

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact de l'utilisation de l'association de clindamycine et
gentamicine lors de l'antibioprophylaxie en chirurgie
sénologique sur le risque d'infection de site opératoire**

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2022
à 16H00 au Pôle Recherche

Par Anna DERMARDIROSSIAN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Asseseurs :

Madame le Docteur Claudia REGIS

Monsieur le Docteur Jérémie FALCONE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Romain MOMAL

Avertissement

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

Sigles

BGN	Bacille Gram négatif
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DIEP	<i>Deep inferior epigastric perforator</i>
DS	Dérivation Standard
EOH	Équipe opérationnelle d'hygiène
ISO	Infection de site opératoire
MP	Mastectomie partielle
MT	Mastectomie totale
RMD	Reconstruction mammaire différée
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
SAMS	Staphylococcus aureus sensible à la méticilline
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
TRAM	<i>Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous</i>

Sommaire

Table des matières

Sigles	3
Sommaire	4
Introduction	5
Matériel et méthodes	9
I. Méthodologie	9
a) Critères d'inclusion	9
b) Critères de non-inclusion	9
c) Critères d'exclusion	9
d) Méthode de recueil	9
II. Critères de jugement	11
III. Analyse statistique	12
IV. Considérations éthiques	13
Résultats	14
I. Population étudiée	14
a) Flux de patient.....	14
b) Caractéristiques générales	16
II. Critère de jugement principal	17
III. Critères de jugements secondaires	18
Discussion	21
Conclusion	27
Liste des tables	28
Liste des figures	29
Références	30

Introduction

Le cancer du sein est le second cancer le plus fréquent au monde et le premier chez les femmes. En France, l'incidence est évaluée à 48 000 nouveaux cas par an (1).

Son traitement dépend de nombreux facteurs mais repose souvent sur une exérèse chirurgicale.

Le traitement chirurgical est très souvent associé à la technique du ganglion sentinelle, suivie d'un curage ganglionnaire axillaire si celui-ci est nécessaire.

Pour les cancers non métastatiques et non inflammatoires, un traitement chirurgical conservateur par mastectomie partielle est privilégié dans la mesure du possible. Le choix dépend de la tumeur et du patient.

L'oncoplastie peut être associée au geste chirurgical conservateur. Elle permet, quand le rapport entre le volume tumoral et le volume mammaire est élevé, de diminuer le nombre de mastectomies totales en conservant la forme anatomique du sein (2).

Lorsqu'une mastectomie totale est réalisée, elle peut être associée à une reconstruction.

Celle-ci peut être immédiate ou différée (recommandée si radiothérapie ou chimiothérapie post opératoire).

La reconstruction mammaire comprend deux techniques principales : la pose de prothèse mammaire et les techniques autologues par lambeaux tissulaires ou autogreffe de tissu adipeux (lipomodelage).

Les lambeaux peuvent être pédiculés (grand dorsal, TRAM) ou libres (DIEP) (3).

En dehors du traitement chirurgical, les traitements adjuvants peuvent comprendre la radiothérapie, la chimiothérapie ainsi que l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Une chimiothérapie néo-adjuvante peut aussi être proposée avant le traitement chirurgical (4).

La chirurgie sénologique est considérée comme une chirurgie propre selon la classification d'Altemeier. Cependant, l'incidence des infections de site opératoire (ISO) en chirurgie sénologique est estimée entre 3 et 15% (5).

Les ISO représentent un véritable enjeu de santé publique.

L'incidence globale des ISO est de 10 à 13% (6,7). Elles représentent la troisième cause d'infection nosocomiale au niveau mondial et sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité à court et long terme, ainsi que de la durée et du coût d'hospitalisation (8).

Les facteurs de risque d'ISO identifiés dans la littérature sont, entre autres, liés aux caractéristiques cliniques des patients (âge, IMC, tabac, diabète, score ASA) et à la nature de l'intervention chirurgicale (type de chirurgie, durée opératoire).

En chirurgie du sein, par exemple, la reconstruction immédiate par prothèse et la reconstruction par DIEP sont plus pourvoyeuses d'infections que la tumorectomie ou mastectomie totale seule (9).

L'utilisation appropriée d'une antibioprofylaxie permet de diminuer l'incidence des ISO de l'ordre de 50% (10).

Dans le cas de la chirurgie sénologique, la céfazoline est l'antibiotique de choix selon les recommandations de la SFAR.

