

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 56

ASPECTS BACTERIOLOGIQUES DES PERITONITES

ETUDE RETROSPECTIVE SUR 4 ANS

PLACE DES NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Nabil ALEM

Né le 12 Août 1986 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Interne du C H U Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Péritonite – Résistance bactérienne – Nouveaux antibiotiques.

JURY

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

Mr. M. EL OUENNASS

Professeur Agrégé de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. CH. HIMEUR

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. ZENTAR

Professeur de Chirurgie Générale

JUGES

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-physiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALIM Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-physiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-physiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. KHARBACH Aïcha
56. Pr. MANSOURI Fatima
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
58. Pr. SEDRATI Omar*
59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
61. Pr. ATMANI Mohamed*
62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
67. Pr. BENSOUDA Yahia
68. Pr. BERRAHO Amina
69. Pr. BEZZAD Rachid
70. Pr. CHABRAOUI Layachi
71. Pr. CHANA El Houssaine*
72. Pr. CHERRAH Yahia
73. Pr. CHOKAIRI Omar
74. Pr. FAJRI Ahmed*
75. Pr. JANATIIdrissi Mohamed*
76. Pr. KHATTAB Mohamed
77. Pr. NEJMI Maati
78. Pr. OUAALINE Mohammed*
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

- Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie
- Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
125. Pr. ABDELHAK M'barek
126. Pr. BELAIDI Halima
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
128. Pr. BENTAHILA Abdelali
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
131. Pr. CHAMI Ilham
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
133. Pr. EL ABBADI Najia
134. Pr. HANINE Ahmed*
135. Pr. JALIL Abdelouahed
136. Pr. LAKHDAR Amina
137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
139. Pr. AMRAOUI Mohamed
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
141. Pr. BARGACH Samir
142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha
144. Pr. CHAARI Jilali*
145. Pr. DIMOU M'barek*
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
149. Pr. FERHATI Driss
150. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
154. Pr. MANSOURI Aziz
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
156. Pr. RZIN Abdelkader*
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
160. Pr. BELKACEM Rachid
161. Pr. BELMAHI Amin

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique

162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 164. Pr. EL MELLOUKI Ouafac*
 165. Pr. GAOUZI Ahmed
 166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 169. Pr. MOULINE Soumaya
 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 171. Pr. OUZEDDOUN Naima
 172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 176. Pr. BIROUK Nazha
 177. Pr. BOULAICH Mohamed
 178. Pr. CHAOUIR Souad*
 179. Pr. DERRAZ Said
 180. Pr. ERREIMI Naima
 181. Pr. FELLAT Nadia
 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 183. Pr. HAIMEUR Charki*
 184. Pr. KANOUNI NAWAL
 185. Pr. KOUTANI Abdellatif
 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 188. Pr. NAZI M'barek*
 189. Pr. OUAHABI Hamid*
 190. Pr. SAFI Lahcen*
 191. Pr. TAOUFIQ Jallal
 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA
 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 195. Pr. ALOUANE Mohammed*
 196. Pr. BENOMAR ALI
 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 198. Pr. ER RIHANI Hassan
 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 200. Pr. KABBAJ Najat
 201. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*
203. Pr. KHATOURI ALI*
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*
206. Pr. AIT OUMAR Hassan
207. Pr. BENCHERIF My Zahid
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
210. Pr. CHAOUI Zineb
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
213. Pr. EL FTOUH Mustapha
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
215. Pr. EL OTMANY Azzedine
216. Pr. GHANNAM Rachid
217. Pr. HAMMANI Lahcen
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
219. Pr. ISMAILI Hassane*
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
222. Pr. TACHINANTE Rajae
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
226. Pr. AJANA Fatima Zohra
227. Pr. BENAMR Said
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
229. Pr. CHERTI Mohammed
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
231. Pr. EL HASSANI Amine
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan
233. Pr. EL KHADER Khalid
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
236. Pr. HSSAIDA Rachid*
237. Pr. LACHKAR Azzouz
238. Pr. LAHLOU Abdou
239. Pr. MAFTAH Mohamed*
240. Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
242. Pr. NASSIH Mohamed*
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil
245. Pr. AOUAD Aicha
246. Pr. BALKHI Hicham*
247. Pr. BELMEKKI Mohammed
248. Pr. BENABDELJLIL Maria
249. Pr. BENAMAR Loubna
250. Pr. BENAMOR Jouda
251. Pr. BENELBARHDADI Imane
252. Pr. BENNANI Rajae
253. Pr. BENOUACHANE Thami
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil
255. Pr. BERRADA Rachid
256. Pr. BEZZA Ahmed*
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*
260. Pr. CHAT Latifa
261. Pr. CHELLAOUI Mounia
262. Pr. DAALI Mustapha*
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
265. Pr. EL HIJRI Ahmed
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
267. Pr. EL MADHI Tarik
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
269. Pr. EL OUNANI Mohamed
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
271. Pr. ETTAIR Said
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*
273. Pr. GOURINDA Hassan
274. Pr. HRORA Abdelmalek
275. Pr. KABBAJ Saad
276. Pr. KABIRI EL Hassane*
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar
278. Pr. LEKEHAL Brahim
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*
280. Pr. MEDARHRI Jalil
281. Pr. MIKDAME Mohammed*
282. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

283. Pr. NABIL Samira
284. Pr. NOUINI Yassine
285. Pr. OUALIM Zouhir*
286. Pr. SABBAH Farid
287. Pr. SEFIANI Yasser
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
291. Pr. AMEUR Ahmed *
292. Pr. AMRI Rachida
293. Pr. AOURARH Aziz*
294. Pr. BAMOU Youssef *
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
296. Pr. BENBOUAZZA Karima
297. Pr. BENZEKRI Laila
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
302. Pr. CHKIRATE Bouchra
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
307. Pr. EL MANSARI Omar*
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
310. Pr. HADDOUR Leila
311. Pr. HAJJI Zakia
312. Pr. IKEN Ali
313. Pr. ISMAEL Farid
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
315. Pr. KRIOULE Yamina
316. Pr. LAGHMARI Mina
317. Pr. MABROUK Hfid*
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
322. Pr. OUJILAL Abdelilah
323. Pr. RACHID Khalid *
324. Pr. RAISS Mohamed

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale

325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima
 327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCHI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira
 349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 361. Pr. ALLALI Fadoua
 362. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie

363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRISS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457.Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamyia
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.*

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV – Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED JANATI IDRISSE :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID :

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodiguait sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours

A mon très cher Père

Dont la vie est l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la persévérance et du sacrifice.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

*A mon très cher oncle
le Pr EL MEHDI ALEM*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez
dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de
bonheur, de santé et de prospérité.*

*Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

*A mon très cher oncle
le Dr MENOVARALEM*

*En ce moment solennel de ma vie, il me manque des mots pour
vous exprimer ma reconnaissance et mon attachement à vous.*

*Votre gentillesse, votre disponibilité et votre esprit de sacrifice
m'ont beaucoup marqué.*

Recevez ainsi toute ma gratitude

À ma tante MALIKA et son époux

Il m'est impossible de traduire ici tous les liens qui nous unissent. Sans vos conseils, vos sacrifices, vos prières et vos encouragements, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé.

Soyez assurés de ma sincère reconnaissance

A mes oncles et tantes

Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

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

A mes cousins et cousines

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde

A tous les membres de la famille ALEM

Ce travail est le vôtre. Il est le fruit des liens sacrés

qui nous unissent. Retrouvez ici

l'expression de mes sentiments les plus sincères

A mes amis Résidants

*Dr SRIFI, Dr ZEROUAL,
Dr El Mouali ,Dr Ait Miloud*

*En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.*

*A tous mes amis et collègues de la Faculté
de Médecine et de pharmacie de Rabat*

A mes amis

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des
amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



Remerciements

*A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le professeur J. TOUFIK
Professeur de chimie thérapeutique*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Vos qualités d'homme de science votre modestie votre disponibilité envers vos collègues et vos élèves ont forcé l'admiration de tous.

Veillez accepter cher maître notre sincère gratitude.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur le médecin LT-colonel, M .OUENNASS
Professeur agrégé en microbiologie*

En acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Homme de science réputé et admiré par tous, nous avons été très impressionné par votre simplicité, votre grande disponibilité et votre amour du travail bien fait.

Nous avons été également comblés par les enseignements de qualité dont nous avons bénéficiés à vos côtés ; vos qualités intellectuelles et vos connaissances larges et toujours d'actualité font de vous un modèle de maître souhaité par tout élève.

Cher maître, veuillez accepter nos sincères remerciements.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Médecin colonel CH.HAIMEUR
Professeur d'anesthésie et réanimation*

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme membre de jury.

Votre simplicité, votre disponibilité en plus de vos compétences vous ont valu une très grande renommée. Nous savons le sérieux que vous attachez à notre formation et les efforts que vous déployez dans ce sens.

Permettez nous, cher maître, de vous adresser nos sincères remerciements

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le médecin Lt. Colonel A.ZENTAR
Professeur de chirurgie générale*

J'ai découvert à l'occasion de ce travail un maître ouvert disponible qui n'a ménagé aucun effort pour la réussite de ce travail.

La clarté de vos raisonnements, votre compétence technique et votre rigueur scientifique nous resteront en mémoire. Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Pharmacien commandant J.LEMSAOURI
Professeur agrégé de chimie thérapeutique*

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous est allée droit au cœur.

Votre courage, votre grande amitié pour vos collaborateurs et vos étudiants, vos qualités d'homme de science et votre enthousiasme à transmettre votre savoir ont forcé l'admiration de tous.

Cher maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail

Pr AHID, Dr ABI, Dr BENAZZZOUZ,

Dr ZOUITEN et Mr ZKIWI

Vous avez fait preuve de beaucoup de générosité en sacrifiant de votre temps et votre personne en vue de nous aider à réaliser ce travail.

Votre gentillesse et votre douceur nous ont souvent aider à surmonter les moments de stress et d'impuissance.

Puisse dieu vous protéger et vous garder toujours aussi généreux de vos sentiments de compassion et de bonté

Merci.....

Sommaire

INTRODUCTION :	1
MATERIELS ET METHODES :	4
RESULTATS	8
DISCUSSION	18
I. Rappels : anatomie et physiologie du peritoine :	19
A. Définition et description du péritoine	19
B. Vascularisation du péritoine	20
C. Innervation du péritoine	20
D. Rapports du péritoine avec les organes	21
E. Physiologie du péritoine	21
II. Physiopathologie	23
A. Retentissement locorégional :	24
B. Retentissement général :	25
III. Modèles expérimentaux	26
IV. Ecologie bactérienne	27
A. Péritonites communautaire	27
B. Péritonites post opératoires	29
V. Sensibilité aux antibiotiques des principaux germes identifiés dans les péritonites ..	31
A. Profil de sensibilité des isolats <i>d'Escherichia coli</i>	31
B. Emergence des isolats BLSE communautaires	33
C. Profil de sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35
VI. Péritonite et entérocoques	36
VII. Péritonite et candida	38

VIII. La prise en charge des péritonites	40
A. Réanimation et support du fonctionnement des organes:	40
B. Contrôle de la source de l'infection.....	41
C. L'antibiothérapie	42
1. Intérêt du traitement antibiotique :.....	42
2. Durée du traitement antibiotique :	42
3. Intérêt des différentes familles d'antibiotiques dans le traitement des péritonites :.....	43
4. Schémas thérapeutiques recommandés par les sociétés savantes:	45
5. Place des nouveaux antibiotiques dans la prise en charge :.....	48
a. Ertapénème :.....	48
b. Doripénème :.....	53
c. Tigecycline :.....	57
6. Schémas thérapeutiques proposés à l'HMIMV :	61
X. Limites de l'étude :	63
CONCLUSION	64
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des cas selon les Services	9
Tableau 2 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans tous les types de péritonite N = 112	10
Tableau 3 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires N= 82	12
Tableau 4 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites postopératoires N= 30	14
Tableau 5 : causes des péritonites	23
Tableau 6 : La répartition par espèces des micro-organismes impliqués dans les infections intra abdominales dans les différentes études	28
Tableau 7 : Schémas thérapeutiques proposés par la conférence de consensus française dans le traitement empirique des péritonites	47
Tableau 8 : Schémas thérapeutiques proposés par la Société de maladies infectieuses nord américaine dans le traitement empirique des péritonites	47
Tableau 9 : Taux plasmatique et péritonéal de l'ertapénème durant la chirurgie abdominale.....	50

Liste des figures

Figure 1 : Répartition par espèces des micro-organismes isolés dans tous les types de péritonites N=112.....	11
Figure 2 : Répartition par espèces micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires N= 82	13
Figure 3 : Répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites postopératoires N= 30	15
Figure 4 : Profil de sensibilité de <i>Escherichia coli</i> N= 42	16
Figure 5 : Profil de sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> N=10	17
Figure 6 : Coupe transversale montrant les différentes couches de la paroi abdominale.....	20
Figure 7 : Mouvements des fluides intra-péritonéaux	22
Figure 8 : Photographie d'une péritonite.....	25
Figure 9 : Structure chimique de l'ertapénème	48
Figure 10 : Structure chimique du doripénème	53
Figure 11 : Structure chimique de la tigecycline.....	57

Liste des abréviations

AMP	: Ampicilline
AMC	: Amoxicilline/Acide Clavulanique
TIC	: Ticarcilline
TIC+AC	: Ticarcilline/Acide Clavulanique
PIP	: Piperacilline
TZP	: Piperacilline/Tazobactam
KF	: Cefalotine
Ma	: Cefamondol
CRO	: Ceftriaxone
CTX	: Cefotaxime
FOX	: Cefoxitime,
CPO	: Cefpirome
GEN	: Gentamycine
AMIK	: Amikacine
TOB	: Tobramycine
NET	: Neticilline
CIP	: Ciprofloxacine
SXT	: Sulfamethoxazole /Trimethoprim
FOS	: Fosfomycine
CT	: Colistine
ERT	: Ertapénème
IMP	: Imipénème
BLSE	: Beta-lactamase à spectre étendue
IDSA	: L'Infectious Disease Society of America
SFAR	: Société française anesthésie et réanimation



Introduction

Une péritonite est définie comme la réponse inflammatoire d'une partie ou de la totalité du péritoine à une agression le plus souvent d'origine infectieuse, la classification de Hambourg de 1987 [1] permet de différencier: les péritonites primaires, secondaires et tertiaires. Les péritonites primaires sont dites spontanées ou idiopathiques sans cause anatomique retrouvée; le point de départ est supposé sanguin ou lymphatique ou tansmural par translocation bactérienne à travers la paroi digestive. A contrario les péritonites secondaires ont une origine intra-abdominale clairement authentifiée généralement une perforation digestive. Les péritonites tertiaires découvertes plus récemment sont le fruit de péritonites secondaires vieilles et trainantes chez des patients immunodéprimés ou atteints de défaillances multi-viscérales. Cette classification est très intéressante du point de vue infectieux, car si les péritonites primaires sont mono-microbiennes les péritonites secondaires sont typiquement poly-microbiennes reflet de la flore digestive.

De part leur fréquence élevées les péritonites secondaires sont celles auxquelles le praticien devra le plus faire face, la connaissance de leurs aspects bactériologiques est primordiale dans le choix de l'antibiothérapie. Cependant leur diversité nous conduit à les classer selon différents critères parmi lesquels le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection, cette distinction est primordiale à cause des différences microbiologiques entre les péritonites communautaires et post-opératoires.

Concernant les péritonites communautaires, la flore aero-anaérobie est en principe superposable à celle de la flore digestive. Ainsi le nombre et le type de microorganismes varient en fonction du site intéressé. Deux constats s'imposent :

- ✧ La quantité de microorganismes augmente progressivement, faible au niveau gastrique (10^2 à 10^4 bactéries par gramme), élevée au niveau colique (10^{12} bactérie par gramme)
- ✧ La proportion d'anaérobies (principalement Bacteroides, Eubacterium et Clostridium) qui augmente au fur et à mesure de la progression au niveau de tube digestif et devient majoritaire avec un rapport anaérobie /aérobie voisin de 1000 au niveau colique,

Leurs aspects bactériologiques ont été bien documentés par plusieurs études (Mosdell, Brook, Bennion), néanmoins de nombreuses conditions (antibiothérapies préalables, patient institutionnalisé) sont susceptibles de modifier radicalement la flore résidante aussi bien dans sa composition que dans son profil de sensibilité aux antibiotiques.

Par contre, lors des péritonites nosocomiales la flore digestive est modifiée par le séjour hospitalier, par l'administration d'antiacides et par l'antibiothérapie initiale. L'écologie microbienne est différente des péritonites communautaires, non pas en terme de proportion de bacilles à Gram négatif et cocci à Gram positif, mais plutôt dans la répartition des différents germes au sein des différents groupes.

Les objectifs de notre étude sont de :

- ✧ Déterminer les aspects bactériologiques des péritonites au niveau de l'HMIMV.
- ✧ Décrire les profils de sensibilité des isolats bactériens.
- ✧ En déduire la place des nouvelles molécules anti-infectieuses dans les protocoles d'antibiothérapie prenant en charge les différents types de péritonites
- ✧ Proposer des schémas thérapeutiques pour la prise en charge des différents types de péritonites



Matériels et méthodes

II.MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de bactériologie de l'HMIMV sur 42 mois (du 1^{er} novembre 2007 au 30 avril 2011) au cours de laquelle nous avons étudié l'épidémiologie et le profil de résistance des microorganismes isolés des prélèvements du pus profond d'origine péritonéale.

