

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018-2019

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact de la colonisation biliaire et de l'antibioprophylaxie sur les complications postopératoires de la duodéno pancréatectomie céphalique

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2019 à 16h

au Pôle Formation

par **Clément DELPIERRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| RESUME | 5 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 7 |
| INTRODUCTION..... | 8 |
| OBJECTIFS..... | 10 |
| MATERIEL ET METHODE | 11 |
| POPULATION DE L'ETUDE | 11 |
| <i>Critères d'inclusion :</i> | 11 |
| <i>Critères d'exclusion :</i> | 11 |
| PROTOCOLE DE L'ETUDE : | 11 |
| DONNEES RECUEILLIES | 12 |
| <i>Prise en charge et données préopératoires.....</i> | 12 |
| <i>Prise en charge et données peropératoires.....</i> | 13 |
| <i>Données postopératoires</i> | 15 |
| <i>Données bactériologiques.....</i> | 17 |
| ANALYSES STATISTIQUES : | 17 |
| RESULTATS | 18 |
| DESCRIPTIF DE LA POPULATION DE L'ETUDE..... | 18 |
| COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES..... | 20 |
| COMPLICATIONS INFECTIEUSES | 22 |
| ANALYSE BACTERIOLOGIQUE | 22 |
| DISCUSSION | 24 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 29 |
| FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES :..... | 33 |

Résumé

Titre : Impact de la colonisation biliaire et de l'antibioprophylaxie sur les complications postopératoires de la duodéno pancréatectomie céphalique

Contexte : La DPC est une chirurgie grevée d'une morbidité importante, liée principalement aux fistules pancréatiques et leurs complications infectieuses. La colonisation biliaire, favorisée par le drainage biliaire pré opératoire, majorerait ce risque. Il n'existe plus de recommandations d'antibioprophylaxie pour les patients porteurs de prothèse biliaire. L'objectif de notre étude est de mesurer l'impact d'une antibioprophylaxie inadaptée à la colonisation biliaire sur les suites opératoires des DPC, d'analyser l'écologie bactérienne de la colonisation biliaire et des complications infectieuses post opératoires.

Méthode : Etude observationnelle, comparative, rétrospective et monocentrique reprenant l'intégralité des DPC réalisées dans le service de Chirurgie Adulte Ouest du CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018. 158 patients opérés d'une DPC ont été analysés, 129 ont bénéficié d'un prélèvement biliaire per opératoire. La survenue de complications postopératoires était comparée dans les groupes « prélèvement biliaire positif » (B+) ou « stérile » (B-) puis dans les groupes « antibioprophylaxie adaptée » ou « inadaptée ». Une analyse multivariée recherchait les facteurs de risques de la survenue de complications graves (Clavien Dindo ≥ 3).

Résultats : Les groupes B+ et B- étaient comparables pour toutes les données pré opératoires sauf le drainage biliaire ($p < 0,001$) et l'âge ($p = 0,039$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes B+ et B- et entre les groupes antibioprophylaxie adaptée et inadaptée concernant les complications majeures et infectieuses. L'incidence d'antibioprophylaxie inadaptée dans le groupe B+ était de 77%. Le drainage biliaire préopératoire était un facteur protecteur de la survenue de complications majeures (OR=0,241, IC_{95%}[0,063-0,919], $p = 0,037$) tandis que l'infection postopératoire à un germe présent dans le prélèvement biliaire per opératoire apparaissait comme un facteur de risque (OR=7,659, IC_{95%}[1,941-30,228], $p = 0,004$) en analyse multivariée. Les entérocoques étaient les germes les plus fréquemment isolés dans la bile, devant les entérobactéries des groupes 1 et 3.

Conclusion : La colonisation biliaire et l'antibioprophylaxie inadaptée aux germes présents dans la bile lors de la DPC ne majoraient pas le risque de complications postopératoires. L'infection postopératoire à un germe présent dans la bile en peropératoire était un facteur de risque de complication majeure en analyse multivariée. Une modification du protocole d'antibioprophylaxie des DPC chez les patients à risque de colonisation biliaire devrait être évaluée dans une étude prospective en double aveugle.

Mots clés : Duodéno pancréatectomie ; bile ; complication postopératoire ; antibioprophylaxie

Liste des abréviations

AG : Anesthésie générale

AL: Anesthésie locale

ASA: American Society of Anesthesiologists

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

DPC: Duodéno pancréatectomie céphalique

ISGPF: International Study Group of Pancreatic Fistula

ISGPS: International Study Group of Pancreatic Surgery

IMC : Indice de Masse Corporelle

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

TP : Taux de Prothrombine

Introduction

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est une chirurgie complexe dont l'indication principale reste à ce jour l'exérèse des tumeurs périampullaires et plus particulièrement de l'adénocarcinome du pancréas.[1,2] Les progrès récents ont permis une baisse significative de la mortalité postopératoire passant de plus de 20% dans la fin des années 1970 à moins de 5% à ce jour dans les centres experts.[1,3–6] Néanmoins, sa morbidité demeure majeure (30 à 60%) et reste principalement liée à la survenue de fistule pancréatique et leurs conséquences septiques et hémorragiques.[4,7] Les complications infectieuses post opératoires concernent 30 à 50% des patients[3,4,8], dont 20% impliquent le site opératoire.[9,10]

L'ictère obstructif par compression des voies biliaires est un mode de révélation fréquent des tumeurs pancréatiques céphaliques. En 2015, Sauvanet et al ont démontré que le drainage biliaire préopératoire pourrait améliorer le pronostic de certains patients, particulièrement ceux présentant une hyperbilirubinémie majeure (>250-300 μ mol/L), en favorisant le reconditionnement préopératoire grâce à la diminution de l'ictère.[11] L'hyperbilirubinémie serait également responsable d'une majoration des complications majeures post opératoires, notamment infectieuses, via une altération des fonctions rénales et immunologiques.[12–15] Ce drainage endoscopique préopératoire n'est cependant pas anodin : il a été démontré qu'il majore le risque de colonisation biliaire et modifie l'écologie bactérienne, amplifiant par ce mécanisme la morbidité infectieuse postopératoire.[9,16–19] Cette augmentation des complications infectieuses post opératoires chez les patients drainés n'est pas retrouvée de manière systématique, laissant à penser qu'il existerait un autre facteur modulant leur survenue.[20–22] Il est également important

de rappeler que la colonisation biliaire induite par le drainage préopératoire modifie le risque infectieux per opératoire faisant passer la DPC d'une classe II à une classe III d'Altemeier (annexe 1).[23]

Une antibioprophylaxie peropératoire est recommandée en cas de DPC. En revanche, il n'existe pas de recommandation claire de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) concernant l'antibioprophylaxie des patients porteurs de prothèse biliaire[24] et les données de la littérature à ce sujet sont controversées. Cortes et al, ont montré que l'antibioprophylaxie proposée pour les DPC ayant bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire serait fréquemment inadaptée: dans 97% des cas si le choix se porte sur la céfazoline et dans 83% des cas avec la céfoxitine.[18] En effet, ces antibioprophylaxies ont été instaurées initialement pour cibler prioritairement des germes commensaux de la flore digestive, les bacilles gram négatif (BGN) et les staphylocoques sensibles à la méticilline.

Le retentissement post opératoire du drainage biliaire préopératoire et de la colonisation bactérienne biliaire induit par celui-ci est étudié dans de nombreuses publications. En revanche, celles recherchant une différence sur les complications post opératoires en fonction de l'efficacité de l'antibioprophylaxie sur la colonisation biliaire restent rares.

Objectifs

Objectif principal :

Evaluer l'impact d'une antibioprophylaxie adaptée ou inadaptée à la colonisation biliaire sur la morbidité post opératoire des DPC

Objectifs secondaires :

Mesurer l'impact de la colonisation biliaire sur les complications post opératoires majeures des DPC

Rechercher des facteurs de risques de complications majeures en post opératoire des DPC

Réaliser une cartographie des microorganismes impliqués dans la colonisation biliaire et retrouvés en post opératoire des DPC

Matériel et méthode

Population de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, analysant l'ensemble des patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique dans le département de chirurgie digestive et transplantation (Pr Truant, Pr Pruvot) entre janvier 2014 et décembre 2018.

