



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Crise sanitaire liée au COVID-19 : modalités du traitement de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte par antibiothérapie seule comme alternative à l'appendicectomie[☆]



Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis

M. Collard^a, Z. Lakkis^b, J. Loriau^c, D. Mege^d,
C. Sabbagh^{e,f}, J.H. Lefevre^a, L. Maggiori^{g,*}

^a Service de chirurgie digestive, Sorbonne université, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012, Paris, France

^b Service de chirurgie digestive et oncologique, et de transplantation hépatique, CHU de Besançon, 2, boulevard Alexander-Fleming, 25000, Besançon, France

^c Service de chirurgie viscérale, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, 75014, Paris, France

^d Service de chirurgie digestive, assistance publique hôpitaux de Marseille, hôpital de la Timone, CHU de Marseille, France

^e Service de chirurgie digestive, CHU Amiens-Picardie, 8000 Amiens, France

^f Unité de recherche SSPC (simplification des soins des patients chirurgicaux complexes), université de Picardie Jules-Verne, 80025 Amiens, France

^g Service de chirurgie colorectale, hôpital Beaujon, université de Paris, AP-HP, 92110 Clichy, France

Disponible sur Internet le 30 avril 2020

MOTS CLÉS

Appendicite aiguë ;
Appendicectomie ;
Antibiothérapie ;
COVID-19 ;
Coronavirus

Résumé La saturation intrahospitalière liée à l'arrivée massive de patients atteints du COVID-19 nécessitant une prise en charge urgente conduit à reconsidérer la prise en charge des autres patients. Différer au maximum les hospitalisations et les opérations chirurgicales non urgentes est un des objectifs des chirurgiens afin de désengorger autant que possible le système de soins. Alors que la majorité des opérations programmées sont annulées, la réduction de la chirurgie d'urgence est évidemment compliquée à proposer sans altérer la qualité de la prise en charge et conduire à une perte de chance pour le patient. Cependant, l'appendicite aiguë constitue une situation spécifique bien particulière et la fréquence de cette pathologie conduit

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jvisc.2020.04.014>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais celle de l'article original paru dans *Journal of Visceral Surgery*, en utilisant le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : leon.maggiori@aphp.fr (L. Maggiori).

<https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2020.04.014>

1878-786X/© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

à considérer ce cas particulier. En effet, tandis que le traitement recommandé de l'appendicite aiguë non compliquée est chirurgical, l'alternative non chirurgicale par antibiothérapie seule a été largement évaluée dans la littérature au cours de travaux de qualité. Dans la mesure où la limite principale du traitement médical exclusif de l'appendicite aiguë non compliquée est le risque de récurrence à distance, cette option thérapeutique représente une alternative de choix pour réduire la surcharge intrahospitalière dans ce contexte de crise sanitaire. L'objectif de ce travail est donc de mettre à disposition des médecins et des chirurgiens un guide pratique issu d'une analyse de la littérature sur le traitement médical de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte afin de pouvoir proposer ce traitement alternatif aux bons patients et dans des bonnes conditions, notamment lorsque l'accès au bloc opératoire est impossible.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Acute appendicitis;
Appendectomy;
Antibiotic therapy;
COVID-19;
Coronavirus

Summary The massive inflow of patients with COVID-19 requiring urgent care has overloaded hospitals in France and impacts the management of other patients. Deferring hospitalization and non-urgent surgeries has become a priority for surgeons today in order to relieve the health care system. It is obviously not simple to reduce emergency surgery without altering the quality of care or leading to a loss of chance for the patient. Acute appendicitis is a very specific situation and the prevalence of this disease leads us to reconsider this particular disease in the context of the COVID-19 crisis. Indeed, while the currently recommended treatment for uncomplicated acute appendicitis is surgical appendectomy, the non-surgical alternative of medical management by antibiotic therapy alone has been widely evaluated by high-quality studies in the literature. Insofar as the main limitation of exclusively medical treatment of uncomplicated acute appendicitis is the risk of recurrent appendicitis, this treatment option represents an alternative of choice to reduce the intra-hospital overload in this context of health crisis. The aim of this work is therefore to provide physicians and surgeons with a practical guide based on a review of the literature on the medical treatment of uncomplicated acute appendicitis in adults, to offer this alternative treatment to the right patients and under good conditions, especially when access to the operating room is limited or impossible.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

La pandémie liée au COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) déclarée par l'Organisation mondiale de santé le 11 mars 2020 [1] met le système de soins face à de nouveaux défis lourds à assumer avec des décisions majeures à prendre en urgence. L'afflux massif de patients à prendre en charge en hospitalisation avec pour certains d'entre eux une prise en charge en réanimation avec assistance respiratoire conduit à une saturation intrahospitalière et la sécurité des soins apportés aux patients non COVID-19 en est directement menacée. C'est pourquoi l'objectif de la gestion de ces patients est double : d'une part, retarder au maximum les prises en charge non urgentes afin de désengorger au maximum l'hôpital et de rendre mobilisable au maximum le personnel soignant et, d'autre part, réduire autant que possible la perte de chance chez ces patients dans ce contexte. C'est dans ce sens que l'ensemble de la communauté des chirurgiens digestifs et viscéraux œuvre comme l'illustrent les recommandations émises sur la prise en charge chirurgicale des cancers digestifs durant cette période [2]. Alors que chacun de nous diffère autant que possible la chirurgie programmée, la chirurgie d'urgence peine évidemment à être réduite.

L'appendicite aiguë non compliquée concernant environ 40 000 patients chaque année en France [3] constitue une situation spécifique où un traitement non chirurgical

alternatif peut être envisagé. Dans les recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) présentées en novembre 2019 au congrès de la SFCD-ACHBT portant sur la prise en charge de l'appendicite aiguë (publication à venir), il y est recommandé de préférer le traitement chirurgical au traitement médical exclusif par antibiothérapie seule pour le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée principalement en raison du risque de récurrence à distance de l'appendicite qui fluctue entre 16 et 40 % un an après l'initiation du traitement [4–11]. Cependant, la situation exceptionnelle liée au COVID-19 conduit à reconsidérer, le temps de la crise, le traitement médical exclusif de cette pathologie particulièrement fréquente. Mais la mise en œuvre de cette option thérapeutique nécessite certaines connaissances sur le sujet afin de ne pas compromettre la sécurité de ce choix. De plus, il est intéressant de noter qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'élément faisant craindre une réponse différente à une antibiothérapie chez les patients ayant contracté le COVID-19 et donc le traitement médical de l'appendicite aiguë non compliquée peut aussi constituer une option thérapeutique chez un patient atteint ou suspect d'être atteint de ce virus.

L'objectif de ce travail est donc de mettre à disposition des médecins et des chirurgiens un guide pratique issu d'une analyse de la littérature sur le traitement médical de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte afin que nous puissions proposer cette alternative

thérapeutique aux bons patients et dans de bonnes conditions.