✓ **Prélèvements**

- Prélèvement aspiré : par une seringue purgée d'air ou une pipette (les pipettes en plastique ont des propriétés oxydantes qui les rendent toxiques pour les bactéries anaérobies)
- Prélèvement sur écouvillon : obligatoirement placé dans un milieu de transport

La mise en évidence des microorganismes en cause a été réalisée par des techniques usuelles de bactériologie médicale qui sont :

✓ **Examen macroscopique** : (on observe attentivement)

- L'aspect du pus : il peut être épais, visqueux, fluide et hématique (mêlé à du sang)
- La couleur du pus : qui varie du jaune verdâtre au rouge ou à la couleur du chocolat
- L'odeur du pus : il peut avoir une odeur fétide ou ne pas en avoir du tout

✓ **Examen microscopique** :

- Examen à l'état frais : permet d'apprécier la réaction leucocytaire et de rechercher une mobilité bactérienne
- Coloration de Gram : C'est une coloration qui permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne, et d'utiliser ces propriétés pour les distinguer et les classer. Son avantage est de donner une information rapide sur les bactéries présentes dans un produit ou un milieu tant sur le type (Gram positifs ou Gram négatifs) que sur la forme (bacille ou cocci). Elle permet aussi l'appréciation de la richesse de la flore et son caractère monomorphe ou polymorphe

✓ **Mise en culture :**

➤ ensemencer en quadrant

- une gélose au sang et ou une gélose chocolat incubée en aérobiose, pour la recherche des germes aérobies
- une gélose lactosée sélective (désoxycholate), incubée en aérobiose, pour la culture des différentes bactéries à Gram négatif
- une gélose au sang désoxygénée et ou une gélose schadler et incubée en anaérobiose
- **selon les cas** une gélose BEA, une gélose sabouraud chloramphénicol, une gélose au sang + ANC ou Néomycine pour les bactéries à Gram positif anaérobies, une gélose Schaedler au sang avec vancomycine (7,5 mg/l) et néomycine (75 mg/l) pour les bacilles à Gram négatif,

➤ ensemencer un bouillon anaérobie et un bouillon aérobie. Ces bouillons sont repiqués après 48 à 72 heures sur des géloses sélectives.

➤ Les cultures sont examinées après 24 et 48 h d'incubation. Dans certains contextes, l'incubation doit être prolongée

✓ **Identification :**

L'identification est guidée par l'étude des caractères cultureux, morphologiques (aspect des colonies, odeur, mobilité), biochimiques (test à l'oxydase, à la catalase, utilisation des galeries d'identification et les caractères antigéniques par l'utilisation des sérums agglutinants

✓ **la réalisation de l'antibiogramme :**

Par la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton. L'interprétation des résultats est effectuée selon les recommandations du comité d'antibiogramme de la société française de microbiologie

➤ *Anaérobie :*

- Amoxicilline, amoxicilline + ac. Clavulanique, céfoxitine , céfotaxime, imipénème, ertapénème, ticarcilline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, clindamycine, métronidazole, vancomycine, teicoplanine, moxifloxacine

➤ *Entérobactéries :*

- Ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, céfalotine, céfoxitine, céfuroxime, céfotaxime, aztréonam, cefpirome, gentamicine, tobramycine, amikacine, nétilmicine, ciprofloxacine, fosfomycine. ertapénème, imipénème, sulfaméthoxazole-triméthoprime, colistine

➤ *Bacilles à Gram négatif non fermentant :*

- ticarcilline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline-acide clavulanique, cefsulodine, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème, gentamicine, tobramycine, amikacine, nétilmicine, ciprofloxacine, rifampicine, fosfomycine sulfaméthoxazole-triméthoprime, colistine, ertapénème

➤ *Streptocoque et Entérocoque :*

- Oxacilline, ampicilline, gentamicine 500, streptomycine 500, érythromycine, lincomycine, levofloxacine, moxifloxacine, teicoplanine, vancomycine, sulfaméthoxazole-triméthoprime, chloramphénicol

Le caractère communautaire ou post-opératoire des péritonites a été déduit des dossiers microbiologiques des patients faute de disponibilité des dossiers cliniques. L'ensemble des données ont été saisies à l'aide du logiciel SPSS (version 13.0).



Résultats

Durant notre étude nous avons colligé 95 cas de péritonites sur une période de 42 mois s'étalant du 1er novembre 2007 au 30 avril 2011. Parmi ces cas de péritonites il y avait 71 cas de péritonite d'origine communautaire (74.7%) et 24 cas de péritonite post-opératoire (25.3%). La distribution des patients selon le sexe est la suivante : hommes (73,7%), femmes (26,3%). La répartition des cas selon les services est illustrée dans le tableau 1

Tableau 1: Répartition des cas selon les services

Service	N%
Chirurgie viscérale	77,9
Gynécologie	2,1
Néphrologie	3,2
Réanimation	5,3
Urgences	10 ,6
Urologie	1,1

Les péritonites monomicrobiennes et polymicrobiennes représentaient respectivement 36,84% et 37,9% des péritonites. Dans 25 ,26% des péritonites la culture du liquide péritonéale était stérile. La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans tous les types de péritonites est illustrée dans le tableau 2 et par la figure 1

Tableau 2 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans tous les types de péritonites N=112

	Nombre d'isolats	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	42	37,5
<i>Streptococcus spp</i>	13	11,6
<i>Enterococcus spp</i>	11	9,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	8,9
<i>Klebsiella spp</i>	8	7,1
Autre BGN	7	6,3
<i>Staphylococcus spp</i>	5	4,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	3,6
Autre entérobactéries	4	3,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	2,7
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	1,8
<i>Candida albicans</i>	2	1,8
Bacille Gram +	1	0,9

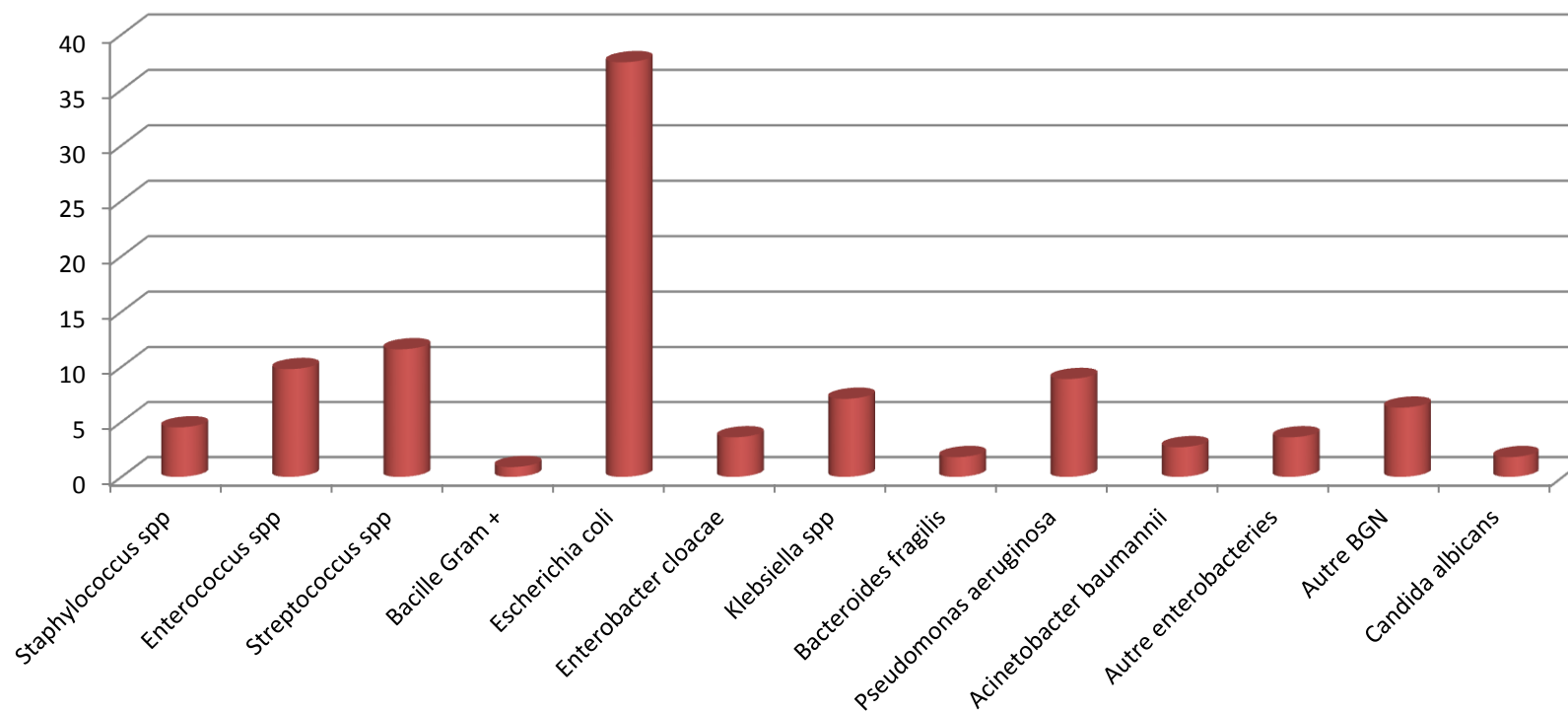


Figure 1 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans tous les types de péritonites N=112

La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires est illustrée dans le tableau 3 et la figure 2

Tableau 3 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires N=82

	Nombre d'isolats	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	34	41,4
<i>Streptococcus spp</i>	12	14,6
<i>Enterococcus spp</i>	7	8,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	8,5
Autre BGN	6	7,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4,9
<i>Klebsiella spp</i>	4	4,9
<i>Staphylococcus spp</i>	3	3,6
Autre enterobacteries	2	2,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1,2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1,2
Bacille Gram +	1	1,2
Total	82	100

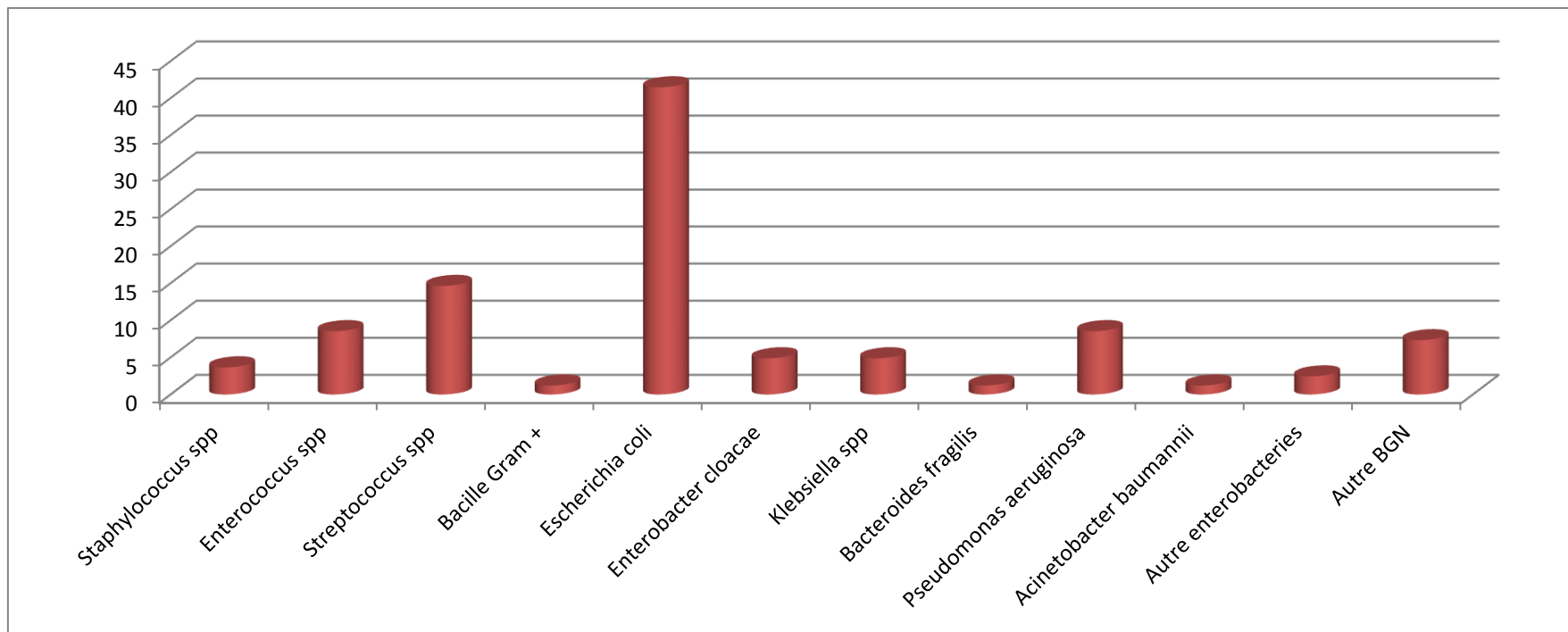


Figure 2 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites communautaires N=82

La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites postopératoires est illustrée dans le tableau 4 et la figure 3

Tableau 4 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites postopératoires N=30

	nombre d'isolats	pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	8	26,7
<i>Klebsiella spp</i>	4	13,3
<i>Enterococcus spp</i>	4	13,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	10
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	6,7
Autre enterobacteries	2	6,7
<i>Staphylococcus spp</i>	2	6,7
<i>Candida albicans</i>	2	6,7
<i>Streptococcus spp</i>	1	3,3
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	3,3
Autre BGN	1	3,3
Total	30	100

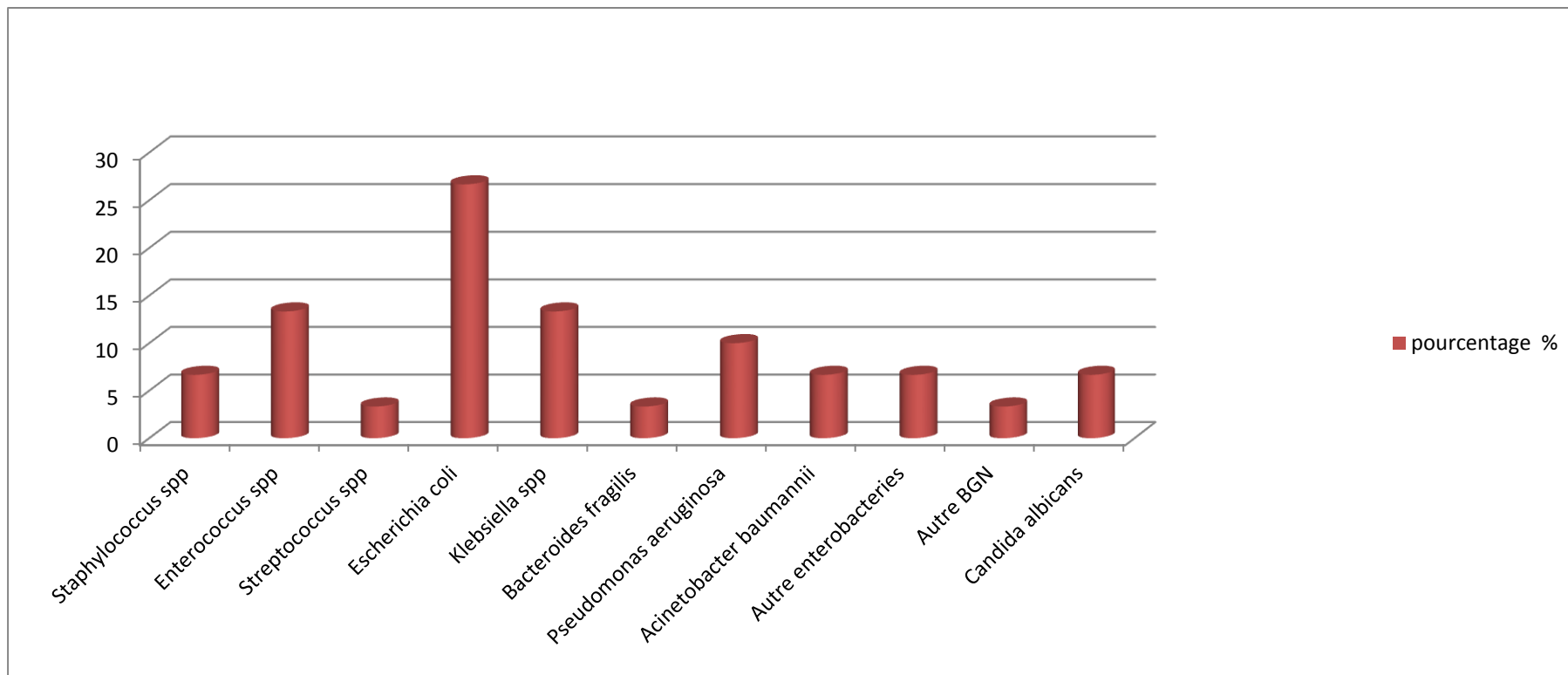


Figure 3 : La répartition par espèces des micro-organismes isolés dans les péritonites postopératoires N=30

Les profils de sensibilité de *Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* sont illustrés dans les figures 4 et 5

