

2017-2018

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANESTHÉSIE-REANIMATION

**Une nouvelle méthode microbiologique
(géloses avec disques d'antibiotiques)
permettrait-elle une adaptation plus précoce
de l'antibiothérapie dans les péritonites?**

Etude PERITO

DENOU Florian

Né le 19 Mai 1988 à Angers (49)

Sous la direction de M. LASOCKI Sigismond

Membres du jury

Mr le Professeur EVEILLARD Matthieu | Président

Mr le Professeur LASOCKI Sigismond | Directeur

Mr le Maître de conférence universitaire RINEAU Emmanuel | Membre

Mr le Maître de conférence universitaire VENARA Aurélien | Membre

Soutenue publiquement le :
19 Octobre 2018



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Florian Denou
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **19/10/2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine :

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

A **Mr le Professeur Lasocki**, merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail, votre investissement dans l'enseignement est une chance pour nous.

A **Mr le Professeur Eveillard**, merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail et de présider ce jury, j'ai pu découvrir à travers votre service l'envers du décor !

Au **Dr Rineau**, merci d'avoir accepté de juger ce travail, c'est toujours un plaisir de travailler à tes côtés, ta bonne humeur et ton envie d'enseigner égayaient le bloc opératoire, surtout quand tu confonds l'interne d'orthopédie avec l'externe d'anesthésie....

Au **Dr Venara**, merci d'avoir accepté de juger ce travail, je n'oublierais pas les heures passées sur des chantiers au BU, mais ça, toujours dans la bonne humeur !

A **Viviane**, merci pour le temps précieux que tu m'as accordé, tes conseils m'ont été d'une grande aide !

A **Elodie**, merci de partager ma vie et de supporter ma désorganisation perpétuelle... tu nous as offert la plus belle des petites filles et tu t'en sors à merveille dans ton nouveau rôle! je t'aime...

A **Marianne**, tu ne le sais pas encore mais tu rends notre vie plus belle de jour en jour !

A **Maman**, merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les moments difficiles comme dans les meilleurs, tu es un exemple pour notre famille...

A **Steph et Nath** (ordre chronologique pour ne pas faire de jalouse !) Vous êtes les grandes sœurs que tout petit frère rêve d'avoir ! A mes beaux sans qui la famille ne se serait pas si joliment agrandi ! A Théo, Méline Anna et Katell, finalement vous verrez ce n'est pas si long que ça les études...

A ma chère **tante Béa** pour ses bons mots et sa maîtrise imagée de la langue française !

A **Gilbert et Geneviève**, pour m'avoir fait découvrir les plaisirs de la pâtisserie dès le plus jeune âge et pour ses vacances qui ont marqué mon enfance...

A la **belle famille périgourdine** qui a su m'accueillir à bras ouverts !

Aux copains de toujours !

Adrien, Dadou, Dédé, Didich, Gh, Gros Djé, Kewa, Mini, Minus, Nico, Ptitom et Toto! Vous me ferez toujours marrer les vieilles taupes ! Sans oublier les drôles de filles **Agathe Cindy, Cosette, Julie, Justine, Laure, Margaux et Mira** gardez votre grain de folie ! Vous représentez pour moi le socle de l'amitié... Je fais court pour vous car j'en aurais trop long à dire sur chacun !

Aux copains de fac et de galères !

Pample et Jack pour toutes ces aventures parcourues ensemble, Copain comme cochon restera notre devise ! à **Karolina** ta merveilleuse femme et Isaac le champion!

Ma petite **Anna**, sans qui la P1 n'aurait pas été si drôle, il est loin le temps du lycée ! je suis si heureux que tu sois mariée à mon plus vieil ami **Mathieu** ! Merci de nous accueillir à chaque fois si chaleureusement dans vos montagnes!

Eva et Clem, un jour on l'attrapera ensemble ce fameux homard... Merci de m'avoir offert le plaisir d'être votre témoin !

Flo et Golois, les sarthois qui ont enfin fini par accepter que même sans les 24, Angers c'est vachement mieux !

REMERCIEMENTS

Marie et Nico, promis on viendra vous voir à Brest pour l'heureux événement !

Claire et Greg, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre projet !

A la Team du 38 et ses soirées mémorables, **Aline Elise et Marie**, vous étiez des colocos au top ! La D4 avec vous c'était vraiment plus simple ! A **Jb et Max** les rois du palais et de la coinche !

Lina et Kevin, on va faire comme si vous étiez ensemble parce que après tout vous êtes inséparables ! Restez comme vous êtes !

Marine et Jean-Ba, déjà grand chirurgien par la taille et l'esprit !

Audrey pour toute ses années d'externat partagées, si je ne voulais pas travailler je savais qui appeler et ça à plutôt bien fonctionné !

Claire même si tu as choisi de nous quitter dès la P1 pour une spécialité obscure !

Damdam parce qu'on ne se lassera jamais de tes damiennes !

A la meilleure promo : **Antoine et Antoine, Emmanuelle, Mathieu, Max, Maëlys, Pierre et Pierre** et tout les co-internes du DAR Club ! ne me sortez pas trop vite du groupe...

Aux copains du Bailleul, je n'y étais pas mais c'est tout comme !

A la team pistache Antillaise : **Benoit et Audrey, Audrey et Nico, Mathieu et Aurélia, Laura, Julie, Alizée et Charlotte**, vous avez rendu notre semestre sous le soleil inoubliable !

A **Papa**... Tout cela c'est pour toi...