Il s'agit d'une céphalosporine de première génération, du groupe des bêta-lactamines. Son spectre d'activité permet de couvrir les cocci Gram positif

(streptocoques, *Staphylococcus aureus* méticilline sensible), ainsi que les entérobactéries du groupe 1 (11).

L'antibioprophylaxie en chirurgie sénologique est largement recommandée pour la plupart des chirurgies à l'exclusion des mastectomies partielles sans oncoplastie.

En cas d'allergie à la pénicilline, les recommandations émises par la SFAR en 2017 préconisent l'utilisation d'une alternative par l'association de clindamycine et de gentamicine en chirurgie sénologique.

Dix pour cent de la population rapporte un antécédent d'allergie à la pénicilline. Parmi ces 10%, 90% des patients présentent un test cutané à la pénicilline négatif (12).

La prévalence d'allergie vraie à la pénicilline n'est estimée qu'à 1% (du fait d'une documentation variable et inadéquate de l'allergie, ou de la diminution des anticorps à la pénicilline au cours du temps) (7,13).

D'un point de vue structurel, les bêta-lactamines partagent toutes un noyau commun.

Les céphalosporines et les pénicillines font parties de cette même famille d'antibiotiques. Elles possèdent des similitudes structurelles supplémentaires notamment au niveau de leur chaîne latérale R1, responsables de réactions croisées allergiques (14).

Longtemps surestimée dans la littérature (à environ 10-15%), l'allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines est en réalité plus faible et évaluée à moins de 3% (13,15).

Malgré tout, les cliniciens restent réticents à l'utilisation de céphalosporines lors d'antécédents rapportés de réactions allergiques aux pénicillines, très souvent non documentées par des tests allergologiques.

Cependant, des études récentes ont montré que le risque d'infection serait plus élevé en post-opératoire chez les patients ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie de seconde intention.

En chirurgie orthopédique, ORL, maxillo-faciale, gynécologique, cardiaque, le risque de développer une ISO pouvait être augmenté jusqu'à 50% chez ces patients (16–19).

Les antibiotiques utilisés en cas d'allergie aux pénicillines comprennent entre autres la clindamycine, la gentamicine ou encore la vancomycine selon les interventions chirurgicales (20).

Ces antibiotiques ne sont pas toujours adaptés dans l'antibioprophylaxie pré-opératoire compte tenu de leurs propriétés, de leurs spectres d'action ainsi que de leurs effets indésirables.

Ce travail évalue l'impact de l'utilisation d'une antibioprophylaxie de seconde intention par clindamycine/gentamicine sur la survenue des ISO en chirurgie sénologique.

Matériel et méthodes

I. Méthodologie

L'étude était rétrospective et monocentrique. Elle portait sur une période de cinq ans entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019 au Centre Oscar Lambret, centre de lutte contre le cancer des Hauts de France.

a) Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient être majeurs et bénéficier d'une chirurgie sénologique associée à une antibioprofylaxie pré-opératoire selon les recommandations émises par la SFAR.

b) Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient : la chirurgie par lipomodelage, le déficit immunitaire inné et les patients aux antécédents de transplantation d'organes.

c) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'antibioprofylaxie par l'association clindamycine et gentamicine ou par céfazoline, l'utilisation d'une autre antibioprofylaxie hors recommandations et l'opposition à l'utilisation des données à des fins de recherche.

d) Méthode de recueil

Toutes les données ont été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers médicaux des patients grâce à deux logiciels utilisés au Centre Oscar Lambret :

DxCare (logiciel polyvalent : consultation anesthésie, prescriptions médicales, ...) et Exacto (logiciel de surveillance anesthésique).

Pour chaque patient, les données recueillies étaient :

- démographiques : l'âge, l'IMC, le sexe
- cliniques : le score ASA, le diabète, le tabac, si le cancer était actif. Concernant l'allergie à la pénicilline, elle était documentée dans la consultation anesthésique. Elle comprenait les allergies rapportées par le patient ou le médecin traitant, la réaction associée n'était pas spécifiée.

Le cancer était considéré comme actif lorsque les patients bénéficiaient d'une chirurgie curative.

- chirurgicales : la nature de l'intervention, l'infection du site opératoire, la durée de l'intervention et du séjour.
- microbiologiques : les résultats de la culture des prélèvements.

Les principaux germes étudiés étaient le SAMS, le SARM, les staphylocoques coagulase négative, le Pseudomonas Aeruginosa, les bacilles Gram négatif.

