

---

Année 2020

N°2020 - 50

**THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Spécialité Anesthésie Réanimation**

Salle des thèses – Bâtiment E – 2<sup>ème</sup> Etage

3 rue des Louvels

---

**UNE ANTIBIOTHERAPIE PROPHYLACTIQUE PROLONGEE  
PAR PIPERACILLINE-TAZOBACTAM DIMINUE-T-ELLE  
LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES EN POST-  
OPERATOIRE D'UNE DUODENOPANCREATECTOMIE  
CEPHALIQUE ?**

---

Présentée et soutenue par :

**Monsieur Amaury VECTEN**

Le :

Lundi 22 juin 2020 à 16h00

---

Le Président de Jury :

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Les Juges :

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

**Monsieur le Professeur Jean Marc REGIMBEAU**

**Monsieur le Professeur Jean Luc SCHMIT**

Le directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur Nacim AMMENOUCHE**



A mon maître et président de jury,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
(Anesthésie-Réanimation)  
Chef du service de Réanimation Chirurgicale  
Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement dont j'ai pu bénéficier durant ces années d'internat.

Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.



A mon maître,

**Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef de Service de Chirurgie Digestive (Pôle DRIME)

Chef de Service de l'Unité Médico-Chirurgicale Ambulatoire (UMCA)

Responsable de l'Unité de Recherche UPJV UR 7518 SSPC (Simplification des Soins des Patients Chirurgicaux Complexes)

CHU AMIENS PICARDIE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

J'ai réalisé mon mémoire de Master 1 dans votre service il y a quelques années, vous acceptez de faire partie de mon jury de thèse.

Soyez assuré de mon profond respect et sincère reconnaissance.



A mon maître,

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du Service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne  
et endocrinologie (D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre capital sympathie, votre pédagogie et votre bonne humeur vous caractérisent depuis que je suis externe. Le diplôme universitaire d'infectiologie que vous dispensez m'a apporté beaucoup dans ma pratique quotidienne.

Veillez trouver ici, l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.





A mon maître,

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence)

Responsable de l'Unité de "Réanimation cardiaque, thoracique,  
vasculaire et respiratoire"

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en remercie.

Ne pas avoir travaillé à vos côtés durant mon internat sera un des regrets que j'ai. Vos formations théoriques ont toujours été de très bonne qualité.

Soyez assuré de mon profond respect.



A mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Nacim AMMENOUCHE**

Praticien Hospitalier

(Anesthésie – Réanimation)

Service de Réanimation Chirurgicale

Tu as accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour tes précieux conseils, ton encadrement et ta disponibilité tout au long de la réalisation et rédaction de cette thèse.

Ton investissement notamment dans les statistiques fut un réel atout.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance.

## Remerciements

A mes parents qui m'ont permis de devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci des valeurs que vous m'avez inculquées même si il reste surement du boulot ! Votre réussite familiale et professionnelle ne peut que me montrer la marche à suivre. Je suis heureux de pouvoir soutenir ce travail de thèse devant vous.

A mes frère et sœurs avec qui j'ai cohabité tout au long de mon cursus de médecine, au cours de périodes studieuses et d'autres beaucoup moins. Cela s'est toujours bien passé de mon côté tout du moins, j'espère du vôtre également ! Vous avez vu défiler une bonne partie de mes collègues de médecine (le haut du panier bien sûr) si bien que vous vous êtes liés d'amitiés avec certains.

A mes grands-parents de Cuvilly, à quelques que mois près, tu aurais pu être là grand-père et je suis certain que tu aurais été content de partager ce moment tous ensemble, l'occasion de trinquer à une ou plusieurs coupettes de champagne, un médecin chez les Vecten qui l'eut cru disais-tu ! Mamie, tu fais preuve d'une force d'esprit impressionnante depuis le départ de Grand-père, enfants, petits-enfants et arrières petits-enfants sont présents pour t'épauler, c'est l'avantage d'avoir une si belle famille. N'oublie pas de réapprovisionner le placard à bonbons quand je passerai les fois prochaines !

A mes grands-parents d'Osly, si j'ai de l'énergie à revendre de temps en temps, vous ne devez pas y être pour rien. Toujours partant pour une activité, une balade, un jeu de société, du bricolage, un bon repas, une partie de chasse ! Les vacances scolaires passées en plaine, avec grand-père le plus souvent, resteront de très bons souvenirs. Mon premier perdreau à la culée avec ton fusil ! La session ski annuelle avec les collègues de médecine est toujours très appréciée dans le petit studio de cette toute petite station de sports d'hiver. Ne changez rien !

A Valé, merci pour ce que tu m'apportes au quotidien, bientôt la vie à deux ! Ta précieuse relecture m'a été bien utile. Certains n'en reviennent toujours pas quand ils apprennent qu'Amaury Vecten sort de sa Picardie natale pour aller faire son post-internat en région Centre, tu as réussi à bouger l'anesthésiste-réagriculteur !

A tous les cousins, cousines, on ne se voit sûrement moins mais c'est toujours aussi agréable de se retrouver. A Bertouille, j'ai appris que j'allais être ton parrain en 1<sup>ère</sup> année de Médecine au milieu d'un cours d'embryologie un matin d'octobre, quand on regarde derrière, le temps est vite passé !

Aux amis du collège et lycée avec qui, malgré le temps qui passe, nous gardons plaisir à se revoir régulièrement.

Arrive les études de Médecine, le noyau de P1 (Guigui, JP, Céline, ...) qui a bien fonctionné, avec qui on a su passer une bonne année. Puis la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> année, avec la Meute (Guigui, Percy, Paulo, Léo et JP) mais également la plus belle confrérie que la fac d'Amiens ait connue : les Rhinocirrhoses (Vanzy, Léo, Bastien, Bibou, Louis, Céline, Mélanie, Yvon, Clémence, Julien). Nous avons écumé quelques WEI, CRIT, PNA et autres congrès médicaux.

Est venu le temps de l'internat avec une très bonne promo et de belles rencontres. Merci à cette belle équipe : Lina, Marlène, Emeline, Benjamin, Léo, Julie, Guillaume, Barnabé, Yohan, Ryan, Sofiane, Chloé, Magali. En périphérie ou au CHU, toujours la bonne humeur. Quel plaisir d'être invité par Mr Crémieux à La Licorne pour voir son équipe phocéenne se ridiculiser^^

Aux anciens (pas si vieux que ça), les promos précédentes qui ont su nous épauler et nous guider tout au long du cursus.

Aux plus jeunes, à qui on a montré ce qu'il ne fallait pas faire :) Attention spéciale à Coquet Cycles, équipementier officiel.

Aux seniors d'anesthésie et de réanimation, de Compiègne, de Saint-Quentin, d'Amiens, merci pour vos enseignements pratiques et théoriques, votre disponibilité. J'ai lié une amitié avec certains qui sera amenée à perdurer.

A l'équipe de Compiègne, IADE, IDE du bloc et de la réa, c'était ma 1<sup>ère</sup> année d'internat, j'ai découvert beaucoup de choses en 1 an, à vos côtés, c'était fort sympathique.

A la team St Quentinoise, les 6 mois d'anesthésie furent un vrai plaisir, certainement pas un hasard si je reviens régulièrement dans les murs !!

Aux équipes du CHU, le bloc, les réa, le SAMU, les CPA, les secrétaires, vous formez une belle équipe avec une belle unité, continuez ainsi !

A Coquin, pour son soutien indéfectible !

## **Table des matières**

Liste des abréviations.....	15
Introduction.....	16
Définitions.....	18
Matériel et méthodes.....	22
Résultats.....	26
Discussion.....	38
Conclusion.....	46
Bibliographie.....	47
Résumé.....	51
Abstract.....	52

## **Liste des abréviations**

AMC : Amoxicilline – acide clavulanique

ASA : American Society of Anesthesiologists

ATB : antibiothérapie

ATCD : antécédent

BGN : Bacille Gram Négatif

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPA : Consultation Pré-Anesthésique

CZ : céfazoline

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DPC : DuodénoPancréatectomie Céphalique

FOX : céfoxitine

IAS : Infection Associée aux Soins

IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISO : Infection du Site Opératoire

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

TZP : pipéracilline-tazobactam

## **Introduction**

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est une intervention chirurgicale majeure proposée en chirurgie viscérale pour la prise en charge, dans la majorité des cas, de cancers de la tête du pancréas ou des voies biliaires. Cette chirurgie était grevée d'une morbimortalité importante à ses débuts [1] cependant avec l'amélioration des prises en charge chirurgicale et anesthésique, on estime que la mortalité est inférieure à 5% dans les centres hospitaliers à haut volume opératoire [2-4].

Il est mis en évidence que la durée d'intervention, la transfusion sanguine peropératoire, un geste de résection vasculaire peropératoire augmentent la survenue d'infections du site opératoire (ISO) [5,6].

Ces dernières années, il a été mis en évidence que le cathétérisme biliaire rétrograde préopératoire avec plus ou moins mise en place de prothèse biliaire favorise de manière importante la contamination biliaire avec un risque de développement de germes résistants à certaines classes d'antibiotiques [7,8].

Un travail réalisé en 2007 dans le service de réanimation chirurgicale du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens a étudié l'incidence des complications infectieuses post-opératoires chez les patients ayant une culture biliaire positive en peropératoire d'une DPC. La présence d'une culture biliaire positive en peropératoire d'une DPC n'était pas associée statistiquement au risque de survenue de complications infectieuses post-opératoires.

Cependant, une antibioprophylaxie chirurgicale active sur l'entérocoque, telle que l'amoxicilline-acide clavulanique (AMC) semblait diminuer le risque d'ISO dans ce travail de 2007. L'antibioprophylaxie utilisée au cours de la DPC était avant 2007 soit une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération, la céfoxitine (FOX) qui n'est pas active sur les entérocoques ou alors l'AMC, ces recommandations émanaient de la société française d'anesthésie-réanimation (SFAR).

A la suite de ce travail, il a été décidé au CHU d'Amiens de recourir à une nouvelle antibioprophylaxie active sur les entérocoques avec un large spectre, la pipéracilline-tazobactam (TZP), chez les patients ayant bénéficié d'un cathétérisme rétrograde des voies biliaires en préopératoire avec pose d'une prothèse biliaire. De plus, une antibiothérapie probabiliste dans un premier temps puis adaptée aux germes biliaires peropératoires est



instaurée en post-opératoire d'une DPC sans que la durée de celle-ci ne soit clairement définie, allant de cinq à quatorze jours suivant les prescripteurs. Le but de cette antibiothérapie prophylactique prolongée est de prévenir la survenue d'ISO suite à la DPC. A ce jour, au sein du CHU d'Amiens, la durée d'antibiothérapie au décours d'une DPC n'est pas définie.

Ce travail étudie la diminution de complications infectieuses en post-opératoire d'une duodéno pancréatectomie céphalique chez des patients ayant reçu une antibiothérapie prophylactique prolongée probabiliste par pipéracilline-tazobactam.

## **Définitions**

Les infections associées aux soins (IAS) regroupent les infections apparaissant au cours ou au décours d'une prise en charge diagnostique, thérapeutique, palliative, éducative ou préventive. Une infection est considérée comme nosocomiale si elle apparaît dans les 48h qui suivent l'admission du patient, mais il est important d'adapter la durée d'incubation de la maladie.