Question 1 : à quels patients peut-on proposer un traitement non chirurgical de l'appendicite ?

Cette option thérapeutique chez l'adulte a été étudiée prospectivement par plusieurs équipes faisant l'objet de six essais randomisés prospectifs contrôlés [4–8,10] et deux études prospectives non randomisées [9,11]. Les critères de sélection étaient très proches entre ces différentes études. Ce traitement s'adressait aux appendicites aiguës non compliquées de l'adulte dont le diagnostic était certain.

Concernant le terrain du patient, aucun âge maximal n'a été pris en compte dans l'ensemble des études prospectives à l'exception des travaux de Styurd et al. [5] et de Salminen et al. [10]. Dans le travail de Vons et al. [8], l'augmentation de l'âge n'était pas un facteur de risque d'échec. Ainsi, l'âge avancé dans les formes non compliquées d'appendicite ne doit pas conduire à contre-indiquer un traitement médical exclusif à cause du risque de néoplasie appendiculaire. Peu de données existent sur la considération des comorbidités dans la mesure où la grande majorité des patients pris en charge pour une appendicite aiguë non compliquée sont jeunes sans pathologie lourde associée, mais le bon sens doit conduire à éviter de proposer un traitement non chirurgical aux patients présentant des antécédents à risque (patients immunodéprimés, patients porteurs d'une valve mécanique...).

Évidemment, l'efficacité du traitement non chirurgical en cas d'infection COVID-19 suspectée ou avérée n'a jamais été évaluée. Cependant, les premières observations d'un traitement par antibiothérapie pour d'autres indications chez ces patients n'ont pas montré de perte d'efficacité de l'antibiothérapie liée à cette infection virale. Or, éviter la chirurgie chez ces patients infectés COVID-19 est d'autant plus important que cela permet d'éviter l'exposition du personnel du bloc opératoire au virus notamment liée aux fuites de gaz durant la coelioscopie [2]. De plus, il semblerait que les patients COVID-19 positifs présentent une surmortalité postopératoire même pour de la chirurgie programmée habituellement peu morbide [12]. C'est pourquoi cette alternative non chirurgicale présente un intérêt majeur chez les patients COVID-19 positifs avérés ou suspectés.

La réussite du traitement conservateur a été décrite chez la femme enceinte dans quelques séries de cas [13,14], cependant dans une étude portant sur 400 femmes enceintes traitées médicalement d'une appendicite non compliquée, il a été rapporté un sur-risque de sepsis sévère, de choc septique et d'épisodes thromboemboliques comparativement aux patientes enceintes appendicectomisées [15]. En ce sens, le traitement médical exclusif chez la femme enceinte représente un sur-risque comparativement au traitement chirurgical qu'il convient d'éviter de prendre dans la mesure du possible.

En règle générale, lorsqu'un traitement par antibiothérapie est prescrit, entre 10 et 15 % des patients l'arrêtent avant le délai prévu lorsque leurs symptômes s'améliorent et dans le cadre du traitement de l'appendicite par antibiothérapie ce type de pratique est susceptible d'en réduire l'efficacité et la sécurité [16,17]. Ainsi, l'observance

attendue du patient comme son environnement social doivent être pris en compte et mis en balance avec les conséquences pour le patient, pour les soignants et pour la structure de l'appendicectomie dans ce contexte de pandémie.

À l'imagerie, le seul critère significativement associé à l'échec du traitement médical et associé à l'évolution vers une forme compliquée d'appendicite est la présence d'un stercolithe appendiculaire dans l'essai randomisé contrôlé français de Vons et al. [8]. Ce résultat important souligne l'importance d'éviter un traitement médical exclusif en présence d'un stercolithe appendiculaire.

Synthèse

La sélection des patients éligibles au traitement médical de l'appendicite aiguë non compliquée repose sur :

- la certitude du diagnostic d'appendicite aiguë non compliquée ;
- un terrain compatible avec ce choix notamment l'absence de comorbidités majeures faisant courir un risque au patient (immunodépression, valve cardiaque mécanique...). L'âge en soi n'est pas un facteur d'exclusion ;
- une infection suspectée ou avérée COVID-19 ne constitue pas en l'état actuel des connaissances une contre-indication au traitement par antibiothérapie seule de l'appendicite aiguë non compliquée. Au contraire, cette option non chirurgicale chez ces patients éviterait la surmortalité postopératoire ainsi que l'exposition du personnel soignant du bloc opératoire au virus ;
- ce traitement conservateur doit de préférence être évité chez la femme enceinte ;
- le degré d'observance attendu du patient ainsi que son environnement en cas de retour à domicile doivent être considérés dans la décision ;
- la présence d'un stercolithe endo-appendiculaire est un facteur de risque d'échec et doit, dans la mesure du possible, conduire à préférer l'option chirurgicale dans ce contexte.

Question 2 : peut-on se passer de l'imagerie face à un tableau clinicobiologique typique ?

Dans cette situation de traitement non chirurgical, il est essentiel d'avoir la certitude du diagnostic et d'être sûr du caractère non compliqué de l'appendicite. En effet, par ce choix thérapeutique, l'absence d'exploration chirurgicale ne permet pas de redresser le diagnostic en cas d'erreur, et le risque est alors de retarder la prise en charge adaptée comme le traitement chirurgical d'une péritonite appendiculaire par exemple.

La certitude diagnostique est peu élevée par l'analyse isolée des signes cliniques [18] ou des signes biologiques comme l'hyperleucocytose [19] ou l'augmentation de la CRP [20]. L'analyse combinée de ces données par des scores composites a permis d'améliorer la performance globale, mais aucun score ne permet d'assurer le diagnostic positif ou négatif avec une performance suffisante. Le score le

plus connu étant le score d'Alvarado [21], la sensibilité et la spécificité de ce score rapportées récemment dans une méta-analyse étaient respectivement de 69 % et 77 % [22]. De nombreux autres scores ont été élaborés parmi lesquels on peut citer le score RIPASA [23] rapportant une sensibilité de 97 % et une spécificité de 55 % [22] ou encore le score d'Andersson classant correctement 73 % des patients sans appendicite et 37 % des patients avec appendicite seulement [24].

Bien que l'infection COVID-19 ne représente pas un réel diagnostic différentiel de l'appendicite aiguë non compliquée, il est cependant intéressant de noter que la fièvre et les signes digestifs comme les douleurs abdominales, la diarrhée, les nausées, les vomissements ainsi que l'élévation de la CRP font partie du tableau clinico-biologique de cette infection virale [25]. Dans le contexte de la pandémie de cette infection virale, ces données sont susceptibles de perturber l'analyse des signes cliniques et biologiques d'appendicite aiguë ainsi que la performance des scores clinico-biologiques.