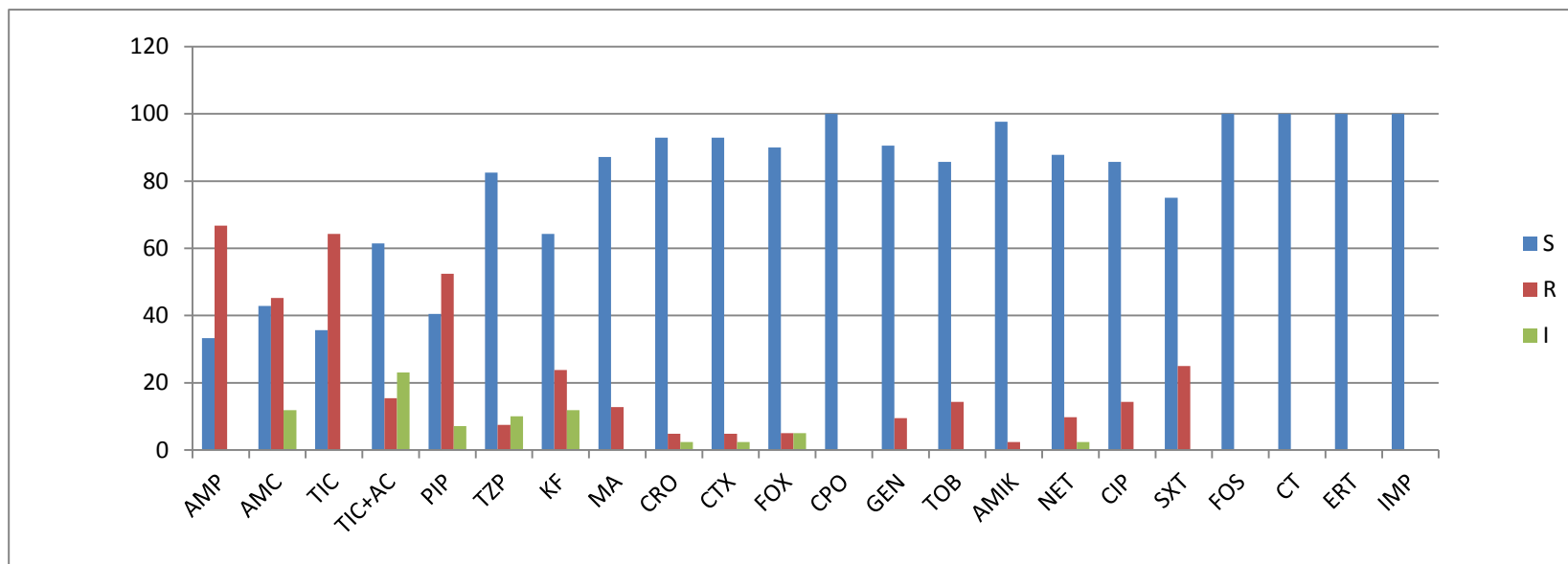


Figure 4 : Profil de sensibilité des isolats de *Escherichia coli* N= 42

AMP :Ampicilline

AMC :Amoxicilline/Acide Clavulanique

TIC :Ticarcilline

TIC+AC :Ticarcilline/Acide Clavulanique

PIP :Piperacilline

TZP :Piperacilline/Tazobactam

KF :Cefalotine

Ma :Cefamondol

CRO :Ceftriaxone

CTX :Cefotaxime

FOX :Cefoxitime

CPO :Cefpirome

GEN :Gentamycine

AMIK : Amikacine

NET :Neticilline

CIP :Ciprofloxacine

SXT : Sulfamethoxazole /Trimethoprim

FOS :Fosfomycine

CT :Colistine

ERT :Ertapénème

IMP :Imipénème

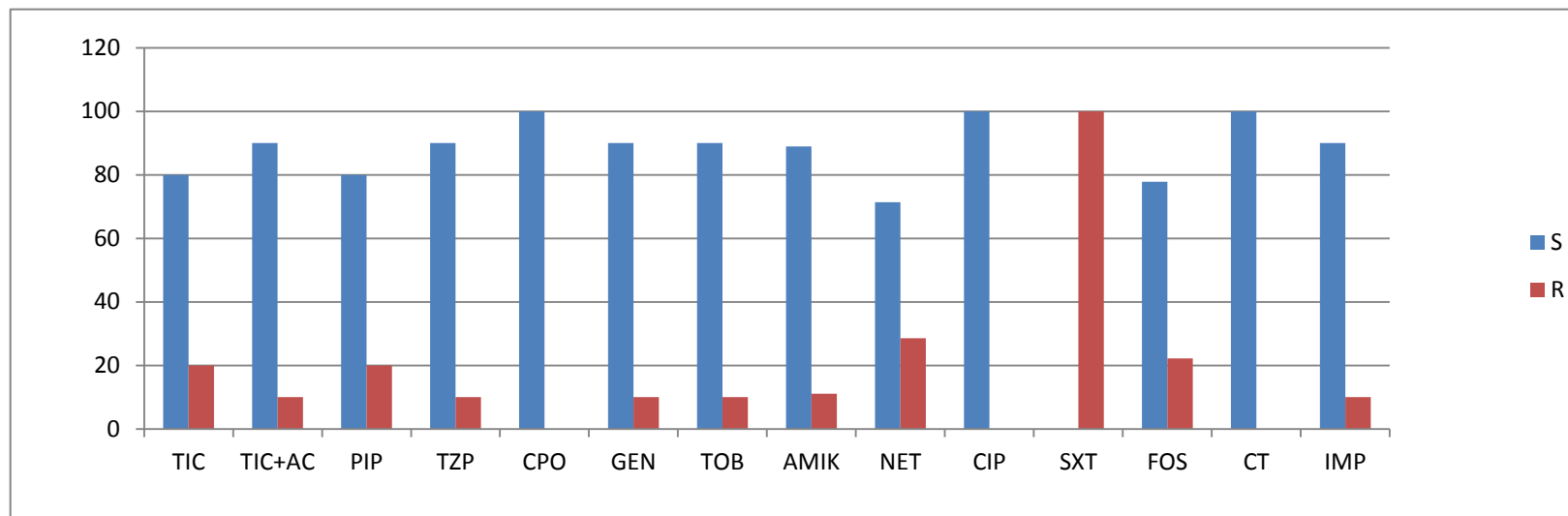


Figure 5 : Profil de sensibilité des isolats de Pseudomonas aeruginosa N=10

TIC :Ticarcilline

TIC+AC :Ticarcilline/Acide Clavulanique

PIP :Piperacilline

TZP :Piperacilline/Tazobactam

CPO :Cefpirome

GEN :Gentamycine

AMIK : Amikacine

NET :Neticilline

CIP :Ciprofloxacine

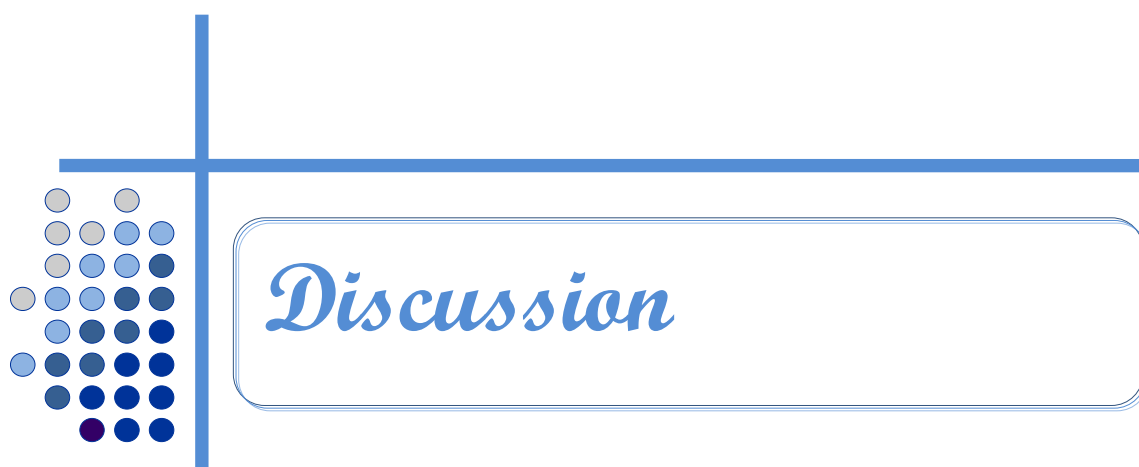
SXT : Sulfamethoxazole /Trimethoprim

FOS :Fosfomycine

CT :Colistine

IMP :Imipénème

TOB :Tobramycine



Discussion

I. RAPPELS : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU PERITOINE :

A. Définition et description du péritoine [2]

Le péritoine est une membrane séreuse annexée aux organes contenus dans la cavité abdomino -pelvienne c'est à dire à la partie sous diaphragmatique de l'appareil digestif et à certains organes de l'appareil génito- urinaire.

Macroscopiquement, on reconnaît au péritoine comme toute séreuse :

✓ un feuillet pariétal: appelé encore péritoine pariétal, appliqué sur les parois des cavités abdomino- pelviennes. Le feuillet pariétal est doublé profondément dans toute son étendue par une couche de tissu cellulaire ou celluloso- adipeux appelée fascia propria.

✓ un feuillet viscéral: ou péritoine viscéral, constitue le revêtement séreux des organes abdomino- pelviens.

✓ des replis membraneux : ou replis péritonéaux, relie le péritoine pariétal au péritoine viscéral. Ils engainent les pédicules vasculo- nerveux qui vont de la paroi aux organes enveloppés par la séreuse. on appelle <<méso>> un repli reliant le péritoine pariétal au péritoine viscéral d'un segment du tube digestif. On appelle <<ligament>> un repli reliant le péritoine pariétal au péritoine viscéral d'un organe intra abdominal ne faisant pas partie du tube digestif. On appelle <<épiploon>> un repli joignant le péritoine viscéral de deux organes intra abdominaux, le grand épiploon ou grand omentum va de l'estomac au colon transverse et forme un tablier à double feuillet qui se retrouve à la surface des intestins, le petit épiploon ou petit omentum est tendu de l'estomac au foie

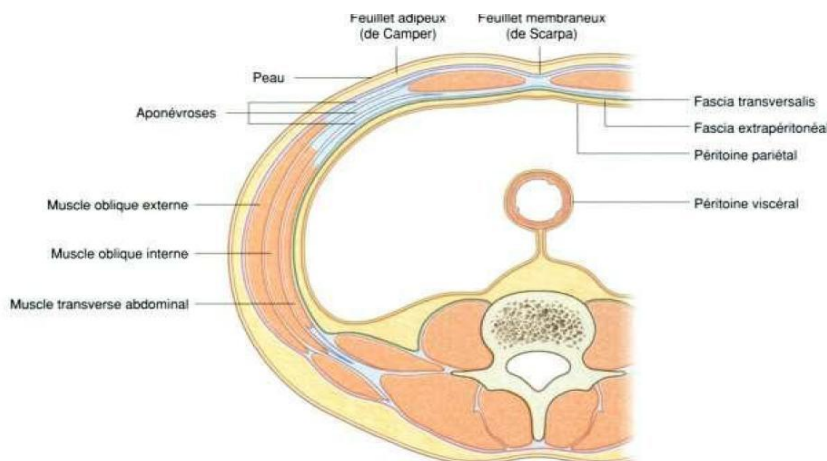


Figure 6 : Coupe transversale montrant les différentes couches de la paroi abdominale

B. Vascularisation du péritoine [3,4]

Le péritoine pariétal est vascularisé de haut en bas par des branches des artères intercostales, lombaires, épigastriques, circonflexes, artères issues directement de l'aorte et de l'artère iliaque externe. Le péritoine viscéral est vascularisé par les branches de division des troncs cœliaques et mésentériques. Le retour veineux viscéral se fait par les veines mésentériques qui collectent le sang en direction de la veine porte.

IL n'y a pas de circulation lymphatique propre à la séreuse péritonéale, seul un dispositif juxta- diaphragmatique fait de fenêtres mésothéliales permet le drainage de la lymphe de la cavité péritonéale vers les lymphatiques diaphragmatiques, le canal thoracique et la circulation générale.

C. Innervation du péritoine [5]

Elle est très inégalement répartie délimitant des zones hypersensibles, qui peuvent être des témoins cliniques en cas d'inflammation péritonéale ; ce sont principalement :

- Le diaphragme (hoquet)
- Le nombril (cri de l'ombilic)
- Le cul- de sac de Douglas (cri de Douglas)

D. Rapports du péritoine avec les organes [5]

En fonction de leur situation par rapport aux feuillets péritonéaux, on peut distinguer trois types d'organes :

✓ les viscères rétro péritonéaux comme les reins, les voies urinaires hautes et le pancréas qui recouverts en avant par le péritoine pariétal, sont en dehors de la cavité péritonéale

✓ Les viscères intra péritonéaux non engainés par le péritoine viscéral, mais qui sont dans la cavité péritonéale et dont les pathologies peuvent intéresser le péritoine; ce sont le foie et la rate.

✓ Les viscères intra péritonéaux, engainés par le péritoine viscéral, tels l'estomac, les voies biliaires extra hépatiques, le colon (transverse et sigmoïde) les anses intestinales grêles et l'appendice

E. Physiologie du péritoine [6]

Le péritoine possède deux caractères fondamentaux :

- ✧ Le premier est son étendue : en effet sa surface totale est comparable à la surface corporelle pouvant atteindre 15 000 à 20 000 cm² .Il assure donc le soutien des organes de la cavité abdominale les suspendant et les fixant à la paroi.
- ✧ Le second caractère fondamental est sa réaction physiologique propre, fonction de sa structure et de son innervation. La structure du péritoine est faite d'une membrane lisse et translucide composée de tissu conjonctif et de cellules mésothéliales douées de propriétés de sécrétion et de résorption. Ces propriétés à l'état normal s'équilibrent pour ne laisser dans la cavité péritonéale que quelques millimètres de liquide nécessaire à la lubrification et à la mobilité des viscères.

Le péritoine garantit l'équilibre du milieu péritonéal par deux voies :

- ✧ La première est celle des échanges bidirectionnels entre la cavité péritonéale et la circulation générale, au travers de la séreuse qui se comporte comme une membrane semi perméable.

- ✧ La deuxième voie d'échange est active et se fait par voie lymphatique, contrairement à la précédente, elle ne fonctionne que dans un sens. Elle est considérée comme la voie d'épuration de la cavité péritonéale. Le drainage lymphatique est facilité par les mouvements des liquides dans la cavité péritonéale. AUTIO a prouvé l'existence d'une circulation intra péritonéale des fluides par deux voies diaphragmatique et pelvienne.

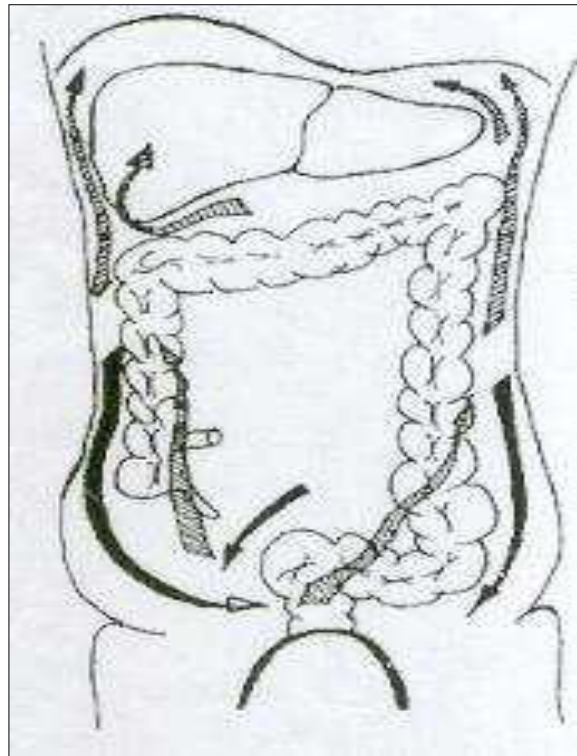


Figure 7 : Mouvements des fluides intra-péritonéaux ; les flèches en plein indiquent le mouvement en direction du cul-de-sac Douglas ; les flèches en pointillé indiquent le mouvement ascendant, vers les coupes diaphragmatiques et les fenêtres lymphatiques

II. PHYSIOPATHOLOGIE [7]

Le péritoine a une superficie équivalente à la surface corporelle, mais n'est épais que d'une couche cellulaire. Cela explique la gravité et la rapidité d'évolution des péritonites, malgré ses nombreuses facultés qui lui permettent de lutter contre l'infection. Les causes des péritonites sont détaillées dans le tableau

Tableau 5 : Causes des péritonites

Infection/perforation intra-abdominal
Appendicite Diverticulite sigmoïdienne Perforation d'ulcère gastro-duodéal Cholécystite Infarctus mésentérique Perforation digestive tumorale ou diastatique en amont d'un obstacle Maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, typhoïde...
Post-opératoire
Désunion anastomotique Contamination per-opératoire
Post-traumatique
Plaie pénétrante Traumatisme fermé avec perforation ou ischémie digestive Perforation endoscopique ou corps étranger

La péritonite, tout d'abord maladie locorégionale, risque de devenir rapidement une maladie générale. Cette maladie générale peut évoluer pour son propre compte, malgré le traitement chirurgical et mettre en jeu le pronostic vital, d'autant plus qu'elle survient sur un terrain fragilisé.

A. Retentissement locorégional :

Le péritoine se défend par l'exsudation d'un liquide sérofibrineux aboutissant à la formation de fausses membranes qui accoleront les viscères à l'épiploon et à la paroi. Ces agglutinations, en particulier celles dues au grand épiploon, peuvent, au début, être responsables de l'exclusion de foyers infectés : abcès dont la rupture secondaire est toujours possible (péritonite en deux temps).

Les réactions du péritoine à l'infection sont le plus souvent insuffisantes et loin d'être toutes bénéfiques :

- diffusion septicémique par résorption des germes et de leurs toxines.
- fragilisation des tissus avec risque accru de désunion des sutures réalisées en milieu septique et des complications infectieuses pariétales (abcès, éviscérations).
- irritation des terminaisons nerveuses sensibles du péritoine avec réponse réflexe : au niveau de la paroi abdominale (douleurs et contracture), au niveau de l'intestin (iléus paralytique avec constitution d'un troisième secteur liquidien).

D'où la péritonite peut se définir par trois éléments anatomiques :

- un épanchement péritonéal plus ou moins abondant, toujours septique.
- des altérations du péritoine, épaissi, dépoli, recouvert de fausses membranes.
- des adhérences qui tentent de localiser l'infection.



Figure 8 : Photographie d'une péritonite

B. Retentissement général :

Le retentissement général est en grande partie lié à l'infection et peut devenir irréversible d'autant qu'il aggrave des fonctions préalablement altérées :

- collapsus cardio-vasculaire par choc septique et hypo volémie (fuite plasmatique dans la cavité péritonéale, troisième secteur de l'iléus paralytique).
- défaillance respiratoire par réduction de la course diaphragmatique (douleurs et distension abdominale), surinfection pulmonaire et œdème lésionnel, réalisant au maximum le syndrome de détresse respiratoire aiguë.
- insuffisance rénale liée à l'hypo volémie, à l'action directe des toxines bactériennes.
- altération des fonctions hépatiques avec hépatite aiguë infectieuse.

Ces signes extra abdominaux, qui sont des critères de gravité, peuvent surtout passer au-devant de la scène, donnant des tableaux cliniques particulièrement trompeurs.

III. MODELES EXPERIMENTAUX [8]

Ils ont largement contribué à une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des péritonites ainsi qu'au rationnel d'utilisation des antibiotiques. Weinstein *et al.* et Onderdonk *et al.* ont ainsi montré qu'expérimentalement, la péritonite évolue en deux phases [6, 7]. La première, d'une durée d'environ cinq jours, caractérisée par une septicémie avec choc septique, s'accompagne d'une lourde mortalité (43 %) attribuée aux entérobactéries. La deuxième phase est marquée par la formation d'abcès contenant des anaérobies. Pour que l'infection se développe pleinement, les deux familles bactériennes doivent être présentes. Une antibiothérapie ciblée sur *Escherichia coli* (gentamycine) permet de réduire la mortalité précoce sans prévenir la formation d'abcès alors qu'une antibiothérapie ciblée sur les anaérobies (clindamycine) ne diminue pas la mortalité mais prévient la formation d'abcès chez les animaux survivants [8]. Ainsi, une antibiothérapie ciblant à la fois *Escherichia coli* et les anaérobies permet d'obtenir les meilleurs résultats en terme de survie des animaux et est la base des protocoles d'antibiothérapie extrapolés à l'homme.