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge supérieur à 18 ans (patients majeurs),
- Les DPC pour tumeurs péri-ampullaires bénignes ou malignes,
- Les interventions réalisées en chirurgie réglée.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les résections pancréatiques autres que la DPC ou étendues à toute la glande pancréatique (duodéno pancréatectomie totale) ou aux organes de voisinage,
- L'absence de documentation bactériologique biliaire peropératoire,
- Une chirurgie d'exérèse pancréatique en urgence,
- Les patients opérés en extra-muros et transférés pour la prise en charge d'une complication postopératoire.

Protocole de l'étude :

Les données ont été obtenues rétrospectivement en utilisant la base de données PMSI (Programme de Médicalisation du Système d'Information) du CHU de Lille en utilisant le code CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) HNFA007 afin d'identifier la population. Les données pré et postopératoires ont été obtenues en utilisant la base de données Sillage et le dossier médical papier archivé. La base de

données « pancréas » du service de chirurgie digestive et transplantation a également été consultée. Les données peropératoires ont été recueillies via le logiciel Diane. Les données bactériologiques ont été extraites à partir des logiciels CIRUS et MOLIS.

Les données recueillies

Prise en charge et données préopératoires

Toutes les données cliniques concernant l'âge, le sexe, le score ASA, l'indice de masse corporelle (IMC) et les comorbidités ont été extraites. Les données biologiques préopératoires évaluant la dénutrition, l'hémostase et l'état métabolique ont été également analysées. Le drainage biliaire préopératoire a été systématiquement recherché. Les indications du drainage étaient :

- Une bilirubinémie > 300 $\mu\text{mol/l}$,
- Un prurit invalidant,
- Une insuffisance rénale,
- Une angiocholite,
- La nécessité d'un traitement néoadjuvant,
- Une dénutrition sévère nécessitant une prise en charge nutritionnelle préopératoire.

En dehors de ces critères, le drainage biliaire n'était pas réalisé. Les données biologiques préopératoires (le taux de prothrombine (TP), la bilirubine, la préalbumine, l'albumine) ont été récupérées.

Un traitement néoadjuvant a été proposé à certains patients avec un adénocarcinome du pancréas borderline ou localement avancé. Certains patients ayant un adénocarcinome du pancréas résécable ont reçu une chimiothérapie

néoadjuvante dans le cadre du protocole PANACHE, évaluant l'intérêt d'un tel traitement sur la survie.

Prise en charge et données peropératoires

La technique chirurgicale consistait, après laparotomie médiane, en une résection emportant la tête du pancréas, l'antra gastrique, la première anse jéjunale, la vésicule biliaire, le canal cholédoque, une partie de la voie biliaire principale et le cadre duodéal. Le premier temps opératoire consistait à explorer la cavité abdominale à la recherche de signes d'extension contre-indiquant le geste d'exérèse (métastases hépatiques, carcinose péritonéale, adénopathie à distance...). En cas de tumeurs localement avancées, un envahissement de la paroi de l'artère mésentérique supérieure était également une contre-indication à la résection. En absence de contre-indication, l'intervention comportait deux étapes :

- Un temps d'exérèse : résection en monobloc avec un curage ganglionnaire locorégional dit N1 en cas de tumeur maligne périampullaire. L'intervention se terminait généralement par le curage de la lame rétroporte permettant de réséquer le feuillet vasculo-nerveux qui représente à la fois le réseau de vascularisation mais également d'extension lymphatique des tumeurs pancréatiques et péripancréatiques. Dans certains cas, une résection veineuse mésentérico-porte pouvait s'ajouter à la DPC en cas de tumeur envahissant ce réseau veineux. (figure 1)
- Un temps de reconstruction : il s'agissait de rétablir la continuité pancréatique, biliaire et digestive selon un montage dit de CHILD. (figure 2) Trois anastomoses étaient donc réalisées : pancréaticojéjunale, biliodigestive et gastroentéroanastomose. Une jéjunostomie d'alimentation était réalisée au cas

par cas. Un drainage des anastomoses pancréatico-jéjunale et biliodigestive était réalisé systématiquement par des drains aspiratifs. Un drain transwirsungien était laissé en place en cas de facteurs de risque de fistule pancréatique (pancréas mou, Wirsung fin par exemple).

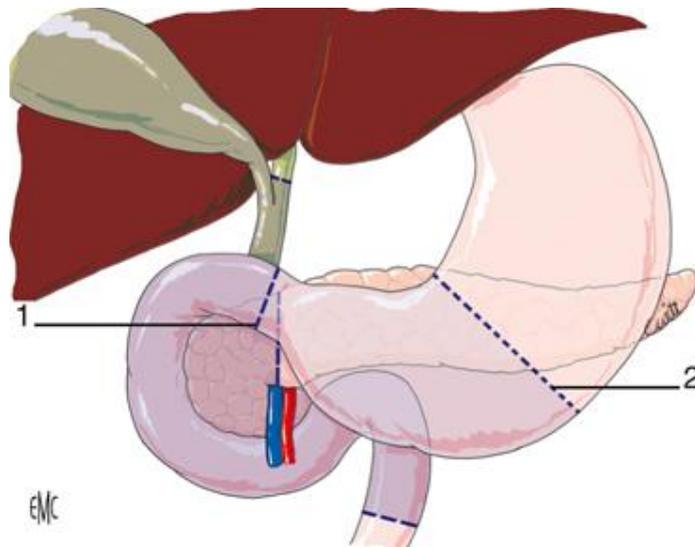


Figure 1: Duodénopancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2)[25]

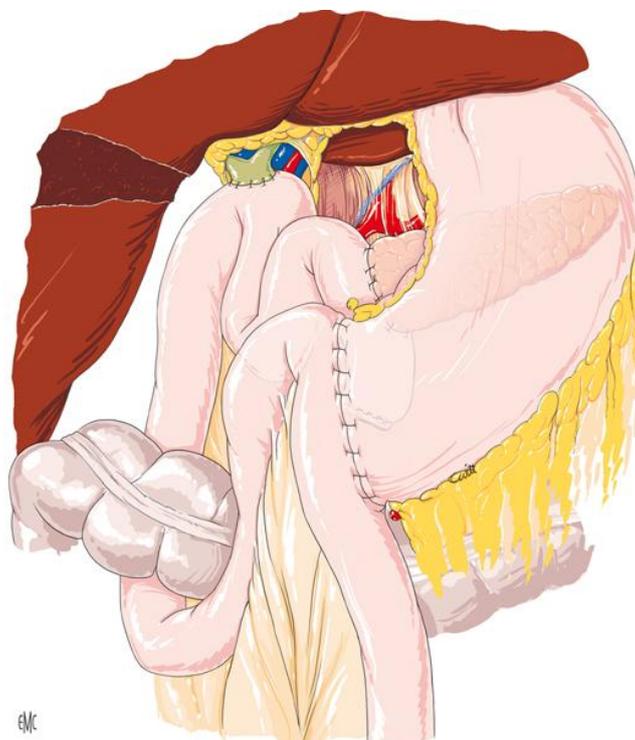


Figure 2: Reconstruction après duodénopancréatectomie céphalique : anastomoses pancréaticojéjunale, hépaticojéjunale et gastrojéjunale (montage de Child).[25]

Un prélèvement biliaire peropératoire était systématiquement réalisé et envoyé pour analyse bactériologique. En présence de levures, le prélèvement était transmis au laboratoire de Mycologie. Ce prélèvement était effectué par voie transvésiculaire ou après section de la voie biliaire principale.