Liste des abréviations

[illegible]

PLAN

RESUME	1
INTRODUCTION	2
1. Contexte : Les péritonites.....	2
1.1. Définitions :	2
1.2. Epidémiologie et mortalité :.....	2
1.3. Microbiologie :	2
1.4. Traitement :	3
1.4.1. Chirurgie :	3
1.4.2. Antibiothérapie :	3
2. Projet PERITO	5
METHODES.....	7
3. Schéma de l'étude	7
3.1. Sélection des patients :	7
3.1.1. Critères d'inclusions :	7
3.1.2. Critères de non inclusion :	7
3.2. Données recueillies :	8
3.3. Analyse microbiologique :	8
3.3.1. Méthode microbiologique standard :	9
3.3.2. Méthode Gdisq :	9
3.4. Analyses statistiques :	11
RESULTATS	12
Tableau I Description de la population	12
Tableau II : Caractéristiques chirurgicales	13
Tableau III : Variables hémodynamiques et données biologiques préopératoires.....	13
Tableau IV : Résultats Bactériologiques et modifications thérapeutiques.....	15
Tableau V: Antibiotiques prescrits en post-opératoire pour chaque patient et leur cause d'arrêt ou modification thérapeutique.	15
DISCUSSION ET CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	20
LISTE DES FIGURES	24
LISTE DES TABLEAUX	25
TABLE DES MATIERES	26
ANNEXES	I

RESUME

Introduction : Les péritonites sont des urgences fréquentes responsables d'une morbi-mortalité importante. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste devient actuellement compliqué, du fait de la progression rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques et du mauvais pronostic associé au retard à l'antibiothérapie efficace. Le délai d'obtention d'antibiogrammes par les méthodes bactériologiques standards est actuellement de 3-4 jours. L'objectif était de comparer le délai d'adaptation théorique de l'antibiothérapie obtenu par une nouvelle méthode basée sur l'ensemencement de géloses avec disques d'antibiotiques (*Gdisq*) par rapport à la méthode standard.

Matériels et méthodes : étude prospective, monocentrique, observationnelle menée au CHU d'Angers de Novembre 2015 à Juin 2016. Les prélèvements péritonéaux pour suspicion d'infection intra-abdominale envoyés au laboratoire de microbiologie étaient analysés selon la méthode standard puis par la méthode *Gdisq*. Les délais théoriques et réels étaient comparés par le test de Mann-Whitney.

Résultats : 30 prélèvements ont été analysés, selon la méthode standard, les prélèvements de 20 patients (66%) sont revenus positifs tandis que la méthode *Gdisq* retrouvait 17 (57%) prélèvements positifs. Parmi ces 17 prélèvements, 8 (26,6%) avaient un profil permettant une adaptation ou une poursuite de l'antibiothérapie à 24h de la même manière que la méthode standard. Le délai moyen d'obtention des résultats aurait alors été significativement plus court avec la méthode *Gdisq* : $24h \pm 0$ vs $70h \pm 27$ ($p=0.0003$) (médiane 1 vs 3 (limites 2-6) jours).

Conclusion : la méthode *Gdisq* pourrait permettre une adaptation plus rapide de l'antibiothérapie dans un nombre restreint de cas, mais elle ne peut permettre de rétrocéder, les faux négatifs étant trop fréquents.

INTRODUCTION

1. Contexte : Les péritonites

1.1. Définitions :

Les péritonites sont définies comme une inflammation aiguë de la séreuse péritonéale.

Selon la classification de Hambourg, les péritonites peuvent être primaires (par exemple péritonite spontanée de l'enfant, infection du liquide d'ascite chez le cirrhotique...), secondaires (perforation d'un viscère intra abdominal, infection aiguë abdominale ou pelvienne, post traumatique par plaie pénétrante) ou tertiaires (évolution péjorative d'une péritonite secondaire)(1). Les sites concernés sont par ordre décroissant l'appendice, le côlon, le tractus biliaire, le duodénum/estomac et l'intestin grêle(2).

1.2. Epidémiologie et mortalité :

Les péritonites sont des urgences fréquentes et sont sources d'une morbi-mortalité importante. En effet, les péritonites sont la deuxième cause de choc septique en réanimation (3). La mortalité varie de 4 à 20% pour les péritonites communautaires (4) et jusqu'à 52% pour les péritonites nosocomiales (4-7).

1.3. Microbiologie :

L'analyse des prélèvements péritonéaux réalisés retrouve souvent une flore polymicrobienne. L'écologie des microorganismes varie en fonction des centres, des comorbidités des patients et des antibiothérapies antérieures. En l'absence d'antibiothérapie dans les 3 mois précédents, on retrouve dans les péritonites communautaires principalement des

entérobactéries ainsi qu'une flore anaérobie : *Escherichia Coli*, *Klebsiella* sp, *Bactéroides* sp, *Clostridium* sp, *Peptostreptococcus* sp et *Streptococcus* sp (8,9).

Dans le cas des péritonites nosocomiales (post-opératoires), la flore est habituellement modifiée par l'antibiothérapie préalable. Selon les séries, on retrouve, par ordre décroissant, une majorité de bacille gram négatif (principalement *Escherichia Coli*), des Cocci gram plus (*Enterococcus* sp majoritairement), mais avec des profils de résistances différents, ainsi que des levures (2,10–13).

1.4. Traitement :

Le traitement des péritonites repose sur l'éradication de la source infectieuse par la chirurgie et sur l'antibiothérapie à large spectre.

1.4.1. Chirurgie :

La chirurgie reste le traitement de référence (9). Elle associe le traitement étiologique, le lavage de la cavité péritonéale et le drainage percutané dans certains cas.

1.4.2. Antibiothérapie :

L'antibiothérapie est la deuxième partie indispensable du traitement des péritonites. Elle est d'abord probabiliste puis adaptée le plus tôt possible selon les résultats microbiologiques (14).

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste devient actuellement compliqué, du fait, d'une part, de la progression rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques (15,16) et, d'autre part, du mauvais pronostic associé au retard à l'antibiothérapie efficace (17,18). Par

exemple, il existe une augmentation de la résistance aux céphalosporines d'E. Coli selon l'INVS (19) et la prévalence des entérobactéries productrices de Beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ne cesse d'augmenter en France (20). Ceci contraint les cliniciens à choisir des antibiothérapies à large spectre dans ces situations.

