durée de l'antibiothérapie en terme de morbi-mortalité reste insignifiant : aucune de ces études n'a spécifiquement évalué la durée des antibiothérapies au décours des péritonites postopératoires, et pour la majorité d'entre elles, concernaient les infections intra-abdominales compliquées.

L'étude phare qui évaluait l'impact d'une antibiothérapie de courte durée au décours d'infections intra-abdominales compliquées (communautaires et nosocomiales confondues) est celle de Sawyer et al. parue en 2015 [239]. Cet essai clinique enrôlant un total de 518 patients, dont 260 ont été assignés au groupe contrôle versus 258 au groupe expérimental, a évalué l'impact d'une antibiothérapie de courte durée (4 jours) en terme de morbi-mortalité et de durée de séjour hospitalier : aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre le groupe ayant bénéficié de 4 jours d'antibiothérapie versus celui ayant bénéficié d'antibiotiques jusqu'à disparition totale des signes et symptômes de sepsis. Malheureusement, l'étude ne s'est pas attardée sur le sous-groupe des péritonites postopératoires, qui constitue une entité à part-entière en terme de gravité et de morbi-mortalité.

Il ya a peine quelques mois, en mars 2018, Montravers et al. a publié les résultats d'un essai clinique de grande envergure : The DURAPOP study (Duration of Antibiotic Therapy in Post-Operative Peritonitis) [240]. Cette étude est considérée actuellement comme la référence en terme de durée d'antibiothérapie au décours des péritonites postopératoires, et devrait être prise en considération dans l'élaboration des recommandations à venir. L'essai en question a inclu 410 participants présentant des péritonites postopératoires, dont 249 ont été randomisés (critères majeures d'inclusion : antibiothérapie empirique adaptée, survie durant les 8 premiers jours, durée de séjour en réanimation de 8 jours au minimum). 126 ont bénéficié d'un régime antibiotique de 8 jours versus 15 jours pour les 123 malades du groupe contrôle :

- Les résultats à J28 ont montré que le groupe experimental, présentait une durée moyenne de séjour sans antibiotiques inférieure à celle du groupe control (12 vs 15, $p < 0.001$), une survie comparable pour les deux groupes comme en témoigne la courbe de Kaplan-Meier (Figure 37) avec un log-rank test de $p = 0.327$.
- Les résultats à J45 n'ont montré aucune différence statistiquement significative quand à la durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation, l'émergence de bactéries multiresistantes et enfin de réopération.

En conclusion , cette étude de forte valeur scientifique, a démontré l'intérêt d'une antibiothérapie de courte durée au décours des péritonites postopératoires, en terme de survie, de réopération et enfin d'économie.

Par contre, dans notre étude, même si la durée médiane d'antibiothérapie était de 8 jours, les valeurs minimales et maximales étaient respectivement de 1 et 25 jours, et les 25^{ème} et 75^{ème} quartiles à 4 et 10 jours respectivement. Cela signifie que la plupart des régimes prescrits ne dépassait pas les 10 jours.

Si l'on analyse le sous-groupe des survivants, la durée moyenne de l'antibiothérapie était de 10 jours +/- 3 avec des valeurs extrêmes de 5 et 25 jours. Cependant, chez le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie inférieure ou égale à huit jours, la mortalité était statistiquement plus élevée que chez ceux ayant bénéficié d'une antibiothérapie de plus de huit jours (46 vs 16 décès, $p < 0.001$). L'interprétation primaire de ce chiffre nous induirait en erreur, car il semblerait ici qu'une antibiothérapie inférieure ou égale à 8 jours serait associée de manière statistiquement significative à une mortalité accrue ; il n'en est rien : ce résultat contient un biais majeur qui est celui de la sélection des patients décédés durant les 8 premiers jours d'hospitalisation.

C'est pour cela que nous avons choisi d'exclure dans un second temps, tous les patients dont la durée de séjour en réanimation était inférieure à 8 jours. L'analyse cette fois-ci a révélé qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la durée antibiotique de 8 jours et la mortalité. 5 des 14 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie de 8 jours ou moins sont décédés versus 12 sur les 31 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie de plus de 8 jours ($p = 0.8$).

Ces résultats sont donc transposables aux conclusions de l'essai clinique de Montravers, mais la solidité scientifique de notre étude retrospective et les biais de sélection qui y sont apparentés ne permettraient de généraliser nos résultats.

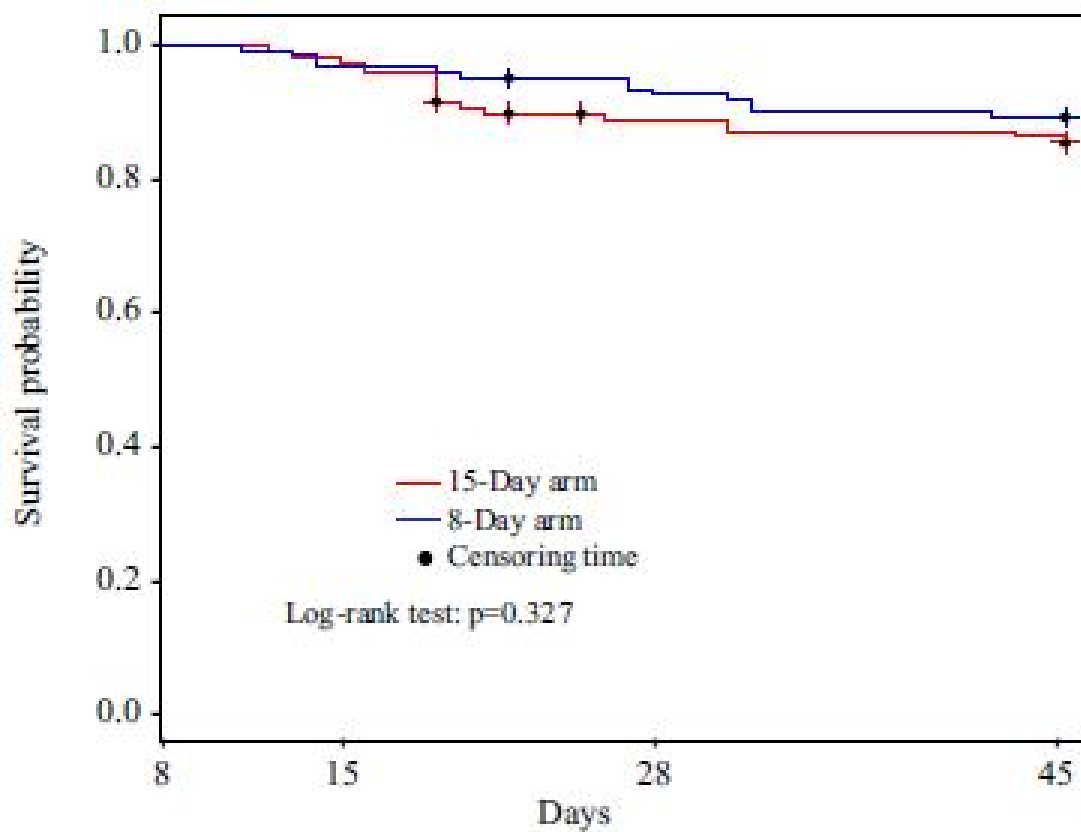


Figure 37 : Courbe de Kaplan-Meier objectivant la survie à J-45 en fonction du régime antibiotique [240]

e) Armamentarium antibiotique factuel :

Il est primordial d'adapter l'antibiothérapie empirique après résultats microbiologiques, vers la molécule au spectre le plus étroit, et présentant la meilleure efficacité (concentration minimale inhibitrice la plus basse pour le germe incriminé). Cependant, il est licite de rappeler les antibiotiques recommandés et de les discerner de ceux qui ne le sont pas, lors du traitement des péritonites postopératoires.

Les dernières recommandations concernant le bon usage des antibiotiques au décours d'infections intra-abdominales, ont listé les antibiotiques qu'il est préférable d'utiliser en fonction du germe retrouvé (Tableau 35) [163]. Cependant, il faudra toujours se référer à l'antibiogramme local pour optimiser l'antibiothérapie.

Les posologies préconisées dans le traitement des péritonites postopératoires sont listées dans le tableau 36 [163]. Ces posologies seront ajustées en fonction du profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du patient comme nous l'avons développé dans le chapitre dédié. Rappelons encore une fois la nécessité d'augmenter les posologies chez les patients en état de choc septique.

Tableau 35 : Antibiotiques préconisés dans le traitement des PPO en fonction du germe incriminé et de sa susceptibilité [163]

Antibiotique	Entérocoques	Entérocoque ampicilline-R	Entérocoque Vancomycine-R	Entérobactéries	Entérobactéries BLSE	P.A*	Anaérobies
Amoxicilline-acide-clavulanique	+	-	-	+	-	-	+
Ampicilline-sulbactam	+	-	-	+	-	-	+/-
Pipéracilline-tazobactam	+	-	-	+	+/-	+	+
Ertapénème	-	-	-	+	+	-	+
Imipénème	+/-**	-	-	+	+	+	+
Méropénème	-	-	-	+	+	+	+
Doripénème	-	-	-	+	+	+	+
Ciprofloxacine	-	-	-	+	-	+***	-
Levofloxacine	+/-	-	-	+	-	+/-	-
Moxifloxacine	+/-	-	-	+	-	-	+/-
Céftriaxone	-	-	-	+	-	-	-
Céftazidime	-	-	-	+	-	+	-
Céfepime	-	-	-	+	+/-	+	-
Céftolozane-tazobactam	-	-	-	+	+	+	-
Céftazidime-avibactam	-	-	-	+	+	+	-
Amikacine	****	****	****	+	+	+	-
Gentamicine	****	****	****	+	+	+	-
Tigecycline	+	+	+	+*****	+	-	+
Metronidazole	-	-	-	-	-	-	+
Colistine	-	-	-	+	+	+	-
Teicoplanine	+	+	-	-	-	-	-
Vancomycine	+	+	-	-	-	-	-
Linezolid	+	+	+	-	-	-	-

*P.A : Pseudomonas aeruginosa

** L'imipénème est plus actif vis-à-vis de l'entérocoque que l'ertapénème, le doripénème ou le meropénème

*** La ciprofloxacine est plus active vis-à-vis du Pseudomonas aeruginosa que la levofloxacine

**** Actif en synergie avec d'autres antibiotiques

***** Non actif contre Morganella, Proteus et Providencia

**Tableau 36 : Posologies antibiotiques recommandées au décours de PPO
avec une fonction rénale normale ($Cl_c > 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$) [163]**