Les patients bénéficiaient d'une antibioprophylaxie administrée 30 minutes avant l'incision par céfazoline (2g puis 1g par 4 heures, dose doublée si BMI > 35kg/m²) suivant les recommandations de la SFAR ou par céfoxitine (2g puis 1g/2h, dose doublée si BMI > 35kg/m²). En cas d'allergie aux pénicillines, l'antibioprophylaxie consistait en clindamycine 600mg (réinjection 600mg si durée >4h, dose d'induction modifiée à 900mg après les recommandations de 2017) et gentamycine 5 mg/kg en injection unique. L'efficacité de l'antibioprophylaxie en cas de colonisation biliaire a été documentée chez tous les patients après identification des germes. En cas de contamination polymicrobienne, l'antibioprophylaxie était classée inadaptée si au moins un des germes retrouvés était résistant à cet antibiotique.

Un traitement préventif par octréotide était proposé uniquement aux patients présentant des facteurs de risques de fistule.

Les données peropératoires (la texture du pancréas, la taille du Wirsung, durée de chirurgie, pertes sanguines, transfusion per opératoire, injection et dose de dexaméthasone, antibioprophylaxie) ont été récupérées à partir de la base de données Diane et des comptes rendus opératoires.

Données postopératoires

Les complications postopératoires ont été évaluées selon la classification de Clavien-Dindo.(annexe 2)[26] Les complications postopératoires graves ont été définies par un score supérieur ou égal à 3. La mortalité postopératoire était définie par la

survenue d'un décès dans les 90 jours suivant l'intervention. La présence d'un séjour en réanimation ainsi que la durée totale d'hospitalisation ont également été étudiées.

La fistule pancréatique a été définie selon les recommandations de l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPF).[27] Selon cette définition, une fistule pancréatique est définie par un taux d'amylase dans le liquide de drainage supérieur à trois fois le taux sanguin d'amylase.

Les autres complications postopératoires de type gastroparésie (définie selon ISGPS)[28] et hémorragie postopératoires ont été recherchées. Un geste de reprise chirurgicale postopératoire a été systématiquement identifié ainsi que tous les actes de drainage.

Les complications infectieuses postopératoires ont été définies par la survenue d'un sepsis documenté nécessitant l'introduction d'une antibiothérapie. Un abcès profond intra-abdominal était défini par une collection profonde nécessitant un drainage radiologique ou chirurgical avec une culture bactériologique positive et/ou l'introduction d'une antibiothérapie sur signes de sepsis généraux sans autre foyer.

La nature et la durée de l'antibiothérapie administrée en postopératoire étaient recueillies. Nous avons également déterminé les patients ayant reçu une antibiothérapie postopératoire d'une durée supérieure à 7 jours. Nous avons défini comme présentant un sepsis cliniquement significatif, tout patient pour lequel l'antibiothérapie postopératoire dépassait ce délai ou présentant un prélèvement bactériologique positif d'un foyer motivant l'introduction d'une antibiothérapie. Une documentation bactériologique en postopératoire, quelque soit le site (hémoculture, culture de cathéter, poumon, urine, liquide péritonéal ou abcès), au même germe que celui retrouvé sur la colonisation biliaire était également indiquée.

Données bactériologiques

Les différents germes isolés dans la bile ainsi que leur antibiogramme ont été analysés afin d'étudier l'efficacité de l'antibioprophylaxie réalisée au bloc opératoire sur cette colonisation biliaire. Deux groupes, parmi les patients colonisés, ont pu être identifiés : antibioprophylaxie adaptée et inadaptée à la colonisation biliaire.

Analyses statistiques :

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en médiane. Le Khi-deux a été utilisé pour comparer des données catégoriques. Une régression logistique multivariable a été réalisée pour expliquer les facteurs de risque de survenue de complications postopératoires graves (Clavien ≥ 3) selon la présence d'un drainage biliaire préopératoire, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante, l'antibioprophylaxie inadaptée à la colonisation biliaire et le sepsis postopératoire à un germe déjà présent dans la bile. Toutes les valeurs de p présentées correspondaient à un test bilatéral et le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$. Ces analyses statistiques ont été effectuées avec STATA 13 (StataCorp, College Station, TX).

Résultats

Descriptif de la population de l'étude

Cent cinquante huit patients opérés de DPC entre janvier 2014 et décembre 2018 ont été identifiés. Après exclusion de 29 patients dont les prélèvements biliaires étaient manquants, 129 patients ont été inclus dans notre étude (diagramme de flux en figure 3). Le taux de contamination biliaire était de 53%. Chez ces patients, l'antibioprophylaxie n'était adaptée que pour 23% des patients présentant un prélèvement biliaire positif. Les données préopératoires des patients en fonction du prélèvement biliaire sont présentées dans le tableau I. Les patients du groupe prélèvement biliaire positif étaient significativement plus âgés ($p=0,039$) et avaient plus souvent bénéficié d'un drainage endoscopique ($p<0,001$) (tableau I).

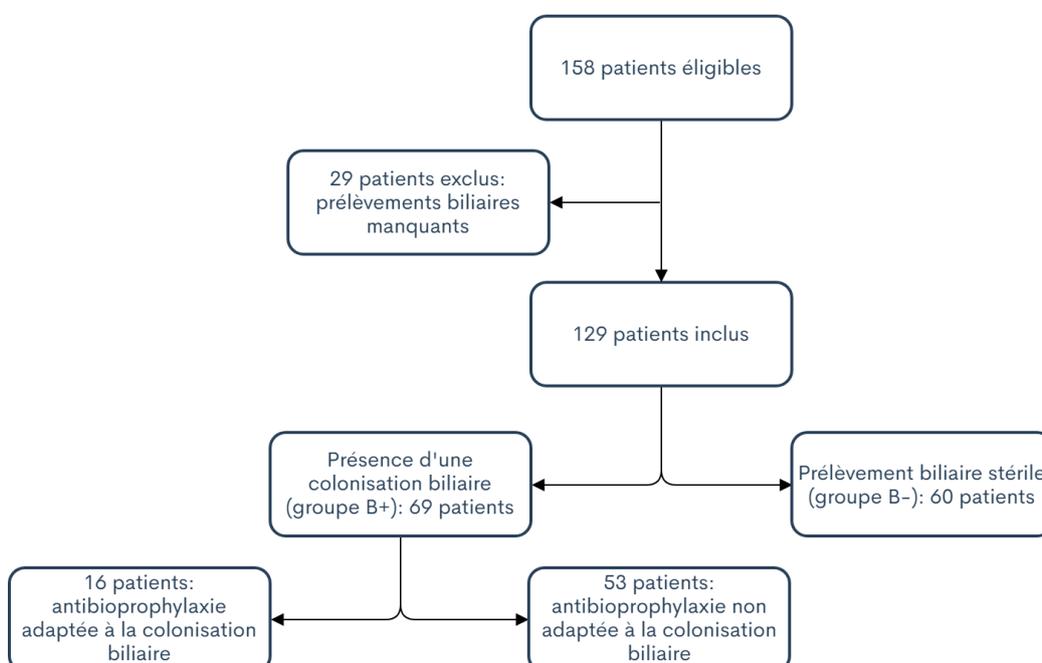


Figure 3: Diagramme de flux de la population

Tableau I : Descriptif des caractéristiques pré et peropératoires de la population

