



**HAL**  
open science

# Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique est-elle adaptée dans le traitement probabiliste des infections intra abdominales communautaires ?

Émilie Labarchède

## ► To cite this version:

Émilie Labarchède. Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique est-elle adaptée dans le traitement probabiliste des infections intra abdominales communautaires ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03110300

**HAL Id: dumas-03110300**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03110300>**

Submitted on 14 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n°

**THESE**

Pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Présentée et soutenue publiquement  
Le 10 avril 2020

Par **Emilie LABARCHEDE**  
Née le 27 mars 1990 à Mont de Marsan

**Une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique est-elle  
adaptée dans le traitement probabiliste des infections intra  
abdominales communautaires ?**

Directeur de thèse

**Monsieur le Docteur Laurent Stecken**

Rapporteur de thèse

**Monsieur le Professeur Philippe Montravers**

Membres du jury :

**Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS**  
**Monsieur le Professeur Didier GRUSON**  
**Madame le Professeur Cécile BEBEAR**  
**Madame le Docteur Stéphanie ROULLET**  
**Monsieur le Docteur Vincent DUBUISSON**  
**Monsieur le Docteur Laurent STECKEN**

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge  
Directeur de thèse

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>1</b>
<b>TABLE DES MATIERE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX :</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>5</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
1. EPIDEMIOLOGIE.....	6
2. DEFINITIONS.....	6
3. DONNEES MICROBIOLOGIQUES.....	8
4. PRINCIPE DE PRISE EN CHARGE.....	14
5. MECANISMES DE RESISTANCES DES BGN ET INTERACTIONS AVEC LES $\beta$ -LACTAMINES.....	16
6. OBJECTIF DE L'ETUDE.....	20
<b>II. ARTICLE ORIGINAL EN COURS DE SOUMISSION</b> .....	<b>21</b>
<b>III. DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
1. RAPPEL DES RESULTATS.....	45
2. COMPARAISON AUX DONEES DE LA LITTERATURE.....	45
3. COMPARAISON AUX RECOMMANDATIONS ETRANGERES.....	47
4. HYPOTHESES ET PERSPECTIVES.....	48
5. LIMITES DE L'ETUDE.....	54
<b>IV. REFERENCES</b> .....	<b>56</b>
<b>V. SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>64</b>

## **Table des figures :**

<b>Figure 1.</b> Classification des péritonites.....	8
<b>Figure 2.</b> Répartition des germes selon la localisation de l'infection intra abdominale.....	9
<b>Figure 3.</b> Prise en charge thérapeutique des infections intra abdominales communautaires...	16

## **Table des tableaux :**

<b>Tableau 1.</b> Sensibilité en pourcentage (%) des 3 principaux bacilles Gram négatif aux $\beta$ -lactamines en Europe et en France.....	10
<b>Tableau 2.</b> Sensibilité en pourcentage (%) des principaux bacilles Gram négatif aux $\beta$ -lactamines en France.....	10
<b>Tableau 3.</b> Groupe d'entérobactéries, mécanismes de résistance intrinsèques.....	17

## Liste des abréviations

- IIA : Infection Intra Abdominale(s)
- AAC : Amoxicilline-Acide Clavulanique
- WSES SSS : World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score
- BGN : Bacille Gram Négatif
- CGP : Cocci Gram Positif
- C3G : Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération
- PLP : Protéines de liaison à la Pénicilline
- BMR : Bactéries Multi-Résistantes
- CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- BLSE :  $\beta$ -Lactamase à Spectre Elargi
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament
- HAS : Haute Autorité de Santé
- ASA : American Society of Anesthesiology

**Introduction :** Les infections intra abdominales (IIA) compliquées représentent un large spectre de pathologies dont le traitement associe une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie probabiliste. Comme toutes les infections, les bactéries responsables font l'objet de résistances, et en particulier le groupe dominant que sont les entérobactéries. Par conséquent, l'évolution de l'épidémiologie des bactéries nécessite une surveillance active par le biais d'un profilage microbiologique et l'évaluation des sensibilités.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'incidence des résistances au traitement par amoxicilline/acide clavulanique (AAC) en probabiliste en monothérapie parmi les IIA communautaires prises en charge au sein de notre établissement.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, sur une période de 5 ans au CHU de Bordeaux qui incluait tous les patients admis pour une IIA compliquées communautaires et bénéficiant d'une antibiothérapie probabiliste et de prélèvements per opératoires. Le critère de jugement principal était la sensibilité des entérobactéries à l'AAC en probabiliste dans les IIA communautaires chirurgicales.

**Résultats :** Cent quarante-quatre patients ont été inclus au cours de l'étude dont 67 sont considérés comme résistants à l'AAC, 346 micro-organismes ont été isolés. Les bactéries Gram négatif représentaient les germes les plus fréquemment isolés (n=195) avec dans l'ordre, *Escherichia coli* (n=122) puis *Pseudomonas aeruginosa* (n=22). Ensuite, nous retrouvions les cocci Gram positif (n=95), dominaient par les streptocoques (n=71) puis les anaérobies (n=46). L'antibiothérapie probabiliste était adaptée chez 86 patients (59,7%). Parmi les entérobactéries, 67,3% étaient sensibles à l'AAC et *Escherichia coli* avait une sensibilité évaluée à 70,2%.

**Conclusion :** L'AAC ne semble pas adapté dans la prise en charge en probabiliste des IIA chirurgicales communautaires.

# **I. Introduction**

## **1. Epidémiologie**

Les infections intra abdominales (IIA) font parties des plus fréquentes urgences digestives et une des premières étiologies de choc septique dans le monde (1).

Elles représentent la deuxième cause d'admission en réanimation pour infection soit environ 20% (2,3). Selon les auteurs, 40% d'entre-elles se compliquent de choc septique et ainsi en aggrave la morbi-mortalité (4).

Selon les séries, la mortalité des IIA varie entre 5 et 40% (5,6) en fonction du terrain, de l'extension de l'infection, de son étiologie, de la présence d'un état de choc ou non et de sa prise en charge initiale.

Les IIA peuvent être pourvoyeuses de complications non chirurgicales (défaillances hémodynamique, respiratoire, rénale) et chirurgicales (lâchage de suture, abcès, syndrome du compartiment abdominal) (7).

## **2. Définitions**

Les IIA regroupent un large spectre de pathologies allant de l'appendicite simple à la péritonite stercorale. Elles sont classiquement scindées en 2 : les infections compliquées ou non. Les infections compliquées sont décrites comme une extension de la source infectieuse à la cavité péritonéale. C'est un critère habituel dans les études basé sur la rupture ou non de la barrière anatomique (8,9).

On peut distinguer les IIA selon le statut du patient. En effet, trois types de situation sont habituellement retrouvés : les infections d'origines communautaires, post opératoires et celles liées aux soins mais non post opératoires.

Les IIA se définissent selon la localisation du site infectieux initial. Ainsi elles se divisent habituellement en sus ou sous mésocolique. L'atteinte sous mésocolique est la plus fréquente avec une incidence d'environ 70% (10) . Elle regroupe les atteintes du grêle, appendice et colon. La plupart de ces critères de définition sont liés à des résultats microbiologiques et des pronostics distincts.

On peut aussi différencier selon l'aspect chirurgical : les IIA localisées ou généralisées selon le degré d'envahissement de l'infection à la cavité abdominale.

Actuellement, il existe un grand nombre de classifications et il semble difficile de les ordonner du fait de leur grande diversité et des multiples facteurs qui interviennent.

Certains scores en revanche ont été établis pour prédire leur mortalité. C'est le cas du World Society of Emergency Surgery Sepsis Severity Score intégrant l'état clinique à l'admission, la source de l'IIA, le délai de prise en charge, le caractère « healthcare », l'immunodépression et l'âge étaient statistiquement significatifs pour prédire la mortalité dans une IIA donnée (11). Un score au-delà de 5,5 était le plus prédictif de mortalité avec une sensibilité de 89,2%, une spécificité de 83,5% et LR = 5,4. Le taux de mortalité était estimé à 41,7% si le WSES SSS dépassait 6.

L'hétérogénéité parmi les IIA implique une difficulté quant à une approche standardisée et généralisée pour l'ensemble des patients. Leur gestion devient de plus en plus complexe en raison de l'évolution, des caractéristiques, du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des résistances bactériennes.

Parmi les IIA compliquées, la péritonite est l'identité la plus représentée. Elle est la conséquence d'une réaction inflammatoire de tout ou une partie du péritoine le plus souvent d'origine infectieuse.

Il existe plusieurs types de péritonites selon la classification de Hambourg, très utilisées par les anglo-saxons : primaire, secondaire ou tertiaire. Les secondaires représentent environ 90% des péritonites (**figure 1**).

**Figure 1.** Classification des péritonites (d'après Wittmann et al (12)) :

<b>Péritonite primitive</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spontanée de l'enfant</li><li>- Bactérienne spontanée du cirrhotique</li><li>- Tuberculeuse</li><li>- Cathéter de dialyse péritonéale</li></ul>
<b>Péritonite secondaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Perforation intrapéritonéale<ul style="list-style-type: none"><li>• perforation gastro-intestinale</li><li>• nécrose de paroi intestinale</li><li>• pelvi-péritonite</li></ul></li><li>- Postopératoire<ul style="list-style-type: none"><li>• lâchage d'anastomose</li><li>• lâchage de suture</li><li>• lâchage de moignon</li><li>• iatrogénic : perforation perendoscopique, radiologie interventionnelle</li></ul></li><li>- Post-traumatique<ul style="list-style-type: none"><li>• traumatisme fermé</li><li>• traumatisme par plaie pénétrante</li></ul></li></ul>
<b>Péritonite tertiaire</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Évolution péjorative d'une péritonite secondaire</li></ul>

### 3. Données microbiologiques

Les IIA sont le plus souvent des infections poly-microbiennes (10) car issues de la flore digestive du patient. Les cultures ne permettent pas de discriminer les bactéries contaminantes des véritables pathogènes.

Elles sont représentées par trois grandes familles de bactéries :

- les Bacilles Gram Négatif (BGN) : entérobactéries et BGN non fermentant
- les Cocci Gram Positif (CGP) : staphylocoques, streptocoques, entérocoques
- les anaérobies : bacilles

Nous savons qu'en fonction du siège de l'IIA, les espèces de bactéries et leur densité varient le long du tube digestif : la quantité de micro-organismes augmente progressivement pour être maximale au niveau colique tout comme la proportion d'anaérobies (**figure 2**).

**Figure 2.** Répartition des germes selon la localisation de l’IIA (d’après de Ruiter et al. (13))

Microorganisms	Upper (n = 80)	Lower (n = 102)	Appendicitis (n = 9)
AGNB	27 (33.7)	70 (68.6)	7 (77.8)
<i>E. coli</i>	9 (11.3)	32 (31.4)	6 (66.7)
<i>Klebsiella</i> sp.	2 (2.5)	4 (3.9)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	3 (3.8)	3 (2.9)	
<i>Enterobacter</i> sp.	4 (5.0)		
<i>Serratia</i> sp.	1 (1.3)		
<i>Morganella</i> sp.		1 (1.0)	
<i>Hafnia alvei</i> sp.		1 (1.0)	
Multiple AGNB	8 (10.0)	29 (28.4)	1 (11.1)
GPM	33 (41.2)	51 (50.0)	3 (33.3)
<i>Enterococcus</i> sp.	13 (16.3)	17 (16.7)	1 (11.1)
<i>Streptococcus</i> sp.	11 (13.8)	23 (22.5)	2 (22.2)
CNS		3 (2.9)	
<i>S. aureus</i>	2 (2.5)	3 (2.9)	
Multiple GPM	7 (8.8)	5 (4.9)	
Anaerobic microorganisms	23 (28.7)	50 (49.0)	7 (77.8)
Yeasts	30 (37.5)	12 (11.8)	0
<i>Candida albicans</i>	17 (21.3)	8 (7.8)	
Non- <i>albicans</i>	13 (16.3)	4 (3.9)	

GPM: Gram-positive microorganisms; CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*; values are given as the number of cases with the percentage given in parenthesis

Au cours de cette dernière décennie, l’écologie des IIA a fait l’objet de grandes études épidémiologiques afin d’essayer de déterminer leur profil et leurs résistances. Les bactéries multi-résistantes restent rares en France dans les infections communautaires mais fréquentes en post opératoire. En revanche, les données concernant les IIA nosocomiales non post opératoires sont plus anecdotiques.

- En 2008, Hawser et al. (14), se sont intéressés aux BGN dans toutes les IIA compliquées parmi 43 pays européens sur une année. *Escherichia coli* était majoritaire (49,3%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (10,5%) et *Pseudomonas aeruginosa* (8,6%). Cette répartition était similaire lorsque l’on ciblait uniquement les données françaises. Concernant la sensibilité des BGN, la France montrait des taux de résistances moins élevés comparativement à certains pays européens (**tableau 1**).

**Tableau 1.** Sensibilité en pourcentage (%) des 3 principaux bacilles Gram négatif aux  $\beta$ -lactamines en Europe et en France (d'après Hawser et al. (14)).

<b>SENSIBILITE EN EUROPE</b>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amoxicilline/sulbactam	43	57	0
C3G	85-86	77-89	76-81
Pipéracilline/tazobactam	87	74	79
Pénèmes	99-100	97	69
Amikacine	93	90	79
<b>SENSIBILITE EN FRANCE</b>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amoxicilline/sulbactam	58	79	0
C3G	90	87-92	75-84
Pipéracilline/tazobactam	93	96	85
Pénèmes	99	100	78
Amikacine	93	96	75

- En 2009, Gauzit et al. (15) publiaient une étude analysant des péritonites secondaires communautaires et nosocomiales non post opératoires de janvier à juin 2005 dans 66 hôpitaux français. Parmi les BGN (51%), les entérobactéries (38%) étaient majoritaires avec *Escherichia coli* en tête (32%), suivaient *Enterococcus sp.* (11%), *Streptococcus sp.* (11%) et les anaérobies (11%) en dernier. La sensibilité des bactéries n'était pas rapportée.

- Montravers et al. (10), en 2009, mettaient en avant dans 25 centres français au sein d'IIA communautaires une prévalence de BGN de 41% dont *Escherichia coli* (72%), *Enterobacter sp.* (13%) et *Klebsiella sp.* (7%), les CGP et les anaérobies représentaient respectivement 27% et 25%. Le taux de résistances était également faible parmi les BGN (**Tableau 2**).

**Tableau 2.** Sensibilité en pourcentage (%) des principaux bacilles Gram négatif aux  $\beta$ -lactamines en France (d'après Montravers et al. (10)).