<u>Penicillines/ Inhibiteurs de Bêta-lactamases :</u>	
Amoxicilline/clavulanate	1 g /8 heures
Ampicilline/Sulbactam	3 g /6 heures
Piperacilline/tazobactam	4.5 g / 6 à 8 heures ou 3.375 g /6 heures
Carbapénèmes	
Ertapénème	1 g 24 heures
Imipénème/cilastatin	1g / 6 à 8 heures
Meropénèm	1g / 8 heures
<u>Fluoroquinolones</u>	
Ciprofloxacine	400 mg / 8 à 12 heures
Levofloxacine	750 mg / 24h
Moxifloxacine	400 mg / 24h

<u>Céphalosporines</u>	
Céftazidime	2g / 8 heures
Céftriaxone	2g / 8 heures
Céfepime	1 à 2g / 8 heures
Céftolozane/tazobactam	1.5g / 8 heures
Céftazidime/avibactam	2.5g / 8 heures
<u>Glycylcyclines</u>	
Tigecycline	Dose initiale de 100 mg puis 50 mg/12 heures
Aminoglycosides	
Amikacine	15 à 20 mg/kg/ 24 heures
Gentamicine	7mg/kg/ 24 heures
<u>5-nitroimidazole</u>	

Metronidazole	500 mg/6 à 8 heures
<u>Glycopeptides</u>	
Teicoplanine	12 mg/kg /12 heures 3 doses de charge, puis 12mg/kg/24h
Vancomycine	15-20mg/kg/ 8 à 12 heures Patients en état de choc : 25-30 mg/kg dose de charge
<u>Oxazolidinones</u>	
Linezolid	600 mg/12 heures
<u>Polymyxines</u>	
Colistine:	9 millions d'unités internationales/8 à 12heures en intraveineuse lente. Patient en etat de choc : 9MUI dose de charge

(1) Combinaisons bêta-lactamines / inhibiteurs de bêta-lactamases

Les combinaisons d'inhibiteurs bêta-lactamines / bêta-lactamases, y compris l'ampicilline / sulbactam, l'amoxicilline / clavulanate, la ticarcilline / clavulanate et la piperacilline / tazobactam, ont une activité in vitro contre les bactéries à Gram positif, les BGN et les anaérobies [241]. Cependant, l'augmentation des résistances à l'ampicilline / sulbactam et à l'amoxicilline / clavulanate parmi E. coli et d'autres entérobactéries, au cours de la dernière décennie, a compromis l'utilité clinique de ces agents pour le traitement empirique des infections graves à BGN [242,243]. Cela est probablement dû à l'utilisation excessive d'amoxicilline et d'amoxicilline-clavulanate chez les enfants et les adultes, en particulier dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures [163]. Heureusement, la plupart des isolats restent sensibles aux autres bêta-lactamines / inhibiteurs de bêta-lactamases tels que la pipéracilline / tazobactam. Le large spectre d'activité de la pipéracilline / tazobactam, y compris sa couverture anti-pseudomonale et anaérobie, en font toujours une option intéressante dans la prise en charge des infections intra-abdominales sévères dont font parties les PPO [244]. Une méta-analyse des bases de données PubMed et Scopus fournissant des données sur la mortalité chez les patients présentant des infections à BLSE traités avec carbapénèmes, association bêta-lactamines / inhibiteurs de bêta-lactamases ou autres (principalement des céphalosporines et fluoroquinolones), de préférence en monothérapie a été publié en 2013 [245]. L'étude a rapporté l'absence de différence statistiquement significative de la mortalité entre carbapénèmes et l'association bêta-lactamines / inhibiteurs de bêta-lactamases administrés soit empiriquement ou en thérapie définitive. Dans une étude récente de 331 patients avec bactériémie à BLSE, l'association pipéracilline / tazobactam est apparue inférieure aux carbapénèmes [246];

l'utilisation de pipéracilline / tazobactam dans les infections à BLSE reste toujours sujet de controverses [247].

(2) Céphalosporines :

La plupart des isolats d'E. Coli et d'autres entérobactéries restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération. Parmi cette classe de médicaments, le céfotaxime, la céftriaxone et le céftizoxime, en association avec le métronidazole, sont largement dépassés pour le traitement empirique des péritonites postopératoires, en raison du spectre relativement étroit et du manque d'activité vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa* et des BLSE [163]. D'autre part, la céftazidime et la céfopérazone ont une activité contre le *P. aeruginosa*, mais ont relativement moins d'activité contre les streptocoques par rapport aux autres C3G. La Céfépime, qui est une céphalosporine de quatrième génération, présente un spectre d'activité plus large que celui de la céftriaxone, et reste un faible inducteur d'AmpC bêta-lactamase, car il est mal hydrolysé par l'enzyme, lui permettant d'être efficace contre les micro-organismes producteurs d'AmpC (66).

Il est important de rappeler que dans les recommandations les plus récentes, les céphalosporines seules n'ont aucune indication dans le traitement empirique des péritonites postopératoires quel qu'en soit la gravité [9,10].

(3) Carbapénèmes :

Pendant des décennies, les carbapénèmes ont été les antibiotiques de premier choix dans le traitement des BLSE. La meilleure option pour cibler une BLSE (*Pseudomonas* exclus) reste l'ertapénème, une carbapénème administrée sous forme d'une seule dose quotidienne, et qui partage le spectre d'activité de l'imipénème, du meropénème et du doripénème contre la plupart des espèces, BLSE comprises [248,249]. Par contre, le meropénème, l'imipénème et le doripénème prodiguent en plus une activité contre les BGN non fermentant (*pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter baumannii*). Cependant, une utilisation inappropriée de carbapénèmes peut être néfaste car elle risque d'être associée à l'augmentation d'entérobactéries résistantes aux carbapénèmes tel que le *Klebsiella pneumoniae* [250] ou même le *Pseudomonas aeruginosa* [251].

Enfin, la carbapénème la plus efficace vis-à-vis de l'enterococcus reste l'imipénème, tandis que les autres présentent une activité limitée vis-à-vis de l'*Enterococcus faecalis* et *faecium*. Par ailleurs, il est vivement conseillé d'utiliser une double antibiothérapie pour les infections à *Klebsiella pneumoniae* sécrétrice de carbapénémases avec une CMI ≤ 8 mg/L [252].

(4) Aminosides :

La famille des aminosides est particulièrement active contre les BGN, et agit de manière synergique contre certaines bactéries à Gram positif. Ils restent effectifs vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa* mais inefficaces contre les anaérobies. Ils sont fortement indiqués en association dans le traitement des PPO à BMR [9,253].

(5) Tigecycline :

La tigecycline est un antibiotique appartenant au groupe des tétracyclines, ne possédant pas d'activité contre le *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que certaines entérobactéries (*Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*). Cependant, elle reste une option envisageable pour le traitement de PPO mais en association avec d'autres molécules [254,255], grâce à son activité in-vitro vis-à-vis des anaérobies, des entérocoques, de plusieurs BLSE, et de certaines entérobactéries productrices de carbapénèmases [256].

Plus récemment, la tygecycline est devenue une option non négligeable dans le traitement des BMR de la famille des BGN [257]. Comme il a été souligné plus haut, il est impératif de l'utiliser en combinaison à cause des taux d'échecs relativement élevés en monothérapie [258].

(6) Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones ont été largement prescrits au décours des infections intra-abdominales à cause de leur excellente activité contre les BGN d'une part, et de leur pénétration tissulaire d'autre part [259]. La ciprofloxacine présente la plus basse CMI vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa*, comparativement à la levofloxacine et la moxifloxacine.

Cependant, l'augmentation de leur prescription notamment dans les structures de soins de longue durée, a contribué à l'émergence de résistances parmi les BGN [260,261]. Leur prescription empirique n'est donc pas du tout recommandée au décours des PPO [9,10].

(7) Polymixines :

Les polymixines ont été découvertes en 1940, et sont un groupe de peptides poly-cationiques qui présentent une activité contre la plupart des bacilles à Gram négatif [163]. Seule la polymixine B et E (colistine) sont cliniquement utilisées. Depuis les années 1970, ces préparations ont été quasiment abandonnées à cause d'effets secondaires. Cependant, les challenges contemporains en matière de prise en charge d'infection à BMR, spécialement chez les patients de réanimation, ont ravivé leur utilisation [262,263]. Leur néphrotoxicité et neurotoxicité ont toujours été les facteurs limitant leur utilisation clinique. Cependant, des études plus récentes ont permis d'affirmer leur sûreté d'utilisation en fonction des dosages recommandés, lorsque la fonction rénale est étroitement monitorée [263–265].

Récemment, la FDA (Food and Drug Agency) et l'EMA (European Medicine Agency) ont approuvé les recommandations mettant à jour la posologie intra-veineuse selon la fonction rénale [266].

(8) Nouveaux antibiotiques :

La Céftolozane/tazobactam [267,268] et la Céftazidime/avibactam [269,270] ont été récemment approuvées par certaines agences nationales, pour le traitement des infections intra-abdominales. L'ajout d'inhibiteurs de bêta-lactamases (tazobactam ou avibactam), a permis à ces nouveaux agents antibiotiques d'acquérir une forte activité contre les BGN multi-résistants.

Contrairement aux autres combinaisons de bêta-lactamines/inhibiteurs de bêta-lactamases, ces molécules seront obligatoirement couplées au metronidazole à cause de leur manque d'activité vis-à-vis des anaérobies.

Ces antibiotiques ont démontré une efficacité exceptionnelle vis-à-vis de certaines bactéries sécrétrices de carbapénèmases de type KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénèmases) [271]. Leur utilisation en tant que traitement empirique des PPO a été approuvé lors des dernières recommandations de la WSES en tant que régime épargneur des carbapénèmes [10].

