

Comparaison amoxicilline associée à l'acide clavulanique versus appendicectomie pour le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée : étude ouverte randomisée contrôlée de non-infériorité

Introduction

L'appendicite aiguë (AA) reste la première cause d'intervention chirurgicale chez les patients hospitalisés pour douleur abdominale aiguë. Dans environ 20 % des cas, l'AA se complique, aboutissant à une péritonite localisée ou généralisée. Néanmoins, la plupart des cas ne sont pas compliqués. Bien que l'appendicectomie en urgence reste le traitement de référence pour l'AA non compliquée, plusieurs études dont quatre essais randomisés ont suggéré qu'un traitement antibiotique puisse guérir une AA ou puisse constituer le traitement de première intention. Les limites méthodologiques des études antérieures ont restreint la pertinence de leurs résultats de sorte que la stratégie actuelle de traitement de l'AA n'a pas été modifiée. Bien que l'appendicectomie en urgence soit bien tolérée par la plupart des patients, elle est néanmoins associée à un risque de complications post-opératoires chez 2 à 23 % des patients. De plus, le taux de réadmission à 10 ans pour occlusion intestinale directement liée à des brides post-opératoires, est de 3 %. Eviter l'appendicectomie d'urgence en cas d'appendicite non compliquée pourrait donc améliorer le rapport bénéfice / risque du traitement de l'AA. Nous avons comparé les résultats du traitement associant amoxicilline + acide clavulanique (AC : Augmentin®) à ceux de l'appendicectomie en urgence chez un groupe de patients présentant une AA non compliquée sur les données du scanner.

Méthodes

Patients

Nous avons conduit une étude randomisée, contrôlée, ouverte de non-infériorité. L'étude a été conduite dans six services et a reçu l'approbation du comité d'éthique. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Tous les adultes, se présentant aux urgences pour suspicion d'AA, ont été évalués pour inclusion potentielle dans l'étude. Les patients étaient exclus en cas de présence d'un des critères suivants : âge < 18 ans, traitement antibiotique dans les 5 jours précédents, allergie aux bêta-lactamines, intolérance connue à l'AC (nausées, vomissements), traitement en cours par corticostéroïdes ou anti-coagulants, antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin, grossesse en cours, espérance de vie de moins d'un an, allergie aux produits de contraste iodés, créatinine plasmatique $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ ou incapacité à comprendre l'information concernant le protocole ou à signer le formulaire de consentement.

Les patients éligibles pour inclusion ont été informés

du protocole et invités à participer. Après obtention du consentement éclairé, un scanner a été réalisé. Le diagnostic d'AA non compliquée était affirmé par cet examen.

Le diagnostic final d'AA non compliquée nécessitait la visualisation nette de l'appendice avec un appendice de diamètre supérieur à 6 mm et une absence d'opacification de l'appendice après administration de produit de contraste par voie basse.

Il devait y avoir également l'absence de tout signe d'AA compliquée de péritonite : clarté gazeuse extra digestive, collection péri-appendiculaire, ou épanchement intra-péritonéal disséminé.

Tirage au sort

Le traitement des patients suspects d'AA non compliquée (appendicectomie ou traitement médical par AC) a été attribué par tirage au sort informatisé, stratifié sur le centre.

Procédures

Dans les deux groupes de traitement, les patients étaient évalués deux fois par jour en hospitalisation. Ils sortaient de l'hôpital après disparition de la douleur, de la fièvre et de tout symptôme digestif. Dans le groupe chirurgie, l'appendicectomie était pratiquée selon la technique usuelle du chirurgien (incision de Mc Burney ou laparoscopie). Les patients recevaient une injection de deux grammes d'AC à l'induction anesthésique et n'en recevaient plus après, à moins qu'un diagnostic d'AA compliquée n'ait été porté lors de l'intervention, auquel cas ils recevaient des antibiotiques en post opératoire.

Les patients du groupe traitement antibiotique recevaient de l'AC (3 à 4 grammes par jour selon le poids) administré par voie veineuse chez ceux qui présentaient nausées ou vomissements et par voie orale chez les autres. Le choix de cette association antibiotique était justifié par son efficacité dans le traitement ambulatoire de la sigmoïdite non compliquée. Si les symptômes et la défense abdominale ne disparaissaient pas dans les 48 heures une appendicectomie était pratiquée immédiatement. Si la douleur et la fièvre s'amendaient rapidement, les patients sortaient de l'hôpital et continuaient le même traitement antibiotique à la même dose, à domicile, pendant 8 jours, date à laquelle ils étaient revus à l'hôpital. La persistance de douleur ou de fièvre conduisait à un nouveau scanner et éventuellement à une appendicectomie. En l'absence de ces symptômes, une élévation persistante des leucocytes sanguins ou une augmentation du taux de CRP conduisaient à l'extension du traitement antibiotique pendant huit jours supplémentaires. La persistance de ces anomalies

biologiques au 15^{ème} jour conduisait à pratiquer l'appendicectomie sans refaire de scanner. Tous les patients étaient revus en consultation à J15, J30, J90, J180 et J360.