Une imagerie pour confirmer ou non le diagnostic en cas de suspicion d'appendicite aiguë s'avère donc indispensable à cause de la faible performance des signes cliniques ou biologiques, de la clinique parfois confondante de l'infection COVID-19 et du risque de sous-estimer la gravité d'une appendicite alors qu'un traitement sans exploration chirurgicale est choisi. Parmi les huit études prospectives ayant évalué le traitement par antibiothérapie seule de l'appendicite non compliquée, à l'exception de deux d'entre elles [5,11], une confirmation à l'imagerie était toujours nécessaire. Cette confirmation devait être soit à l'échographie uniquement [4], soit uniquement au scanner [8,10], soit au scanner ou à l'échographie [6,7,9]. Le taux d'échec initial du traitement médical seul de ces différents essais prospectifs variait peu suggérant une efficacité proche du scanner et de l'échographie pour diagnostiquer une forme non compliquée d'appendicite lorsque le choix de l'imagerie est correctement adapté au patient (Tableau 1). L'échographie présente l'avantage de ne pas être irradiante, de libérer le scanner pour l'organisation de la structure dans la gestion du COVID-19 et d'être moins coûteuse que le scanner. Par contre, les limites de cet examen sont une visualisation inconstante de l'appendice dans 35 à 53 % des cas [26], une performance moins bonne chez la femme ou chez le patient obèse [27] et encore une performance opérateur-dépendante [26]. Lorsque l'échographie est effectuée dans de bonnes conditions et que l'appendice est correctement visualisé, sa performance [28] est très proche de celle du scanner standard ou du scanner à faible dose [29]. Ainsi, l'échographie représente une option pour décharger le scanner lorsqu'une appendicite est suspectée et le résultat, s'il n'est pas équivoque, pourra être suffisant pour décider de traiter médicalement une appendicite aiguë non compliquée. Bien que cet examen libère de la place au scanner, il nécessite par contre de mobiliser un radiologue le temps de l'examen et voire plus si une conversion vers un scanner est décidée parce que le résultat de l'échographie n'est pas convaincant. Dans une méta-analyse portant sur 2665 patients, la sensibilité et la spécificité de l'IRM abdominale pour diagnostiquer une appendicite aiguë étaient tous les deux de 96 % [30]. Cette modalité d'imagerie est donc possible, mais dans la stratégie de gestion de la crise sanitaire, peu utilisable car chronophage, coûteux et d'accès restreint.

Synthèse

Les données de l'examen clinique et du bilan biologique ne sont pas suffisantes pour proposer un traitement non chirurgical devant une suspicion d'appendicite aiguë non compliquée en raison du risque d'erreur élevé. Puisqu'il n'y a pas d'exploration chirurgicale par ce traitement alternatif, les conséquences d'une erreur diagnostique sont d'autant plus graves.

Lorsqu'un traitement non chirurgical est susceptible d'être proposé, une confirmation par une imagerie du diagnostic d'appendicite, d'une part, et de l'absence de complication, d'autre part, est nécessaire. L'échographie, le scanner ou l'IRM abdominale sont des alternatives toutes acceptables. Dans ce contexte de crise sanitaire, la disponibilité des différentes modalités d'imagerie ainsi que la disponibilité des radiologues sont des éléments à prendre en compte dans le choix de l'examen d'imagerie à réaliser.

Question 3 : antibiothérapie : quelle voie d'administration, quel protocole et pour quelle durée ?

Concernant la voie d'administration, toutes les études des études prospectives [4–7,9–11] sauf celle de Vons et al. [8] ont mis les patients à jeun et ont proposé initialement un traitement intraveineux relayé secondairement par un traitement per os pour le retour à domicile. Dans l'étude de Vons et al., une administration per os d'emblée sans mise à jeun était proposée aux patients non nauséux. Le travail de Vons et al. n'ayant pas rapporté une efficacité inférieure aux autres travaux (Tableau 1), il est probable que la sécurité de la voie d'administration per os d'emblée soit assurée si le patient ne présente ni nausée ni vomissement. Un essai randomisé contrôlé de non-infériorité (APAC II) est actuellement en cours comparant l'efficacité d'un traitement initialement intraveineux puis per os à un traitement per os d'emblée [31].

Concernant le protocole d'antibiothérapie à proposer, chaque étude a proposé un protocole empirique qui repose sur une antibiothérapie probabiliste sans que la supériorité d'un protocole par rapport à un autre n'ait jamais été évaluée. Le Tableau 2 rapporte les différentes antibiothérapies proposées pour chaque étude. Malgré des différences importantes dans les protocoles d'antibiothérapie, les résultats d'efficacité sont très proches entre les études avec notamment un pourcentage d'échec primaire de l'antibiothérapie qui diffère très peu entre les études (Tableau 1). À noter qu'aucune étude n'a comparé l'efficacité des différents protocoles d'antibiothérapie. Le choix de la bonne antibiothérapie est difficile. Il semble pertinent de cibler les bactéries présentes au sein de la lumière appendiculaire à savoir *Escherichia coli*, les bactéries du genre *bacteroides* ou encore du genre *streptococcus* [32]. En réalité, les modifications du microbiote appendiculaire sont beaucoup plus complexes et ne peuvent pas se limiter à une liste de quelques bactéries. Un travail dédié à l'analyse du microbiote appendiculaire a mis en évidence des modifications complexes dans les phylums bactériens prédominants durant l'appendicite avec notamment une

Tableau 1 Échec initial et à distance du traitement médical de l'appendicite aiguë non compliquée dans les études prospectives.

Étude	Taux d'échec initial (%)	Échec à 1 an après réussite initiale (%)	Modalité de traitement de la suspicion de récurrence (%)	Réussite globale sans récurrence à 1 an (%)
Eriksson, 1995 [4]	5	37	Appendicectomie : 100 Antibiothérapie : 0	60
Styrud, 2006 [5]	12	14	Appendicectomie : 100 Antibiothérapie : 0	76
Hansson, 2009 [6]	9	12	Appendicectomie : 80 Antibiothérapie : 20	78
Turhan, 2009 [7]	18	10	Appendicectomie : 89 Antibiothérapie : 11	75
Vons, 2011 [8]	12	29	Appendicectomie : 100 Antibiothérapie : 0	63
Park, 2014 [9]	8	13	Appendicectomie : 98 Antibiothérapie : 2	84
Salminen, 2015 [10]	6	23	Appendicectomie : 100 Antibiothérapie : 0	73
Allievi, 2017 [11]	20	21	Appendicectomie : 100 Antibiothérapie : 0	63

Tableau 2 Protocoles d'antibiothérapie dans la prise en charge médicale exclusive de l'appendicite aiguë non compliquée.