F. Mortalité et facteurs Pronostic :

1. Mortalité :

Ce n'est pas pour rien que nous n'avons cessé de rappeler la gravité que représentent les péritonites postopératoires tout au long de cet ouvrage, en termes de morbi-mortalité. Il s'agit d'une pathologie qui engage souvent le pronostic vital, avec une mortalité comprise entre 23 et 60 %, en fonction des séries de la littérature comme en témoigne le tableau ci-dessous :

Tableau 37 : Tableau comparatif de la mortalité au décours de PPO dans différentes études de la littérature

	Période étudiée	Nombre de cas	Mortalité (%)
Bohnen [6]	1979-1980	60	60
Montravers [4]	1987-1992	100	39
Mullier [272]	1986-1995	96	30
Koperna [7]	1992-1995	40	23
Paugam [120]	1995-1998	62	37
Lamme [273]	1994-2000	124	23
Montravers [79]	1997-2000	58	48
Augustin [106]	2001-2004	100	31
Montravers [80]	2001-2011	134	32
Adil [118]	2010-2017	100	52
Rahabat [82]	2012-2017	91	33
Notre série	2010-2018	132	47

2. Facteurs Pronostics :

Pour essayer de réduire les taux de mortalité très élevé au décours de péritonites postopératoires, il est impératif d'identifier les facteurs pronostics. Parmi ceux fréquemment rapportés dans la littérature, on retrouve :

- L'âge avancé [7,272]
- Le sexe [272,274]
- Pathologie néoplasique [274,275]
- Score apache >2 [7]
- Défaillances viscérales [274,275]
- Délai reprise chirurgicale >24h [274]
- Nombre de reprises chirurgicales >2 [276]
- Antibiothérapie probabiliste non adaptée [275,277,278]
- Isolement de BMR [106]
- Isolement de levures [79]

Notons que la récente étude rétrospective de ADIL Hajar [118] datant de 2017, et réalisée au sein de notre service a retrouvé le score APACHE 2, le score MPI et la cause de néoplasique de la chirurgie initiale comme facteurs indépendants prédictifs de la mortalité.

I V. Conclusion :

Les péritonites postopératoires restent des pathologies sévères grevées d'une forte mortalité malgré l'amélioration des techniques chirurgicales, de réanimation et des traitements antibiotiques.

Ces infections ont la particularité d'être multi-microbiennes et multi-résistantes, nécessitant une antibiothérapie empirique à large spectre d'emblée adaptée.

L'amélioration du pronostic passe d'abord par le diagnostic précoce de l'affection et de sa prise en charge urgente : une laparotomie blanche est moins dommageable pour le patient qu'un diagnostic retardé.

La prescription d'une antibiothérapie empirique précoce sera ajustée en fonction de l'écologie bactérienne de l'institution et par la recherche de facteurs de risques d'isolement de bactéries multi-résistantes chez le patient, permettant son adaptation d'emblée et diminuant de manière significative la mortalité.

La réalisation de prélèvements peropératoires par le chirurgien et leur acheminement au laboratoire de microbiologie est primordiale et indispensable dans l'optique d'adaptation de l'antibiothérapie empirique.

La désescalade antibiotique couplée à une antibiothérapie de courte durée n'est plus à craindre, car elle n'augmente pas la mortalité, et permet une économie de spectre et de ressources financières.

Notre étude nous a permis de dégager les conclusions suivantes :

- L'antibiothérapie durant les trois derniers mois représente un facteur de risque indépendant de survenue d'infection à bactéries multi-résistantes au décours des péritonites postopératoires.

- L'escalade thérapeutique chez les patients en état de choc est un facteur indépendant de mortalité, par conséquent l'adaptation antibiotique empirique réduit la mortalité.
- La désescalade antibiotique n'est pas associée de manière significative à une mortalité accrue, ni à une durée de séjour plus prolongée.
- La durée de prescription antibiotique inférieure ou égale à 8 jours chez des patients ayant survécu au minimum 8 jours, n'est pas associée de manière statistiquement significative à une mortalité accrue; comparativement à une durée supérieur à 8 jours ; ni à une durée de séjour plus longue en réanimation.

Enfin, il sera impératif de réaliser une étude prospective de forte valeur scientifique, qui permettra d'une part d'évaluer l'adéquation de nos prescriptions antibiotiques avec les recommandations actuelles, d'éviter les biais de sélection et de n'omettre aucun éventuel facteur de risque de BMR. Un essai clinique éventuel permettrait d'évaluer de manière cartésienne l'impact d'une antibiothérapie de courte durée ainsi que la désescalade antibiotique sur différents paramètres que sont la mortalité, la durée de séjour et l'émergence de BMR.

V. Résumés:

Résumé

Titre : Antibiothérapie des péritonites postopératoires (Etude rétrospective à propos de 132 cas)

Auteur : MALEK Yassine

Directeur de thèse : Pr. EL MOUSSAOUI Rachid.

Mots clés : Péritonite postopératoire – Antibiothérapie – écologie bactérienne – bactérie multi-résistante

Introduction : Les péritonites postopératoires sont de redoutables complications de la chirurgie abdominale, représentant un double challenge diagnostique et thérapeutique.

Objectif de l'étude : Dégager les facteurs de risque d'isolement de bactéries multirésistantes, évaluer les pratiques de prescription antibiotique, évaluer l'impact d'une antibiothérapie empirique, d'une antibiothérapie de courte durée et d'une désescalade antibiotique sur la mortalité.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective étalée sur huit ans (avril 2010 - avril 2018) et portant sur 132 patients admis pour PPO au service de réanimation chirurgicale centrale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Les paramètres relevés incluaient les données épidémiologiques, les données de l'intervention initiale et celles de la reprise chirurgicale, les données bactériologiques, les modalités de prescription antibiotique et l'évolution.

Résultats : 132 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de nos patients était de 53 ans avec un sexe ratio de 1,35.

L'association antibiotique probabiliste la plus fréquemment prescrite était l'imipenème + amikacine chez 32,5% des patients. L'antibiothérapie empirique était adaptée d'emblée et a été conservée chez 71,4% des patients. L'escalade thérapeutique a été réalisée chez 20 patients.

Après analyse multivariée par régression logistique nous avons conclu que : l'antibiothérapie durant les 3 derniers mois était un facteur indépendant d'isolement de BMR (**OR 21.3 95% CI 0.9-114, $p < 0.001$**). L'escalade thérapeutique chez des patients en état de choc était un facteur prédictif de la mortalité (**OR 9.3 95% CI 1.12-77.6, $p = 0.016$**).

L'antibiothérapie de courte durée ainsi que la désescalade antibiotique n'étaient pas associées à une mortalité accrue.

Conclusion : L'évaluation de l'écologie bactérienne et des facteurs de risques de bactéries multi-résistantes permet d'adapter d'emblée l'antibiothérapie empirique, qui représente un facteur prédictif de mortalité. La polémique entourant l'antibiothérapie de courte durée et la désescalade thérapeutique semble être révolue.

Summary

Title: Antibiotherapy of Postoperative Peritonitis (a retrospective study about 132 cases)

Author: MALEK Yassine.

Thesis director: Pr. EL MOUSSAOUI Rachid.

Key words: Postoperative peritonitis - Antibiotherapy - bacterial ecology - multi-resistant bacterium

Introduction: Postoperative peritonitis is an adverse complication of abdominal surgery, representing a dual diagnostic and therapeutic challenge.

Objectives of the study: To identify risk factors for the isolation of multidrug-resistant bacteria, to evaluate antibiotic prescribing practices, to evaluate the impact of empiric antibiotic therapy, short-term antibiotic therapy and antibiotic de-escalation on mortality.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study spread over eight years (April 2010 - April 2018) and involving 132 patients admitted for POP to the central surgical resuscitation unit of Ibn Sina Hospital in Rabat. The parameters identified included epidemiological data, initial intervention and surgical revision data, bacteriological data, antibiotic prescribing modalities, and evolution.

Results: 132 patients were included in the study. The average age of our patients was 53 years old with a sex ratio of 1.35.

The most frequently prescribed probabilistic antibiotic combination was imipenem + amikacin in 32.5% of patients. Empirical antibiotic therapy was readily adapted and was retained in 71.4% of patients. The therapeutic escalation was performed in 20 patients.

After multivariate analysis by binary logistic regression we concluded that: Antibiotic therapy during the last 3 months was an independent MRB isolation factor (OR 21.3 95% CI 0.9-114, $p < 0.001$). Therapeutic escalation in patients with shock was a predictor of mortality (OR 9.3 95% CI 1.12-77.6, $p = 0.16$). Short-term antibiotic therapy and antibiotic de-escalation were not associated with increased mortality.

Conclusion: The evaluation of the bacterial ecology and the risk factors of -multidrug-resistant bacteria allows empirical antibiotic therapy, which is a predictor of mortality, to be adapted immediately. The polemic about short-term antibiotherapy and therapeutic de-escalation belongs to the past.

ملخص

العنوان مضادات حيوية للإلتهاب الصفاق بعد الجراحة

المؤلف مالك ياسين

المشرف البروفيسور الموساوي رشيد

الكلمات الأساسية التهاب الصفاق بعد العمل الجراحي - العلاج بالمضادات الحيوية - البيئة البكتيرية - بكتيريا متعددة المقاومة

مقدمة التهاب الصفاق بعد العملية الجراحية هو تعقيد سلبي لعملية جراحية في البطن، ويمثل تحديا مزدوج التشخيص والعلاج

أهداف الدراسة تحديد عوامل الخطر لعزل البكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة، لتقييم ممارسات وصف المضادات الحيوية لتقييم تأثير العلاج بالمضادات الحيوية، الإحصائية، العلاج بالمضادات الحيوية على المدى القصير، وإزالة المضادات الحيوية على معدل الوفيات

المواد وطرق دراسة استرجاعية على مدى ثمانية سنوات، أبريل نيسان 2010 أبريل نيسان 2018 تضم 132 مريضا تم إدخالهم إلى وحدة الإنعاش الجراحي المركزي لمستشفى ابن سينا في الرباط بعد التهاب الصفاق بعد الجراحة تضمنت المعلومات التي تم تحديدها البيانات الباثية، والتدخل الأولي وبيانات المراجعة الجراحية، والبيانات البكتريولوجية، وطرائق وصف المضادات الحيوية

النتائج تضمنت الدراسة 132 مريضا كان متوسط عمرهم، يبلغ 53 عاما، بمعدل جنس 1.35 كان المضاعف الحيوي الأكثر احتمالا في كثير من الأحيان هو الإيمبيينيخ أميكاسين في 32.5% من المرضى، تم تكييف العلاج بالمضادات الحيوية التجريبية بسهولة وتم الاحتفاظ بها في 71.4% من المرضى تم تنفيذ التصعيد العلاجي عند 20 مريضا

بعد التحليل متعدد المتغيرات بواسطة الانحدار اللوجستي ثنائي خالصنا إلى أن العلاج بالمضادات الحيوية خلال الأشهر 3 الماضية كان عامل عزل مستقل بكتيريا متعددة المقاومة ($P < 0.001$ ، OR 21.3 95% CI 0.9-114)

التصعيد العلاجي في المرضى الذين يعانون من الصدمة كان مؤشرا للوفيات

(OR 9.3 95% CI 1.12-77.6، $P = 0.09$)

لم يرتبط العلاج بالمضادات الحيوية على المدى القصير وإزالة التصعيد بالمضادات الحيوية بزيادة معدل الوفيات