<b>SENSIBILITE EN FRANCE</b>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>
AAC	78	80	0	0
C3G	99	100	96-100	89-100
Pipéracilline/tazobactam	97	100	96	80
Pénèmes	100	100	100	100
Amikacine	99	100	100	100

- En 2012, CIAOW (Complicated Intra Abdominal infections Worlwide) study (16) regroupait 68 centres mondiaux et révélait parmi les IIA communautaires une majorité d'*Escherichia coli* (44,3%), *Klebsiella pneumoniae* (10,1%) et *Pseudomonas aeruginosa* (5,4%). Les CGP étaient retrouvés à hauteur de 29,1% parmi les IIA communautaires et nosocomiale.

- L'étude AbSeS (Abdominal Sepsis Study) (17) publiée en 2019, rapportait les données épidémiologiques d'IIA communautaires hospitalisées en réanimation d'une cohorte internationale de 2016. Elle mettait en avant une prédominance de BGN (58%) dont 51,8% d'entérobactéries parmi lesquelles : *Escherichia coli* (38%), *Klebsiella pneumoniae* (8,6%) et *Pseudomonas aeruginosa* (6,2%). Nous retrouvons 41,3% pour les CGP et 12,5% pour les anaérobies.

Concernant les étiologies des IIA parmi ces cohortes, elles regroupaient un large spectre d'IIA chirurgicales habituellement retrouvées.

Ces études confortent le fait que les BGN sont globalement majoritaires dans les IIA. En revanche, nous remarquons que selon les centres la prévalence des micro-organismes varie en dehors d'*Escherichia coli* qui reste le plus fréquent.

La contribution des résultats microbiologiques pose un problème discriminatoire entre les germes réellement pathogènes ou non.

Le pouvoir pathogène des BGN et notamment des entérobactéries est incontestable contrairement à certains CGP dont le traitement en première intention dans les IIA sans facteurs de risque reste controversé (18). Les anaérobies sont également des commensaux du tube digestif, leur traitement lors d'une IIA est recommandé, seulement, ils posent peu de problème thérapeutique en terme de résistance et ne sont pas directement liés à la mortalité (19).

Les modèles expérimentaux ont largement contribué à la compréhension de l'histoire naturelle des péritonites et ont permis de poser la base rationnelle de l'antibiothérapie moderne.

En effet, en 1974, Weinstein et al., (20) montraient déjà un lien entre mortalité et la présence d'*Escherichia coli*. Sur des modèles animaux après instillation de capsules de selles en intra abdominal, l'IIA évoluait en deux phases :

- une première phase de choc responsable d'une lourde mortalité attribuée aux entérobactéries (*Escherichia coli*),
- puis une deuxième phase marquée par la formation d'abcès secondaires aux anaérobies.

Puis en 1976, Onderdonk et al. (21) ont mis en évidence qu'une antibiothérapie par gentamicine ciblant *Escherichia coli* permettait de réduire la mortalité précoce sans prévenir la formation d'abcès alors qu'une antibiothérapie ciblée sur les anaérobies (clindamycine) ne diminuait pas la mortalité mais prévenait la formation d'abcès chez les animaux survivants. Ainsi, une antibiothérapie ciblant à la fois *Escherichia coli* et les anaérobies permettait d'obtenir de meilleurs résultats en termes de survie des animaux et est devenue la base des protocoles de l'antibiothérapie extrapolée à l'homme.

De nos jours, cette causalité demeure d'autant plus si les BGN sont porteurs de résistances (17).

Concernant les CGP et notamment les entérocoques leur caractère pathogène demeure controversé, une plus grande sévérité de l'infection péritonéale est observée lorsque de fortes concentrations d'*Enterococcus faecalis* étaient associées à *Escherichia coli* et *Bacteroides fragilis* (22). Néanmoins, *in vivo* chez le rat, l'administration d'une antibiothérapie sans activité sur *Enterococcus* (clindamycine-gentamicine ou métronidazole-gentamicine) diminuait la densité d'*Enterococcus faecalis* au sein des abcès (23). Tout se passe comme si l'élimination des entérobactéries et des anaérobies limite l'expression de l'entérocoque malgré l'absence d'efficacité *in vitro* des antibiotiques.

Aucune étude à l'heure actuelle n'a permis de démontrer une supériorité lorsqu'un des bras thérapeutique comportait une antibiothérapie couvrant l'entérocoque dans les IIA communautaires (24).

En 2012, Seguin, mettait en évidence que la présence d'entérocoques n'augmentait pas la mortalité mais la formation d'abcès. L'utilisation d'antibiotiques antérieurement était le seul facteur prédictif d'isoler des entérocoques dans les prélèvements (25). En plus de leur pertinence clinique qui reste discutée sauf en dehors de certains terrains (choc septique, péritonites post opératoires et immunodéprimés), les CGP dans les IIA communautaires font rarement l'objet de résistances contrairement aux IIA liées aux soins.

Ces entérobactéries font pour la plupart partie de notre « microbiote » intestinal c'est à dire l'ensemble des micro-organismes commensaux ou saprophytes qui colonisent la surface de la

muqueuse digestive du duodénum jusqu'au rectum à l'état basal et participent aux mécanismes de défense en inhibant la colonisation de potentiels organismes pathogènes.

Le microbiote gastro-intestinal est en environnement complexe qui sert de réservoir aux bactéries nécessaires au bon fonctionnement du tube digestif. Ces germes sont la plupart du temps soit bénéfiques ou inoffensifs, le système digestif abrite entre  $10^{13}$  et  $10^{14}$  micro-organismes. Ils permettent de limiter la densité de certains germes ou la colonisation par des espèces exogènes (26). Les anaérobies en représentent la plus grosse proportion mais sont faiblement pathogènes. En revanche l'équilibre des entérobactéries est régulé grâce à la flore anaérobie et sont en nombre limité (27). Elles sont potentiellement pathogènes pour l'homme et très sensibles aux mutations. La majorité des espèces se transmettent par contact direct entre humains et il représente l'un des principaux réservoirs avec la nourriture et l'eau, la plupart sont incapables de vivre dans un autre milieu.

Mais parmi ces bactéries, résident des souches ayant développées des résistances. Ce réservoir est également responsable de la transmission de gènes de résistances entre les bactéries du tractus ou à des germes seulement en transit dans le tube digestif qui sont secondairement excrétés dans la nature et donc transmissible entre les hôtes (28).

Selon Sartelli et al. (29), la pression de sélection liées aux antibiotiques dans l'intestin se déroulerait en 2 étapes :

- l'antibiothérapie détruirait les bactéries commensales du tube digestif entraînant une diminution de la variété et favorisant les bactéries déjà résistantes (dont la résistance est issue soit d'une mutation soit d'une acquisition de matériel génétique exogène (30)),
- puis cette antibiothérapie favoriserait la prolifération de ces bactéries résistantes et le développement d'autres par acquisition de leurs mécanismes et augmenterait le risque de transmission entre les patients (31).

La flore intestinale a également pour but de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes, l'administration d'antibiotiques entraîne une sélection et facilite la colonisation de germes pathogènes avec une modification de la flore qui peut être de courte durée ou définitive (26). Raymond et al. ont montré qu'une antibiothérapie sur des volontaires sains par des céphalosporines de deuxième génération entraînait l'apparition d'opportunistes tel qu'*Enterobacter cloacae* et de nouveaux gènes de résistances comparativement à avant l'antibiothérapie (32).

Cette pression de sélection associée à un défaut d'hygiène environnementale sont à l'origine de la propagation de ces organismes résistants (33).

#### **4. Principe de prise en charge**

Le traitement repose le plus souvent sur l'association d'une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie adaptée (18).

La chirurgie permet la suppression de la source (34), l'identification de l'étiologie et du germe, la diminution de l'inoculum et la prévention de la récurrence (35).

Le geste chirurgical est capital, il permet de diminuer la mortalité (36) avec un lien entre délai de chirurgie et mortalité (37) d'autant plus en cas de choc septique associé (38).

Le contrôle de la source infectieuse a fait l'objet de recommandations internationales dans la Surviving Sepsis Campaign en 2016 avec la nécessité d'une prise en charge la plus rapide possible (39). Peu de lignes directrices ont été publiées pour la prise en charge chirurgicale, car la plupart des stratégies dépendent des résultats per opératoire, de la gravité de la maladie, du temps nécessaire pour contrôler la source et des maladies sous-jacentes (24). Sans un contrôle adéquat de la source, les taux de mortalité peuvent atteindre presque 100 %. Une prise en charge précoce est la deuxième clé d'un traitement chirurgical réussi (40).

Mais, l'association avec un traitement anti infectieux demeure indispensable pour espérer la guérison (41). En effet, en 1975, Weinstein et al., montraient de manière expérimentale chez le rat avec un équivalent de péritonite que le contrôle seul de la source permettait de diminuer la mortalité sans prévenir le risque de développer des abcès alors qu'associé à une antibiothérapie, la mortalité continuait de décroître mais le risque d'abcès également (42).

Le problème dans le choix du traitement anti infectieux réside dans le fait que le germe responsable n'est pas connu initialement. Selon les recommandations françaises, le traitement anti infectieux initial nécessite la connaissance des données microbiologiques régionales et nationales pour les origines communautaires tandis que l'écologie locale est déterminante pour les IIA postopératoires.

C'est dans ce contexte que des recommandations d'experts françaises ont été établies en 2015 afin d'orienter le traitement probabiliste dans l'attente des résultats microbiologiques.

Concernant l'antibiothérapie, les experts recommandent d'établir des protocoles multidisciplinaires de traitement probabiliste reposant sur l'analyse régulière des données microbiologiques régionales et nationales afin de quantifier et suivre l'émergence de résistances dans la communauté.

Ces protocoles doivent tenir compte du caractère communautaire ou non, de la gravité du tableau, des comorbidités du patient et des résistances bactériennes locales. Ils doivent être dérivés des recommandations nationales dans lesquelles ils préconisent une antibiothérapie tout en tenant compte des différentes écologies.

Tout d'abord, plusieurs études ont montré un bénéfice quant à l'utilisation de protocoles pré-déterminés.

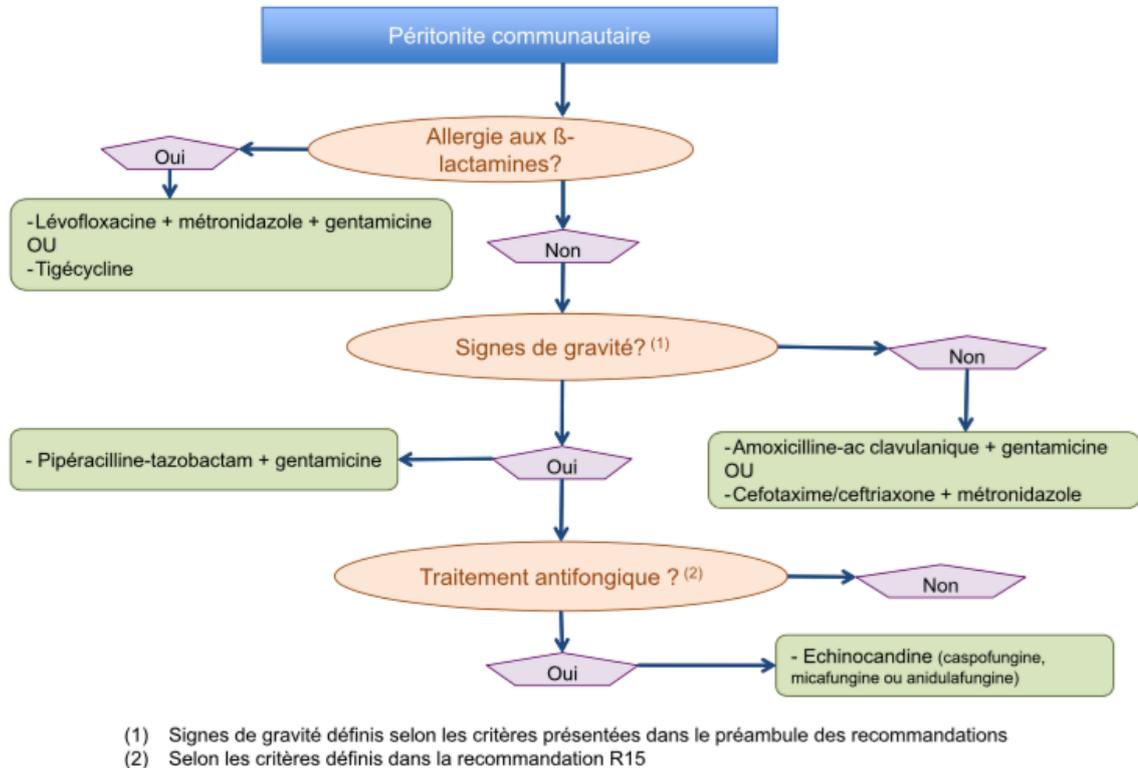
Selon l'étude de Dortch et al. (43), l'effet protocole permettrait de diminuer l'émergence de résistances bactériennes.

Guilbart et al. ont montré que le respect d'un protocole antibiotique dans les IIA compliquées permettait de réduire la mortalité de 14,9% à 5,6% (44).

En plus de l'intérêt pour la morbi-mortalité du patient et le respect de l'écologie du centre, l'antibiothérapie probabiliste a un impact en termes de santé publique avec un surcoût non négligeable comme l'a montré Cattani en 2002 avec un allongement des durées de séjour et des antibiothérapies intraveineuses passant respectivement de 12,8 à 16,2 jours et 7,6 à 10,3 jours dans des IIA communautaires (45).

Malgré les recommandations précédentes, les experts proposent un schéma antibiotique ciblant les BGN aérobies et anaérobies en fonction deux grandes situations (**figure 3**).

**Figure 3.** Prise en charge thérapeutique des infections intra abdominales communautaires,(d'après Montravers et al. (18))



## 5. Mécanismes de résistances des BGN et interactions avec les β-lactamines

Les entérobactéries sont donc les BGN les plus représentés dans les IIA avec le *Pseudomonas aeruginosa*. Dans les IIA communautaires, le taux de BMR est faible, en revanche, au cours de ces trente dernières années sont apparues des résistances aux antibiotiques nécessitant une réévaluation des schémas thérapeutiques (14).

A l'état sauvage, les entérobactéries sont naturellement résistantes à un certain nombre d'antibiotiques via les lipopolysaccharides à la surface de la membrane externe qui les rendent imperméables aux β-lactamines hydrophobes ou aux antibiotiques de haut poids moléculaire : pénicilline G, oxacilline, macrolides, kétolides, lincosamides, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones.

Elles sont divisées en 7 groupes en fonction de leurs résistances intrinsèques aux  $\beta$ -lactamines (tableau 3).