Cette attitude à bien entendu un « coût » : le risque d'accroître la pression de sélection et donc de favoriser l'émergence de résistances avec la sélection de bactéries multi-résistantes (BMR) voire hautement résistantes (BHR). Selon une méta-analyse récente (21), il existe bien un lien significatif entre la consommation d'antibiotiques et les résistances acquises des bactéries. Dans une étude américaine parue en 2005, DiNubile (22) comparait deux traitements antibiotiques et leurs retentissements sur la résistance bactérienne, chez des patients traités pour des infections intra abdominales : 156 personnes avaient reçu un traitement par pipéracilline-tazobactam et 193 par ceftriaxone-métronidazole. Un écouvillonnage rectal était réalisé avant la mise en route du traitement, un deuxième à l'arrêt de celui-ci et un dernier deux semaines après la fin du traitement. La prévalence de BLSE chez les patients ayant reçu de la ceftriaxone/metronidazole était supérieure à la fin du traitement (de 2,1% à 9,3%)($p < 0,001$). Deux semaines après l'arrêt du traitement, la prévalence des BLSE était de 17,2% ($p < 0,001$) alors que dans le groupe pipéracilline-tazobactam, un seul patient avait une BLSE. En outre, l'augmentation de la durée d'utilisation des antibiothérapies à large spectre favorise l'émergence de BMR (23–25).

Actuellement, il est recommandé de réaliser une culture microbiologique du liquide péritonéal afin d'adapter l'antibiothérapie (RFE). Cependant, la culture des germes puis la réalisation d'antibiogrammes par les méthodes bactériologiques standards ne permet d'obtenir des résultats définitifs que dans un délai de 3-4 jours après la chirurgie (9). Ce délai jusqu'alors

irréductible entraîne, soit un retard dans la simplification de l'antibiothérapie (avec au final une augmentation de la durée de l'antibiothérapie à large spectre et un risque accru de BMR tant au niveau individuel que collectif), soit un retard à l'antibiothérapie adaptée, qui est associé à un plus mauvais pronostic pour le patient.

De nouvelles méthodes d'études microbiologiques pourraient permettre de déterminer le phénotype de résistance plus rapidement, en 24h, et ainsi adapter l'antibiothérapie précocement. Nous avons ainsi montré qu'un ensemencement direct des prélèvements péritonéaux sur des géloses aux antibiotiques permettrait théoriquement de réduire le délai d'obtention des résultats (de 2 jours en médiane) tout en permettant de détecter des bactéries résistantes, non retrouvées sur les prélèvements « standard »(26). Cependant ces géloses ne sont pas réalisables en routine clinique et d'autres « méthodes rapides » d'identification de résistance dans la flore pourraient être proposées. C'est l'objet du projet présenté : le projet « PERITO ».

2. Projet PERITO

La première phase du projet PERITO a consisté à mettre au point et évaluer la performance de cultures directes du liquide péritonéal sur des géloses avec Etest® (GEtest) ou disques imprégnés d'antibiotiques (*Gdisq*) par rapport à la microbiologie standard. Cette étude de faisabilité prospective, monocentrique et observationnelle menée au CHU d'Angers de février 2015 à mars 2016 a consisté, d'une part, à valider ces méthodes en utilisant des souches de références, puis à les tester en comparaison avec les méthodes standards, en utilisant des prélèvements cliniques. Les résultats en terme de validité interne étaient satisfaisant avec cependant un effet seuil sur les GEtest®, les souches à concentration inférieure à 10^4

CFU/ml étant difficilement mises en évidence. La méthode des *Gdisq* s'est révélée plus simple d'utilisation avec une lecture plus aisée et moins de manipulations nécessaires. La lecture des géloses était possible dès 24h. Ces nouvelles méthodes étaient cependant mise en défaut dans 62% des cas, probablement en lien avec des problèmes de réalisation technique (temps de conservation des prélèvements trop long, inclusion large comprenant les suspicions de péritonite...).

Ces résultats malgré tout encourageants, nous ont conduit à réaliser une nouvelle étude, basée sur la méthode des *Gdisq* seule, ayant pour objectif de comparer le délai d'adaptation théorique de l'antibiothérapie par cette méthode par rapport à la méthode standard.

METHODES

3. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle menée au CHU d'Angers de Novembre 2015 à Juin 2016.

Notre travail consistait à comparer les délais d'adaptation théorique des antibiotiques, en se basant sur la méthode des *Gdisq*, par rapport à la méthode standard. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHU d'Angers.

3.1. Sélection des patients :

Nous avons récupéré les prélèvements péritonéaux de patients opérés pour suspicion d'infection intra-abdominale.

3.1.1. Critères d'inclusions :

- Prélèvement péritonéal prélevé dans un contexte de suspicion d'infection intra abdominale envoyé au laboratoire de microbiologie ;
- Patients hospitalisés au CHU d'Angers ;
- Non opposition au recueil de données (après présentation orale de l'étude et remise d'une lettre d'information écrite).

3.1.2. Critères de non inclusion :

- Patient ASA 4-5
- Décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives.

3.2. Données recueillies :

Les données suivantes étaient recueillies:

- le motif d'hospitalisation et les données démographiques (âge, sexe, poids et taille),
- le score de Mac Cabe,
- les principaux antécédents (hypertension artérielle, consommation d'alcool, hospitalisation <1an, antibiothérapie en cours, chirurgie abdominale, corticothérapie et immunodépression),
- le type d'infection,
- le type d'abord chirurgical (coelioscopie ou laparotomie), le type de chirurgie,
- les variables hémodynamiques pré-opératoires (température, fréquence cardiaque, pression artérielle)
- les données biologiques (globules blancs), microbiologiques et antibiogrammes,
- le devenir (séjour en réanimation, durée de séjour, reprise chirurgicale, drainage d'une collection, date de sortie de l'hôpital et mortalité intra-hospitalière),
- les antibiothérapies administrées avec leur date de prescription (pré-opératoire et probabiliste au bloc, les causes d'arrêt des antibiotiques (changement, fin de traitement, adaptation à l'antibiogramme, intolérance médicamenteuse).

3.3. Analyse microbiologique :

Les prélèvements péritonéaux des patients étaient traités selon la procédure habituelle du service de microbiologie (Cf infra), puis, dans un second temps, après conservation à -80°C, ils étaientensemencés sur *Gdisq*. L'ensemble des manipulations (ensemencement, apposition des disques puis lecture à 24h) à été réalisé en même temps pour la totalité des prélèvements durant le mois de juillet 2017.