Les germes plus anecdotiques tel que Cutibacterium Avidum, Enterococcus Faecalis, Cutibacterium Acnes et la flore polymicrobienne étaient rassemblés dans un groupe unique.

Les différents groupes d'interventions étaient les suivants :

- Mastectomie totale associée ou non à une reconstruction immédiate (RMI) par prothèse, lambeau de grand dorsal ou de type DIEP
- Mastectomie partielle avec oncoplastie
- Reconstruction différée (RMD) par prothèse, lambeau de grand dorsal ou lambeau DIEP

- Mammoplastie comprenant : la mammoplastie de réduction et d'augmentation ainsi que la mastopexie
- « Autres », comprenant : la reconstruction aréolaire, le changement et ablation de prothèse.

L'ISO était définie par la survenue d'une infection dans les 30 jours suivant la chirurgie ou dans l'année si pose de prothèses mammaires. Les ISO étaient identifiées et répertoriées par la cellule d'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH) du Centre Oscar Lambret.

II. Critères de jugement

Ce travail avait pour objectif principal d'étudier l'association entre l'administration d'une antibioprofylaxie de seconde intention par clindamycine et gentamicine et la survenue d'ISO en chirurgie sénologique nécessitant une antibioprofylaxie en comparaison avec l'administration de céfazoline.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- analyser l'administration de la clindamycine et gentamicine en cas d'allergie rapportée à la pénicilline en consultation pré anesthésique.
- identifier les facteurs de risque d'ISO de la cohorte.
- décrire les types de germes principaux retrouvés lors des ISO et déterminer s'il existe une différence entre l'antibioprofylaxie par clindamycine/gentamicine et céfazoline.

III. Analyse statistique

Dans l'analyse principale, ne sera sélectionnée et intégrée que la première intervention attribuable à chaque patient.

Nous réalisons également une analyse de sensibilité afin de maximiser le nombre d'ISO observées, pour laquelle seront sélectionnés tous les patients avec une seule intervention, puis pour ceux ayant eu plusieurs chirurgies, l'intervention ayant conduit à une ISO, ou lorsqu'il n'y en avait pas leur intervention la plus ancienne. (Figure 2)

Des tests comparatifs entre les deux groupes d'antibioprophylaxies seront réalisés afin de déterminer s'il existe des différences significatives entre les groupes :

- un test du Khi² ou Fisher exact pour les variables qualitatives
- un test de Student pour les variables quantitatives avec une distribution normale ou un test de Kruskal-Wallis si la normalité n'est pas vérifiée.

Le respect des indications d'antibioprophylaxie sera vérifié en croisant les variables « antécédent d'allergie à la pénicilline » et « type d'antibioprophylaxie reçu ». Les effectifs et pourcentages de ce tableau de contingence seront rapportés et un test du Khi² sera réalisé afin de déterminer s'il existe des différences significatives entre les deux groupes.

Une régression logistique sera effectuée afin d'identifier les variables liées aux infections du site opératoire.

Les variables retrouvées dans la littérature et pressenties comme étant de potentiels facteurs de risque sont : le type d'antibioprophylaxie, l'allergie à la pénicilline, le type et la durée d'intervention, l'âge, le diabète, l'IMC (obésité), le tabac, le score ASA et le cancer actif.

La régression logistique sera effectuée en plusieurs temps : tout d'abord, une régression logistique univariée sur toutes les variables afin d'identifier les variables significativement liées à l'infection du site opératoire au seuil de $p < 0,20$. Variables qui seront par la suite incluses dans une analyse multivariée avec une procédure pas à pas descendante au cours de laquelle nous retirerons toutes les variables non significatives au seuil $p < 0,05$.

Le niveau de significativité est fixé à $p < 0,05$. Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique est Stata v17.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LP).

IV. Considérations éthiques

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patientes de l'hôpital sans interaction directe avec les patientes. Par conséquent, l'approbation éthique n'était pas requise. Conformément à la réglementation, il a été vérifié que les patientes incluses ne s'opposaient pas à l'utilisation de leurs données cliniques à des fins de recherche.

L'étude est conforme à la "méthodologie de référence " MR004 adoptée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Résultats

I. Population étudiée

a) Flux de patient

Entre janvier 2015 et décembre 2019, 3331 interventions intéressant 2553 patients ont été inclus.

Initialement, étaient éligibles toutes interventions sénologiques du Centre Oscar Lambret hors lipomodelage.

Trois milles trois cents une interventions ont été exclues pour absence d'antibioprophylaxie ainsi que 63 interventions pour administration d'antibiotiques autre que céfazoline ou que l'association clindamycine et gentamicine.