| | Population globale (n=129) | Prélèvement biliaire positif (n=69) | Prélèvement biliaire négatif (n=60) | p |
|--------------------------------------|-------------------------------|--|--|------------------|
| Sexe ratio (H/F) | 72/57 1,26 | 39/30 1,3 | 33/27 1,22 | 0,862 |
| Age médian, années [range] | 64 [29-83] | 66 [33-83] | 63 [29-82] | 0,039 |
| ASA n(%) | | | | |
| 1 | 9 (7,0%) | 2 (2,9%) | 7 (11,7%) | 0,141 |
| 2 | 87 (67,4%) | 49 (71,0%) | 38 (63,3%) | |
| 3 | 32 (24,8%) | 18 (26,1%) | 14 (23,3%) | |
| IMC* (kg/m ²) | 25,4 ± 4,8 | 25,3 ± 4,9 | 25,6 ± 4,8 | 0,601 |
| Diabète n(%) | 32 (24,8%) | 18 (26,1%) | 14 (23,3%) | 0,759 |
| Insuffisance rénale n(%) | 8 (6,2%) | 6 (8,7%) | 2 (3,3%) | 0,216 |
| Cardiopathie ischémique n(%) | 16 (12,4%) | 8 (11,6%) | 8 (13,3%) | 0,738 |
| Type histologique n(%) | | | | |
| Adénocarcinome pancréatique | 66 (51,2%) | 42 (60,9%) | 24 (40,0%) | |
| TIPMP | 12 (9,3%) | 2 (2,9%) | 10 (16,7%) | |
| Cholangiocarcinome | 19 (14,7%) | 11 (15,9%) | 8 (13,3%) | |
| Adénocarcinome ampullaire | 6 (4,7%) | 3 (4,3%) | 3 (5,0%) | |
| Adénocarcinome duodénal | 9 (7,0%) | 2 (2,9%) | 7 (11,7%) | |
| Pancréatite chronique calcifiante | 9 (7,0%) | 6 (8,7%) | 3 (5,0%) | |
| Autres tumeurs | 8 (6,4%) | 3 (4,3%) | 5 (8,4%) | |
| Chimiothérapie néoadjuvante n(%) | 19 (14,7%) | 13 (18,8%) | 6 (10,0%) | 0,158 |
| Drainage biliaire préopératoire n(%) | 57 (44,2%) | 50 (72,4%) | 7 (11,7%) | <0,001 |
| Temps opératoire* (min) | 440±102 | 452±102 | 427±81 | 0,351 |
| Perte sanguine moyenne *(ml) | 792±861 | 830±937 | 661±677 | 0,171 |
| Transfusion peropératoire n(%) | 25 (19,4%) | 13 (18,8%) | 12 (20,0%) | 0,868 |
| Dexaméthasone (mg/kg)* | 0,07±0,05 | 0,08±0,05 | 0,06±0,05 | 0,0635 |

*moyenne ± SD; ASA : score ASA ; IMC : indice de masse corporelle ; TIPMP: tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

L'analyse des données peropératoires ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant la durée opératoire, les pertes sanguines, la nécessité d'une transfusion peropératoire et la dose rapportée au poids de dexaméthasone (tableau I). Au sein des patients présentant un prélèvement biliaire positif, 19 patients n'avait pas bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire, aucun facteur commun n'était retrouvé dans cette sous population. Nous avons également identifié 7 patients ayant bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire mais ne présentant pas de colonisation biliaire.

Complications postopératoires

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes étudiés concernant les différentes complications postopératoires (fistule pancréatique, hémorragie, gastroparésie, présence de collections ou d'abcès ayant nécessité un drainage), la morbi-mortalité évaluée par la classification de Clavien Dindo, la durée d'hospitalisation et le taux de mortalité en fonction du statut du prélèvement biliaire peropératoire (tableau II).

Tableau II : Taux de complications postopératoires en fonction du statut infectieux du prélèvement biliaire

| | Population globale (n=129) | Prélèvement biliaire positif (n=69) | Prélèvement biliaire négatif (n=60) | p |
|--|-------------------------------|--|--|-------|
| Durée d'antibiothérapie >7j n(%) | 63 (48,8%) | 38 (55,1%) | 25 (41,7%) | 0,129 |
| Infection postopératoire documentée, n (%) | 52 (40,3%) | 26 (37,7%) | 26 (43,3%) | 0,590 |
| Fistule pancréatique n(%) | 65 (50,4%) | 32 (46,4%) | 33 (55,0%) | 0,329 |
| Gastroparésie n(%) | 50 (38,8%) | 25 (36,2%) | 25 (41,7%) | 0,527 |
| Hémorragie n(%) | 23 (17,8%) | 12 (17,4%) | 11 (18,3%) | 0,889 |
| Reprise sous AG n(%) | 29 (22,5%) | 16 (23,2%) | 13 (21,7%) | 0,836 |
| Drainage de collection sous AG n(%) | 5 (3,9%) | 3 (4,3%) | 2 (3,3%) | 0,766 |
| Drainage de collection sous AL n(%) | 15 (11,6%) | 7 (10,1%) | 8 (13,3%) | 0,573 |
| Durée hospitalisation (j)* | 24,1±15 | 24,2±17,6 | 23,9±11,3 | 0,555 |
| Séjour en réanimation n(%) | 10 (7,8%) | 5 (7,2%) | 5 (8,3%) | 0,818 |
| Décès n(%) | 8 (6,2%) | 4 (5,8%) | 4 (6,7%) | 0,838 |
| Clavien Dindo ≥3 n(%) | 41 (31,8%) | 19 (27,5%) | 22 (36,7%) | 0,267 |

*moyenne ± SD ; AG : anesthésie générale, AL : anesthésie locale

Nous avons analysé l'impact de l'antibioprophylaxie adaptée ou non à la colonisation biliaire sur la morbi-mortalité postopératoire. Les résultats ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (tableau III).

Tableau III : Taux de complications en fonction du statut antibioprophylaxie adaptée ou inadaptée à la colonisation biliaire

| | Prélèvement biliaire positif | | | p |
|---|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| | Total (n=69) | Antibioprophylaxie adaptée (n=16) | Antibioprophylaxie inadaptée (n=53) | |
| Antibiothérapie > 7 jours, n(%) | 38 (55,1%) | 8 (50,0%) | 30 (56,6%) | 0,64 2 |
| Infection postopératoire documentée, n(%) | 26 (37,7%) | 7 (43,7%) | 19 (35,8%) | 0,57 |
| Fistule n(%) | 32 (46,4%) | 8 (50,0%) | 24 (45,3%) | 0,74 0 |
| Gastroparésie n(%) | 25 (36,2%) | 8 (50,0%) | 17 (32,1%) | 0,19 1 |
| Hémorragie n(%) | 12 (17,4%) | 5 (31,3%) | 7 (13,2%) | 0,09 5 |
| Reprise sous AG n(%) | 16 (23,2%) | 5 (31,3%) | 11 (20,8%) | 0,38 3 |
| Drainage sous AG n(%) | 3 (4,3%) | 0 (0,0%) | 3 (5,7%) | 0,33 1 |
| Drainage sous AL n(%) | 7 (10,1%) | 2 (12,5%) | 5 (9,4%) | 0,72 2 |
| Durée hospitalisation (j)* | 24,2±17,6 | 24,31±12 | 24,12±19 | 0,62 3 |
| Séjour en réanimation n(%) | 5 (7,2%) | 1 (6,3%) | 4 (7,5%) | 0,86 1 |
| Décès n(%) | 4 (5,8%) | 1 (6,3%) | 3 (5,7%) | 0,93 0 |
| Clavien Dindo ≥ 3 n(%) | 19 (27,5%) | 6 (37,5%) | 13 (24,5%) | 0,30 9 |

*moyenne ± SD ; AG : anesthésie générale ; AL : anesthésie locale

Les facteurs de risques de présenter une complication postopératoire sévère (Clavien Dindo ≥ 3) ont également été recherchés. L'analyse multivariée mettait en évidence le drainage préopératoire comme facteur protecteur (OR=0,241 [0,063-0,919], p=0,037) alors que l'infection postopératoire au même germe que celui retrouvé dans la bile multipliait par plus de 7 le risque de développer une complication postopératoire sévère (OR=7,66 [1,94-30,23], p=0,004).

Tableau IV : Facteurs prédictifs de survenue de complications graves (Clavien ≥3)

| | OR | p | IC _{95%} | |
|---|-------|--------------|-------------------|--------|
| Drainage pré opératoire | 0.241 | 0.037 | 0.063 | 0.919 |
| Chimiothérapie néoadjuvante | 1.243 | 0.783 | 0.264 | 5.851 |
| Antibioprophylaxie inadaptée | 0.419 | 0.208 | 0.108 | 1.624 |
| Infection postopératoire au germe retrouvé dans la bile | 7.659 | 0.004 | 1.941 | 30.228 |

Complications infectieuses

Environ 40% des patients développaient une infection postopératoire documentée après DPC. Un prélèvement biliaire positif n'était pas associé à une augmentation significative de l'incidence des complications infectieuses ($p=0,59$). Le statut adapté ou non de l'antibioprophylaxie sur le taux d'infection postopératoire dans le groupe prélèvement biliaire positif ne revenait pas statistiquement significatif, mais il existait une tendance à la hausse de l'ensemble des complications infectieuses dans le groupe antibioprophylaxie inadaptée (43,7% vs 35,8%, $p=0,57$) et particulièrement concernant les infections abdominales documentées (groupe inadapté : 17% vs groupe adapté : 6%). Il n'existait pas non plus de différence statistiquement significative concernant la présence d'une durée d'antibiothérapie supérieure à 7 jours ni en fonction du statut du prélèvement biliaire ($p=0,129$), ni en fonction du statut adaptée ou inadaptée de l'antibioprophylaxie ($p=0,642$).