**Tableau 3.** Groupe d'entérobactéries, mécanismes de résistance intrinsèques :

	Phénotype du Groupe						
	0	1	2	3	4	5	6
	<i>Salmonella spp.</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. coli</i> <i>Shigella spp.</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> ...	<i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i>	<i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i>	<i>Kluyvera</i> <i>Rahnella</i> <i>Citrobacter sedlakii</i>
Antibiotique	Absence de gènes de $\beta$ -lactamase	Céphalosporinase chromosomique non inductible	Pénicillinase de bas niveau constitutive	Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inductible par les $\beta$ -lactamines	Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase inductible (Céfuroximase)	BLSE chromosomique de bas niveau
Amox	S	S/I	R	R	R	R	I/R
Amox + Ac Clav	S	S/I	S	R	R	S	S/I
Ticarcilline	S	S	R	S	R	S	I/R
Ticar + Ac Clav	S	S	S	S	S	S	S
Pipéracilline	S	S	I	S	I	S	I
Pip + Tazo	S	S	S	S	S	S	S
C1G	S	S/I	S	R	R	R	I/R
C2G	S	S	S	S/I/R	S/I	R	I/R
Céfoxitine (céphamycine)	S	S	S	S/I/R	S	S	S
C3G	S	S	S	S	S	S	S/I
C4G	S	S	S	S	S	S	S/I
Carbapénèmes	S	S	S	S	S	S	S
Remarque	Proteus, Morganella, Providencia : impénème S/I (faible affinité PLP2)						

Ce phénotype dit « sauvage » fait partie du patrimoine génétique de la bactérie, il est stable dans le temps, transmis de manière verticale, le support génétique est chromosomique et présent chez toutes les souches de l'espèce. La résistance naturelle délimite le spectre de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification.

En revanche, lors d'une résistance acquise, celle-ci ne concerne qu'une partie des souches de l'espèce bactérienne, elle est transmissible verticalement et horizontalement, la mutation peut être chromosomique endogène ou par acquisition de matériel, génétique exogène. Elle peut se transmettre à une même espèce ou à une autre famille de bactérie (46).

L'acquisition de ces résistances dépendrait de 3 facteurs : la pression antibiotique, la transmission clonale de souches résistantes et la transmission des mécanismes de résistances. Les mécanismes biochimiques de résistances sont variés, 4 grands mécanismes sont habituellement identifiés : imperméabilité membranaire, efflux, hydrolyse enzymatique et modification de la cible. Ces mécanismes peuvent être associés (47).

Dans les résistances acquises aux entérobactéries, nous retrouvons les 4 sus cités.

L'antibiotique peut induire des résistances croisées dans la même famille ou dans d'autres classes et des résistances associées en sélectionnant des souches portant différents mécanismes de résistance.

Dans les IIA, certains facteurs de risque ont été mis en évidence dans le développement de BMR, il s'agit d'une antibiothérapie dans les 3 mois, la durée d'hospitalisation et une reprise chirurgicale au delà de 5 jours.

Seguin et al. mettaient en évidence qu'une hospitalisation prolongée et une antibiothérapie en préopératoire étaient des facteurs de risque indépendant de développement de BMR dans les IIA (48). Néanmoins, ces facteurs de risque demeurent peu spécifiques et peu sensibles (8). D'où l'importance de considérer l'écologie afin d'adapter au mieux le traitement anti-infectieux probabiliste.

Les entérobactéries sont donc des BGN qui se distinguent des Gram positifs par leur enveloppe double. La membrane externe, imperméable aux molécules trop grandes ou hydrophobes comme les glycopeptides, la daptomycine ou la rifampicine, freine l'entrée des substances parvenant à la traverser, augmentant ainsi l'efficacité de la deuxième ligne de défense. Celle-ci inclut entre autres les pompes à efflux qui repoussent les antibiotiques à l'extérieur et les  $\beta$ -lactamases qui les hydrolysent (49). Ces dernières sont responsables de la majorité des résistances des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines.

Leur organisation membranaire et leur capacité à recruter, transférer ou modifier l'expression d'un gène de résistance, couplées à leur faculté de se propager facilement entre humains ont concouru à les rendre de plus en plus difficile à combattre.

Les  $\beta$ -lactamases jouent un rôle essentiel dans cette évolution avec l'apparition et la dissémination rapide d'enzymes dont le spectre d'activité s'est élargie pour atteindre non seulement les pénicillines mais également les céphalosporines de troisième génération et les carbapénèmes. De plus, ces dernières sont souvent couplées à d'autres mécanismes de résistances touchant d'autres classes de molécules. Actuellement, nous recensons plus de 350 enzymes différentes au sein des  $\beta$ -lactamases. Ces  $\beta$ -lactamases ont différentes cibles au sein des  $\beta$ -lactamines en fonction de leurs affinités, leur action entraîne une hydrolyse du noyau  $\beta$ -lactam (commun à l'ensemble des  $\beta$ -lactamines) conduisant à la formation d'un acide qui rend la  $\beta$ -lactamine inactive. Elles sont classées historiquement en fonction de leur analogie peptidique selon la classification d'Ambler (50). La première  $\beta$ -lactamase a été identifiée dans les années 1940. Ces enzymes peuvent être inductibles ou constitutives.

Le lien entre pression de sélection exercée par l'utilisation d'antibiotique et la prévalence des résistances est bien connu au niveau d'une population (51).

Même si Bhullar et al. ont montré que dans un environnement à l'abri de toute exposition aux antibiotiques, les bactéries étaient capables de développer des résistances et que cela faisait partie de l'évolution naturelle et ancienne de la bactérie, c'est inscrit dans son génome (52).

Les  $\beta$ -lactamines représentent la molécule de choix dans la prise en charge des IIA contre les BGN. Elles englobent une grande variété d'antibiotiques avec des spectres dits « étroits » (Pénicillines G, V, M) ou « larges » (Pénicilline A, carboxypénicilline, céphalosporines..).

Le mécanisme le plus problématique parmi les  $\beta$ -lactamines est le développement de  $\beta$ -lactamases acquises qui peuvent être de « bas niveau » et inhibées par des inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases (acide clavulanique, tazobactam) ou de « haut niveau » non restauré par les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases (céphalosporinases, BLSE).

Ces enzymes sont situées dans l'espace péri plasmique et hydrolysent les  $\beta$ -lactamines.

La résistance d'une bactérie à une  $\beta$ -lactamine survient lorsque la concentration de l'antibiotique dans l'espace péri plasmique est inférieure à celle requise pour assurer la liaison aux protéines de liaison à la pénicilline (PLP). L'affinité en fonction des PLP et des  $\beta$ -lactamines est variable et dépend aussi de la concentration en antibiotique.

L'activité de l'antibiotique peut être prédite par le rapport entre sa vitesse de diffusion et sa résistance aux  $\beta$ -lactamases :

-si l'antibiotique est hydrolysable, il sera actif si sa vitesse de pénétration est supérieure à celle de l'hydrolyse, mais il sera inactif dans le sens inverse ;

-s'il diffuse mal mais qu'il est stable par rapport aux  $\beta$ -lactamases, il restera actif.

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne : elles bloquent la synthèse du peptidoglycane qui est un des polymères majeurs de la paroi des bactéries, en inhibant deux enzymes nécessaires à la bonne structure du peptidoglycane : les transpeptidases et les carboxypeptidases. Cela entraîne un arrêt de la synthèse du peptidoglycane et donc de la croissance bactérienne. En parallèle, le blocage des transpeptidases par les  $\beta$ -lactamines entraîne l'activation d'enzymes lytiques expliquant

l'effet bactéricide. Le peptidoglycane leur confère leur forme et rigidité permettant de résister à la forte pression osmotique intra cytoplasmique.

Elles ont un double effet bactéricide et bactériostatique. Ce sont des antibiotiques dits « temps dépendants » qui ont un effet inoculum et une synergie avec d'autres antibiotiques tels que les aminosides.

Découverts dans les années 1970, les inhibiteurs des  $\beta$ -lactamines possèdent une faible activité anti bactérienne intrinsèque. Ils se fixent à la  $\beta$ -lactamase l'empêchant ainsi d'hydrolyser la  $\beta$ -lactamine co-administrée et maintenir son activité pour les entérobactéries du groupe 1 et 2 et les anaérobies. Ils sont appelés inhibiteurs « suicide ».

## **6. Objectif de l'étude**

Au sein de notre centre, l'AAC est largement prescrit dans le cadre du traitement des IIA communautaires en probabiliste. Or nous rencontrons fréquemment des micro-organismes résistants.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'incidence de résistance au traitement par AAC en probabiliste en monothérapie parmi les IIA communautaires prises en charge au sein de notre établissement.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer l'incidence des entérobactéries présentant une résistance à l'AAC
- D'évaluer la proportion de traitement probabiliste adapté
- De rechercher des facteurs de risque de résistance à l'AAC

## **II. Article en cours de soumission**

## **Does amoxicillin-clavulanic acid is appropriate in the empirical treatment of community-acquired intra-abdominal infections?**

**Authors : EMILIE LABARCHEDE<sup>1\*</sup>, LAURENT STECKEN M.D.<sup>1</sup>, MATTHIEU BIAIS M.D Ph.D.<sup>1,5</sup>, DIDIER GRUSON M.D Ph.D.<sup>2,5</sup>, CECILE BEBEAR M.D Ph.D.<sup>3,5</sup>, STEPHANIE ROULLET M.D.<sup>1,5</sup>, VINCENT DUBUISSON M.D<sup>4</sup>.**

### **Adress and Affiliation :**

1. Anesthesiology and Critical Care Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
2. Medical Intensive Care Unit, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
3. Bacteriology Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
4. Digestive Surgery Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
5. Univ. Bordeaux Segalen, 33000 Bordeaux, France

### **(\*) Corresponding author :**

Emilie Labarchède, Anesthesiology and Critical Care Department, Hopital Pellegrin, CHU Bordeaux

Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

[emilie.labarchede@chu-bordeaux.fr](mailto:emilie.labarchede@chu-bordeaux.fr)

## **Word count :**

**- Abstract : 248**

**- Text : 3031**

## **Key words :**

- intra abdominal infection
- *enterobacteriaceae*
- amoxicillin/clavulanic acid
- community-acquired infection
- resistance

## ABSTRACT

**Background:** Complicated intra-abdominal infections (IAI) represent a wide spectrum of pathologies whose treatment combines surgical management and probabilistic antibiotic therapy. As with all infections, the bacteria responsible are subject to resistance, particularly enterobacteria. Therefore, the changing epidemiology of the microorganisms in IAI requires active surveillance through microbiological profiling and susceptibility testing.

The main objective of this work was to determine the ecology of community-acquired IAI in order to assess the susceptibility of these infections to probabilistic antibiotic therapy with amoxicillin-clavulanic acid (ACA). The secondary outcomes was to assess the incidence of *Enterobacteriaceae* resistant to ACA, the proportion of appropriate empirical treatment and risk factors for resistance to ACA.

**Methods:** This was a retrospective, monocentric, 5-year study in Bordeaux University Hospital that included all patients admitted for community complicated IAI and receiving empirical antibiotic therapy and intraoperative specimens. The primary endpoint was the susceptibility of enterobacteria to probabilistic ACA in surgical community IAI.

**Results:** One hundred and forty-four patients were included in the study, 67 of whom are considered resistant to ACA, 346 pathogens were identified. Gram-negative bacteria represented the most frequently isolated germs (n=195) with, in order, *Escherichia coli* (n=122) then *Pseudomonas aeruginosa* (n=22). Then we found Gram-positive cocci (n=95) dominated by *streptococci* (n=71) then anaerobes (n=46). Probabilistic antibiotic therapy was appropriate in 86 patients (59.7%). Among enterobacteria, 67.3% were susceptible to ACA and *Escherichia coli* had a sensitivity estimated at 70.2%.

**Conclusion:** ACA does not seem to be adapted in the empirical management of community surgical IAI.

## INTRODUCTION

Intra abdominal infections (IAI) are the most frequent digestive emergencies but represent a wide spectrum of pathologies (1). A distinction must be made between community and care-associated infections, which have a different prognosis and anti-infectious management. IAI may be complicated or not : represent an extend beyond the hollow viscus of origin into the peritoneal space (2).

Complicated intra-abdominal infections are the subject of recommendations by french and international experts concerning their management (3,4). These recommendations are based on two main points: an empirical antibiotic therapy considered according to the context and an early surgical time.

In clinical practice, empirical therapy is commenced once a patient is recognised to have an IAI. But, in proportion cases, there is limited susceptibility to this empirical therapy provided insufficient antimicrobial coverage.

For several decades, the ecology of community IAI has been the subject of numerous studies to help guide the practitioner when initiating probabilistic antibiotic therapy (5).

Three main categories of microorganisms are involved in these infections, most often polymicrobial: *Enterobacteriaceae*, Gram-positive Cocci and anaerobes.

*Escherichia coli* is the most isolated bacterium in community IAI. It is regularly analyzed for its resistance and seems to develop increasing resistance to amoxicillin-clavulanic acid (ACA) over the years unlike the other two families for which the rate of resistance seems stable in community-acquired IAI (6). Therefore, the selection of empirical antibiotics based on accurate knowledge of potentially causative microorganisms increases the probability of making the right choice.

This problem has a consequence in terms of the choice of probabilistic antibiotic therapy requiring either dual therapy to broaden the spectrum or molecules with a broader spectrum with the economic and ecological consequences that this entails (7).

The experts propose two therapeutic regimens for non-severe community-acquired IAI, including a combination of ACA and gentamicin, the sole aim of which is to broaden the spectrum of *Enterobacteriaceae* that have become resistant to ACA (3).

Analyses of *Enterobacteriaceae* resistance in community IAI are based on national or international studies (6). To our knowledge, a locoregional inventory has not recently been carried out at the Bordeaux University Hospital. However, given the current environment with increasing rates of resistance, the distribution of which is variable according to the territory, the analysis of our ecology seems legitimate to guarantee an optimal empirical treatment. Moreover, the trend is towards personalised treatment.

Resistance directed against ACA is most often secondary to the development of penicillinases by *Enterobacteriaceae* and in particular by *Escherichia coli* (8).

The main objective of this study was therefore to assess the incidence of resistance to ACA treatment as probabilistic monotherapy among community IAI managed within our institution.

# METHODS

## 1. Study design and population

This monocentric study was conducted over a 5 years period (from January 2014 to December 2018) at the Pellegrin Hospital Group of the Bordeaux University Hospital, France. It was a retrospective analysis of the microbiological results of patients operated in the emergency and digestive surgery department in the context of a community intra-abdominal infection.

This observational, retrospective, monocentric study was approved from the ethics and research committee, which waived the need for written consent.