3.3.1. Méthode microbiologique standard :

Les prélèvements péritonéaux étaient ensemencés sur 4 géloses différentes :

- Gélose au sang, réf. PB5039a, Oxoid
- Gélose UTI, réf P05120A, Oxoid
- Gélose ANC, réf 43071, Biomérieux
- Géloses BLSE, réf. AEB525770, Biomérieux

Les souches d'intérêts étaient ensuite isolées, identifiées par spectrométrie de masse ou sur galeries et leurs CMI ont été interprétées selon l'EUCAST (European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing) 2015 (27).

3.3.2. Méthode Gdisq :

Les disques de papier pour antibiogramme sont imprégnés avec une concentration déterminée d'antibiotique. Ils sont apposés après l'ensemencement des prélèvements péritonéaux sur les géloses. Après un temps d'incubation de 24 heures à 37°C dans une étuve, on recueille les diamètres d'inhibition testés permettant d'estimer la sensibilité du prélèvement aux antibiotiques testés (cf ci-dessous pour la liste des antibiotiques testés et figure 1) :

- disque Amikacine, réf.66148, Biorad
- disque Amoxicilline, réf. 66138, Biorad
- disque Imipénème, réf. 66568, Biorad
- disque Vancomycine, réf. 68928, Biorad
- disque Ceftriaxone, réf. 66188, Biorad
- disque Pipéracilline+Tazobactam, réf. 66498, Biorad
- disque Augmentin ref. 66178, Biorad

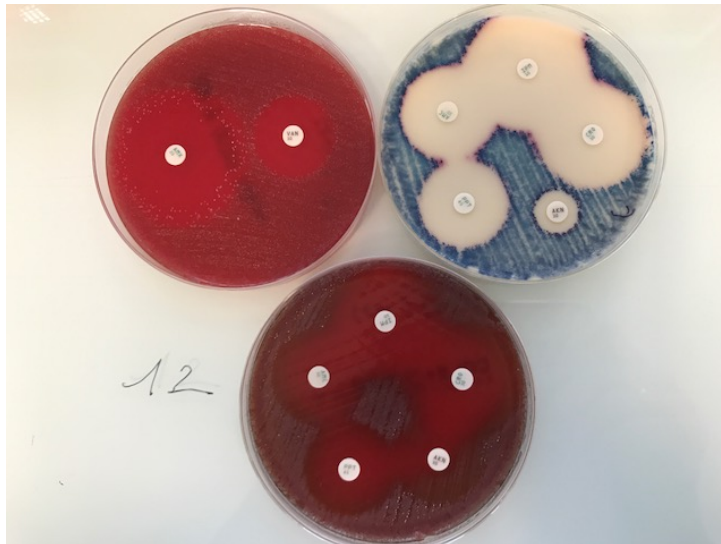


Figure 1 : exemple de Géloses ensemencées avec disques

Les prélèvements péritonéaux étaient ensemencés sur 3 géloses comportant différents disques :

- 1 gélose UTI (réf P05120A, Oxoid) avec les disques AKN, CRO, PPT, IPM et AMC
- 1 gélose au sang COLS (réf. PB5039a, Oxoid) avec les disques AKN, CRO, PPT, IPM et AMC
- 1 gélose ANC (réf 43071, Biomérieux) avec les disques VA et AMX

Les géloses ANC étaient mises à l'étuve en condition anaérobie afin de sélectionner les germes anaérobies strictes et faciliter leur lecture. Les diamètres d'inhibition des différents prélèvements ont été interprétés d'après l'EUCAST (European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing) 2018 (28).

Pour les souches bactériennes identifiées selon la méthode *Gdisq*, il a été retenu comme diamètre de résistance, la plus faible valeur pour l'ensemble des bactéries répertoriées par l'EUCAST. A savoir :

- AMX : <18mm
- AMC : <14mm

- VAN : <12mm
- CRO : <14mm
- IMI : <16mm
- PPT : <17mm
- AKN : <13mm

3.4. Analyses statistiques :

Les données quantitatives sont présentées en moyenne et/ou médiane {Q1-Q3}, et les données qualitatives en n(%).

Le critère de jugement principal était le délai pour définir l'antibiothérapie efficace théorique (défini par le temps mis pour obtenir les résultats des cultures *Gdisq*) comparé au délai réel observé (défini par le délai d'adaptation de l'antibiothérapie par le clinicien selon l'antibiogramme définitif obtenu par méthode standard).

Les délais théoriques et réels étaient comparés par le test de Mann-Whitney. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

S'agissant d'une étude préliminaire de faisabilité sans hypothèse possible, il n'a pas été réalisé de calcul du nombre de sujet nécessaire. Cependant dans notre étude précédente une trentaine de patients était suffisant(26).

RESULTATS

Les prélèvements de 30 patients ont été inclus, l'âge médian est de 64[43 ; 81] ans. Le tableau I décrit les caractéristiques de la population. Il s'agit d'une population relativement sévère, avec 12(40%) patients de réanimation et un score sofa médian à 5[4 ;9].

Tableau I Description de la population

Age (années)	64 (43 ; 81)
Homme/Femme	18(60%) / 12(40%)
Poids (Kg)	67,6 ± 14,2
Taille (cm)	167,8 ± 9,8
Mac Cabe (Non fatal/ à 5 ans / à 1 an)	19 (63,3%) / 10 (33,3%) / 1 (3,3%)
Immunosuppression	5 (16,6%)
HTA	9 (30%)
Diabète	2 (6,6%)
Exogénose	4 (13,3%)
hospitalisation récente (<1an)	15 (50%)
Antécédent de chirurgie abdominale	17 (56,6%)
Séjour en réanimation	12 (40%)
Décès au cours de l'hospitalisation	4 (13,3%)
Durée de séjour en réanimation (j)	8,9 ± 8,1
Durée de séjour totale (j)	22,5 (12 ; 46)
Score IGS 2	29,5 (21 ; 44,5)
Score APACHE II (réanimation)	18 (15,5 ; 24,5)
Score SOFA (réanimation)	5 (4 ; 9)

Résultats en médiane et (quartile), moyenne ± écart-type ou n(%).

Le Tableau II décrit les caractéristiques chirurgicales des péritonites. On retrouvait 26(86%) péritonites sous-mésocoliques, 2(7%) péritonites sus-mésocoliques et 1(3%) péritonite biliaire. Le nombre de péritonites nosocomiales et communautaires était égal (15).