Parmi toutes les données recueillies, 1006 données étaient manquantes dont 68% concernait la durée de séjour.

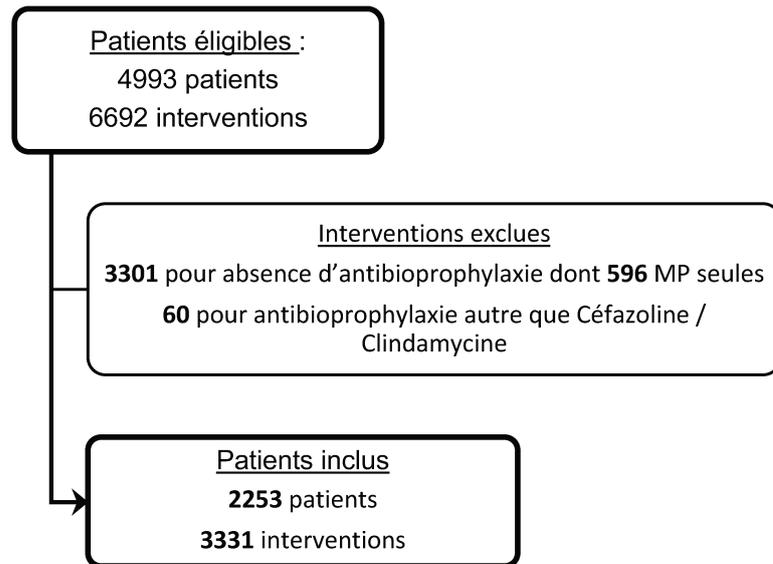


Figure 1. Diagramme de flux

Pour rappel, les interventions seront analysées selon deux méthodes : une analyse principale et une analyse de sensibilité, décrite dans la figure 2.

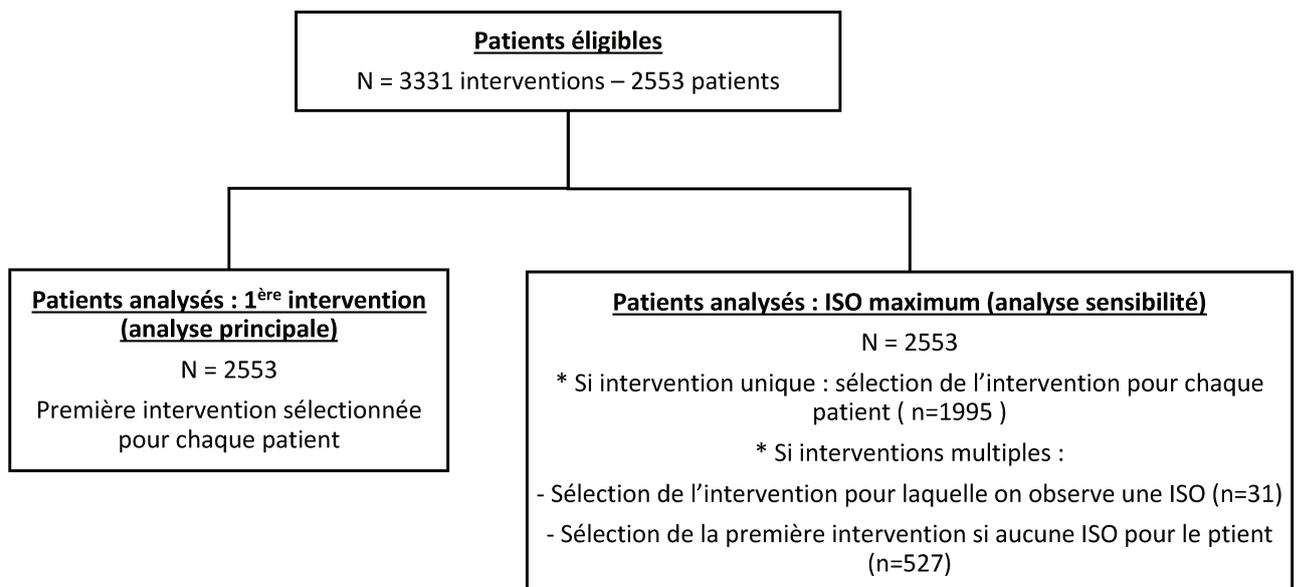


Figure 2. Modalité de sélection de l'intervention analysée pour chaque patient.

b) Caractéristiques générales

Les caractéristiques générales des 2553 patients sont présentés dans le tableau 1.