الخلاصة إن تقييم البيئة البكتيرية وعوامل عزل للبكتيريا المقاومة لأدوية المتعددة يسمح للعلاج بالمضادات الحيوية التجريبية على التكيف على الفور، وهو مؤشر للوفيات، لم يعد من الضروري الخوف من العلاج بالمضادات الحيوية على المدى القصير والتصعيد العلاجي

VI .Annexes

Antibiothérapie des péritonites postopératoires. Etude rétrospective à propos de 132 cas

Fiche d'exploitation

I- Généralités :

Nom :	Prénom
NE :	Service d'origine :
Date d'admission en Réa :	Durée du séjour :

II- Terrain :

Age :	Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Apache II	SOFA
Antécédents médicaux :			
<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation durant les 3 derniers mois <input type="checkbox"/> • Antibiothérapie durant les 3 derniers mois <input type="checkbox"/> • Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents <input type="checkbox"/> • Diabète <input type="checkbox"/> • Corticothérapie au long cours <input type="checkbox"/> • FDR C-VX : 			

III- Première intervention

Date :	Délai entre l'hospitalisation et la chirurgie :
Siège : Sus mésocolique <input type="checkbox"/> sous mésocolique <input type="checkbox"/>	
En urgence <input type="checkbox"/>	Geste :
Programmée : <input type="checkbox"/>	
Atbprophylaxie :	
modalités de chirurgie : Contaminée <input type="checkbox"/> infectée <input type="checkbox"/> Souillure opératoire <input type="checkbox"/>	

IV- Diagnostic de la Péritonite Post-opératoire :

○ Clinique :

<u>Signes abdominaux :</u>		
<u>Défaillances viscérales :</u>		
Neurologique <input type="checkbox"/>	Fièvre (≥ 38.5) <input type="checkbox"/>	Respiratoire <input type="checkbox"/>
Rénale <input type="checkbox"/>	Hépatique : <input type="checkbox"/>	
Hémodynamique <input type="checkbox"/>		

○ Biologie :

NFS	Hémoglobine :	Plaquettes :
Crase	TP :	TCA :
Fct Rénale	Urée :	Créatinine :
Biomarqueurs :	CRP :	Procalcitonine :

○ Radiologie :

Echographie abdominale	
TDM abdominale	

v- PEC de la PPO :

1- Chirurgicale

Date :
Délai par rapport à la 1ère intervention :
Cause : Lâchage anastomotique <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> Nécrose <input type="checkbox"/> Ischémie <input type="checkbox"/> Abscess
Contrôle de la source d'infection : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

2- Médicale :

A - Antibiothérapie :

Antibiothérapie empirique (intervallaire):		<i>Mode d'administration</i>	<i>Durée :</i>	<i>Délai :</i>
Antibiogramme sur prélèvement péritonéal	<i>Germe :</i>	<i>BMR</i> <input type="checkbox"/>	<i>Sensibilité :</i>	<i>Résistance :</i>
Adaptation thérapeutique :	<i>Escalade</i> <input type="checkbox"/>		<i>Désescalade</i> <input type="checkbox"/>	AtbTTT empiriqu



<i>ATB réadapté</i>			e adaptée (prolongement)
<i>Durée totale de l'antibiothérapie :</i>			
<i>Isolement de levures</i> <input type="checkbox"/> <i>Traitement antifongique</i> <input type="checkbox"/> <i>Durée :</i>			

B- Traitement adjuvant :

<i>Catécholamines :</i>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<i>Ventilation mécanique :</i>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
<i>Dialyse :</i>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

VI- Evolution :

<i>Favorable (contrôle de l'infection)</i> <input type="checkbox"/>
<i>Décès :</i> <input type="checkbox"/> <i>Cause :</i>

VII. Ressources

bibliographiques :

- [1] Menichetti F, Sganga G. **Definition and Classification of Intra-abdominal Infections.** *J Chemother* 2009;21:3-4. doi:10.1179/joc.2009.21.Supplement-1.3.
- [2] Montravers P, Morazin F, Cargeac A. **Les péritonites** 2005;10:1-13. doi:10.1016/S0246-0289(12)59046-8.
- [3] Troché G. **Chapitre 247** 2018. doi:10.1016/B978-2-294-74309-2.00247-5.
- [4] 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. doi:10.1093/clinids/23.3.486.
- [5] Montravers P, Guglielminotti J, Zappella N, Desmard M, Muller C, Fournier P, et al. **Clinical Features and Outcome of Postoperative Peritonitis Following Bariatric Surgery.** *Obes Surg* 2013;23:1536-44. doi:10.1007/s11695-013-0955-6.
- [6] Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, McLean AP. **Prognosis in generalized peritonitis. Relation to cause and risk factors.** *Arch Surg* 1983;118:285-90.
- [7] Koperna T, Schulz F. **Relaparotomy in Peritonitis: Prognosis and Treatment of Patients with Persisting Intraabdominal Infection.** *World J Surg* 2000;24:32-7. doi:10.1007/s002689910007.
- [8] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. **Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.** *Surg Infect (Larchmt)* 2010;11:79-109. doi:10.1089/sur.2009.9930.

- [9] Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. **Guidelines for management of intra-abdominal infections.** *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34:117-30. doi:10.1016/j.accpm.2015.03.005.
- [10] Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. **The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections.** *World J Emerg Surg* 2017;12:1-34. doi:10.1186/s13017-017-0141-6.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA* 2016;315:801. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- [12] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- [13] O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. **Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America.** *Crit Care Med* 2008;36:1330-49. doi:10.1097/CCM.0b013e318169eda9.
- [14] Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.** *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.

- [15] Wittmann DH. **Intraabdominal infections--introduction.** *World J Surg* s. d.;14:145-7.
- [16] Gupta S, Mishra S, Tiwary S, Mishra M. **An introduction of Tertiary Peritonitis.** *J Emerg Trauma Shock* 2014;7:121. doi:10.4103/0974-2700.130883.
- [17] Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG. **Tertiary Peritonitis (Recurrent Diffuse or Localized Disease) Is not an Independent Predictor of Mortality in Surgical Patients with Intraabdominal Infection.** *Surg Infect (Larchmt)* 2001;2:255-65. doi:10.1089/10962960152813296.
- [18] Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. **Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections.** *Ann Intern Med* 2002;137:791-7.
- [19] Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. **Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal.** *BMC Med* 2014;12:40. doi:10.1186/1741-7015-12-40.
- [20] CDC, Oid, Ncezid, DHQP. **Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance 2018.**
- [21] Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, et al. **Management of intra-abdominal infections: Recommendations by the WSES 2016 consensus conference.** *World J Emerg Surg* 2017;12:1-32. doi:10.1186/s13017-017-0132-7.

- [22] Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Marmuse JP, Vouillot C, et al. **Clinical and Therapeutic Features of Nonpostoperative Nosocomial Intra-abdominal Infections.** *Ann Surg* 2004;239:409-16. doi:10.1097/01.sla.0000114214.68169.e9.
- [23] Lefèvre JH, Parc Y. **Péritonites postopératoires.** *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* 2009;12:1-8. doi:10.1016/S1155-1968(16)77944-2.
- [24] Blackburn SC, Stanton MP. **Anatomy and physiology of the peritoneum.** *Semin Pediatr Surg* 2014;23:326-30. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002.
- [25] Campbell JR. 53 - Peritonitis and Intraabdominal Abscess. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/B978-0-323-37692-1.00053-8.
- [26] Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. **The pathobiology of peritonitis.** *Gastroenterology* 1998;114:185-96. doi:10.1016/S0016-5085(98)70646-8.
- [27] Pronk A, Leguit P, Hoyneck van Papendrecht AA, Hagelen E, van Vroonhoven TJ, Verbrugh HA. **A cobblestone cell isolated from the human omentum: the mesothelial cell; isolation, identification, and growth characteristics.** *In Vitro Cell Dev Biol* 1993;29A:127-34.
- [28] Beavis J, Harwood JL, Coles GA, Williams JD. **Synthesis of phospholipids by human peritoneal mesothelial cells.** *Perit Dial Int* 1994;14:348-55.
- [29] ROBINSON SC. **Observations on the peritoneum as an absorbing surface.** *Am J Obstet Gynecol* 1962;83:446-52.

- [30] Flessner MF, Parker RJ, Sieber SM. **Peritoneal lymphatic uptake of fibrinogen and erythrocytes in the rat.** *Am J Physiol* 1983;244:H89-96. doi:10.1152/ajpheart.1983.244.1.H89.
- [31] C.B.Martin, Riou B, Vallet Y. *Physiologie humaine appliquée*. vol. 4. 2017.
- [32] Last M, Kurtz L, Stein TA, Wise L. **Effect of PEEP on the rate of thoracic duct lymph flow and clearance of bacteria from the peritoneal cavity.** *Am J Surg* 1983;145:126-30.
- [33] Skau T, Nyström PO, Ohman L, Stendahl O. **Bacterial clearance and granulocyte response in experimental peritonitis.** *J Surg Res* 1986;40:13-20.
- [34] Tsilibary EC, Wissig SL. **Lymphatic absorption from the peritoneal cavity: regulation of patency of mesothelial stomata.** *Microvasc Res* 1983;25:22-39.
- [35] Dunn DL, Barke RA, Knight NB, Humphrey EW, Simmons RL. **Role of resident macrophages, peripheral neutrophils, and translymphatic absorption in bacterial clearance from the peritoneal cavity.** *Infect Immun* 1985;49:257-64.
- [36] Dumont AE, Maas WK, Iliescu H, Shin RD. **Increased survival from peritonitis after blockade of transdiaphragmatic absorption of bacteria.** *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:248-52.
- [37] Caldwell MT, Watson RG. **Peritoneal aspiration cytology as a diagnostic aid in acute appendicitis.** *Br J Surg* 1994;81:276-8.

- [38] Kubicka U, Olszewski WL, Tarnowski W, Bielecki K, Ziółkowska A, Wierzbicki Z. **Normal human immune peritoneal cells: subpopulations and functional characteristics.** *Scand J Immunol* 1996;44:157-63.
- [39] Celada A, Nathan C. **Macrophage activation revisited.** *Immunol Today* 1994;15:100-2.
- [40] Cassatella MA. **The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils.** *Immunol Today* 1995;16:21-6.
- [41] van Till JWO, van Veen SQ, van Ruler O, Lamme B, Gouma DJ, Boermeester MA. **The innate immune response to secondary peritonitis.** *Shock* 2007;28:504-17. doi:10.1097/shk.0b013e318063e6ca.
- [42] Vipond MN, Whawell SA, Thompson JN, Dudley HA. **Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic activity.** *Eur J Surg* 1994;160:471-7.
- [43] van Goor H, de Graaf JS, Grond J, Sluiter WJ, van der Meer J, Bom VJ, et al. **Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis.** *Br J Surg* 1994;81:1046-9.
- [44] Thompson JN, Paterson-Brown S, Harbourne T, Whawell SA, Kalodiki E, Dudley HAF. **Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: Possible mechanism of adhesion formation.** *Br J Surg* 1989;76:382-4. doi:10.1002/bjs.1800760422.
- [45] Dunn DL, Simmons RL. **Fibrin in peritonitis. III. The mechanism of bacterial trapping by polymerizing fibrin.** *Surgery* 1982;92:513-9.