Les complications post-opératoires sont : les ISO qui regroupent les abcès intra-abdominaux et les infections superficielles, les fistules (principalement pancréatiques mais également biliaires ou digestives), la gastroparésie, l'hémorragie, la pancréatite, l'iléus post-opératoire ou la cholangite.

Une ISO est définie par la survenue d'une infection dans les 30 jours suivants une intervention ou dans l'année suivante si il y a pose de matériel étranger ainsi que des signes locaux d'infection qui peuvent être de quatre types :

- l'écoulement purulent provenant d'une cicatrice ou d'un drain (séreux).
- la présence d'un agent infectieux, associé des à polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture d'un prélèvement de l'organe infecté.
- la présence de signes inflammatoires nécessitant une reprise de l'incision.
- des signes d'infection observés lors d'une ré-intervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.

On distingue l'infection superficielle comprenant la peau (ou muqueuses), les tissus sous-cutanés ou tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement et l'infection profonde comprenant les tissus ou espaces au-dessous de l'aponévrose de revêtement, sur le trajet de l'incision ou les organes et espaces ouverts ou manipulés durant l'intervention.

Les ISO de la DPC regroupent l'abcès profond, la déhiscence spontanée d'anastomose ou de plaie dans un contexte septique, un écoulement purulent au contact du site opératoire, la fistule ou un abcès de paroi.

Les facteurs de risque d'ISO sont liés au patient (score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA), âge extrême, état nutritionnel, comorbidités, infections préalables), à la durée du séjour préopératoire, à la préparation préopératoire (dépilation, délai entre dépilation

et intervention) et l'intervention (hémostasie, hématome, durée opératoire, expérience de l'équipe chirurgicale, classification Altemeier, drainage des plaies opératoires) [5,6,9].

Les IAS n'étant pas des ISO sont définies par une pneumopathie, une infection urinaire, une bactériémie non en rapport avec une ISO, une infection de cathéter veineux ou une colite à *Clostridium difficile*.

La bile est un liquide biologique stérile sécrété par les hépatocytes et déversé dans le 2<sup>ème</sup> duodénum par les voies biliaires. Une stase biliaire qui survient au cours de processus occlusif (compression extrinsèque ou intrinsèque par une lithiase le plus fréquemment) peut engendrer une colonisation ou une infection biliaire.

La contamination biliaire retrouvée lors des prélèvements bactériologiques peropératoires peut être expliquée par une translocation bactérienne à partir du tube digestif, les manœuvres d'endoscopie rétrograde ou le reflux du contenu digestif par le sphincter d'Oddi après une sphinctérotomie [10–12].

Notre microbiote intestinal est composé de  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes [13], on y retrouve des bactéries mais également des champignons ou des virus. Parmi ces bactéries, on distingue trois principales classes :

- les entérobactéries qui sont des bacilles Gram négatif (BGN), il s'agit du sous-groupe de bactéries que l'on retrouve le plus dans le tube digestif, elles sont classées en 6 groupes en fonction de leur mécanisme de résistance aux antibiotiques.
- les entérocoques qui sont des cocci à Gram positif, on en retrouve deux principaux à savoir *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, ils ont des résistances naturelles à certains antibiotiques et acquises pour d'autres.
- les anaérobies sont des bactéries faisant partie de la flore commensale de l'homme et sont mille fois plus nombreuses que les bactéries aérobies. Leur rôle pathogène a longtemps été débattu mais elles peuvent être associées à une morbidité importante [14].

L'antibioprophylaxie chirurgicale consiste à l'administration d'un antibiotique avant une intervention chirurgicale afin de prévenir au mieux la survenue d'une IAS. L'antibioprophylaxie s'associe à d'autres mesures comme l'éradication de foyers infectieux

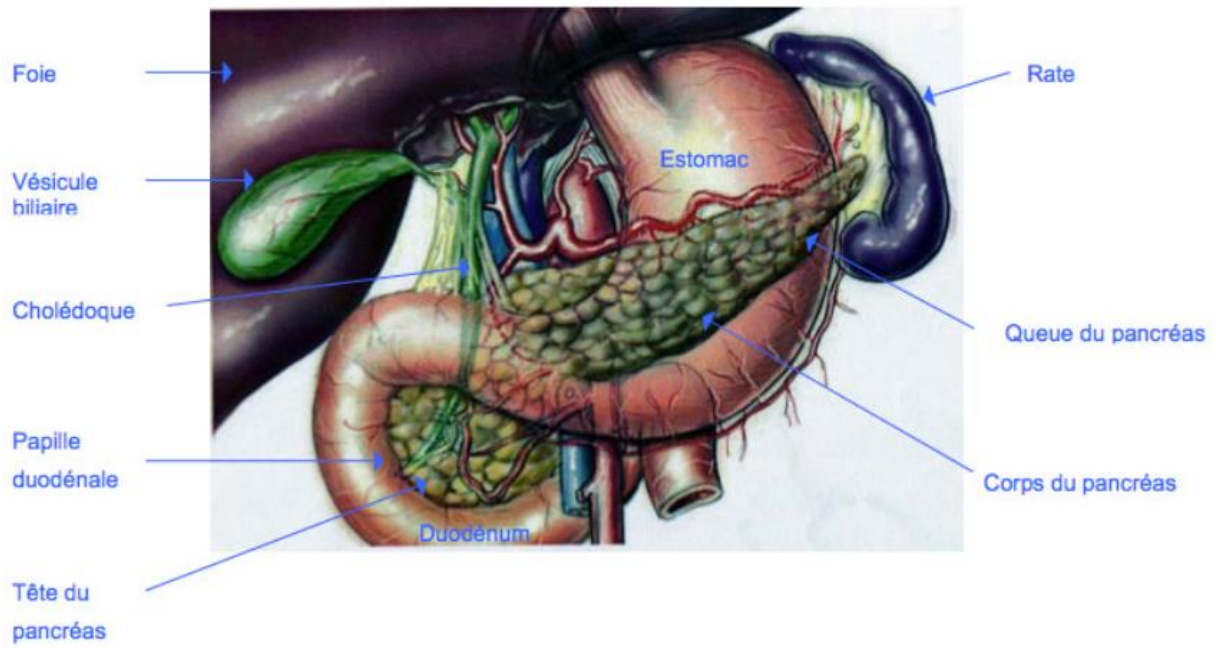
préopératoires, la préparation cutanée du patient, la prise en charge nutritionnelle, l'optimisation du traitement des comorbidités du patient, la lutte contre l'hypothermie peropératoire, la désinfection, l'asepsie chirurgicale, la qualité de l'environnement opératoire, la limitation de la durée opératoire, la contamination peropératoire par des matières ou liquides infectés.

Des recommandations émanant de la SFAR ont été rédigées en 2017, réactualisées en 2018 au sujet de l'antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. Il est préconisé depuis 2018 pour la DPC d'utiliser de la céfazoline (CZ), une céphalosporine de 1<sup>ère</sup> génération, cependant les patients porteurs de prothèse des voies biliaires sont exclus des recommandations en l'absence de données recevables [15].

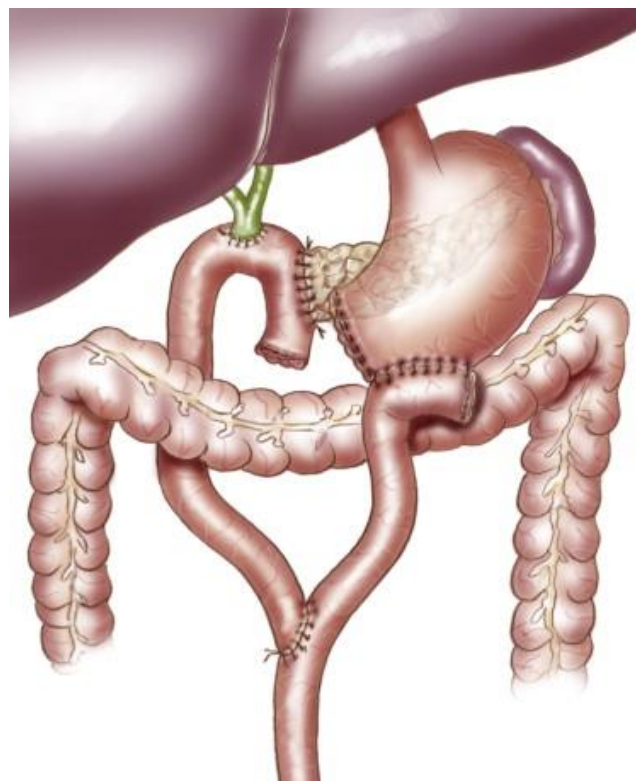
La classification d'Altemeier permet de répartir les interventions chirurgicales en fonction du risque de contamination ou d'infection postopératoire. On distingue 4 groupes distincts :

- chirurgie propre : incision non traumatique, sans inflammation et sans drainage. Pas d'ouverture de viscère creux ou de l'oropharynx, pas de faute d'asepsie.
- chirurgie propre contaminée : ouverture de viscère creux en conditions contrôlées : urine ou bile non infectées. Faute d'asepsie minime et drainage mécanique.
- chirurgie contaminée : plaie traumatique récente, inflammation sans pus. Ouverture des tractus digestif ou urinaire avec infection. Contamination importante par le tube digestif. Faute d'asepsie importante
- chirurgie sale : plaie > 4 heures. Pus, contamination fécale, viscère perforé, corps étranger.

L'antibioprophylaxie chirurgicale qui est administrée en peropératoire est destinée aux chirurgies propre et propre contaminée. Pour les 2 autres classes, il est alors préconisé de débiter une antibiothérapie à poursuivre suite à l'intervention.



**Image 1** : Cadre duodéno pancréatique (le pancréas est situé en arrière de l'estomac, il est représenté ici au premier plan devant l'estomac)[16].



**Image 2** : Montage chirurgical de la DPC [17].

## **Matériel et méthodes**

### **Population de l'étude**

Cette étude rétrospective monocentrique a été menée au CHU d'Amiens entre février 2008 et juillet 2019. Ont été inclus tous les de patients opérés d'une DPC par le Pr Regimbeau, chef de service de chirurgie digestive. Tous les patients étaient majeurs.

### **Procédure de l'étude**

Le recueil de données a été effectué à partir du logiciel informatique du CHU d'Amiens DxCare™. Les données ont été recueillies dans les comptes rendus de consultation chirurgicale, consultation pré-anesthésique, d'hospitalisation et opératoire. Il a porté sur :

Les critères cliniques et biologique des patients :

- l'âge au moment de la chirurgie
- le sexe
- le poids (kg)
- l'Index de Masse Corporelle (IMC) (kg/m<sup>2</sup>)
- l'albuminémie (g/L)
- le score ASA
- l'Indice de Gravité Simplifiée 2 (IGS 2) à l'arrivée en unité de soins continus post-opératoires ou réanimation.

Les critères propres à la chirurgie et aux voies biliaires:

- Antécédent d'infection des voies biliaires
- Antécédent de pose d'une prothèse biliaire
- Score d'Altemeier.

