

Pas d'antibiotique en cas de diverticulite non compliquée ?

Analyse : P. Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Référence : Chabok A, Pålman L, Hjern F, et al, for the AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. Br J Surg 2012;99:532-9.

Question clinique

Quelle est l'utilité d'une antibiothérapie en cas de diverticulite aiguë non compliquée, en termes de rapidité de guérison et de prévention des complications et/ou des récurrences ?

Contexte

La diverticulose est l'affection la plus fréquente du côlon, avec une incidence de 0,7 et une prévalence de 1,8 pour 1 000 patients par an. De 15 à 25% des personnes présentant une diverticulose développeraient au cours de leur vie une diverticulite¹. Une antibiothérapie est toujours recommandée en cas de diverticulite² malgré l'absence de preuve de son utilité versus placebo³. Une RCT évaluant l'efficacité d'une antibiothérapie en cas de diverticulite non compliquée était donc attendue avec grand intérêt.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 623 patients hospitalisés, âgés de plus de 18 ans (âge médian de 58 ans (écarts de 23 à 88), 65% de femmes, IMC moyen de 27,7 (écarts de 18,4 à 44,1) kg/m², présentant une diverticulite gauche non compliquée (c.à.d. récente, sans sepsis, avec fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) et paramètres inflammatoires (C BI et CRP), documentée par CT scan, sans signe de complication (abcès, air extraluminal ou fistule))
- critères d'exclusion : diverticulite compliquée, autre diagnostic au CT scan, traitement immunosuppresseur, grossesse, antibiothérapie en cours, fièvre élevée, état général affecté, péritonite, sepsis.

Protocole d'étude

- étude randomisée, en **protocole ouvert**, multicentrique, mais dans 2 pays (Suède surtout, Islande) réalisée de 2003 à 2010
- intervention : antibiothérapie (n=314) versus absence d'antibiothérapie (n=309) ; alimentation IV pour tous
- antibiothérapie : d'abord intraveineuse : céphalosporine (céfuroxime ou céfotaxime) et métronidazole, ou carbapénème, ou pipéracilline-tazobactam ; avec, ensuite, antibiotiques oraux (ciprofloxacine ou céfadroxil, + métronidazole) ; pendant, au total, au moins 7 jours.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire d'efficacité : survenue de complications
- critères secondaires : nécessité d'une intervention, durée de séjour hospitalier, douleur abdominale (**EVA**), fièvre, douleur abdominale à la palpation et pour le suivi : récurrence, intervention, modification des selles, douleur abdominale, résultats d'un examen coloproctologique
- guérison jugée « pragmatiquement » : amélioration clinique, réduction de la leucocytose et de la CRP, absence de fièvre
- suivi à un an minimum par téléphone ou par lettre pour compléter un questionnaire
- **analyses en ITT** et par protocole.

Résultats

- 41 (22 et 19) patients sortis d'étude durant le suivi à long terme (7%)
- critère primaire, complications : 3 perforations sous antibiothérapie (opérés tous les 3) et 3 perforations + 3 abcès sous non antibiothérapie (dont 1 patient opéré) ; $p=0,302$ pour la différence

- critères secondaires : pas de différence pour la douleur (EVA), la fièvre et la durée du séjour hospitalier (médian de 3 jours (écarts de 0 à 25 jours) ; douleur à la palpation abdominale moindre au jour 2 sous antibiotique
- différences non significatives durant le suivi d'un an : récurrence de diverticulite, $p=0,881$; chirurgie de résection sigmoïdienne, $p=0,148$
- pas d'effets indésirables des antibiotiques observés autres que douleur abdominale, nausées, diarrhée (avec ou sans infection à *Clostridium difficile*).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement par antibiotique d'une diverticulite aiguë non compliquée n'accélère pas la guérison ni ne prévient les complications ou une récurrence. Cette antibiothérapie est à réserver au traitement des diverticulites compliquées.

Financement de l'étude : Uppsala and Örebro Regional Research foundation qui n'a été impliquée ni dans le dessin ni dans la réalisation, l'analyse des résultats ou la publication de l'étude.

Conflits d'intérêt des auteurs : les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'autres conflits d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT est élaborée sur base d'un protocole correctement établi pour la séquence et le secret d'attribution (randomisation par blocs de taille non connue par les centres). Les patients éligibles mais non inclus dans l'étude devaient être répertoriés dans chaque centre participant avec enregistrement des raisons de non inclusion. Cet enregistrement n'a pas été réalisé correctement ce qui ne permet pas d'exclure un **biais de sélection**. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les caractéristiques des deux populations, à part pour un précédent épisode de diverticulite plus fréquent dans le groupe sans antibiotique (44,8% versus 35,6%). Une **analyse en régression logistique** montre cependant que l'existence de précédents épisodes de diverticulite ne représente pas un risque accru de complications. Cette étude n'est pas en **double aveugle** ; le critère de jugement principal, complication, est cependant défini de manière fort objective (au CT scan : air extraluminal, abcès ou fistule) mais il n'y a pas de mention d'une **adjudication centrale**.

Les auteurs ont calculé l'échantillon nécessaire pour une **puissance** de 80% (1,5% de complications sous antibiotiques, 6,5% sans antibiotiques, sorties d'étude de 20%) mais les complications ont été moins fréquentes que prévu, avec manque de puissance donc possible. Selon les auteurs 5500 patients auraient dû être inclus pour atteindre une puissance de 80% pour montrer une différence.

