



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 18 • Outubro 2011

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Appendicite: Antibiotiques vs Chirurgie – C'est Mauvais!

Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. (amoxicilline + acide clavulanique versus appendicectomie pour le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée: essai ouvert randomisé en non-inferiorité) Prof Corinne Vons et al.: The Lancet, Volume 377, Issue 9777, Pages 1573 – 1579, 7 May 2011

LECTURE CRITIQUE DE L'ARTICLE

J. Soufron

Clinique Notre Dame, Vire – France

soufron@hotmail.com

Cet article était destiné à montrer la "non infériorité" de l'antibiothérapie par rapport à la chirurgie dans le traitement de l'appendicite. Il s'agit d'une étude randomisée en deux bras (amoxicilline + acide clavulanique versus chirurgie) en intention-de-traiter. Tous les patients ont bénéficié d'un scanner confirmant le diagnostic et éliminant autant que faire se peut une appendicite compliquée. Le critère principal de jugement est le nombre de péritonites et d'abcès : soit en postopératoire dans le bras chirurgie, soit en dépit du traitement dans le bras ATB.

Non-infériorité n'est pas égalité, et il était prévu d'accorder au traitement ATB 10 % de marge d'infériorité par rapport à la chirurgie, mais même ce critère n'a pas été atteint puisqu'on trouve 2 échecs (discutables) dans le bras chirurgie et 9 dans le bras ATB, différence statistiquement significative avec une infériorité supérieure à 10%.

On peut féliciter les auteurs d'avoir publié un essai n'atteignant pas son objectif. Cependant, l'idée même de mettre en balance antibiotiques et chirurgie dans le traitement de l'appendicite est assez révolutionnaire pour que cette étude, même si elle a manqué son objectif, mérite commentaire, à la fois quant à sa logique interne et quant à sa pertinence.

CRITIQUE DE LA LOGIQUE INTERNE DE L'ETUDE

➤ 1/ **Pour ce qui concerne le titre**, on peut regretter sa formulation alambiquée, alors que les auteurs auraient pu inverser leur raisonnement et **affirmer la**

supériorité de la chirurgie qui se déduit naturellement de la "non-non-infériorité" de l'antibiothérapie. Par ailleurs, **comme le titre ne l'indique pas** (mais aurait dû l'indiquer clairement), l'étude ne concerne que l'appendicite de l'adulte ce qui restreint singulièrement sa portée.

Reprodução de artigo de acordo com o "Le Journal de Coelio-chirurgie", Copyright SREC Diffusion. Este artigo não pode ser publicado sob qualquer forma sem o acordo dos detentores do Copyright. Artigo original publicado em "Le Journal de Coelio-chirurgie", nº 79, Setembro de 2011.



➤ 2/ Le choix – très inhabituel en chirurgie – d'un essai de non-infériorité n'est pas discuté non plus que la marge d'infériorité. Plus la situation clinique est sérieuse, plus les recommandations déconseillent ce genre d'essai. Peut-on considérer l'appendicite comme une situation suffisamment bénigne pour accepter une marge d'infériorité de 10 % par rapport au "gold standard"? Cela aurait mérité quelques lignes de justification.

Or l'analyse du rapport bénéfice/risque de l'appendicectomie est vraiment trop superficielle: les auteurs chiffrent le risque de complication post-op "entre 2 et 23 %" à partir de deux références seulement. Le taux de 23 % est tiré d'une étude sur les péritonites appendiculaires (exclues de l'article étudié) et n'aurait donc pas dû être cité ici. **Le taux de 2 % (tiré donc d'une seule étude!)** est heureusement plus proche des chiffres habituellement cités, mais c'est évidemment un peu court.

Quant aux complications qu'on espère éviter par le traitement médical, elles ne sont même pas énumérées, sans parler de leur fréquence relative. Comme l'objectif du traitement médical est justement d'éviter ces complications, et que cela peut justifier d'accepter une marge d'infériorité de 10 %, une discussion serrée de la littérature aurait été indispensable.