Les modalités de stratégie anti-infectieuse per et post-opératoire :

- la molécule anti-infectieuse utilisée en prophylaxie au bloc opératoire puis en probabiliste en réanimation et après documentation microbiologique
- la durée de l'antibiothérapie post-opératoire
- la réalisation d'un prélèvement bactériologique biliaire peropératoire

- le résultat de l'examen direct bactériologique
- les résultats définitifs microbiologiques de la culture biliaire
- la survenue d'une ISO : un abcès profond, une déhiscence spontanée d'anastomose ou de plaie dans un contexte septique, un écoulement purulent au contact du site opératoire, une fistule ou un abcès de paroi.
- la survenue d'une IAS autre qu'ISO : une pneumopathie, une infection urinaire, une bactériémie non en rapport avec une ISO, une infection de cathéter veineux ou une colite à Clostridium difficile.
- la survenue d'un choc septique
- le décès.

Les modalités d'hospitalisation :

- date d'entrée à l'hôpital
- durée du séjour en réanimation
- durée de séjour dans le service de chirurgie digestive
- durée totale du séjour à l'hôpital.

Les patients ont été vus en consultation de chirurgie digestive par le Pr Regimbeau lorsque la réunion de concertation pluridisciplinaire validait la DPC. Ou alors, ils ont été vus dans un service d'hospitalisation si les patients nécessitaient une hospitalisation avant la chirurgie. Puis, les patients étaient reçus en consultation pré-anesthésique (CPA) afin de recueillir les éléments nécessaires à la prise en charge anesthésique, on y décide notamment l'antibioprophylaxie chirurgicale et évalue le grade nutritionnel, ce dernier est également pris en considération par les chirurgiens. Ils sont également informés sur les modalités pré, per et postopératoires.

Les patients ont tous bénéficié d'une anesthésie générale avec intubation oro-trachéale. Ils ont reçu à l'induction d'anesthésie un opioïde, un hypnotique et un curare puis un entretien par gaz halogéné et opioïde en continu par voie intraveineuse. Dans la grande majorité des cas, un cathéter veineux central, un cathéter artériel, une sonde vésicale avec thermistance, une sonde nasogastrique, une anesthésie péridurale avec pose de cathéter et un monitoring de la curarisation, de la température et de la profondeur d'anesthésie étaient réalisés. Une antibioprophylaxie était réalisée par TZP si le patient avait des antécédents de prothèse biliaire, dans le cas contraire, l'anesthésiste se référait à l'antibioprophylaxie recommandée par la SFAR au moment auquel la chirurgie a été réalisée. L'antibioprophylaxie est administrée 30 minutes avant l'incision.

Suite au travail réalisé en 2007 dans le service de réanimation chirurgicale, il a été convenu entre les chirurgiens digestifs et le Dr Badaoui (anesthésiste référent de chirurgie digestive) d'administrer la TZP en antibioprofylaxie chez les patients opérés d'une DPC qui sont porteurs d'une prothèse biliaire. Il n'y a pas de protocole rédigé, il s'agit d'un accord tacite dans la prise en charge des patients.

La DPC était réalisée par le Pr Regimbeau assisté des chirurgiens de son service par laparotomie médiane, l'intervention est longue, les principaux temps opératoires étant les trois anastomoses résultant de la chirurgie, à savoir une anastomose bilio-digestive, une anastomose pancréatico-digestive et une anastomose gastro-jéjunale. Le geste chirurgical est minutieux compte tenu des nombreux rapports entre les différents organes au niveau du cadre duodéno-pancréatique. Un prélèvement peropératoire biliaire est réalisé par l'équipe chirurgicale avec ensemencement sur flacons d'hémocultures aérobie et anaérobie et examen bactériologique standard avec examen direct. En fin d'intervention, un drainage du site opératoire est mis en place par le chirurgien. Le module de drainage a varié durant ces 11 années de recueil de patients.

En post-opératoire immédiat, le patient était transféré en unité de soins continus post-opératoires ou réanimation, les réanimateurs décidaient alors de poursuivre l'antibiothérapie par la TZP si le patient était porteur d'une prothèse biliaire ou si l'examen direct du prélèvement biliaire préopératoire revenait positif. En l'absence de prothèse biliaire ou de prélèvement biliaire positif, l'antibiotique n'était pas poursuivi. L'antibiothérapie était ensuite adaptée à l'antibiogramme du germe retrouvé si la culture définitive était positive. La durée totale d'antibiothérapie dépendait du prescripteur.

Les complications infectieuses au décours de la chirurgie étaient recensées dans les services de réanimation, soins continus post-opératoires et chirurgie digestive. Le service informatique du CHU d'Amiens a pu recueillir les antibiothérapies prescrites dans le service de chirurgie digestive afin de connaître la durée des antibiothérapies prolongées post-opératoires ainsi que les antibiotiques prescrits pour le traitement d'une ISO ou d'une IAS n'étant pas une ISO. Les infections post-opératoires retrouvées étaient :

- l'abcès intra-abdominal
- l'abcès de paroi
- les fistules (pancréatiques, biliaires ou digestives)
- la pneumopathie
- l'infection sur cathéter veineux central



- la bactériémie
- l'infection urinaire
- la colite à Clostridium Difficile.

### **Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R™ qui est en accès libre. Le travail statistique a été réalisé au sein du service de Réanimation Chirurgicale. Les tests statistiques utilisés étaient le Chi-deux, le test exact de Fisher, le test de Student et la régression logistique multiple. La valeur du risque alpha retenu était de 0.05. Un contrôle systématique des conditions de validité des tests statistiques était réalisé avec une évaluation de la distribution normale des variables quantitatives et un contrôle de proximité des variances, avec si besoin application de la méthode de Welch. Un contrôle des effectifs pour le Chi-deux et si besoin un test exact de Fischer. Pour les régressions logistiques, on contrôlait la présence d'un minimum d'évènement par variable explicative.

### **Information des patients**

Afin d'être en conformité avec la réglementation sur l'utilisation des données des patients à des fins de recherches, il était indispensable de pouvoir recueillir l'opposition éventuelle d'un patient à l'utilisation de ses données. L'avis du Comité de Protection des Personnes n'était pas utile pour cette étude rétrospective. Il a été vérifié que des affiches soient présentes dans les salles d'attente des services de réanimation stipulant qu'à des fins de recherche leurs données puissent être utilisées et qu'ils ont la possibilité de s'y opposer.

## Résultats

Sur la période de février 2008 à juin 2019, deux cents sept patients ont été opérés d'une DPC au CHU d'Amiens. Cependant, trente-deux patients ont été exclus pour insuffisance de données.

Cent soixante-quinze patients ont été analysés et leurs données recueillies mais avec là encore quelques données manquantes pour certains patients. L'instauration de la CPA informatique en 2014 et la généralisation la même année du recueil informatique des données d'anesthésie peropératoires via le logiciel Exacto™ ont permis de consulter les données beaucoup plus aisément.

### **Caractéristiques de la population**

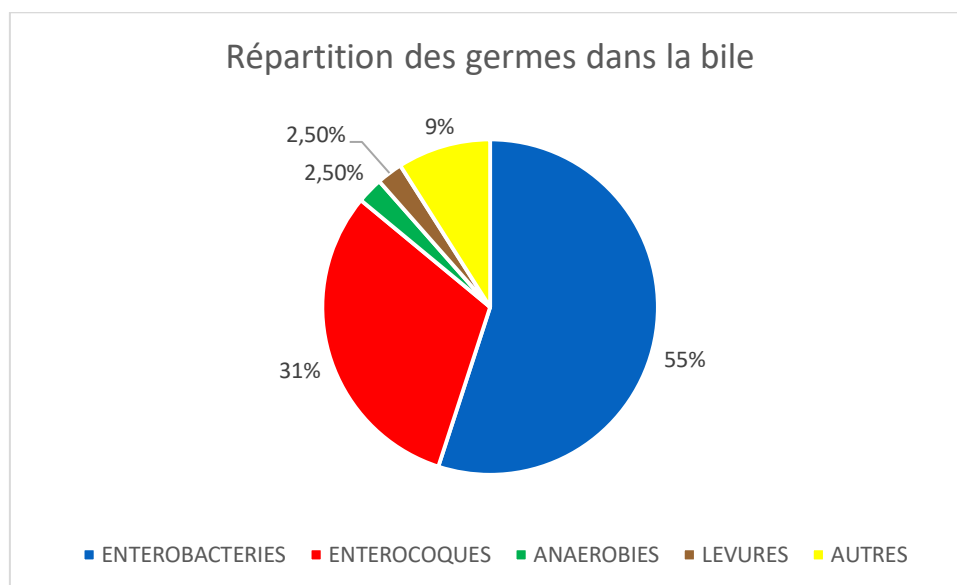
	nombre	pourcentage
Sexe		
Homme	118	67%
Femme	57	33%
Age au moment de la DPC (ans)	63 +/-9,7	
Poids (kg)	74 +/- 15,0	
IMC (kg.m <sup>2</sup> )	26,3 +/- 4,8	
Albuminémie (g/L)	37 +/- 5,7	
Score ASA		
ASA 2	97	55%
ASA 3	78	45%
Classe d'Altemeier		
Altemeier 2	144	84%
Altemeier 3	28	16%
ATCD infection biliaire		
présence	18	11%
absence	153	89%
Prothèse biliaire préopératoire		
présence	113	65%
absence	62	35%
IGS 2	31 +/- 13	

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population (ATCD : antécédent).  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type.)

Notre échantillon de patients était composé à deux tiers d'hommes. Il s'agissait de patients ayant tous des comorbidités car ils sont classés au minimum ASA 2 et près de la moitié des patients (45%) étaient classés ASA 3, c'est-à-dire qu'ils avaient une anomalie systémique sévère. Les écarts-types renseignés pour l'âge, le poids, l'IMC, l'albuminémie et l'IGS 2 montraient une population homogène. La population étudiée était en surpoids, on notait peu de dénutrition, plus de la moitié des patients n'était pas considérée comme dénutris en préopératoire probablement dû à une prise en charge nutritionnelle préopératoire satisfaisante. Un nombre non négligeable de patients (11%) ont présenté une infection des voies biliaires avant la DPC considérée comme guérie au moment de la chirurgie. Près de deux tiers des patients (65%) étaient porteurs d'une prothèse biliaire avant la DPC. L'IGS 2 moyen à 32 reflétait une population avec un degré de gravité non négligeable pour une chirurgie programmée.

Les patients Altemeier 3 n'ont pas été exclus de l'étude car il s'agissait de patients indemnes d'infection avant la chirurgie tout comme ceux classés Altemeier 2.

### Caractéristiques des germes biliaires



**Graphique 1** : Répartition des germes biliaires.

La majorité des germes retrouvés étaient des entérobactéries (55%), puis on retrouvait les entérocoques (31%), suivi des germes anaérobies (9%). Les levures et autres germes représentaient chacun 2.5% des germes retrouvés lors des cultures biliaires peropératoires.