Patients were eligible for inclusion if they met the following criteria: age > 15 years, surgical management of community-acquired IAI in the Pellegrin operating room, with a positive intra-abdominal swab in the bacteriology laboratory.

Excluded were patients for whom microbiology returned negative or absent, patients with healthcare associated infection or hospital-acquired infection, operated outside the Bordeaux University Hospital, non-surgical IAI, primary or tertiary peritonitis, and infections of gynecological or urological origin.

## 2. Definitions

An IAI was defined as the association:

- of a surgically confirmed IAI with the presence of an aspect of peritonitis, abscess or organ perforation.
- and with at least one of the intra-abdominal swabs showed evidence of a bacterium on a culture in the bacteriology laboratory.

Only community IAI were considered, i.e. all patients whose infection was present before admission or within 48 hours of admission and who did not meet at least one of the following criteria (9) :

- antibiotic therapy within 3 months
- institutionalization

- chronic dialysis or chemotherapy within 30 days
- home care, parenteral nutrition or intravenous treatment within 30 days
- hospitalizations of more than 48 hours within 90 days

During the study biometric, clinical, biological, surgical, microbiological and evolutionary data were collected.

The state of shock was defined according to international criteria from the Surviving Sepsis Campaign (SSC) of 2016 associating sepsis requiring vasopressor support despite optimization of blood volume and a lactate  $> 2\text{mmol/L}$  (9).

The surgical technique was at the discretion of the surgeon and the choice of antibiotic therapy was not protocolized but had to respect the recommendations in force. It was determined collegially between the anaesthetist and the surgeon

The probabilistic antibiotic therapy was said to be "adapted" if all the micro-organisms found were sensitive *in vitro* to the anti-infectious treatment initiated, once the antibiotic susceptibility tests had been obtained.

The *in vitro* efficacy corresponded to the sensitivity of a germ for a given antibiotic according to the antibiogram according to the criteria of the AC-FSM (Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology). A strain for which the probability of therapeutic success is high in the case of a general treatment according to the recommendations of the different species-specific tables with an MIC (minimum inhibitory concentration) less than or equal to the critical low concentration is defined as clinically sensitive.

Cure was defined as the disappearance of clinical, biological, radiological or surgical signs in favour of an IIA at the end of the antibiotic treatment.

### **3. Microbiological techniques**

Samples were taken under aseptic syringe during surgery.

Among the samples taken intraoperatively, only the so-called "abdominal" samples could be considered for the diagnosis of IAI. They included peritoneal fluid, bile and abdominal pus, the latter including all suppurations of digestive origin.

First, a macroscopic examination followed by a microscopic analysis was systematically performed with a swab for Gram stain and a semi-quantitative cell count.

Secondly, the search for bacteria was launched with the realization of cultures. A quadrant plating on 4 different agars was performed (tryptic soybean horse blood agar (TSH), polyvitex chocolate (PVX), Schaedler and purple bromocresol). Once the bacterium was isolated, bacterial identification was carried out using a mass spectrometer called MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Time-Of-Flight Mass Spectrometry, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) combined with a semi-quantitative evaluation.

Thirdly, an antibiogram was performed on all bacteria isolated outside certain skin commensals (*Propionibacterium*, *Corynebacterium*...) that could be considered as contaminants of the sample and requiring a discussion between clinicians and microbiologists. For the anaerobic flora, if more than 3 germs were identified in association with aerobes, the antibiogram was not done except for *Bacteroides*.

Concerning the realization of the antibiogram two techniques were used by the laboratory:

- by microdilution on BD Phoenix 100™ (Becton Dickinson and company, Franklin Lakes, United States), reserved essentially for staphylococci, enterococci and enterobacteria.
- by diffusion in agar medium (Mueller-Hinton (MH), PVX, TSH, MH + 5% horse blood +  $\beta$ -NAD)

The sensitivity of the bacteria and their interpretation was determined according to the rules of the law.

#### **4. Study end-points**

The primary endpoint was to determine the incidence of resistance to ACA treatment as probabilistic monotherapy among community IAI managed within our institution.

Secondary endpoints were to assess the incidence of *Enterobacteriaceae* resistant to ACA, the search for ACA risk factors, and the proportion of appropriate empirical treatment.

## 5. Statistical analysis

Results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median (25%-75% interquartile range) for continuous variables and as counts and percentages for categorical variables.

The data distribution was analyzed by a Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons between continuous variables were performed using the student t test or Mann Whitney test. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate.

Continuous and categorical variables were compared using parametric or nonparametric methods as appropriate.

We selected variables that appeared to be clinically relevant to the outcomes and that had a low percentage of missing data.

The significance level was set to 5%.

Statistics analysis were performed using Prism 8.2.1 © Graphpad Software and Epi Info™ 7.1.5.0 Software.

# RESULTS

## 1. Patients

During the study period, 144 patients were included for a surgical community IAI in our centre. These community IIAs were individualized into two groups based on the in vitro efficacy of AAC on the microorganisms identified within the specimen: "ACA-S" for effective and "ACA-R" if not.

Thus, 77 were considered sensitive to ACA and 67 were considered resistant.

The median age of the patients was 42 [27-65.5] years with a higher proportion of males (n=82). The median ASA score was 1 [1-2].

Eight patients were treated for infection during the year.

The IAI site was most often colic (86%) and in particular the appendix (69.4%), followed by small bowel (9.7%), supra-mesocolic (3.5%) and biliary (0.7%). Among the aetiologies, perforations dominated (48.6%), all causes were unknown, and there was a small proportion of post-traumatic (4.9%), ischaemic (4.2%) and fistulisation (1.4%) aetiologies.

All the characteristics are summarised in **Table 1**, with no significant differences between the two groups.

## 2. Outcomes

Among the 144 patients, 127 (88.2%) were considered cured after initial management, with no statistically significant difference between the 2 groups : 90.9% vs. 85.1%,  $p = 0.31$  (**Table 2**).

Thirty-seven patients were in intensive care, 19 (24.7%) in the ACA-S group and 18 (26.9%) in the ACA-R group ( $p = 0.84$ ) and thirty-three developed septic shock (n = 16 (20.8%) vs. n = 17 (25.4%)  $p = 0.55$ ). Respiratory failures were not significantly higher in one group and low (4.9%).

The median length of stay was 6 [4-9.2] days.

Ten patients died during the study, representing 6.9% mortality with no difference between the two groups.

## 3. Microbiological data

Of the 144 IIA included, 108 (75%) were found to be polymicrobial. Three hundred and forty-six microorganisms were identified among the 144 patients.

Among the causative micro-organisms, we found 126 IAI with GNB (87.5%), 79 with GPC (54.9%) and 32 with anaerobes (22.2%).

The ACA-R group had significantly more IAI with GNB ( $n = 65$ ) than the ACA-S group ( $n = 61$ ) (97% vs. 79.2%,  $p = 0.0009$ ). The GPC were higher in the ACA-S group (63.6% vs. 44.8%,  $p = 0.029$ ).

Concerning probabilistic anti-infectious treatment, only 86 cases (59.7%) had an adapted probabilistic antibiotic therapy, with a significant difference in favour of the ACA-S group (90.9% vs. 23.9%,  $p < 0.0001$ ).

3GCs and piperacillin-tazobactam were effective *in vitro* in 85 (59%) and 140 (97.2%) cases respectively. For 3GC, the probabilistic treatment covered 55 IAI (71.4%) in the ACA-S group and 30 (44.8%) in the ACA-R group ( $p = 0.0013$ ). For piperacillin-tazobactam, all IAI in the ACA-S group were sensitive unlike the ACA-R group where the efficacy rate was 94% ( $p = 0.044$ ).

Patients received monotherapy in 68/144 (47,2%) of cases. Among the probabilistic treatments delivered, ACA accounted for the largest share (52.8%), followed by metronidazole (33.3%), 3GCs (28.5%), aminoglycosides (26.4%), piperacillin/tazobactam (14.6%) and finally fluoroquinolones (1.4%) without any difference between the two groups. The microbiological data are summarised in **Table 3**.

#### 4. Bacterial species

The distribution of the microorganisms involved is presented in **Table 4**.

Among the bacteria isolated, GNB were prepotent (58%), followed by GPC (28.3%) and then anaerobes (13.7%).

*Escherichia coli* dominated in the GNB ( $n = 122$ ) with *Pseudomonas aeruginosa* in second position ( $n = 22$ ). Concerning GPC, in order of frequency, *Streptococcus sp.* ( $n = 71$ ) and *Enterococcus faecalis* ( $n = 10$ ) were the most common. Half of the anaerobes were represented by *Bacteroides* ( $n = 23$ ).

## 5. Bacterial resistance of GNB

Among the 195 GNB isolated, 59.1% were sensitive to ACA, the sensitivity for aminoglycosides varied between 95.1 and 99.5% depending on the molecule. 3GCs covered between 83.7% and 98.9% of the GNB.

In the  $\beta$ -lactam family, we observed a low rate of resistance concerning the molecules with broader spectrum such as piperacillin-tazobactam and penems with sensitivities of the order of 97.8% and 99.4% respectively. The overall sensitivities of GNB to antibiotics usually tested on the antibiotic susceptibility test are summarized in **Table 5**.

*Enterobacteriaceae* had lower levels of  $\beta$ -Lactam resistance. Indeed, 67.3% of the strains found were susceptible to ACA, the resistance rates for 3rd generation cephalosporins, piperacillin-tazobactam and penems were less than 5%. These results are shown in **Table 6**.

Concerning *Escherichia coli*, we found that its sensitivity to ACA was around 70.2%, 3GCs, piperacillin/tazobactam and penems were anecdotal resistance as shown in **Table 7**.

## DISCUSSION

Only 77/144 (53.4%) IIAs were considered susceptible to ACA with no evidence of risk factors or increased morbidity/mortality.

Our results suggest that empiric antibiotic therapy with ACA alone is ineffective against *Enterobacteriaceae* in community-acquired IAI with a coverage rate of only 67.3%.

Probabilistic antibiotic therapy was appropriate in 59.7% of cases with a difference in appropriateness in favour of the susceptible group.

Even if the selection pressure linked to antibiotics is undeniable, the link between the consumption of ACA and the development of resistance in enterobacteria is not formally demonstrated despite the fact that this antibiotic represents the most widely consumed molecule nowadays in town medicine and in hospitals (11,12). Indeed, according to Cusini, while exposure to ACA is a risk factor for the development of *Enterobacteriaceae* resistance to this antibiotic, its effect remains controversial on resistance developed at the expense of 3GCs (13,14). As for the development of broad-spectrum  $\beta$ -lactamases, its responsibility is also questionable (15). However, these studies show only a statistical association between antibiotic consumption and the development of resistance, and no analysis of resistance mechanisms.

Despite the emergence of resistance to ACA, it was maintained in the latest expert recommendations of 2015 (3) in association with gentamicin to cover the spectrum of *Enterobacteriaceae* resistant to this therapy. This raises questions about the high confidence attributed to aminoglycosides. Admittedly, resistance to this molecule is low in this IAI profile (6) and seems stable over time as shown in our study with less feared side effects. But the respect of the pharmacokinetic and pharmacodynamic conditions is not always optimal making its use less interesting (16). This is the main flaw in the studies comparing a regimen with and without aminoglycosides, the lack of improvement in clinical characteristics could be secondary to less serious patients and inappropriate treatment regimens (17). A question also remains, the number of injections needed to ensure efficacy, we usually retain between 3 and 5 days for curative treatments outside of certain specific conditions (endocarditis). The duration of aminoside therapy was not provided in our study, pending bacteriological results,

the duration of aminoglycoside treatment initially recommended is unknown in these less serious patients (3).

Finally, the broadening of the spectrum thanks to aminoglycosides is also debatable in view of the high prevalence of *Escherichia coli* in these IAI and a low rate of group 3 enterobacteria and non-fermenting GNB. Moreover, concerning *Pseudomonas aeruginosa*, its virulence in non-serious community IAI seems to be questioned given the lack of improvement in clinical success rates as shown by Edelsberg et al. (18). In children with a higher incidence, treatment is not recommended in the absence of risk factors or comorbidities for a controversial pathogenicity.

The observed bacterial spectrum was consistent with the literature data, *Escherichia coli* is the dominant organism. Only *Pseudomonas aeruginosa* was found more frequently in our cohort compared to other studies with *Pseudomonas* levels usually below 10% (5).

The decrease in the sensitivity rate of *Escherichia coli* in our study compared to previous national data (6) over the decade raises questions about ACA interest in probabilistic studies, from 78% to 70.2% for *Escherichia coli*. Inadequate therapy did not seem to be a factor for increased mortality in our study.

An empirical antibiotic therapy unsuitable in the most recent literature in non-severe community IAI does not seem to have an impact on mortality (19,20) contrary to the dogmas established in the 1990s with Mosdell et al. (21) where ineffective empirical treatment led to excess mortality despite secondary adaptation. Two hypotheses may influence this difference : the evolution of surgical technique is an independent but primordial factor in the management and clinical outcomes of patients. It should also be pointed out that in this study the majority of the patients benefited from monotherapy with a second generation cephalosporin monotherapy, leading to a loss of chance due to the lack of anaerobic coverage. The French guidelines recommend the use of aminoglycosides when amoxicillin/clavulanic acid is prescribed to prevent therapy inadequacy, but these recommendations were obviously not closely followed in this study with half of the probabilistic treatment covered by ACA monotherapy.

Apart ACA resistance, our study revealed low levels of resistance in GNB for the other  $\beta$ -lactam classes.

The rate of inappropriate treatment is variable according to the series, ours is close to Montravers and al. who found 63% with similar patient characteristics (6). The ideal rate does not exist, the goal being to get close to 100% by knowing how to criticize the germs found according to the evolution of the patient.

Several limitations can be reported regarding our study. The main one is its retrospective nature which may be responsible for selection and interpretation biases. Probabilistic antibiotic therapy was not protocolized and the efficacy of the surgical procedure was not documented.

The mechanisms of resistance were unknown, only hypotheses can be made concerning the type of resistance given the antibiotic susceptibility tests.

Resistance criteria for agar gel antimicrobial susceptibility testing were changed between 2017 and 2018 with the potential to alter the sensitivity thresholds of *Enterobacteriaceae*.

The definition of inadequacy used in this study could be problematic, considering all strains isolated, including enterococci in community-acquired infections, despite a low probability of pathogenicity in this clinical setting and the same for *Pseudomonas*.

Consequently, our results should be taken with caution but may form the basis for reflection on probabilistic antibiotic therapy in community patients.

In conclusion, this study confirms that probabilistic antibiotic therapy with ACA as monotherapy does not appear to be appropriate in view of the microbiological results in the management of surgical community intra-abdominal infections.