Analyse bactériologique

Plus de la moitié des patients avaient une culture biliaire positive, 72,4% d'entre eux avaient bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire. Ces prélèvements étaient polymicrobiens dans 82,6% des cas ($n=57$, 82,6%). L'analyse bactériologique de ces prélèvements est détaillée dans le tableau VI et dans les graphiques 1 et 2 en annexe. Les microorganismes les plus fréquemment isolés étaient par ordre de fréquence : des cocci gram positif avec principalement *Enterococcus* ($n=48$, 69,6%), suivi des bactéries gram négatif comprenant des entérobactéries du groupe 1 ($n=32$, 46,4%), puis du groupe 3 ($n=27$, 39,1%) et enfin du groupe 2 ($n=24$, 34,8%). Dans notre étude, 5 patients présentaient une colonisation biliaire fongique. Celle-ci était systématiquement associée à une colonisation polymicrobienne, il n'existait pas de

caractéristique préopératoire commune dans cette population. L'évolution post opératoire de ces patients était variable, sans complication systématique.

Dans le groupe « prélèvement biliaire positif », 26 patients développaient une infection postopératoire documentée dont 17 (65%) à un germe présent dans la colonisation biliaire. Parmi les 11 patients présentant des septicémies, 46% l'étaient à une bactérie présente dans la bile. Par ailleurs, 9 patients développaient une collection intra abdominale infectée, dont 6 (70%) présentaient le même germe dans le prélèvement biliaire et cette collection. En cas de sepsis d'origine respiratoire ou urinaire, les prélèvements étaient fréquemment positifs à un germe retrouvé dans la bile.

Discussion

Parmi les 129 patients analysés, plus de 50% présentaient un prélèvement biliaire peropératoire avec une contamination bactérienne. Deux facteurs de risque de colonisation biliaire ont été retrouvés dans notre étude : l'âge et surtout le drainage biliaire endoscopique préopératoire (72% versus 11%, $p < 0.001$). Cette colonisation biliaire n'avait pas d'influence sur le taux de complications postopératoires (dont infectieuses), la durée d'hospitalisation ni la morbidité. L'antibioprophylaxie inadaptée à la colonisation biliaire n'entraînait pas non plus de majoration de ces complications.

L'absence d'impact de la colonisation biliaire sur les complications postopératoires graves a été précédemment rapportée.[16,21,29,30] Nous nous sommes alors posé la question de savoir si l'antibioprophylaxie administrée en peropératoire était efficace sur les germes présents dans les prélèvements biliaires et si la mise en défaut de cette antibioprophylaxie était responsable des complications postopératoires plutôt que la colonisation biliaire seule. Nos résultats ont montré que l'antibioprophylaxie s'avérait inadaptée dans 77% des cas, taux similaire à ceux rapportés dans la littérature lors de l'utilisation de céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération.[18,31] Cette résistance peut être facilement expliquée par la nature des germes biliaires, représentés principalement par des entérocoques (naturellement résistant aux céphalosporines) et des entérobactéries du groupe 3 (productrice de céphalosporinases). Les recommandations actuelles de la SFAR consistent en l'administration d'une céphalosporine de 1^{ère} génération pour les DPC (céfazoline) et en une céphalosporine de 2^{ème} génération (cefoxitine) si présence d'une anastomose bilio-digestive. Il est d'ailleurs intéressant de constater que ces

recommandations ont récemment évoluées et les patients porteurs de prothèses biliaires sont désormais exclus, sans qu'une alternative ne soit cependant proposée.[24]

Nous nous sommes aussi intéressés à la morbidité postopératoire (au moins une complication), s'élevant à plus de 70% dans notre étude, ce qui reste légèrement supérieur aux données de la littérature. Cet écart est probablement expliqué par une population présentant d'avantage de comorbidités, exprimées par un taux de score ASA 3 de 25% non retrouvé dans les études sur le sujet.[4,5,18,32] Nous avons montré que le drainage biliaire diminuait de 75% le risque de survenue de complications postopératoires graves alors qu'un sepsis à un germe retrouvé dans la bile multiplie ce risque par 7.

Le caractère « protecteur » du drainage biliaire peut être expliqué par la réduction de l'ictère préopératoire qui joue un rôle clé dans les suites opératoires.[11] En effet, l'ictère est associé aux complications postopératoires précoces [33] par plusieurs mécanismes dont la dysfonction rénale, hépatique, la dénutrition, l'altération de la fonction immunologique.[12] La survie à plus long terme est également impacté avec un accès aux thérapies adjuvantes retardées en cas de complications post opératoires.[15] L'infection postopératoire à un germe présent dans la colonisation biliaire multipliait par 7 le risque de développer une complication majeure postopératoire. En 2017, De Pastena a par ailleurs également démontré que la complication infectieuse post opératoire était un facteur indépendant favorisant la survenue d'autres complications majeures.[34] Ces données pourraient plaider en faveur de l'adaptation de l'antibioprophylaxie per et postopératoire immédiate (devenant de ce fait une antibiothérapie probabiliste de courte durée), permettant probablement de diminuer l'incidence des infections postopératoires et donc la

morbimortalité. Une des modalités d'adaptation de cette antibioprophylaxie/thérapie courte pourrait être de réaliser une analyse bactériologique biliaire au cours du drainage endoscopique voire dans l'intervalle entre la pose de prothèse biliaire et la chirurgie. Effectivement, l'écologie bactérienne biliaire retrouvée serait possiblement proche de celle observée en peropératoire. Cette attitude reste à confirmer.[31,35]

L'incidence des complications infectieuses postopératoire était de 40% dans notre étude. La colonisation biliaire n'avait aucun impact sur la survenue de ces complications. Ce résultat pourrait être expliqué par un taux d'infection sur cathéter et d'infection urinaire plus important dans le groupe prélèvement biliaire négatif, représentant 50% des complications infectieuses dans ce groupe. De même, le caractère adapté ou inadapté de l'antibioprophylaxie n'était pas retrouvé comme un facteur influant ce type de complications, sous réserve du faible effectif de cette sous population. Néanmoins, chez 65% des patients ayant développé une infection postopératoire, celle-ci l'était à un germe identique à celui retrouvé dans la bile. Le site de cette infection postopératoire était principalement intra abdominal mais également les hémocultures, pouvant être le témoin d'une dissémination hématogène bactérienne. Cette donnée semble conforter l'idée qu'une antibioprophylaxie/thérapie de courte durée pourrait tout de même influencer sur le taux de complications infectieuses postopératoires, sous réserve de confirmer l'implication de l'antibioprophylaxie dans une étude prospective de plus grande envergure.