- [46] Dunn DL, Rotstein OD, Simmons RL. **Fibrin in peritonitis. IV. Synergistic intraperitoneal infection caused by Escherichia coli and Bacteroides fragilis within fibrin clots.** *Arch Surg* 1984;119:139-44.
- [47] Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Wagner H, et al. **Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery . Distinct Mechanisms of Immunosuppression as a Consequence of Major Surgery** 1997;65:2283-91.
- [48] Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. **Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection.** *Cent J Immunol* 2015;40:206-16. doi:10.5114/ceji.2015.52835.
- [49] Yoo Y-M, Kim K-M, Kim S-S, Han J-A, Lea H-Z, Kim Y-M. **Hemoglobin Toxicity in Experimental Bacterial Peritonitis Is Due to Production of Reactive Oxygen Species** 1999;6:938-45.
- [50] Quist RG, Ton-Nu HT, Lillienau J, Hofmann AF, Barrett KE. **Activation of mast cells by bile acids.** *Gastroenterology* 1991;101:446-56.
- [51] Andersson R, Schalén C, Tranberg KG. **Effect of bile on growth, peritoneal absorption, and blood clearance of Escherichia coli in E coli peritonitis.** *Arch Surg* 1991;126:773-7.
- [52] Mora EM, Cardona MA, Simmons RL. **Enteric bacteria and ingested inert particles translocate to intraperitoneal prosthetic materials.** *Arch Surg* 1991;126:157-63.
- [53] Guo W, Soltesz V, Ding JW, Willén R, Liu X, Andersson R, et al. **Abdominal rubber drain piece aggravates intra-abdominal sepsis in the rat.** *Eur J Clin Invest* 1994;24:540-7.

- [54] Goldblum RM, Pelley RP, O'Donnell AA, Pyron D, Heggers JP. **Antibodies to silicone elastomers and reactions to ventriculoperitoneal shunts.** *Lancet (London, England)* 1992;340:510-3.
- [55] Landry DW, Oliver JA. **The Pathogenesis of Vasodilatory Shock.** *N Engl J Med* 2001;345:588-95. doi:10.1056/NEJMra002709.
- [56] Gamcrlidze MM, Intskirveli NA, Vardosanidze KD, Chikhladze KE, Goliadze LS, Ratiani LR. **Vasoplegia in septic shock (review).** *Georgian Med News* 2015:56-62.
- [57] Alvarez S, Boveris A. **Mitochondrial nitric oxide metabolism in rat muscle during endotoxemia.** *Free Radic Biol Med* 2004;37:1472-8. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.034.
- [58] Griscavage JM, Wilkt S, Ignarro LJ, Sawyer CH. **Inhibitors of the proteasome pathway interfere with induction of nitric oxide synthase in macrophages by blocking activation of transcription factor NF-KB (multicatalytic proteinase complex/calpain/transcription factors/NO synthase induction/proteinase inhibitors).** *Pharmacology* 1996;93:3308-12.
- [59] Park M, Azevedo LCP, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. **Evolutionary standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers?.** *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:47-52. doi:/S1807-59322006000100009.

- [60] Mizukoshi Y, Shibata K, Yoshida M. **Left ventricular contractility is reduced by hypercapnic acidosis and thoracolumbar epidural anesthesia in rabbits.** *Can J Anesth Can d'anesthésie* 2001;48:557-62. doi:10.1007/BF03016832.
- [61] Beierholm E, Grantham R, O'Keefe D, Laver M, Daggett W. **Effects of acid-base changes, hypoxia, and catecholamines on ventricular performance.** *Am J Physiol Content* 1975;228:1555-61. doi:10.1152/ajplegacy.1975.228.5.1555.
- [62] Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. **Pathophysiology of acute kidney injury.** *Compr Physiol* 2012;2:1303-53. doi:10.1002/cphy.c110041.
- [63] Westbrook PR, Stubbs SE, Sessler AD, Rehder K, Hyatt RE. **Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man.** *J Appl Physiol* 1973;34:81-6. doi:10.1152/jappl.1973.34.1.81.
- [64] Hedenstierna G. **Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:123-9.
- [65] Mathru M, Esch O, Lang J, Herbert ME, Chaljub G, Goodacre B, et al. **Magnetic resonance imaging of the upper airway. Effects of propofol anesthesia and nasal continuous positive airway pressure in humans.** *Anesthesiology* 1996;84:273-9.
- [66] Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Bodén K, Ekberg O, et al. **Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane: volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry.** *Anesthesiology* 2001;95:1125-32.

- [67] Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. **The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium.** *Anesthesiology* 2000;92:977-84.
- [68] Brown SR, Tiernan J. **Transverse versus midline incisions for abdominal surgery.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005199. doi:10.1002/14651858.CD005199.pub2.
- [69] Joris JL, Hinue VL, Laurent PE, Desai CJ, Lamy ML. **Pulmonary function and pain after gastroplasty performed via laparotomy or laparoscopy in morbidly obese patients.** *Br J Anaesth* 1998;80:283-8.
- [70] Joris J, Kaba A, Lamy M. **Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures.** *Br J Anaesth* 1997;79:422-6.
- [71] Ford GT, Grant DA, Rideout KS, Davison JS, Whitelaw WA. **Inhibition of breathing associated with gallbladder stimulation in dogs.** *J Appl Physiol* 1988;65:72-9. doi:10.1152/jappl.1988.65.1.72.
- [72] Warner DO. **Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist.** *Anesthesiology* 2000;92:1467-72.
- [73] Ferreyra G, Squadrone V, Ranieri VM. Acute Respiratory Failure after Abdominal Surgery. *Yearb. Intensive Care Emerg. Med.* 2005, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, p. 10-8. doi:10.1007/0-387-26272-5_2.

- [74] **Acute Respiratory Distress Syndrome.** *JAMA* 2012;307:2526-33. doi:10.1001/jama.2012.5669.
- [75] Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. **Pathobiology of Acute Respiratory Distress Syndrome.** *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:S6-22. doi:10.1097/PCC.0000000000000431.
- [76] Bunt TJ. **Urgent relaparotomy: the high-risk, no-choice operation.** *Surgery* 1985;98:555-60.
- [77] Hollender LF, Meyer C, Philippides JP, Piérard T, Cordeiro F. **[Relaparotomies in abdominal surgery: survey and comments on 238 cases].** *Chirurgie* 1982;108:43-51.
- [78] Harbrecht PJ, Garrison RN, Fry DE. **Early urgent relaparotomy.** *Arch Surg* 1984;119:369-74.
- [79] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. **Candida as a risk factor for mortality in peritonitis*.** *Crit Care Med* 2006;34:646-52. doi:10.1097/01.CCM.0000201889.39443.D2.
- [80] Montravers P, Guglielminotti J, Zappella N, Desmard M, Muller C, Fournier P, et al. **Clinical features and outcome of postoperative peritonitis following bariatric surgery.** *Obes Surg* 2013;23:1536-44. doi:10.1007/s11695-013-0955-6.
- [81] Kermarrec N, Marmuse J-P, Faivre J, Lasocki S, Mognol P, Chosidow D, et al. **High mortality rate for patients requiring intensive care after surgical revision following bariatric surgery.** *Obes Surg* 2008;18:171-8. doi:10.1007/s11695-007-9301-1.

- [82] Rahabat ikram. **Profil bactériologique des péritonites postopératoires dans un service de réanimation chirurgicale (à propos de 91 cas).** 442^e éd. *Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat*; 2017. doi:http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16140.
- [83] Fujita F, Torashima Y, Kuroki T, Eguchi S. **The risk factors and predictive factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: reappraisal of the literature.** *Surg Today* 2014;44:1595-602. doi:10.1007/s00595-013-0685-3.
- [84] Pommergaard H-C, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglind E, Rosenberg J. **Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Color Dis* 2014;16:662-71. doi:10.1111/codi.12618.
- [85] Kobayashi M, Mohri Y, Ohi M, Inoue Y, Araki T, Okita Y, et al. **Risk factors for anastomotic leakage and favorable antimicrobial treatment as empirical therapy for intra-abdominal infection in patients undergoing colorectal surgery.** *Surg Today* 2014;44:487-93. doi:10.1007/s00595-013-0575-8.
- [86] Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. **Multicenter Analysis of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Rectal Cancer Excision.** *Ann Surg* 2013;257:665-71. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
- [87] Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y, Yamamoto S. **Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer Using a Stapling Technique.** *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:239-43. doi:10.1097/SLE.0b013e31824fbb56.

- [88] Choi DH, Hwang JK, Ko YT, Jang HJ, Shin HK, Lee YC, et al. **Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection.** *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:265-73. doi:10.3393/jksc.2010.26.4.265.
- [89] Yamamoto S, Fujita S, Akasu T, Inada R, Moriya Y, Yamamoto S. **Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer using a stapling technique.** *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:239-43. doi:10.1097/SLE.0b013e31824fbb56.
- [90] Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, et al. **Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer.** *Am J Surg* 2011;202:259-64. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.11.014.
- [91] Qu H, Liu Y, Bi D. **Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.** *Surg Endosc* 2015;29:3608-17. doi:10.1007/s00464-015-4117-x.
- [92] Ouahmane K. Incidence et facteurs de risque de survenue des péritonites postopératoires dans la chirurgie colorectale carcinologique elective : étude de cohorte prospective de 209 cas. 322^e éd. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat; 2017. doi:Incidence et facteurs de risque de survenue des péritonites post opératoires dans la chirurgie colorectale carcinologique elective : étude de cohorte prospective à propos de 209 cas.