Entérobactéries	Entérocoques	Anaérobies	Levures	Autres
55%	31%	9%	2,50%	2,50%
Escherichia coli Klebsiella spp Morganella morganii Hafnia alvei Proteus spp Serratia marcescens	E faecalis E faecium E hirae E durans E gallinarum E avium	Clostridium spp Bacteroides spp	Candida albicans Candida tropicalis Candida kefyr	Pseudomonas aeruginosa Staphylocoque à coagulase négative Streptococcus spp Aeromonas spp Autres germes atypiques

**Tableau 2** : Germes biliaires, classification détaillée.

Cent vingt-huit patients (73%) ont eu une culture biliaire peropératoire positive, 110 (63%) avaient une culture polymicrobienne et 18 (10%) une culture monomicrobienne. La culture biliaire n'a pas été réalisée pour 8 patients (4.5%) et est revenue négative pour 39 patients (22.5%). On retrouvait une association statistiquement significative entre la présence d'une prothèse biliaire préopératoire et la présence d'une culture biliaire positive ( $p < 10^{-15}$ , OR=3.71, IC95%=[1,4;148]) mais également entre la présence d'une prothèse biliaire et une culture biliaire polymicrobienne ( $p=0.012$ , OR=4.03, IC95%=[1.31;11.98]).

Cent soixante-sept patients ont eu un prélèvement biliaire peropératoire, pour 54 d'entre eux (32%), on retrouvait un ou des germes naturellement résistants à l'AMC à savoir des entérobactéries de groupe 3 ou des BGN non fermentants (Pseudomonas aeruginosa et Aeromonas). Quarante-vingt-onze patients (54%) avaient au moins un entérocoque à la culture biliaire, germe naturellement résistant aux céphalosporines.

## Complications infectieuses post-opératoires

	ISO -	ISO +	p
Age (ans)	63,0 +/- 9,71	61,5 +/-9,71	0,33
Sexe masculin	70%	62%	0,34
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,2 +/- 4,52	26,6 +/- 5,32	0,61
ASA 2	55%	57%	0,84
ASA 3	45%	43%	
Albuminémie (g/L)	37,7 +/- 5,64	37,2 +/-5,77	0,65
Alteimer 2	86%	78%	0,22
Alteimer 3	14%	22%	

**Tableau 3** : Survenue d'ISO et facteurs prédictifs.  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type.)

En analyse univariée, les patients ayant présenté une ISO sont comparables à ceux n'ayant pas présenté d'ISO.

	IAS non ISO -	IAS non ISO +	p
Age (ans)	62,5 +/- 9,8	63,0 +/- 9,5	0,81
Sexe masculin	65%	81%	0,11
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,2 +/- 4,7	26,6 +/- 5,2	0,70
ASA 2	57%	46%	0,30
ASA 3	43%	54%	
Albuminémie (g/L)	37,9 +/- 5,7	35,6 +/- 5,2	0,07
Alteimer 2	86%	68%	0,04*
Alteimer 3	14%	32%	

**Tableau 4** : Survenue d'IAS autres qu'ISO et facteurs prédictifs.  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type.)

L'Alteimer est un facteur qui apparaissait significatif sur la survenue d'IAS autres que les ISO. Vingt-neuf pourcents des patients Alteimer 3 et 12% des patients Alteimer 2 ont présenté une IAS autre qu'une ISO (p=0.04, OR=3.0, IC95%[0.97;8.48]). Les autres facteurs n'apparaissent pas comme associés à une différence statistiquement significative.

	Infections post-op -	Infections post-op +	p
Age (ans)	62,9 +/- 9,8	62,0 +/- 9,6	0,54
Sexe masculin	68%	67%	0,85
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,1 +/- 4,5	26,5 +/- 5,1	0,67
ASA 2	54%	57%	0,74
ASA 3	46%	43%	
Albuminémie (g/L)	38,0 +/- 5,7	36,9 +/- 5,7	0,24
Alteimer 2	88%	77%	0,052
Alteimer 3	12%	23%	

**Tableau 5** : Survenue de complications infectieuses post-opératoires et facteurs prédictifs. (Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type.)

En comparant, les patients ayant présenté une complication infectieuse post-opératoire, aussi bien une ISO, qu'une IAS autre, aucun paramètre ne ressortait comme réel facteur de risque.

En analysant chaque critère clinique de façon indépendante grâce à une régression logistique multiple, on constatait que les cinq premiers critères étudiés à savoir l'âge, le sexe, l'IMC, le score ASA et l'albuminémie n'étaient pas des facteurs de risque de complications infectieuses postopératoires. Cependant, la classe d'Alteimer ressortait comme un facteur indépendant de survenue d'une complication infectieuse post-opératoire ( $p=0.040$ ,  $OR=2.22$ ,  $IC95\%=[1.01;6.48]$ ), et plus particulièrement les IAS non ISO ( $p= 0.039$ ,  $OR= 3.01$ ,  $IC95\%=[0.99;8.67]$ ).

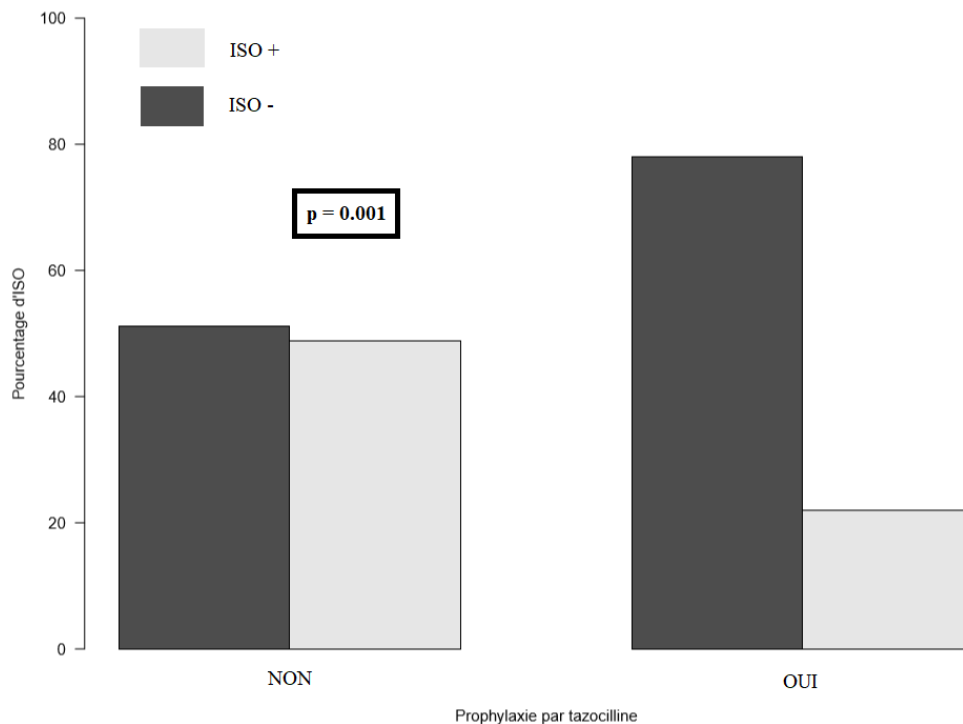
### Complications infectieuses post-opératoires et microbiologie biliaire

	ISO -	ISO +	p
ATCD infection biliaire	86%	96%	0,06
Présence prothèse biliaire	70%	53%	0,03*
TZP prophylactique	78%	51%	0,001*

**Tableau 6** : Survenue d'ISO et microbiologie biliaire.

Présenté un antécédent (ATCD) d'infection des voies biliaires n'était pas associé à la survenue d'ISO. Cependant on remarquait qu'avoir une prothèse biliaire était un facteur protecteur d'ISO en analyse univariée ( $p=0.03$ ,  $OR=0.49$ ,  $IC95\%[0.24;1.00]$ ) ainsi qu'une antibioprofylaxie

peropératoire par TZP ( $p=0.001$ ,  $OR=0.30$ ,  $IC95\%[0.13;0.48]$ ).



**Graphique 2** : Survenue d'ISO et antibioprophylaxie par TZP.

	IAS non ISO -	IAS non ISO +	p
ATCD infection biliaire	8%	25%	0,01*
Présence prothèse biliaire	65%	62%	0,72
TZP prophylactique	67%	85%	0,19

**Tableau 7** : Survenue IAS qu'autres ISO et microbiologie biliaire.

Si un antécédent d'infection des voies biliaires n'était pas associé à la survenue d'une ISO, cela l'était à la survenue d'une IAS autre qu'une ISO ( $p=0.02$ ,  $OR=3.71$ ,  $IC95\%=[1.01;12.39]$ ). La présence d'une prothèse biliaire et une antibioprophylaxie chirurgicale par TZP n'augmentaient pas significativement le risque d'IAS autre qu'ISO.

	Infections post-op -	Infections post-op +	p
ATCD infection biliaire	10%	11%	0,74
Présence prothèse biliaire	71%	56%	0,03*
TZP prophylactique	78%	59%	0,01*

**Tableau 8** : Survenue de complications infectieuses post-opératoires et microbiologie biliaire.

La présence d'une prothèse biliaire ( $p=0.03$ ,  $OR=0.51$ ,  $IC95\%=[0.26;1.01]$ ) était considérée comme protectrice sur la survenue de complications infectieuses en analyse univariée et l'antibioprophylaxie par TZP ( $p=0.01$ ,  $OR=0.41$ ,  $IC95\%=[0.18;0.90]$ ) était également protectrice.

En analyse multivariée, la présence d'une prothèse biliaire ainsi qu'un ATCD d'infection des voies biliaires ne ressortaient plus comme facteurs associés aux complications infectieuses. En effet, la présence d'une prothèse biliaire en analyse univariée était protecteur de la survenue d'ISO mais il s'avèrait que les patients ayant une prothèse biliaire ont reçu pour la très grande majorité une antibioprophylaxie par TZP d'où le facteur confondant. La TZP en antibioprophylaxie chirurgicale permettait de réduire de près 3 fois la survenue d'une ISO ( $p=0.02$ ,  $OR=0.36$ ,  $IC95\%=[0.15;0.82]$ ) de manière statistiquement significative en s'affranchissant de l'ATCD d'infection des voies biliaires et de la présence d'une prothèse biliaire.

### Complications infectieuses et durée de l'antibiothérapie post-opératoire

Les durées d'antibiothérapie en post-opératoire ont été regroupées en 2 classes. La première regroupait les patients ayant eu 2 jours ou moins d'antibiothérapie suite à l'intervention, y compris les patients n'ayant reçu que l'antibioprophylaxie peropératoire. La 2<sup>ème</sup> classe regroupait les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie de 3 jours et plus.

A noter que pour la 2<sup>ème</sup> classe, l'antibiothérapie était souvent réévaluée et adaptée à l'antibiogramme des prélèvements bactériologiques biliaires peropératoires.