Afin d'éventuellement proposer une antibioprophylaxie adaptée, nous avons analysé l'écologie bactérienne biliaire de notre cohorte : les entérocoques (69,6%) arrivaient en tête suivi d'*Escherichia coli* (46,4%), des enterobactéries du groupe 3 (44,8%) et de *Klebsiella* (34,8%). Ces résultats semblent en concordance avec la littérature.[36] Il est à noter que la colonisation biliaire est polymicrobienne dans plus

de 80% des cas. Ce taux pourrait être influencé d'une part par l'antibioprophylaxie administrée lors du drainage biliaire endoscopique, habituellement réalisé sous céfazoline [24], d'autre part par la proximité du tractus digestif via lequel se réalise l'endoscopie, permettant une contamination a retro du duodenum vers les voies biliaires. Le taux de colonisation biliaire fongique représente environ 7% des colonisations. Ces patients ne présentaient pas de complications post opératoires de manière systématique. Néanmoins, il est décrit dans la littérature qu'une colonisation abdominale à *Candida* en post opératoire (sur drain ou prélèvement radiologique ou chirurgical) majorerait le risque de complication grave (fistule, hémorragie et sepsis).[37,38]

En se référant à l'écologie de notre centre, nous pourrions proposer une antibioprophylaxie/thérapie par pipéracilline/tazobactam chez les patients porteurs de prothèse biliaire (groupe à risque), et ce jusqu'à réception des résultats bactériologiques biliaires. Elle serait arrêtée si le prélèvement est négatif et adaptée en cas de prélèvement positif pour une durée totale de 4 à 5 jours, nécessaire pour stériliser ce foyer.[39] La pathogénicité de la colonisation biliaire restant débattue et dans un souci de prévenir l'émergence de bactéries multirésistantes, la durée la plus courte serait à privilégier.[40–42] De telles modifications ont déjà été proposées par Sourouille et al puis par Degrandi et al, dans des centres français avec des écologies bactériennes similaires aux nôtres, où l'introduction d'une antibiothérapie péri opératoire a permis de réduire les complications infectieuses postopératoires, et même la durée d'hospitalisation.[32,43] L'adjonction de gentamycine, de linezolide voire de vancomycine pour couvrir *Enterococcus faecium* serait par exemple à discuter.[44] Belmouhand et al ont d'ailleurs mis en évidence une augmentation de l'incidence de fistules postopératoire après DPC en cas d'infection intra-abdominale

à *Enterococcus faecium* ou *faecalis*.^[45] Les patients ne présentant pas de facteurs de risque de colonisation (absence d'ampullome ou de drainage biliaire pré opératoire) bénéficieraient quant à eux d'une antibioprophylaxie par céphalosporines de première ou deuxième génération comme le suggère les recommandations SFAR. Elle ciblerait les germes communément impliqués dans les infections de site opératoire. Une étude tricentrique française en cours de publication compare de façon rétrospective, dans le groupe à risque de colonisation biliaire, l'administration d'une antibioprophylaxie à spectre étroit (céfazoline ou céfoxitine en peropératoire) par rapport à une antibiothérapie probabiliste large spectre (pipéracilline-tazobactam et gentamycine pendant 5 jours, adapté aux prélèvements biliaire à 48 heures si possible). Cette attitude majore le taux d'antibioprophylaxie adaptée de 37% à 67% et diminue le taux d'infections intraabdominales postopératoires dans cette série. Chez les patients à risque de colonisation biliaire, l'antibiothérapie à « spectre étroit » serait un surrisque d'infection intra abdominale postopératoire.^[46] Les différentes études ayant mis en place un protocole d'antibiothérapie périopératoire probabiliste rapportent une diminution de la durée totale d'antibiothérapie en post opératoire par rapport à une antibioprophylaxie simple dans ce groupe à risque.^[18,47] La présence d'un *Candida* dans le prélèvement biliaire, aux vues des données de la littérature ne nécessite pas un traitement systématique ni une prophylaxie. En revanche, cette colonisation fongique reste une information à garder en mémoire durant l'évolution post opératoire. Elle serait à prendre en compte en cas d'introduction d'un traitement probabiliste dans le cadre d'une sepsis non documenté.

Pour conclure, notre étude a démontré que la présence d'un drainage biliaire était un facteur de risque de colonisation biliaire chez les patients bénéficiant d'une DPC mais semble améliorer les suites opératoires. La colonisation biliaire et le

caractère adapté ou inadapté de l'antibioprophylaxie n'augmentaient pas le risque de complications graves et infectieuses postopératoires. Ces infections postopératoires impliquaient dans 82,6% des cas un germe présent dans la bile en peropératoire (majoritairement Enterococcus, Escherichia coli, Klebsiella et Enterobacter). L'effectif restreint de cette étude ainsi que ses caractères rétrospectif et monocentrique viennent en limiter la portée. L'étude de l'écologie biliaire de notre centre en revanche est une première et permettra de proposer un protocole d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie probabiliste plus adapté à notre écologie. Une modification et une réévaluation de ce protocole semblent intéressantes à mettre en place chez les patients à risque dans notre centre. A minima, il semble exister une nécessité d'adapter l'antibiothérapie aux prélèvements biliaires per opératoires positifs pour une durée de traitement efficace de 5 jours. L'ensemble de ces données seraient à valider lors d'une étude prospective randomisée, seule capable de confirmer les tendances retrouvées dans notre étude et d'analyser l'impact qu'entraînerait cette modification de notre pratique.

Références

1. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero J-R, Theis D, et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg.* nov 2018;268(5):799-807.
2. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France: *Ann Surg.* nov 2017;266(5):797-804.
3. Winter J, Cameron J, Campbell K, Arnold M, Chang D, Coleman J, et al. 1423 Pancreaticoduodenectomies for Pancreatic Cancer: A Single-Institution Experience☆. *J Gastrointest Surg.* nov 2006;10(9):1199-211.
4. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of Complications After Pancreatic Surgery: A Novel Grading System Applied to 633 Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* déc 2006;244(6):931-9.
5. Schmidt CM. Pancreaticoduodenectomy: A 20-Year Experience in 516 Patients. *Arch Surg.* 1 juill 2004;139(7):718.
6. Gilsdorf RB. Factors Influencing Morbidity and Mortality in Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1973;17(3):6.
7. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB.* janv 2014;16(1):46-55.
8. Okano K, Hirao T, Unno M, Fujii T, Yoshitomi H, Suzuki S, et al. Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br J Surg.* nov 2015;102(12):1551-60.
9. Povoski SP, Karpeh MS, Conlon KC, Blumgart LH, Brennan MF. Association of Preoperative Biliary Drainage With Postoperative Outcome Following Pancreaticoduodenectomy: *Ann Surg.* août 1999;230(2):131.
10. Su Z, Koga R, Saiura A, Natori T, Yamaguchi T, Yamamoto J. Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* mars 2010;17(2):174-9.
11. Sauvanet A, Boher J-M, Paye F, Bachellier P, Sa Cuhna A, Le Treut Y-P, 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.
12. Padillo FJ, Cruz A, Briceño J, Martin-Malo A, Pera-Madrado C, Sitges-Serra A. Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg.* nov 2005;92(11):1388-92.
13. Barbas AS, Speicher PJ, Clary BM. Hepatic and pancreatic resection in patients with end-stage renal disease: a propensity analysis. *HPB.* nov 2014;16(11):1016-22.
14. Preoperative Biliary Drainage for Cancer of the Head of the Pancreas. *N Engl J Med.* 2010;9.
15. Yoon KW, Heo JS, Choi DW, Choi SH. Factors affecting long-term survival after surgical resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Korean Surg Soc.* déc 2011;81(6):394-401.
16. Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, Etienne S, Brehant O, Arnaud J-P. Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *Am J Surg.* avr 2008;195(4):442-6.
17. 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.* avr 2019;26(4):1086-92.