IV. ECOLOGIE BACTERIENNE

A. Péritonites communautaire

Dans notre étude les isolats des péritonites communautaires ont été essentiellement composés d'entérobactéries avec *Escherichia coli* en tête (41,4%). les autres microorganismes retrouvés par ordre d'importance décroissante sont les streptocoques, les entérocoques, les BGN non fermentant composés essentiellement de *Pseudomonas aeruginosa* et les staphylocoques .On notera aussi la présence d'un *Bacteroides fragilis* et d'un *Leuconostoc*

Nos données sont comparables à celles de la littérature médicale sauf en ce qui concerne la pauvreté de la flore anaérobie. Cette pauvreté est due d'une part au non respect des conditions de prélèvement et des délais d'acheminement de ces prélèvements au laboratoire et d'autre part à l'absence d'approvisionnement régulier du laboratoire en réactifs nécessaires à l'isolement et l'identification des anaérobies qui sont part ailleurs difficiles à isoler . En 2002 [9], au cours d'une étude nationale prospective au sein d'un service des urgences chirurgicales incluant tous les patients présentant une péritonite communautaire , *Escherichia coli* a été isolée chez dix patients (29,4%), les anaérobies ont été retrouvés chez quatre patients et des germes divers dans 34% des cas (*Pseudomonas aeruginosa* , *Enterobacter cloacae* , *Staphylococcus spp*, *Klebsiella spp...*) . En 2009 [10], une autre équipe du CHU de Marrakech a comparé les résistances de *Escherichia coli* au cours des péritonites communautaires à des résultats antérieurs (2004). Lors de cette étude le germe le plus fréquemment isolé était *Escherichia coli* (57% des prélèvements)

En 2000 [11], lors d'une étude d'efficacité de l'imipénème versus la clinafloxacine dans les infections intra- abdominales de l'adulte, incluant 292 patients, *Escherichia coli* représentait 31% des isolats, *Bacteroides fragilis* 14,7% des isolats, les anaérobies dans leur ensemble 30,5%, les autres entérobactéries représentaient 14 ,5% des isolats et les streptocoques représentaient 26,4% des isolats. En 2010[12] une équipe chinoise a étudié l'efficacité de la tigecycline versus l'imipénème -cilastatin sur des patients présentant des

infections intra abdominales compliquées, l'étude de phase III réalisée en double aveugle incluait 199 patients. *Escherichia coli* représentait 54,3% des isolats, les autres entérobactéries 10,75% des isolats, les BGN non fermentant 7,6% des isolats, les anaérobies 11,4% des isolats, les streptocoques 4,5% des isolats et les entérocoques 9,5% des isolats. Mais ces deux études ont mélangé entre les différentes pathologies intra abdominales (appendicites gangreneuses, péritonites, abcès simples et multiples, fistules digestives....)

Tableau 6 : Distribution des microorganismes impliqués dans les infections intra abdominales dans les différentes études

	<i>HMIMV 2007-2011</i>	<i>CASA 2002</i>	<i>MARRAKECH 2009</i>	<i>SOLOMKIN 2000</i>	<i>CHEN ET AL 2010</i>
<i>E .coli</i>	41.4%	29.4%	57%	31%	54.3%
<i>Autres entérobactéries</i>	12.3%	-	-	14.5%	10.75%
<i>Streptococcus spp</i>	14.6%	-	-	26.4%	4.5%
<i>Enterococcus spp</i>	8.5%	-	-	-	9.5%
<i>BGN non fermentant</i>	9,7%	-	-	-	7.6%
<i>Anaérobies</i>	1.2%	-	-	30,5%	11.4%

B. Péritonites post opératoires

Les péritonites post- opératoires sont considérées comme une forme particulièrement grave d'infections intra abdominales. Une complication post-opératoire peut être le reflet d'une pathologie sous jacente pas nécessairement diagnostiquée au moment de la prise en charge. Les germes impliqués sont soit des germes hospitaliers généralement multi-résistants soit des germes ayant acquis des résistances suite aux traitements antibiotiques reçus pendant le séjour hospitalier.

Cette entité nosologique a fait l'objet d'études spécifiques afin de mieux connaître la microbiologie et l'impact de l'antibiothérapie chez ces malades. Dans une étude [13] incluant 100 malades ayant une péritonite post- opératoire entre janvier 87 et décembre 92 les auteurs ont recensé 250 isolats avec un taux relativement faible d'*Escherichia coli* (21%), les entérocoques représentaient (16,8%) et les anaérobies (5%). Les auteurs ont rapporté un taux élevé de bactéries résistantes (19%) et ces dernières ont été isolées chez des patients ayant reçu une antibiothérapie pendant une durée significativement plus longue.

Une équipe allemande [14] a effectué une étude mono centrique prospective sur 67 patients opérés d'une péritonite post opératoire entre 1994 et 2000. Les auteurs ont comparé les données microbiologiques à ceux de patients opérés de péritonites communautaires sur la même période. Les auteurs ont trouvé significativement plus d'entérocoques, plus de staphylocoques, plus d' *Enterobacter cloacae* et moins d' *Escherichia coli* dans le groupe des péritonites post opératoires. Le taux de *Pseudomonas aeruginosa* ne différait pas entre les deux groupes. La première étude [13] a montré que les patients recevant une antibiothérapie initiale adaptée avaient une mortalité moindre, moins de risque de reprise chirurgicale et une durée de séjour hospitalier plus courte. Les bactéries isolées étaient plus résistantes chez les patients décédés. Les patients dont l'antibiothérapie a été réadaptée après la réception de

l'antibiogramme n'ont pas eu de meilleur pronostic. Cette première étude a souligné l'importance de l'antibiothérapie initiale et les différences importantes en terme de microbiologie entre les péritonites post-opératoires et communautaires et ajoutait que l'antibiothérapie doit être adaptée aux données locales.

Ces deux études [13,14] montrent les grandes disparités en termes d'épidémiologie microbienne, de thérapeutique anti infectieuse et de pronostic entre les péritonites communautaires et postopératoires. Dans notre étude des résultats superposables ont été obtenus, en effet, comparés aux résultats des péritonites communautaires la proportion des isolats d' *Escherichia coli* a diminué en faveur de celle d' *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter baumannii*, et *Pseudomonas aeruginosa*

V. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPAUX GERMES IDENTIFIES DANS LES PERITONITES

L'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques des bactéries communautaires et nosocomiales posent un problème de santé publique à l'échelle mondiale et représentent un déficit majeur lors des infections bactériennes graves telles que les péritonites. De nombreux pays ont adopté des programmes de surveillance des résistances des bactéries. Au niveau du Maroc on constate une pauvreté des données surtout en ce qui concerne les germes impliqués dans les péritonites, cela est dû à la non systématisation des prélèvements. Même si les résultats des prélèvements microbiologiques d'un patient ne sont pas d'un grand intérêt dans sa prise en charge thérapeutique. Leur exploitation épidémiologique permet de dresser une stratégie thérapeutique en particulier en adaptant l'antibiothérapie empirique initiale ce qui permettra d'améliorer les taux de succès clinique et de réduire la durée du séjour des patients à l'hôpital et donc la réduction du cout global de l'hospitalisation

D'après nos résultats on constate que *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* sont respectivement les espèces bactériennes prédominantes au sein des entérobactéries et des BGN non fermentant respectivement. La connaissance de leurs profils de sensibilité s'avère d'une grande utilité.

A. Profil de sensibilité des isolats d' *Escherichia coli*

➤ Amoxicilline /acide clavulanique

Le taux de sensibilité des isolats d'*Escherichia coli* à l'amoxicilline+ acide clavulanique dans notre étude est de 42,9%. L'étude menée au sein du CHU de Marrakech [10] a trouvé un taux de sensibilité à l'association amoxicilline acide /clavulanique de 74%. L'étude SMART [15] qui a été menée au sein d'un hôpital général au sud de Madrid sur une période s'étalant de 2003 à 2007 trouvait un taux de sensibilité de 67,6 %. Les différences entre nos résultats et ceux des autres études peuvent être expliquées par le fait que la durée et la période des différentes études n'est pas la même car notre étude s'étale sur à peu près 4 années (de 2007 à 2011) par contre celle de Marrakech s'étale sur 9 mois (2009) tandis que celle de Madrid s'étale sur 4 ans (2003 à 2007)

➤ **Piperacilline /tazobactam :**

Notre étude a trouvé un taux de sensibilité élevé à l'association piperacilline/tazobactam (95%) ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature car les études SMART [16,17] qui ont été menées à l'échelle mondiale durant les années 2003 et 2004 ont montré des taux de sensibilité qui étaient respectivement de 95,2% et 94,9%

➤ **Céphalosporines**

Nos résultats montrent des taux de sensibilité élevés aux céphalosporines : cefoxitim 95%, ceftriaxone 95,24%, cefotaxim 95,24%. Ils sont superposables aux données SMART au niveau de l'Europe [18] et des Etats unis [19]. Par contre au niveau de l'Asie on constate une diminution significative de la sensibilité aux céphalosporines. En Chine [20] entre 2002 et 2009 on constate une diminution spectaculaire des taux de sensibilités aux céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations : pour la ceftriaxone il est passé de 79,2% en 2002 à 32,6% en 2009 ; pour la cefotaxim il est passé de 51,7% en 2005 à 32,3% en 2009 ; pour la ceftazidim il est passé de 90,4% en 2002 à 53% en 2009. Cette diminution peut être imputable à l'émergence phénoménale de souches d'*Escherichia coli* sécrétrice de BLSE , en effet ,on constate qu' en Chine *Escherichia coli* BLSE est le germe le plus commun au niveau des infections intra-abdominales avec un taux de prévalence de 25,8%

➤ **Fluoroquinolones**

Nos résultats montrent des taux de sensibilité aux fluoroquinolones qui était de 82,76% pour la cirpofloxacin, la levofloxacin n'a pas été testée systématiquement durant notre étude. Au niveau mondial le programme SMART [17] pour la surveillance de la sensibilité des germes impliqués dans les infections intra-abdominales démontre une grande disparité des résultats de sensibilités des isolats de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones entre les différentes zones géographiques du globe. En effet, si les taux de sensibilités à la ciprofloxacine et à la levofloxacine sont respectivement de 74,3% et 74,6% pour l'Espagne et de 80% et 81% pour les Etats unis , ils ne sont respectivement que de 24,2% et de 27% pour la Chine et de 16,5%et 16,2% pour l'Inde , WONG et al[21] ont trouvé que ces taux de sensibilité diminués étaient dus à de multiples substitutions dans les gènes gyra et par C

➤ Carbapénems et aminosides

Lors de notre travail nous n'avons pas trouvé d'isolats d'*Escherichia coli* résistant à l'imipénème, l'ertapénème ou l'amikacine. Ce qui concorde avec les conclusions de l'étude SMART[17] qui a été menée à l'échelle mondiale et qui stipule que les carbapénèmes et l'amikacine étaient les antibiotiques les plus actifs sur les souches d'*Escherichia coli* impliquées dans les infections intra abdominales. L'étude précisait aussi que les carbapénèmes étaient la seule famille d'antibiotiques dont les taux de sensibilité variaient d'une façon insignifiante entre les germes sécréteurs ou non de BLSE

B. Emergence des isolats BLSE communautaires

Les bactéries avec un phénotype bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) ont été décrites pour la première fois en 1983 en Allemagne, puis ont été reportées en France, en Angleterre, dans d'autres pays d'Europe et aux USA. Les BLSE sont des enzymes qui inactivent les bêta-lactamines, dont font partie les céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération. En fait, les BLSE sont responsables d'une résistance aux pénicillines, aux oxyimino-céphalosporines (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime) et aux monobactames (aztreonam). En revanche, elles n'inactivent pas les céphamycines (cefoxitine, céfotetan,...), ni les carbapénèmes (imipénème, ertapénem, meropenem...)

Il existe actuellement plusieurs types différents de BLSE codées par des plasmides [22] dont font partie les groupes TEM, SHV, OXA, PSE. La distinction entre ces enzymes est due à des mutations génétiques. En effet, de petits changements peuvent avoir lieu au niveau de certains nucléotides et entraîner la modification d'acides aminés situés au niveau de la partie active de l'enzyme, aboutissant à l'hydrolyse de certains antibiotiques et par conséquent à la résistance des bactéries porteuses de BLSE [23, 24, 25,26]

Les facteurs contribuant à l'émergence des BLSE ainsi qu'à leur dissémination sont :

1. l'utilisation accrue des antibiotiques de type céphalosporines de 3^{ème} génération quelques années avant l'apparition des premières BLSE, et par conséquent, la mise en évidence d'un lien de causalité entre cette utilisation et l'émergence des BLSE. De nombreuses études ont été effectuées ces dernières années sur le sujet et ont souvent montré le rôle prépondérant des antibiotiques lors de l'émergence des BLSE [27] . En effet, les antibiotiques agissent à plusieurs niveaux : ils peuvent, par exemple, transformer la flore habituelle des patients, favoriser la colonisation par des bactéries résistantes ou encore sélectionner des souches résistantes et faciliter leur dissémination. En d'autres termes, les antibiotiques exercent une pression de sélection non-négligeable [28, 29, 30,31], et cette pression de sélection est d'autant plus marquée que le nombre de patients traités est important et que la durée de l'antibiothérapie est longue [32]. De plus, on peut constater que la restriction de l'utilisation des antibiotiques a permis la diminution du nombre des isolats BLSE + [33,34]
2. la dissémination des souches résistantes englobe d'une part le problème des réservoirs » et d'autre part le problème de la transmission des germes. Dans le cadre des infections à entérobactéries, il a souvent été démontré que le réservoir prépondérant est le patient lui-même. En effet, il semble que la colonisation précède souvent l'infection, et ce d'autant plus que le séjour hospitalier est de longue durée. Un séjour de longue durée implique une plus longue exposition au risque d'acquérir une bactérie multi-résistante, ce qui signifie une augmentation du risque pour le patient d'être colonisé [35].

Il n'y a pas longtemps les infections dues aux entérobactéries sécrétrices de BLSE étaient seulement décrites dans le contexte nosocomial, paradoxalement de récentes études suggèrent que ces infections sont entrain de devenir un problème communautaire et causent de plus en plus d'infection intra abdominales. En Asie et les région du pacifique [36], on constate une augmentation fulgurante des taux d'entérobactéries sécrétrices de BLSE (*Escherichia coli* BLSE est le germe le plus fréquemment retrouvé lors des infections intra abdominales en Chine[20].) entraînant une diminution des taux de sensibilité envers plusieurs antibiotiques .

A notre connaissance aucune étude au Maroc ne s'est intéressée à l'émergence des germes sécréteurs de BLSE lors des péritonites communautaires néanmoins on dispose de résultats de laboratoire assez alarmants (HMIMV). 47% des entérobactéries isolées des hémocultures positives sont sécrétrices de BLSE. Lors de notre étude on a retrouvé 5 isolats sécréteurs de BLSE : 2 *Escherichia coli*, 3 *Klebsiella pneumoniae* et 1 *Enterobacter cloacae* tous étaient issus de péritonites post-opératoires sauf *Enterobacter cloacae* qui était d'origine communautaire

L'émergence des entérobactéries BLSE communautaires, nous incite à surveiller avec attention ces germes dans les péritonites communautaires.

C. Profil de sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa*

Les isolats de *Pseudomonas aeruginosa* provenaient majoritairement de péritonites communautaires (70%). Globalement ces isolats de *Pseudomonas aeruginosa* présentaient des taux de sensibilité élevés (ticracilline/acide clavulanique 80%, piperacilline et tazobactam 90%, amikacine 88.89% , imipénème 90% ...) ce qui concorde avec les études internationales (SMART[17], MONTRAVES[37])

VI. PERITONITE ET ENTEROCOQUES

Le rôle pathologique des entérocoques dans les péritonites a été débattu depuis de nombreuses années. L'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine dans les années 90 aux Etats unis [38] est la raison pour laquelle de nombreuses équipes se sont penchées sur son rôle pathologique au cours des infections intra-abdominales. Une étude animale de 1994 [39] chez le rat montre une plus grande sévérité des péritonites par injection directe d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* dans le groupe de rats avec une inoculation d'*Enterococcus faecalis* dans le péritoine. Il existe un effet inoculum dépendant en terme de gravité des péritonites : plus la quantité d'*Enterococcus faecalis* est importante plus le groupe de rats présente une quantité importante d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* dans le péritoine et un nombre élevé de bactériémies à ces même germes . Seul un traitement à l'ornidazol et la pefloxacine fait disparaître l'*Enterococcus faecalis* et se traduit cliniquement par une diminution du nombre de bactériémies et du nombre d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* dans le péritoine . Dans un modèle de péritonite fatale par injection d'*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* et *Clostridium perfringens* chez le rat, une équipe [40] a montré une plus grande mortalité et un plus grand taux d'abcès intra péritonéaux résiduels dans le groupe de rats auquel on a ajouté l'*Enterococcus faecalis*. Ces études soulignent le rôle probablement synergique de l'entérocoque dans les infections intra-abdominales.