Tableau II : Caractéristiques chirurgicales

LOCALISATION :	
COLON	8 (26,6%)
INTESTIN GRELE	8 (26,6%)
APPENDICE	7 (23,3%)
APPAREIL GENITAL ET URINAIRE	3 (10%)
ESTOMAC ET DUODENUM	2 (6,6%)
VESICULE BILIAIRE	1 (3,3%)
INFECTION DE KT DE DIALYSE PERITONEALE	1 (3,3%)
CLASSIFICATION DE HAMBOURG	
PERITONITE NOSOCOMIALE	15 (50%)
PERITONITE COMMUNAUTAIRE	15 (50%)
REPRISE CHIRURGICALE	6 (20%)
DRAINAGE PER CUTANEE	3 (10%)
TYPE DE CHIRURGIE LAPAROTOMIE/COELIOSCOPIE	25 (83,3%) / 5 (16,6%)

n (%)

Le tableau III décrit les variables hémodynamiques et les données biologiques préopératoires.

Tableau III : Variables hémodynamiques et données biologiques préopératoires

Température (°C)	37.7 ± 1.15
Fréquence cardiaque (/min)	106,2 ± 21
PAS/PAD (mmHg)	111 ± 22 / 65 ± 15
Leucocytes (G/L)	16,3 ± 12,5

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique,
Résultats en moyenne ± écart-type

Selon la méthode standard, les prélèvements de 20 patients (66%) sont revenus positifs avec 38 germes (médiane 1 {extrêmes 0-5}/patient) tandis que la méthode Gdisq retrouvait 17 (57%) prélèvements positifs.

Parmi ces 17 prélèvements, 8 (26,6%) (1,2,8,12,14,24,28,30) avaient un profil permettant une adaptation ou une poursuite de l'antibiothérapie à 24h de la même manière que la méthode standard. A savoir, 3 réductions de spectre, 2 élargissements, et 3 poursuites de l'antibiothérapie en place. Les diamètres relevés à 24h sont reportés en annexe 1.

Il n'a pas été possible de remettre en culture après manipulation les prélèvements positifs selon la méthode *Gdisq* pour identification secondaire, le délai entre les manipulations et la remise en culture ayant été trop long, les prélèvements se sont altérés.

22 (73,4%) prélèvements ne pouvaient être interprétés (9 positifs, mais ne permettant pas de conclure et 13 négatifs). Parmi les 13(43,3%) négatifs, 10 (33,3%) étaient concordants avec l'absence de germe en culture avec la méthode standard, et 9 avaient des pousses insuffisantes pour déterminer un profil de résistance. Pour ces prélèvements, l'attente de la culture définitive par la méthode standard est donc obligatoire.

Parmi les 9 prélèvements positifs mais non interprétables, 5 prélèvements présentaient des pousses suffisantes sur seulement une ou deux des trois géloses, 4 présentaient des pousses insuffisantes sur l'ensemble des géloses. Parmi eux, 2 ont nécessité un élargissement de spectre selon la méthode standard (n°10 et 18).

La durée moyenne d'antibiothérapie était de 7 jours [0-21 jours]. Les principales causes de modification de l'antibiothérapie étaient la fin programmée de l'antibiothérapie dans 9(30%) cas, une infection intercurrente dans 2(6%) cas ou le décès du patient dans 2(6%) cas. L'antibiothérapie probabiliste a été adaptée selon la méthode standard dans 9(30%) cas, avec nécessité d'élargir le spectre pour 5(55%) cas, de le réduire dans 3 (33%) cas et d'arrêter pour 1(11%) cas. Ces modifications ont été réalisées dans un délai de 72h en moyenne. Cette adaptation aurait pu être réalisée grâce à une culture sur *Gdisq* dans 5(55%) cas. Le délai moyen d'obtention des résultats aurait alors été significativement plus court avec la méthode *Gdisq* : $24h \pm 0$ vs $70h \pm 27$ ($p=0.0003$) (médiane 1 vs 3 (limites 2-6) jours).

Tableau IV : Résultats Bactériologiques et modifications thérapeutiques

N°	Culture standard	Culture Gdisq			Modification antibiothérapie	
		ANC	UTI	COLS	standard	Gdisq
1	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> <i>Bacteroides Thetaiotaomicron</i> <i>Escherichia Coli</i>	+	+	+	↗	↗
2	<i>Enterococcus Faecalis</i>	+	+	+	↘	↘
3	<i>Escherichia Coli</i>	-	-	-	→	-
4	<i>Escherichia Coli</i>	+	i	+	→	-
5	-	-	-	-	→	-
7	-	-	-	-	→	-
8	<i>Enterococcus Faecalis</i>	+	+	+	↘	↘
9	<i>Enterobacter Cloacae</i>	-	-	-	→	-
10	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia Coli</i>	i	i	+	↗	-
11	-	-	-	-	→	-
12	<i>Streptococcus Milleri</i> <i>Citrobacter Koseri</i> <i>Aerococcus Urinae</i>	+	+	+	↘	↘
13	-	-	-	-	○	-
14	<i>Staphylococcus Aureus</i>	+	+	+	→	→
15	-	-	-	-	○	-
16	<i>Staphylococcus Epidermidis</i> <i>Escherichia Coli</i>	i	i	i	○	-
17	<i>Actinomyces Odontolyticus</i> <i>Streptococcus Milleri</i>	-	+	i	→	-
18	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Escherichia Coli</i>	+	i	i	↗	-
19	-	-	-	-	○	-
20	<i>Streptococcus Anginosus Raoultella spp</i>	+	i	i	→	-
21	-	-	-	-	→	-
22	<i>Enterococcus Faecalis</i>	i	i	i	→	-
23	-	-	-	-	✕	-
24	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> <i>Enterococcus Faecalis</i> <i>Streptococcus Milleri</i>	+	+	+	→	→
25	<i>Actinomyces spp</i> <i>Parvimonas micra</i>	-	-	-	○	-
26	-	-	-	-	↗	-
27	<i>Escherichia Coli</i>	i	i	i	→	-
28	<i>Escherichia Coli</i> <i>Enterobacter Cloacae</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	+	+	+	→	→
29	-	-	-	-	→	-
30	<i>enterobacter aerogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>citrobacter koseri</i> <i>Escherichia Coli</i> <i>Clostridium difficile</i>	+	+	+	↗	↗
31	<i>Enterococcus gallinarum</i> <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	i	i	i	→	-

→ : Poursuite ATB en cours ; ↗ : Elargissement de spectre; ↘ : Réduction de Spectre; ✕ : Arrêt ATB ; ○ : Pas d'antibiothérapie; - : négatif; i : pousse insuffisante

Le tableau V décrit les antibiotiques prescrits en post-opératoire, la durée et les causes de modification de l'antibiothérapie.