Tous les patients inclus étaient des femmes. L'âge moyen était de 56 ± 13 ans.

La cohorte présentait un score ASA de 1 ou 2 chez 2219 patientes, soit 87% de la population étudiée.

Deux cent trente-six patientes rapportaient une allergie à la pénicilline (9,2%).

La mastectomie totale seule était l'intervention la plus fréquente dans la population étudiée (26,6%).

Les patientes ont subi entre 1 et 7 interventions ; une seule intervention était réalisée chez 1995 patientes (78%).

Une antibioprophylaxie pré-opératoire par céfazoline était administrée lors de la première intervention chez 2331 patientes (91,3%).

Tableau 1. Caractéristiques générales

Caractéristiques *	Céfazoline (n=2331)	Clindamycine/gentamicine (n=222)	Total (n=2553)	p
Age (DS)	55,8 (13)	57,6 (12,1)	56 (12,93)	0,05
IMC (DS)	26.3 (5.56)	26.8 (6.46)	26.4 (5.64)	0,22
Tabac	621 (27,7)	60 (28,4)	681 (27,8)	0,83
Diabète	127 (5,4)	21 (9,5)	148 (5,8)	0,01
ASA				0,02
1 ou 2	2037 (87,5)	182 (82)	2219 (87)	
3 ou 4	292 (12,5)	40 (18)	332 (13)	
Allergie pénicilline	190 (8,1)	217 (91,9)	236 (9,2)	<0,001
Cancer du sein actif	1730 (74,2)	168 (75,7)	1898 (74,2)	0,63
Type d'interventions				0,06
MP + oncoplastie	369 (15,8)	22 (9,9)	391 (15,3)	
MT	611 (26,2)	68 (30,6)	679 (26,6)	
MT + curage	428 (18,4)	43 (19,4)	471 (18,4)	
MT + RMI	322 (13,8)	35 (15,8)	357 (14,0)	
RMD	147 (6,3)	6 (2,7)	153 (6,0)	
Reconstruction (RMI+RMD)				
par lambeau	176 (37,5)	17 (41,5)	193 (37,8)	
par prothèse	293 (62,5)	24 (58,5)	317 (62,2)	
Mammoplastie	128 (5,5)	12 (5,4)	140 (5,5)	
Autre	326 (14)	36 (15,8)	362 (14)	
Durée intervention, h, moyenne (DS)	2,15 (1.30)	2,50 (1,12)	2.50 (1,29)	0,98
DMS, j, moyenne (DS)	3,28 (2,46)	3,46 (2,61)	3,30 (2,47)	0,35

Abréviations : MP = mastectomie partielle, MT = mastectomie totale, RMI = reconstruction mammaire immédiate, RMD = reconstruction mammaire différée

* nombre (%) sauf précision

II. Critère de jugement principal

Au total, 84 ISO ont été répertoriées.

En considérant la première intervention pour chaque patiente étudiée, 71 ISO ont été retenues dans l'analyse principale.

Les patientes recevant une antibioprophylaxie par l'association clindamycine et gentamicine étaient plus âgées (55,8 vs 57,6 p = 0,05), présentaient un score ASA plus élevé (12,5% vs 18% p = 0,02) et présentaient plus de diabète (5,4% vs 9,6% p = 0,015).

Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe céfazoline et le groupe clindamycine/gentamicine sur l'incidence des ISO (2,7% vs 3,2% p = 0,724) (tableau 2).

L'analyse de sensibilité ne retrouvait pas non plus de différence significative (3,3% vs 3,6% p = 0,784).

Tableau 2. Comparaison des ISO en fonction de l'antibioprophylaxie

	Céfazoline	Clindamycine/gentamicine	Total	p
ISO	64 (2,7)	7 (3,2)	71 (2,8)	0,72
Analyse sensibilité				
ISO	76 (3,3)	8 (3,6)	84 (3,3)	0,78

nombre (%)

III. Critères de jugements secondaires

Parmi les patientes allergiques à la pénicilline, si une très large majorité (91,9%) a bien reçu l'association clindamycine/gentamicine, 8,1% des patientes ont reçu de la céfazoline.