Durée d'antibiothérapie post-opératoire		
Durée (jours)	≤2	>3
Patients	31	84

**Tableau 9** : Répartition en classes des durées d'antibiothérapie.



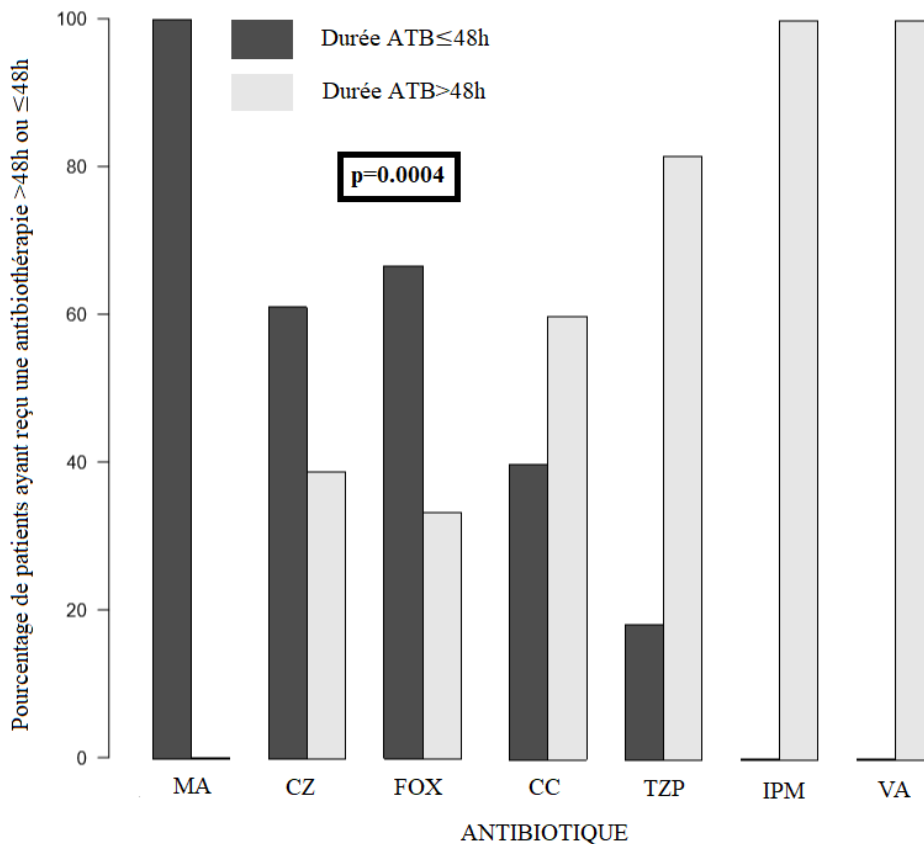
Les durées totales d'antibiothérapie étaient connues pour 115 patients.

	ATB≤48h	ATB>48h	p
Age (ans)	60,9 +/- 9,2	63,6 +/- 9,6	0,18
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	26,0 +/- 4,4	26,1 +/- 4,2	0,92
Albumine (g/L)	39,1 +/- 4,3	36,7 +/- 6,0	0,056
IGS 2	30,9 +/- 18,3	30,9 +/- 11,2	0,99
Présence prothèse biliaire	13%	80%	<10 <sup>-10</sup> *
ATCD infection biliaire	3%	14%	0,11
Culture biliaire positive	19%	93%	<10 <sup>-13</sup> *
ISO +	42%	27%	0,13
IAS non ISO +	19%	11%	0,22
Infection post-op +	55%	35%	0,048*
Hospitalisation en réa (jours)	9,5 +/- 15,2	7,1 +/- 6,0	0,39
Hospitalisation en chirurgie digestive (jours)	15,0 +/- 11,1	14,1 +/- 9,3	0,71
Hospitalisation totale (jours)	24,5 +/- 22,9	21,3 +/- 13,2	0,46
Choc septique	16%	5%	0,058
Décès au cours du séjour	13%	0%	0,004*

**Tableau 10** : Durée antibiothérapie et facteurs de risque (ATB : antibiothérapie, h : heures).  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type).

La présence d'une prothèse biliaire ( $p < 10^{-10}$ , OR=25.6, IC95%=[7.6;114.6]) et une culture biliaire peropératoire positive ( $p < 10^{-13}$ , OR=51, IC95%=[13;245]) étaient statistiquement corrélées à une durée d'antibiothérapie prophylactique post-opératoire de plus de 48 heures. Les patients porteurs d'une prothèse biliaire avaient 25 fois plus de probabilité d'être traités par une antibiothérapie supérieure à 48h, tout comme les patients ayant une culture biliaire peropératoire positive qui eux avaient 51 fois plus de probabilité. Le décès au cours de l'hospitalisation ( $p=0.005$ , OR=0, IC95%=[0;0.52]) était fortement corrélé à une antibiothérapie inférieure ou égale à 48 heures, cependant ce résultat est à nuancer car seulement 6 patients sont décédés au cours de l'hospitalisation sur les 175 patients de l'étude. Deux patients sur les 6 décédés, soit 1/3, sont décédés avant la 48<sup>ème</sup> heure post-opératoire donc l'analyse statistique est biaisée car il est possible qu'ils nécessitent une durée d'antibiothérapie supérieure à 48h.

## Durée d'antibiothérapie et antibioprofylaxie chirurgicale



**Graphique 3 :** Distribution de la durée d'antibiothérapie selon l'antibiotique utilisé. (MA : céfamandole, CZ : céfazoline, FOX : céfoxitine, CC : clindamycine, TZP : pipéracilline-tazobactam, IPM : imipénem-cilastatine, VA : vancomycine, ATB : antibiothérapie, h : heures)

Le graphique 3 présente la distribution des patients pour lesquels on connaissait la durée d'antibiothérapie prophylactique post-opératoire et l'antibioprofylaxie chirurgicale peropératoire, soit un total de 105 patients. En analyse univariée, une durée d'antibiothérapie supérieure à 48h était corrélée au choix de la molécule d'antibioprofylaxie chirurgicale utilisée ( $p=0.0004$ ). La vancomycine concernait 3 patients, l'imipénem-cilastatine ne concernait qu'un patient et la clindamycine concernait 5 patients. 25 patients ont reçu une céphalosporine (céfazoline, céfamandole et céfoxitine) et 71 patients ont reçu de la TZP. On remarque sur le graphique 3 une tendance forte entre les céphalosporines qui sont prescrites pour moins de 48h et la TZP qui est prescrite pour plus de 48h.

## Durée d'hospitalisation et microbiologie biliaire

	Durée ATB>48h	Durée ATB≤48h	p
Jours d'hospitalisation	24,5 +/- 22,9	21,3 +/- 13,2	0,46
Jours de réanimation	7,1 +/- 6,0	9,5 +/- 15,2	0,4

**Tableau 11** : Durée d'hospitalisation et durée d'antibiothérapie.  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type).

	TZP prophylactique	Autre antibioprofylaxie	p
Jours d'hospitalisation	21,9 +/- 16,3	24,2 +/- 15,7	0,45
Jours de réanimation	7,5 +/- 9,2	7,5 +/- 7,4	0,99

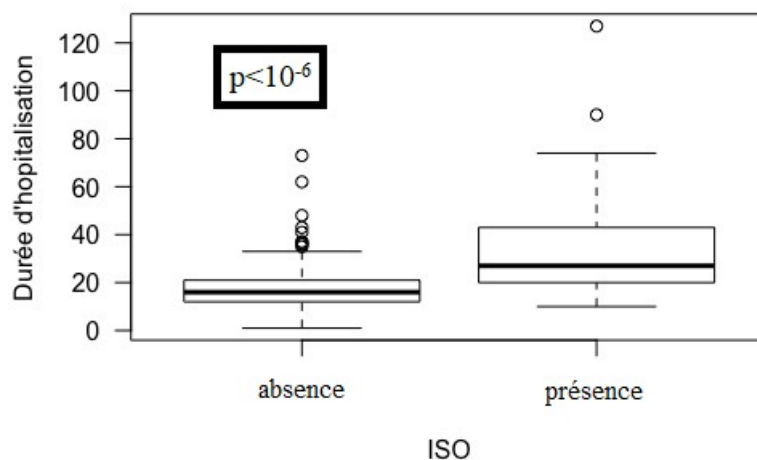
**Tableau 12** : Durée d'hospitalisation et antibioprofylaxie chirurgicale peropératoire.  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type).

	ATCD infection biliaire	Pas ATCD infection biliaire	p
Jours d'hospitalisation	23,6 +/- 11,2	23,0 +/- 16,2	0,83
Jours de réanimation	8,33 +/- 6,0	7,44 +/- 8,9	0,58

**Tableau 13** : Durée d'hospitalisation et ATCD d'infection biliaire.  
(Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- écart-type).

La durée d'hospitalisation totale du patient ou sa durée d'hospitalisation en soins continus post-opératoires uniquement n'étaient pas corrélées à la durée de l'antibioprofylaxie prolongée administrée, à l'administration de TZP en antibioprofylaxie peropératoire ou à la présence d'un ATCD d'infection des voies biliaires.

## Durée d'hospitalisation et ISO



**Graphique 4** : Durée d'hospitalisation et ISO.

La survenue d'une ISO était associée statistiquement à une augmentation de la durée d'hospitalisation totale des patients ( $p < 10^{-6}$ , OR=1.08, IC95%=[1.05;1.12]). En effet, les patients n'ayant pas fait d'ISO au cours de leur séjour à l'hôpital y séjournèrent en moyenne 18 jours. Cependant, les patients ayant développé au moins une ISO séjournèrent 34 jours en moyenne. Cette boîte à moustaches nous permettait de mettre correctement en exergue ces données.

## Durée d'hospitalisation et IGS 2

Aucune corrélation n'existait entre l'IGS 2 du patient et la durée d'hospitalisation totale ( $p=0.70$ ) et la durée d'hospitalisation en réanimation ( $p=0.96$ ).

## Comparaison de l'étude historique et nos données

	ISO	IAS non ISO
Travail 2007	31%	67%
Notre travail	30%	15%

**Tableau 14** : Comparaison étude historique et la nôtre.

Nous avons recueillis les résultats du nombre d'ISO et d'IAS non ISO du travail de Frantz Mirre de 2007, n'ayant pas accès au recueil de données de Frantz Mirre, nous n'avons pas pu comparer

ses données brutes, nous n'avions que les moyennes et pourcentages que nous avons par conséquent comparés à nos valeurs brutes sans pouvoir réaliser de test statistique.

On mettait en évidence une tendance à la diminution d'un facteur 4 (67% vs 15%) du nombre d'IAS non ISO depuis que la TZP est utilisée en antibioprophylaxie chirurgicale, on rappelle qu'ils utilisaient alors de l'AMC ou une céphalosporine. Le pourcentage de survenue d'ISO était quant à lui sensiblement égal.

## **Discussion**

La moyenne d'âge de la population était de 63 ans, ce qui correspond à l'âge moyen de survenue des tumeurs pancréatiques situé entre 60 et 70 ans, notamment l'adénocarcinome pancréatique qui représente 90% des tumeurs solides pancréatiques. Deux tiers d'hommes composaient l'échantillon étudié, le sex-ratio est plutôt de l'ordre 1 pour la néoplasie pancréatique dans la littérature [18].

La population étudiée avait une albuminémie moyenne à 37g/L avec un écart-type de 5.7g/L, il s'agissait donc d'une population qui en dépit d'une pathologie néoplasique sous-jacente ne présentait pas de dénutrition importante. L'IMC moyen était quant à lui de 26.3kg/m<sup>2</sup> avec un écart-type de 4.8kg/m<sup>2</sup>, les patients étaient davantage en surpoids. La perte de poids n'a pas été recueillie au cours de ce travail mais les 2 données précédentes étaient en faveur d'individus en bon état général au moment de la chirurgie. Au CHU d'Amiens, les patients bénéficient en préopératoire d'une prise en charge nutritionnelle si nécessaire en consultations de chirurgie digestive et pré-anesthésique avec une prescription de compléments nutritionnels oraux, d'immunothérapie orale voire de nutrition entérale par sonde nasogastrique. De la kinésithérapie peut être prescrite avant une intervention si besoin, de la kinésithérapie post-opératoire est réalisée de manière quasi-systématique les jours suivants la chirurgie. Nakajima H a montré en 2019 que la prise en charge nutritionnelle et physique en préopératoire d'une chirurgie hépato-bilio-pancréatique pour néoplasie augmentait statistiquement l'albuminémie préopératoire ainsi que le rapport masse maigre/masse grasse et diminuait la durée de séjour post-opératoire (p=0.045, OR=7) [19]. Une étude sur 576 patients en 2018 de Kitahata Y a montré une diminution des complications respiratoires (p=0.011) et de la durée de séjour (p<0.001, RR=8) chez les patients bénéficiant de réhabilitation pré et post-opératoire [20].