Tableau V: Antibiotiques prescrits en post-opératoire pour chaque patient et leur cause d'arrêt ou modification thérapeutique.

Patient	Antibiothérapie	Durée (jours)	Cause d'arrêt
1	ORNIDAZOLE +	9	Fin du traitement
	CEFOTAXIME +	2	Adaptation
	GENTAMICINE puis	2	Adaptation
	CEFTAZIDIME	7	Fin du traitement
2	TAZOCILLINE puis AMOXICILLINE	4	Adaptation
		3	Fin de traitement
3	TAZOCILLINE	7	Fin de traitement
4	TAZOCILLINE	7	Fin de traitement
5	CEFTRIAXONE + OFLOXACINE + METRONIDAZOLE	1	Adaptation
		21	Fin de traitement
		21	Fin de traitement
7	TAZOCILLINE puis IMIPENEM-CILASTATINE	1	Adaptation
		2	Fin de traitement
8	TAZOCILLINE puis AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	5	Adaptation
		5	Fin de traitement
9	CEFOTAXIME + METRONIDAZOLE puis METRONIDAZOLE + CIPROFLOXACINE	5	Voie d'administration
		7	Fin du traitement
10	AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE + VANCOMYCINE puis TAZOCILLINE	4	Adaptation
		4	Adaptation
		8	Fin du traitement
11	0	—	—
12	CEFTRIAXONE puis CEFIXIME puis LEVOFLOXACINE	2	Adaptation
		6	Autre infection
		14	Fin de traitement
13	0	—	—
14	ORBENINE + GENTAMICINE	19	Fin de traitement
		2	Fin de traitement
15	0	—	—
16	0	—	—
17	AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	7	Fin de traitement
18	AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE + GENTAMICINE puis TAZOCILLINE	2	Adaptation
		3	Adaptation
		5	Fin de traitement
19	0	—	—
20	METRONIDAZOLE + AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	2	Fin de traitement
		5	Fin de traitement
21	AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	5	Fin de traitement
22	IMIPENEM-CILASTATINE	2	Décès
23	AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE	2	Fin de traitement
24	TAZOCILLINE	15	Fin de traitement
25	0	—	—
26	TAZOCILLINE + AMIKACINE puis IMIPENEM-CILASTATINE + VANCOMYCINE	3	Adaptation
		1	Fin de traitement
		7	Fin de traitement
		7	Fin de traitement
27	TAZOCILLINE puis TRIMETHOPRIME SULFAMETHOXAZOLE	8	autre infection
		21	Fin de traitement
28	TAZOCILLINE	10	Fin de traitement
29	IMIPENEM-CILASTATINE + VANCOMYCINE + MYCAMINE	12	Fin de traitement
		11	Fin de traitement
		10	Fin de traitement
30	TAZOCILLINE puis MEROPENEM	3	Adaptation
		5	Fin de traitement
31	TAZOCILLINE + METRONIDAZOLE	2	Décès

DISCUSSION ET CONCLUSION

Ce travail s'intéresse à résoudre une problématique majeure en clinique : le dilemme de l'adaptation de l'antibiothérapie. Un traitement initial à large spectre minimise le risque d'une antibiothérapie inadaptée et donc le risque d'aggraver le pronostic individuel, mais expose au risque d'engendrer des effets indésirables pour le patient et surtout de favoriser l'émergence des BMR/BHR avec un risque individuel (en cas de nouvelle infection) et collectif. Bien entendu, c'est le délai de l'antibiothérapie efficace qui est associé à une augmentation du risque individuel ; ainsi, réduire ce délai est un enjeu majeur. D'autant plus qu'il est recommandé d'utiliser une durée d'antibiothérapie de plus en plus courte pour les péritonites (29).

Nous avons, dans ce travail, évalué l'intérêt d'une nouvelle méthode bactériologique : la culture sur *GDisq*. Concernant la mise au point et la validation interne, cette méthode avait été étudiée dans la première phase du projet PERITO réalisée entre février 2015 et mars 2016 au CHU d'Angers. Cette validation interne retrouvait un effet seuil avec la culture sur *Etest* extrapolable sur la culture *GDisq*, les souches à concentration inférieures à 10^4 CFU/ml étant difficilement mises en évidence. Ceci peut expliquer le nombre élevé de prélèvements rendus négatifs.

Dans cette étude de faisabilité, nous avons montré qu'en utilisant la méthode *Gdisq* il serait possible, en théorie, de réduire le délai pour déterminer l'antibiothérapie utilisable. En effet,

la lecture de ces géloses étaient toujours possible dès la 24^{ème} heure. Ces résultats sont en accord avec ceux de Bouza et al qui retrouvaient un antibiogramme au bout de 1.4 ± 0.75 jours avec les Etest® (30). De même, avec les géloses aux antibiotiques, le délai pour obtenir les résultats était de 1 jour en médiane. Ces délais sont bien entendu plus courts que la séquence habituelle nécessitant une culture, un isolement des souches (avec identification) puis une nouvelle culture pour la réalisation de l'antibiogramme. Même si des techniques modernes existent pour déterminer la sensibilité des bactéries (i.e. PCR), elles ne peuvent que mettre en évidence certains gènes de résistance et ne peuvent pas donner un antibiogramme complet.