A prospective trial jointly evaluating clinical criteria and resistance to ACA would be necessary to assess its efficacy.

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of our patient**

	<b>Total (n=144)</b>	<b>AAC-S (n=77)</b>	<b>AAC-R (n=67)</b>	<b>p</b>
<b>Sex : M/F</b>	82/62	46/31	36/31	0.49
<b>Age (years)</b>	42 [27-65.5]	38 [26-62]	42 [27-67]	0.63
<b>Age ≥65 years</b>	36 (25)	16 (20.8)	20 (29.8)	0.24
<b>Weight (kg)</b>	70 [60-80]	74 [62-82.7]	70 [58-80]	0.15
<b>Size (cm)</b>	170 [162.5-179]	170 [164-179.8]	167 [160-179]	0.23
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.2 [21.4-26.9]	24.7 [21.6-27.1]	23.9 [21.3-26.8]	0.46
<b>ASA</b>	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0.49
<b>IGS II</b>	15 [8-24]	13 [8-25]	15 [8-26]	0.5
<b>Infection during the year</b>	8 (5.5)	3 (3.9)	5 (7.5)	0.47
<b>Perforation</b>	70 (48.6)	35 (45.4)	35 (52.2)	0.5
<b>Fistula</b>	2 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.5)	0.99
<b>Ischemia</b>	6 (4.2)	4 (5.2)	2 (3)	0.68
<b>Traumatology</b>	7 (4.9)	4 (5.2)	3 (4.5)	0.99
<b>Origin:</b>				
<i>Colic</i>	124 (86)	65 (84.4)	59 (88)	0.63
<i>Appendicular</i>	100 (69.4)	55 (71.4)	45 (67.2)	0.59
<i>Small bowel</i>	14 (9.7)	8 (10.4)	6 (9)	0.99
<i>Stomach/duodenum</i>	5 (3.5)	3 (3.9)	2 (3)	0.99
<i>Biliary tract</i>	1 (0.7)	0	1 (1.5)	0.99

*Results expressed as médian [25% to 75% interquartile range] or number (percentage)*

**Table 2. Clinical outcomes**

	<b>Total (n=144)</b>	<b>AAC-S (n=77)</b>	<b>AAC-R (n=67)</b>	<b>p</b>
<b>Recovery</b>	127 (88.2)	70 (90.9)	57 (85.1)	0.31
<b>Hospitalization in ICU</b>	37 (25.7)	19 (24.7)	18 (26.9)	0.84
<b>Hospital length of stay (days)</b>	6 [4-9.2]	6 [4-8.5]	7 [4-10]	0.41
<b>ICU length of stay (days)</b>	0 [0-1]	0 [0-0]	0 [0-3]	0.53
<b>Septic shock</b>	33 (22.9)	16 (20.8)	17 (25.4)	0.55
<b>Respiratory failure</b>	7 (4.9)	6 (7.8)	1 (1.5)	0.12
<b>Mechanical ventilation (days)</b>	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.43
<b>Death</b>	10 (6.9)	5 (6.5)	5 (7.5)	0.99

*Results expressed as médian [25% to 75% interquartile range] or number (percentage)*

**Table 3. Microbiological data and empiric treatment**

	<b>Total (n=144)</b>	<b>AAC-S (n=77)</b>	<b>AAC-R (n=67)</b>	<b>p</b>
<b>Polymicrobial</b>	108 (75)	55 (71.4)	53 (79.1)	0.33
<b>Presence in the sample of :</b>				
GPC	79 (54.9)	49 (63.6)	30 (44.8)	0.029*
GNB	126 (87.5)	61 (79.2)	65 (97)	0.0009***
Anaerobes	32 (22.2)	17 (22)	15 (22.4)	0.99
Yeast	9 (6.2)	4 (5.2)	5 (7.5)	0.73
<b>Number of microbial</b>	346	166	180	
<b>Suitable empiric anti-infective treatment</b>	86 (59.7)	70 (90.9)	16 (23.9)	<0.0001****
<b>3GC effective <i>in vitro</i></b>	85 (59)	55 (71.4)	30 (44.8)	0.0013**
<b>Pipéracilline-tazobactam effective <i>in vitro</i></b>	140 (97.2)	77 (100)	63 (94)	0.044*
<b>Probabilistic treatment introduced</b>				
Monotherapy	68 (47.2)	36 (46.7)	32 (47.8)	0.99
ACA	76 (52.8)	38 (49.3)	38 (56.7)	0.40
3GCs	41 (28.5)	23 (29.9)	18 (26.9)	0.71
Pipéracilline/tazobactam	21 (14.6)	12 (15.6)	9 (13.4)	0.81
Fluoroquinolones	2 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.5)	0.99
Aminosides	38 (26.4)	17 (22.1)	21 (31.3)	0.25
Metronidazole	48 (33.3)	28 (36.4)	20 (29.8)	0.47
Antifungal	6 (4.2)	3 (3.9)	3 (4.5)	0.99

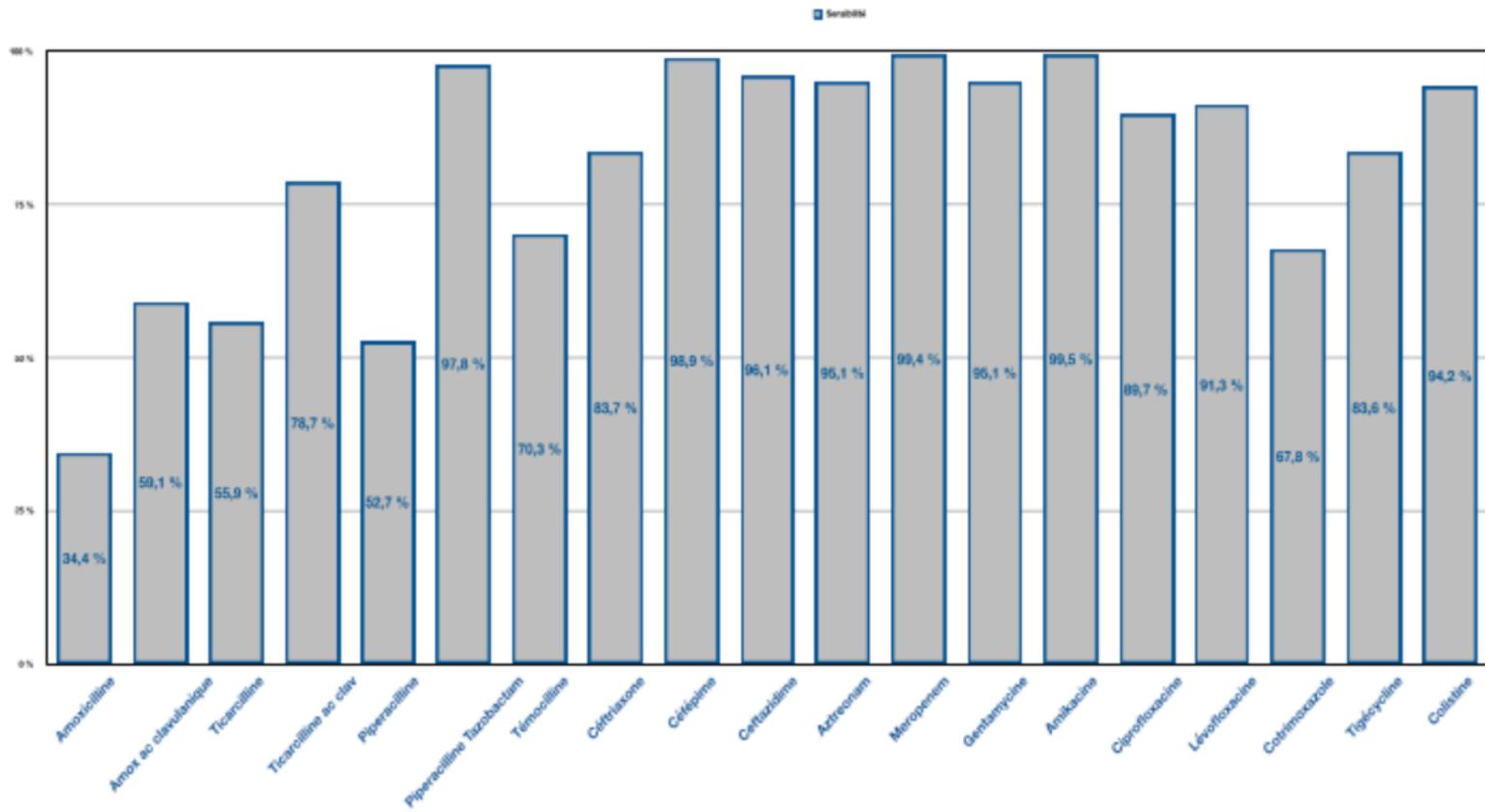
*Results expressed as médian [25% to 75% interquartile range] or number (percentage)*

**Table 4. Bacteria distribution in IAI**

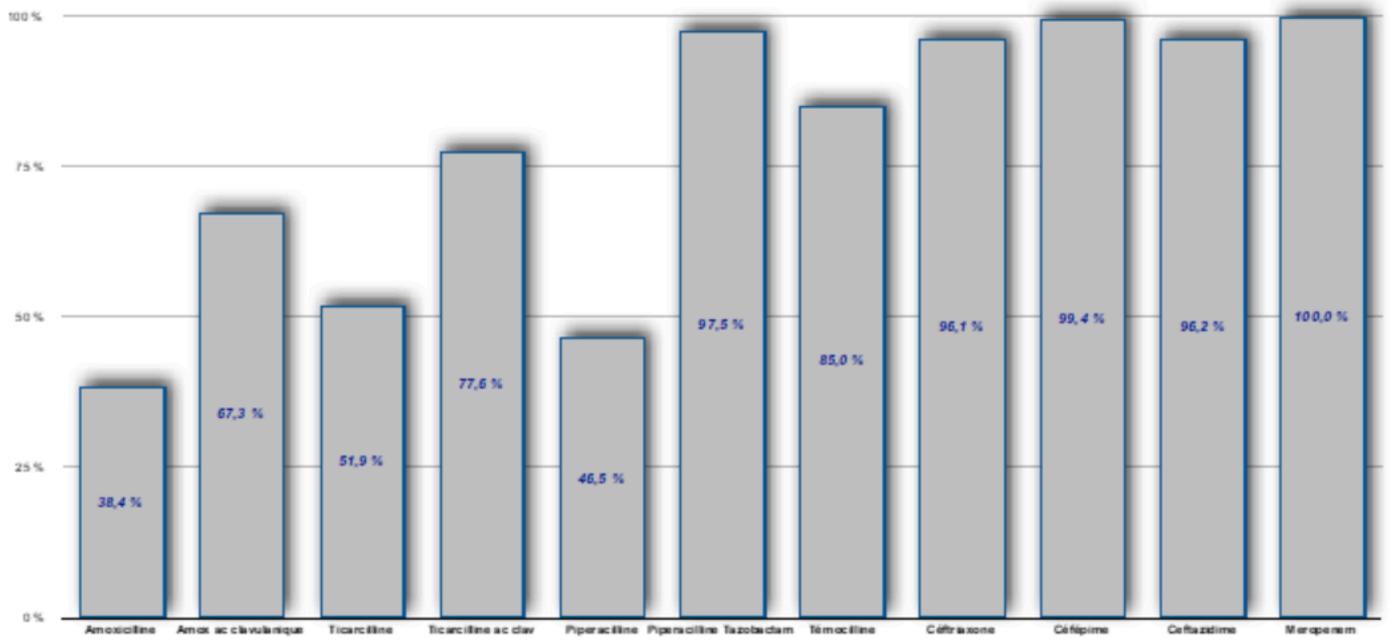
<b>Total</b>	<b>336</b>
<b>GNB</b>	<b>195 (58)</b>
<b>Enterobacteria</b>	
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (3.1)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (0.5)
<i>Escherichia coli</i>	122 (62.6)
<i>Citrobacter koseri</i>	3 (1.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (4.1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (2.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (2.6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (3.1)
<b>Other GNB</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (11.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 (1)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	7 (3.6)
<i>Hafnia alvei</i>	2 (1)
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1 (0.5)
<i>Comamonas kestersii</i>	4 (2)
<i>Aeromonas veronii</i>	1 (0.5)
<b>GPC</b>	<b>95 (28.3)</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	10 (10.5)
<i>Enterococcus avium</i>	9 (9.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (3.2)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1)
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	1 (1)
<i>Streptococcus spp.</i>	71 (74.7)
<b>Anaerobes</b>	<b>46 (13.7)</b>
<i>Bacteroides</i>	23 (50)
<i>Clostridium</i>	2 (4.4)
Other anaerobes	21 (45.6)

*Results expressed as number (percentage)*

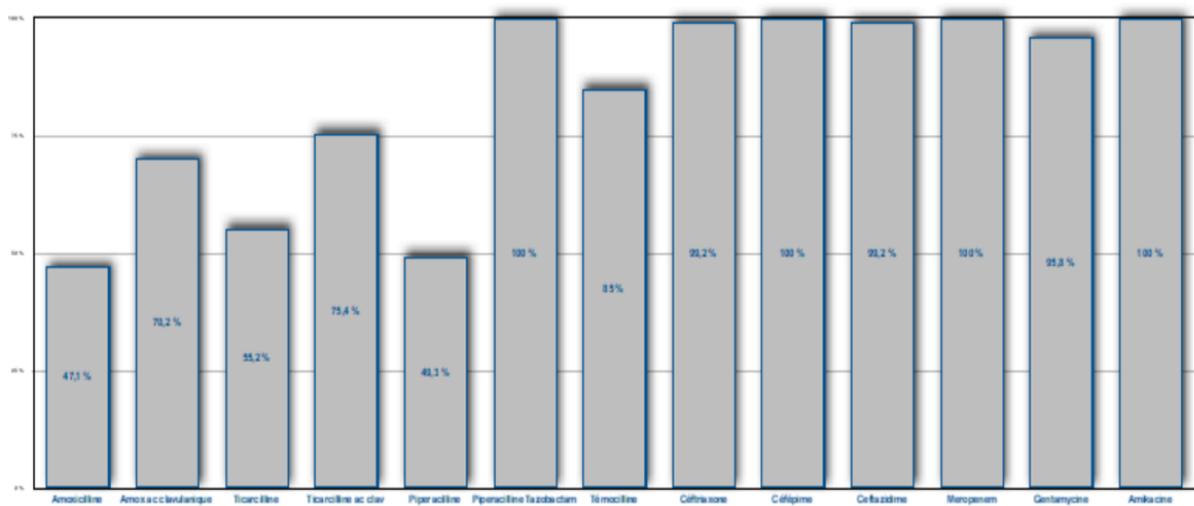
**Table 5. GNB *in vitro* susceptibility (%)**