L'examen histologique de l'appendice était effectué après chaque appendicectomie permettant le diagnostic définitif d'AA. Le critère de jugement principal dichotomique était la survenue d'une péritonite dans les trente jours suivants l'inclusion. Dans le groupe traitement antibiotique, ce diagnostic était fait soit au cours de l'appendicectomie lorsqu'une appendicite compliquée était diagnostiquée, soit par le scanner post-opératoire. Dans le groupe chirurgie, le diagnostic de péritonite post opératoire était fait par le scanner chez des patients présentant de la fièvre, une douleur abdominale, une hyperleucocytose et un taux élevé de CRP.

Les critères de jugement secondaires étaient le nombre de jours post-opératoires avec une douleur évaluée par échelle visuelle analogique (EVA) d'intensité supérieure ou égale à 4 sur une échelle de 10, la durée d'hospitalisation et d'arrêt de travail, l'incidence à un an de complications autres que la péritonite (abcès de paroi, hernie du site opératoire, occlusion sur bride), récurrence de l'appendicite après le traitement antibiotique (appendicectomie réalisée entre trente jours et un an de suivi, avec diagnostic confirmé).

Analyse statistique

Cette étude était basée sur l'hypothèse que le traitement antibiotique ne serait pas inférieur à l'appendicectomie en terme de critère de jugement primaire, avec l'utilisation d'un seuil de non-infériorité défini *a priori*, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux ne devant pas excéder 10 %.

Nous avons calculé que le nombre de sujets nécessaires devait être de 200 patients. Cependant, nous avons décidé d'inclure 250 patients pour tenir compte des perdus de vue possibles.

L'analyse des résultats a été faite à la fois en intention de traiter et en per protocole.

L'analyse principale de non-infériorité de cet essai comparait les taux de péritonite survenant dans les 30 jours suivant le début du traitement dans les deux groupes d'étude.

La comparaison des durées était faite par le test de Wilcoxon. Tous les tests étaient bilatéraux et non ajustés.

De plus, les facteurs pronostiques de complication de l'appendicite ont été étudiés chez les patients qui ont eu une appendicectomie. Pour le groupe traitement

antibiotique, les facteurs prédictifs d'absence d'amélioration ou de récurrence de l'appendicite ont été également étudiés. Des modèles de régression logistique univariés ont été utilisés pour mesurer l'association entre ces événements et les caractéristiques initiales des patients.

Rôle du promoteur

Le promoteur de l'étude n'a pas joué de rôle dans le choix du schéma de l'étude, le recueil des données, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et l'écriture du rapport. Les auteurs avaient accès à l'ensemble des données de l'étude et avaient la responsabilité finale de la soumission pour publication.

Résultats

Deux cent quarante trois patients âgés de 18 à 68 ans ont été inclus dans l'étude entre le 11 mars 2004 et le 16 janvier 2007. Quatre ont refusé de participer à l'étude précocement après la randomisation. La population en intention de traiter comportait donc 239 patients. Le tableau I montre les caractéristiques initiales de ces patients.

Le tableau II montre l'incidence des critères primaires et l'incidence des appendicites compliquées dans les 30 jours après le début du traitement dans la population en intention de traiter. La péritonite dans les 30 jours suivant l'intervention était significativement plus fréquente dans le groupe traitement antibiotique que dans le groupe chirurgie.

Vingt-quatre (10%) des 239 patients n'ont pas été suivis pendant la durée prévue d'un an. Onze ont été exclus après relecture du scanner. Les 204 patients restants ont constitué la population per protocole. Les critères de jugement principaux étaient manquants pour 9 patients (4 dans le groupe traitement antibiotique et 5 dans le groupe chirurgie).