Étude	Protocole antibiothérapie	Durée anti-biotique	Durée hospitalisation prévue
Eriksson, 1995 [4]	IV : céfotaxime 2 g × 2/j et tinidazole 800 mg × 1/j pendant 2 j Puis Per os : ofloxacine 200 mg × 2/j et tinidazole 500 mg × 2/j pour 8 j	10 jours	2 jours
Styrud, 2006 [5]	IV : céfotaxime 2 g × 2/j et tinidazole 800 mg × 1/j pendant 2 j Puis Per os : ofloxacine 200 mg × 2/j et tinidazole 500 mg × 2/j pour 10 j	12 jours	2 jours
Hansson, 2009 [6]	IV : céfotaxime 1 g × 2/g et métronidazole 1,5 g × 1/j pendant 1 j Puis Per os : ciprofloxacine 500 mg × 2/j et métronidazole 400 mg × 3/j pendant 9 j	10 jours	1 jour
Turhan, 2009 [7]	IV : ampicilline 1 g × 4/j et gentamycine 160 mg × 1/j et métronidazole 500 mg × 3/j pendant 2 j Puis Per os (ampicilline + métronidazole) pendant 8 j	10 jours	2 jours
Vons, 2011 [8]	Amoxicilline + acide clavulanique 1 g × 3/j si poids < 90 kg et 1 g × 4/j si poids ≥ 90 kg. IV si nausée sinon per os d'emblée	8 jours	Retour à domicile dès que possible à partir de J-1
Park, 2014 [9]	IV : céphalosporine de 2 ^e génération + métronidazole	4 jours	2 jours
Salminen, 2015 [10]	IV : ertapénèm 1 g/j pendant 3 j Puis Per os : lévofloxacine 500 mg/j et métronidazole 500 mg × 3/j pendant 7 j	10 jours	3 jours
Allievi, 2017 [11]	IV : pipéracilline + tazobactam 4,5 g × 4/j (durée variable) Ou IV : ertapénèm 1 g/j pendant 3 jours Ou IV : céftriaxone 1 g/j + métronidazole 500 mg × 3/j (durée variable) Puis Per os : amoxicilline + acide clavulanique 1 g × 3/j pendant 5 jours	8 jours	3 jours

variabilité importante entre chaque individu [33]. De plus, la flore bactérienne impliquée diffère notamment dans son profil de résistance à l'antibiothérapie entre l'appendicite non compliquée et l'appendicite compliquée [34]. En parallèle de ces modifications dans la lumière appendiculaire, il a été montré une modification de l'infiltration bactérienne au sein de la sous-muqueuse appendiculaire pendant l'appendicite. *Fusobacterium nucleatum* s'impose comme la bactérie majeure dans l'appendicite aiguë avec une infiltration qui augmente avec la gravité de l'appendicite [35].

Au total, il est difficile de savoir quelles bactéries cibler par l'antibiothérapie probabiliste. La seule manière d'appréhender ce problème est de comparer l'efficacité des protocoles déjà évalués (Tableau 2). Parmi les différents protocoles, Salminen et al. [10] et Allievi et al. [11] ont proposé d'initier le traitement par ertapénèm. Ce choix repose sur l'émergence des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectres élargis résistantes à l'amoxicilline et aux céphalosporines de 3^e génération [36]. L'efficacité rapportée avec cette antibiothérapie n'est pas supérieure aux autres protocoles d'antibiothérapie (Tableau 1), mais expose à une sélection des bactéries résistantes à l'ertapénèm [37]. De même, les patients traités par pipéracilline + tazobactam dans le travail d'Allievi et al. [11] n'ont pas eu un taux d'échec précoce réduit mais, comme l'ertapénèm, cette antibiothérapie expose à un risque important de sélection de bactéries résistantes.

La durée de l'antibiothérapie, tout comme le choix dans l'antibiothérapie n'ont jamais été comparés au sein d'un même protocole et donc la meilleure durée de l'antibiothérapie assurant la plus grande efficacité en limitant au maximum l'émergence de résistances ainsi que le risque de complications comme la colite à *Clostridium difficile* n'est pas connue. Le Tableau 2 rapporte les durées élaborées de manière empirique dans chaque essai de l'antibiothérapie. Peu de différences sont observées puisque la durée varie entre 8 et 12 jours, seule l'étude de Park et al. [9] se démarque des autres avec une durée d'antibiothérapie de 4 jours.

Le traitement symptomatique seul de l'appendicite aiguë non compliquée sans antibiothérapie ni chirurgie a été évalué dans un seul essai randomisé contrôlé de non-infériorité comparant un traitement symptomatique à une antibiothérapie seule [38]. Les critères d'inclusion étaient stricts notamment le diamètre appendiculaire maximal devait être compris entre 6 et 11 mm. Le taux d'échec initial était identique entre les deux groupes (7,2 % dans le groupe sans antibiothérapie versus 7,4 % dans le groupe antibiothérapie) ($p=0,957$). Le taux d'échec à un an était aussi similaire entre les patients traités par antibiothérapie (20,7 %) avec ceux traités sans antibiothérapie (23,4 %) ($p=0,609$). Malgré les résultats encourageants de cet essai, cette révolution dans le traitement de l'appendicite aiguë non compliquée mérite d'être confirmée dans d'autres études bien conduites avant de faire foi. C'est d'ailleurs, l'objectif de l'essai APPAC III actuellement en cours [39].

Question 4 : peut-on proposer un traitement médical exclusif totalement ambulatoire ?

Aucun des 8 essais prospectifs n'a proposé un traitement médical exclusif en ambulatoire de l'appendicite [4–11].

Synthèse

Le traitement par antibiothérapie peut être initié directement par voie orale si le patient ne présente pas de nausée ni vomissement. Aucune étude n'a comparé les différents protocoles d'antibiothérapie pour définir le meilleur protocole.

Le choix de l'antibiothérapie et de la durée du traitement peut donc se faire parmi les différents protocoles évalués dans chacune des études publiées. Le protocole par amoxicilline + acide clavulanique 1 g × 3/jour pendant 8 jours présente l'intérêt d'être simple, administrable par voie intraveineuse et par voie orale, peu coûteux et ne nécessitant pas de modification de molécule entre l'hospitalisation initiale et la sortie à domicile. En cas d'allergie, une antibiothérapie associant fluoroquinolone et imidazolé (ciprofloxacine 500 mg × 2/j et métronidazole 500 mg × 3/j pendant 8 jours) peut être proposée selon les mêmes modalités. L'efficacité d'une antibiothérapie initiale par ertapénèm ou tazocilline n'a pas montré une supériorité d'efficacité. En raison du risque majeur de sélection de résistance, il n'est pas recommandé de choisir ces protocoles d'antibiothérapie.

Le traitement symptomatique exclusif sans antibiothérapie n'a pas encore été suffisamment évalué pour permettre de proposer ce traitement novateur dans des conditions de sécurité optimale.

Le Tableau 2 rapporte les durées d'hospitalisation minimale dans chaque essai avant d'autoriser la sortie. Ces délais variaient de 1 à 3 jours. L'objectif de cette courte hospitalisation est de détecter les échecs précoces de l'antibiothérapie le plus souvent liés à un échec du diagnostic d'une forme compliquée d'appendicite, afin de ne pas retarder la chirurgie de rattrapage. En dehors d'une période de crise sanitaire, il paraît peu raisonnable de proposer un traitement en ambulatoire sans surveillance intrahospitalière initiale dans la mesure où la sécurité de ce choix n'a jamais été évaluée.