Concernant l'analyse de l'association entre ISO et caractéristiques générales :

- en l'analyse univariée, sont significativement associés aux ISO :
 - l'IMC > 25 (OR = 1,9 [1,04-3,47]) et l'IMC > 30 (OR=2,47 [1,46 ; 4,23])

- le type d'intervention RMI et RMD (respectivement OR=2,61 [1,04 ; 3,48] ; OR=3,79 [1,42 ; 10,15]). Il n'y avait pas de différence significative que la reconstruction se fasse par lambeau ou prothèse.
- la durée d'intervention > 2h
- en analyse multivariée, sont significativement associés aux ISO (tableau 3) :
 - l'IMC > 25 (OR=1,865 [1,07-3,26]) et > 30 (OR=2,84 [1,57-5,15])
 - le type d'intervention par RMI (OR=2,91 [1,67-5,07]) ou RMD (OR=4,05 [1,5-10,9]).

Tableau 3. Association entre ISO et caractéristiques générales en analyse multivariée.

	OR	IC 95%	p
IMC			0,002
18,5 - 24,9	1		
25-29,9	1,91	1,04-3,51	
> 30	2,84	1,57-5,15	
Type d'interventions			0,002
MP + oncoplastie	1		
MT	1,32	0,53-3,27	
MT + curage	2,08	0,85-5,09	
MT + RMI	4,27	1,77-10,3	
RMD	4,05	1,5-10,9	
Mammoplastie	2,04	0,56-4,78	
Autre	1,53	0,56-4,78	

Abréviations : MP = mastectomie partielle, MT = mastectomie totale, RMI = reconstruction mammaire immédiate, RMD = reconstruction mammaire différée

Concernant l'analyse microbiologique, sur un total de 84 ISO, la bactériologie n'était pas connue pour trois d'entre elles.

Le principal germe retrouvé en culture était le SAMS (51,2%).

Il n'existait pas de différence significative sur la population bactérienne entre le groupe céfazoline et le groupe clindamycine/gentamicine.

Tableau 4. Principaux micro-organismes retrouvés.

	Céfazoline (n=76)	Clindamycine/gentamicine (n=8)	Total (n=84)	p
SAMS	40 (52,6)	3 (37,5)	43 (51,2)	0,48
SARM	5 (6,6)	0	5 (6,6)	1
SCN	4 (5,3)	1 (12,5)	5 (6)	0,4
BGN	6 (10,2)	1 (25)	7 (11,1)	0,38
P aeruginosa	4 (5,3)	1 (12,5)	5 (6)	0,4
Autre	14 (18,4)	2 (25)	16 (19)	0,64

Abréviation : SAMS = Staphylococcus Aureus sensible à la métiline, SARM Staphylococcus Aureus résistant à la métiline, SCN=Staphylocoque à coagulase négative, BGN = Bacille gram négatif, P aeruginosa = Pseudomonas aeruginosa.

Discussion

Dans cette étude rétrospective comportant 3331 interventions pour 2253 patientes, il n'était pas retrouvé d'augmentation du risque d'ISO en cas d'administration de l'association clindamycine et gentamicine chez les patientes bénéficiant d'une chirurgie sénologique avec indication d'antibioprophylaxie par rapport aux patientes recevant de la céfazoline.

Les études portant sur la majoration du risque d'ISO en chirurgie lors de l'utilisation d'une alternative à l'antibioprophylaxie de premier choix en cas d'allergie à la pénicilline sont récentes. Aucune étude n'avait encore analysé ce risque en chirurgie sénologique.

Ce travail est réalisé sur une période de cinq ans avec une cohorte importante.

Globalement, les caractéristiques générales ainsi que le taux d'ISO et d'allergie à la pénicilline de la population étudiée étaient comparables aux données de la littérature.

Malgré tout, ce travail était rétrospectif et unicentrique. Les autres limites étaient constituées en premier lieu, par un biais de sélection secondaire à l'exclusion des lipomodelages. Jusqu'à récemment, les patientes bénéficiant d'un lipomodelage ne recevaient pas systématiquement d'antibioprophylaxie au Centre Oscar Lambret. Compte tenu de cette attitude qui n'était pas unanime lors de la période étudiée, il avait été décidé l'exclusion de ces patients.

La seconde limite était en rapport avec le faible nombre d'ISO dans ce travail. Au total, 84 ISO ont été répertoriées sur une durée de cinq ans par l'EOH du centre soit

3,3% de la population étudiée. Cependant, cette prévalence était comparable aux données de la littérature.

Enfin, il existait un biais de confusion représenté par l'absence de recueil de plusieurs paramètres dont le délai approprié entre l'administration de l'antibioprophylaxie et l'incision, les comorbidités cardio-vasculaires des patientes ainsi que le dépistage nasal du staphylocoque doré et son éventuelle décontamination pré-opératoire. Enfin, l'existence d'une chimiothérapie néo-adjuvante n'avait pas non plus été colligée.