**Table 6. Enterobacteria *in vitro* susceptibility (%)**



**Table 7. Escherichia coli in vitro susceptibility (%)**



## REFERENCES

1. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323.
2. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother Florence Italy*. juill 2009;21 Suppl 1:3-4.
3. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Réanimation*. févr 2015;1(1):75-99.
4. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect*. janv 2017;18(1):1-76.
5. the Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine, Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med*. déc 2019;45(12):1703-17.
6. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother*. 17 févr 2009;63(4):785-94.
7. Cattan P, Yin D, Sarfati E, Lyu R, Zelicourt M de, Fagnani F. Cost of Care for Inpatients with Community-Acquired Intra-Abdominal Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 nov 2002;21(11):787-93.
8. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care*. 12 août 2015; 5:21
9. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med*. 6 mars 2014;12:40.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
11. Fusier I, Parent de Curzon O, Touratier S, Escaut L, Lafaurie M, Fournier S, et al. Amoxicillin-clavulanic acid prescriptions at the Greater Paris University Hospitals (AP-HP). *Médecine Mal Infect*. févr 2017;47(1):42-9.
12. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé. [cité 8 mars 2020]. Informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information, [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S>

13. Cusini A, Herren D, Bütikofer L, Plüss-Suard C, Kronenberg A, Marschall J. Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective observational study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 28 juill 2018 [cité 26 févr 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064170/>
14. Marquet A, Vibet M-A, Caillon J, Javaudin F, Chapelet G, Montassier E, et al. Is There an Association Between Use of Amoxicillin-Clavulanate and Resistance to Third-Generation Cephalosporins in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* at the Hospital Level? *Microb Drug Resist*. sept 2018;24(7):987-94.
15. Lee DS, Choe H-S, Lee SJ, Bae WJ, Cho HJ, Yoon BI, et al. Antimicrobial Susceptibility Pattern and Epidemiology of Female Urinary Tract Infections in South Korea, 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2013;57(11):5384-93.
16. Boyer A, Clouzeau B, M'zali F, Kann M, Gruson-Vescovali D. Comment utiliser les aminosides en réanimation. *Réanimation*. mai 2015;24(3):328-36.
17. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2000;44(8):2028-33.
18. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect*. juin 2008;9(3):335-47.
19. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care*. avr 2006;22(2):242-8.
20. Sotto A. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2002;50(4):569-76.
21. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg*. nov 1991;214(5):543-9.

### III. Discussion

#### 1. Rappels des résultats

Seulement 77 (53,4%) IIA ont été considérées comme sensibles à l'AAC sans qu'aucun facteur de risque ni majoration de la morbi-mortalité ne soient mis en évidence, représentant à peine plus d'une IIA communautaire sur deux.

Nos résultats suggèrent qu'une antibiothérapie probabiliste par AAC seul est inefficace contre les entérobactéries dans les IIA communautaires avec un taux de couverture de seulement 67,3%.

L'antibiothérapie probabiliste n'était adaptée que dans 59,7% des prises en charge.

#### 2. Comparaison aux données de la littérature

Concernant les caractéristiques des IIA et notamment leurs localisations, elles étaient réparties de manière habituelle avec une forte prévalence d'atteintes coliques en particulier d'appendicites, puis les causes grêliques et sus mésocolique en faible proportion suivaient. L'atteinte sous mésocolique représentait presque 75% des cas, restant comparable aux données de la littérature (11,16).

Le taux de mortalité dans notre population faisait partie des valeurs basses retrouvées au sein de la littérature probablement en raison du statut des patients qui associaient peu de comorbidités, un faible taux de choc septique et le caractère communautaire. Ces caractéristiques étaient également retrouvées dans deux séries où le taux de mortalité variait entre 5 et 10% (5,10). Un quart des patients ont développé un choc septique ce qui correspondait à une moyenne basse en comparaison avec la littérature. En effet, Blot retrouvait 30% de choc septique dans une cohorte chez des patients communautaires en 2016 (17).

Le caractère polymicrobien retrouvé dans les trois quarts de notre population est habituel (54).

Nous retrouvons une forte prévalence de BGN et en particulier d'*Escherichia coli* qui représentait la bactérie la plus isolée parmi les IIA, concordant avec les autres études sur les IIA communautaires (17,48) malgré une unité de temps et de lieu différente. En revanche la

prévalence du *Pseudomonas aeruginosa* était supérieure à celles retrouvées dans la littérature avec des taux le plus souvent inférieur à 10% dans cette population (17).

Le taux de CGP demeurait constant par rapport aux études antérieures, en revanche, l'incidence du streptocoque est plus importante que dans la littérature où les taux sont extrêmement aléatoires selon les séries variant de 10 à 50% (10,17).

Les anaérobies représentaient la plus faible proportion au sein des bactéries avec une prédominance de *Bacteroides* comme nous le confirme la littérature (17).

Il faut noter que le groupe AAC-R comportait de manière significative plus de BGN que le groupe sensible et inversement pour les CGP. Ces résultats sous entendent que les IIA de notre cohorte possèdent des CGP paraissant sensibles à l'AAC contrairement aux BGN et notamment *Escherichia coli*. Cela confirme le fait que dans la communauté ce sont principalement les entérobactéries qui développent des résistances (55).

La proportion de traitement probabiliste adapté a déjà été évaluée comme étant générateur d'un retard thérapeutique et un surcoût. Cattan et al. ont montraient qu'une antibiothérapie inadaptée majorait les durées de séjours et d'antibiothérapie intra-veineuse, ils avaient un taux de réussite en probabiliste de 65% (45).

Si plusieurs études ne montrent pas d'association entre antibiothérapie empirique inadaptée et mortalité comme Cattan, d'autres au contraire établissent un lien entre les deux comme Montravers et al. Cette différence peut s'expliquer principalement par le fait que dans l'étude de Cattan ce sont des patients exclusivement communautaires, principalement des appendicites avec un tableau initial moins grave et notamment peu de bactériémies contrairement à la deuxième (4% vs. 26%) (41,45). Or, la littérature a révélé que les péritonites sur appendicites ont un meilleur pronostic que les autres étiologies : Gauzit et al. ont comparé le profil et l'évolution clinique des patients en fonction de la localisation de l'IIA et ils ont montré que les appendicites avaient des taux de complications médico-chirurgicales et une mortalité plus faible (1,5% vs. 22.8% pour les atteintes coliques) (15). Cette étude pose la même limite que les autres études sur les appendicites, les caractéristiques des patients initialement sont différentes avec des patients plus jeunes et ayant moins d'antécédents. De plus, il s'agit le plus souvent d'une infection localisée.

Donc, ces résultats suggèrent que la mortalité en cas d'antibiothérapie probabiliste inadaptée dépend principalement du statut du patient initialement et du contrôle de la source chirurgicale qui n'est pas évaluée dans ces deux études.

La sensibilité des BGN et notamment des entérobactéries aux  $\beta$ -lactamines était comparable à la littérature sauf pour l'AAC.

En effet, nous constatons que le taux d'entérobactéries et notamment d'*Escherichia coli* résistant à l'AAC semble augmenter sur la décennie. Montravers retrouvait des taux de sensibilité des entérobactéries supérieurs à 75% chez des patients communautaires contre 67,3% dans notre cohorte. En particulier pour *Escherichia coli*, le taux de sensibilité était évalué à 78% contre 70.2% dans notre étude (10). En revanche, la sensibilité des entérobactéries aux C3G, pipéracilline/tazobactam et pénèmes était excellente avec des taux de résistances inférieurs à 5%. Donc le point noir de l'écologie bactérienne des IIA communautaires demeure les résistances d'*Escherichia coli* vis-à-vis de l'AAC.

### 3. Comparaison aux recommandations étrangères

Pour rappel, nos experts proposent une association entre AAC et gentamicine ou C3G et métronidazole dans la prise en charge des IIA communautaires sans choc septique associé.

Des recommandations ont récemment été publiées aux Etats Unis par la Surgical Infection Society en 2017 pour la conduite à tenir dans les IIA (56). Plusieurs différences sont à prendre en compte. Concernant l'épidémiologie sur le continent nord-américain, *Escherichia coli* domine parmi les IIA communautaires également, sa sensibilité à l'ampicilline/sulbactam est faible, estimée à 56% avec des taux de sensibilité aux C3G entre 88% et 91%. Les taux de résistances aux aminosides et métronidazole sont inférieurs à 5% (57).

Tout d'abord, ils ne recommandent pas l'ajout d'aminoside dans la pratique courante en thérapie probabiliste. Leur rationnel repose sur un index thérapeutique étroit et certaines études n'ayant pas montré de bénéfices à l'ajout d'un aminoside lorsqu'ils comparaient un schéma thérapeutique par C3G, métronidazole et amikacine contre C3G et sulbactam seuls (58). Il faut signaler que dans cette étude les doses d'amikacine étaient inférieures à celles recommandées. De plus, la population était jeune avec peu de comorbidités. Enfin, le *Pseudomonas aeruginosa* était en faible proportion dans les deux groupes (5%) et son activité était rattrapée soit par l'amikacine d'une part ou la cefoperazone dans l'autre groupe. Il faut également noter qu'il n'y avait que 40% de péritonites n'aidant pas à mettre en évidence les qualités de bactéricidie de l'amikacine. De nombreuses études dont deux méta-analyses n'ont pas montré d'avantages avec l'ajout d'aminoside mais elles posaient de réels

problèmes de biais en associant une antibiothérapie par gentamicine et clindamycine contre un schéma par C3G et métronidazole dans la prise en charge principalement d'appendicites dont nous savons que le pronostic est principalement lié au geste chirurgical (59,60). L'antibiothérapie dont la durée est désormais de plus en plus courte n'excédant pas 3 jours dans les évolutions favorables. De plus, la clindamycine n'est désormais plus recommandée pour la couverture des anaérobies devant le nombre croissant de résistances auxquelles elle fait face. Enfin, les auteurs ajoutent que les résistances aux aminosides sont en augmentation mais cette hausse est en lien avec une augmentation de la résistance contre *Acinetobacter baumannii*. Or cet agent n'est qu'anecdotique dans l'écologie des IIA communautaires et n'est pas à considérer dans le traitement probabiliste (57). En revanche, pour les autres et notamment les BGN, la sensibilité aux aminosides était supérieure à 90% et cette résistance semble stable comparativement à une série analysée dix auparavant (10).

Deuxièmement, l'AAC n'est pas disponible aux Etats-Unis.

Troisièmement, les experts recommandent un schéma antibiotique probabiliste par C3G en association avec le métronidazole ou par ertapénème seul en première intention dans les IIA communautaires de faibles risques. L'utilisation de pénèmes en première intention paraît étonnante en France chez des patients communautaires compte tenue des données écologiques chez ces patients et de la politique de santé publique actuelle visant à restreindre leur utilisation (61). Le spectre d'activité de l'ertapénème ne semble pas faire mieux qu'une association entre  $\beta$ -lactamines et inhibiteur des  $\beta$ -lactamines sur ce type d'infection (62).

#### **4. Hypothèses et perspectives**

Les résultats de cette étude soulèvent plusieurs problématiques quant à la stratégie thérapeutique à adopter.

L'intérêt d'une antibiothérapie probabiliste est principalement collectif : espérer couvrir les principaux micro-organismes en respectant les conditions pharmacodynamique et pharmacocinétique dans une majeure partie de la population pour une infection donnée. L'hypothèse microbiologique et le traitement empirique sont facilités par les études écologiques. Le taux de couverture idéal n'existe pas en revanche une incidence de bactéries résistantes en augmentation avec des taux de sensibilité atteignant à peine 70% ne semblent pas satisfaisant pour remplir les critères du concept d'antibiothérapie probabiliste.

Si l'AAC seul ne semble pas approprié dans la prise en charge en probabiliste des IIA communautaires dans notre centre, il convient de discuter des différentes opportunités thérapeutiques et de leurs modalités qui s'offrent à nous.

Il faut noter que dans les recommandations concernant l'antibioprophylaxie en chirurgie programmée, les experts ont émis un avis catégorique en supprimant l'AAC de l'arsenal dans la prévention des infections du site opératoire en 2018. En effet, devant le nombre croissant de résistances d'*Escherichia coli* à l'AAC, les experts de la SFAR ont modifié les protocoles d'antibioprophylaxie dans la chirurgie colique en abandonnant l'AAC au profit d'une association par cefoxitine et métronidazole puisque l'AAC seul avait un taux de couverture estimé insuffisant (63).

Tout d'abord, la sensibilité des entérobactéries à l'AAC tend à diminuer depuis dix ans avec environ 10% de résistances supplémentaires constatées dans cette population, principalement liées au développement de résistances chez *Escherichia coli*. En revanche, les résistances aux C3G semblent stables et peu fréquentes dans notre population même si dans la population générale les résistances aux C3G en France tendent à augmenter d'après les relevés de l'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) passant de moins de 5% à 10% en 10 ans (64). L'incidence du *Pseudomonas aeruginosa* quant à elle paraît se majorer en arrivant en deuxième position au sein des BGN dans notre centre.

La prescription *larga manu* en médecine de ville de l'AAC est probablement à l'origine du développement de résistances imprévisibles et les bactéries multi-résistantes ne sont plus cantonnées à l'hôpital (65).

L'AAC représentait l'antibiotique le plus prescrit à l'hôpital entre 2008 et 2016 (66) mais avec une consommation qui semble stable sur les 10 dernières années selon l'ANSM (67). Il a été déclaré avec les C3G comme faisant partie des antibiotiques « critiques » par l'ANSM devant le nombre croissant de résistances.

L'AAC comme les C3G ont une excellente tolérance clinique, concernant leur efficacité dans les IIA, à notre connaissance ces deux molécules n'ont jamais été comparées donc il est impossible de préférer un traitement plutôt qu'un autre et cette étude n'a pas été établie en ce sens. Seul le développement de résistances et l'évolution de l'écologie des IIA ont été observées régulièrement et pourraient éventuellement favoriser l'un des deux schémas proposés. Mais là aussi, les conclusions des études demeurent floues.

En effet, les entérobactéries sont les plus touchées par les résistances dans les IIA communautaires (55) et en particulier contre l'amoxicilline et l'AAC. Le mécanisme de résistance le plus fréquent est la production de pénicillinases au dépend des entérobactéries du groupe 1 et 2 qui deviennent résistantes aux inhibiteurs des  $\beta$ -lactamines (68)

Si la diffusion péritonéale de l'AAC n'a pas été évaluée, les C3G ont une bonne diffusion péritonéale aux doses habituelles (69).