- [93] Targarona EM, Balague C, Pernas JC, Martinez C, Berindoague R, Gich I, et al. **Can We Predict Immediate Outcome After Laparoscopic Rectal Surgery? Multivariate Analysis of Clinical, Anatomic, and Pathologic Features After 3-Dimensional Reconstruction of the Pelvic Anatomy.** *Ann Surg* 2008;247:642-9. doi:10.1097/SLA.0b013e3181612c6a.
- [94] Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Wakano T, Uchida T, Fujimoto K, et al. **Anterior resection following posterior transsacral stapling and transection of the anal canal for low-lying rectal cancer in males.** *Surg Today* 1998;28:768-9.
- [95] Doyle DJ, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). StatPearls Publishing; 2018.
- [96] Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. **Risk Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Intracorporeal Colorectal Anastomosis with a Double Stapling Technique.** *J Am Coll Surg* 2009;209:694-701. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.021.
- [97] Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. **Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group.** *Ann Surg* 2013;257:665-71. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
- [98] Kawada K, Hasegawa S, Hida K, Hirai K, Okoshi K, Nomura A, et al. **Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis.** *Surg Endosc* 2014;28:2988-95. doi:10.1007/s00464-014-3564-0.

- [99] Krukowski ZH, Matheson NA. **Ten-year computerized audit of infection after abdominal surgery.** *Br J Surg* 1988;75:857-61.
- [100] Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. **Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic intracorporeal colorectal anastomosis with a double stapling technique.** *J Am Coll Surg* 2009;209:694-701. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.021.
- [101] Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, et al. **Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer.** *Am J Surg* 2011;202:259-64. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.11.014.
- [102] Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. **Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis.** *Ann Surg* 2007;245:254-8. doi:10.1097/01.sla.0000225083.27182.85.
- [103] Guivarc'h M, Houssin D, Chapman A. **[100 cases of generalised postoperative peritonitis (author's transl)].** *Ann Chir* 1977;31:947-55.
- [104] Hinsdale JG, Jaffe BM. **Re-operation for intra-abdominal sepsis. Indications and results in modern critical care setting.** *Ann Surg* 1984;199:31-6.
- [105] Levy E, Frileux P, Parc R, Hannoun L, Nordlinger B, Cugnenc PH, et al. **[Postoperative peritonitis. Common data].** *Ann Chir* 1985;39:603-12.
- [106] Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. **Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis.** *Crit Care* 2010;14:R20. doi:10.1186/cc8877.

- [107] Kermarrec N, Marmuse J-P, Faivre J, Lasocki S, Mognol P, Chosidow D, et al. **High Mortality Rate for Patients Requiring Intensive Care After Surgical Revision Following Bariatric Surgery.** *Obes Surg* 2008;18:171-8. doi:10.1007/s11695-007-9301-1.
- [108] Narayan M, Medinilla SP. **Fever in the Postoperative Patient.** *Emerg Med Clin North Am* 2013;31:1045-58. doi:10.1016/j.emc.2013.07.011.
- [109] Montravers P, Lortat-Jacob B, Snauwaert A, BenRehouma M, Guivarch E, Ribeiro-Parenti L. **Quoi de neuf dans la prise en charge des péritonites postopératoires.** *Réanimation* 2016;25:274-86. doi:10.1007/s13546-016-1174-7.
- [110] Montravers P, El Housseini L, Rekkik R. **Les péritonites postopératoires: Diagnostic et indication des réinterventions.** *Reanimation* 2004;13:431-5. doi:10.1016/j.reaurg.2004.06.003.
- [111] Ben Lamkaddem S. **Péritonites postopératoires en réanimation (à propos de 46 cas).** 58^e éd. *Fes: Faculté de médecine et de pharmacie de FES; 2013.* doi:http://www.chu-fes.ma/peritonites-postoperatoires-en-reanimation-a-propos-de-46-cas/.
- [112] Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC. **Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection.** *Arch Surg* 1980;115:136-40.
- [113] Polk HC, Shields CL. **Remote organ failure: a valid sign of occult intra-abdominal infection.** *Surgery* 1977;81:310-3.
- [114] Le Gall JR, Fagniez PL, Meakins J, Buisson CB, Trunet P, Carlet J. **Diagnostic features of early high post-laparotomy fever: A prospective study of 100 patients.** *Br J Surg* 1982;69:452-5. doi:10.1002/bjs.1800690806.

- [115] Hinsdale JG, Jaffe BM. **Re-operation for intra-abdominal sepsis. Indications and results in modern critical care setting.** *Ann Surg* 1984;199:31-6.
- [116] Sartelli M. **A focus on intra-abdominal infections.** *World J Emerg Surg* 2010;5:9. doi:10.1186/1749-7922-5-9.
- [117] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts J-M. **Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis?***. *Crit Care Med* 2003;31:752-7. doi:10.1097/01.CCM.0000053525.49267.77.
- [118] Hajar A. **Facteurs prédictifs de mortalité dans les péritonites postopératoires (Etude rétrospective à propos de 100 cas).** 437^e éd. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*; 2017. doi:http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16090.
- [119] Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM, Laterre PF, et al. **Guidelines for management of intra-abdominal infections.** *Anaesth Crit Care Pain Med* 2015;34:117-30. doi:10.1016/j.accpm.2015.03.005.
- [120] Paugam-Burtz C, Dupont H, Marmuse J-P, Chosidow D, Malek L, Desmonts J-M, et al. **Daily organ-system failure for diagnosis of persistent intra-abdominal sepsis after postoperative peritonitis.** *Intensive Care Med* 2002;28:594-8. doi:10.1007/s00134-002-1250-5.
- [121] Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, et al. **Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury - a scoping review.** *Crit Care* 2015;19:373. doi:10.1186/s13054-015-1093-4.

- [122] Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, Knebel C, Kriner M, Ulm K, et al. **Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis.** *Surgery* 2009;145:20-6. doi:10.1016/J.SURG.2008.08.009.
- [123] Spoto S, Valeriani E, Caputo D, Cella E, Fogolari M, Pesce E, et al. **The role of procalcitonin in the diagnosis of bacterial infection after major abdominal surgery: Advantage from daily measurement.** *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9496. doi:10.1097/MD.00000000000009496.
- [124] Chow AW, Evans GA, Nathens AB, Ball CG, Hansen G, Harding GK, et al. **Canadian practice guidelines for surgical intra-abdominal infections.** *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale* 2010;21:11-37.
- [125] Hutchins RR, Gunning MP, Lucas DN, Allen-Mersh TG, Soni NC. **Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery.** *World J Surg* 2004;28:137-41. doi:10.1007/s00268-003-7067-8.
- [126] Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. **Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery.** *Color Dis* 2014;16:95-109. doi:10.1111/codi.12411.
- [127] Bader F, Schröder M, Kujath P, Muhl E, Bruch H-P, Eckmann C. **Diffuse postoperative peritonitis -value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy.** *Eur J Med Res* 2009;14:491. doi:10.1186/2047-783X-14-11-491.
- [128] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. **The Microbiology of Postoperative Peritonitis.** *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9. doi:10.1086/323333.

- [129] Dupont H, Carbon C. **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.** *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2028-33. doi:10.1128/AAC.44.8.2028-2033.2000.
- [130] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. **Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: Results of the French prospective, observational EBIIA study.** *J Antimicrob Chemother* 2009;63:785-94. doi:10.1093/jac/dkp005.
- [131] Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL, et al. **Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by “High Risk”?** *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:29-39. doi:10.1089/sur.2007.041.
- [132] Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. **Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients.** *N Engl J Med* 2000;343:1925-32. doi:10.1056/NEJM200012283432604.
- [133] Bhalla A, Pultz NJ, Ray AJ, Hoyen CK, Eckstein EC, Donskey CJ. **Antianaerobic antibiotic therapy promotes overgrowth of antibiotic-resistant, gram-negative bacilli and vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:644-9. doi:10.1086/502267.

- [134] Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. **Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial.** *Surgery* 1995;118:716-21; discussion 721-3.
- [135] Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, Lee JT, Dunn DL, Beilman GJ. **Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant enterococcus infection.** *Arch Surg* 1998;133:1343-6.
- [136] Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio P-Y, Gautier-Lerestif A-L, Campion J-P, et al. **Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy.** *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01507.x.
- [137] Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio P-Y, Mallédant Y. **Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care.** *J Antimicrob Chemother* 2010;65:342-6. doi:10.1093/jac/dkp439.
- [138] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. **Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64. doi:10.1086/649554.
- [139] 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. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02023.x.

- [140] Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. **Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis.** *Crit Care* 2010;14:R20. doi:10.1186/cc8877.
- [141] 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.
- [142] Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. **Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis.** *J Antimicrob Chemother* 2002;50:569-76.
- [143] Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. **Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: Results of the French prospective, observational EBIIA study.** *J Antimicrob Chemother* 2009;63:785-94. doi:10.1093/jac/dkp005.
- [144] Labricciosa FM, Sartelli M, Abbo LM, Barbadoro P, Ansaloni L, Coccolini F, et al. **Epidemiology and Risk Factors for Isolation of Multi-Drug-Resistant Organisms in Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections.** *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19:sur.2017.217. doi:10.1089/sur.2017.217.
- [145] McDonald LC. **Trends in Antimicrobial Resistance in Health Care-Associated Pathogens and Effect on Treatment.** *Clin Infect Dis* 2006;42:S65-71. doi:10.1086/499404.

- [146] Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio PY, Gautier-Lerestif AL, Champion JP, et al. **Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: Impact on antibiotic therapy.** *Clin Microbiol Infect* 2006;12:980-5. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01507.x.
- [147] Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. 2012. doi:10.1186/1471-2334-12-375.
- [148] Salyers AA, Gupta A, Wang Y. **Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes.** *Trends Microbiol* 2004;12:412-6. doi:10.1016/j.tim.2004.07.004.
- [149] Donskey CJ. **Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli.** *Clin Infect Dis* 2006;43:S62-9. doi:10.1086/504481.
- [150] Vollaard EJ, Clasener HA. **Colonization resistance.** *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:409-14.
- [151] Paphitou NI. **Antimicrobial resistance: Action to combat the rising microbial challenges.** *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:S25-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.04.007.
- [152] Pulcini C, Gyssens IC. **How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices.** *Virulence* 2013;4:192-202. doi:10.4161/viru.23706.

- [153] Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio PY, Mallédant Y. **Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care.** *J Antimicrob Chemother* 2009;65:342-6. doi:10.1093/jac/dkp439.
- [154] Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. **The microbiology of postoperative peritonitis.** *Clin Infect Dis* 2001;33:1513-9. doi:10.1086/323333.
- [155] Schroeder M, Brooks BD, Brooks AE. **The Complex Relationship between Virulence and Antibiotic Resistance** s. d. doi:10.3390/genes8010039.
- [156] Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, Desmard M, Muller C, Houissa H, et al. **Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis.** *Crit Care* 2015;19:1-14. doi:10.1186/s13054-015-0789-9.
- [157] McManus MC. **Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents.** *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:1420-33; quiz 1444-6.
- [158] Martinez JL, Baquero F. **Mutation frequencies and antibiotic resistance.** *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1771-7.
- [159] Palmer KL, Kos VN, Gilmore MS. **Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic resistance.** *Curr Opin Microbiol* 2010;13:632-9. doi:10.1016/j.mib.2010.08.004.