La même équipe [41] a étudié la réponse inflammatoire sur un modèle de péritonite non fatale chez le rat par inoculation d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis*. Afin d'étayer l'hypothèse de l'action synergique de l'*Enterococcus faecalis* sur les autres germes, les auteurs ajoutent en plus de « l'enterococcus vivant ou inactivé ». Ils observent moins de bactériémies à *Bacteroides fragilis* dans le groupe recevant de l'entérocoque à faible dose. En ce qui concerne les isolats intra-péritonéaux, il n'existe pas de différence entre les différents groupes entre j1 et j3. cependant à j6, il existe un inoculum important d'*Escherichia coli* dans le groupe de rat ayant reçu une quantité importante d'entérocoques ,ce résultat n'est pas retrouvé dans le groupe de rats ayant reçu de l'entérocoque inactivé . Il existe plus de leucocytes intra-péritonéaux dans le groupe entérocoques à forte concentration vivants ou

inactivés. Il existe un pic d'IL6 et de TNF circulants significativement plus élevé à la douzième heure dans les sous groupes cités précédemment. Les résultats de cette étude sont en faveur d'un rôle inflammatoire spécifique de l'entérocoque et non d'un effet de l'importance de l'inoculum du germe. L'entérocoque peut ainsi jouer un rôle dans la physiopathologie des infections intra-abdominales, en favorisant la réponse inflammatoire locale et en inhibant les mécanismes de défenses locaux

Notre étude révèle la présence d'un nombre conséquent d'entérocoques (8,5% des isolats des péritonites communautaires et 13,3% des isolats des péritonites post opératoires). En clinique, la présence d'entérocoques sur la culture des prélèvements péritonéaux est un facteur indépendant d'échec thérapeutique (essentiellement représenté par une plus grande fréquence de complications septiques), au même titre qu'un APACHE II élevé. Dans un travail récent [42], lorsqu'*Enterococcus faecalis* était présent sur le prélèvement initial et non traité, le risque de développer une infection post-opératoire à entérocoque était de 36 % et l'infection postopératoire à entérocoque induit une mortalité significativement plus élevée. Toutefois, ces deux travaux ne permettent pas de conclure si un traitement antibiotique ciblé sur l'entérocoque aurait modifié le cours évolutif de la maladie. Par ailleurs, aucune des études réalisées chez des patients atteints de péritonites communautaires et comparant deux protocoles d'antibiotiques n'a permis de démontrer une supériorité lorsque l'un des bras thérapeutiques comportait une antibiothérapie couvrant l'entérocoque. Dans la plus récente, la piperacilline/tazobactam été comparée à l'ertapénème (inactif sur l'entérocoque) [43] ; la réponse clinique n'est pas différente d'un groupe à l'autre au regard de l'isolement ou non d'un entérocoque sur les prélèvements initiaux. Sur le plan pratique, ce germe n'est pas toujours pris en compte dans le spectre d'activité de l'antibiothérapie probabiliste mais il existe cependant des situations où le risque de voir se développer secondairement une infection à entérocoques est inacceptable au regard de la mortalité et/ou de la morbidité. Il s'agit des patients immunodéprimés et/ou porteurs d'une cardiopathie à risque élevé d'endocardite. De même, une culture pure d'entérocoques justifie un traitement adapté. La nécessité de prendre en compte cette bactérie dans une péritonite grave, hormis dans les situations suscitées, est discutable.

VII. PERITONITE ET CANDIDA

Dans les années 80 Solomkin a montré une surmortalité chez les patients avec une levure isolée dans les prélèvements per-opératoires [44]. Cependant le rôle pathologique des levures reste controversé [45]. Une étude mono-centrique rétrospective française tente d'identifier les facteurs de risques pouvant conduire à la découverte de levures dans les péritonites chez les patients hospitalisés en réanimation [46] : 221 patients sont inclus entre 1994 et 1999. Cette étude concernait aussi bien les patients opérés d'une péritonite communautaire que les patients opérés d'une péritonite post-opératoire. Les espèces les plus fréquemment retrouvées sont *Candida albicans* (73%) puis *Candida glabrata* (18%). Les patients pour lesquels une levure était isolée ont un score SOFA plus élevé, sont plus souvent des femmes, recevaient plus souvent des antibiotiques et présentaient plus de complications cardiovasculaires. Les péritonites étaient le plus souvent d'origine gastroduodénale. A partir de ces facteurs de risque, les auteurs élaborent un score qu'ils valident de façon prospective chez 57 patients. Le groupe sur lequel ce score est validé ont un score IGSII plus élevé, un score de MAC CABE plus élevé et étaient plus immunodéprimés. Les auteurs concluent que 4 facteurs de risque indépendants permettent de prédire la présence de levure : le sexe féminin, la défaillance cardiovasculaire, l'origine gastroduodénale de la péritonite, le traitement antibiotique au moment de péritonite

Une autre équipe française a menée une étude rétrospective entre 1994 et 2000 chez les patients hospitalisés en réanimation pour une péritonite nosocomiale ou communautaire avec présence de candida dans les prélèvements per-opératoires [47]. Les facteurs de risque de mortalité sont, une durée de ventilation mécanique prolongée, une antibiothérapie initiale inadaptée, un taux de reprise chirurgicale plus important et la présence de candida sur les prélèvements opératoires. Cette étude comporte plusieurs biais. D'une part, il n'existe pas de procédure standardisée de détection de candida sur les prélèvements. D'autre part, 80% des patients vivants et décédés reçoivent du fluconazol, ce qui est problématique pour analyser la mortalité imputable à candida. Bien que la pathogénicité de candida n'a pas été démontrée dans cette étude, les auteurs suggèrent que la présence de candida à l'examen microbiologique est à elle seule le reflet d'un inoculum important méritant la mise en place d'un traitement antifongique.

Montravers a tenté de répondre à la question du rôle pathologique de candida lors des infections intra-abdominales dans une autre étude rétrospective cas témoins a laquelle 17 services de réanimations ont participé [48]. Les patients avec une culture péritonéale de candida positive sont les patients cas. Ils sont appariés, par centre, avec les patients sans culture positive et sans prélèvements à candida durant le séjour hospitalier. Sur 3 ans, 109 patients cas sont inclus pour 211 témoins. Il n'existait pas de différence en terme de mortalité entre les cas et les témoins. Cependant dans le sous-groupe des péritonites nosocomiales, il existait néanmoins une surmortalité par rapport au groupe témoin. En analyse multi variée, seule l'origine gastroduodénale de la péritonite ressortait comme facteur de risque. Cette étude ne permettait pas d'affirmer la nécessité de traiter les péritonites avec un traitement antifongique, le taux de mortalité des patients traités ou non étant le même dans les sous groupes des péritonites nosocomiales. La question du traitement antifongique dans les péritonites communautaires reste entière cependant un traitement antifongique est uniquement recommandé quand le champignon est isolé en culture pure et/ou chez des patients traités par des immunosuppresseurs, ou lorsqu'il y a septicémie fongique ; le fluconazole ou l'amphotéricine B étant les antifongiques de première intention

Bien que la question ne soit pas tranchée, il semble essentiel de faire des prélèvements fongiques dans les péritonites présentant des facteurs de risques (sexe féminin, défaillance cardiovasculaire, origine gastro-duodénale) et chez les patients de réanimation. Dans notre étude la recherche de levures a été systématique et on a noté la présence de *Candida albicans* dans les prélèvements de 2 patients

VIII. LA PRISE EN CHARGE DES PERITONITES

La prise en charge des péritonites passe par 3 volets qui sont : la réanimation et le support du fonctionnement des organes, le contrôle de la source de l'infection et l'antibiothérapie.

Le contrôle de la source de l'infection est le volet déterminant dans cette prise en charge et englobe toutes les mesures prises pour éliminer la source de l'infection et contrôler la contamination en cours.

A. Réanimation et support du fonctionnement des organes [49,50]:

Les infections intra abdominales causent en général une hypo-volémie par divers mécanismes. Les nausées et l'anorexie diminuent les apports en eau tandis que les vomissements et la diarrhée augmentent les pertes, l'élévation de la température cause quant à elle une augmentation des pertes cutanées par transpiration

La restauration de la volémie s'avère essentielle lors des formes non compliquées de péritonites et cruciale en cas de sepsis sévère ou choc septique. Les patients présentant des signes d'état de choc doivent être admis en urgence dans un service de réanimation pour une surveillance attentive des signes vitaux et de la volémie.

Dès que l'hypo-volémie est reconnue ou suspectée on doit commencer le remplissage par un soluté isotonique ou par des produits sanguins en cas d'anémie sévère ou de coagulopathie dans le but d'atteindre une pression artérielle moyenne de 65 mm hg et une pression veineuse centrale de 12 a 15 mm hg. Si cela ne peut être atteint par le remplissage, l'utilisation de vasopresseurs s'avère essentielle et on utilisera de préférence la noradrénaline ou la dopamine.

Le but essentiel de la réanimation est de maintenir une oxygénation cellulaire constante .Pour cela, divers paramètres sont utilisés parmi lesquels : la saturation en oxygène, le taux sanguin de lactates et le PH sanguin veineux

B. Contrôle de la source de l'infection

➤ Le drainage [51, 52]

Le drainage a pour but d'évacuer le liquide contaminé et purulent. Ceci est réalisé soit par voie percutanée ou lors d'une intervention chirurgicale ouverte. Le drainage percutané peut être effectué avec ou sans guidage radiologique. Dans de nombreuses circonstances le drainage percutané est aussi efficace que la chirurgie en étant moins invasif et plus abordable et constitue une bonne alternative aux patients ne pouvant pas supporter un acte chirurgical, toutefois la chirurgie est nécessaire en cas de péritonite généralisée avec une source de contamination entérique non contrôlée ou en cas d'ischémie suspectée

➤ Le lavage [53, 54,55]

Le lavage de la cavité intra-abdominale est sujet à controverse. Ses partisans soutiennent que la contamination est à la fois enlevée et diluée par un lavage à des volumes supérieurs à 10 litres et affirment que l'ajout d'antibiotiques au liquide de lavage permet de cibler certaines bactéries présentes dans la cavité abdominale .Cependant les preuves de l'efficacité du lavage avec ou sans antibiotiques sont minces dans la littérature.

➤ Le débridement [56, 57]

Le débridement est essentiel pour enlever les corps étrangers, les matières fécales, les hématomes et les tissus infectés ou nécrotiques.

La nécessité de supprimer les dépôts de fibrine ne fait pas l'unanimité. Une ancienne étude a montré que la suppression des dépôts permettait une amélioration en post-opératoire par contre les études récentes ne montrent aucun avantage de cette stratégie.

C. L'antibiothérapie

1. Intérêt du traitement antibiotique :

Le rôle du traitement antibiotique dans les infections intra-abdominales, bien que complémentaire du traitement chirurgical est néanmoins essentiel et documenté dans plusieurs études. Une des premières sur le sujet (entre 1987 et 1989) [58] est rétrospective et observe la relation entre le traitement antibiotique et le devenir des patients. Sur 480 péritonites les auteurs ont recensé les types des traitements antibiotiques reçus et leurs légitimités en fonction des données microbiennes. La mortalité globale était de 6%. Le taux de reprise chirurgicale pour éviscération était de 4% et de 10% pour les infections du site opératoire. Les patients recevant un traitement antibiotique ne couvrant pas l'ensemble des germes retrouvés ont une durée d'hospitalisation plus longue, un taux d'infection du site opératoire plus important et un taux de reprise chirurgicale plus élevé. Il n'existe cependant pas de précisions sur la sensibilité microbienne dans cette étude. Dans le groupe des patients dont l'antibiothérapie a été modifiée de façon inadéquate, la durée du séjour a été plus longue, le taux de reprise chirurgicale plus élevé ainsi que le taux de mortalité.

Dans une étude prospective multicentrique plus récente [59], une équipe allemande a étudié les conséquences d'un traitement efficace ou inefficace chez 425 patients opérés d'une péritonite communautaire. Les patients dont le traitement était efficace avaient moins de complications post- opératoire (ajout d'un antibiotique afin de guérir l'infection, nécessité d'une re-opération ou Décès du malade). Les patients qui ne présentaient pas de complications ont une durée d'hospitalisation plus courte. Les antibiotiques ont donc un intérêt dans le traitement des péritonites même s'ils ne sont responsables que d'une réduction modérée de la mortalité par rapport à la chirurgie [60].

2. Durée du traitement antibiotique :

Les experts s'accordent sur une durée de 24 heures de traitements antibiotiques dans le cadre d'une péritonite liée à une perforation traumatique abdominale opérée dans les 12 heures après l'ouverture du tube digestif [61,62].

La conférence de consensus de la SFAR [61] propose une durée de traitement par antibiotiques des patients opérés rapidement d'une péritonite généralisée de 5 jours et une durée de 7 à 10 jours pour les patients opérés tardivement d'une péritonite généralisée ou les péritonites sectorielles. La conférence de L'IDSA [62] propose une attitude plus pragmatique : l'arrêt de l'antibiothérapie doit être guidé par les signes cliniques de guérison du malade (normalisation de la température et des leucocytes, reprise du transit)

3. Intérêt des différentes familles d'antibiotiques dans le traitement des péritonites :

➤ Les beta-lactamines

Une grande méta-analyse de 2007 [63] a comparé l'efficacité d'une monothérapie d'une beta-lactamine par rapport à une association clindamycine/aminoside dans les infections intra-abdominales. Parmi les 179 articles sélectionnés au départ seuls 28 essais randomisés contrôlés ont été retenus. Les populations de malades sont également très différentes ainsi que les monothérapies de betalactamines (piperacilline /tazobactam, ticarcilline /acide clavulanique , cefotetan , moxalactam...)

Sur les 3177 patients éligibles pour la méta-analyse, la monothérapie par beta-lactamines semble plus efficace dans le traitement des infections intra-abdominales que l'association clindamycine/aminoside, sans retentissement sur la mortalité. L'association clindamycine/aminoside est plus néphro-toxique et il existe plus d'effets indésirables digestifs dans le groupe des beta-lactamines

➤ Les carbapénèmes

Les principaux carbapénèmes (imipénème , méropénème , ertapénème..) ont été comparés à d'autres antibiotiques dans les infections intra-abdominales . Solomkin et al testent l'efficacité de l'imipénème /cilastatine versus tobramycine/clindamycine [64]. Les auteurs ont démontré un taux d'échec plus important dans le bras tobramycine_clindamycine. En 2001 la même équipe a conduit un essai clinique multicentrique sur l'efficacité de l'imipénème /cilastatine versus la clinafloxacin avec 312 patients inclus présentant une infection intra-abdominale grave. Les auteurs ont conclu à une équivalence de la

clinafloxacin par rapport à l'imipénème /cilastatine. Les auteurs ont recensé 34% de patients ayant eu un effet indésirable lié à la clinafloxacin contre 26% pour l'imipénème /cilastatine. Les auteurs ne précisent cependant pas s'il y avait une différence significative entre ces 2 groupes.

Garbino et al [65] ont étudié une association de cefepime / metronidazol versus imipénème /cilastatine dans les infections intra-abdominales. Environ 30% des patients ne sont pas chirurgicaux, ce qui ne correspond pas à notre population. Les auteurs concluent à une équivalence de ces 2 traitements en terme d'efficacité. Il n'y a pas de différence significative en terme d'événements indésirables entre les 2 groupes.

Il existe 2 méta-analyses concernant l'efficacité des carbapénèmes dans les infections intra-abdominales. La première de 1997 [66] a retenu 10 essais cliniques prospectifs randomisés sur 74. Incluant 1227 patients, la méta-analyse concluait qu'il n'y avait pas de différences d'efficacité thérapeutique entre une monothérapie par carbapénème versus une combinaison de traitements (piperacilline-tazobactam, ticarcilline-clindamycine). La deuxième méta-analyse de 2008 [67] a étudié spécifiquement l'ertapénème versus la piperacilline/ tazobactam. Les auteurs ont retenu 6 essais cliniques randomisés. Il n'y avait pas de différences en termes d'efficacité thérapeutique, de complications postopératoires. Cependant il existait plus d'effets indésirables chez les patients traités par ertapénème mais aucun n'a eu de conséquences graves.

➤ **Les fluoroquinolones:**

Cette classe d'antibiotiques est très étudiée du fait de l'augmentation des résistances de certains germes aux beta-lactamines et à cause des effets indésirables importants des aminosides. Madan et al [68] ont analysé 4 études comparant la ciprofloxacine/metronidazol à l'imipénème /cilastatine ou à la piperacilline/tazobactam (2 études cliniques et 2 études pharmaco-économiques). L'association ciprofloxacine/metronidazol était aussi efficace que l'imipénème /cilastatine (étude multicentrique randomisé portant sur 330 patients). Cette association était également moins coûteuse car elle réduisait la durée d'hospitalisation. L'autre étude a comparé la même association à la piperacilline/tazobactam (étude

multicentrique prospective sur 459 patients). L'association ciprofloxacine/metronidazol était plus efficace que la piperacilline/ tazobactam et également moins coûteuse. Une méta-analyse de 2006[69] retient 4 études randomisées et une étude comparative non randomisée, bien qu'aucune des études prises séparément n'a montré une efficacité en faveur de la ciprofloxacine/metronidazol le résultat final a montré une supériorité de cette association par rapport aux beta-lactamines, cette méta-analyse concluait également au moindre coût de cette association. Ces résultats méritent d'être nuancés : cette méta-analyse comparait plusieurs beta-lactamines différentes(piperacilline/ tazobactam, amoxicilline /acide clavulanique...)et dans 2 des études les auteurs ne spécifiaient pas le degré de gravité des infections intra-abdominales même si beaucoup de patients semblaient présenter des infections graves .Cette méta-analyse vient conforter les recommandations de *I.D.S.A* qui a retenue l'association ciprofloxacine/metronidazol comme un traitement de première intention dans les infections intra-abdominales [62].

Les fluoroquinolones sont des molécules qui induisent rapidement des mécanismes de résistances bactériennes [70]. La prescription de cette classe d'antibiotiques doit être bien justifiée surtout lorsqu'une autre option thérapeutique est envisageable afin de limiter ces phénomènes de résistances bactériennes.

4. Schémas thérapeutiques recommandés par les sociétés savantes:

Différents schémas thérapeutiques sont proposés par la conférence de consensus française (tableau 7) [71]. Ils prennent en compte les niveaux de résistance aux antibiotiques en France, le risque d'émergence de souches résistantes aux fluoroquinolones lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie, l'absence d'information directe sur la sensibilité des bactéries isolées ainsi que le caractère fragmentaire des études. L'utilisation en monothérapie d'amoxicilline/acide clavulanique ou de ticarcilline/ acide clavulanique est déconseillée au regard de la proportion élevée d'*Escherichia coli* intermédiaires ou résistantes (de 25 à 30% pour amoxicilline/acide clavulanique). À ce titre, l'adjonction de gentamicine permet de récupérer une certaine activité sur cette bactérie. L'association d'une pénicilline à un inhibiteur de β -lactamase, active sur les anaérobies, ne justifie pas l'utilisation d'un autre anti-

anaérobie. La céfoxitine ou le céfotétan, céphalosporines de 2e génération, sont actives vis-à-vis des entérobactéries mais respectivement ~10 % et ~40 % des anaérobies échappent à leurs spectres d'activité. De plus, ces deux molécules sont fréquemment utilisées dans les protocoles d'antibioprophylaxie. Les céphalosporines de 3e génération (céfotaxime et ceftriaxone) très actives vis-à-vis des entérobactéries sont inactives sur les anaérobies et nécessitent donc une association avec un imidazolé. L'association pipéracilline/tazobactam est préconisée dans les formes dites « graves », alors que l'association céfépime + imidazolé ou l'imipénème, de par leur large spectre d'activité, doit être réservée aux péritonites nosocomiales. Les quinolones sont à réserver aux cas avérés d'allergie aux β -lactamines, en association avec un imidazolé.