➤ 3/ Dans cette étude, c'est le scanner qui est discriminant en confirmant le diagnostic d'appendicite et en distinguant appendicite simple et appendicite compliquée. Ceci pose la **question de la sensibilité et de la spécificité du scanner** et de sa capacité à identifier les appendicites compliquées:

- a/ pour ce qui concerne sa spécificité, elle semble excellente puisque seulement 3% des patients opérés d'emblée n'avaient pas d'appendicite. Ce résultat remarquable, témoignant d'un "tri" très sélectif des patients, suggère que parallèlement seul un petit pourcentage des patients traités médicalement n'avait pas l'appendicite, ce qui contribue à valider les résultats du bras ATB;

- b/ mais cette spécificité a probablement été obtenue aux dépens d'une **sensibilité insuffisante**, ce que nous ne saurons jamais puisque la cohorte des

patients non retenus dans l'étude et non traités n'a pas été surveillée. Ceci suscite deux remarques:

- **qui a fait ce tri des douleurs de FID, décision capitale** pour la cohérence de l'étude: un chirurgien senior, un interne, voire un urgentiste? Le texte ne le précise pas et renvoie à un site internet où se trouve le protocole détaillé de l'étude qui n'est malheureusement pas plus précis sur ce point; – pour un problème de santé publique tel que les syndromes douloureux de FID, une étude de cohorte à partir du symptôme inaugural serait plus instructive (quoique bien plus lourde évidemment);

- c/ enfin pour discriminer appendicite simple et appendicite compliquée, le scanner a dans cette étude **abouti à 18 % de sous-stadifications** dans le groupe chirurgie d'emblée, ce qui implique que dans le groupe ATB, un pourcentage non négligeable de péritonites ou d'abcès appendiculaires ont dû être traités aux antibiotiques.

➤ 4/ L'analyse du "critère principal de jugement", les "péritonites ou abcès", attire l'attention:

- dans le bras ATB, on en a dénombré neuf: il s'agit de constatations opératoires chez les 44 patients finalement opérés pour échec du traitement ATB;

- dans le bras "chirurgie d'emblée", les deux cas sont des "péritonites localisées" diagnostiquées sur l'aspect scannographique qui ont été "traitées avec succès par antibiotiques". Or on ne traite pas médicalement un abcès important: il s'agissait peut-être simplement de deux syndromes du 5ème jour, mais peut-être aussi de diagnostics par excès puisqu'il n'y a pas eu de vérification opératoire.

On ne peut en tout cas pas donner à ces deux "abcès possibles" le même statut de preuve irréfutable qu'aux neuf péritonites et abcès du bras ATB

➤ 5/ Si on tient compte de toutes les complications postopératoires telles qu'on peut les reconstituer au fil du texte, les résultats sont encore plus étonnants:

En effet, **le traitement ATB a finalement provoqué PLUS de complications chirurgicales (évidemment chez les patients finalement opérés) que la chirurgie d'emblée**: 2 péritonites postopératoires dans chaque groupe, 2 abcès de paroi contre un dans le groupe



chirurgie d'emblée, une occlusion sur bride contre zéro dans l'année postopératoire, et zéro éventration dans les deux groupes.

Pour ce qui concerne les péritonites et/ou abcès postopératoires rencontrés dans le bras ATB, le texte ne nous donne aucune information (et là encore le site internet auquel renvoie l'article n'est pas plus explicite). Si, comme c'est logique, on a préféré ré-intervenir après un premier échec de l'antibiothérapie, cela dégrade encore les résultats du groupe antibiothérapie avec deux ré-interventions à zéro, et au total onze péritonites ou abcès dans le groupe ATB contre "peut-être" deux dans le groupe chirurgie d'emblée, soit un score de onze à deux, voire moins.

Neuf abcès ou péritonites d'emblée et deux abcès ou péritonites postopératoires sur 44 patients opérés dans le bras ATB, cela conduit à penser que ces appendicites étaient en moyenne particulièrement graves: évoluant souvent depuis plus de huit jours, et par ailleurs probablement à germes multi-résistants. Par contre il faut remarquer que dans le groupe "chirurgie d'emblée" le scanner avait sous-évalué la situation dans 18 % des cas où en fait on avait affaire à une appendicite compliquée; alors que dans le groupe ATB on n'a trouvé que 9 % d'appendicites compliquées chez les patients finalement opérés, ce qui suggère – si le taux de sous-évaluation au scanner était le même dans les deux groupes – que le traitement antibiotique seul a "guéri" temporairement plusieurs appendicites compliquées;

On pourrait donc dire que le traitement antibiotique permet de guérir – au moins provisoirement – certains patients, au prix pour ceux qui doivent finalement être opérés d'une appendicite plus grave, et encore faudrait-il savoir si ce n'est pas parmi ces patients non opérés car sous-évalués par le scanner que se recrutent ceux qui vont rechuter et devoir être opérés dans les semaines et les mois suivants.