Le choix de l'antibiothérapie seule en alternative au traitement chirurgical en période de pandémie COVID-19 permet d'éviter de mobiliser le bloc opératoire, la salle de réveil et rend mobilisable l'équipe médicale à commencer par les anesthésistes-réanimateurs et les infirmiers anesthésistes. De plus, le patient évite un passage par une salle de réveil où il risque d'être contaminé si des patients COVID-19 réanimatoires y sont pris en charge. Par contre, cette stratégie ne permet pas de réduire l'occupation des lits d'hospitalisation en chirurgie si le traitement médical est initié en hospitalisation. En effet, dans l'étude de Vons et al. [8] qui autorisait la sortie la plus précoce par rapport aux autres essais, la durée d'hospitalisation dans le groupe du traitement médical exclusif n'était pas réduite comparativement aux patients appendicectomisés (3,96 jours vs 3,04 jours respectivement, $p=0,08$). Dans la mesure où l'appendicectomie en ambulatoire chez des patients sélectionnés a montré sa faisabilité et sa sécurité [40–42], il est même alors possible que la durée d'occupation d'un lit d'hospitalisation puisse être réduite chez les patients pouvant être opérés en ambulatoire comparativement aux patients pris en charge par antibiothérapie seule.

Tableau 3 Score de Saint-Antoine [40].

Item	Point attribué (point)
IMC (indice de masse corporelle) < 28 kg/m ²	1
Leucocytes < 15000/μL	1
CRP < 30 mg/L	1
Pas de signe radiologique de perforation	1
Diamètre de l'appendice ≤ 10 mm	1

Cependant, la question de proposer un traitement en ambulatoire par antibiothérapie seule chez les patients diagnostiqués d'une appendicite aiguë non compliquée aux urgences sans les hospitaliser est une option qui doit être considérée en cas d'impossibilité d'hospitalisation ou en cas de risque de saturation complète privant de lits d'hospitalisation des patients graves atteints de COVID-19. Bien que cette option n'ait jamais été évaluée directement, l'état d'urgence actuel conduit à faire une synthèse des données de la littérature autour de ce point. Dans l'étude de Lefrançois et al. [40], chez les patients sélectionnés pour une appendicectomie en ambulatoire, ces derniers pouvaient, en fonction de l'heure de la journée, rentrer à domicile avec une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique et revenir le lendemain pour être opérés. Aucun incident grave à domicile n'est survenu chez ces patients dans l'étude. La sélection stricte de ces patients à partir du score de Saint-Antoine ≥ 4 (Tableau 3) construit sur la probabilité de réussite d'un projet ambulatoire a permis de trier efficacement les patients à risque très faible de forme compliquée d'appendicite [40]. De plus, la validité extrinsèque de ce score a été confirmée par une étude réalisée dans un autre centre [43]. C'est pourquoi, en situation grave, certains patients bien sélectionnés éventuellement à l'aide du score de Saint-Antoine pourraient être traités en ambulatoire strict en ayant reçu les informations claires et en pouvant éventuellement contacter directement le service de chirurgie digestive sans passer par les urgences en cas de doute sur une évolution défavorable à domicile. Il est préférable que cette décision soit portée par un chirurgien viscéral ayant interrogé et examiné le patient afin qu'il assume cette décision, l'information à donner au patient et le suivi à proposer notamment en cas d'évolution défavorable à domicile.

Question 5 : quel est le risque d'échec primaire de ce traitement ?

L'échec primaire peut être défini comme un échec de l'antibiothérapie initialement débuté nécessitant un changement d'antibiothérapie, un drainage radiologique ou une intervention chirurgicale. Le taux d'échec primaire de l'antibiothérapie seule comme traitement de l'appendicite aiguë non compliquée est relativement faible puisqu'il varie entre 5 à 20 % au sein des huit études prospectives sur le sujet [4–11] (Tableau 1). La méta-analyse de Findlay et al. [44] qui a évalué les six essais randomisés contrôlés a trouvé un taux d'échec primaire de l'antibiothérapie à 10,2 %.

Cette donnée doit faire partie de l'information à fournir au patient lorsque cette prise en charge est décidée. Cette donnée est d'autant plus importante si un traitement

Synthèse

Une évolution favorable après 24 h d'hospitalisation autorise la sortie à domicile après initiation d'une antibiothérapie pour une appendicite aiguë non compliquée. La sécurité de cette prise en charge a été directement évaluée dans la littérature.

Une prise en charge en ambulatoire sans hospitalisation initiale n'a pas été validée dans la littérature. Cependant, en situation de crise sanitaire cette option peut être envisagée chez des patients sélectionnés éventuellement à l'aide du score de Saint-Antoine (≥ 4).

La décision et la mise en œuvre d'un traitement en ambulatoire par antibiothérapie seule pour une appendicite aiguë non compliquée doit impliquer un chirurgien viscéral afin de garantir au mieux la sécurité de cette option non validée à ce jour.

en ambulatoire strict est décidé puisque, a priori, 1 patient sur 10 sera amené à être pris en charge précocement pour un échec de cette stratégie thérapeutique. De plus, il est important de proposer un suivi pour le patient qui peut être fait par téléphone ou téléconsultation durant la période de la prise en charge du COVID-19 à l'hôpital afin de s'assurer de l'évolution favorable du traitement initié. De plus, la prise en charge d'un échec précoce doit être anticipée et l'information sur la conduite à tenir en cas d'évolution défavorable à domicile doit être fournie au patient notamment savoir s'il doit se présenter aux urgences ou idéalement s'il peut consulter directement un chirurgien viscéral.

Synthèse

Le risque d'échec primaire de cette stratégie non chirurgicale de la prise en charge de l'appendicite aiguë non compliquée varie entre 5 et 18 %. Cette donnée doit faire partie de l'information donnée au patient et le suivi à assurer après l'initiation de ce traitement conservateur doit intégrer ce risque faible, mais non négligeable d'échec initial.

Question 6 : quel est le risque de récurrence à distance malgré une réussite initiale du traitement ?

Le taux de réussite à un an est défini comme la guérison à un an sans complication liée à une récurrence de l'appendicite ou liée au traitement initial par antibiothérapie. Dans les huit essais prospectifs, ce taux fluctuait de 60 à 84 % [4–11] (Tableau 1). Le risque de récurrence n'est pas nul au-delà d'un an après la prise en charge initiale. En effet, Salmi et al. ont rapporté leurs résultats à 5 ans du traitement [45] et alors que le taux de récurrence cumulé justifiant d'une appendicectomie était de 27,3 % à 1 an dans le groupe du traitement par antibiothérapie, ce risque atteignait 35,2 % à 3 ans et 39,1 % à 5 ans. Ainsi, le risque de récurrence persiste dans le temps au moins 5 ans après le traitement initial par antibiothérapie.