Pour les critères secondaires, à savoir, la durée médiane de douleur sévère, la durée d'hospitalisation et la durée d'arrêt de travail, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (tableau III). Les autres complications post opératoires comportaient l'abcès de paroi (2 sur 120 dans la population traitement antibiotique contre 1 sur 119 dans la population chirurgie), et l'occlusion intestinale (1 sur 120 dans la population traitement antibiotique contre aucune dans la population chirurgie) pendant le suivi d'un an. Aucune hernie du site opératoire n'est survenue. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la fréquence des complications entre les deux groupes.

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients (m (sd) ou n (%))

	Groupe Chirurgie (n = 119)	Groupe traitement antibiotique (n = 120)
Age (ans)	34 (12)	31 (9)
Sexe		
Hommes	70 (59 %)	73 (61 %)
Femmes	49 (41 %)	47 (39 %)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	24,1 (4,1)	23,0 (3,0)
Activité professionnelle		
Travail à temps partiel ou à temps plein	87 (73 %)	83 (69 %)
Symptômes cliniques à l'admission		
Douleurs de survenue brutale	59 (50 %)	57 (48 %)
Score de douleur EVA	6,4 (2,1)	6,3 (1,9)
Température > 37,5°C	32 (28 %)	38 (32 %)
Douleur à la décompression abdominale	72 (62 %)	56 (48 %)
Données biologiques		
Leucocytes (G/L)	13,1 (3,4)	13,6 (3,6)
CRP élevée	78 (68 %)	76 (68 %)
Autres résultats du scanner		
Epaississement localisé de la paroi caecale	14 (13 %)	17 (15 %)
Inflammation de la graisse péri-appendiculaire	47 (44 %)	49 (44 %)
Stercolithes	22 (21 %)	19 (17 %)

Tableau II : Incidences de survenue du critère de jugement principal, des appendicites compliquées de péritonite et des péritonites survenant dans les 30 jours après le début du traitement.

	Groupe Chirurgie (n = 119)	Groupe traitement antibiotique (n = 120)	Différence (IC 95 %)
Critère principal			
Péritonite à 30 jours	2 (2 %)	9 (8 %)	5,8 (0,3 à 12,1)
Incidence des péritonites			
Appendicite compliquée avec péritonite diagnostiquée lors de la chirurgie	21 (18 %)	9 (8 %)	- 10,1 (-18,7 à -1,7)
Péritonite post-opératoire	2 (2 %)	2 (2 %)	0 (- 4,4 à 4,4)

Discussion

L'incidence à 30 jours d'une péritonite après intervention, qui était le critère d'évaluation principal, était significativement plus élevée dans le groupe traitement antibiotique que dans le groupe chirurgie. Cette étude a montré que le traitement associant amoxicilline et acide clavulanique n'était pas non inférieur à l'appendicectomie en urgence dans le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée.

Les précédentes études qui avaient montré que l'appendicite aiguë pouvait être traitée avec succès par antibiothérapie souffraient de diverses limites méthodologiques. Par exemple, le diagnostic d'appendicite aiguë non compliquée n'était pas étayé par un scanner systématique, alors que les auteurs affirmaient qu'ils avaient traité uniquement des appendicites non compliquées. Nous avons tenté d'éviter ce biais en réalisant systématiquement un scanner pour sélectionner les patients avec appendicite non compliquée, avant la randomisation. Le scanner multibarettes est considéré comme le

meilleur examen pour diagnostiquer l'appendicite aiguë du fait de sa sensibilité et sa spécificité élevées. De fait, dans notre étude, seulement 3% des patients assignés au groupe chirurgie n'avaient finalement pas d'appendicite.

Cette étude est limitée par la courte durée du suivi. Une récurrence d'appendicite aurait pu se produire après plus d'un an. L'aveugle des patients et des médecins quant au traitement n'était pas possible et celui des investigateurs non plus.

Dans notre étude, deux tiers des patients du groupe traitement antibiotique qui ont requis un traitement chirurgical dans les trente jours suivant la mise sous antibiotique avaient une appendicite compliquée. Ce résultat pourrait être interprété comme un échec des antibiotiques dans la prévention des complications de l'appendicite aiguë non opérée. Cependant, si tel était le cas, le taux d'appendicite compliquée diagnostiquée lors de l'appendicectomie dans le groupe traitement antibiotique aurait été supérieur à celui observé dans le groupe chirurgie. En fait, l'appendicite compliquée était moins fréquente dans

le groupe traitement antibiotique que dans le groupe chirurgie (Tableau II). Une autre explication serait que des appendicites étaient déjà compliquées au moment de la randomisation quoique non diagnostiquées au scanner, et que certaines ont été traitées avec succès par les antibiotiques.