La pression de sélection liée aux antibiotiques est sans conteste un facteur de risque majeur de développer des résistances mais les mécanismes et les molécules causales pour une résistance donnée ne sont que des hypothèses (70). Si nous regardons la littérature, il est impossible de conclure notamment pour l'ACC et *Escherichia coli* qui pourrait certes engendrer des résistances à l'AAC mais avoir d'autres effets bénéfiques par ailleurs.

Cusini et al. en 2018 ont documenté dans une étude rétrospective monocentrique parmi 18 services une association positive entre l'utilisation d'AAC qui était le plus utilisé dans cet hôpital et le développement de résistances chez *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* à l'AAC (OR = 1.07 [1.02-1.12],  $p = 0.004$  et OR = 1.07 [1.01-1.14],  $p = 0.025$ , respectivement), ce lien n'était pas mis en évidence pour les C3G. Mais il faut noter que les C3G étaient peu utilisées dans ce centre (71).

Gbaguidi-Haore, dans un étude française multicentrique rétrospective rapportait une association positive entre l'utilisation de ceftriaxone et l'incidence du taux de *Escherichia coli* résistants aux C3G (IRR = 1.269,  $p < 0.001$ ) (72).

En revanche, Marquet retrouvait que l'utilisation d'AAC était un facteur protecteur contre le développement de résistances aux C3G pour *Klebsiella pneumoniae* mais ce lien n'était pas constaté pour *Escherichia coli*. Le mécanisme proposé serait la persistance de l'activité de l'inhibiteur contre les  $\beta$ -lactamases notamment sur les BLSE contrairement aux C3G (73).

D'autres travaux rapportaient un lien de protection entre AAC et le développement de *Klebsiella pneumoniae* BLSE ( $\beta$ -lactamases à spectre étendu) (74).

En revanche, d'autres études ne retrouvent pas de lien entre l'utilisation de l'AAC et le développement ou non de BLSE (75).

Dans les recommandations d'experts françaises, l'aminoside a été proposé dans le but d'élargir le spectre et a pour avantage d'avoir une activité anti-pyocyanique.

Faut-il positionné l'aminoside en première intention en association à l'AAC plutôt que le schéma C3G et métronidazole compte tenu de nos résultats et dans l'intérêt de couvrir le *Pseudomonas aeruginosa* ?

Notre étude a certes mis en évidence une prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* plus importante que la plupart des autres études néanmoins il conserve un caractère multi-sensible et sa pathogénicité se discute dans les IIA communautaires non sévères.

Les aminosides sont des antibiotiques dits "concentration dépendants" possédant une forte bactéricidie et un large spectre d'activité en incluant les BGN et les CGP, ils permettraient une majoration de 15 à 20% de l'activité de la thérapie en association par rapport à une  $\beta$ -lactamine seule (76). Ils possèdent une synergie *in vitro* avec les  $\beta$ -lactamines observée sur les BGN et CGP (77) et ils ont un effet post antibiotique marqué sur les BGN.

Ils se fixent de manière irréversible sur la sous-unité 30S du ribosome et inhibent la synthèse protéique. Le mécanisme de résistance qui les touche le plus fréquemment est l'inactivation enzymatique. Cependant, dans les IIA communautaires, les aminosides font l'objet de peu de résistances (57).

Ils ont deux principaux effets indésirables que sont les toxicités cochléo-vestibulaire et rénale, réversibles le plus souvent. Raisons pour lesquelles une mise au point a été émise par l'ANSM pour convenir d'une durée maximale de 5 jours de traitement en dose unique quotidienne afin de limiter les effets secondaires (78).

Les aminosides représentaient la molécule de choix dans le début de l'antibiothérapie des IIA en se reposant sur les modèles murins de Onderdonk et al dans les années 1980 et devant le manque de  $\beta$ -lactamines à large spectre.

Leur fonctionnement est optimal à pH alcalin et ils nécessitent de l'énergie issue de métabolites du stress oxydatif pour traverser la membrane cytoplasmique, expliquant leur absence d'activité sur les anaérobies. Sur le plan pharmacocinétique, les aminosides ont une bonne diffusion péritonéale (79) mais leurs effets sont probablement diminués par l'hypoxie tissulaire et l'acidose au sein de l'IIA. Concernant leurs utilisations dans les IIA en dehors de leur spectre d'activité large permettant de rattraper d'éventuelles résistances à l'AAC, le bénéfice sur la mortalité demeure controversé dans les IIA contrairement à ce qui a été montré dans les bactériémies (80). En effet, dans 35 centres Français au sein d'un essai randomisé en aveugle Dupont et al. ne montraient pas d'amélioration de la mortalité avec l'ajout d'un aminoside à une antibiothérapie par pipéracilline/tazobactam parmi 240 patients (OR = 0.87

[0.6-1.27]). Au sein des patients, il y avait une majorité de communautaires, un faible taux de *Pseudomonas*, les doses d'amikacine étaient en moyenne de 13,2mg/kg/j et les patients en choc septique étaient exclus. En revanche, il n'y avait pas de différences en termes d'effets secondaires entre les deux groupes (52% vs. 57%,  $p = 0.48$ ) (81).

Edelsberg et ses collaborateurs ont démontré que, dans des IIA communautaires et associées aux soins, la couverture du *Pseudomonas aeruginosa* n'augmentait pas les taux de réussite clinique, ce qui interroge sur la virulence limitée de ce pathogène dans des IIA non graves (82). De plus chez l'enfant où l'incidence du *Pseudomonas* peut atteindre 20%, il est recommandé de ne pas le prendre en compte dans le traitement en l'absence de facteurs de gravité (choc septique, comorbidités) (18).

Wong et al. ont montré dans une revue de la Cochrane que parmi des études qui comparaient deux schémas antibiotiques différents dans des péritonites secondaires de toutes origines qu'il n'y avait pas de différences sur la mortalité ou le succès clinique à court ou long termes, ne permettant donc pas de privilégier un schéma plus qu'un autre (83). Ces résultats devant l'hétérogénéité des schémas comparés et des patients comme le plus souvent dans les méta analyses sont difficiles à interpréter.

Compte tenu du nombre croissant de résistances, il persiste une interrogation concernant la stratégie thérapeutique en dehors du choix de la molécule dans la littérature. En effet, certains auteurs dans les IIA communautaires non graves, se posent la question entre la mise en place d'un traitement probabiliste d'emblée en association à une chirurgie évaluée efficace ou une antibiothérapie dans un second temps après réception des résultats microbiologiques. Là aussi la littérature ne permet pas pour le moment de répondre à cette question.

Baré et al. dans une cohorte rétrospective multicentrique en Espagne n'ont pas montré d'association entre une antibiothérapie empirique inadaptée et une augmentation de la mortalité chez des IIA communautaires peu graves. Parmi les 376 patients, 13,6% avaient un traitement inadapté (84).

Dans une étude rétrospective monocentrique française incluant 120 patients, Sotto et al. ne montraient pas de différence de mortalité entre ceux bénéficiant d'une modification de

l'antibiothérapie initiale après obtention des résultats bactériologiques en comparaison avec ceux dont l'antibiothérapie n'était pas modifiée dans des IIA (85).

Cain et al. ont montré que dans des bactériémies à BGN avec une antibiothérapie probabiliste inadaptée, il n'y avait pas de différence de mortalité dans les cas les moins graves contrairement aux patients les plus graves. Cette étude portait sur des bactériémies principalement secondaires à *Escherichia coli* d'origines urinaire et digestive (86).

Ces études confirment le fait que le traitement de la source ici la chirurgie est prépondérante dans ce profil d'IIA. D'après ces résultats, il ne faut probablement pas prélever dans le but de modifier l'antibiothérapie mais plutôt pour suivre l'émergence de résistances dans la communauté.

Concernant le cas particulier des appendicites qui sont nombreuses dans notre population, elles ont probablement influé dans le fait que les résultats et notamment la mortalité et la gravité des patients soient moindres dans notre étude même en cas de résistances compte tenu de leur meilleur pronostic.

La WSES en 2017 a recommandé pour les appendicites non compliquées une préférence pour un traitement chirurgical sans antibiothérapie associée devant une étude qui montrait qu'une prise en charge chirurgicale faisait mieux que les antibiotiques seuls (98.3% vs. 75.9%,  $p < 0,0001$ ) (87), remettant en cause le traitement médical seul de ce type d'infection. De plus, pour les appendicites compliquées ils recommandent un traitement anti-infectieux de 24h si le geste chirurgical est évalué efficace (56).

Devant des durées d'antibiothérapie de plus en plus raccourcies notamment pour les appendicites, les perforations gastriques de moins de 24h ou les IIA dites "localisées" en l'absence de signes de gravité et dans le but d'épargner l'exposition de la population aux antibiotiques, la difficulté réside dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste en mettant en avant que si les patients ne décèdent pas plus avec un traitement inadapté, une interrogation se pose quant à sa nécessité si le geste chirurgical est estimé complet et satisfaisant. Aucune étude à notre connaissance n'a évalué une attitude attentiste et secondairement adaptée à l'antibiogramme.

En revanche, la réduction de la durée de l'antibiothérapie est une mesure fondamentale, les études s'accordent de plus en plus à témoigner qu'une antibiothérapie de durée prolongée ne fait pas mieux. En effet, Sawyer et al. comparaient une durée de 4 jours contre 8 à 10 jours

dans des IIA principalement sous mésocoliques et ne retrouvaient pas de différences de mortalité ni de récidives infectieuses entre les deux groupes pour des patients ayant bénéficié d'une stratégie de contrôle chirurgical en association estimée efficace (22.3% vs. 21.8%,  $p = 0.92$ ) (88). Il faut souligner que le nombre d'immunodéprimés dans leur cohorte était faible, le protocole antibiotique inconnu et ces résultats ne pouvaient pas être appliqués aux patients les plus graves.

## 5. Limites de l'étude

Bien évidemment, cette étude comporte plusieurs limites que nous devons considérer. Notamment sur le plan méthodologique il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique menée dans une population très sélectionnées.

Il faut rappeler qu'au cours de l'étude les critères de sensibilités sur l'antibiogramme selon les recommandations du CA-SFM ont été modifiés entre 2017 et 2018. En effet, les diamètres d'inhibition sont passés de 21 à 19mm pour déterminer de la sensibilité à l'AAC sur les milieux gélosés, entraînant une interrogation quant aux patients rendus résistants avant 2017 et qui pourraient *in fine* être potentiellement sensibles biaisant ainsi nos résultats. (CASFM 2018)

Le caractère rétrospectif implique que les complications et la mortalité à long terme ne sont pas évaluées.

Ce sont des patients extrêmement sélectionnés et exclusivement communautaires avec peu de comorbidités et peu graves pour lesquels l'enjeu thérapeutique de l'antibiothérapie paraît moins relevant.

L'importance du *Pseudomonas* interroge quant à un probable biais de sélection faisant suspecter des patients associés aux soins non étiquetés comme tels initialement.

Nous n'avons également pas pu rechercher si les patients revenaient d'une zone d'endémie.

Nous ne possédons pas de protocole antibiotique dans le service à l'origine d'une multiplication des schémas antibiotiques dans le traitement probabiliste des patients et entraînant dans 47.2% des cas une monothérapie en probabiliste, ce qui ne correspond pas aux recommandations d'experts.

Le concept d'antibiothérapie inadapté est à critiquer puisqu'il concerne l'ensemble des germes retrouvé notamment la couverture de certaines bactéries non recommandée en première intention, tels que les entérocoques pour lesquels les C3G par exemple n'ont aucune activité.

Les particularités microbiologiques à l'échelle de notre établissement n'est probablement pas pertinent pour les autres centres.

L'analyse des résistances des CGP et anaérobies n'est pas renseignée même si la littérature a montré que dans ce profil d'IIA, ils n'étaient que rarement associés à des résistances. Au sein des 2 groupes de patients, l'antibiothérapie probabiliste est majoritairement de l'AAC mais pas seulement pouvant entraîner un biais concernant les résultats cliniques tels que la mortalité et les complications.

Une analyse en sous-groupe des résistances en fonction de l'étiologie et notamment dans le cas de l'appendicite aurait pu être intéressante afin d'évaluer s'il existait une conséquence à une antibiothérapie probabiliste inadaptée concernant les résultats cliniques des patients.

Une inconnue persiste à savoir : le geste chirurgical qui n'est quasiment jamais évaluée dans les études sur l'efficacité de l'antibiothérapie pour deux raisons principales : sa réalisation est indépendante de notre volonté et quant à juger de son efficacité, ce concept demeure très subjectif et opérateur dépendant.

Nous ignorons quels sont les mécanismes de résistances responsables, et concernant l'AAC, nous ne savons pas dans quelle mesure il a été associé à une autre antibiothérapie permettant peut-être de couvrir les résistances contre celui-ci.

Cette étude est l'une des premières s'intéressant à l'écologies locales des IIA communautaires à notre connaissance au CHU de Bordeaux.

En conclusion, l'AAC en probabiliste en monothérapie ne paraît pas adaptée dans la prise en charge des IIA chirurgicales communautaires au sein de notre centre. Néanmoins, la résistance à l'ACC n'est pas en faveur d'une majoration des risques de complications pour les patients.

## IV. Références

1. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* déc 2018;5(12):ofy313.
2. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*: *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344-53.
3. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2323.
4. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care.* 24 juin 2009;13(3):R99.
5. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. Clinical and Therapeutic Features of Nonpostoperative Nosocomial Intra-abdominal Infections. *Ann Surg.* mars 2004;239(3):409-16.
6. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch K-W, et al. Prognostic Factors in Critically Ill Patients Suffering from Secondary Peritonitis: A Retrospective, Observational, Survival Time Analysis. *World J Surg.* janv 2009;33(1):34-43.
7. Saze Z, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Anazawa T, Tomotaki A, et al. Risk Models of Operative Morbidities in 16,930 Critically Ill Surgical Patients Based on a Japanese Nationwide Database. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 31 juill 2015 [cité 3 janv 2020];94(30). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554124/>
8. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, Smith RL, et al. Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by “High Risk”? *Surg Infect.* févr 2009;10(1):29-39.
9. Menichetti F, Sganga G. Definition and classification of intra-abdominal infections. *J Chemother Florence Italy.* juill 2009;21 Suppl 1:3-4.
10. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 17 févr 2009;63(4):785-94.
11. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* déc 2015;10(1):61.

12. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of Secondary Peritonitis: *Ann Surg.* juill 1996;224(1):10-8.
13. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PHJ. The Epidemiology of Intra-Abdominal Flora in Critically Ill Patients with Secondary and Tertiary Abdominal Sepsis. *Infection.* déc 2009;37(6):522-7.
14. Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R, Carmeli Y, Hawkey P. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal Gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2011;30(2):173-9.
15. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O, for the Top Study Team. Epidemiology, Management, and Prognosis of Secondary Non-Postoperative Peritonitis: A French Prospective Observational Multicenter Study. *Surg Infect.* avr 2009;10(2):119-27.
16. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* déc 2014;9(1):37.
17. the Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group on behalf of the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine, Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: “AbSeS”, a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med.* déc 2019;45(12):1703-17.
18. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. *Anesth Réanimation.* févr 2015;1(1):75-99.
19. Nagy E, Urbán E, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe: 20 years of experience. *Clin Microbiol Infect.* 1 mars 2011;17(3):371-9.
20. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL. Experimental Intra-Abdominal Abscesses in Rats: Development of an Experimental Model. *Infect Immun.* déc 1974;10(6):1250-5.
21. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach SL. Microbial Synergy in Experimental Intra-Abdominal Abscess. *INFECT IMMUN.* 1976;13:5.
22. Montravers P, Andreumont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the Potential Role of *Enterococcus faecalis* in the Pathophysiology of Experimental Peritonitis. *J Infect Dis.* 1 avr 1994;169(4):821-30.
23. Willey SH, Hindes RG, Eliopoulos GM, Moellering RC. Effects of clindamycin and gentamicin and other antimicrobial combinations against enterococci in an experimental model of intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet.* sept 1989;169(3):199-202.

24. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis*. 15 oct 2003;37(8):997-1005.
25. Seguin P, Brianchon C, Launey Y, Laviolle B, Nessler N, Donnio P-Y, et al. Are enterococci playing a role in postoperative peritonitis in critically ill patients? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2012;31(7):1479-85.
26. Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 1994;38(3):409-14.
27. Freter R, Brickner H, Fekete J, Vickerman MM, Carey KE. Survival and implantation of *Escherichia coli* in the intestinal tract. *Infect Immun*. févr 1983;39(2):686-703.
28. Salyers A, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol*. sept 2004;12(9):412-6.
29. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) | *World Journal of Emergency Surgery* | Full Text [Internet]. [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0089-y>
30. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of Antibiotic Therapy on the Density of Vancomycin-Resistant Enterococci in the Stool of Colonized Patients [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012283432604>. 2009 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200012283432604?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200012283432604?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
31. Duval-Iflah Y, Raibaud P, Tancrede C, Rousseau M. R-plasmic transfer from *Serratia liquefaciens* to *Escherichia coli* in vitro and in vivo in the digestive tract of gnotobiotic mice associated with human fecal flora. *Infect Immun*. juin 1980;28(3):981-90.
32. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J*. mars 2016;10(3):707-20.
33. Rao GG. Risk Factors for the Spread of Antibiotic-Resistant Bacteria: Drugs. 1998;55(3):323-30.
34. Seiler CA, Brügger L, Forssmann U, Baer HU, Büchler MW. Conservative surgical treatment of diffuse peritonitis. *Surgery*. févr 2000;127(2):178-84.
35. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. déc 2017;12(1):29.

36. Bartels H, Barthlen W, Siewert JR. [The therapeutic results of programmed relaparotomy in diffuse peritonitis]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. mars 1992;63(3):174-80.
37. Theunissen C, Cherifi S, Karmali R. Management and outcome of high-risk peritonitis: a retrospective survey 2005–2009. *Int J Infect Dis*. nov 2011;15(11):e769-73.
38. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillamat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock\*: *Crit Care Med*. janv 2017;45(1):11-9.
39. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
40. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2 mai 2014;18(3):R87.
41. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of Antibiotic-Resistant Bacteria in Cases of Peritonitis After Intraabdominal Surgery Affects the Efficacy of Empirical Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 1 sept 1996;23(3):486-94.
42. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie TJ, Gorbach SL. Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal sepsis. *J Infect Dis*. sept 1975;132(3):282-6.
43. Dortch MJ, Fleming SB, Kauffmann RM, Dossett LA, Talbot TR, May AK. Infection Reduction Strategies Including Antibiotic Stewardship Protocols in Surgical and Trauma Intensive Care Units Are Associated with Reduced Resistant Gram-Negative Healthcare-Associated Infections. *Surg Infect*. févr 2011;12(1):15-25.
44. Guilbart M, Zogheib E, Ntoub A, Rebibo L, Régimbeau JM, Mahjoub Y, et al. Compliance with an empirical antimicrobial protocol improves the outcome of complicated intra-abdominal infections: a prospective observational study. *BJA Br J Anaesth*. juill 2016;117(1):66-72.
45. Cattan P, Yin D, Sarfati E, Lyu R, Zelicourt M de, Fagnani F. Cost of Care for Inpatients with Community-Acquired Intra-Abdominal Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 nov 2002;21(11):787-93.
46. Martinez JL, Baquero F. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2000;44(7):1771-7.
47. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juin 1997;54(12):1420-33.

48. Seguin P, Laviolle B, Chanavaz C, Donnio P-Y, Gautier-Lerestif A-L, Campion J-P, et al. Factors associated with multidrug-resistant bacteria in secondary peritonitis: impact on antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 1 oct 2006;12(10):980-5.
49. Livermore DM, Mushtaq S, Barker K, Hope R, Warner M, Woodford N. Characterization of  $\beta$ -lactamase and porin mutants of Enterobacteriaceae selected with ceftaroline + avibactam (NXL104). *J Antimicrob Chemother.* juin 2012;67(6):1354-8.
50. Ruppé É, Woerther P-L, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* [Internet]. 12 août 2015 [cité 29 févr 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531117/>
51. Filippini M, Ortiz LGG, Masiero G. Assessing the impact of national antibiotic campaigns in Europe. *Eur J Health Econ.* 1 août 2013;14(4):587-99.
52. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, et al. Antibiotic Resistance Is Prevalent in an Isolated Cave Microbiome. *PLoS ONE* [Internet]. 11 avr 2012 [cité 23 janv 2020];7(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324550/>
53. Cardoso T, Almeida M, Friedman ND, Aragão I, Costa-Pereira A, Sarmiento AE, et al. Classification of healthcare-associated infection: a systematic review 10 years after the first proposal. *BMC Med.* 6 mars 2014;12:40.
54. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, Marshall JC, Vanhems P, Barrera Groba C, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis* [Internet]. 29 juill 2014 [cité 8 mars 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122779/>
55. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med.* août 2016;42(8):1234-47.
56. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect.* janv 2017;18(1):1-76.
57. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *J Chemother.* avr 2015;27(2):67-73.
58. Mascot Study Group, Chandra A, Dhar P, Dharap S, Goel A, Gupta R, et al. Cefoperazone-Sulbactam for Treatment of Intra-Abdominal Infections: Results from a Randomized, Parallel Group Study in India. *Surg Infect.* juin 2008;9(3):367-76.
59. Bailey JA, Virgo KS, DiPiro JT, Nathens AB, Sawyer RG, Mazuski JE. Aminoglycosides for Intra-Abdominal Infection: Equal to the Challenge? *Surg Infect.* déc 2002;3(4):315-35.

60. Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, Peppas G. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs.  $\beta$ -lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(5):537-56.
61. Laëtitia C. Haute Autorité de santé. ( 08 mars 2020). Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte: place des carbapénèmes et de leurs alternatives, [internet]. 2019;25.
62. Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. *Réanimation.* sept 2009;18:S199-208.
63. Société Française d'Anesthésie et Réanimation. ( cité 8 mars 2020). Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. 2018. [internet];34(5):513.
64. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. :110.
65. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* mars 2008;8(3):159-66.
66. Fusier I, Parent de Curzon O, Touratier S, Escaut L, Lafaurie M, Fournier S, et al. Amoxicillin-clavulanic acid prescriptions at the Greater Paris University Hospitals (AP-HP). *Médecine Mal Infect.* févr 2017;47(1):42-9.
67. L'ANSM publie un rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>
68. Sirot D, Recule C, Chaibi EB, Bret L, Croize J, Chanal-Claris C, et al. A complex mutant of TEM-1 beta-lactamase with mutations encountered in both IRT-4 and extended-spectrum TEM-15, produced by an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 1997;41(6):1322-5.
69. Seguin P, Verdier MC, Chanavaz C, Engrand C, Laviolle B, Donnio P-Y, et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2009;63(3):564-7.
70. Willemsen I, Bogaers-Hofman D, Winters M, Kluytmans J. Correlation between antibiotic use and resistance in a hospital: Temporary and ward-specific observations. *Infection.* oct 2009;37(5):432-7.
71. Cusini A, Herren D, Bütikofer L, Plüss-Suard C, Kronenberg A, Marschall J. Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective observational study. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 28 juill 2018 [cité 26 févr 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064170/>

72. Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Hériteau F, Péfau M, Hocquet D, Rogues A-M, et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2013;68(2):461-70.
73. Marquet A, Vibet M-A, Caillon J, Javaudin F, Chapelet G, Montassier E, et al. Is There an Association Between Use of Amoxicillin-Clavulanate and Resistance to Third-Generation Cephalosporins in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* at the Hospital Level? *Microb Drug Resist.* sept 2018;24(7):987-94.
74. Piroth L, Aube H, Doise J-M, Vincent-Martin M. Spread of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Are  $\beta$ -Lactamase Inhibitors of Therapeutic Value? :5.
75. Lee DS, Choe H-S, Lee SJ, Bae WJ, Cho HJ, Yoon BI, et al. Antimicrobial Susceptibility Pattern and Epidemiology of Female Urinary Tract Infections in South Korea, 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2013;57(11):5384-93.
76. Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, Capitano B, Linden PK, Shutt K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the Intensive Care Unit: can the adequacy of empirical  $\beta$ -lactam antibiotic therapy be improved? *Int J Antimicrob Agents.* nov 2007;30(5):458-62.
77. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R165.
78. Agence Nationale de la Sécurité di Médicament. (cité 8 mars 2020). Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. <http://www.ansm.santé.fr>:10.
79. MacGregor RR. Comparative Penetration of Amikacin, Gentamicin, and Penicillin G into Exudate Fluid in Experimental Sterile Peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 1977;11(1):110-3.
80. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* sept 2010;38(9):1773-85.
81. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2000;44(8):2028-33.
82. Edelsberg J, Berger A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect.* juin 2008;9(3):335-47.
83. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Colorectal Cancer*

Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 20 avr 2005 [cité 23 févr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004539.pub2>

84. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care*. avr 2006;22(2):242-8.
85. Sotto A. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2002;50(4):569-76.
86. Cain SE, Kohn J, Bookstaver PB, Albrecht H, Al-Hasan MN. Stratification of the Impact of Inappropriate Empirical Antimicrobial Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections by Predicted Prognosis. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2015;59(1):245-50.
87. Podda M, Cillara N, Di Saverio S, Lai A, Feroci F, Luridiana G, et al. Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. oct 2017;15(5):303-14.
88. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 21 2015;372(21):1996-2005.

## V. Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

**Introduction :** Les infections intra abdominales (IIA) compliquées représentent un large spectre de pathologies dont le traitement associe une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie probabiliste. Comme toutes les infections, les bactéries responsables font l'objet de résistances, et en particulier le groupe dominant que sont les entérobactéries. Par conséquent, l'évolution de l'épidémiologie des bactéries nécessite une surveillance active par le biais d'un profilage microbiologique et l'évaluation des sensibilités.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer l'incidence des résistances au traitement par amoxicilline/acide clavulanique (AAC) en probabiliste en monothérapie parmi les IIA communautaires prises en charge au sein de notre établissement.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, sur une période de 5 ans au CHU de Bordeaux qui incluait tous les patients admis pour une IIA compliquées communautaires et bénéficiant d'une antibiothérapie probabiliste et de prélèvements per opératoires. Le critère de jugement principal était la sensibilité des entérobactéries à l'AAC en probabiliste dans les IIA communautaires chirurgicales.

**Résultats :** Cent quarante quatre patients ont été inclus au cours de l'étude dont 67 sont considérés comme résistants à l'AAC, 346 micro-organismes ont été isolés. Les bactéries Gram négatif représentaient les germes les plus fréquemment isolés (n=195) avec dans l'ordre, *Escherichia coli* (n=122) puis *Pseudomonas aeruginosa* (n=22). Ensuite, nous retrouvons les cocci Gram positif (n=95), dominaient par les streptocoques (n=71) puis les anaérobies (n=46). L'antibiothérapie probabiliste était adaptée chez 86 patients (59,7%). Parmi les entérobactéries, 67,3% étaient sensibles à l'AAC et *Escherichia coli* avait une sensibilité évaluée à 70,2%.

**Conclusion :** L'AAC ne semble pas adapté dans la prise en charge en probabiliste des IIA chirurgicales communautaires.

---

#### TITRE ET RESUME EN ANGLAIS

**Title :** Amoxicillin-clavulanic acid is appropriate in the empirical treatment of community-acquired intra-abdominal infections?

**Background:** Complicated intra-abdominal infections (IAI) represent a wide spectrum of pathologies whose treatment combines surgical management and probabilistic antibiotic therapy. As with all infections, the bacteria responsible are subject to resistance, particularly enterobacteria. Therefore, the changing epidemiology of the microorganisms in IAI requires active surveillance through microbiological profiling and susceptibility testing.

The main objective of this work was to determine the ecology of community-acquired IAI in order to assess the susceptibility of these infections to probabilistic antibiotic therapy with amoxicillin-clavulanic acid (ACA). The secondary outcomes was to assess the incidence of *Enterobacteriaceae* resistant to ACA, the proportion of appropriate empirical treatment and risk factors for resistance to ACA.

**Methods:** This was a retrospective, monocentric, 5-year study in Bordeaux University Hospital that included all patients admitted for community complicated IAI and receiving empirical antibiotic therapy and intraoperative specimens. The primary endpoint was the susceptibility of enterobacteria to probabilistic ACA in surgical community IAI.

**Results:** One hundred and forty-four patients were included in the study, 67 of whom are considered resistant to ACA, 346 pathogens were identified. Gram-negative bacteria represented the most frequently isolated germs (n=195) with, in order, *Escherichia coli* (n=122) then *Pseudomonas aeruginosa* (n=22). Then we found Gram-positive cocci (n=95) dominated by *streptococci* (n=71) then anaerobes (n=46). Probabilistic antibiotic therapy was appropriate in 86 patients (59.7%). Among enterobacteria, 67.3% were susceptible to ACA and *Escherichia coli* had a sensitivity estimated at 70.2%.

**Conclusion:** ACA does not seem to be adapted in the empirical management of community surgical IAI.

---

#### DISCIPLINE : Anesthésie-réanimation

#### MOTS CLES :

Infection intra abdominale

Enterobactéries

Communautaire

Amoxicilline-acide clavulanique

Résistances bactériennes

INTITULE DE L'ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE :

Service d'anesthésie réanimation Pellegrin

Groupe hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux