

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Walid CHATEAUNEUF

Né le 07/11/1993 à CLERMONT-FERRAND (63)

Impact sur les complications infectieuses post-opératoires de la modification de stratégie antibiotique dans les duodéno-pancréatectomies céphaliques au CHR d'Orléans.

Présentée et soutenue publiquement le **24/10/2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésie-réanimation, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Mehdi OUAISSI, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Fabien ESPITALIER, Anesthésie-réanimation, PH, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Willy-Serge MFAM, Anesthésie-réanimation, PH, CHR - Orléans

RESUME

Impact sur les complications infectieuses post-opératoires de la modification de stratégie antibiotique dans les duodéno-pancréatectomies céphaliques au CHR d'Orléans.

Introduction : La duodéno-pancréatectomie céphalique est une intervention chirurgicale lourde grevée d'une morbi-mortalité post-opératoire importante, liée en premier lieu aux complications infectieuses. La stratégie antibiotique au CHR d'Orléans, pour cette intervention, a été modifiée à partir de 2018. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de cette modification de stratégie antibiotique sur les complications infectieuses post-opératoires.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective incluant les patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2021. Celle-ci compare la survenue d'infections de site opératoire entre les patients opérés avant et après la modification de stratégie antibiotique.

Résultats : 174 patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique ont été inclus, divisés en groupe A (n=69, patients opérés entre 2014 et 2018) et groupe B (n=105, patients opérés entre 2018 et 2021). Les patients du groupe B ont présenté significativement moins d'infections de site opératoire que ceux du groupe A (OR=0,29, IC95% = [0,15 ; 0,55], p<0,001). L'analyse multivariée pratiquée au sein du groupe B retrouvait comme facteurs indépendamment associés à l'infection de site opératoire la présence d'une fistule biliaire et l'absence d'antibiothérapie large spectre.

Conclusion : Les patients opérés après modification de la stratégie antibiotique ont présenté moins d'infections de site opératoire, cependant des modifications de technique chirurgicale, notamment l'anastomose pancréatique selon Blumgart, survenues au même moment sont également susceptibles d'expliquer ce résultat. Des travaux prospectifs sont nécessaires pour définir le rôle dans l'antibiothérapie large spectre dans la diminution des infections de site opératoire.

ABSTRACT

Impact of changes in antibiotic management of pancreato-duodenectomy, at the Regional Hospital of Orleans, on the incidence of post-operative infectious complication.

Introduction : Pancreatoduodenectomy surgery is a major surgical operation. Post-operative mortality and morbidity are mostly related to infectious complications. The antibiotic management at the CHR of Orléans for this operation, was modified from 2018. The objective of this study is to assess the impact of these changes on the post-operative infectious complications.

Material and methods : We conducted a retrospective observational study including patients that underwent pancreaticoduodenectomy between January 1, 2014 and December 31, 2021. We compared the occurrence of surgical site infections between patients operated on before and after modification of antibiotic strategy.

Results : 174 patients that underwent pancreaticoduodenectomy were included, divided into group A (n=69, patients operated between 2014 and 2018) and group B (n=105, patient operated between 2018 and 2021). Patients in group B had significantly fewer surgical site infections than those in group A (OR=0.29, 95% CI = [0.15; 0.55], p<0.001). The multivariate analysis carried out in group B found that factors independently associated with surgical site infection were the presence of a biliary fistula and the absence of broad-spectrum antibiotic therapy.

Conclusion :

Patients operated after modification of the antibiotic strategy showed less surgical site infections, however modifications of surgical technique, in particular the pancreatic anastomosis according to Blumgart, which occurred at the same time are also likely to explain this result. Prospective work is needed to define the role of broad-spectrum antibiotic therapy in reducing surgical site infections.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Philippe ROSSET

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie

MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Au Professeur Marc LAFFON, je suis honoré que vous présidiez mon jury de thèse, merci d'avoir accepté de juger mon travail, mais également merci pour les enseignements au cours de mon cursus d'anesthésie-réanimation. Nous avons peu travaillé ensemble, mais votre engagement et votre compétence sont un exemple pour nous tous.

Au Professeur Francis REMERAND, je suis désolé que vous ne puissiez être présent en ce jour symbolique. Merci pour tous les enseignements que vous nous avez dispensés au cours des quatre dernières années.

Au Professeur Mehdi OUAISSI, merci de faire partie de ce jury de thèse, je suis honoré de votre présence.

Au Docteur ESPITALIER, nous avons pu travailler ensemble en anesthésie et réanimation cardiovasculaire. Merci pour tous les enseignements, mais également pour ton ouverture d'esprit et ton accessibilité. C'est un honneur pour moi que tu participes à l'évaluation de ce travail.

Au Docteur Willy-Serge MFAM, vous m'avez accordé votre confiance pour effectuer ce travail qui vous tenait à cœur. Merci pour l'encadrement dans les différents stages effectués au sein du CHR d'Orléans.

Aux Docteurs Thomas GARREAU, Maxime BOUTROT, Marion DUDRAGNE, merci de votre accueil et votre bienveillance au cours de mon premier semestre d'internat dans le service de réanimation chirurgicale du CHRO. Plus particulièrement merci à Maxime pour ton aide à la réalisation de ce travail.

Aux anesthésistes-réanimateurs du CHRO, en particulier les Docteurs BONNET, TAO, REA, BELIN, CARON, AHMED, MULLANU, HERBEAU, GUYE... merci de votre confiance au cours des différents stages, j'ai énormément appris à votre contact.

Aux Anesthésistes-réanimateurs du CHRU de Tours, notamment les docteurs FERRANDIERE, TELLIER, BARBAZ, BRETEAU, LUCAS, GUILLEM, HARLY, TRICOCHÉ, PALUD... merci pour tous vos enseignements, vous avez contribué à faire de moi un meilleur médecin.

Aux infirmiers et infirmiers-anesthésistes de Tours et d'Orléans (Hussein, Antoine, Clément, Pavel...), merci pour votre bonne humeur, votre humour, votre patience et pour tout ce que vous m'avez appris.

À mes parents, merci de m'avoir inspiré, d'avoir été acteurs de ma réussite, merci pour tout ce que vous m'avez transmis, autant sur le plan des valeurs humaines que sur le plan professionnel. J'espère que vous êtes aussi fiers de moi que je suis fier de vous.

À Sarah et Nadine, mes sœurs, je vous aime énormément malgré toutes nos disputes passées. Merci de m'avoir supporté (ou subi ?) pendant toutes ces années. Je ne le montre pas forcément mais je suis très fier de vous et de ce que vous accomplissez.

À Charlotte, avec qui je partage ma vie depuis maintenant quelques belles années. Merci de faire de moi une personne meilleure de jour en jour, de me soutenir en tout temps, de faire de nous deux une priorité. Comme tu le dis, on forme une belle équipe.

À mes amis de Clermont-Ferrand : Antoine, Thomas, Marie, Rémi, Denis, Arthur, Benoit, Thibault, Caroline, Lucie... Merci pour ces magnifiques années, merci pour votre soutien. Malgré la distance vous gardez une place importante dans ma vie.

À mes amis d'Orléans : Victor, Elise, Caroline, Mélanie, cette première année d'internat restera inoubliable, les suivantes également. Je suis chanceux d'avoir croisé votre chemin.

À mes amis de Tours et mes camarades de promotion (Vincent, Yoann, Sara, Hélène, Florentine, Redouane, Germain, Alexandra, Valentin S, Valentin V, Gaïane, Inès), de très belles rencontres au gré des différents stages et soirées. Merci à toi Vincent pour ton aide à la compréhension des statistiques.

Table des matières

Liste des abréviations.....	12
Introduction.....	13
Matériel et méthodes.....	15
Population de l'étude.....	15
Objectif principal de l'étude.....	15
Objectifs secondaires.....	15
Déroulement.....	16
Données pré-opératoires.....	17
Données per-opératoires.....	17
Données post-opératoires.....	18
Analyses statistiques.....	18
Résultats.....	20
Caractéristiques de la population étudiée.....	21
Caractéristiques per-opératoires.....	22
Complications infectieuses post-opératoires.....	23
Facteurs indépendants d'infection de site opératoire.....	24
Epidémiologie descriptive.....	26
Discussion.....	28
Population étudiée.....	28
Fistules pancréatiques et biliaires.....	28
Complications infectieuses.....	29
Conclusion.....	32
Annexes.....	33
Références bibliographiques.....	35

Liste des abréviations

ATB : Antibiothérapie

CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

CPRE : Cholangio-pancréatographie rétrograde

CXM : Céfuroxime

CZ : Céfazoline

DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique

GEN : Gentamicine

IMC : Indice de masse corporelle

ISGPS : International Study Group for Pancreatic Surgery

ISO : Infection de site opératoire

PSL : Produit sanguin labile

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

TZP : Pipéracilline-Tazobactam

Introduction

La duodéno-pancréatectomie céphalique (ou opération de Whipple, du nom du chirurgien qui la rendit populaire en 1935 (1)) est une intervention chirurgicale lourde qui consiste à retirer la tête du pancréas, le duodénum, une partie de l'estomac, du jéjunum, et les voies biliaires distales. Ses principales indications sont les tumeurs péri-ampullaires : adénocarcinome de la tête du pancréas, puis de l'ampoule de Vater, des voies biliaires et du duodénum (2).

Seul traitement potentiellement curatif de ces cancers au pronostic sombre (10% de survie à 5 ans pour le cancer du pancréas), cette intervention est néanmoins grevée d'une morbi-mortalité peri-opératoire importante (30 à 60%). Les principales complications sont, par ordre de fréquence, les infections post-opératoires (30 à 50%), la gastroparésie (15%), les fistules bilio-pancréatiques (5-10%), et l'hémorragie (3,4).

Ces tumeurs sont souvent responsables d'un ictère par obstruction extrinsèque ou intrinsèque des voies biliaires. Or il a été démontré en 2015 que l'hyperbilirubinémie sévère au-delà de 250 à 300 μ mol/L est associée à un risque accru de complications post-opératoires, ce pourquoi il est fréquemment réalisé un drainage des voies biliaires par pose endoscopique d'une prothèse (5). Cette intervention a cependant pour conséquence une fréquente contamination bactérienne de la bile (6) par différents mécanismes (contamination per-procédurale, reflux dans les voies biliaires après sphinctérotomie), avec une augmentation du risque d'infections post-opératoires, notamment du site opératoire (7-9).

L'antibioprophylaxie administrée au CHRO jusqu'en 2017 pour cette chirurgie, en accord avec les recommandations de la SFAR, consistait en une dose de 1,5g de Céfuroxime (CXM) avec réinjection de 0,75g si la durée opératoire dépasse 2 heures, sans antibiothérapie systématique au décours. L'actualisation des recommandations de la SFAR fin 2017 établit la Céfazoline (CZ) comme antibioprophylaxie de choix chez les patients non porteurs de prothèse biliaire, les porteurs de prothèse biliaire étant exclus de ces recommandations.

Est alors fait le choix par l'équipe du CHR d'Orléans, dès 2018, d'utiliser chez ces patients porteurs de prothèse biliaire la Pipéracilline-Tazobactam (TZP) pendant 48 heures associée à une dose de Gentamicine (GEN).

Au même moment, sur la base de travaux récents montrant l'intérêt d'une diminution de l'utilisation des morphiniques notamment en chirurgie bariatrique, il est décidé de pratiquer une anesthésie intraveineuse

sans opioïdes, utilisant la dexmédétomidine, la lidocaïne et le kétamine. Parmi ces drogues, la lidocaïne a des propriétés anti-inflammatoires, mais aucun lien avec les infections de site opératoire n'est établi.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact de ces modifications de stratégie antibiotique sur les complications infectieuses post-opératoires de duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).

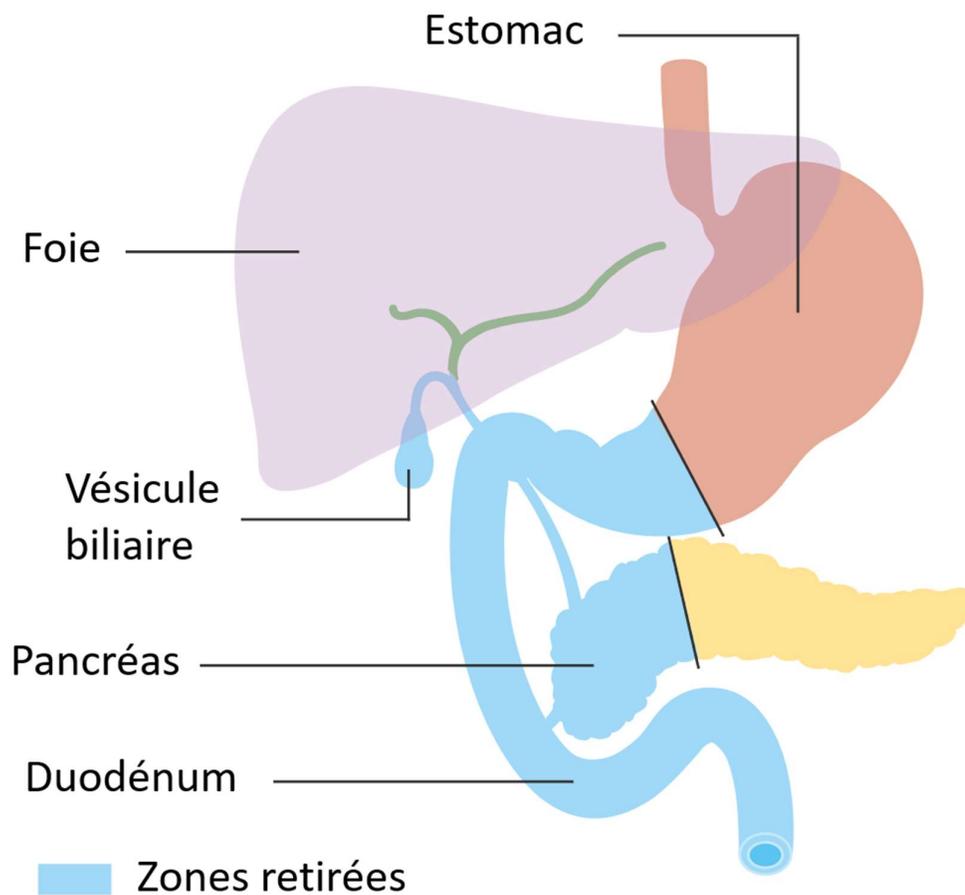


Schéma 1 - Duodéno-pancréatectomie céphalique

Matériel et méthodes

Population de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant tous les patients majeurs opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) par voie coelioscopique robot-assistée ou par laparotomie au CHR d'Orléans entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2021.

Ont été exclus de l'analyse les patients :

- Dont l'indication opératoire était autre que le traitement d'une tumeur péri-ampullaire
- Faisant l'objet d'une totalisation de pancréatectomie après pancréatectomie gauche
- Qui se sont opposés à leur participation dans l'étude.

Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la modification de la stratégie antibiotique, chez les patients opérés de DPC, sur la survenue d'infections du site opératoire (ISO).

Objectifs secondaires

- Rechercher les facteurs de risque indépendants de survenue d'ISO
- Décrire l'écologie bactérienne des prélèvements biliaires au CHR d'Orléans

Déroulement

L'intervention chirurgicale était réalisée sous anesthésie générale, avec une induction anesthésique intraveineuse sur voie veineuse périphérique, intubation oro-trachéale, pose d'une sonde vésicale, d'un cathéter artériel radial plus ou moins cathéter veineux central à l'appréciation de l'anesthésiste, ainsi qu'une sonde vésicale.

Si indiquée, une dérivation des voies biliaires par voie percutanée ou endoscopique était réalisée au CHR d'Orléans ou à la Clinique de Gien.

La coelioscopie robot-assistée était la technique chirurgicale de choix.

Un prélèvement per-opératoire de la bile à visée bactériologique, avec mise en culture de l'éventuelle prothèse biliaire, était systématiquement réalisé à partir de 2017.

À partir de 2018, il a été convenu par l'équipe d'anesthésie-réanimation de pratiquer une antibioprophylaxie par Céfazoline (2g 30 minutes avant l'incision, renouvelée à demi-dose si la chirurgie dépasse 4 heures) en lieu et place du Céfuroxime chez les patients non porteurs de prothèse biliaire, en accord avec les recommandations SFAR 2018 (10). En cas d'allergie aux beta-lactamines, une dose de Clindamycine (900mg) et de Gentamicine (5mg/kg) était administrée, avec réinjection de 600mg de Clindamycine si la durée opératoire dépassait 4 heures.

Les patients porteurs de prothèse biliaire recevaient quant à eux une antibiothérapie de 48 heures associant Pipéracilline-Tazobactam (TZP) et Gentamicine (GEN).

L'antibiothérapie était ensuite guidée par les prélèvements per-opératoires, à la libre appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur. En cas d'identification bactérienne, une antibiothérapie était débutée ou poursuivie de façon adaptée à l'antibiogramme, pour une durée non protocolée, habituellement de 3 à 5 jours.

La surveillance post-opératoire était assurée en unité de soins continus, puis dans le service conventionnel de chirurgie digestive.

Le diagnostic de fistule pancréatique ou biliaire était fait par des prélèvements sur les lames soit au 1^{er}, 3^e et 5^e jour post-opératoire, soit uniquement au 3^e et 5^e jour, selon les consignes du chirurgien.

Les données, après anonymisation, ont été recueillies de façon rétrospective dans un fichier excel à partir des dossiers informatiques des patients sur les différents logiciels du CHRO (Nursepad[®], Easily[®], ICCA Réa[®], Diane[®]) et des dossiers papier d'anesthésie. Elles concernent les caractéristiques de base des patients, l'évaluation pré-opératoire, l'intervention chirurgicale, et les suites post-opératoires en réanimation, unité de soins continus et service de chirurgie digestive.

Données pré-opératoires

- Âge
- Sexe
- Indice de masse corporelle (IMC)
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Dénutrition (selon les critères de la HAS (Annexe 1))
- Immunodépression
- Score ASA
- Taux sanguin de protéides et d'albumine
- Cholécysto-pancréatographie rétrograde pré-opératoire (CPRE)
- Drainage des voies biliaires et type (métal, plastique ou percutané)
- Chimiothérapie néo-adjuvante
- Taux de bilirubine pré-opératoire, classé en 2 catégories ($>250\mu\text{M}$ et $<250\mu\text{M}$) en se basant sur les données de la littérature concernant l'impact de l'hyperbilirubinémie sur le devenir post-opératoire de DPC (5). Ce chiffre correspond au seuil le plus souvent choisi pour l'indication de drainage des voies biliaires.
- Antibiothérapies reçues dans les 6 mois précédant l'intervention chirurgicale.

Données per-opératoires

- Technique chirurgicale (Coelioscopie robot-assistée ou Laparotomie)
- Type d'anastomose (pancréatico-gastrique ou pancréatico-jéjunale)
- Durée opératoire (en minutes)
- Anesthésie sans opioïdes
- Antibio prophylaxie per-opératoire (une antibiothérapie de spectre plus large que les céphalosporines était définie comme à large spectre)
- Remplissage vasculaire (en mL)
- Administration de noradrénaline
- Saignement (en mL)
- Transfusion (en quantité de produits sanguins)
- Résultat de la biliculture
- Résultat de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire

Données post-opératoires

- Modalités d'antibiothérapie post-opératoire (molécules, délai d'introduction, durée, motif)
- Infections de site opératoire (survenant dans les 30 jours après la chirurgie)
 - o Soit confirmées par un prélèvement profond lors d'une reprise chirurgicale ou un drainage percutané (Grade III de la classification de Clavien-Dindo, *Annexe 2*)
 - o Soit définies ici par l'association de signes digestifs (écoulement purulent par les drainages, douleur abdominale et/ou signes de péritonite) et biologiques (deux critères parmi l'hyperthermie, l'hyperleucocytose (>15G/L) ou leucopénie (<4G/L) et la procalcitonine > 0,5µg/L).
- Fistules pancréatiques ou biliaires, selon la définition de l'International Study Group for Pancreatic Surgery (*Annexe 3*)
- Infections tous sites
- Toutes autres complications post-opératoires
- Durée de séjour
- Nouvelles hospitalisations dans les 3 mois après l'intervention chirurgicale, pour motif autre que pose de chambre implantable ou chimiothérapie programmée.
- Décès au cours du séjour et/ou dans les 6 mois après l'intervention chirurgicale

Analyses statistiques

Les données anonymisées de ces patients ont été analysées à l'aide du logiciel de statistiques R++[®] (version 1.5.03).

Il a été choisi de diviser notre population en deux groupes, correspondant aux périodes avant et après modification de la stratégie antibiotique :

- Groupe A : Patients opérés entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017, ayant reçu une antibioprophylaxie par Céfuroxime pour la très grande majorité
- Groupe B : Patients opérés entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2021, recevant soit de la Céfazoline, soit traités par Pipéracilline-Tazobactam + Gentamicine pendant 48h s'ils étaient porteurs d'une prothèse biliaire, avec une anesthésie sans opioïdes.

Certaines données ont été retirées avant cette phase d'analyse, car jugées non pertinentes ou présentant plus de 30% de données manquantes : protidémie, albuminémie et anatomopathologie.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques de notre population totale a été effectuée. Celle-ci est présentée dans le Tableau 1.

Les variables catégorielles sont exprimées en nombre (%), les données quantitatives en médiane [1^{er} et 3^e interquartile].

Nous avons ensuite réalisé des tests univariés comparant le devenir post-opératoire des groupes A et B, après vérification des conditions d'application des différents tests (une valeur « p » < 0,05 a été choisie pour définir une différence significative entre 2 groupes) :

- Pour le test de χ^2 (variables binaires ou catégorielles) : effectifs attendus suffisants. A défaut, un test de Fischer était réalisé.
- Pour le test t de Student (variables continues) : Vérification subjective de la distribution normale des variables quantitatives par des histogrammes de distribution, variances des groupes comparables et effectifs suffisants.

Les facteurs associés aux ISO ont ensuite été recherchés, selon la même méthode.

Enfin, après exclusion des variables colinéaires sur la base des connaissances a priori, nous avons créé un modèle de régression logistique multiple au sein du groupe B uniquement, dans le but de déterminer les facteurs indépendamment associés aux ISO.

Résultats

Du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2021, 177 patients ont été opérés d'une DPC au CHR d'Orléans. Seuls trois patients ont été exclus, le premier faisait l'objet d'une reprise chirurgicale pour fistule duodéno-colique secondaire à un cancer colique, et les deux autres avaient déjà subi une pancréatectomie gauche (totalisation de pancréatectomie).

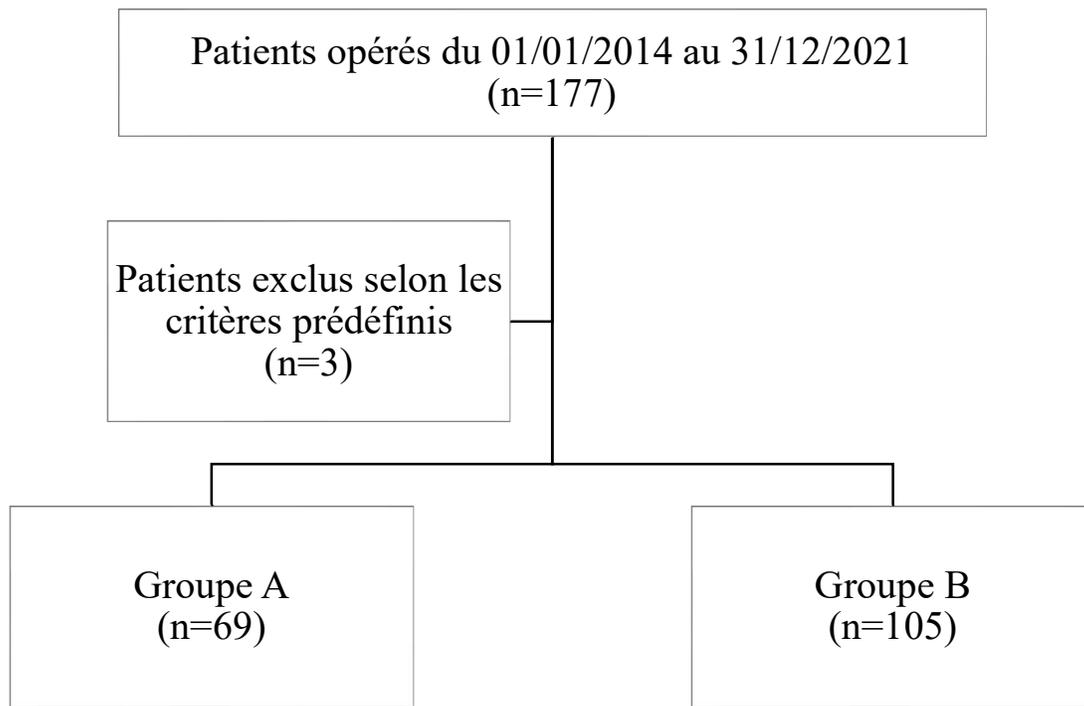


Figure 1 - Diagramme de Flux

Caractéristiques de la population étudiée

L'âge médian était de 67 ans. 62,6% des patients étaient des hommes contre 37,4% de femmes. La moitié des patients avaient un IMC supérieur à 25kg/m².

73,8% étaient classés au moins ASA 3, donc présentaient au moins une atteinte sévère d'une grande fonction.

45 patients étaient dénutris selon les critères de la HAS et seul un patient était immunodéprimé.

Tableau 1 – Caractéristiques des groupes comparés

	Groupe A (n=69)	Groupe B (n=105)
	<i>Médiane [Q1, Q3] ou n (%)</i>	<i>Médiane [Q1, Q3] ou n (%)</i>
Âge	67 [65, 74]	67 [59, 73]
Sexe		
Masculin	40 (58.0%)	69 (65.7%)
Féminin	29 (42.0%)	36 (34.3%)
IMC (kg/m²)	25 [22, 28]	25 [22, 28]
Hypertension artérielle	40 (58.0%)	44 (41.9%)
Diabète	18 (26.1%)	34 (32.4%)
Insuffisance rénale chronique	2 (2.9%)	10 (9.5%)
Immunodépression	0 (0%)	1 (0.9%)
Chimiothérapie néo-adjuvante	0 (0%)	6 (5.7%)
Dénutrition	13 (18.8%)	32 (30.5%)
Score ASA		
≤2	22 (31.9%)	27 (26.2%)
≥3	47 (68.1%)	76 (73.8%)
Drainage biliaire		
Absence	37.0 (53.6%)	42.0 (40%)
Présence	32.0 (46.4%)	63.0 (60%)
Bilirubinémie pré-opératoire > 250µM	8 (12.5%)	10 (11.6%)

Les deux groupes sont comparables (Tableau 1), excepté pour le ratio homme/femme et la prévalence de l'hypertension.

Caractéristiques per-opératoires

Tableau 2 – Données per-opératoires

	Groupe A (n=69) Médiane [Q1, Q3] ou n (%)	Groupe B (n=105) Médiane [Q1, Q3] ou n (%)	Effectif total (n=174)
Chirurgie			
Coelioscopie Robot-assistée	65 (94.2%)	94 (89.5%)	159 (91.4%)
Robot, conversion laparotomie	1 (1.4%)	3 (2.9%)	4 (2.3%)
Laparotomie	3 (4.4%)	8 (7.6%)	11 (6.3%)
Anastomoses			
Pancréatico-gastriques	21.0 (30.4%)	2.00 (2%)	23 (13.4%)
Pancréatico-jéjunales	48.0 (69.6%)	100 (98%)	148 (86.6%)
Blumgart	4 (5.8%)	88 (89.8%)	92 (55.1%)
Durée (min)	315 [255, 345]	315 [285, 360]	315 [270, 360]
Remplissage vasculaire (ml)	3000 [2500, 4250]	2500 [2000, 3000]	3000 [2500, 3500]
Noradrénaline per-opératoire	15 (21.7%)	36 (35%)	51 (29.7%)
Saignement per-opératoire (ml)	200 [0, 500]	200 [50, 400]	200 [45, 400]
ATB large spectre			
Non	63 (92.6%)	45 (42.9%)	106 (62.4%)
Oui	5 (7.4%)	60 (57.1%)	67 (37.6%)
ATB adaptée à la biliculture			
Non	10 (55.6%)*	20.0 (20.4%)	30 (25.9%)
Oui	8 (44.4%)*	78 (79.6%)	86 (74.1%)
ATB post-opératoire immédiat			
Non	59 (85.5%)	51 (48.6%)	110 (63.2%)
Oui	10 (14.5%)	54 (51.4%)	64 (37.8%)
Biliculture positive	20 (74.1%)*	66 (66.0%)	86 (67.7%)
Délai antibiothérapie	5 [2, 9]	0 [0, 3]	1,5 [0, 6,75]

* : Données manquantes >10%.

159 patients (91,4%), ont été opérés par coelioscopie robot-assistée. La majeure différence entre les deux groupes étudiés, comme le montre le Tableau 2, est le type d'anastomoses réalisées, quasi exclusivement pancréatico-jéjunales avec anastomose du pancréas selon la technique de Blumgart à partir de 2018.

Les différences concernant l'antibiothérapie, à savoir la part plus grande d'antibiothérapies large spectre, et le délai d'introduction de l'antibiothérapie (post-opératoire immédiat et à distance) sont inhérentes à la modification des pratiques à partir de 2018. Il est à noter un taux plus élevé de couverture des germes biliaires par l'antibiothérapie per-opératoire dans le second groupe.

Complications infectieuses post-opératoires

Le Tableau 3 compare les complications post-opératoires survenues dans chaque groupe de notre étude. Il apparaît que le groupe B, correspondant à la nouvelle stratégie antibiotique, a présenté significativement moins d'ISO (OR=0,29, IC95% = [0,15 ; 0,55], p<0,001).

Les taux de fistules (p=0,04) et d'hémorragies (p=0,04) sont également inférieurs dans ce groupe. La durée de séjour, les décès au cours de l'hospitalisation et le taux de ré-hospitalisation à 3 mois ne sont pas significativement différents entre les groupes.

Nous constatons une faible mortalité hospitalière (4,6%), 5 patients sont décédés des suites d'un choc septique, les 3 autres d'une hémorragie.

	Groupe A (n=69)	Groupe B (n=105)	Effectif total (n=175)	pValue
	<i>Médiane [Q1, Q3] ou n (%)</i>	<i>Médiane [Q1, Q3] ou n (%)</i>	<i>Médiane [Q1, Q3] ou n (%)</i>	
Infections de site opératoire	35 (50.7%)	24 (22.9%)	59 (33.9%)	<0.001
Fistules	36 (52.9%)	38 (36.2%)	74 (42.8%)	0.04
Hémorragies	12 (17.6%)	7 (6.7%)	19 (11%)	0.04
Durée de séjour	20 [14, 29]	13 [10, 20]	15 [10.25, 23.00]	0.19
Décès au cours de l'hospitalisation	6 (8.7%)	2 (1.9%)	8 (4.6%)	0.09
Ré-hospitalisations <3 mois	16 (23.2%)	18 (17.1%)	34 (19.5%)	0.43

Tableau 3 - Evolution post-opératoire

Facteurs indépendants d'infection de site opératoire

L'analyse univariée portant sur les autres facteurs associés aux infections de site opératoire est présentée dans le Tableau 4. Ainsi, les fistules pancréatiques ou biliaires sont plus fréquentes ($p < 0,001$) chez les patients qui ont présenté une ISO.

À l'inverse, une CPRE ($p = 0,04$), un drainage des voies biliaires ($p = 0,03$) et une colonisation des voies biliaires ($p = 0,02$) étaient associés à moins de complications infectieuses, de même que l'anastomose pancréatique selon la méthode de Blumgart (OR=0,38, IC95% = [0,20 ; 0,73], $p = 0,003$), une antibiothérapie large spectre (OR=0,21, IC95% = [0,01 ; 0,46], $p < 0,001$) et un délai court avant le début d'une antibiothérapie post-opératoire ($p < 0,001$).

Par ailleurs, la présence d'une prothèse biliaire est statistiquement fortement corrélée à la présence d'une colonisation des voies biliaires (OR=246.7, IC95% = [30.9 ; 1966], $p < 0,001$), et à une antibiothérapie large spectre (OR=17.4, IC95% = [7,8 ; 38,8], $p < 0,001$) et précoce ($p < 0,001$).

En analyse multivariée au sein du groupe B, l'existence d'une fistule pancréatique ou biliaire (OR=47,1, IC95% = [6,1 ; 361,1], $p < 0,001$) apparaissait indépendamment associée à la présence d'une ISO. Tandis qu'une antibiothérapie large spectre (OR=0,10, IC95% = [0,02 ; 0,57], $p = 0,01$) était associée à moins d'ISO.

La durée opératoire, le score ASA ≥ 3 , le diabète, la dénutrition, l'hémorragie per et post-opératoire et une antibiothérapie per-opératoire adaptée à la biliculture n'apparaissent pas comme liés à l'ISO.

Tableau 4 - Caractéristiques pré, per et post-opératoires et infections de site opératoire

	ISO – (n=115) Médiane [Q1, Q3] ou n (%)	ISO + (n=59) Médiane [Q1, Q3] ou n (%)	pValue
Âge	67 [61, 72.5]	67 [62.5, 75]	0.50
Sexe			0.61
Femme	45 (39.1%)	20 (33.9%)	
Homme	70 (60.9%)	39 (66.1%)	
IMC	25 [22, 27.5]	25 [22, 30]	0.09
Hypertension artérielle	49 (42.6%)	35 (59.3%)	0.054
Diabète	35 (30.4%)	17 (28.8%)	0.96
Insuffisance rénale chronique	10 (8.7%)	2 (3.39%)	0.32
Dénutrition	35 (30.4%)	10 (16.9%)	0.08
Score ASA			0.64
[1;2]	34 (30.1%)	15 (25.4%)	
[3;4]	79 (60.9%)	44 (74.6%)	
Immunodépression	0 (0%)	1 (1.69%)	0.73
Chimiothérapie	5 (4.35%)	1 (1.69%)	0.64
CPRE	69 (60%)	25 (42.4%)	0.04
Drainage biliaire	70 (60.9%)	25 (42.4%)	0.03
Colonisation biliaire	67 (74.4%)	19 (51.4%)	0.02
Antibiothérapie <6 mois	18 (15.7%)	10 (16.9%)	1
Bilirubinémie pré-opératoire			0.36
<250µM	84 (85.7%)	48 (92.3%)	
>250µM	14 (14.3%)	4 (7.69%)	
Chirurgie			0.66
Robot	106 (92.2%)	53 (89.8%)	
Robot, conversion laparotomie	3 (2.6%)	1 (1.69%)	
Laparotomie	6 (5.2%)	5 (8.47%)	
Anastomoses			0.08
Pancréatico-jéjunales	102 (90.4%)	46 (79.3%)	
Pancréatico-gastriques	11 (9.65%)	12 (20.7%)	
Blumgart	68 (61.3%)	22 (39.3%)	0.01
Durée opératoire (min)	315 [277.5, 360]	322.5 [258.75, 360]	0.31
Remplissage vasculaire (mL)	3000 [2500, 3500]	3000 [2500, 4000]	0.13
Noradrénaline per-opératoire	38 (32.5%)	14 (24.1%)	0.34
Saignement (mL)	200 [50, 437.5]	200 [0, 300]	0.99
Transfusion (unités de PSL)	0 [0, 0]	0 [0, 0]	0.87
ATB large spectre	55 (47.8%)	10 (17.2%)	<0.001
ATB adapté à la biliculture	63 (75.9%)	23 (69.7%)	0.65
Délai antibiothérapie	0 [0, 2.25]	5 [2, 8]	< 0.001
Fistule biliaire ou pancréatique	23 (20.2%)	51 (86.4%)	< 0.001
Hémorragie post-opératoire	4 (3.5%)	15 (25.4%)	< 0.001

Epidémiologie descriptive

La bile a été prélevée chez 127 patients sur les 174 de notre étude. La biliculture était positive chez 86 d'entre eux, soit 67,7%.

La Figure 2 nous montre la proportion des germes retrouvés dans la bile des patients. Les entérobactéries (45,4%) sont les plus fréquentes, suivies de près par les entérocoques (35,5%).

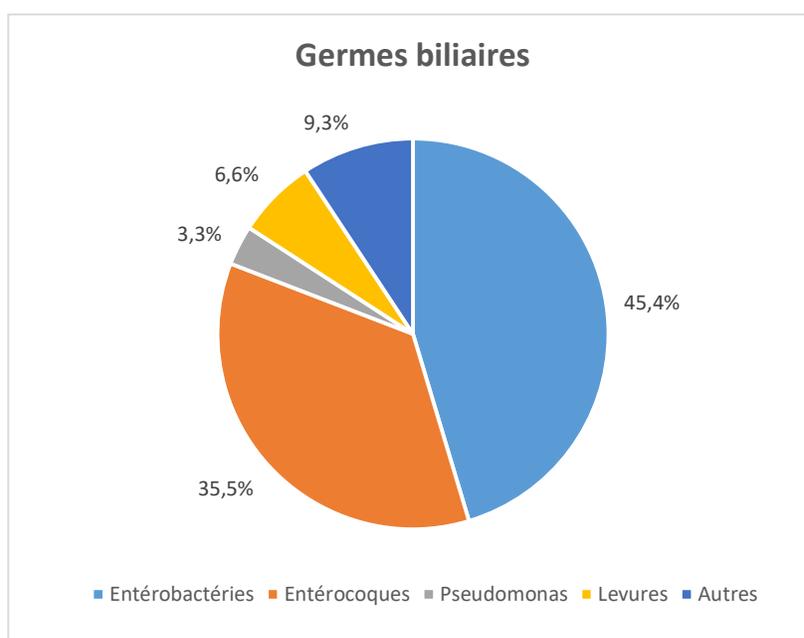


Figure 2 – Proportion des germes dans les prélèvements biliaries.

La Figure 3 est complémentaire de la précédente ; elle présente en pourcentages la prévalence de chaque germe dans les prélèvements biliaries. E.faecalis est présent chez 30% des patients, suivi par E.Coli (17,2%) et H.Alvei (15,6%).