Dans ce travail il n'a pas été possible d'obtenir l'identification des germes suite à des problèmes techniques. L'ensemencement après la lecture des géloses à 24h a été réalisé trop tardivement, les prélèvements se sont altérés et n'étaient plus contributifs. Il serait nécessaire, si la méthode devait être réévaluée, de réaliser une mise en culture standard immédiatement après lecture des géloses afin d'obtenir une identification. Nous nous sommes attaché à mettre en évidence un profil de résistance dès 24h sans pouvoir obtenir une identification, l'idée étant plus de définir rapidement si la flore isolée était sensible ou résistante aux différents antibiotiques, plus que de déterminer les espèces en causes.

Il est intéressant pour le clinicien de par la nature polymicrobienne des péritonites de connaître la sensibilité globale de l'inoculum (2,10-13). Ceci est théoriquement possible avec les cultures de *GDisq*. Un exemple intéressant est le patient 30 qui présentait une infection à plusieurs germes ayant tous un profil de BLSE. La culture sur *Gdisq* a permis de mettre en évidence dès 24 heures ce profil de résistance, à savoir AMX, AMC, CRO, PPT résistant, IMI sensible. L'adaptation de l'antibiothérapie aurait pu être plus précoce de 3 jours chez ce patient.

A contrario, par deux fois la méthode *Gdisq* n'a pas mis en évidence les résistances des souches retrouvées par la méthode standard concernant les prélèvements n°10 et 18.

L'interprétation des valeurs seuils pour conclure où non à une résistance est également discutable, effectivement nous avons extrapolé les valeurs fournies par l'EUCAST (28), or ces dernières sont déterminées sur des géloses de Mueller Hinton au sang de cheval.

Ce travail présente des limites. L'étude présente un faible nombre de prélèvements, mais nous avons déjà une vision des possibilités de la méthode. Surtout, parmi les prélèvements péritonéaux réalisés, beaucoup étaient stériles. En effet, nous n'avons pas sélectionné les patients, mais inclus tous les prélèvements péritonéaux adressés au laboratoire de bactériologie pour suspicion de péritonite. Il est donc possible que le taux de succès de cette technique aurait été plus élevé dans une population avec de « vraies » péritonites cliniques. Enfin, nous n'avons pas relevé le coût lié à la technique.

En conclusion, la méthode *Gdisq* pourrait permettre de détecter plus rapidement des résistances dans un nombre restreint de cas, permettant alors une adaptation plus rapide de l'antibiothérapie, mais elle ne peut permettre de rétrocéder, les faux négatifs étant trop fréquents.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wittmann DH. Intraabdominal infections--introduction. *World J Surg.* 1990 Apr;14(2):145-7.
2. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr;63(4):785-94.
3. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
4. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Aug;44(8):2028-33.
5. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1996 Sep;23(3):486-94.
6. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):752-7.
7. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2002 Dec;137(12):1341-6; discussion 1347.
8. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Oct;12(10):980-5.
9. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015 Apr;34(2):117-30.
10. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg.* 2004 Mar;239(3):409-16.
11. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Oct;50(4):569-76.

12. Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio P-Y, Mallédant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Feb;65(2):342–6.
13. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R20.
14. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 Oct 15;37(8):997–1005.
15. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jul;56(1):52–9.
16. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008 Mar;8(3):159–66.
17. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1237–48.
18. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589–96.
19. INVS. Alerte sur la résistance aux antibiotiques des entérobactéries en France : diffusion des entérobactéries productrices de bêtalactamases à spectre étendu (EBLSE) et émergence des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC). - Recherche Google [Internet]. [cited 2018 Sep 4]. Available from: <https://www.google.com/search?q=INVS.+Alerte+sur+la+r%C3%A9sistance+aux+antibiotiques++des+ent%C3%A9robact%C3%A9ries+en+France%E2%80%AF%3A+diffusion+des++ent%C3%A9robact%C3%A9ries+productrices+de++b%C3%A9talactamases+%C3%A0+spectre++%C3%A9tendu+%28EBLSE%29+et+%C3%A9mergence++des+ent%C3%A9robact%C3%A9ries+productrices++de+carbap%C3%A9n%C3%A9mases++%28EPC%29.&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b-ab>
20. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2018 Sep 4]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
21. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 9;14:13.

22. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2005 Jul;24(7):443–9.
23. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA*. 1996 Jan 17;275(3):234–40.
24. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr;21(4):256–9.
25. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Feb;16(2):102–11.
26. Lasocki S, Skurnik D, Muller-Serieys C, Bronchard R, Marcel C, Marmuse J-P, et al. Rapid Adaptation of Antibiotic Therapy for Community-Acquired Peritonitis Using Direct Cultures on Antibiotic Agar Plates: Pilot Study. *Surg Infect*. 2009 Aug;10(4):333–8.
27. Manuel d'utilisation du DENSIMAT.
28. EUCAST: EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie 2018 [Internet]. [cited 2018 Sep 4]. Available from: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1_0%20FEVRIER%202018.pdf
29. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996–2005.
30. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sánchez-Carrillo C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Feb 1;44(3):382–7.
31. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre Marmuse J, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2004;239(3):409–16.
32. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(4):569–76.

33. Seguin P, Fédun Y, Laviolle B, Nesseler N, Donnio P-Y, Mallédant Y. Risk factors for multidrug-resistant bacteria in patients with post-operative peritonitis requiring intensive care. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):342–6.
34. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):785–94.
35. Augustin P, Kermarrec N, Muller-Serieys C, Lasocki S, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Risk factors for multidrug resistant bacteria and optimization of empirical antibiotic therapy in postoperative peritonitis. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):R20.