Les recommandations nord-américaines différencient les péritonites « faibles ou modérés » de celles de « haute gravité » avec des propositions de schémas thérapeutiques pour chacun des deux groupes (tableau 8) (3). On y trouve l'ertapénème, une nouvelle carbapénème dont le spectre d'activité recouvre typiquement celui des péritonites communautaires, à l'exception de l'entérocoque et de *Pseudomonas*, et dont l'efficacité a été démontrée dans une large étude multicentrique randomisée en double aveugle en comparaison à la pipéracilline/ tazobactam [72].

Tableau 5 : Schémas thérapeutiques proposés par la conférence de consensus française dans le traitement empirique des péritonites

Amoxicilline /ac.clavulanique+gentamicine ou tobramycine
Ticarcilline/ac.clavulanique+gentamicine ou tobramycine
Cefoxitine
Cefotaxime ou ceftriaxon + imidazolé
Aminosides + imidazolé
Céfépime+ imidazolé
Pipéracilline/tazocilline (formes graves)
Imipénème

Tableau 6 : Schémas thérapeutiques proposés par la Société de maladies infectieuses nord américaine dans le traitement empirique des péritonites

	Infections faibles à modérées	Infections graves
Monothérapie Pénicilline + inhibiteur de beta-lactamase	Ampicilline/sulbactam Ticarcilline/ac.clavulanique	Pipéracilline/tazobactam
Carbapénèms	Ertapénème	Imipénème méropénème
Association d'antibiotiques Céphalosporines	Céfazoline ou cefuroxime +metronidazol	Cefotaxime,ceftriaxone, Ceftizoxime,ceftazidime, Cefepime+ metronidazole
Fluoroquinolone	Ciprofloxacine,levofloxacine Moxifloxacine Gatifloxacine+ metronidazol	Ciprofloxacine+ metronidazol
Monobactam		Aztreonam+metronidazole

5. Place des nouveaux antibiotique dans la prise en charge :

a. Ertapénème :

➤ Structure chimique et données générales :

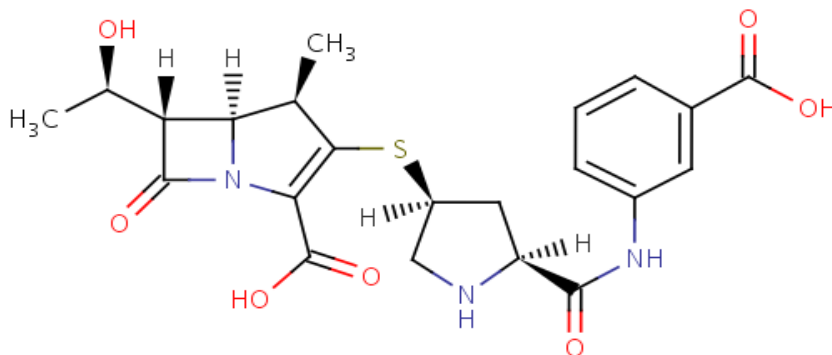


Figure 9 : Structure chimique de l'ertapénème

L'ertapénème est un antibiotique de la famille des carbapénems commercialisé par Merck sous le nom commercial d'Invanz ®. Il est structurellement très similaire au méropénème parce qu'il possède un groupe 1-bêta-méthyl [73].

➤ Spectre d'activité :

Comme les autres betalactamines, les carbapénèmes se fixent sur les protéines liant les pénicillines (PLP) inhibant ainsi l'étape de transpeptidation nécessaire à la synthèse du peptidoglycane, constituant principal de la paroi bactérienne. La meilleure activité sur les entérobactéries du méropénème et de l'ertapénème par rapport l'imipénème s'explique par des profils d'affinité spécifiques pour les différentes PLP. À l'inverse, l'imipénème possède une meilleure activité sur les bactéries à Gram positif [74].

Comme l'imipénème et le méropénème, l'ertapénème présente un très large spectre d'activité incluant de nombreuses espèces aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif [74,75–76]. Son activité in vitro est excellente sur la plupart des entérobactéries, y compris sur les souches productrices de BLSE et de céphalosporinases [74,75–76]. Les valeurs de CMI de l'ertapénème sont similaires à celles du méropénème et huit à 16 fois inférieures par rapport à celles de l'imipénème [60]. Il est aussi actif sur les souches de *H.*

influenzae et *M. catarrhalis* produisant ou non une betalactamase et de *Neisseria* spp. [74,75–76]. Contrairement à l'imipénème et au méropénème, l'ertapénème présente une faible activité sur les BGN non fermentaires comme *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* spp [74,75–76]. Les espèces *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *Aeromonas* spp. sont aussi naturellement résistantes [74,75–76]. Concernant les bactéries à Gram positif, l'ertapénème a une bonne activité sur les staphylocoques sensibles à la méticilline et les streptocoques (excepté le PRP) tandis qu'il est peu actif sur *E. faecalis* et inactif sur le SARM et *E. faecium* [74,75–76]. Enfin, il montre aussi une bonne activité sur la plupart des anaérobies stricts incluant *B. fragilis* (CMI90 \leq 2 mg/l), à l'exception de *Clostridium difficile* [74,75–76]. Comme l'imipénème et le méropénème, l'ertapénème est stable vis-à-vis de l'activité hydrolytique de nombreuses betalactamases, notamment pénicillinases, céphalosporinases et BLSE. Les études montrent qu'en présence de BLSE ou de céphalosporinases hyperproduites, il y a généralement une augmentation de deux à huit fois des CMI de l'ertapénème. En revanche, il est sensible à l'action des carbapénèmases de classe A (exemple, KPC), de classe B (exemple VIM, IMP) et de classe D (oxacillinases). La résistance acquise à l'ertapénème a aussi été décrite chez des souches cliniques de *K. pneumoniae* BLSE(+) et de *E. cloacae* hyperproduisant leur céphalosporinase chromosomique et co-présentant un défaut de perméabilité (perte de porine). Chez *P.aeruginosa*, la faible activité de l'ertapénème semble liée à une mauvaise pénétration naturelle via la porine OprD, voie d'entrée principale de l'imipénème et du méropénème [75–76-77].

➤ Pharmacocinétique et pénétration au niveau du site de l'infection :

L'ertapénème se comporte différemment des autres carbapénèmes avec une $t_{1/2}$ quatre fois plus longue permettant une administration en une dose quotidienne, un volume de distribution très élevé, une liaison forte aux protéines et une élimination rénale pour 44 % seulement sous forme inchangée. Ces paramètres, pour la plupart obtenus chez des volontaires sains, sont susceptibles d'être modifiés chez les malades atteints d'infections sévères et plus particulièrement ceux requérant la réanimation ($t_{1/2}$ peut atteindre 14 heures lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 ml/minute) [78].

La pénétration de l'ertapénème dans l'exsudat péritonéal a été évaluée chez 21 patients ayant eu une chirurgie abdominale [79]. Les patients étaient subdivisés en 3 groupes selon le moment de la prise de l'échantillon pour analyse (temps après début de l'opération), les résultats obtenus sont montrées dans le tableau suivant

Tableau 7 : Taux plasmatique et péritonéale de l'ertapénème durant l'opération

Patients	Plasma (mg/l)	péritoine (mg/l)	Ratio(%) péritoine plasma
Groupe a (1h)	150 + 81.5	64.3+23.4	46.7+25.3
Groupe b (2h)	80.1 + 19.9	41.1+22.1	56.4+24.1
Groupe c (3h)	43.1 +21.7	31.3+26.5	83.1+46.6

L'ertapénème est un antibiotique temps dépendant donc l'activité et l'efficacité clinique sont tributaires du temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieur à la CMI au niveau du site de l'infection [78]

L'étude a montré que la concentration moyenne au niveau du liquide péritonéal était bien supérieure pour toutes les bactéries sensibles impliquées dans les infections intra-abdominales spécialement *Escherichia coli* (concentration péritonéale 300 supérieure à la CMI 90=0.03-0.06mg /litre) et *Bacteroides fragilis* (concentration péritonéale 8 supérieure a la CMI 90=1mg /litre) et cela pendant une période de 3h ce qui correspond a la durée moyenne d'une chirurgie abdominale

➤ Analyse de la littérature :

L'efficacité de l'ertapénème (1 g/j en une fois) dans le traitement des infections intra-abdominales a été démontrée dans plusieurs études cliniques. Dans une étude de phase III [79] en double aveugle conduite en 53 centres (Amérique latine, Europe, Asie, Australie et Afrique du sud) une équipe a comparé l'efficacité de l'association ceftriaxone 2g par jour +metronidazol 30mg /kg/j à l'ertapénème .Les taux des réponses favorables au traitements

étaient de 96.6% pour l'ertapénème et de 96.7% pour l'association ceftriaxon+metronidazol , la différence entre les deux taux satisfaisait aux critères de non infériorité . Une autre étude [80] prospective multicentrique a comparé la ticarcilline /acide clavulanique à l'ertapénème chez une population pédiatrique (3mois -17ans) atteinte d'infections intra-abdominales. Le taux de réponses favorables était de 89% pour l'ertapénème et de 73% pour la ticarcilline /acide clavulanique tandis que le taux de survenue d'événements indésirables était de 39% pour l'ertapénème et de 73% pour la ticarcilline /acide clavulanique.

Il existe 2 grandes méta-analyses concernant l'efficacité de l'ertapénème dans les infections intra-abdominales. La première de 2008 [67] retient 7 essais randomisé sur 52, la méta-analyse conclue qu'il n'ya pas de différence significative en terme d'efficacité entre l'ertapénème et les autres traitements utilisés (ticarcilline/acide clavulanique, piperacilline/tazobactam, cefrixon+metronidazol) cependant il existe plus d'effets indésirables chez les patients traite par l'ertapénème mais aucun n'a eu de conséquences graves. La deuxième méta-analyse de 2009[82] étudie plus spécifiquement l'ertapénème versus la piperacilline /tazobactam les auteures retiennent 6 essais sur 48. Elle conclue à la non différence en termes d'efficacité et de survenue d'événements indésirables entre les deux traitements.

Dans une étude [83] sur le retentissement des antibiotiques sur la flore digestive, une équipe a comparé l'ertapénème, la piperacilline/tazobactam et la ceftriaxone/metronidazol. Un écouvillonnage rectal a été effectué avant la mise en route du traitement, immédiatement après l'arrêt du traitement et 2 semaines après la fin du traitement. A la fin du traitement aucune bactérie résistante à l'ertapénème n'a été détectée contrairement aux autres protocoles qui ont engendré énormément de bactéries résistantes

➤ Recommandations des sociétés savantes :

L'Infectious Disease Society of America (IDSA) a proposé l'ertapénème comme traitement empirique dans les infections intra-abdominales faibles à modérées [72]

➤ Conclusion :

L'ertapénème est une nouvelle carbapenem dont le spectre d'activité recouvre typiquement celui des péritonites communautaires, à l'exception de l'entérocoque et de *Pseudomonas aeruginosa*, son spectre assez étroit fait qu'il exerce moins de pression de sélection de germes résistants que les autres carbapénèmes. L'ertapénème s'administre seul et en une seule fois par jour, contrairement aux autres traitements qui sont souvent des associations et sont administrées en plusieurs fois par jour ce qui entraîne une augmentation du coût du traitement, de la charge de travail du personnel infirmier et du risque de survenue d'erreurs d'administration du traitement. Tous ces atouts font de l'ertapénème une bonne alternative dans le traitement des péritonites non compliquées.

b. Doripénème :

➤ Structure chimique et données générales :

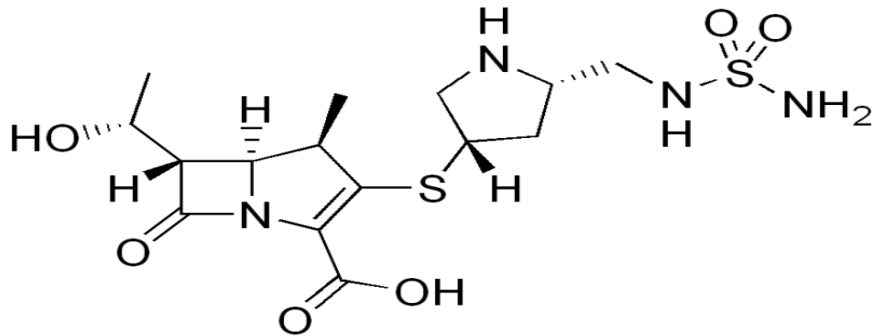


Figure 10 : Structure chimique du doripenem

Il s'agit d'une bêta-lactamines appartenant au sous-groupe des carbapénèmes. Elle a été lancée par Shionogi Co au Japon sous la marque Finibax. En 2005 elle est commercialisée en dehors du Japon par Johnson & Johnson. Elle est particulièrement active contre les *Pseudomonas aeruginosa*. [73].

➤ Spectre d'activité :

Le mode d'action et le spectre d'activité du doripénème sont similaires à ceux des autres carbapénèmes [77]. Cependant, le doripénème présente une très grande affinité pour les PLP de *P. aeruginosa* et possède une activité in vitro comparable à celle du méropénème sur cette espèce, y compris sur les souches mucoïdes [84,85,77,86,87]. À noter que 15 à 20% des souches de *P. aeruginosa* résistantes à l'imipénème et 40% de celles résistantes à la ceftazidime restent sensibles au doripénème. Son activité sur les autres BGN est similaire

à celle du méropénème, notamment sur les entérobactéries [84, 85, 77, 86,87]. Son activité sur les bactéries à Gram positif est légèrement inférieure à celle de l'imipénème et meilleure que celle du méropénème et de l'ertapénème [84, 85, 77, 86,87]. Il possède également une bonne activité sur les anaérobies avec des CMI généralement inférieures à 1 mg/l mais est inactif sur le SARM, les entérocoques (notamment *E. faecium*) et *S. maltophilia* [84, 85, 77, 86,87]. Comme les autres carbapénèmes, le doripénème est stable vis-à-vis de l'activité des bêta-lactamases ; en revanche, il est très sensible à l'action des carbapénémases.

De plus, l'activité du doripénème semble peu altérée chez les mutants de *P. aeruginosa* avec un défaut de porine OprD ou une hyperproduction de systèmes d'efflux. Comme l'ertapénème, le doripénème semble avoir un faible potentiel de sélection de souches résistantes in vitro [84].

➤ Pharmacocinétique et pénétration au niveau du site de l'infection :

Le doripénème n'est administrable que par voie IV avec une demi-vie d'une heure [84,85]. Contrairement à l'imipénème et comme le méropénème et l'ertapénème, il n'est pas dégradé par la déhydropeptidase-1. L'élimination est principalement rénale sous forme inchangée et un ajustement posologique est nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère [85]. Comme les autres carbapénèmes, le doripénème est un antibiotique rapidement bactéricide (CMB/CMI = 2–8) à activité temps-dépendante. Le doripénème présente aussi un effet post-antibiotique d'environ deux heures sur *P. aeruginosa* et *S. aureus* tandis qu'il est négligeable chez les entérobactéries [85].

La pénétration du doripénème dans l'exsudat péritonéal a été évaluée chez 10 patients opérés de chirurgie abdominale. Les concentrations sériques 30 minutes après l'injection (pic) sont de $46,9 \pm 7,4$ mg/l, et de $24,5 \pm 6,5$ mg/l dans l'exsudat péritonéal 45 minutes après l'injection, soit un ratio exsudat/sérum de $0,53 \pm 0,17$ [18]. Le doripénème paraît persister plus longtemps dans le liquide péritonéal que dans le sérum des patients. Une simulation de Monte Carlo a précisé les seuils thérapeutiques à atteindre chez les patients atteints de péritonite vis à vis de 4 souches de bacilles à Gram négatif. La probabilité d'atteindre la cible pharmacodynamique (40 % du temps au dessus de la CMI) était plus élevée dans le péritoine que dans le sérum [19]. Des posologies de 0,25 g à 0,5 g trois fois par jour étaient suffisantes pour atteindre la cible thérapeutique dans le liquide péritonéal dans 90 % des cas vis à vis de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* et *Enterobacter cloacae* tandis que des posologies de 1 g trois par jour (en perfusion de 30 minutes) étaient nécessaires vis à vis de *P. aeruginosa*. Une perfusion prolongée (4 heures) permettrait d'accroître les probabilités d'atteindre la cible dans le liquide péritonéal pour les pseudomonas [87].

➤ Analyse de la littérature :

Les travaux prospectifs randomisés évaluant le doripénème contre un traitement de référence sont pour l'instant peu nombreux [89, 90]. Ils n'ont malheureusement pas évalué la molécule spécifiquement dans les infections postopératoires, circonstances où elle aurait montré tout son intérêt. Les études ont été conduites dans des groupes de patients atteints d'infection de sévérité modeste, et le plus souvent dans des péritonites communautaires.

Dans une étude d'enregistrement (étude DORI-07), le doripénème (500 mg IV trois fois par jour) a été comparé au méropénème (1 g trois fois par jour) [20]. Cette étude multicentrique internationale en double aveugle contrôlée randomisée prospective était une étude de non infériorité qui a inclus 476 patients (188 patients cliniquement évaluable recevant du doripénème et 186 patients recevant du méropénème). La durée de traitement était de 7 à 14 jours laissé au choix du prescripteur, de même qu'un possible relai par un traitement oral par amoxicilline/acide clavulanique (875 mg/125 mg deux fois par jour) après au moins 9 doses de traitement IV. Les patients inclus étaient des sujets adultes (> 18 ans) présentant une péritonite secondaire à une perforation appendiculaire, une perforation intestinale, une cholécystite ou un abcès parenchymateux (hépatique ou splénique), nécessitant une Intervention chirurgicale (par laparoscopie, laparotomie ou drainage percutané d'un abcès dans les 24 heures suivant le diagnostic. Les patients porteurs de pathologies digestives non-infectieuses étaient exclus.