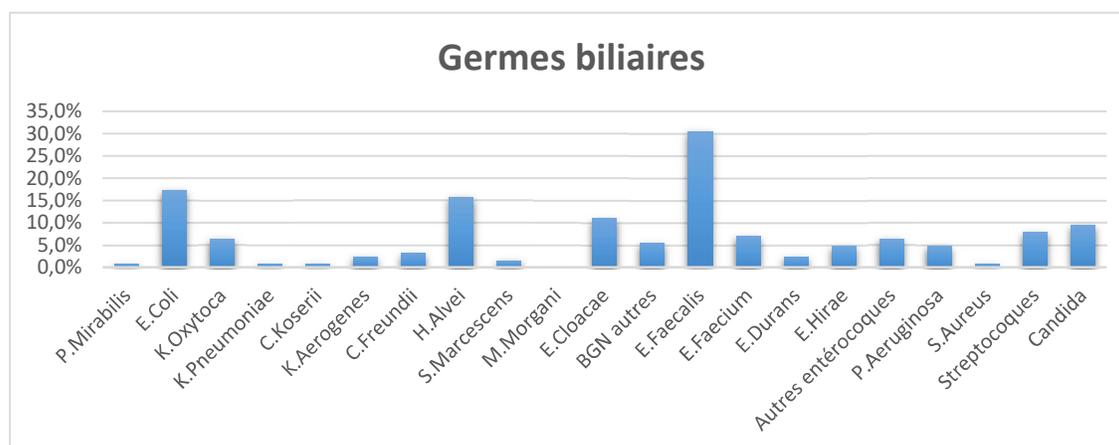


Figure 3 - Prévalence des germes dans les prélèvements biliaries

Parmi les entérobactéries, 16 souches étaient résistantes aux céphalosporines, soit 21%. Les entérocoques et le *Pseudomonas aeruginosa* sont naturellement résistants aux céphalosporines

Ainsi, 51% des bactéries retrouvées dans les prélèvements biliaires étaient résistantes aux céphalosporines utilisées en antibioprophylaxie (Céfuroxime, Céfoxitine et Céfazoline).

La Figure 4 expose les différents antibiotiques reçus pendant la chirurgie. Parmi ceux-ci, étaient considérés large spectre selon les critères prédéfinis les associations suivantes :

- « Clindamycine + Gentamicine »
- « Imipeneme »
- « Imipeneme + Vancomycine + Fluconazole »
- « Tazocilline »
- « Tazocilline + Amikacine »
- « Tazocilline + Gentamicine ».

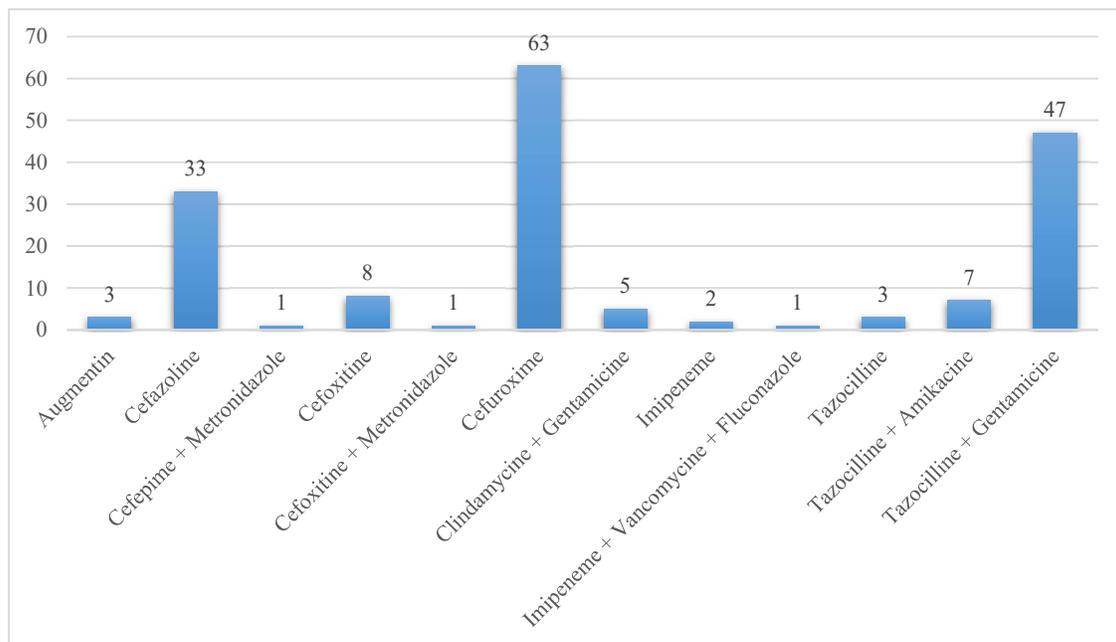


Figure 4 - Antibiothérapies per-opératoires

Concernant les infections post-opératoires non ISO, elles restent rares. Parmi les 174 patients, nous avons observé :

- 6 pneumopathies
- 4 infections de cathéters
- 4 infections urinaires.

Discussion

Population étudiée

L'âge médian de la population de notre étude était de 67 ans, légèrement inférieur à l'âge médian de diagnostic du cancer du pancréas en France (9), avec deux tiers d'hommes pour un tiers de femmes (ratio homme/femme = 1,8), pour un ratio à 1,4 selon la littérature (11).

Par ailleurs, le taux de dénutrition (45 patients sur 175) reste modéré dans cette population atteinte de néoplasie digestive (12). Cependant le recueil de la dénutrition dans ce travail, réalisé a posteriori à partir des données des consultations d'anesthésie et de chirurgie, basé sur les critères de la HAS selon des critères de perte de poids ou d'IMC, sous-estime probablement la prévalence de ce facteur. Le taux sanguin d'albuminémie ainsi que l'éventuelle renutrition organisée par le chirurgien, qui n'ont pu être recueillis, auraient pu affiner ce recueil.

La moitié des patients était au moins en surpoids (IMC médian $>25\text{kg/m}^2$), un chiffre similaire à la population générale en France (13).

Enfin, notre population présentait dans l'ensemble des comorbidités sévères, avec plus de 70% des patients avec un score ASA ≥ 3 . Ce chiffre est cependant à nuancer : en effet nous avons constaté une grande variabilité inter-anesthésiste sur l'évaluation de ce score, avec des patients comparables en tout point mais classés différemment. La reproductibilité de ce score est soumise à controverse (14), même si des travaux plus récents semblent montrer une certaine cohérence entre les praticiens (15).

Fistules pancréatiques et biliaires

Ce travail rétrospectif monocentrique analyse les ISO chez 174 patients opérés d'une DPC au CHR d'Orléans. 159 patients (91,4%) ont été opérés par coelioscopie robot-assistée, et 150 par le même opérateur expérimenté (Dr Saint-Marc), conférant une grande homogénéité à chacun des groupes de notre série sur le plan chirurgical.

Cependant, les deux groupes diffèrent l'un par rapport à l'autre sur un point majeur : en même temps que les changements de stratégie antibiotique, est introduite une nouvelle technique d'anastomose pancréatico-jéjunale par invagination pancréatique selon Blumgart. Cette technique, comme le montre une méta-analyse récente (16), semble diminuer la fréquence des fistules pancréatiques post-opératoires.

Or, nous constatons, en accord avec la littérature (17), qu'il y a une très forte association statistique entre fistule pancréatique ou biliaire et ISO : 86,4% des patients infectés de notre série avaient une fistule, et à l'inverse seuls 8,1% des patients sans fistule ont présenté une ISO.

Les facteurs responsables de la formation et de l'entretien des fistules pancréatiques et biliaires post-opératoires ne sont pas parfaitement connus, et la place du processus infectieux en tant que cause ou conséquence restent sujets à controverse.

Une étude de K.Nakamura (18) a tenté d'expliquer la formation de fistules par la présence d'une infection biliaire préalable. Les auteurs constatent plus de fistules pancréatiques lorsque des bactéries sont retrouvées dans les prélèvements biliaires per-opératoires et les drains, avec notamment plus d'E.Faecalis chez les patients qui vont présenter une fistule pancréatique.

Il est ainsi supposé par certains auteurs, comme S.Kobayashi en 2013 (19), qu'un meilleur contrôle de l'infection permettrait de prévenir l'apparition de fistules. Il a même été tenté, dans une étude contrôlée randomisée en 2019 (20), d'irriguer le péritoine avec une solution contenant un antibiotique (la polymixine B) pour diminuer la fréquence des fistules pancréatiques et ISO. Aucune différence significative sur ces deux complications n'a été retrouvée dans leur travail.