Ce résultat est la limite principale du traitement non chirurgical de l'appendicite aiguë non compliquée et explique

la position des recommandations SFCD à venir à savoir de préconiser en première intention le traitement chirurgical. La situation d'urgence dans les hôpitaux liée au COVID-19 avec la nécessité de libérer les blocs opératoires, les lits d'hospitalisations et le personnel soignant pour des patients dont le pronostic vital à court terme est menacé justifie de cette prise de risque de récurrence à distance de l'appendicite aiguë traitée par antibiothérapie seule. Le clinicien choisissant cette option thérapeutique alternative doit être conscient du risque important de récurrence à distance.

Synthèse

Le succès à 1 an de la prise en charge initiale concerne 60 à 80 % des patients. Ce risque de récurrence tardive persiste au-delà d'un an puisque l'unique étude ayant rapporté ses résultats à plus d'un an décrit 35,2 % d'échec du traitement à 3 ans et 39,1 % d'échec à 5 ans.

Question 7 : doit-on prévoir systématiquement une appendicectomie à distance ?

La question de l'appendicectomie à distance se pose pour deux raisons : d'une part, à cause du risque de récurrence de l'appendicite aiguë, d'autre part, en raison du risque de néoplasie appendiculaire comme diagnostic différentiel ou comme cause de l'appendicite initiale.

Concernant le risque de récurrence à distance de l'appendicite, aucune des huit études prospectives ne prévoyait d'appendicectomie systématique après un traitement conservateur initial. L'objectif de ces études était d'évaluer la réussite définitive du traitement médical conservateur de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte. Le risque de récurrence tardive n'est pas nul même plusieurs années après l'initiation du traitement initial, cependant, à en croire les résultats de l'essai de Salminen et al., plus de la moitié des patients n'ont pas eu de récurrence après 5 années de suivi [45].

En parallèle du risque de récurrence de l'appendicite aiguë se pose la question du risque de néoplasie appendiculaire. Plus le patient pris en charge est âgé, plus ce risque augmente [46], cependant le risque global de tumeur appendiculaire est faible et autour de 1 % [47]. De plus, les formes compliquées d'appendicite notamment de type abcédées sont bien plus à risque que les formes non compliquées [48]. De manière rassurante, dans l'essai de Salminen et al., rapportant les résultats tardifs à 5 ans [45], aucune tumeur dans le groupe du traitement médical n'a été rapportée notamment parmi les patients ayant secondairement justifié d'une appendicectomie. Dans le groupe « Appendicectomie initiale » de cet essai randomisé contrôlé, 4 patients ont présenté une lésion tumorale à l'examen histologique de la pièce opératoire (1 polype et 3 tumeurs neuroendocrines). Il est difficile de savoir si cette différence entre les deux groupes « Antibiothérapie » et « Appendicectomie » est liée au hasard ou résulte de la faible agressivité de la majorité de ces petites tumeurs neuroendocrines appendiculaires les rendant complètement asymptomatiques dans le groupe « Antibiothérapie ». Quoiqu'il en soit, il n'y a pas d'argument aujourd'hui suffisant pour réaliser une appendicectomie systématique à distance dans le but de dépister

une lésion tumorale en l'absence de doute à l'imagerie. La réalisation systématique d'une coloscopie à distance n'a jamais été évaluée et donc jusqu'à preuve du contraire, cette stratégie n'a pas lieu d'être proposée.

Synthèse

En l'absence de signe de récurrence clinique de l'appendicite et en l'absence de doute à l'imagerie sur une lésion néoplasique appendiculaire, il n'est pas recommandé de proposer systématiquement une appendicectomie à distance d'une appendicite aiguë non compliquée de l'adulte.

Question 8 : si une appendicectomie est envisageable, quelles adaptations doivent être proposées dans ce contexte de pandémie au COVID-19 ?

La prise en charge de l'appendicite aiguë non compliquée de l'adulte durant cette période de pandémie est à adapter au sein de chaque structure de soins en fonction des moyens disponibles. Le traitement médical décrit de la question 1 à la question 7 de ce travail représente l'option extrême en cas de non-accès au bloc opératoire, de non-disponibilité du personnel soignant du bloc opératoire ou d'une salle de réveil occupée par des patients COVID-19 positifs faisant prendre un risque élevé de contamination du patient opéré. Cependant, avant de proposer l'antibiothérapie seule, il est important d'évaluer la capacité d'opérer le patient dans ce contexte.

En effet, une prise en charge chirurgicale optimisée notamment par une prise en charge ambulatoire permet une épargne importante des ressources. La sécurité de l'appendicectomie en ambulatoire par abord coelioscopique a été prouvée à plusieurs reprises [40,43]. Le score de Saint-Antoine ≥ 4 est garant d'une sélection adéquate des patients éligibles à ce traitement ambulatoire [40]. La durée d'hospitalisation est alors inférieure à 24 h voire inférieure à 12 h et la durée d'occupation du bloc opératoire est très courte. Cette option chirurgicale doit donc être évaluée avec soins avant de conclure en la nécessité de proposer une antibiothérapie seule.

Si l'option chirurgicale est envisageable, il est important de réfléchir à la voie d'abord à proposer. Alors que l'abord coelioscopique est largement privilégié en temps ordinaire [49], l'abord par laparotomie selon Mac Burney doit être reconsidéré dans ce contexte exceptionnel. En effet, la mise en suspension dans l'air du virus en cas de coelioscopie chez un patient porteur du COVID-19 expose potentiellement l'ensemble du personnel soignant présent dans le bloc opératoire au risque de contamination [2], bien qu'aucune donnée spécifique sur le sujet ne soit disponible dans la littérature à ce jour. Ainsi, chez un patient COVID-19 positif, il est essentiel de soit proposer une antibiothérapie seule, soit une appendicectomie impérativement par laparotomie. Il est difficile de conclure sur la voie d'abord chez les patients ne présentant aucun signe d'infection COVID-19 en raison du risque qu'ils soient porteurs asymptomatiques ou en phase d'incubation. Le principe de précaution est d'éviter systématiquement la coelioscopie pour une appendicectomie durant cette période