Comme c'est le cas dans les études d'enregistrement les patients étaient atteints d'affection peu sévère (plus de 90 % des patients dans chaque groupe avaient un score APACHEII < 10), majoritairement des appendicites (plus de 58 % des cas) ou des péritonites généralisées (plus de 34 % des cas)[20]. Les germes isolés des prélèvements opératoires ne présentaient pas de particularités mis à part une proportion inhabituellement élevée de *P. aeruginosa* (11 % dans les deux groupes). La guérison a été observée dans les mêmes proportions dans les deux groupes de patients (85,9 % avec le doripénème et 85,3 % avec le méropénème) en fin de traitement [20]. Les effets indésirables ont été observés avec la même fréquence dans les deux groupes. Enfin, il convient de noter l'absence de manifestations neurologiques (à type de convulsion) dans ce travail. Le second travail publié uniquement sous forme de résumé avec des populations qui semblent très proches a donné des résultats similaires et conclus à la non infériorité du doripénème vis à vis du méropénème. [90]

➤ Recommandations des sociétés savantes :

À notre connaissance, aucune société savante n'a émis d'avis pour l'usage de doripénème dans le traitement des infections intra-abdominales

➤ Conclusion :

Le doripénèm a un spectre d'activité microbiologique et des caractéristiques pharmacocinétiques qui le rangent dans la même catégorie que l'imipénème et le méropénème. Il pourrait être recommandé dans les mêmes indications que ces deux autres agents, les infections intra-abdominales sévères et les infections nosocomiales.

c. Tigecycline :

➤ Structure chimique et données générales :

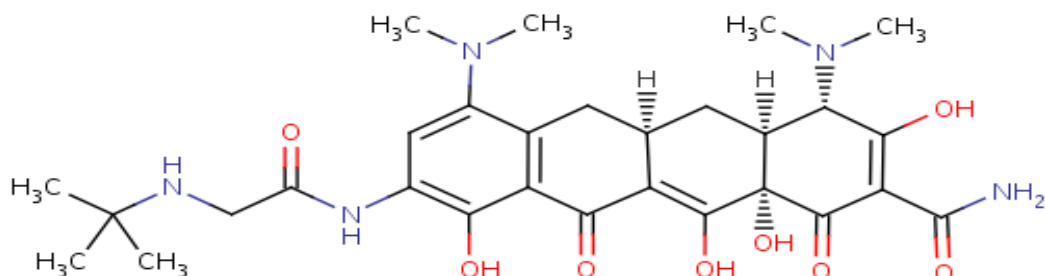


Figure 11 : Structure chimique de la tigecycline

La tigécycline est un antibiotique de la famille des glycylycycline développé et commercialisé par Wyeth, sous la marque Tygacil. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché accéléré de la part de la FDA (US Food and Drug Administration) en juin 2005[73]. Il a été développé en réponse à la prévalence croissante de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries telles que *Staphylococcus aureus*. La tigécycline est un analogue de la minocycline comprenant une volumineuse chaîne latérale en position C9 qui lui permet de rester active sur les bactéries devenues résistantes aux tétracyclines classiques. Comme ces dernières, la tigécycline inhibe la biosynthèse protéique après fixation réversible à la sous-unité ribosomale 30 S cependant son affinité pour sa cible ribosomale est cinq fois plus importante que celle des anciennes tétracyclines [91].

➤ Spectre d'activité :

La tigécycline possède un très large spectre d'activité comprenant les bactéries à Gram positif et négatif aérobies et anaérobies [92,93–94]. Elle est active sur les souches de staphylocoques (notamment SARM et GISA), les streptocoques dont *S. pneumoniae* (y compris PRP) et les entérocoques résistants ou non aux glycopeptides [92,93–94]. Elle est aussi active sur la plupart des entérobactéries (y compris productrices de BLSE), montrant des CMI similaires à celles de l'imipénème vis-à-vis de *E. coli* [92,93–94]. Pour comparaison,

elle est en général huit à 32 fois plus active sur les entérobactéries que ne l'est la minocycline [92,93–94]. En revanche, la tigécycline a une activité limitée sur les souches de *Proteaeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. et *Morganella morganii*) avec des CMI₉₀ de 4 à 8 mg/l [92,93–94]. Concernant les bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentaires, la tigécycline a une bonne activité sur *A. baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia*, une activité variable sur *Burkholderia cepacia* et est inactive sur *P. aeruginosa* [92,93–94]. De plus, elle est très active sur *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* avec des CMI comparables à celles de la minocycline [[92,93–94]. La tigécycline possède également une bonne activité sur les anaérobies à Gram positif et négatif (CMI₉₀ ≤ 0,5 mg/l), excepté les souches de *Bacteroides* spp. (CMI₉₀ = 2–8 mg/l) [92,93–94]. La tigécycline présente une bonne activité sur *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* et *Chlamydia trachomatis* (CMI₉₀ = 0,25–0,5 mg/l) ainsi que sur certaines mycobactéries à croissance rapide comme *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium fortuitum* (CMI₉₀ ≤ 0,25 mg/l) [92,93–94].

L'avantage de la tigécycline réside dans le fait qu'elle échappe aux deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines classiques : la protection ribosomale (exemple, *tet(M)* chez *E. coli* et *S. aureus*) et l'efflux actif (exemple, *tet(A)* chez *E. coli* et *tet(K)* chez *S. aureus*) [93,95]. En revanche, la tigécycline est un substrat pour les systèmes de pompes d'efflux chromosomiques de *P. aeruginosa* (MexXY-OprM) et des *Proteaeae* (AcrAB-TolC), expliquant ainsi leur résistance naturelle.

In vitro, la résistance à la tigécycline par mutation(s) est très difficile à sélectionner (fréquence < 10⁻⁹) [92]. Malgré tout, de rares cas de résistance acquise ont été détectés après traitement chez plusieurs souches cliniques d'entérobactéries, notamment *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et *Enterobacter cloacae*. La diminution de la sensibilité au sein de ces souches est due à la surexpression du système de pompes d'efflux AcrAB-TolC [96]. Une diminution de sensibilité similaire a aussi été rapportée chez quelques isolats multirésistants de *A. baumannii* (systèmes de pompe d'efflux AdeABCet AdeIJK). À noter que la présence de déterminants de résistance aux beta lactamines (exemple, *mecA*) ou aux glycopeptides (exemple, *vanA*) des bactéries à Gram positif ainsi que la présence de BLSE, de céphalosporinases hyperproduites ou de diminution de sensibilité aux carbapénèmes chez les bactéries à Gram négatif n'altère pas ou peu l'activité de la tigécycline [36,49,50].

➤ Pharmacocinétique et pénétration au niveau du site de l'action :

La tigécycline, uniquement disponible par voie IV, diffuse très largement dans les tissus, notamment au niveau de la vésicule biliaire, des poumons et du côlon [97,92]. Elle est peu métabolisée par le foie avec une excrétion mixte, biliaire (59 %) et rénale (33 %). Un ajustement de posologie n'est nécessaire que chez l'insuffisant hépatique sévère [92].

Dans une étude [98] menée par Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphie, PA, USA des patients qui étaient prévues pour une chirurgie abdominale, pulmonaire, osseuse ont été admis. Les sujets ont reçu une dose IV unique de 100 mg de tigécycline administrée en perfusion de 30 min avant de subir une intervention chirurgicale. La perfusion de tigécycline a été lancée à environ 1, 4, 8, 12 ou 24 h heures avant le prélèvement d'échantillons de tissus ou de fluides. Les concentrations en niveau de l'abdomen (vésicule biliaire, colon..) étaient largement supérieures aux CMI de toutes les bactéries sensibles impliquées dans les infections intra-abdominales.

➤ Analyse de la littérature :

L'efficacité de la tigécycline dans la prise en charge des infections intra-abdominales a été démontrée dans divers travaux la comparant à l'imipénème /cilastatine. Une étude de phase 3 [99] s'étendant novembre 2002 à mai 2004 incluant 96 centres dans 17 pays différents se trouvant partout dans le monde (Etats unies, Amérique latine, Canada, Europe et Asie) a conclu à la non infériorité de la tigécycline face à l'imipénème/cilastatine avec des taux de rémission qui étaient respectivement de 86,1% et 86,2%. L'étude a confirmé aussi l'activité in vitro de la tigécycline contre les germes isolés avec des CMI inférieures à 2 microgramme /ml pour tous les germes anaérobies et aérobie y compris les producteurs de bêta-lactamases à spectre étendue. Une étude chinoise de 2010 [12] compare elle aussi la tigécycline à l'imipénème/cilastatine avec des taux de rémission de 86,5% pour la tigécycline et de 97,9% pour l'imipénème /cilastatine. Le taux de survenue d'événements indésirables était le même dans les deux groupes de patients.

➤ Conclusion :

L'efficacité de la tigécycline dans le traitement des infections intra-abdominales a été établie, la hausse des taux de bactéries résistantes dans les milieux communautaire et hospitalier fait que la tigécycline fournit une option de monothérapie empirique avec une couverture contre un large éventail de bactéries Gram-positives et gram-négatives aérobies et anaérobies, y compris les isolats résistants.

6. Schémas thérapeutiques proposés à l'HMIMV :

L'analyse microbiologique de l'écologie bactérienne et des profils de sensibilités des péritonites communautaires a permis de proposer 3 schémas thérapeutiques pour l'antibiothérapie empirique:

- ✓ **Schéma 1** : Amoxicilline/acide clavulanique ou Ampicilline/sulbactam(1g/8h/j) + Gentamycine(15mg/kg/j)

C est une association d'une beta-lactamine et d'un inhibiteur de betalactamase +un aminoside. L'ajout de l'aminoside permet de récupérer une bonne activité sur les *Escherichia coli*

Les avantages de cette association sont :

- Le cout journalier du traitement qui est assez intéressant. Il est d'environ 150DH (PPH Amoxicilline/acide clavulanique 1g=12,84 DH, PPH gentamycine 160mg=16,44DH).
- Le fait que c'est une association ce qui permet de lutter contre l'émergence de mutants résistants.

Les inconvénients de cette association sont :

- La nécessité d'administrer le traitement en plusieurs fois par jour ce qui peut être une source d'inconfort pour le patient
- La possibilité de survenue d'effets indésirables importants (nephro-toxicité et oto-toxicité) dus à l'administration de la gentamycine

- ✓ **Schéma 2** : Ceftriaxone (2g/j) + metronidazol (500mg/j)

C'est une association d'une céphalosporine de 3^{ème} génération +un 5 nitroimidazole .L'ajout du metronidazol permet d'élargir le spectre d'activité et de couvrir les germes anaérobies.

Les avantages de cette association sont :

- Le cout journalier du traitement qui est assez intéressant .Il est d'environ 80DH (PPH ceftriaxone 1g =32.1 DH, PPH metronidazol 500mg inj= 15.83DH)

- Le fait que c'est une association ce qui permet de lutter contre l'émergence de mutants résistants

L'inconvénient de cette association est :

- La nécessité d'administrer le traitement en plusieurs fois par jour ce qui peut être une source d'inconfort pour le patient

✓ **Schéma 3** : Ertapénème (1g/j) en monothérapie.

Les avantages de cette monothérapie :

- L'administration du traitement en une seule fois par jour
- La très bonne activité sur les entérobactéries sécrétrices de BLSE
- Le faible taux de sélection de mutants résistants

L'inconvénient de cette monothérapie :

- Le cout journalier du traitement qui est relativement élevé (525 DH)

Les conséquences écologiques de l'utilisation de l'ertapénème dans cette indication et dans notre contexte doivent être évaluées par des études prospectives qui vont suivre.

L'analyse microbiologique de l'écologie bactérienne et des profils de sensibilités des péritonites post-opératoires permet de proposer 2 schémas thérapeutiques pour l'antibiothérapie empirique. Les schémas proposés sont :

- ✓ **Schéma 1** : L'imipénème /cilastatine (500mg/500mg /6h).le cout journalier de ce traitement est d'environ 726DH
- ✓ **Schéma 2** : La piperacilline/tazobactam(3.375g/6h). le cout journalier de ce traitement est d'environ 850DH

Le schéma thérapeutique adopté pour l'antibiothérapie empirique des péritonites post-opératoires doit être systématiquement réévalué à la lumière des résultats microbiologiques des prélèvements péritonéaux.

IX. LIMITES DE L'ETUDE

- Le caractère rétrospectif de l'étude

- La non exploitation des dossiers cliniques des malades

- Le nombre relativement faible de péritonites post-opératoires colligées



Conclusion

Notre étude a permis de réaliser une analyse microbiologique précise des péritonites à l'HMIMV. Les principaux germes retrouvés dans les péritonites communautaires et post-opératoires sont *Escherichia coli* suivie des streptocoques et des entérocoques, la pauvreté de la flore anaérobie est due aux conditions de prélèvements et d'analyses.

Lors des péritonites communautaires *Escherichia coli* présentait un profil de sensibilité très bas envers l'amoxicilline/acide clavulanique (41,4%) contrairement à la piperacilline /tazobactam , la ceftriaxone ,la gentamycine, l'amikacine et l'ertapénème dont les taux de sensibilité étaient respectivement de 82,5% , 92,9% , 90,5%, 97,6% et 100%.

L'effectif relativement faible des péritonites post-opératoires ne permettait pas de dresser un profil de sensibilité spécifique des différents germes néanmoins on constate que 25% des *Escherichia coli* et 75% des *Klebsiella pneumoniae* sont productrices de BLSE. Une étude multicentrique sur les péritonites post-opératoires s'avère très utile.

A la lumière de ces résultats la place de l'ertapénème dans la prise en charge thérapeutique des péritonites est justifiée. La tigecycline et le doripénem compte tenue de leur spectre d'activité ont une place théorique dans la prise en charge des péritonites post-opératoires, cependant la pauvreté de nos données ne permettait pas de faire une évaluation de l'apport de ces 2 molécules.



Résumés

RESUME

Thèse n° : Aspects bactériologiques des péritonites, étude rétrospective sur 4ans. Place des nouveaux antibiotiques

Auteur : Nabil ALEM

Mots clés : Péritonite, résistance bactérienne, nouveaux antibiotiques

Objectifs : Les objectifs de notre étude sont de :

- Déterminer les aspects bactériologiques des péritonites au niveau de l'HMIMV.
- Décrire les profils de sensibilité des isolats bactériens.
- En déduire la place des nouvelles molécules anti-infectieuses dans les protocoles d'antibiothérapie prenant en charge les différents types de péritonites
- Proposer des schémas thérapeutiques pour la prise en charge des différents types de péritonites

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de bactériologie de l'HMIMV sur 42 mois (du 1^{er} novembre 2007 au 30 avril 2011) au cours de laquelle nous avons étudié l'épidémiologie et le profil de résistance des microorganismes isolés des prélèvements du pus profond d'origine péritonéale

Résultats : Durant notre étude nous avons colligé 95 cas de péritonites. Parmi ces cas de péritonites il y avait 71 cas de péritonite d'origine communautaire (74.7%) et 24 cas de péritonite postopératoire (25.3%). La distribution des micro-organismes isolés des péritonites communautaires est représentée essentiellement par : *Escherichia coli* (41,4%), *Streptococcus spp*(14,6%), *Enterococcus spp*(8,5%), *Pseudomonas aeruginosa*(8,5%). La distribution des micro-organismes isolés dans les péritonites post-opératoires est représentée essentiellement par: *Escherichia coli* (26,7%), *Enterococcus spp*(13,3%), *Klebsiella spp* (13,3%), *Pseudomonas aeruginosa*(10%), *Acinetobacter baumannii*(6,7%), *Staphylococcus spp*(6,7%). *Escherichia coli* présentait un profil de sensibilité très bas envers l'amoxicilline/acide clavulanique (41,4%) contrairement à la piperacilline /tazobactam , la ceftriaxone ,la gentamycine, l'amikacine et l'ertapénème dont les taux de sensibilité étaient respectivement de 82,5% , 92,9% , 90,5%, 97,6% et 100%.lors des péritonites postopératoires on constate que 25% des *Escherichia coli* et 75% des *Klebsiella pneumoniae* sont productrices de BLSE.

Conclusion : les impacts des schémas thérapeutiques proposés pour l'antibiothérapie empirique des péritonites doivent être vérifiés par des études à venir

ABSTRACT

**Thesis n°56 :Bacteriological aspects peritonitis, retrospective study over 4 years.
Place of new antibiotics**

Author : Nabil ALEM

Key Words: peritonitis, bacterial resistance, new antibiotics.

Objectives: The objectives of our study are:

- Determine the bacteriological aspects of peritonitis at the HMIMV
- Describe the susceptibility patterns of bacterial isolates
- Deduct the place from it of the new anti-infective molecules in the protocols that support different types of peritonitis
- Provide regimens for the treatment of various types of peritonitis

Materials and Methods: this is a retrospective study realized in the bacteriology service of HMIMV over 42 months (1 November 2007 to April 30, 2011) during which we examined the epidemiology and resistance profile of microorganisms isolated from samples of deep infection of peritoneal origin

Results : During our study we collected 95 cases of peritonitis. Among these cases of peritonitis there were 71 cases of Community peritonitis (74.7%) and 24 cases of postoperative peritonitis (25.3%). The distribution of micro-organisms isolated from community peritonitis is represented mainly by: *Escherichia coli* (41,4%), *Streptococcus spp*(14,6%), *Enterococcus spp*(8,5%), *Pseudomonas aeruginosa*(8,5%). The distribution of micro-organisms isolated from postoperative peritonitis is mainly represented by: : *Escherichia coli* (26,7%), *Enterococcus spp*(13,3%), *Klebsiella spp* (13,3%), *Pseudomonas aeruginosa*(10%), *Acinetobacter baumannii*(6,7%), *Staphylococcus spp*(6,7%). *Escherichia coli* a very low profile sensitivity to amoxicillin / clavulanic acid(41.4%) as opposed to piperacillin / tazobactam, ceftriaxone, gentamicin, amikacin and ertapenem with sensitivity rates were respectively 82.5%, 92.9%, 90.5%, 97.6% and 100%. during postoperative peritonitis shows that 25% of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* 75% were producing ESBLs.

Conclusion: the impacts of proposed regimens for empiric antibiotic treatment of peritonitis should be verified by future studies

ملخص

أطروحة رقم : الجوانب البكتريولوجية لالتهابات الصفاق. دراسة استرجاعية لمدة أربع سنوات مع تحديد مكانة المضادات الحيوية الجديدة

من طرف : نبيل عالم

الكلمات الأساسية : إتهابات الصفاق - مقاومة البكتيرية - المضادات الحيوية الجديدة .

الأهداف : أهداف دراستنا كالتالي:

- تحديد الجوانب البكتريولوجية لالتهابات الصفاقي على مستوى HMIMV
- وصف ملامح حساسية المعزولات البكتيرية
- ومن استنتاج مكانة الجزيئات الجديدة المضادة للعدوى في بروتوكولات العلاج الخاصة بالتهاب الصفاق.
- اقتراح أنماط علاجية لمختلف أنواع التهاب الصفاق.

المواد والأساليب: هذه دراسة لأثر رجعي تمت في HMIMV على مستوى مصلحة علم البكتيرية وشملت 42 شهرا (1 نونبر 2007 إلى 30 أبريل 2011) قمنا خلالها بدراسة ملف الوبائيات ومقاومة الميكروبات المعزولة من عينات القيح العميق ذو الأصل الصفاقي. النتائج: خلال دراستنا جمعنا 95 حالة من حالات التهاب الصفاق وفي هذه الحالات كانت هناك 71 حالة ذات طابع جماعي (74.7%) و 24 حالة من حالات التهاب الصفاق بعد الجراحة.

توزيع الميكروبات المعزولة من التهاب الصفاق الجماعي هو : *Escherichia coli* (41,4%), *Streptococcus spp*(14,6%), *Enterococcus spp*(8,5%), *Pseudomonas aeruginosa*(8,5%).

توزيع الميكروبات المعزولة من التهاب الصفاق بعد الجراحة هو : *Escherichia coli* (26,7%), *Enterococcus spp*(13,3%), *Klebsiella spp* (13,3%), *Pseudomonas aeruginosa*(10%), *Acinetobacter baumannii*(6,7%), *Staphylococcus spp*(6,7%).

حساسية منخفض جدا اتجاه *amoxicilline/acide clavulanique* (41,4%) عكس *la piperacilline* على التوالي هي 82.5%، 92.9%، 90.5%، 97,6% و 100%.

خلال التهابات الصفاق بعد الجراحة نلاحظ أن 25% من *Escherichia coli* و 75% من *Klebsiella pneumoniae* كانت منتجة لـ *BLSE*.

خاتمة : ينبغي التحقق من آثار النظم المقترحة لعلاج التهابات الصفاق بواسطة دراسات

مستقبلية



Bibliographie

- [1] Wittmann DH. Intra-abdominal infection. World J.surg, 1990 ;14 :147-.
- [2] Rouvière H. Anatomie descriptive, topographique et fonctionnelle: le tronc Edition Masson 1998; Tome 2
- [3] Kamina P. Dictionnaire Atlas d'Anatomie, P-Z Maloine S.A Editeur 1983 : 1742-44
- [4] Kamina P. Dictionnaire Atlas d'anatomie, A-F Maloine S.A Editeur 1983 : P74-86
- [5] Faniez PL, Serpeau, Thomson C. Péritonite aigue Encycl. Med Chir Estomac –Intestin 1982 ; 9045 A10, 6
- [6] Achour Najib. Les péritonites chez l'enfant. A propos de 187 cas colligés au service de chirurgie infantile du CHU de Rabat .Thèse N 82, 1985
- [7] EMC Gastro-entérologie
- [8] Seguin P., Aguilon d., Malledant Y. Antibiothérapie des péritonites communautaires Journées d'enseignement post universitaire d'anesthésie-réanimation
- [9] ElAlaoui SY, Nassik H, El Harrar R, Hamoudi D, Bouaggad A, Bouderkha MA ,et al. Profil bactériologique des péritonites communautaires chez l'adulte : XVe congrès national de la SMAR et premier congrès maghrébin d'anesthésie-réanimation Casablanca–12–13avril2002.
- [10] Nejmi H. Laghla B. Boutbaoucht M Samkaoui. M.A.. Évolution des résistances de l'*Escherichia coli* au cours des péritonites communautaires .médecine et maladies infectieuses 2010
- [11] Solomkin JS, Wilson SE, Chritsou NV, Rotstein OD, Dellinger EP, Bennion RSn et al. Results of a clinical trial of clinafloxacin versus imipenem/cilastain for intraabdominal infections. Ann Surg. 2001 Jan; 233(1):79-87
- [12] Chen et al. BMC Infectious Diseases 2010, 10:217
- [13] Montravers P and al .Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. Clin infect Dis.1996 Sep;23(3):486-94
- [14] Roehrborn A et al. the microbiology of postoperative peritonitis .Clin Infect Dis .2001 Nov 1;33(9):1513-9

- [15] M. Guembe E. Cercenado L. Alcalá M. Marín R. Insa E. Bouza. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra abdominal infections: results from the SMART studies 2003-2007
- [16] L. Paterson David, Rossi Fla´via, Baquero Fernando, Po-Ren Hsueh, Gail L. Woods, Vilas Satishchandran, Theresa A. Snyder, Charlotte M. Harvey, Hedy Tepler, Mark J. Di Nubile and Joseph W. Chow In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 55, 965–973
- [17] Fla´via Rossi, Fernando Baquero, Po-Ren Hsueh, David L. Paterson, Bochicchio Grant V., Snyder Theresa A., Vilas Satishchandran, Kathleen McCarroll, Mark J. DiNubile and Joseph W. Chow. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 58, 205–210
- [18] Hawser Stephen P., Bouchillon Samuel K., Hoban Daryl J., Badal Robert E., Canto´n Rafael, and Baquero Fernando. Incidence and Antimicrobial Susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with Extended-Spectrum Beta - Lactamases in Community- and Hospital-Associated Intra-Abdominal Infections in Europe: Results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, July 2010, p. 3043–3046
- [19] Daryl J. Hoban, Samuel K. Bouchillon, Stephen P. Hawser, Robert E. Badal, Vincent J. La Bombardi , and Joseph Di Persio. Susceptibility of Gram-Negative Pathogens Isolated from Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections in the United States, 2007-2008: Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)

- [20] Qiwen Yanga, Hui Wanga, Minjun Chena, Yuxing Nib, Yunsong Yuc, Bijie Hud, Ziyong Sune, Wenxiang Huangf, Yunjian Hug, Huifen Yeh, Robert E. Badali, Yingchun Xua. Surveillance of antimicrobial susceptibility of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in China: the 2002–2009 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (2010) 507–512
- [21] Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB. Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of *acr R* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1515–21.
- [22] Goldstein FW, Pean Y, Rosato A, Gertner J, Gutmann L. Characterization of ceftriaxone-resistant *Enterobacteriaceae*: a multicentre study in 26 French hospitals. Vigil'Roc Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Oct. ; 32(4):595-603.
- [23] Sirot DL, Goldstein FW, Soussy CJ, Courtieu AL, Husson MO, Lemozy J, Meyran M, Morel C, Perez R, Quentin-Noury C, et al. Resistance to cefotaxime and seven other beta-lactams in members of the family *Enterobacteriaceae*: a 3-year survey in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Aug; 36 (8) :1677-81.
- [24] De Champs C, Sirot D, Chanal C, Poupart MC, Dumas MP, Sirot J. Concomitant dissemination of three extended-spectrum beta-lactamases among different *Enterobacteriaceae* isolated in a French hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Apr ; 27(4):441-57.
- [25] Thabaut A, Acar J, Allouch P, Arlet G, Berardi-Grassias L, Bergogne-Berezin E, Brun Y, Buisson Y, Chabanon G, Cluzel R, et al. Frequency and distribution of beta-lactamases in 1792 strains of *Klebsiella pneumoniae* in France between 1985 and 1988 *Pathol Biol (Paris).* 1990 May; 38(5):459-63.
- [26] Livermore DM, Yuan M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 1996 Sep; 38(3):409-24.

- [27] De Champs C, Sauvant MP, Chanal C, Sirot D, Gazuy N, Malhuret R, Baguet JC, Sirot J. Prospective survey of colonization and infection caused by expanded-spectrum-beta-lactamase-producing members of the family Enterobacteriaceae in an intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 1989 Dec;27(12):2887-90.
- [28] Toltzis P, Blumer JL. Antibiotic-resistant gram-negative bacteria in the critical care setting. *Pediatr Clin North Am.* 1995 Jun; 42(3):687-702.
- [29] Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, VanCouwenberghe CJ. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* 1995 Nov;21(5):1107-13.
- [30] Dworzack DL, Pugsley MP, Sanders CC, Horowitz EA. Emergence of resistance in gram-negative bacteria during therapy with expanded-spectrum cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol.* 1987 Aug; 6(4):456-9.
- [31] Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clin Infect Dis.* 1996 Jul; 23(1):118-24.
- [32] Follath F, Costa E, Thommen A, Frei R, Burdeska A, Meyer J. Clinical consequences of development of resistance to third generation cephalosporins. *Eur J Clin Microbiol.* 1987 Aug;6(4):446-50.
- [33] Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991 Oct 15; 115(8):585-90.
- [34] Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. *Ann Intern Med.* 1993 Sep 1;119(5):353-8.
- [35] Goldstein FW, Pean Y, Gertner J. Resistance to ceftriaxone and other beta-lactams in bacteria isolated in the community. The Vigil'Roc Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Nov; 39(11):2516-9.

- [36] Stephen P. Hawser, Samuel K. Bouchillon, Daryl J. Hoban, Robert E. Badal, Po-Ren Hsueh, and David L. Paterson. Emergence of High Levels of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in the Asia-Pacific Region: Data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program, 2007. *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, Aug. 2009, p. 3280–3284
- [37] Montravers Philippe, Lepape Alain, Dubreuil Luc, Gauzit Remy, Pean Yves, Benchimol Daniel and Dupont Herve'. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, 785–794
- [38] Moellering RC Jr. Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis* . 1992 jun;14(6):1173-6
- [39] Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of Enterococcus faecalis in the pathophysiology of experimental peritonitis. *J Infect Dis* 1994 apr ;169(4) :821-30
- [40] Matlow AG and al. Pathogenicity of enterococci in a rat model of fecal peritonitis. *J Infect Dis*. 1989 jul;160(1):142-5
- [41] Montravers P and al. Evidence of the proinflammatory role of Enterococcus faecalis in polymicrobial peritonitis in rats. *Infect Immun*. 1997 jan ;65(1):144-9
- [42] Dupont H and al. Disparate findings on the role of virulence factors of Enterococcus faecalis in mouse and rat models of peritonitis. *Infect Immun* jun;66(6):2570-5
- [43] Solomkin Joseph S., MD and al. Ertapenem Versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Results of a Double-Blind Randomized Comparative Phase III Trial. *Annals Of Surgery* Vol. 237, No. 2, 235–245
- [44] Solomkin Js, Flohr AB, Quie, Simmons RL. The role of Candida in intraperitoneal infections. *Surgery*. 1980 Oct;88(4):524-30

- [45] Edwards JE and al. International Conference for the development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis .1997 jul;25(1):43-59
- [46] Dupont H and al. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? Crit Care Med 2003 Mar;31(3):752-7
- [47] Dupont H and al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with Candida isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. Arch Surg 2002 Dec;137(12):1341-6
- [48] Montravers P and al .candida as a risk factor for mortality in peritonitis .Crit Care Med.2006 Mar ;34(3):646-52
- [49] Lamke LO, Nilsson G, Reithner L: The influence of elevated body temperature on skin perspiration. Acta Chir Scand 1980, 146(2):81-84
- [50] Reithner L: Insensible water loss from the respiratory tract in patients with fever. Acta Chir Scand 1981, 147(3):163-167
- [51] Hemming A, Davis NL, Robins RE: Surgical versus percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. Am J Surg 1991, 161(5):593-595
- [52] Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. Acta Chir Belg 1996,96(5):197-200.
- [53] Sugimoto K, Hirata M, Kikuno T, Takishima T, Maekawa K, Ohwada T: Largevolume intraoperative peritoneal lavage with an assistant device for treatment of peritonitis caused by blunt traumatic rupture of the small bowel. J Trauma 1995, 39(4):689-692.
- [54] Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB: Intraoperative peritoneal lavage—who does it and why? Ann R Coll Surg Engl 2005, 87(4):255-258.
- [55] Schein M, Gecelter G, Freinkel W, Gerding H, Becker PJ: Peritoneal lavage in abdominal sepsis. A controlled clinical study. Arch Surg 1990,125(9):1132-1135.
- [56] Hudspeth AS: Radical surgical debridement in the treatment of advanced generalized bacterial peritonitis. Arch Surg 1975, 110(10):1233-1236.

- [57] Polk HC Jr, Fry DE: Radical peritoneal debridement for established peritonitis. The results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 1980, 192(3):350-355.
- [58] Mosdell DM and al .Antibiotic treatment for surgical peritonitis .*Ann Surg*.1991Nov;214(5):543-9
- [59] Krobot K and al.Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community acquired intra-abdominal infections requiring surgery.*Eur J Clin Microbial Infect Dis*.2004 Sep;23(9):682-7
- [60] Wittmann DH. Intraabdominal infections introduction. *World J Surg*.1990 Mar-Apr;14(2):145-7
- [61] Confernece de consensus. prise en charge des péritonites communautaires. texte court. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001
- [62] Solomkin JS and al .Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections.*Clin Infect Dis*. 2003Oct 15;37(8):997-1005
- [63] Falagas ME, Matthaiou DK and al. Meta-analysis:randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs beta-lactam monotherapie for the treatment of intra-abdominal infections .*Alimentary pharmacologie and therapeutics*.2007 Mar 1;25(25):537-56
- [64] Solomkin JS and al.Resultats of multicenter trial comparing imipenem/cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections.*Ann Surg*. 1990Nov;212(5):581-91
- [65] Gabrino J,Villiger P , Caviezel A and al. randomized prospective study of cefepime plus metronidazol with imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections . *infection* 2007Jun;35(3):1616
- [66] Chang DC and al.Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections.*Am J Surg*. 1997 Sep;174(3):284-90
- [67] Felagas ME and al. Meta-analysis:ertapenem for complicated intra-abdominal infections . *Alimentary pharmacologie and therapeutics*.2008 May;27(10):919-31

- [68] Madan AK . Use of ciprofloxacin in the treatment of hospitalized patients with intra-abdominal infections. *Clinical therapeutics*. 2004 Oct;26(10):1564-77
- [69] Matthaiou DK and al. ciprofloxacin/metronidazole versus beta-lactam-based treatment of intra-abdominal infections: a metaanalysis of comparative trials . *International journal of antimicrobial agents*. 2006 Sep;28(3):159-65
- [70] Charbonneau P and al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant staphylococcus aureus isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):778-84
- [71] Management of community-acquired peritonitis. Long text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20 Suppl 2: 350s-67s
- [72] Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD *et al.* (2003) Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg* 237: 235-45
- [73] fr.wikipedia.org
- [74] Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:538-42
- [75] Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2005; 65:2151-78.
- [76] Wexler HM. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl. 2):ii11-21
- [77] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007;67:1027-52.
- [78] Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2005; 65:2151-78.
- [79] Arriguccia Silvia, Garceab Alessandro, Fallani a Stefania, Cassetta Maria Iris a, Giuseppe Canonicob, Tonelli b Francesco, Teresita Mazzeia, Novelli Andrea. Ertapenem peritoneal fluid concentrations in adult surgical patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 33 (2009) 371-373.

- [80] Solomkin Joseph S., E Albert. Yellin, MD, Ori D. Rotstein, MD, Nicolas V. Christou, MD, E. Patchen Dellinger, MD, Jose M. Tellado, MD, Osvaldo Malafaia, MD, Alvaro Fernandez, , Kyuran A. Choe, , Alexandra Carides, Vilas Satishchandran, Hedy Teppler. Ertapenem Versus Piperacillin/Tazobactam in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections Results of a Double-Blind Randomized Comparative Phase III Trial. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 237, No. 2, 235–245
- [81] E Albert. Yellin , Johnson Jeffrey, Higareda Iliana, Congeni Blaise L., M.D. d, Antonio C. Arrieta, M.D.e, Doreen Fernsler, Joseph West, Ph.D.f, Richard Gesser. Ertapenem or ticarcillin/clavulanate for the treatment of intra-abdominal infections or acute pelvic infections in pediatric patients. *The American Journal of Surgery* 194 (2007) 367–374
- [82] E.Falagas, G.Peppasg. Makris C., d. E. Kara georgo poulosd. K. Matthaiou. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. *Alimentary pharmacology and therapeutics*
- [83] DiNubile *MJ, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:443–449
- [84] Lister PD. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:793–809
- [85] Keam SJ. Doripenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2008;68:2021–57
- [86] Poulakou G, Giamarellou H. Doripenem: an expected arrival in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:749–71.
- [87] Matthews SJ, Lancaster JW. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clin Ther* 2009; 31:42–63.
- [88] 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.

- [89] Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin Ther* 2008; 30:868-83.
- [90] Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. L-1564b - ICAAC, 2006; San Francisco
- [91] Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Grampositive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:209–18.
- [92] Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylycylcline. *Drugs* 2005;65: 1317–36
- [93] Peterson LR. A review of tigecycline – the first glycylycylcline. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl. 4):S215–22.
- [94] Bouchillon SK, Iredell JR, Barkham T, Lee K, Dowzicky MJ. Comparative in vitro activity of tigecycline and other antimicrobials against Gram-negative and Gram-positive organisms collected from the Asia-Pacific Rim as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:130–6.
- [95] Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:470–80.
- [96] Keeney D, Ruzin A, McAleese F, Murphy E, Bradford PA. MarA-mediated overexpression of the AcrAB efflux pump results in decreased Susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:46–53.
- [97] Ziglam H. Daptomycin and tigecycline: a review of clinical efficacy in the antimicrobial era. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2279–92
- [98] Alasdair P. MacGowan . Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 62, Suppl. 1, i11–i16
- [99] Peter Fomin , Mircea Beuran , Audrius Gradauskas , Giedrius Barauskas , Alexey Datsenko , Nathalie Dartois ,Evelyn Ellis-Grosse , Evan Loh , on behalf of the 306 Study Group. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *International Journal of Surgery* (2005) 3, 35e47

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

الجوانب البكتريولوجية لإلتهابات الصفاق
دراسة ذات أثر رجعي لمدة 4 سنوات
مع تحديد مكانة المضادات الحيوية الجديدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

نبيل عالم السيد:

المزاد في: 12 غشت 1986 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

صيدلي داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنبيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: إلهابات الصفاق – مقاومة البكتيريا – المضادات الحيوية الجديدة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: المصطفى الوناس

أستاذ ميرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: الشرفي الحيمر

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عزيز زنطار

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: جمال لمساوري

أستاذ ميرز في الكيمياء العلاجية