Sur le plan chirurgical, en plus de l'anastomose pancréatique selon Blumgart, les facteurs les plus cités dans la littérature (dont une étude multicentrique portant sur 1239 patients (21)), sont la consistance molle du pancréas, un taux d'amylase élevé (> 4000 UI/L) dans les premiers jours, et des pertes sanguines per-opératoires importantes ($> 800 - 1000$ mL) (22,23). Nous ne retrouvons pas, dans notre étude, cette association entre fistules pancréatiques et pertes sanguines, mais celles-ci s'avèrent bien plus faibles que dans les autres séries avec une moyenne à 262mL, contre 1200mL dans certaines séries (21). Cette différence est très probablement liée à l'expérience de l'opérateur de notre série.

Complications infectieuses

Le groupe ayant bénéficié de la nouvelle stratégie antibiotique a présenté significativement moins d'ISO. Néanmoins, plusieurs facteurs pouvant expliquer ce résultat sont à prendre en compte.

Tout d'abord, nous avons constaté une part plus importante de drainages biliaires endoscopiques dans le groupe opéré entre 2018 et 2021, contre plus de drainages percutanés avec guidage scanographique ou échographique dans l'autre groupe. Il n'est pas établi laquelle de ces techniques entraîne le moins de complications post-opératoires.

Cependant, une étude contrôlée randomisée de HM. El Haddad publiée en 2021 (24) retrouvait un temps d'intervention plus court, moins de complications infectieuses, de fistules biliaires et de saignements post-opératoires chez les patients drainés par voie percutanée. Cette différence n'était significative que

pour les fistules biliaires. Cette donnée est donc plutôt en faveur d'une sous-estimation de l'effet des nouvelles pratiques antibiotiques et chirurgicales à partir de 2018.

Par ailleurs, comme nous l'avons évoqué précédemment, la présence d'une prothèse biliaire est associée à plus d'ISO dans de nombreux travaux (9,25–27).

Ceci est probablement dû à la colonisation biliaire bactérienne qui y est associée, du fait de la contamination directe lors de la mise en place de la prothèse, mais également suite à la sphinctérotomie qui permet le reflux du contenu duodénal vers les voies biliaires, et par la présence d'un matériel inerte sujet à colonisation.

En effet, 98,7% des patients porteurs de prothèse biliaire dans notre étude avaient une biliculture positive. En revanche, ces mêmes patients présentaient significativement moins d'ISO.

Ce constat semble être lié à l'association systématique d'une antibiothérapie large spectre chez nos patients du groupe B porteurs de prothèse biliaire, alors que les autres patients recevaient une céphalosporine. De plus, les résultats de la biliculture étaient connus dès le 2^e ou 3^e jour post-opératoire. Une antibiothérapie efficace couvrant les éventuels germes biliaires était alors débutée pour une durée de 3 à 5 jours à l'appréciation du clinicien. Ainsi il n'est pas exclu que des infections débutantes aient été traitées avant l'apparition de signes cliniques ou biologiques (le travail de thèse de C.Delpierre (Lille) en 2019 retrouvait d'ailleurs, comme facteur de complications post-opératoires sévères, l'infection à un germe présent dans la bile).

Les autres modifications de pratiques concernant le groupe B, notamment chirurgicales, ont pu également participer à ce résultat.

Dans le but d'étayer le lien entre colonisation biliaire et ISO, nous nous sommes également intéressés au taux d'antibiothérapies per-opératoires adaptées à la biliculture. Il n'était pas possible de comparer les deux groupes sur ce point, les prélèvements biliaires per-opératoires étant rares au sein du groupe A (seulement 27 prélèvements sur 69 patients), et quasi systématiques dans le groupe B. Mais ce facteur n'apparaissait pas non plus prépondérant dans l'analyse multivariée réalisée au sein du groupe B. Il y avait d'ailleurs significativement plus de patients traités par antibiothérapie large spectre dans le groupe B (8,8% vs 58%, $p < 0,05$).

Les études récentes cherchent à trouver des alternatives plus efficaces que les céphalosporines dans la prévention des ISO après DPC.

En 2019 une étude rétrospective de P.Sanchez Acedo (28) évalue la TZP seule pendant 5 jours chez les patients porteurs de prothèse biliaire versus une antibioprofylaxie standard par céfoxitine chez les

autres patients. Ils retrouvent chez les patients porteurs de prothèse un risque augmenté de biliculture positive et de sepsis peri-opératoire, mais sans augmentation de la durée de séjour ni de la sévérité des complications. Ils concluaient à un effet bénéfique de la TZP contrebalançant le risque augmenté de sepsis en présence de prothèse biliaire.

Une autre étude rétrospective de K.Tanaka (29) opposant le Cefmetazole à la TZP + Vancomycine, montrait une diminution des ISO et une diminution de l'administration d'antibiotique au-delà de 15 jours après l'intervention.

Les résultats de biliculture des patients de notre étude confortent l'idée de la nécessité d'une antibiothérapie à plus large spectre, devant la forte prévalence de bactéries résistantes aux céphalosporines (51%), représentées en premier lieu par les entérocoques dont E.Faecalis présent chez 30% des patients prélevés, et E.Faecium chez 7% d'entre eux.

Des travaux prospectifs sont en cours pour établir l'antibioprophylaxie ou antibiothérapie optimale dans cette chirurgie.

En raison des différences inter-groupes exposées dans cette discussion, inhérentes au caractère rétrospectif de notre étude, il n'était pas possible de réaliser d'analyse multivariée sur la totalité de notre population (groupes A et B) à la recherche des facteurs indépendamment associés aux ISO.

Ainsi, nous avons pratiqué une régression logistique multivariée concernant uniquement le groupe B. Il en ressort comme principaux facteurs associés aux ISO la présence d'une fistule pancréatique ou biliaire. L'antibiothérapie large spectre était associée à moins d'ISO.

Ces résultats sont concordants avec les résultats de nos analyses précédentes et la littérature exposée dans cette discussion.

Conclusion

Par ce travail rétrospectif réalisé au CHR d'Orléans, nous avons pu démontrer que les changements dans la prise en charge des patients opérés de DPC ont abouti à moins de complications infectieuses à type d'infection du site opératoire.

Cette étude ne permet cependant pas d'affirmer si ce résultat est lié à la stratégie antibiotique, aux changements dans la technique chirurgicale, ou bien à la prise en charge post-opératoire qui n'est pas étudiée ici.

Un des facteurs déterminants semble être le développement d'une fistule pancréatique ou biliaire, dans lequel la place du processus infectieux en tant que cause ou conséquence reste à définir.

Des travaux prospectifs sont nécessaires, notamment pour préciser la place de l'antibiothérapie large spectre chez ces patients.

Annexes

Annexe 1 – Critères de dénutrition selon la HAS

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

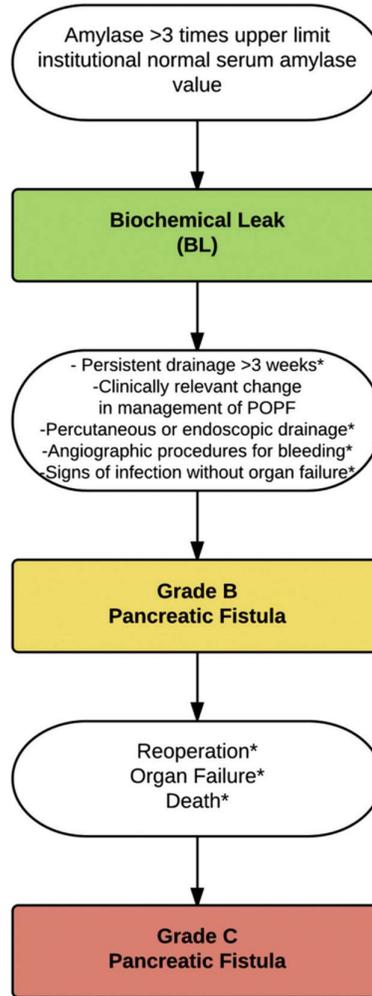
Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 5\%$ en 1 mois, ou $\geq 10\%$ en 6 mois • Indice de masse corporelle : IMC < 21 • Albuminémie¹ < 35 g/l • MNA global < 17 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids : $\geq 10\%$ en 1 mois ou $\geq 15\%$ en 6 mois • IMC < 18 • Albuminémie < 30 g/l

1. Interpréter le dosage de l'albuminémie en tenant compte de l'état inflammatoire du malade, évalué avec le dosage de la protéine C-réactive.

