

Appendicite aiguë : antibiotiques plutôt que chirurgie ?

- **Question clinique** Un traitement antibiotique est-il efficace et sûr en premier choix en cas d'appendicite aiguë chez des patients de plus de 18 ans ?
- **Contexte** Une appendicectomie précoce est le traitement de référence d'une appendicite aiguë. Cette intervention peut cependant présenter des risques : occlusion intestinale chez 1,3% des opérés sur 30 ans de suivi et mortalité accrue de 0,24% à 30 jours (données des années 1990)^{1,2}. Ces dernières années, plusieurs petites études ont évalué l'intérêt d'un traitement antibiotique à la place d'une intervention. Une RCT un peu plus importante³ mais de très faible niveau de preuve **GRADE**, montrait un intérêt possible d'une antibiothérapie versus chirurgie chez des hommes âgés de 18 à 50 ans. Cet intérêt potentiel peut-il être confirmé chez les femmes comme les hommes adultes (plus de 18 ans) ?

Analyse

P. Chevalier

Référence

Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.

Population étudiée

- 369 patients consécutifs, âgés de plus de 18 ans
- se présentant dans 1 parmi 3 hôpitaux suédois (dont 2 universitaires) de la région de Göteborg
- avec appendicite présumée (sur anamnèse, status clinique, tests de laboratoire, et, dans certains cas, examen par ultrasons, scanner et examen gynécologique).

Protocole d'étude

- étude prospective contrôlée
- randomisation par parité/imparité de la date de naissance
- soit dans un groupe antibiothérapie intraveineuse (n=202)
- soit dans un groupe appendicectomie (n=167)
- antibiothérapie intraveineuse : céfotaxime 1 g deux fois par jour, plus métronidazole 1,5 g une fois par jour pour au moins 24 heures ; après amélioration, poursuite d'un traitement antibiotique oral (ciprofloxacine 2 x 500 mg / j et métronidazole 400 mg 3 x / j pendant un total de 10 jours)
- appendicectomie à ciel ouvert ou par voie laparoscopique avec monodose antibiotique préopératoire et traitement antibiotique postopératoire en cas d'appendice gangréneux ou perforé
- possibilité pour le patient de choisir l'autre traitement, ou pour le chirurgien de préférer l'intervention
- comparaison avec une population de référence (population d'un des 3 hôpitaux) hors intervention.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : efficacité du traitement (pour le traitement antibiotique : amélioration sous antibiothérapie sans appendicectomie sur une moyenne d'un an ; pour l'appendicectomie : appendicite ou autre indication chirurgicale confirmée lors de l'opération) et complications

majeures (ré intervention, formation d'un abcès, occlusion intestinale, plaie déhiscente ou herniée, problème d'anesthésie sérieux ou cardiaque)

- critères de jugement secondaires : complications mineures, durée de l'antibiothérapie, douleur abdominale après la sortie d'hôpital, durée du séjour hospitalier et de maladie, coût individuel du séjour hospitalier
- **analyse en intention de traiter et par protocole.**

Résultats

- 52,5% de traitement antibiotique effectif dans ce groupe, 92,2% d'appendicectomies effectives dans le groupe appendicectomie
- efficacité en ITT (résultats par protocole entre parenthèses) : 48% (90,8%) pour l'antibiothérapie et 85% (89,2%) pour la chirurgie pour le séjour hospitalier primaire ; 41,1% (78,2%) pour l'antibiothérapie et 85% (89,2%) pour la chirurgie à un an
- récurrence d'appendicite : 13,9% sur une médiane d'un an dont 1/3 dans les 10 jours et 2/3 dans les 3 à 16 mois
- complications mineures : similaires dans les 2 groupes
- complications majeures : 2 x plus en ITT (5,4% vs 10,8%), 4 x plus par protocole (2,5% vs 10,0%) en cas d'appendicectomie ; p<0,050.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un traitement antibiotique paraît être un traitement de premier choix sûr chez des patients non sélectionnés présentant une appendicite aiguë.

Financement : Region Västra Götaland.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

1. Andersson RE. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:1387-91.
2. Blomqvist PC, Andersson RE, Cranath F, et al. Mortality after appendectomy in Sweden 1987-1996. *Ann Surg* 2001;233:455-60.
3. Styrd J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.

4. Humes D, Speake W, Simpson J. Appendicitis. *Clinical Evidence online*. Search date November 2006.
5. Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-9.

Considérations sur la méthodologie

Cette RCT inclut un nombre suffisant de patients pour une puissance choisie de 80% pour une différence de 10-15% pour l'efficacité et les complications entre antibiothérapie et chirurgie. Le **secret de l'attribution** n'est pas correctement assuré au vu du critère de répartition dans les bras (parité/imparité de la date de naissance) mais cette étude n'est également pas en double aveugle et les patients peuvent changer de groupe de traitement s'ils le souhaitent ou si leur chirurgien décide d'opérer même si le patient est attribué au groupe antibiotique. Les auteurs ont effectué une analyse des résultats par protocole et en intention de traiter, ce qui permet une interprétation plus fouillée de ces résultats d'autant plus qu'ils sont fort différents selon le type d'analyse. Etant donné le nombre de facteurs pouvant influencer les résultats, les chercheurs auraient dû nous proposer une analyse en régression.

Interprétation des résultats

Dans le résumé, les auteurs ont choisi de mentionner les résultats par protocole. Ils donnent ainsi un résultat pour l'efficacité légèrement plus favorable, mais non significativement (90,8 % versus 89,2%), pour le traitement antibiotique versus appendicectomie... pendant le séjour hospitalier primaire. A un an, les résultats, par protocole (78,2% versus 89,2%) comme en intention de traiter (41,1% versus 85%), sont significativement en faveur de la chirurgie. Cette différence de résultats illustre bien un abord différent d'analyse : l'efficacité d'une technique « en elle-même » (par protocole) et son efficacité dans la réalité (intention de traiter) ... d'une étude, ce qui est encore différent de la pratique quotidienne. Le rôle des chirurgiens est à souligner. Ils participent ici à une étude comparant 2 approches thérapeutiques. Dans le groupe antibiotique, dans 32% des cas c'est le chirurgien qui décide d'opérer un patient et dans 13% c'est le patient qui désire être opéré. Dans 70% des cas le chirurgien ne motive pas sa décision d'opérer les patients de ce groupe-là. Cette observation induit de nettes réserves sur la faisabilité d'un choix thérapeutique réel en dehors d'un protocole d'étude. Il n'est également apparemment pas tenu compte, dans le groupe antibiothérapie, des complications liées à une appendicectomie ultérieurement nécessaire. Pour évaluer non pas une technique thérapeutique sur un épisode relativement bref mais bien l'effet (bénéfice/risques) d'une approche thérapeutique pour des patients, il est nécessaire d'inclure ces complications ultérieures éventuelles dans l'évaluation. L'ensemble de ces précédentes remarques invite à émettre des réserves quant aux conclusions des auteurs. A court terme, un traitement antibiotique hospitalier, par voie intraveineuse initiale obligatoire, peut dispenser certaines personnes (mal définies dans cette étude, ce qui ne permet pas de donner des directives pour la pratique) d'une intervention chirurgicale pendant au moins un

an dans 91% des cas. La chirurgie, immédiate ou différée pour 9% des personnes initialement traitées par antibiotiques, présente plus de risques de complications majeures. D'autre part, dans un peu plus de 10% des cas d'intervention chirurgicale, selon le critère d'efficacité établi, il n'y a ni appendicite confirmée ni autre indication chirurgicale, ce qui fait courir un risque « inutile » au patient. Une antibiothérapie initialement hospitalière pourrait donc être proposée, mais n'est, même dans le cadre de cette étude sous haute surveillance, réalisée que pour la moitié des patients choisis, avec un moindre bénéfice à un an que celui de la chirurgie.

Autres études

Dans sa synthèse de la littérature EBM, Clinical Evidence⁴ signale (novembre 2006) 2 RCTs comparant antibiothérapie et chirurgie. La première⁵ montre chez 40 personnes l'efficacité de l'administration de 2 g de céfotaxime 2x/j et de tinidazole 800 mg/j par voie intraveineuse pendant 2 jours puis d'ofloxacine 200 mg 2x/j plus tinidazole 500 mg 2x/j par voie orale pendant 8 jours sur la douleur versus appendicectomie à ciel ouvert. 35% des sujets ont été réadmis dans les 7 mois en moyenne (écarts de 3 à 12) pour appendicite avec appendicectomie. La deuxième RCT³, plus récente, inclut 252 hommes âgés de 18 à 50 ans et évalue l'efficacité du même schéma antibiotique (sauf durée du traitement oral portée à 10 jours) versus appendicectomie à ciel ouvert ou laparoscopique. Elle montre des durées de maladie et d'incapacité de travail similaires dans les 2 groupes. Elle présente cependant de nombreuses limites méthodologiques. Parmi les patients traités par antibiothérapie, 12% doivent être opérés dans les 24 heures et 15% doivent être opérés dans l'année qui suit (écarts de 1 à 10 mois).

Pour la pratique

Les résultats de cette RCT analysés en ITT, analyse correspondant mieux à la réalité potentielle qui sera observée dans la pratique quotidienne, ne sont pas en faveur d'une antibiothérapie, ni pour la durée du séjour hospitalier ni à un an. Les complications majeures des traitements sont plus fréquentes en cas de chirurgie mais, en chiffre absolu, ce pourcentage de complications en cas de chirurgie est inférieur au taux de récurrence d'appendicite après antibiothérapie, avec appendicectomie consécutive (13,9%) et complications également possibles. De précédentes études montraient des taux de récurrence d'appendicite de 35 et de 15% dans l'année. L'antibiothérapie doit être initiée à l'hôpital, par voie intraveineuse, et poursuivie pendant une dizaine de jours. Cette étude est également fortement influencée par le choix du patient qui veut être opéré et par le choix du chirurgien qui décide d'opérer de toute façon, souvent en ne motivant pas ce choix. N'est-ce pas une réalité de la pratique quotidienne également ?

Conclusion de Minerva

Les auteurs de cette étude présentent sous un jour très favorable un bénéfice équivalent d'une antibiothérapie (intraveineuse, hospitalière, initiale, puis orale sur un total de 10 jours) versus appendicectomie, avec moins de complications cependant pour l'antibiothérapie chez des patients âgés de plus de 18 ans. Une analyse plus rigoureuse des résultats (en intention de traiter) montre cependant des résultats moins favorables pour l'antibiothérapie surtout sur un terme d'un an, absence de bénéfice également observé dans de précédentes petites études. L'appendicectomie reste donc le traitement de premier choix en cas d'appendicite aiguë.