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : exemple de Géloses ensemencées avec disques</i>	10
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I Description de la population	12
Tableau II : Caractéristiques chirurgicales.....	13
Tableau III : Variables hémodynamiques et données biologiques préopératoires	13
Tableau IV : Résultats Bactériologiques et modifications thérapeutiques.....	15
Tableau V: Antibiotiques prescrits en post-opératoire pour chaque patient et leur cause d'arrêt ou modification thérapeutique.	15

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	1
INTRODUCTION.....	2
1. Contexte : Les péritonites	2
1.1. Définitions :	2
1.2. Epidémiologie et mortalité :	2
1.3. Microbiologie :	2
1.4. Traitement :	3
1.4.1. Chirurgie :	3
1.4.2. Antibiothérapie :	3
2. Projet PERITO	5
METHODES	7
3. Schéma de l'étude.....	7
3.1. Sélection des patients :	7
3.1.1. Critères d'inclusions :	7
3.1.2. Critères de non inclusion :	7
3.2. Données recueillies :	8
3.3. Analyse microbiologique :	8
3.3.1. Méthode microbiologique standard :	9
3.3.2. Méthode Gdisq :	9
3.4. Analyses statistiques :	11
RESULTATS.....	12
Tableau I Description de la population	12
Tableau II : Caractéristiques chirurgicales	13
Tableau III : Variables hémodynamiques et données biologiques préopératoires .	13
Tableau IV : Résultats Bactériologiques et modifications thérapeutiques.....	15
Tableau V: Antibiotiques prescrits en post-opératoire pour chaque patient et leur cause d'arrêt ou modification thérapeutique.	15
DISCUSSION ET CONCLUSION	17
BIBLIOGRAPHIE	20
LISTE DES FIGURES.....	24
LISTE DES TABLEAUX	25
TABLE DES MATIERES.....	26
ANNEXES	I

ANNEXES

Annexe 1 : Géloses avec diamètres d'inhibition

	Profil resistance diamètre d'inhibition en mm											
	ANC (inhib BGN)		COLS (gélose au sang simple)					UTI (blanche, différenciation plus simple coli, enterocoque)				
	VA	AMX	AMC	PPT	AKN	IPM	CRO	AKN	AMC	PPT	CRO	IPM
1	30	19	<6	29	23	36	36	12	20 et <6	23	33	40
2	24	40	42	40	11	32	<6	10	40	40	16	36
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	18	32	-	-	-	-	-	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	15	30	30	25	<6	27	23	9	27	25	21	28
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	PAC	PAC	-	-	-	-	-	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	28	24	26	27	24 et <6	30	30	12	27	26	33	36
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	13	16	24	24	18	40	23	11	25	21	25	42
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
17	-	-	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	10	21	24	30	38
18	22	7	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	23	46	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	20	40	<6	30	20	28	29	15	<6	30	28	28
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC
28	25	50	<6	27	17	36	30	10	12	27 et 23	33 et 27	38 et 32
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	<6	<6	<6	20	15	26	17	10	12	14	10	28
31	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC	PAC

Une nouvelle méthode microbiologique (géloses avec disques d'antibiotiques) permettrait-elle une adaptation plus précoce de l'antibiothérapie dans les péritonites Etude PERITO

RÉSUMÉ

Introduction : Les péritonites sont des urgences fréquentes responsables d'une morbi-mortalité importante. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste devient actuellement compliqué, du fait de la progression rapide de la résistance bactérienne aux antibiotiques et du mauvais pronostic associé au retard à l'antibiothérapie efficace. Le délai d'obtention d'antibiogrammes par les méthodes bactériologiques standards est actuellement de 3-4 jours. L'objectif était de comparer le délai d'adaptation théorique de l'antibiothérapie obtenu par une nouvelle méthode basée sur l'ensemencement de géloses avec disques d'antibiotiques (*Gdisq*) par rapport à la méthode standard. **Matériels et méthodes :** étude prospective, monocentrique, observationnelle menée au CHU d'Angers de Novembre 2015 à Juin 2016. Les prélèvements péritonéaux pour suspicion d'infection intra-abdominale envoyés au laboratoire de microbiologie étaient analysés selon la méthode standard puis par la méthode *Gdisq*. Les délais théoriques et réels étaient comparés par le test de Mann-Whitney. **Résultats :** 30 prélèvements ont été analysés, selon la méthode standard, les prélèvements de 20 patients (66%) sont revenus positifs tandis que la méthode *Gdisq* retrouvait 17 (57%) prélèvements positifs. Parmi ces 17 prélèvements, 8 (26,6%) avaient un profil permettant une adaptation ou une poursuite de l'antibiothérapie à 24h de la même manière que la méthode standard. Le délai moyen d'obtention des résultats aurait alors été significativement plus court avec la méthode *Gdisq* : $24h \pm 0$ vs $70h \pm 27$ ($p=0.0003$) (médiane 1 vs 3 (limites 2-6) jours). **Conclusion :** la méthode *Gdisq* pourrait permettre une adaptation plus rapide de l'antibiothérapie dans un nombre restreint de cas, mais elle ne peut permettre de rétrocéder, les faux négatifs étant trop fréquents.

Mots-clés : péritonite, antibiothérapie, délai d'adaptation, bactériologie, germes résistants.

Will a new microbiological method (agar plates with antibiotic discs) allow an earlier adaptation of antibiotic therapy in peritonitis? PERITO Study

ABSTRACT

Introduction: Peritonitis are frequent emergencies responsible for significant morbidity and mortality. The choice of probabilistic antibiotherapy is now complicated by the rapid progression of bacterial resistance to antibiotics and the poor prognosis associated with delay in effective antibiotic therapy. The delay in obtaining antibiograms by standard bacteriological methods is currently 3-4 days. The objective was to compare the theoretical adaptation time of antibiotic therapy obtained by a new method based on antibiotic disc agar (*Gdisq*) in comparison with the standard method. **Materials and methods:** prospective, monocentric, observational study conducted at the University Hospital of Angers from November 2015 to June 2016. Peritoneal specimens for suspicion of intra-abdominal infection sent to the microbiology laboratory were analyzed according to the standard method and then by the *Gdisq* method. . The theoretical and actual delays were compared by the Mann-Whitney test. **Results:** 30 samples were analyzed, according to the standard method, the samples of 20 patients (66%) returned while the *Gdisq* method found 17 (57%) positive samples. Among these 17 samples, 8 (26.6%) had a profile allowing adaptation or continuation of antibiotherapy at 24 hours in the same way as the standard method. The average time to obtain the results would have been significantly shorter with the *Gdisq* method: $24h \pm 0$ vs $70h \pm 27$ ($p = 0.0003$) (median 1 vs 3 (limits 2-6) days). **Conclusion:** the *Gdisq* method may allow a more rapid adaptation of antibiotic therapy in a limited number of cases, but it can not allow retrocession, false negatives being too frequent.

Keywords : peritonitis, antibiotic therapy, adaptation time, bacteriology, resistant germs.