La classification Altemeier a été recueillie pour chaque patient dans le compte rendu opératoire renseigné par le chirurgien. Celui-ci varie entre les classes 2 et 3. Pour plusieurs patients, l'Altemeier renseigné était de classe 1 ce qui n'est pas possible car la DPC implique forcément l'ouverture de viscères creux (estomac et jéjunum) ce qui implique une classe 2 d'Altemeier au minimum. Les patients ont alors été reclassés en Altemeier 2 systématiquement s'ils étaient classés en Altemeier 1. Cette classification est subjective car se base sur des critères laissant une libre interprétation du chirurgien, il y a donc une variabilité inter-opérateur. On ne trouve pas dans la littérature de travaux évaluant la reproductibilité de cette classification d'Altemeier aussi bien pour un même opérateur que pour des opérateurs différents. Au CHU d'Amiens,

l'Altemeier est rempli par un chirurgien assistant le professeur Regimbeau au cours de la DPC. De 2008 à 2019, plusieurs chirurgiens se sont succédés, d'où une variabilité inter-opérateur évidente. Lorsqu'un patient est classé en 3 ou 4, cela implique dans la définition la nécessité d'une antibiothérapie et non plus d'une antibioprophylaxie chirurgicale [11]. Une antibiothérapie est nécessaire non seulement en cas de présence de prothèse biliaire mais également en cas de score d'Altemeier  $\geq 3$ . Les patients Altemeier 3 ont été inclus dans cette étude malgré le fait qu'on étudiait l'antibioprophylaxie. Stricto sensu, celle-ci n'est pas indiquée dans la classe 3 d'Altemeier. Ce travail a mis en évidence que la décision de prescrire une antibiothérapie prolongée après une DPC n'était pas guidée par la classification d'Altemeier. De nombreux patients étaient classés 1 alors que cela n'est pas possible pour cette chirurgie, il était donc fort probable que des patients aient été classés 2 alors qu'ils étaient 3 ou vice-versa.

Vingt-huit patients sur les 175 ont été classés Altemeier 3 par le chirurgien, on ne connaît pas l'antibioprophylaxie utilisée pour 10 d'entre eux, 13 patients (72%) ont bien un reçu une antibiothérapie de plus de 48h mais 5 patients (28%) ont reçu une antibiothérapie de moins de 48h alors qu'ils étaient Altemeier 3.

Dans le travail de 2007, 100% des patients qui avaient une prothèse biliaire préopératoire avaient une culture biliaire positive. Cent treize patients de cette étude, soit 65% des patients, étaient porteurs d'une prothèse biliaire, 110 (97%) ont eu une culture biliaire positive. La présence d'une prothèse biliaire est très corrélée à la présence d'une contamination biliaire ( $p=0.03$ ) dans ce travail. Cette étude s'est intéressée à la présence d'une prothèse biliaire et non à la réalisation d'un cathétérisme biliaire rétrograde. En effet dans la littérature, une prothèse biliaire en place est associée à une contamination biliaire, Kajiwara a mis en évidence en 2010 que la contamination biliaire est associée à un drainage biliaire rétrograde ( $p<0.001$ ) [11]. En 2017, Scheufele a lui aussi mis en évidence l'association entre prothèse biliaire et contamination biliaire ( $p<0.001$ ) [21]. Sugawara en 2012 a mis en évidence sur une cohorte de 587 patients une association statistique entre une culture biliaire positive et la survenue de complications infectieuses post-opératoires ( $p<0.001$ ) [22].

En mars 2018, Manipadam a étudié la survenue de fistule pancréatique post-opératoire chez les patients qui ont été stentés sur les voies biliaires uniquement, les patients stentés sur les voies biliaires et pancréatiques et les patients n'ayant pas été stentés. En analyse multivariée, seuls les patients stentés sur les voies biliaires et pancréatiques présentaient plus de fistules

pancréatiques ( $p=0.027$ ), la texture pancréatique molle était également un facteur de risque ( $p=0.032$ ) [23].

Pour ce travail, lors du recueil de données, il n'a pas été mentionné si le drainage des voies biliaires s'effectuait par voie antérograde ou rétrograde, cependant selon les habitudes du CHU d'Amiens, il s'agit la plupart du temps de drainage par voie endoscopique rétrograde, si échec de voie rétrograde alors il est organisé avec les radiologues interventionnels une technique dite de « rendez-vous » avec un abord percutané des voies biliaires, un cathétérisme antérograde des voies biliaires et le guide est ensuite récupéré par les endoscopistes dans la lumière duodénale pour réaliser le drainage et la mise en place de la prothèse biliaire par voie rétrograde. Le drainage antérograde est très peu réalisé sur le CHU d'Amiens. Une étude d'avril 2019 de Wu a étudié la survenue d'infection du site opératoire après DPC chez 899 patients, un premier groupe n'ayant pas eu de drainage biliaire préopératoire, un second ayant bénéficié d'un drainage endoscopique rétrograde et le troisième d'un drainage percutané trans-hépatique [24]. Le drainage endoscopique antérograde était associé en analyse multivariée ( $p<0.001$ ) à un nombre moindre d'infections intra-abdominales post-opératoires comparativement aux 2 autres groupes. Le drainage biliaire antérograde étant alors un facteur protecteur de survenue d'ISO. Un travail de mai 2018 de Lee retrouvait la même conclusion [25].

Suite au travail de 2007, une antibioprofylaxie par TZP a été administrée pour tous les patients se faisant opérer d'une DPC et porteurs d'une prothèse biliaire. Dans ce travail, l'antibioprofylaxie chirurgicale par TZP engendraient 3 fois moins d'ISO ( $p=0.02$ ,  $OR=0.36$ ,  $IC95\%=[0.15;0.82]$ ). Une équipe Bordelaise a publié en juin 2019 une étude portant sur 122 patients opérés d'une DPC, un groupe a reçu une antibioprofylaxie chirurgicale peropératoire par céfazoline (CZ) et l'autre une antibiothérapie probabiliste par TZP débutée au bloc opératoire, poursuivie au décours et réévaluée selon les résultats de la culture biliaire peropératoire. L'administration de TZP était associée elle aussi à un nombre moindre d'abcès, d'infections respiratoires, de bactériémies et une diminution de la durée moyenne de séjour (DMS) indépendamment de la présence ou non d'une prothèse biliaire [26].

Certaines équipes ont proposé d'utiliser une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération au lieu d'une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération, ce qui a permis de réduire significativement le taux d'ISO [27]. D'autres ont ajouté un second antibiotique associé à la céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération, c'est le cas de Hentzen qui a mis en évidence une colonisation bactérienne et une résistance bactérienne plus importante lorsqu'un drainage biliaire était réalisé avant la DPC. L'adjonction



de gentamicine à la céfazoline permettait d'obtenir une synergie et donc un spectre antibactérien plus important avec un taux d'ISO moins important [10]. En septembre 2018, Tanaka comparait une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération la cefmétazole à la TZP et vancomycine en antibioprophylaxie peropératoire, les patient ayant reçu TZP/vancomycine ont présenté moins d'ISO ( $p=0.031$ ) et ont nécessité moins d'antibiotiques au décours de leur DPC ( $p=0.033$ ) [28]. Le travail de 2007 avait mis en exergue le fait que les entérocoques retrouvés en culture biliaire peropératoire suite à un drainage biliaire n'étaient pas couverts une céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération en antibioprophylaxie chirurgicale car naturellement résistants. Deux travaux dont une méta-analyse, retrouvaient la place prépondérante des entérocoques dans la flore biliaire. Maatman en novembre 2019 montrait qu'il y avait un risque d'ISO plus important si on retrouvait une colonisation biliaire à entérocoques ( $p=0.03$ ) [29]. Une méta-analyse de septembre 2018 de Müsle analysant 8523 patients retrouvaient dans 51% des prélèvements biliaires positifs de l'entérocoque, une association statistique forte entre drainage biliaire préopératoire et contamination biliaire ( $p<0.001$ ) et entre contamination biliaire et survenue d'ISO ( $p<0.001$ ), de plus pour un même patient, l'écologie biliaire était semblable à l'écologie des ISO dans 48% des cas [30].

Pour les 167 patients qui ont eu un prélèvement biliaire, tous les germes ont été recueillis. Cinquante-quatre patients (32%) présentaient des germes résistants à l'AMC, il s'agissait des entérobactéries de classe 3, notamment l'Enterobacter spp, Morganella Morganii, Serratia spp, Hafnia Alvei, Citrobacter freundii mais aussi des BGN non fermentants en quantité moindre, à savoir Pseudomonas aeruginosa et Aeromonas spp. Quatre-vingt-onze patients (54%) étaient porteurs d'un entérocoque, naturellement résistant aux céphalosporines. De plus, les entérobactéries de classe 3 ont une céphalosporinase inductible, d'où un haut risque de sélectionner des germes résistants. Ces résultats sous-estimaient très probablement la réalité car les antibiogrammes des différents germes n'ont pas été recueillis, on a donc supposé que tous les germes présentaient un phénotype sauvage donc ne présentant aucune résistance acquise, ce qui aurait pu majorer les résistances à l'AMC et aux céphalosporines. La TZP permet de couvrir les entérobactéries de classe 3, les entérocoques mais également les anaérobies, d'où une diminution des ISO car beaucoup moins d'impasses sur des germes résistants.

L'antibiogramme des germes retrouvés dans la bile n'a pas été comparé au spectre de l'antibioprophylaxie utilisée au cours de la DPC, car si le drainage des voies biliaires est pourvoyeur de contamination biliaire, il est également décrit une antibiorésistance. En avril 2020, Stecca a montré que la majorité des ISO survenaient chez des patients présentant une

microbiologie biliaire avec antibiorésistance à l'antibioprophylaxie utilisée ( $p=0.04$ ) [31].

Sur les 175 patients étudiés, seuls 8 patients n'ont pas bénéficié de prélèvement peropératoire biliaire, on ne sait pas si c'est par absence de prélèvement de bile, problème d'acheminement au laboratoire de bactériologie ou problème de traitement du prélèvement biliaire.

Il est important de prélever la bile peropératoire car des études ont montré la corrélation microbiologique entre les germes retrouvés à la culture du prélèvement et ceux retrouvés au cours des ISO. Fong ZV a montré en 2016 que l'écologie biliaire peropératoire chez les patients ayant bénéficié en préopératoire d'un cathétérisme biliaire rétrograde était similaire aux germes retrouvés dans les ISO [32].

Ces données confirment la nécessité de réaliser une culture biliaire peropératoire afin de documenter au mieux la microbiologie biliaire. Ceci est réalisé depuis plus de 10 ans sur le CHU d'Amiens et est un réel atout pour adapter l'antibiothérapie post-opératoire ou alors débiter une antibiothérapie probabiliste sur un sepsis post-opératoire débutant.