Tableau III : Durée de la douleur postopératoire, durée du séjour hospitalier et durée de l'invalidité.

	Groupe Chirurgie (n = 119)	Groupe traitement antibiotique (n = 120)	p
Durée de la douleur *	1,70 (1,07)	1,63 (1,35)	0,13
Durée de l'hospitalisation	3,04 (1,50)	3,96 (4,87)	0,08
Durée de l'invalidité	10,45 (8,20)	9,82 (10,51)	0,25

* = douleur supérieure à 4 à l'EVA

Donc, l'infériorité du traitement antibiotique par rapport à l'appendicectomie chez les patients avec appendicite aiguë non compliquée pourrait être expliquée par la faible proportion de patients avec appendicite compliquée inclus par erreur et randomisés.

Tableau IV : Aspects macroscopiques des appendices lors de l'appendicectomie effectuée chez 44 des 120 patients du groupe traitement antibiotique

	Dans les 30 jours (n = 120)	Entre 30 jours et 1 an (n = 102)
Nombre de patients (% ; IC 95 %)	14 (12% ; 7,1 – 18,6)	30 (29% ; 21,4 – 38,9)
Appendicite (% ; 95 % CI)	13 (11% ; 6,4 – 17,7)	26 (25% ; 18,0 – 34,7)
Compiquée d'une péritonite	9	3
Non compliquée	4	23
Pas d'appendicite	1	4
Aspect fibreux	1	4

Le Tableau IV décrit les caractéristiques de l'aspect macroscopique des appendices chez patients appendicectomisés dans le groupe traitement antibiotique. Dans le groupe traitement antibiotique, 81 (68%) des 120 patients n'ont pas nécessité d'appendicectomie, au cours du suivi d'un an. Les analyses de régression logistique ont montré que la présence de stercolithes sur le scanner préopératoire était le seul facteur associé à un risque augmenté d'appendicite compliquée (Tableau V, $p < 0,0001$). Dans le groupe traitement antibiotique, la présence de stercolithes était aussi le seul facteur associé à un échec du traitement antibiotique (6/13 versus 13/102, $p = 0,007$).

Aucun effet indésirable n'a été attribué à la pratique du scanner ou du traitement antibiotique.

La distinction entre appendicite compliquée ou non demeure difficile même avec un scanner multibarettes. Dans notre étude comme dans d'autres, la présence de stercolithes sur le scanner initial a prédit à la fois l'appendicite compliquée chez les patients traités par appendicectomie et l'échec des antibiotiques.

Tableau V : Association entre facteurs de risque et appendicite compliquée avec péritonite dans le groupe Chirurgie (m (ET) ou n (%))

	Complications d'appendicite (n = 21)	Pas de complication d'appendicite (n = 98)
Age (ans)	38 (13)	34 (12)
Sexe		
Hommes	16 (76 %)	54 (55 %)
Femmes	5 (24 %)	44 (45 %)
Symptômes cliniques à l'admission		
Douleurs de survenue brutale	11 (52 %)	48 (48 %)
Score de douleur à l'EVA	6,3 (1,7)	6,4 (2,2)
Température (> 37°C)	9 (43 %)	23 (24 %)
Douleur à la décompression abdominale	13 (62 %)	59 (61 %)
Données biologiques		
Leucocytes (G/L)	13,9 (2,6)	13,0 (3,6)
CRP élevée	16 (80 %)	62 (66 %)
Autres résultats du scanner		
Epaississement localisé de la paroi caecale	2 (12 %)	12 (13 %)
Inflammation de la graisse péri-appendiculaire	11 (65 %)	36 (40 %)
Stereolithes	9 (53 %)	13 (15 %)
Type scanner		
Multibarettes	17 (81 %)	71 (72 %)

. L'infériorité du traitement antibiotique par rapport à l'appendicectomie peut être également expliquée par la résistance de l'infection à l'association amoxicilline + acide clavulanique. En effet la résistance d'*Escherichia coli* à cette association croît. Les céphalosporines de troisième génération pourraient être utilisées bien qu'elles ne soient pas actuellement recommandées.

Près d'un quart des patients qui ont guéri après traitement antibiotique seul ont présenté une récurrence d'appendicite. Cette incidence est supérieure aux 14% rapportés dans les études précédentes. Cette différence pourrait s'expliquer par le fort taux de patients perdus de vue dans les études précédentes. Nos résultats suggèrent que l'appendicectomie en urgence demeure le traitement de référence de l'appendicite aiguë non compliquée.