On peut en tout cas conclure que **l'ambition du traitement médical d'éviter les complications postopératoires, qui est finalement sa seule justification, n'est absolument pas confirmée ici.**

➤ 6/ Pour ce qui est de l'analyse de chaque bras

(et spécialement bien sûr du bras ATB), elle n'est pas détaillée: ce n'était pas l'objet de l'article, mais on peut reconstituer les faits. Pour le bras ATB, il est naturel de considérer tous les patients finalement appendicectomisés comme un critère d'échec plus important que le taux d'abcès et de péritonites. **En outre, lorsqu'on propose un nouveau traitement, il est d'usage de considérer tous les perdus de vue comme des échecs.**

Appliquons donc ces deux critères.

Le bras ATB inclut 123 patients dont le diagnostic a été confirmé par un scanner: 3 ont refusé le traitement ATB, 120 ont reçu le traitement, mais:

5 n'avaient pas d'appendicite à la relecture du scanner, 9 ont été perdus de vue (4 à un mois + 5 à un an). Parmi les 106 patients qui se sont soumis à la surveillance à un an, 44 ont été opérés par les auteurs, soit un pourcentage de 43 %.

Si nous prenons l'hypothèse la plus défavorable selon laquelle les trois patients qui ont refusé le traitement et les 9 perdus de vue ont été opérés ailleurs (hypothèse certes maximale mais assez vraisemblable dans le système français où le patient a le libre choix de son chirurgien et ne va pas revenir voir docilement l'équipe dont le traitement l'a déçu), nous obtenons: 120 patients traités dont 5 à tort soit 115 appendicites traitées par ATB, dont 44 opérés dans l'année par les participants + 12 potentiellement opérés ailleurs.

Le taux d'échec à un an dans le bras ATB serait alors de 56/115 soit 48%.

On peut donc imaginer que "dans la pire hypothèse", qui n'est pas totalement improbable, après 5 ans par exemple les 2/3 des patients auront finalement été opérés.

➤ 7/ **Reste enfin l'évaluation médico-économique** de chacune des deux options, et on est étonné que l'article étudié n'aborde pas la question. **Les contraintes de la prise en charge ATB sont importantes: scanner pour tous les patients avec une double lecture, deuxième bilan biologique et deuxième scanner à J8, avec plusieurs consultations spécialisées, cela pour**



un traitement dont paradoxalement le taux de complications postopératoires n'est pas inférieur à celui de la chirurgie d'emblée, et dont le taux d'échec à 5 ans (mesuré d'après le taux de patients finalement opérés) pourrait être compris entre 1/2 et 2/3. Le bilan médico-économique n'est probablement pas favorable.

➤ 8/ La principale information qui se dégage finalement de cet article pour le chirurgien praticien, c'est le caractère fortement péjoratif de la découverte d'un stercolithe au scanner dans le contexte d'un syndrome douloureux de fosse iliaque droite, élément prédictif d'une appendicite compliquée et accessoirement d'un échec du traitement antibiotique. C'est une notion déjà connue mais qui mérite d'être soulignée.

CRITIQUE DE LA PERTINENCE DE L'ETUDE

L'étude s'appuie implicitement sur un parallèle entre la sigmoïdite diverticulaire et l'appendicite. Ce parallèle est évidemment peu fondé: les causes des deux affections sont différentes, le taux de récurrence paraît beaucoup moins important après traitement médical d'une sigmoïdite, l'âge moyen plus élevé, le risque de l'intervention, malgré le progrès apporté par la coelioscopie, n'a aucune commune mesure. De sorte que le rapport bénéfice-risque ne saurait être extrapolé de la sigmoïdite à l'appendicite.