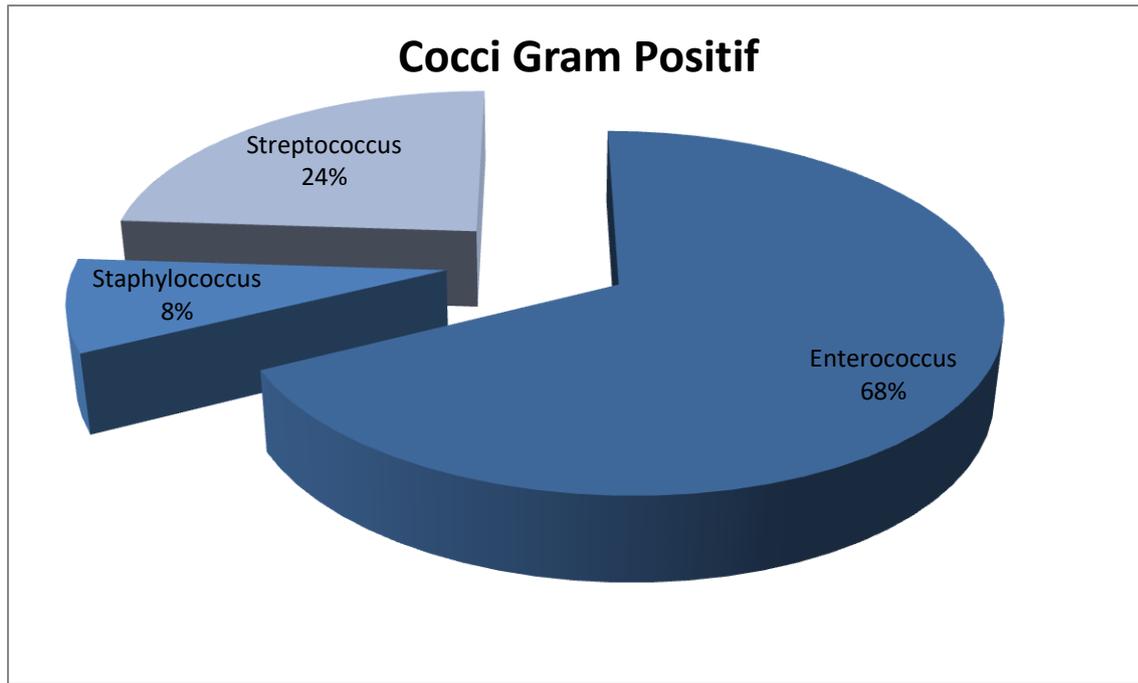
18. Cortes A, Sauvanet A, Bert F, Janny S, Sockeel P, Kianmanesh R, et al. Effect of Bile Contamination on Immediate Outcomes after Pancreaticoduodenectomy for Tumor. *J Am Coll Surg*. janv 2006;202(1):93-9.
19. Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, Vasiliou P, Theodoraki K, Lappas C, et al. Preoperative 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.
20. Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. mars 2005;92(3):356-61.
21. Augenstein VA, Reuter NP, Bower MR, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RCG. Bile cultures: A guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 1 juin 2010;102(5):478-81.
22. 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*. sept 2018;42(9):2951-62.
23. Altemeier WA. Control of wound infection. *J R Coll Surg Edinb*. juill 1966;11(4):271-82.
24. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (2018).
25. Buc E, Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie céphalique. *EMC - Tech Chir - Appar Dig*. janv 2011;6(4):1-24.
26. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. août 2004;240(2):205-13.
27. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. juill 2005;138(1):8-13.
28. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. nov 2007;142(5):761-8.
29. Limongelli P, Pai M, Bansi D, Thiallinagam A, Tait P, Jackson J, et al. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery*. sept 2007;142(3):313-8.
30. Isla AM, Griniatsos J, Riaz A, Karvounis E, Williamson RCN. Pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancies: the effect of bile colonization on the postoperative outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 18 janv 2007;392(1):67-73.
31. 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*. 17 oct 2007;31(11):2230-5.
32. Degrandi O, Buscaill E, Martello 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 [Internet]*. 11 juill 2019 [cité 31 juill 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.25622>
33. Ho V, Heslin MJ. Effect of Hospital Volume and Experience on In-Hospital Mortality for Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. avr 2003;237(4):509-14.
34. De Pastena M, Paiella S, Marchegiani G, Malleo G, Ciprani D, Gasparini C, et al. Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery*. oct 2017;162(4):792-801.
35. Okamura K, Tanaka K, Miura T, Nakanishi Y, Noji T, Nakamura T, et al. Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. juill 2017;24(7):382-93.

36. Fong et al. - 2016 - Discordance Between Perioperative Antibiotic Proph.pdf.
37. Sato A, Masui T, Nakano K, Sankoda N, Anazawa T, Takaori K, et al. Abdominal contamination with *Candida albicans* after pancreaticoduodenectomy is related to hemorrhage associated with pancreatic fistulas. *Pancreatol.* mai 2017;17(3):484-9.
38. Kato H, Iizawa Y, Nakamura K, Gyoten K, Hayasaki A, Fujii T, et al. The Critical Role of Biliary Candidiasis in Development of Surgical Site Infections after Pancreatoduodenectomy: Results of Prospective Study Using a Selective Culture Medium for *Candida* Species. *BioMed Res Int.* 18 nov 2018;2018:1-8.
39. Karsten TM, Allema JH, Reinders M, van Gulik TM, de Wit LT, Verbeek PC, et al. Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. *Eur J Surg Acta Chir.* nov 1996;162(11):881-8.
40. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotics in the community. *BMJ.* 5 sept 1998;317(7159):663-5.
41. Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19(1):63.
42. de Man P, Verhoeven B, Verbrugh H, Vos M, van den Anker J. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *The Lancet.* mars 2000;355(9208):973-8.
43. Sourrouille I, Gaujoux S, Lacave G, Bert F, Dokmak S, Belghiti J, et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB.* juin 2013;15(6):473-80.
44. 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.* août 2018;19(6):608-13.
45. Belmouhand M, Krohn PS, Svendsen LB, Henriksen A, Hansen CP, Achiam MP. The occurrence of *Enterococcus faecium* and *faecalis* is significantly associated With anastomotic leakage After pancreaticoduodenectomy. *Scand J Surg.* juin 2018;107(2):107-13.
46. Fromentin M, Ameto T, Gile B, Gauzit R, Baillard C, Mullaert J. Duodéno-pancreatectomie céphalique et modalités d'antibioprophylaxie une étude comparative. *Médecine Mal Infect.* juin 2019;49(4):S8-9.
47. 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.

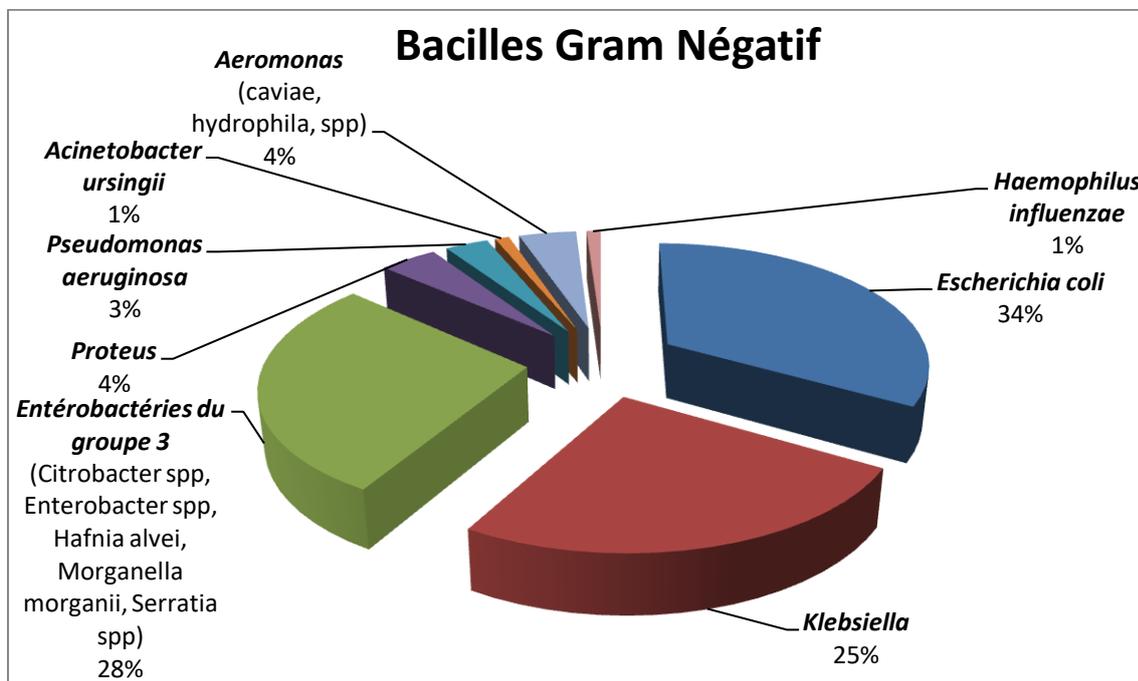
Figures, tableaux et annexes :