- [160] Billard-Pomares T, Fouteau S, Jacquet ME, Roche D, Barbe V, Castellanos M, et al. **Characterization of a P1-Like Bacteriophage Carrying an SHV-2 Extended-Spectrum β -Lactamase from an Escherichia coli Strain.** *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6550-7. doi:10.1128/AAC.03183-14.
- [161] Brown-Jaque M, Calero-Cáceres W, Muniesa M. **Transfer of antibiotic-resistance genes via phage-related mobile elements.** *Plasmid* 2015;79:1-7. doi:10.1016/j.plasmid.2015.01.001.
- [162] Iida S, Meyer J, Arber W. **Genesis and natural history of IS-mediated transposons.** *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1981;45 Pt 1:27-43.
- [163] Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ, Ansaloni L, et al. **Antimicrobials: A global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA).** *World J Emerg Surg* 2016;11:1-32. doi:10.1186/s13017-016-0089-y.
- [164] Bush K, Jacoby GA. **Updated Functional Classification of β -Lactamases.** *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969-76. doi:10.1128/AAC.01009-09.
- [165] Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. **Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli.** *Ann Intensive Care* 2015;5:61. doi:10.1186/s13613-015-0061-0.
- [166] Jacoby GA. **AmpC beta-lactamases.** *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-82, *Table of Contents*. doi:10.1128/CMR.00036-08.

- [167]Schultsz C, Geerlings S. **Plasmid-Mediated Resistance in Enterobacteriaceae.** *Drugs* 2012;72:1-16. doi:10.2165/11597960-000000000-00000.
- [168]Brolund A. **Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective.** *Infect Ecol Epidemiol* 2014;4:24555. doi:10.3402/iee.v4.24555.
- [169]Hammoudi D, Ayoub Moubareck C, Aires J, Adaime A, Barakat A, Fayad N, et al. **Countrywide spread of OXA-48 carbapenemase in Lebanon: surveillance and genetic characterization of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in 10 hospitals over a one-year period.** *Int J Infect Dis* 2014;29:139-44. doi:10.1016/j.ijid.2014.07.017.
- [170]Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. **Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae.** *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22.
- [171]Girlich D, Bouihat N, Poirel L, Benouda A, Nordmann P. **High rate of faecal carriage of extended-spectrum b-lactamase and OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at a University hospital in Morocco.** *Clin Microbiol Infect* 2014;20:350-4. doi:10.1111/1469-0691.12325.
- [172]Jacoby GA. **Mechanisms of resistance to quinolones.** *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S120-6. doi:10.1086/428052.
- [173]Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. **Mechanism of action of and resistance to quinolones.** *Microb Biotechnol* 2009;2:40-61. doi:10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x.

- [174] Ramirez MS, Tolmasky ME. **Aminoglycoside modifying enzymes.** *Drug Resist Updat* 2010;13:151-71. doi:10.1016/j.drug.2010.08.003.
- [175] Balasubramanian D, Kumari H, Mathee K. **Pseudomonas aeruginosa AmpR: an acute-chronic switch regulator.** *Pathog Dis* 2015;73:1-14. doi:10.1111/2049-632X.12208.
- [176] Li H, Luo Y-F, Williams BJ, Blackwell TS, Xie C-M. **Structure and function of OprD protein in Pseudomonas aeruginosa: From antibiotic resistance to novel therapies.** *Int J Med Microbiol* 2012;302:63-8. doi:10.1016/j.ijmm.2011.10.001.
- [177] Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. **Multidrug resistant acinetobacter.** *J Glob Infect Dis* 2010;2:291-304. doi:10.4103/0974-777X.68538.
- [178] Linden PK. **Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE).** *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:632-45. doi:10.1055/s-2007-996410.
- [179] Chou Y-Y, Lin T-Y, Lin J-C, Wang N-C, Peng M-Y, Chang F-Y. **Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis.** *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:124-9.
- [180] Hollenbeck BL, Rice LB. **Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus.** *Virulence* 2012;3:421-33. doi:10.4161/viru.21282.
- [181] Hodges TL, Zigelboim-Daum S, Eliopoulos GM, Wennersten C, Moellering RC. Antimicrobial Susceptibility Changes in Enterococcus faecalis Following Various Penicillin Exposure Regimens. vol. 36. 1992.

- [182] Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. **Enterococcal resistance--an overview.** *Indian J Med Microbiol* 2005;23:214-9.
- [183] Noskin GA. **Vancomycin-resistant enterococci: Clinical, microbiologic, and epidemiologic features.** *J Lab Clin Med* 1997;130:14-20. doi:10.1016/S0022-2143(97)90054-8.
- [184] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. **Complicated intra-abdominal infections worldwide: The definitive data of the CIAOW Study.** *World J Emerg Surg* 2014;9. doi:10.1186/1749-7922-9-37.
- [185] Zappella N, Desmard M, Chochillon C, Ribeiro-Parenti L, Houze S, Marmuse J-P, et al. **Positive peritoneal fluid fungal cultures in postoperative peritonitis after bariatric surgery.** *Clin Microbiol Infect* 2015;21:853.e1-853.e3. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.024.
- [186] Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. **Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis.** *Crit Care* 2009;13:R99. doi:10.1186/cc7931.
- [187] Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study group. **A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units.** *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1061-7. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x.
- [188] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. **A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality.** *Intensive Care Med* 2015;41:1601-10. doi:10.1007/s00134-015-3866-2.

- [189] Lagunes L, Rello J. **Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1221-6. doi:10.1007/s10096-016-2658-0.
- [190] Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. **Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.** *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-38. doi:10.1093/jac/dki491.
- [191] Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. **Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis.** *Crit Care Med* 2005;33:1928-35; quiz 1936.
- [192] Vardakas KZ, Samonis G, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. **Antifungal prophylaxis with azoles in high-risk, surgical intensive care unit patients: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*.** *Crit Care Med* 2006;34:1216-24. doi:10.1097/01.CCM.0000208357.05675.C3.
- [193] Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. **Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis.** *Intensive Care Med* 2005;31:1479-87. doi:10.1007/s00134-005-2794-y.
- [194] Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. **A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections.** *Clin Infect Dis* 2015;61:civ707. doi:10.1093/cid/civ707.

- [195] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. **Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64. doi:10.1086/649554.
- [196] Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Bala M, Beltrán MA, Biffl WL, et al. **The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper.** *World J Emerg Surg* 2015;10:35. doi:10.1186/s13017-015-0032-7.
- [197] van Ruler O, Mahler CW, Boer KR, Reuland EA, Gooszen HG, Opmeer BC, et al. **Comparison of On-Demand vs Planned Relaparotomy Strategy in Patients With Severe Peritonitis.** *JAMA* 2007;298:865. doi:10.1001/jama.298.8.865.
- [198] Stanke-Labesque F. Chapitre 2 : Aspects pharmacocinétiques UE 6- Pharmacologie. 2011.
- [199] Stanke-Labesque F. Aspects Pharmacodynamiques UE 6-Pharmacologie. 2011.
- [200] Lodise TP, Drusano GL. **Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Optimal Antimicrobial Therapy in the Intensive Care Unit.** *Crit Care Clin* 2011;27:1-18. doi:10.1016/j.ccc.2010.11.003.
- [201] Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. **Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update.** *J Antimicrob Chemother* 2005;55:601-7. doi:10.1093/jac/dki079.

- [202] Craig WA. **Does the Dose Matter?**. *Clin Infect Dis* 2001;33:S233-7. doi:10.1086/321854.
- [203] Craig WA. **State-of-the-Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men.** *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10. doi:10.1086/516284.
- [204] Craig WA. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men.** *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10; quiz 11-2.
- [205] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. **Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T_>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections.** *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:345-51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009.
- [206] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier, 1996, p. 53-63. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_4.
- [207] Keller E, Reetze P, Schollmeyer P. **Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clinical pharmacokinetic considerations.** *Clin Pharmacokinet* 1990;18:104-17.
- [208] McNamara PJ, Leggas M. Drug Distribution. 1^{re} éd. Elsevier Inc.; 2009. doi:10.1016/B978-0-12-369521-5.00007-5.
- [209] Marchand S, Chauzy A, Dahyot-Fizelier C, Couet W. **Microdialysis as a way to measure antibiotics concentration in tissues.** *Pharmacol Res* 2016;111:201-7. doi:10.1016/j.phrs.2016.06.001.

- [210] Lefeuvre S, Marchand S, Lamarche I, Mimoz O, Couet W. **Microdialysis Study of Imipenem Distribution in the Intraperitoneal Fluid of Rats with or without Experimental Peritonitis.** *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:34-7. doi:10.1128/AAC.50.1.34-37.2006.
- [211] Lefeuvre S, Marchand S, Pariat C, Lamarche I, Couet W. **Microdialysis Study of Imipenem Distribution in the Peritoneal Fluid of Rats with Experimental Acute Pancreatitis.** *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1516-8. doi:10.1128/AAC.01474-07.
- [212] Marchand S, Dahyot C, Lamarche I, Mimoz O, Couet W. **Microdialysis study of imipenem distribution in skeletal muscle and lung extracellular fluids of noninfected rats.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2356-61. doi:10.1128/AAC.49.6.2356-2361.2005.
- [213] Dahyot-Fizelier C, Lefeuvre S, Laksiri L, Marchand S, Sawchuk RJ, Couet W, et al. **Kinetics of Imipenem Distribution into the Peritoneal Fluid of Patients with Severe Peritonitis Studied by Microdialysis.** *Clin Pharmacokinet* 2010;49:323-34. doi:10.2165/11319370-000000000-00000.
- [214] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. **Development of breakpoints of carbapenems for intraabdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid.** *J Infect Chemother* 2008;14:330-2. doi:10.1007/s10156-008-0624-1.
- [215] Karjagin J, Lefeuvre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerberi A, et al. **Pharmacokinetics of Meropenem Determined by Microdialysis in the Peritoneal Fluid of Patients With Severe Peritonitis Associated With Septic Shock.** *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:452-9. doi:10.1038/sj.clpt.6100312.