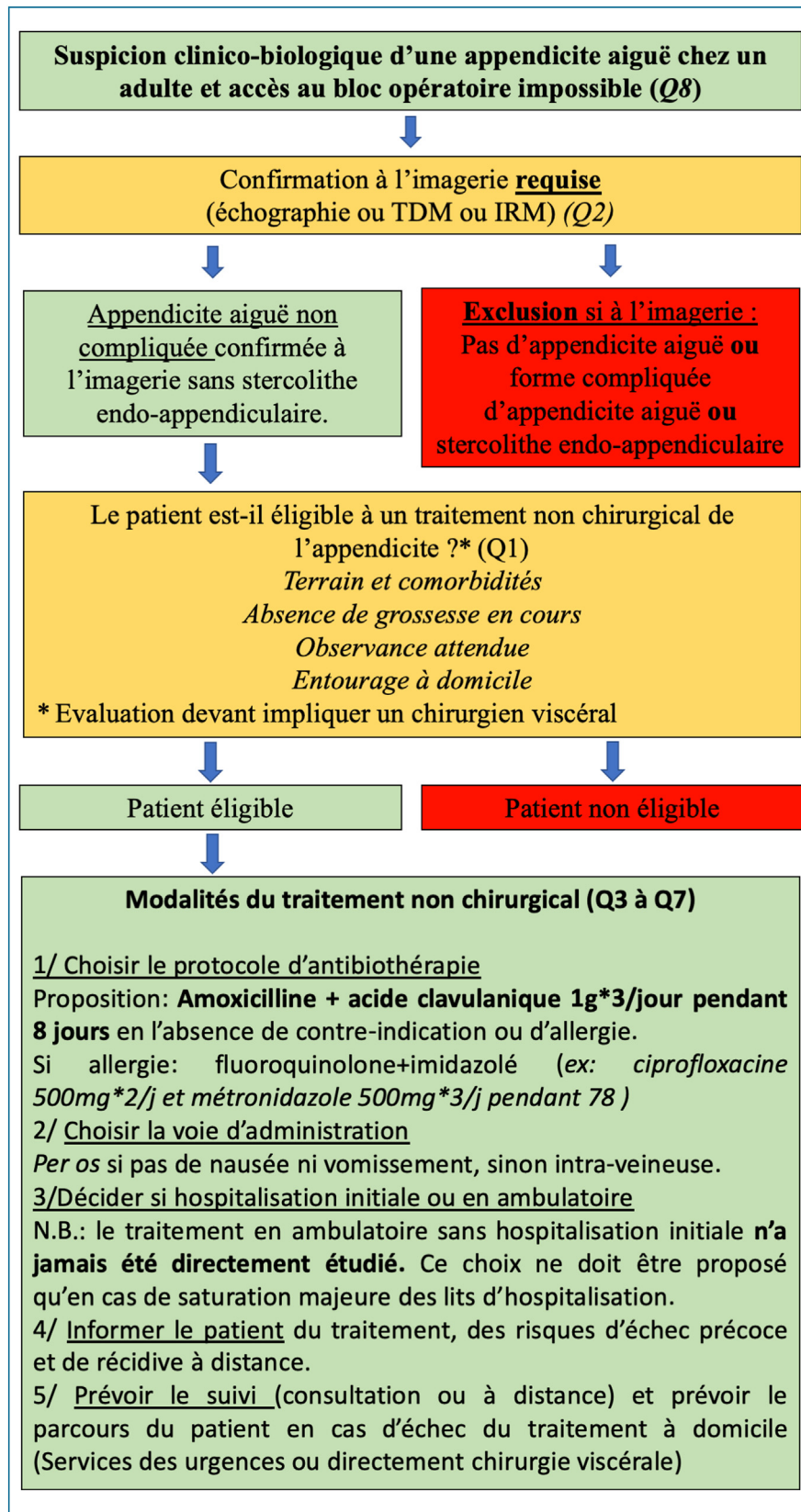


Figure 1. Algorithme de prise en charge d'une appendicite aiguë non compliquée par un traitement non chirurgical en situation de saturation hospitalière.

de pandémie. La place d'un test diagnostique préopératoire systématique à la recherche de l'infection par le virus avant appendicectomie est une option peu probante pour l'instant car l'accès aux tests est restreint, le délai d'obtention du résultat n'est pas instantané et le risque de faux

négatif n'est pas négligeable [50]. La TDM thoracique permet de suspecter une infection au coronavirus mais là encore sa performance n'est pas optimale [50] et probablement moins bonne encore chez les patients porteurs asymptomatiques.

Alors qu'à la question 2 de ce travail, il est proposé de confirmer le diagnostic d'appendicite aiguë non compliquée par TDM, échographie ou IRM pour un traitement par antibiothérapie, si un traitement chirurgical par laparotomie est envisagé, une imagerie par TDM ou IRM est préférable car elle permettra d'aider le chirurgien pour centrer au mieux son incision notamment en cas de localisation atypique afin d'être le moins invasif possible. L'objectif de réaliser une incision la plus courte possible (idéalement 3 cm au plus) a pour intérêt d'augmenter les chances de réussite d'une prise en charge en ambulatoire de l'appendicectomie par Mac Burney.

En conclusion, de l'ensemble des données présentées, la Fig. 1 représente une proposition d'organigramme dans la prise en charge non chirurgicale de l'appendicite aiguë non compliquée durant cette période de saturation du système hospitalier faisant face à une menace sanitaire majeure. Le traitement médical est donc une alternative possible et applicable dès aujourd'hui pour prendre en charge les nombreux patients chez lesquels le diagnostic d'appendicite aiguë non compliquée est posé et l'accès au bloc opératoire impossible. Par ce travail, nous espérons que la mise en route de cette alternative thérapeutique puisse être proposée en sécurité et en connaissance de cause par l'ensemble des chirurgiens viscéraux et proportionnellement aux nécessités du centre de soins concerné. L'effort que nous pouvons tous fournir pour réduire l'afflux de patients, aussi faible qu'il soit, ne doit pas être sous-estimé, car l'enjeu pour les patients pris en charge à l'hôpital pour une forme grave d'infection au COVID-19 est vital.