Etant donné la sécurité actuelle du geste d'appendicectomie, complété par l'apport de l'antibioprophylaxie qui a pratiquement fait disparaître le syndrome du 5ème jour, mettre en cause ce "gold standard" ne semble pas une priorité. D'autres sujets devraient retenir l'attention de la recherche clinique, et d'abord le problème irritant de l'absence de preuve factuelle de la supériorité de la coelioscopie sur le Mac Burney, contrairement à la conviction de tous ceux qui en ont la pratique.

Certes, les études étrangères sur le traitement médical de l'appendicite existent (même si elles restent très marginales: les auteurs n'ont retrouvé que 4 essais randomisés). Mais elles se situent dans des systèmes de santé différents et répondent à d'autres

problématiques: de nombreux pays ne laissent pas au patient le choix de son médecin ni de son chirurgien, beaucoup manquent de lits et/ou de blocs, certains ne prennent pas en charge les frais d'hospitalisation. Autant de variables qui peuvent conduire les chercheurs à évaluer des stratégies "suboptimales" qui ne peuvent être extrapolées à notre pays qu'avec beaucoup de prudence.

Mais en France aussi, la situation est hétérogène. Cette étude n'a impliqué que des hôpitaux universitaires. Or les 2/3 de la chirurgie se font dans le privé, le reste se répartissant à parts plus ou moins égales entre CHG et CHU. Là encore, difficile d'extrapoler les résultats d'une série uniquement universitaire où on entend parler par exemple d'"emergency radiologist", alors que de nombreux sites d'urgence n'ont pas de scanner et/ou pas de chirurgien et que donc un nombre notable de décisions seront prises par un urgentiste sans l'aide d'un scanner, ni même souvent d'une échographie, et sans avis chirurgical. A l'inverse, combien de patients, profitant de la liberté d'accès que leur offre notre système de santé, risqueraient-ils d'emboliser les urgences, pour ensuite user de leur liberté de choix et être opérés finalement ailleurs, qu'ils aient ou n'aient pas l'appendicite?

Tout ceci fait qu'une étude de cohorte à partir du symptôme initial (douleur aiguë de la FID se présentant aux urgences) serait plus instructive. La tenue d'un registre serait certainement une bonne initiative de santé publique. L'aide de l'Assurancemaladie serait d'ailleurs utile pour savoir, sous couvert d'anonymat bien sûr, comment "vagabondent" ces patients.

Par ailleurs (ou dans le même mouvement), il est urgent de lancer une grande étude nationale prospective pour établir sur de larges effectifs quels sont réellement les résultats de l'appendicectomie sous coelioscopie. Cette étude devrait réunir uniquement des chirurgiens expérimentés (par exemple ayant fait personnellement plus de 2000 coelios dont 200 appendicectomies) pour éviter les effets de la "learning curve" qui ont malencontreusement pollué les études sur lesquelles s'appuie la "médecine factuelle".



CONCLUSION

Pour l'instant, on ne peut qu'être inquiet des conséquences de l'article de C. Vons sur la prise en charge des douleurs de FID. En effet (probablement égarés par le titre particulièrement alambiqué de l'article), les journalistes de la presse écrite et parlée se sont emparés de la nouvelle en la déformant ("appendicite: bientôt la fin des opérations") selon le principe des journaux "people": "une fausse nouvelle + un démenti = deux informations". On peut s'attendre à quelques prises en charge "sauvages", que ce soit par des généralistes trop entreprenants, par des urgentistes qui décident souvent sans solliciter l'avis d'un chirurgien, voire par de jeunes collègues parfois

enclins à prendre les publications au pied de la lettre; et on devine les malentendus qu'il va falloir dissiper, en urgence, avec les patients et avec leurs familles dans les mois à venir!

Cet article, par son titre finalement peu cohérent avec ses propres résultats, par l'adoption du critère inhabituel de la "non-infériorité", par le choix de références non pertinentes (23 % de complications post-op!), par l'absence d'analyse des complications du bras ATB, semble refléter une sorte de biais en faveur du traitement médical. Or l'affaire du médiateur vient à point nommé nous rappeler qu'il faut aussi se méfier du médicament: la chirurgie n'est pas un échec de la médecine, mais une modalité thérapeutique, l'objectif étant d'abord la guérison du patient au moindre risque.