- [216] Arrigucci S, Garcea A, Fallani S, Cassetta MI, Canonico G, Tonelli F, et al. **Ertapenem peritoneal fluid concentrations in adult surgical patients.** *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:371-3. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.09.015.
- [217] Wittau M, Paschke S, Kurlbaum M, Scheele J, Ly NS, Hemper E, et al. **Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Ertapenem in Plasma and Tissue Assessed via Microdialysis in Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Visceral Surgery.** *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. doi:10.1128/AAC.00952-16.
- [218] Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. **Pharmacodynamic assessment of doripenem in peritoneal fluid against Gram-negative organisms: use of population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation.** *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:292-7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2008.06.016.
- [219] Murao N, Ohge H, Ikawa K, Watadani Y, Uegami S, Shigemoto N, et al. **Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in plasma, peritoneal fluid and peritoneum of surgery patients, and dosing considerations based on site-specific pharmacodynamic target attainment.** *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:393-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.025.
- [220] Eucast. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters version 8.1. 2018.
- [221] Macgregor RR. Comparative Penetration of Amikacin, Gentamicin, and Penicillin G into Exudate Fluid in Experimental Sterile Peritonitis. vol. 11. American Society for Microbiology; 1977.

- [222] Bochud P-Y, Calandra T. **Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment.** *BMJ* 2003;326:262-6.
- [223] Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. **Septic shock: pathogenesis.** *Lancet (London, England)* 1991;338:732-6.
- [224] Bone RC. **The pathogenesis of sepsis.** *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
- [225] Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. **Low ceftazidime levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing.** *Intensive Care Med* 2001;27:363-70.
- [226] Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. **The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients.** *J Antimicrob Chemother* 2001;47:421-9.
- [227] Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. **Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Issues in the Critically Ill with Severe Sepsis and Septic Shock.** *Crit Care Clin* 2011;27:19-34. doi:10.1016/j.ccc.2010.09.006.
- [228] Ryan DM. **Pharmacokinetics of antibiotics in natural and experimental superficial compartments in animals and humans.** *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl D:1-16.
- [229] Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, et al. **Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock.** *Crit Care Med* 2001;29:385-91.

- [230] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. **Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64. doi:10.1086/649554.
- [231] Masterton RG. **Antibiotic De-Escalation.** *Crit Care Clin* 2011;27:149-62. doi:10.1016/j.ccc.2010.09.009.
- [232] Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. **De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis.** *Hear Lung J Acute Crit Care* 2016;45:454-9. doi:10.1016/j.hrtlng.2016.06.001.
- [233] Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, Marmuse J-P, et al. **Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections 2016.** doi:10.1186/s13054-016-1267-8.
- [234] Timsit J-F, Harbarth S, Carlet J. **De-escalation as a potential way of reducing antibiotic use and antimicrobial resistance in ICU.** *Intensive Care Med* 2014;40:1580-2. doi:10.1007/s00134-014-3485-3.
- [235] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012.** *Intensive Care Med* 2013;39:165-228. doi:10.1007/s00134-012-2769-8.
- [236] Wolff M, Joly-Guillou M-L. **La procalcitonine (PCT): Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique.** *Rev Francoph des Lab* 2011;2011:39-43. doi:10.1016/S1773-035X(11)71053-X.

- [237] Rau BM. **Evaluation of Procalcitonin for Predicting Septic Multiorgan Failure and Overall Prognosis in Secondary Peritonitis.** *Arch Surg* 2007;142:134. doi:10.1001/archsurg.142.2.134.
- [238] Jung B, Molinari N, Nasri M, Hajjej Z, Chanques G, Jean-Pierre H, et al. Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. 2013.
- [239] Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. **Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection.** *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005. doi:10.1056/NEJMoa1411162.
- [240] Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. **Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial.** *Intensive Care Med* 2018;44:300-10. doi:10.1007/s00134-018-5088-x.
- [241] Hackel MA, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach DJ, Hoban DJ. **Resistance Rates of Intra-Abdominal Isolates from Intensive Care Units and Non-Intensive Care Units in the United States: The Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2010–2012.** *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16:298-304. doi:10.1089/sur.2014.060.
- [242] Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. **Antimicrobial resistance trends of Escherichia coli bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007.** *J Antimicrob Chemother* 2009;64:169-74. doi:10.1093/jac/dkp162.

- [243] Powell LL, Wilson SE. **The role of beta-lactam antimicrobials as single agents in treatment of intra-abdominal infection.** *Surg Infect (Larchmt)* 2000;1:57-63. doi:10.1089/109629600321308.
- [244] Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. **Piperacillin–tazobactam: a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination.** *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:365-83. doi:10.1586/14787210.5.3.365.
- [245] Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. **Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis.** *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2793-803. doi:10.1093/jac/dks301.
- [246] Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. **Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia.** *Clin Infect Dis* 2015;60:1319-25. doi:10.1093/cid/civ003.
- [247] Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL. **β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options?.** *Lancet Infect Dis* 2015;15:475-85. doi:10.1016/S1473-3099(14)70950-8.
- [248] Patterson JE. **Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance?.** *Chest* 2001;119:426S-30S.

- [249] Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD. **Antimicrobial management of intra-abdominal infections: Literature's guidelines.** *World J Gastroenterol* 2012;18:865-71. doi:10.3748/wjg.v18.i9.865.
- [250] FALAGAS ME, PEPPAS G, MAKRIS GC, KARAGEORGOPOULOS DE, MATTHAIYOU DK. **Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections.** *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:919-31. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03642.x.
- [251] Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. **Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.** *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2920-5.
- [252] Del Bono V, Giacobbe DR, Marchese A, Parisini A, Fucile C, Coppo E, et al. **Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox?** *Virulence* 2017;8:66-73. doi:10.1080/21505594.2016.1213476.
- [253] Trivedi M, Trivedi M, Patel V, Soman R, Rodriguez C, Singhal T. **The outcome of treating ESBL infections with carbapenems vs. non carbapenem antimicrobials.** *J Assoc Physicians India* 2012;60:28-30.
- [254] Montravers P, Dupont H, Bedos J-P, Bret P. **Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting.** *Intensive Care Med* 2014;40:988-97. doi:10.1007/s00134-014-3323-7.

- [255] Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, et al. **Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies.** *J Antimicrob Chemother* 2013;68 Suppl 2:ii25-35. doi:10.1093/jac/dkt142.
- [256] Heizmann WR, Löschmann P-A, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann K-F, Petrik C. **Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria.** *Infection* 2015;43:37-43. doi:10.1007/s15010-014-0691-4.
- [257] Chen Y-H, Hsueh P-R. **Changing bacteriology of abdominal and surgical sepsis.** *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:590-5. doi:10.1097/QCO.0b013e32835635cb.
- [258] Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. **Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions.** *Clin Microbiol Rev* 2012;25:682-707. doi:10.1128/CMR.05035-11.
- [259] Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. **Systematic review: fluoroquinolones for the treatment of intra-abdominal surgical infections** s. d. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03154.x.
- [260] Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez JA, Muñoz A, et al. **Analysis of 4758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome.** *J Antimicrob Chemother* 2009;63:568-74. doi:10.1093/jac/dkn514.

- [261] Banerjee R, Johnston B, Lohse C, Porter SB, Clabots C, Johnson JR. **Escherichia coli Sequence Type 131 Is a Dominant, Antimicrobial-Resistant Clonal Group Associated with Healthcare and Elderly Hosts.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:361-9. doi:10.1086/669865.
- [262] Noguez ML, Simarro E, Martinez-Campos L, Ruiz J, Gomez J, Perez J. **Evolution of Resistance among Clinical Isolates of Acinetobacter over a 6-Year Period.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:292-5. doi:10.1007/s100960050280.
- [263] Falagas ME, Rafailidis PI. **Re-emergence of colistin in today's world of multidrug-resistant organisms: personal perspectives.** *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:973-81. doi:10.1517/13543784.17.7.973.
- [264] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. **Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430-6. doi:10.1128/AAC.01361-08.
- [265] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. **Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP.** *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8. doi:10.1086/374337.

- [266] Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. **Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?.** *Clin Infect Dis* 2016;62:552-8. doi:10.1093/cid/civ964.
- [267] Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. **Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI).** *Clin Infect Dis* 2015;60:1462-71. doi:10.1093/cid/civ097.
- [268] Eckmann C, Solomkin J. **Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections.** *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:271-80. doi:10.1517/14656566.2015.994504.
- [269] Mawal Y, Critchley IA, Riccobene TA, Talley AK. **Ceftazidime-avibactam for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections.** *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:691-707. doi:10.1586/17512433.2015.1090874.
- [270] Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. **Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program.** *Clin Infect Dis* 2016;62:1380-9. doi:10.1093/cid/ciw133.

- [271] Liscio JL, Mahoney M V., Hirsch EB. **Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: Two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections.** *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:266-71. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003.
- [272] Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, et al. **Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients.** *World J Surg* 2003;27:379-84. doi:10.1007/s00268-002-6705-x.
- [273] Lamme B, Boermeester MA, Belt EJT, van Till JWO, Gouma DJ, Obertop H. **Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis.** *Br J Surg* 2004;91:1046-54. doi:10.1002/bjs.4517.
- [274] Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. **Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections.** *Infection* 2010;38:255-60. doi:10.1007/s15010-010-0021-4.
- [275] Marzougui Y, Missaoui K, Hannachi Z, Dhibi Y, Kouka J, Dziri C, et al. **[Postoperative peritonitis: prognostic factors of mortality].** *Arch Inst Pasteur Tunis* 2014;91:67-76.
- [276] Launey Y, Duteurtre B, Larmet R, Nessler N, Tawa A, Mallédant Y, et al. **Risk factors for mortality in postoperative peritonitis in critically ill patients.** *World J Crit Care Med* 2017;6:48-55. doi:10.5492/wjccm.v6.i1.48.

- [277] Carlet J, Goldstein FW, Bleriot JP, Bahloul F, Dazza FE. **Timentin in the antimicrobial treatment of nosocomial and polymicrobial infections.** *J Antimicrob Chemother* 1986;17:149-59. doi:10.1093/jac/17.suppl_C.149.
- [278] Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. **Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections.** *Ann Surg* 2004;239:409-16.
- [279] Wittmann DH. Intra-abdominal infections : pathophysiology and treatment. M. Dekker; 1991.



Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 385

سنة : 2018

المضادات الحيوية لالتهاب الصفاق بعد الجراحة دراسة استرجاعية تضم 132 مريض

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2018

من طرف

السيد ياسين مالك

المزاد في 09 شتبر 1993

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التهاب الصفاق بعد الجراحة؛ العلاج بالمضادات الحيوية؛
البيئة البكتيرية؛ بكتيريا متعددة المقاومة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد لحسن إفرين أستاذ في الجراحة العامة
مشرف	السيد رشيد الموسوي أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد: احمد الهجري أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد مصطفى عليلو أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد المهدي أواب أستاذ في الإنعاش والتخدير