Tableau VI : Micro-organismes isolés dans les prélèvements biliaires

| Micro organismes isolés dans les prélèvements biliaires | n=69 (%) |
|---|-------------------|
| Cocci Gram Positif | |
| <i>Enterococcus</i> | 48 (69,6%) |
| Enterococcus faecalis | 29 (42,0%) |
| Enterococcus faecium | 11 (15,9%) |
| Autres (avium, durans, gallinarum, hirae, spp) | 8 (11,6%) |
| <i>Staphylococcus</i> | 6 (8,7%) |
| Staphylococcus aureus | 3 (4,3%) |
| Autres (epidermidis, haemolyticus, hominis) | 3 (4,3%) |
| <i>Streptococcus</i> | 17 (24,6%) |
| Streptococcus anginosus | 11 (15,9%) |
| Autres (constellatus, lutetiensis, oralis, salivarius, spp) | 5 (7,2%) |
| Granulicatella Adiacens | 1 (1,4%) |
| Bacilles Gram Négatif | |
| Entérobactéries | |
| Groupe 1 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 32 (46,4%) |
| Groupe 2 | |
| <i>Klebsiella</i> | 24 (34,8%) |
| Klebsiella pneumoniae | 19 (27,5%) |
| Klebsiella oxytoca | 4 (5,8%) |
| Klebsiella varicola | 1 (1,4%) |
| Groupe 3 | |
| <i>Enterobacter</i> | 11 (15,9%) |
| Enterobacter cloacae | 7 (10,1%) |
| Enterobacter aerogenes | 4 (5,8%) |
| <i>Hafnia alvei</i> | 5 (7,2%) |
| <i>Morganella Morganii</i> | 2 (2,9%) |
| <i>Serratia (marcescens, liquefaciens)</i> | 2 (2,9%) |
| <i>Citrobacter</i> | 7 (10,1%) |
| Citrobacter freundii | 4 (5,8%) |
| Citrobacter koseri | 3 (4,3%) |
| <i>Proteus</i> | 4 (5,8%) |
| Proteus vulgaris | 2 (2,9%) |
| Proteus mirabilis | 2 (2,9%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 (4,3%) |
| <i>Acinetobacter ursingii</i> | 1 (1,4%) |
| <i>Aeromonas (caviae, hydrophila, spp)</i> | 4 (5,8%) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1 (1,4%) |
| Flore aérobie plurimicrobienne | 1 (1,4%) |
| Candida | 5 (7,2%) |
| Culture polymicrobienne | 57 (82,6%) |



Graphique 1 : Répartition des germes appartenant aux cocci gram positif retrouvés dans les prélèvements biliaires positifs



Graphique 2 : Répartition des germes appartenant aux bacilles gram négatifs présents dans les prélèvements biliaires positifs

Annexe 1: Classification d'Altemeier. Classe de contamination des interventions chirurgicales[23]

| Type de chirurgie | Type d'intervention | Taux d'infection | |
|---|---|-------------------|-------------------|
| | | Sans antibiotique | Avec antibiotique |
| Classe 1 Chirurgie propre | Incisions primitivement fermées non drainées, sans inflammation ni faille dans la technique d'asepsie, en l'absence d'ouverture de l'oropharynx, du tube digestif, de l'appareil génito-urinaire ou des voies respiratoires | 1 à 5 % | < 1% |
| Classe 2 Chirurgie propre - contaminée | Ouverture de l'appareil génito-urinaire en l'absence d'uroculture positive ; ouverture des voies respiratoires, du tube digestif dans de bonnes conditions et sans contamination anormale ; ouverture de l'oropharynx ou des voies biliaires en l'absence de bile infectée ; ruptures minimales d'asepsie et drainages mécaniques | 5 à 15 % | < 7 % |
| Classe 3 Chirurgie contaminée | Plaies traumatiques récentes, ouverture du tractus biliaire ou génito-urinaire en présence de bile ou d'urines infectées, contamination importante par contenu digestif, inflammations aiguës sans pus | >15 % | < 15 % |
| Classe 4 Chirurgie sale | Plaies traumatiques souillées, tissus dévitalisés, pus -, contamination fécale, perforation viscérale | > 30 % | Diminué |

Annexe 2 : Classification des complications chirurgicales selon Clavien Dindo [26]

| Grade | Définition |
|----------|---|
| 1 | Pas de traitement / traitement médical non spécifique (électrolytes, antalgiques, antiémétiques, antipyrétiques, diurétiques) kinésithérapie, prise en charge des plaies au lit du malade |
| 2 | Traitement médical spécifique (antibiotiques, anticoagulants, transfusion, nutrition parentérale exclusive) |
| 3 | Traitement interventionnel (radiologique, endoscopique ou chirurgical) 3 A : sans anesthésie générale 3 B : avec anesthésie générale |
| 4 | Complication menaçant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en réanimation ou soins intensifs) 4 A : une seule défaillance d'organe 4 B : défaillance multi-viscérale |
| 5 | Décès |

AUTEUR : DELPIERRE

Clément

Date de soutenance : 9 octobre 2019

Titre de la thèse : Impact de la colonisation biliaire et de l'antibioprophylaxie sur les complications post opératoires de la duodéno pancréatectomie céphalique

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Anesthésie réanimation

DES + spécialité : Anesthésie réanimation

Mots-clés : Duodéno pancréatectomie ; bile ; complication postopératoire ; antibioprophylaxie.

Résumé :

Contexte : La DPC est une chirurgie grevée d'une morbidité importante, liée principalement aux fistules pancréatiques et complications infectieuses. La colonisation biliaire, favorisée par le drainage biliaire pré opératoire, majorerait ce risque. Il n'existe plus de recommandations d'antibioprophylaxie pour les patients porteurs de prothèse biliaire. L'objectif de notre étude est de mesurer l'impact d'une antibioprophylaxie inadaptée à la colonisation biliaire sur les suites opératoires des DPC et d'analyser l'écologie bactérienne de la colonisation biliaire et des complications infectieuses post opératoires.

Méthode : Etude observationnelle, comparative, rétrospective et monocentrique reprenant l'intégralité des DPC réalisées dans le service de Chirurgie Adulte Ouest du CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018. 158 patients opérés d'une DPC ont été analysés, 129 ont bénéficié d'un prélèvement biliaire per opératoire. La survenue de complications postopératoires était comparée dans les groupes « prélèvement biliaire positif » (B+) ou « stérile » (B-) puis dans les groupes « antibioprophylaxie adaptée » ou « inadaptée ». Une analyse multivariée recherchait les facteurs de risques de ces complications graves (Clavien Dindo ≥ 3).

Résultats : Les groupes B+ et B- étaient comparables pour toutes les données pré opératoire sauf le drainage biliaire ($p < 0,001$) et l'âge ($p = 0,039$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes B+ et B- et entre les groupes antibioprophylaxie adaptée et inadaptée concernant les complications majeures et infectieuses. L'incidence d'antibioprophylaxie inadaptée dans le groupe B+ était de 77%. Le drainage biliaire préopératoire était un facteur protecteur de la survenue de complications majeures (OR=0,241, IC_{95%}[0,063-0,919], $p = 0,037$) tandis que l'infection postopératoire à un germe présent dans le prélèvement biliaire per opératoire apparaissait comme un facteur de risque (OR=7,659, IC_{95%}[1,941-30,228], $p = 0,004$). Les entérocoques étaient les germes les plus fréquemment isolés dans la bile.

Conclusion : La colonisation biliaire et l'antibioprophylaxie inadaptée aux germes présents dans la bile lors de la DPC ne majoraient pas le risque de complications postopératoires. L'infection postopératoire à un germe présent dans la bile en peropératoire était un facteur de risque de complication majeure en analyse multivariée. Une modification du protocole d'antibioprophylaxie des DPC chez les patients à risque de colonisation biliaire devrait être évaluée dans une étude prospective en double aveugle.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric KIPNIS

Assesseurs : Pr Stéphanie TRUANT, Dr Rodrigue DESSEIN

Directeur de thèse : Dr Mehdi EL AMRANI