Financement

Les auteurs n'ont bénéficié d'aucun financement pour la préparation de ce manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157–60, <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
- [2] Tuech JJ, Gangloff A, Di Fiore F, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvisurg.2020.03.008> [S1878-7886(20)30070-9; Online ahead of print].
- [3] Corinne VONS, Michèle BRAMI. Épidémiologie descriptive des appendicites en France : faut-il revoir la physiopathologie des appendicites aiguës ? *Bull Acad Natle Med* 2017;201(1–3):339–57 [séance du 14 février 2017].
- [4] Eriksson S, Granström L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166–9.
- [5] 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;30:1033–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-0304-6>.
- [6] Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473–81, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.6482>.
- [7] Turhan AN, Kapan S, Kütükçü E, Yiğitbaş H, Hatipoğlu S, Aygün E. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:459–62.
- [8] Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1573–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60410-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60410-8).
- [9] Park H-C, Kim MJ, Lee BH. The outcome of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis with diameters ≤ 10 mm. *Int J Surg* 2014;12:897–900, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.07.011>.
- [10] Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2340–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.6154>.
- [11] Allievi N, Harbi A, Ceresoli M, et al. Acute appendicitis: still a surgical disease? Results from a propensity score-based outcome analysis of conservative versus surgical management from a prospective database. *World J Surg* 2017;41:2697–705, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-017-4094-4>.
- [12] Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 outbreak and surgical practice: unexpected fatality in perioperative period. *Ann Surg* 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003925> [Online ahead of print].
- [13] Yefet E, Romano S, Chazan B, Nachum Z. Successful treatment of acute uncomplicated appendicitis in pregnancy with intravenous antibiotics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:121–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.015>.
- [14] Joo JI, Park H-C, Kim MJ, Lee BH. Outcomes of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis in pregnancy. *Am J Med* 2017;130:1467–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.046>.
- [15] Abbasi N, Patenaude V, Abenhaim HA. Management and outcomes of acute appendicitis in pregnancy-population-based study of over 7000 cases. *BJOG* 2014;121:1509–14, <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12736>.
- [16] Raupach-Rosin H, Rübsamen N, Schütte G, Raschpichler G, Chaw PS, Mikolajczyk R. Knowledge on antibiotic use, self-reported adherence to antibiotic intake, and knowledge on multi-drug resistant pathogens—Results of a population-based survey in Lower Saxony, Germany. *Front Microbiol* 2019;10:776, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00776>.
- [17] Grosso G, Marventano S, Ferranti R, Mistretta A. Pattern of antibiotic use in the community: non-adherence and self-prescription rates in an Italian urban population. *Mol Med Rep* 2012;5:1305–10, <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2012.818>.
- [18] Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis? *JAMA* 1996;276:1589–94.
- [19] Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004;91:28–37, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.4464>.
- [20] Shogilev DJ, Duus N, Odom SR, Shapiro NI. Diagnosing appendicitis: evidence-based review of the diagnostic approach in 2014. *West J Emerg Med* 2014;15:859–71, <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2014.9.21568>.
- [21] Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:557–64, [http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644\(86\)80993-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644(86)80993-3).
- [22] Frountzas M, Stergios K, Kopsini D, Schizas D, Kontzoglou K, Toutouzas K. Alvarado or RIPASA score for diagnosis of acute appendicitis? A meta-analysis of randomized trials. *Int J Surg* 2018;56:307–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.07.003>.
- [23] Chong CF, Adi MIW, Thien A, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the

- diagnosis of acute appendicitis. *Singapore Med J* 2010;51:220–5.
- [24] Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg* 2008;32:1843–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9649-y>.
- [25] Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25757> [Epub Ahead of Print].
- [26] Stewart JK, Olcott EW, Jeffrey RB. Sonography for appendicitis: nonvisualization of the appendix is an indication for active clinical observation rather than direct referral for computed tomography. *J Clin Ultrasound* 2012;40:455–61, <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.21928>.
- [27] Lourenco P, Brown J, Leipsic J, Hague C. The current utility of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Imaging* 2016;40:944–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.03.012>.
- [28] Carroll PJ, Gibson D, El-Faedy O, et al. Surgeon-performed ultrasound at the bedside for the detection of appendicitis and gallstones: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2013;205:102–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.02.017>.
- [29] Yun SJ, Ryu C-W, Choi NY, Kim HC, Oh JY, Yang DM. Comparison of low- and standard-dose CT for the diagnosis of acute appendicitis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:W198–207, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.17274>.
- [30] Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic performance of MRI for evaluation of acute appendicitis. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:508–17, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.15.14544>.
- [31] Haijanen J, Sippola S, Grönroos J, et al. Optimising the antibiotic treatment of uncomplicated acute appendicitis: a protocol for a multicentre randomised clinical trial (APPAC II trial). *BMC Surg* 2018;18:117, <http://dx.doi.org/10.1186/s12893-018-0451-y>.
- [32] Roberts JP. Quantitative bacterial flora of acute appendicitis. *Arch Dis Child* 1988;63:536–40, <http://dx.doi.org/10.1136/adsc.63.5.536>.
- [33] Guinane CM, Tadrous A, Fouhy F, et al. Microbial composition of human appendices from patients following appendectomy. *MBio* 2013;4:e00366–72, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00366-12>.
- [34] García-Marín A, Pérez-López M, Martínez-Guerrero E, Rodríguez-Cazalla L, Compañ-Rosique A. Microbiologic analysis of complicated and uncomplicated acute appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19:83–6, <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2017.210>.
- [35] Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut* 2011;60:34–40, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.191320>.
- [36] Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008;8:159–66, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0).
- [37] Maldonado N, Castro B, Berrio I, Manjarrés M, Robledo C, Robledo J. Ertapenem resistance in 2 tertiary-care hospitals: microbiology, epidemiology, and risk factors. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2017;35:511–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.11.009>.
- [38] Park HC, Kim MJ, Lee BH. Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *Br J Surg* 2017;104:1785–90, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.10660>.
- [39] Sippola S, Grönroos J, Sallinen V, et al. A randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial comparing antibiotic therapy with placebo in the treatment of uncomplicated acute appendicitis: APPAC III trial study protocol. *BMJ Open* 2018;8:e023623, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023623>.
- [40] Lefrancois M, Lefevre JH, Chafai N, et al. Management of acute appendicitis in ambulatory surgery: is it possible? How to select patients? *Ann Surg* 2015;261:1167–72, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000795>.
- [41] Friedlander DF, Krimphove MJ, Cole AP, et al. Where is the value in ambulatory versus inpatient surgery? *Ann Surg* 2019, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003578> [Epub Ahead of Print].
- [42] Trejo-Avila M, Cárdenas-Lailson E, Valenzuela-Salazar C, Herrera-Esquivel J, Moreno-Portillo M. Ambulatory versus conventional laparoscopic appendectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:1359–68, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-019-03341-y>.
- [43] Sabbagh C, Masseline L, Grelpois G, Ntomba A, Dembinski J, Regimbeau J-M. Management of uncomplicated acute appendicitis as day case surgery: can outcomes of a prospective study be reproduced in real life? *J Am Coll Surg* 2019;229:277–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.031>.
- [44] Findlay JM, Kafsi JE, Hammer C, Gilmour J, Gillies RS, Maynard ND. Nonoperative management of appendicitis in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2016;223, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.09.005> [814-824.e2].
- [45] Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1259–65, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.13201>.
- [46] Brunner M, Lapins P, Langheinrich M, et al. Risk factors for appendiceal neoplasm and malignancy among patients with acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:157–63, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-019-03453-5>.
- [47] Lietzén E, Grönroos JM, Mecklin J-P, et al. Appendiceal neoplasm risk associated with complicated acute appendicitis—A population based study. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:39–46, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-018-3156-x>.
- [48] Mällinen J, Rautio T, Grönroos J, et al. Risk of appendiceal neoplasm in periappendicular abscess in patients treated with interval appendectomy vs follow-up with magnetic resonance imaging: 1-year outcomes of the peri-appendicitis acuta randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2019;154:200–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2018.4373>.
- [49] Tiwari MM, Reynoso JF, Tsang AW, Oleynikov D. Comparison of outcomes of laparoscopic and open appendectomy in management of uncomplicated and complicated appendicitis. *Ann Surg* 2011;254:927–32, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822a8ea>.
- [50] Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;200642, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200642> [Epub Ahead of Print].