Les études rapportent globalement des résultats en faveur d'une augmentation du risque d'ISO lors de l'utilisation d'une antibioprophylaxie de seconde intention.

Blumenthal et al mettaient en évidence une augmentation du risque d'ISO évalué à 50% chez les patients étiquetés allergiques. Ces patients recevaient en grande majorité une antibioprophylaxie de seconde intention (clindamycine, vancomycine, fluoroquinolones). Cette étude rétrospective comportait une cohorte importante et incluait des patients bénéficiant de multiples chirurgies : pontage coronarien, chirurgie colique, arthroplastie de hanche et de genou ainsi que des hystérectomies (19).

D'autres études retrouvaient des résultats similaires. Pool et al rapportaient une multiplication du risque d'ISO par quatre lors de l'utilisation d'une antibioprophylaxie de seconde intention en chirurgie ORL lourde comprenant une reconstruction par lambeau libre (17). En chirurgie maxillo-faciale, Roistacher et al retrouvaient une association significative entre survenue d'ISO et patients allergiques chez qui étaient administrés en grande majorité une antibiobioprophylaxie de seconde intention (15).

En revanche, Stone et al, ne montraient pas d'association significative entre antécédents d'allergie et survenue d'ISO chez des patients bénéficiant d'arthroplasties de hanche ou de genou (21).

A ce jour, très peu d'études ont porté sur l'association entre ISO et l'utilisation d'une antibioprofylaxie de seconde intention comportant la clindamycine associée à la gentamicine comme recommandée en France dans de nombreuses chirurgies.

Les études précédemment citées sont toutes des études rétrospectives et ont été menées exclusivement aux États Unis.

Les recommandations américaines en matière d'antibioprofylaxie pré-opératoire de seconde intention préconisent l'utilisation de la clindamycine seule dans de nombreuses chirurgies (22). Pour ces mêmes interventions, en France l'utilisation de clindamycine associée à la gentamicine est majoritaire (20).

La clindamycine, en association avec la gentamicine, est l'antibioprofylaxie recommandée en chirurgie sénologique chez les patients allergiques aux pénicillines. La clindamycine fait partie de la famille des lincosamides et son spectre d'action comprend les staphylocoques, les streptocoques et quelques anaérobies. Les bacilles Gram négatif et les entérocoques ont une résistance naturelle à la clindamycine (11).

Dans les études américaines précédemment citées, la clindamycine était utilisée seule comme antibioprofylaxie pré-opératoire de seconde intention. Elle n'était jamais associée à un aminoglycoside contrairement aux recommandations françaises où celle-ci reste largement prescrite en association. L'utilisation de la clindamycine et de la gentamicine pourrait permettre une meilleure couverture bactérienne que la clindamycine seule.

D'un point de vue infectieux, il ne semblerait pas nécessaire de favoriser à tout prix l'utilisation de la céfazoline en cas d'allergie à pénicilline en chirurgie sénologique.

Les patientes étiquetées allergiques à la pénicilline recevaient significativement moins de céfazoline en première intention.

Cependant, 190 patientes (8.1%) ont reçu de la céfazoline malgré leurs antécédents d'allergie à la pénicilline rapportés lors de la consultation pré-anesthésique.

La nature de la réaction allergique ainsi que la date de début n'ont pas été explorées dans ce travail.

Les symptômes décrits lors de la réaction allergique permettent d'estimer le risque à la réintroduction de l'antibiotique lorsqu'il s'agit d'une intolérance.

Les signes cliniques tels que le prurit isolé ou les troubles gastro-intestinaux ne contre-indiquent pas la prescription de pénicillines ou apparentés. De plus, on estime à 80% la disparition de la sensibilité IgE-médiée lorsque l'évènement est survenu il y a plus de 10 ans (23).

Chez les patients dont l'allergie à la pénicilline n'a pas été prouvée par des tests cutanés, les céphalosporines sont contre indiquées s'il s'agit d'une allergie de type 1 IgE-médiée avec forme grave (réaction dans les 30-60 minutes après injection, forme grave à type d'œdème de Quincke, DRESS syndrome, Steven Johnson) (22).

Les allergies croisées avec la pénicilline sont faibles et plus encore concernant la céfazoline par rapport aux autres céphalosporines de première et deuxième génération. Elles sont inférieures à 1% et sont dues à de légères différences structurales dans la chaîne R1 de la céfazoline (24).