Interprétation des résultats

Cette étude ne montre donc pas d'intérêt formel de l'administration d'un traitement antibiotique puissant (IV) et à très large spectre versus absence de traitement antibiotique, en plus d'une diète chez tous patients, patients avec diverticulite non compliquée sur CT scan. Un intérêt n'est montré ni dans les premiers jours sur la survenue de complications, ni durant le suivi sur un an pour les complications et/ou nécessité d'intervention chirurgicale.

Pouvons-nous extrapoler les résultats de cette étude à des patients non hospitalisés, sans CT scan pour l'épisode en cours, avec ou sans diverticulose par ailleurs documentée, sans mise à la diète et avec alimentation parentérale ?

En pratique de médecine générale, en cas de doute sur la présence d'une diverticulite compliquée, une référence et/ou un CT scan s'impose(nt), de même qu'en cas de symptomatologie du côté droit en absence de précédente appendicectomie. Les signes de diverticulite compliquée sont¹ : signes d'irritation péritonéale (défense musculaire surtout), ileus, perte de sang rectale, résistance locale palpable (infiltrat, abcès), choc avec hypotension. Une CRP >10 mg/dl (seuil arbitraire non argumenté) pourrait être le témoin d'une complication. Une diète complète avec alimentation parentérale n'est pas envisageable en médecine générale ; des restrictions alimentaires sont généralement recommandées au patient. Nous ne possédons cependant aucune preuve de l'intérêt de telles mesures¹. La situation des patients avec diverticulite non compliquée et hors hôpital pourrait donc être considérée comme non différente de celle des patients décrits dans cette étude. Une étude rétrospective publiée en 2011⁴ montre que 45% des sujets suivis n'ont pas été hospitalisés lors du diagnostic de diverticulite.

Autres études

L'évolution naturelle d'une diverticulite est mal connue¹. L'étude rétrospective précitée⁴ analyse les données de 16 048 patients âgés ≥67 ans (âge moyen de 77,8 ans) sans diagnostic de di-

verticulite dans les 18 mois précédant l'épisode index, et suivis pendant une moyenne de 19,2 mois (écarts de 0 à 42,5) après un (premier) diagnostic de diverticulite. Une intervention chirurgicale est effectuée chez 7,8% des patients de la cohorte entière lors de ce premier épisode. Pour les patients non opérés lors de ce premier épisode, 97% ne seront pas opérés. Les patients non hospitalisés lors de ce premier épisode et ceux âgés d'au moins 80 ans ont significativement moins de rechutes et de risque de devoir être opérés un jour pour une diverticulite. Une autre étude⁵ a montré qu'une augmentation du nombre de récurrences ne s'accompagne pas d'un risque plus grand de complications lors du nouvel épisode, observation confirmée en analyse de régression logistique dans cette étude AVOD. Une autre étude d'observation (2950 patients avec complication de diverticulite)⁶ montre que les complications se produisent généralement (72,3%) chez des patients n'ayant précédemment pas fait de poussées de diverticulite. Cette étude montre cependant qu'un nombre plus important de poussées (≥2) est associé à un risque de développer une fistule (OR 1,54 ; IC à 95% de 1,08 à 2,19).

Il n'y avait aucune RCT évaluant l'intérêt d'une antibiothérapie en cas de diverticulite non compliquée, mais uniquement des publications comparant prospectivement différents antibiotiques⁷, ou une étude rétrospective⁸. Cette publication montrait un léger bénéfice d'une antibiothérapie sur le délai de guérison et sur le risque de récurrence chez 311 patients versus non prescription mais les patients recevant un antibiotique dans cette étude non randomisée étaient en moyenne plus malades (CRP plus élevée, fièvre, anomalies au CT scan) et ont été hospitalisés plus longtemps. En analyse multivariée par contre, le risque de récurrence n'est pas influencé par le traitement antibiotique : OR de 1,03 avec IC à 95% de 0,61 à 1,74. Les auteurs de cette dernière étude concluaient au caractère non obligatoire d'une antibiothérapie en cas de diverticulite aiguë peu sévère.

En se basant sur cette seule étude et en attendant les résultats d'une RCT en cours aux Pays-Bas (DIABOLO), les auteurs du NHG-Standaard Diverticulitis¹ concluent que la prescription d'un antibiotique n'est pas indiquée.

Conclusion de Minerva

Cette RCT, qui est la première à être publiée sur le sujet mais qui est de puissance insuffisante n'apporte pas de preuve de l'intérêt d'une antibiothérapie en cas de diverticulite non compliquée pour ce qui est des complications à court et moyen termes ni des récurrences dans l'année, chez des patients hospitalisés.

Pour la pratique

Le NHG-Standaard de 2011 sur la diverticulite¹ mentionne, sur base de l'absence d'études valides plus que sur la présence de celles-ci, qu'une antibiothérapie n'est pas indiquée en cas de diverticulite non compliquée, avec référence en cas de diverticulite compliquée ou de persistance des plaintes.

Cette RCT n'apporte pas de preuve de l'intérêt d'une antibiothérapie en cas de diverticulite non compliquée et ne remet donc pas les recommandations en question.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be