La présence d'une prothèse biliaire est associée significativement à la culture polymicrobienne biliaire ( $p=0.012$ ,  $OR=4.03$ ,  $IC95\%=[1.31;11.98]$ ), plus le nombre de germes est important chez un même patient, plus le spectre de l'antibiotique doit être large pour couvrir le plus possible l'intégralité des germes présents. La TZP avec son large spectre antibactérien permettait de faire le moins d'impasse que les autres antibioprophyllaxies citées.

L'absence de prothèse biliaire est un facteur protecteur de survenue d'ISO mais il n'a pas été différencié dans ce travail la mise en place d'une prothèse biliaire de la réalisation d'un cathétérisme biliaire rétrograde. La nécessité du drainage biliaire chez les patients ictériques reste controversée. Une méta-analyse de juin 2018 incluant 32 études a mis en évidence que l'absence de drainage biliaire comparativement à la réalisation d'un drainage biliaire (percutané trans-hépatique et endoscopique rétrograde) semble être le meilleur choix chez les patients ictériques présentant un cancer de la tête du pancréas résécable [33]. Cependant une méta-analyse de juillet 2016 regroupant 26 études affirmait qu'il y avait moins d'effets secondaires graves post-opératoires chez les patients drainés par rapport à ceux qui sont allés directement à la chirurgie, il n'y avait pas de différence sur la mortalité entre les 2 groupes [34]. Pour une bilirubinémie supérieure à  $250\mu\text{mol/L}$ , le drainage préopératoire des voies biliaires avant DPC réduisait significativement les complications post-opératoires (ISO, iléus post-opératoire, fistules, défaillance cardiaque ou hépatique, embolie pulmonaire) ( $p=0.005$ ) [35].

On ne retrouvait pas de protocole de prescription d'antibioprophylaxie rédigé à la suite du travail de 2007. Il s'agissait d'un accord tacite entre chirurgiens et anesthésiste référent de la chirurgie digestive. A plusieurs reprises, au cours d'une DPC, l'antibioprophylaxie a été modifiée car l'anesthésiste qui n'était pas au courant de ce protocole non écrit administrait de la CZ puis au cours du geste chirurgical de la TZP après demande de l'équipe chirurgicale. Ces retards de couverture antibiotique adéquate pour le patient pouvaient lui être préjudiciables.

Une antibiothérapie de plus de 48h montrait une tendance à la diminution d'ISO et d'IAS non ISO mais sans que cela soit significatif. Une étude de 2016 a comparé une antibioprophylaxie peropératoire à une antibiothérapie d'au moins 72h, l'antibiotique utilisé était une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération ou de la TZP. On observait une diminution significative des ISO ( $p=0.04$ ) mais la mortalité, la durée d'hospitalisation et la survenue de fistule pancréatique étaient semblables [36].

La présence d'une prothèse biliaire, une antibioprophylaxie par TZP ou la durée d'antibiothérapie supérieure à 48h ne modifiaient pas de façon significative la durée d'hospitalisation. Dans une étude de septembre 2019, la durée d'hospitalisation était augmentée de l'ordre de 6 jours (16.0 versus 21.9 jours,  $p=0.003$ ) chez les patients ayant bénéficié d'un drainage des voies biliaires comparativement à ceux étant allés directement à la chirurgie [37]. El Nakeed a effectué le même constat sur une cohorte de 588 patients (12.86 versus 11.05 jours,  $p=0.01$ ) cependant la pertinence clinique de la différence est très peu importante dans ce travail [38].

D'autres pistes ont été étudiées afin de mettre en évidence des facteurs de risques de survenue d'ISO.

Haapamäki C a comparé en 2015 les suites opératoires chez des patients ayant nécessité la pose d'une prothèse biliaire en préopératoire d'une DPC. Il a comparé les prothèses biliaires métalliques et plastiques, aucune différence significative ne ressortait pour ce qui était de l'échec de pose de prothèse biliaire ( $p=0.697$ ), de la baisse de la bilirubine inférieure à  $50\mu\text{mol/L}$  en post-procédure et de la survenue d'ISO après la DPC ( $p=1.000$ ) [39]. Song TJ a étudié les 2 types de prothèses en 2016 sur une cohorte de 86 patients, son critère de jugement étant la survenue d'évènement indésirable post-opératoire, 43.6% pour les prothèses plastiques et 40.0% pour les prothèses métalliques ( $p=0.755$ ) [40].

En octobre 2019, Maatman TK a réalisé une étude randomisée en double aveugle comparant

l'irrigation intra-péritonéale de Polymixine B à une solution saline en plus de l'antibioprophylaxie chirurgicale peropératoire. Cent quatre-vingt-dix patients ont été randomisés, aucune différence n'a été mise en évidence sur la survenue d'ISO à 30 jours ( $p=0.62$ ), entre les infections profondes et superficielles ( $p=0.31$ ) ou encore la survenue de fistule pancréatique ( $p=0.95$ ) [41].

Une méta-analyse de juin 2019 de Peng L portant sur 11180 patients a comparé la survie globale et la survie indemne de maladie chez les patients ayant un cancer du pancréas selon 2 techniques opératoires distinctes, à savoir la DPC par laparotomie ou par cœlioscopie. En terme de survie globale, pas de différence entre les 2 techniques opératoires ( $p=0.672$ ) cependant la laparotomie était associée à une survie indemne de maladie plus importante que la cœlioscopie ( $p=0.033$ ,  $OD=0.77$ ,  $IC95\%=[0.61;0.98]$ ) [42].

Certains auteurs se sont intéressés à la durée séparant le drainage biliaire et la DPC, un délai court, soit inférieur à 4 semaines, permettrait de diminuer la colonisation biliaire et donc la survenue d'ISO mais un délai plus important améliorerait la fonction hépatique, les troubles métaboliques ainsi que l'hyperbilirubinémie. Yang F a publié en novembre 2019 un recueil de 603 patients qui ont bénéficié d'une DPC, 30.3% d'entre eux ont bénéficié d'un drainage des voies biliaires avec mise en place de prothèse, 18.2% ont été opérés moins de 4 semaines après le cathétérisme biliaire et 12.1% au-delà de 4 semaines. Il n'y avait pas d'impact négatif d'un délai plus long entre le drainage biliaire et la survenue de complications chirurgicales à court terme, ce qui permettait d'envisager un report de la chirurgie pour proposer un traitement néo-adjuvant en si besoin [43]. Une étude publiée de façon quasi concomitante [44] a mis en évidence un résultat contradictoire, les patients opérés dans les 2 semaines qui suivaient le drainage biliaire étaient moins à risque de complications post-opératoires de grade  $\geq 2$  selon la classification de Clavien-Dindo ( $p=0.002$ ), il n'y avait pas de différence pour la durée d'hospitalisation ( $p=0.435$ ), la mortalité à 90 jours ( $p=0.195$ ), la ré-intervention dans les 90 jours ( $p=0.108$ ) ou la survenue de fistule pancréatique ( $p=0.112$ ).

La gestion des drains chirurgicaux en post-opératoire joue très probablement un rôle dans la survenue d'ISO mais aussi de fistules surtout pancréatiques. Durant la période de l'étude, les modalités de drainage chirurgical ont évolué. En mai 2019, Taniguchi a publié une étude comparant 198 patients ayant bénéficié d'une DPC avec de nouveaux critères (pancréas mou, culture positive sur drain à J1, CRP  $>13\text{mg/dL}$  à J4) pour envisager le retrait des drains à J4 sans utiliser l'amylase dans les drains. Il retrouvait 3 fois moins de fistules pancréatiques

( $p=0.007$ ) et la durée d'hospitalisation était réduite de 6 jours ( $p=0.005$ ) [45]. Une étude prospective randomisée à laquelle le CHU d'Amiens a participé, publiée en 2019 a évalué l'incidence des complications infectieuses à 30 jours chez les patients opérés d'une DPC chez qui on a enlevé les drains à 3 jours post-opératoires en l'absence de fistule pancréatique par rapport aux patients bénéficiant d'un drainage plus long. Il y avait près de 6 fois moins d'ISO profonde chez les patients à qui le drain a été retiré précocement (2.8% versus 17.1%,  $p=0.03$ ) et la durée d'hospitalisation était plus courte (17.8 versus 21.0 jours,  $p=0.01$ ) [46].

## **Conclusion**

Une antibioprofylaxie chirurgicale par TZP chez les patients opérés d'une DPC permet de diminuer la survenue d'ISO chez les patients ayant bénéficié d'un drainage préopératoire des voies biliaires. Son spectre antibactérien plus large que les antibioprofylaxies usuelles permet de couvrir un nombre plus important de germes.

Cette étude ne semble pas montrer de bénéfice à réaliser une antibioprofylaxie prolongée supérieure à 48 heures afin de prévenir l'apparition d'ISO. La durée d'hospitalisation et la mortalité sont inchangées.

La présence d'une prothèse biliaire modifie la microbiologie biliaire, une documentation bactériologique peropératoire est prépondérante pour guider la stratégie anti-infectieuse au décours de la DPC si nécessaire.

Un travail randomisé prospectif comparant une antibioprofylaxie peropératoire uniquement et une antibioprofylaxie prolongée serait intéressant pour guider encore davantage la prise en charge péri-opératoire anti-infectieuse.

## **Bibliographie**

- [1] Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER: *Ann Surg* 1935;102:763–79. <https://doi.org/10.1097/00000658-193510000-00023>.
- [2] Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies: *Ann Surg* 2006;244:10–5. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea>.
- [3] Büchler MW, Kleeff J, Friess H. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. *J Am Coll Surg* 2007;205:S81–6. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.332>.
- [4] Neoptolemos JP, Russell RC, Bramhall S, Theis B. Low mortality following resection for pancreatic and periampullary tumours in 1026 patients: UK survey of specialist pancreatic units. UK Pancreatic Cancer Group. *Br J Surg* 1997;84:1370–6.
- [5] Poruk KE, Lin JA, Cooper MA, He J, Makary MA, Hirose K, et al. A novel, validated risk score to predict surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2016;18:893–9. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.07.011>.
- [6] Zhang H, Meng F, Lu S. Risk factors of sepsis following pancreaticoduodenectomy based on inflammation markers and clinical characteristics. *ANZ J Surg* 2020;ans.15791. <https://doi.org/10.1111/ans.15791>.
- [7] Sudo T, Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Specific Antibiotic Prophylaxis Based on Bile Cultures Is Required to Prevent Postoperative Infectious Complications in Pancreatoduodenectomy Patients Who Have Undergone Preoperative Biliary Drainage. *World J Surg* 2007;31:2230–5. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9210-4>.
- [8] Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Angiolini MR, Morelli P, Casari E, et al. Role of preoperative biliary stents, bile contamination and antibiotic prophylaxis in surgical site infections after pancreaticoduodenectomy. *BMC Gastroenterol* 2016;16:43. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0460-1>.
- [9] Dosch AR, Grigorian A, Delaplain PT, Bartholomew TS, Won EJ, Gabriel V, et al. Perioperative blood transfusion is associated with an increased risk for post-surgical infection following pancreaticoduodenectomy. *HPB* 2019;21:1577–84. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.03.374>.
- [10] Hentzen JEKR, Smit MA, Bruins MJ, Rupert CGBM, Schreinemakers J, Ruijs GJHM, et al. Efficacy of Pre-Operative Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Multi-Center Retrospective Analysis. *Surg Infect* 2018;19:608–13. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.068>.
- [11] Kajiwara T, Sakamoto Y, Morofuji N, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. An analysis of risk factors for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: clinical impact of bile juice infection on day 1. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:707–12. <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0547-z>.
- [12] Windisch O, Frossard J-L, Schiffer E, Harbarth S, Morel P, Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surg Infect* 2019;20:677–82. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.088>.
- [13] Burecelin R. Microbiote intestinale. Inserm n.d. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale> (accessed May 22, 2020).