(Modifié à partir de Vons *et al.* Lancet 2011; 37:1573-9.)

1. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg* 2007; 245: 886–92.
2. Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendicectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995; 82: 166–69.
3. Styruud J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1033–37.
4. Hansson J, Korner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendicectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009; 96: 473–81.
5. Malik AA, Bari SU. Conservative management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 966–70.
6. Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg* 2010; 34: 199–209.
7. Konstantinidis KM, Anastasakou KA, Vorias MN, Sambalis GH, Georgiou MK, Xiarchos AG. A decade of laparoscopic appendectomy: presentation of 1,026 patients with suspected appendicitis treated in a single surgical department. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008; 18: 248–58.
8. Ming PC, Yan TY, Tat LH. Risk factors of postoperative infections in adults with complicated appendicitis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 244–48.
9. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 822–29.
10. Leung TT, Dixon E, Gill M, et al. Bowel obstruction following appendectomy: what is the true incidence? *Ann Surg* 2009; 250: 51–53.
11. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr., Kende AI. Primary neoplasms of the appendix manifesting as acute appendicitis: CT findings with pathologic comparison. *Radiology* 2002; 224: 775–81.
12. Pelaez N, Pera M, Courtier R, et al. Applicability, safety and efficacy of an ambulatory treatment protocol in patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Cir Esp* 2006; 80: 369–72.
13. Schug-Pass C, Geers P, Hugel O, Lippert H, Kockerling F. Prospective randomized trial comparing short-term antibiotic therapy versus standard therapy for acute uncomplicated sigmoid diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 751–59.
14. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, et al. A complete course of intravenous antibiotics vs a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg* 2009; 45: 1198–202.
15. Lingreen R, Grider JS. Retrospective review of patient self-reported improvement and post-procedure findings for mild (minimally invasive lumbar decompression). *Pain Physician* 2010; 13: 555–60.
16. Aguilo J, Peiro S, Munoz C, et al. Adverse outcomes in the surgical treatment of acute appendicitis. *Cir Esp* 2005; 78: 312–17.
17. Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, Pritts T1A, Ko CY, Esposito TJ. Comparison of outcomes after laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis at 222 ACS NSQIP hospitals. *Surgery* 2010; 148: 625–35.
18. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006; 295: 1152–60.
19. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, eds. *Statistics with Confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. 2nd edn. London: BMJ Books; 2000: 171–90.
20. Horton MD, Counter SF, Florence MG, Hart MJ. A prospective trial of computed tomography and ultrasonography for diagnosing appendicitis in the atypical patient. *Am J Surg* 2000; 179: 379–81.
21. Pinto Leite N, Pereira JM, Cunha R, Pinto P, Sirlin C. CT evaluation of appendicitis and its complications: imaging techniques and key diagnostic findings. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 406–17.
22. Bixby SD, Lucey BC, Soto JA, Theysohn JM, Ozonoff A, Varghese JC. Perforated versus nonperforated acute appendicitis: accuracy of multidetector CT detection. *Radiology* 2006; 241: 780–86.
23. Tsuboi M, Takase K, Kaneda I, et al. Perforated and nonperforated appendicitis: defect in enhancing appendiceal wall: depiction with multi-detector row CT. *Radiology* 2008; 246: 142–47.
24. Shindoh J, Niwa H, Kawai K, et al. Predictive factors for negative outcomes in initial non-operative management of suspected appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2009; 14: 309–14.
25. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159–66.
26. de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2010; 66: 398–407.

QUESTIONS

A. Résumez en 250 mots selon le plan suivant : objectifs, méthodes, résultats, conclusions.

B. 1. Pourquoi avoir choisi de réaliser une étude de non-infériorité plutôt que de supériorité ?

2. Etait-il éthique de réaliser une telle étude ? Argumentez.

3. Pour quelles raisons sont exclus les patients qui ont reçu des antibiotiques dans les 5 jours précédents et ceux incapables de comprendre l'information sur le protocole.

4. Quelle est la faiblesse méthodologique principale de cette étude et pourquoi n'était-elle pas évitable ?

5. Discutez le choix du critère de jugement principal ?

6. Les auteurs concluent que : « l'incidence à 30 jours d'une péritonite après intervention, qui était le critère de jugement principal, était significativement plus élevée dans le groupe traitement antibiotique ». Ce résultat vous paraît-il robuste ? Argumentez.

7. La limitation que signalent les auteurs concernant le choix du traitement médical vous paraît-elle pertinente ?