Annexe 2 – Classification des complications chirurgicales selon Clavien-Dindo

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Annexe 3 – Définition et classification des fistules pancréatiques post-opératoires (ISGPS 2016 (30))



*Treatment/Event POPF related

Fig 2. Flow chart for BL and POPF grade definition. *BL*, Biochemical leak; *POPF*, postoperative pancreatic fistula.

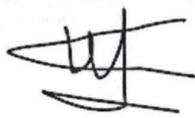
Références bibliographiques

1. Schulick RD, Yeo CJ. Whipple Procedure: 1935 to Present. In: Evans DB, Pisters PWT, Abbruzzese JL, éditeurs. *Pancreatic Cancer* [Internet]. New York, NY: Springer; 2002 [cité 5 mai 2022]. p. 125-37. (M. D. Anderson Solid Tumor Oncology Series). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-21600-6_10
2. Petermann D, Ksontini R, Halkic N, Demartines N. céphalique : indications, résultats et prise en charge des complications. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4.
3. Molah karim S, Abdulla K, Abdulkarim Q, Rahim F. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study. *Int J Surg*. 1 févr 2018;52.
4. Schmidt CM, Powell ES, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Wiesenauer CA, et al. Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch Surg Chic Ill* 1960. juill 2004;139(7):718-25; discussion 725-727.
5. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Sa Cunha A, Le Treut YP, et al. Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J Am Coll Surg*. août 2015;221(2):380-9.
6. Glavnik B. Colonisation des voies biliaires et complications infectieuses dans les duodéno pancréatectomies céphaliques. :69.
7. Fong ZV, McMillan MT, Marchegiani G, Sahara K, Malleo G, De Pastena M, et al. Discordance Between Perioperative Antibiotic Prophylaxis and Wound Infection Cultures in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *JAMA Surg*. 1 mai 2016;151(5):432-9.
8. Suenaga M, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Yamaguchi J, Hayashi M, et al. Impact of Qualitative and Quantitative Biliary Contamination Status on the Incidence of Postoperative Infection Complications in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. janv 2021;28(1):560-9.
9. Cortes A, Sauvanet A, Bert F, Janny S, Sockeel P, Kianmanesh R, et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg*. janv 2006;202(1):93-9.
10. admin_sfar. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-maj2018/>
11. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. :372.
12. Prise en charge nutritionnelle péri-opératoire en cancérologie digestive [Internet]. FMC-HGE. [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-nutritionnelle-peri-operatoire-en-cancerologie-digestive/
13. Verdot C. CORPULENCE DES ENFANTS ET DES ADULTES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006 / CHILDREN AND ADULTS BODY MASS INDEX IN FRANCE IN 2015. RESULTS OF THE ESTEBAN STUDY AND TRENDS. :8.

14. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth.* sept 2014;113(3):424-32.
15. Ihejirika RC, Thakore RV, Sathiyakumar V, Ehrenfeld JM, Obremskey WT, Sethi MK. An assessment of the inter-rater reliability of the ASA physical status score in the orthopaedic trauma population. *Injury.* avr 2015;46(4):542-6.
16. Li Z, Wei A, Xia N, Zheng L, Yang D, Ye J, et al. Blumgart anastomosis reduces the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 21 oct 2020;10(1):17896.
17. Schmidt CM, Choi J, Powell ES, Yiannoutsos CT, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy: clinical predictors and patient outcomes. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg.* 2009;2009:404520.
18. Nakamura K, Sho M, Kinoshita S, Akahori T, Nagai M, Nakagawa K, et al. New insight into the association between bile infection and clinically relevant pancreatic fistula in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* déc 2020;27(12):992-1001.
19. Kobayashi S, Gotohda N, Kato Y, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Infection control for prevention of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* juin 2013;60(124):876-82.
20. Maatman TK, Weber DJ, Timsina LR, Qureshi B, Ceppa EP, Nakeeb A, et al. Antibiotic irrigation during pancreatoduodenectomy to prevent infection and pancreatic fistula: A randomized controlled clinical trial. *Surgery.* oct 2019;166(4):469-75.
21. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, Sano K, Motoi F, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juill 2011;18(4):601-8.
22. Chen JY, Feng J, Wang XQ, Cai SW, Dong JH, Chen YL. Risk scoring system and predictor for clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 21 mai 2015;21(19):5926-33.
23. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg.* juin 2009;197(6):702-9.
24. El-Haddad HM, Sabry AA, Shehata GM. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage for resectable pancreatic head cancer with hyperbilirubinemia and impact on pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled study. *Int J Surg.* sept 2021;93:106043.
25. Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, et al. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study. *World J Surg.* nov 2014;38(11):2967-72.
26. Bhatti ABH, Jafri RZ, Khan MK, Dar FS. Preoperative Endoscopic Biliary Stenting Before Pancreaticoduodenectomy: Does Timing Matter? *Surg Innov.* oct 2021;28(5):567-72.
27. Tol JAMG, Busch ORC, van der Gaag NA, van Gulik TM, Gouma DJ. The Quandary of Preresection Biliary Drainage for Pancreatic Cancer. *Cancer J.* nov 2012;18(6):550-4.

28. Sánchez Acedo P, Zazpe Ripa C, Eguaras Córdoba I, Herrera Cabezón J, Tarifa Castilla A, Camarero Triana B. The effect of a preoperative biliary prosthesis on the infectious complications of the pancreaticoduodenectomy. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig.* nov 2019;111(11):817-22.
29. Tanaka K, Nakamura T, Imai S, Kushiya H, Miyasaka D, Nakanishi Y, et al. The use of broad-spectrum antibiotics reduces the incidence of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* sept 2018;48(9):825-34.
30. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* mars 2017;161(3):584-91.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a vertical line, positioned below the text 'Vu, le Directeur de Thèse'.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

CHATEAUNEUF Walid

40 pages – 4 tableaux – 4 figures – 3 annexes

Résumé :

Impact sur les complications infectieuses post-opératoires de la modification de stratégie antibiotique dans les duodéno-pancréatectomies céphaliques au CHR d'Orléans.

Introduction : La duodéno-pancréatectomie céphalique est une intervention chirurgicale lourde grevée d'une morbi-mortalité post-opératoire importante, liée en premier lieu aux complications infectieuses. La stratégie antibiotique au CHR d'Orléans, pour cette intervention, a été modifiée à partir de 2018. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de cette modification de stratégie antibiotique sur les complications infectieuses post-opératoires.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective incluant les patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2021. Celle-ci compare la survenue d'infections de site opératoire entre les patients opérés avant et après la modification de stratégie antibiotique.

Résultats : 174 patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique ont été inclus, divisés en groupe A (n=69, patients opérés entre 2014 et 2018) et groupe B (n=105, patient opérés entre 2018 et 2021). Les patients du groupe B ont présenté significativement moins d'infections de site opératoire que ceux du groupe A (OR=0,29, IC95% = [0,15 ; 0,55], p<0,001). L'analyse multivariée pratiquée au sein du groupe B retrouvait comme facteurs indépendamment associés à l'infection de site opératoire la présence d'une fistule biliaire et l'absence d'antibiothérapie large spectre.

Conclusion : Les patients opérés après modification de la stratégie antibiotique ont présenté moins d'infection de site opératoire, cependant des modifications de technique chirurgicale survenues au même moment sont également susceptibles d'expliquer ce résultat.

Mots clés : Duodéno-pancréatectomie céphalique ; Infections de site opératoire ; Antibiotique ; Fistule

Jury :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON
Directeur de thèse : Docteur Willy-Serge MFAM
Membres du Jury : Professeur Mehdi OUAISSI
Docteur Fabien ESPITALIER

Date de soutenance : 24/10/2022