- [14] Brook I. A 12 year study of aerobic and anaerobic bacteria in intra-abdominal and postsurgical abdominal wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:387–92.
- [15] Martin C. Actualisation de recommandations : Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle.(patients adultes) 2018 2018.
- [16] Houdart R. Chirurgie du pancréas. Groupe Hosp Diaconesses Croix St Simin 2007.
- [17] Paye F. The pancreatic stump after pancreatoduodenectomy: The “Achille’s heel” revisited.... *J Visc Surg* 2010;147:e13–20.  
<https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2010.02.004>.
- [18] CDU HGE. Chapitre 13 : Item 155 – Tumeurs du pancréas. Abr. Hépatogastro-Entérologie, Elsevier; 2012.
- [19] Nakajima H, Yokoyama Y, Inoue T, Nagaya M, Mizuno Y, Kadono I, et al. Clinical Benefit of Preoperative Exercise and Nutritional Therapy for Patients Undergoing Hepato-Pancreato-Biliary Surgeries for Malignancy. *Ann Surg Oncol* 2019;26:264–72.  
<https://doi.org/10.1245/s10434-018-6943-2>.
- [20] Kitahata Y, Hirono S, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Intensive perioperative rehabilitation improves surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403:711–8.  
<https://doi.org/10.1007/s00423-018-1710-1>.
- [21] Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer: Influence of preoperative biliary drainage on the biliary microbiome. *Br J Surg* 2017;104:e182–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.10450>.
- [22] Sugawara G, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Takahashi Y, Takara D, et al. The effect of preoperative biliary drainage on infectious complications after hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy. *Surgery* 2013;153:200–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.07.032>.
- [23] Manipadam J, S. M, Kadmapuzha J, H. R. The Effect of Preoperative Biliary and Pancreatic Drainage on Postoperative Pancreatic Fistula: A Retrospective Cohort Study. *Surg J* 2018;04:e37–42. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1639343>.
- [24] Wu J-M, Ho T-W, Yen H-H, Wu C-H, Kuo T-C, Yang C-Y, et al. Endoscopic Retrograde Biliary Drainage Causes Intra-Abdominal Abscess in Pancreaticoduodenectomy Patients: An Important But Neglected Risk Factor. *Ann Surg Oncol* 2019;26:1086–92.  
<https://doi.org/10.1245/s10434-019-07189-y>.
- [25] Lee H, Han Y, Kim JR, Kwon W, Kim S-W, Jang J-Y. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity score-matched analysis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2018;25:206–13.  
<https://doi.org/10.1002/jhbp.529>.
- [26] Degrandi O, Buscail E, Martellotto S, Gronnier C, Collet D, Adam JP, et al. Perioperative antibiotherapy should replace prophylactic antibiotics in patients undergoing pancreaticoduodenectomy preceded by preoperative biliary drainage. *J Surg Oncol* 2019;jso.25622. <https://doi.org/10.1002/jso.25622>.
- [27] Sano S, Sugiura T, Kawamura I, Okamura Y, Ito T, Yamamoto Y, et al. Third-generation cephalosporin for antimicrobial prophylaxis in pancreatoduodenectomy in patients with internal preoperative biliary drainage. *Surgery* 2019;165:559–64.  
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.09.011>.
- [28] 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



- pancreatoduodenectomy. *Surg Today* 2018;48:825–34. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1658-3>.
- [29] Maatman TK, Weber DJ, Qureshi B, Ceppa EP, Nakeeb A, Schmidt CM, et al. Does the Microbiology of Bactibilia Drive Postoperative Complications After Pancreatoduodenectomy? *J Gastrointest Surg* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04432-5>.
- [30] Müsle B, Hempel S, Kahlert C, Distler M, Weitz J, Welsch T. Prognostic Impact of Bacterobilia on Morbidity and Postoperative Management After Pancreatoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg* 2018;42:2951–62. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4546-5>.
- [31] Stecca T, Nistri C, Pauletti B, Greco A, Di Giacomo A, Caratozzolo E, et al. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. *Updat Surg* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00772-z>.
- [32] 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* 2016;151:432. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4510>.
- [33] Lee PJ, Podugu A, Wu D, Lee AC, Stevens T, Windsor JA. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis. *HPB* 2018;20:477–86. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.12.007>.
- [34] Moole H, Bechtold M, Puli SR. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review. *World J Surg Oncol* 2016;14:182. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0933-2>.
- [35] Shen Z, Zhang J, Zhao S, Zhou Y, Wang W, Shen B. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: A retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology* 2020;20:529–36. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.02.002>.
- [36] Fathi AH, Jackson T, Barati M, Eghbalieh B, Siegel KA, Siegel CT. Extended Perioperative Antibiotic Coverage in Conjunction with Intraoperative Bile Cultures Decreases Infectious Complications after Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg* 2016;2016:1–6. <https://doi.org/10.1155/2016/3031749>.
- [37] Costa Santos M, Cunha C, Velho S, Ferreira AO, Costa F, Ferreira R, et al. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy : guidelines and real-life practice. *Acta Gastro-Enterol Belg* 2019;82:389–95.
- [38] El Nakeeb A, Salem A, Mahdy Y, El Dosoky M, Said R, Ellatif MA, et al. Value of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: A case–control study. *Asian J Surg* 2018;41:155–62. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.10.004>.
- [39] Haapamäki C, Seppänen H, Udd M, Juuti A, Halttunen J, Kiviluoto T, et al. Preoperative Biliary Decompression Preceding Pancreaticoduodenectomy With Plastic or Self-Expandable Metallic Stent. *Scand J Surg* 2015;104:79–85. <https://doi.org/10.1177/1457496914543975>.
- [40] Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, Ok TJ, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc* 2016;84:814–21. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.04.018>.
- [41] 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* 2019;166:469–75.  
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.053>.
- [42] Peng L, Zhou Z, Cao Z, Wu W, Xiao W, Cao J. Long-Term Oncological Outcomes in Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2019;29:759–69.  
<https://doi.org/10.1089/lap.2018.0683>.
- [43] Yang F, Jin C, Zou C, Di Y, Hao S, Huang H, et al. Delaying surgery after preoperative biliary drainage does not increase surgical morbidity after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2019;166:1004–10. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.07.012>.
- [44] Shin SH, Han IW, Ryu Y, Kim N, Choi DW, Heo JS. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2019;26:449–58.  
<https://doi.org/10.1002/jhbp.652>.
- [45] Taniguchi K, Matsuyama R, Yabushita Y, Homma Y, Ota Y, Mori R, et al. Prophylactic drain management after pancreaticoduodenectomy without focusing on the drain fluid amylase level: A prospective validation study regarding criteria for early drain removal that do not include the drain fluid amylase level. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2020.  
<https://doi.org/10.1002/jhbp.746>.
- [46] Dembinski J, Mariette C, Tuech JJ, Mauvais F, Piessen G, Fuks D, et al. Early removal of intraperitoneal drainage after pancreatoduodenectomy in patients without postoperative fistula at POD3: Results of a randomized clinical trial. *J Visc Surg* 2019;156:103–12. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.06.006>.

## **Résumé**

### **Une antibiothérapie prophylactique prolongée par pipéracilline-tazobactam diminue-t-elle les complications infectieuses en post-opératoire d'une duodéno pancréatectomie céphalique ?**

**Introduction :** La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est une intervention chirurgicale majeure. Le cathétérisme biliaire rétrograde préopératoire favorise de façon importante la contamination biliaire. L'objectif de cette étude était d'évaluer les complications infectieuses postopératoires chez les patients ayant reçu de la pipéracilline-tazobactam (TZP) en antibiothérapie prophylactique probabiliste prolongée suite à la chirurgie.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patients opérés d'une DPC de février 2008 à juillet 2019. La présence d'une prothèse biliaire, l'antibioprophylaxie utilisée, la bactériémie peropératoire, la durée d'antibiothérapie probabiliste post-opératoire ont été recueillis. Les patients porteurs d'une prothèse biliaire recevaient de la TZP en antibioprophylaxie chirurgicale qui était poursuivie au décours de la DPC alors que les autres patients recevaient une antibioprophylaxie guidée par les recommandations.

**Résultats :** 175 patients ont été inclus. L'âge, le sexe, l'IMC, l'ASA et l'albuminémie n'étaient pas associés aux complications infectieuses postopératoires. La TZP diminuait la survenue d'infections du site opératoire (ISO) ( $p=0.02$ ) en analyse multivariée. La TZP de plus de 48 heures ne diminuait pas les ISO ( $p=0.13$ ). La durée d'hospitalisation n'était pas influencée par l'antibioprophylaxie ( $p=0.45$ ) ou une antibiothérapie prolongée ( $p=0.46$ ).

**Conclusion :** Une antibiothérapie prolongée par TZP de plus de 48 heures ne semblait pas diminuer la survenue d'ISO en post-opératoire de DPC. La documentation bactériologique biliaire est primordiale dans la gestion anti-infectieuse post-opératoire.

**Mots clés :** duodéno pancréatectomie céphalique, pipéracilline-tazobactam, durée d'antibiothérapie, infection du site opératoire, antibioprophylaxie.

## **Abstract**

### **Does prolonged prophylactic antibiotherapy by piperacillin-tazobactam reduce postoperative infectious complications in duodenopancreatectomy ?**

**Objective :** Duodenopancreatectomy (DP) is a major surgical procedure. Preoperative biliary drainage is known to promote bacteriobilia. The objective of this study was to assess postoperative infectious complications in patients who received piperacillin-tazobactam (TZP) as a probabilistic prophylactic antibiotherapy after surgery.

**Study design :** This was a monocentric retrospective study that included patients operated of DP from February 2008 to July 2019. The presence of biliary stenting, the antibioprohylaxis used, the bacterobilia peroperative, the length of probabilistic postoperative antibiotherapy were collected. Patients with biliary stenting received TZP as antibioprohylaxis that was followed after DP and other patients received antibioprohylaxis guided by recommandations.

**Results :** 175 patients were included. Age, sex, BMI, ASA and albuminemia were not associated with postoperative infectious complications. TZP decreased the occurrence of surgical site infections (SSI) ( $p=0.02$ ) in multivariate analysis. TZP administrated more than 48 hours did not decrease SSI ( $p=0.13$ ). Length of stay was not influenced by antibioprohylaxis ( $p=0.45$ ) or a prolonged antibiotherapy ( $p=0.46$ ).

**Conclusion :** A prolonged antibiotherapy by TZP administrated more than 48 hours did not appear to decrease the occurrence of SSI after DP. Bacteriological biliary documentation is paramount in postoperative infectious management.

**Keywords :** duodenopancreatectomy, piperacillin-tazobactam, surgical site infection, antibioprohylaxis, length of antibiotherapy.