Selon le type d'allergie et la date de survenue décrits par le patient lors de la consultation pré-anesthésique, la céfazoline pouvait être administrée en antibioprophylaxie au bloc opératoire.

Cette étude rapportait aussi qu'un âge et un score ASA plus élevés ainsi que la présence d'un diabète étaient significativement associés à l'utilisation de la clindamycine et de la gentamicine. Cette différence pourrait être expliquée par une population plus exposée à la prescription d'antibiotiques au cours de leur vie avec une probabilité plus élevée de rapporter des événements indésirables liés à l'utilisation d'une antibiothérapie.

Dans ce travail, l'obésité était associée à la survenue d'ISO. C'est un facteur déjà largement décrit pour l'ensemble des chirurgies (25).

Le type d'intervention pourrait être également un facteur de risque ; la RMI et la RMD sont significativement liées à une augmentation de la survenue d'ISO, indifféremment de l'utilisation d'un lambeau ou d'une prothèse.

Dans la littérature, la RMI est deux fois plus à risque d'ISO qu'une mastectomie totale simple (26,27). Plus globalement, l'utilisation de prothèse ou lambeau en chirurgie carcinologique est décrit comme un facteur de risque (28).

Les autres facteurs potentiels présentés n'étaient pas associés à une augmentation du risque d'ISO.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu de la représentativité restreinte de la population à la chirurgie du sein avec indication d'antibioprophylaxie.

Dans la littérature, les micro-organismes principaux impliqués dans la survenue des ISO en chirurgie du sein sont le SAMS, les staphylocoques coagulase négative, le *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries.

Concernant les populations bactériennes responsables des ISO, ce travail retrouvait une population comparable aux données de la littérature. Malgré le faible nombre d'ISO, notamment dans le groupe clindamycine/gentamicine, il n'existait pas de différence d'ISO à SAMS entre les patientes ayant bénéficié de céfazoline et celles ayant reçu son alternative.

Conclusion

L'utilisation de l'association clindamycine et gentamicine en antibioprophylaxie de seconde intention en chirurgie sénologique, n'est pas associée à une augmentation du risque d'ISO.

D'autres investigations prospectives restent nécessaires afin de confirmer ce résultat et d'étudier les éventuels effets secondaires associés à l'administration d'une antibioprophylaxie de seconde intention.

Il serait intéressant de poursuivre les investigations avec une étude prospective, en augmentant le nombre de patients.

Liste des tables

Tableau 1. Caractéristiques générales	17
Tableau 2. Comparaison des ISO en fonction de l'antibioprophylaxie	18
Tableau 3. Association entre ISO et caractéristiques générales en analyse multivariée.....	19
Tableau 4. Principaux micro-organismes retrouvés.....	20

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de flux.....	15
Figure 2. Modalité de sélection de l'intervention analysée pour chaque patient.....	15

Références

1. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. La Presse Médicale. oct 2019;48(10):1076-84.
2. Malka I, Villet R, Fitoussi A, Salmon RJ. Oncoplastie dans le traitement conservateur du cancer du sein. Première partie : généralités et techniques pour les quadrants externes. Journal de Chirurgie Viscérale. août 2010;147(4):292-6.
3. HAS. Rapport d'évaluation technologique : techniques autologues de reconstruction mammaire alternatives aux implants mammaires [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/rapport__reconstruction_mammaire.pdf
4. HAS. Guide - Affection longue durée : Cancer du sein [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_ksein_vd.pdf
5. Gallagher M, Jones DJ, Bell-Syer SV. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. Cochrane Wounds Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 26 sept 2019 [cité 6 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005360.pub5>
6. Gillespie BM, Harbeck E, Rattray M, Liang R, Walker R, Latimer S, et al. Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients. International Journal of Surgery. nov 2021;95:106136.
7. Vorobeichik L, Weber EA, Tarshis J. Misconceptions Surrounding Penicillin Allergy: Implications for Anesthesiologists. Anesthesia & Analgesia. sept 2018;127(3):642-9.
8. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, et al. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. Int Wound Journal. déc 2004;1(4):247-73.
9. Palubicka A, Jaworski R, Wekwejt M, Swieczko-Zurek B, Pikula M, Jaskiewicz J, et al. Surgical Site Infection after Breast Surgery: A Retrospective Analysis of 5-Year Postoperative Data from a Single Center in Poland. Medicina. 21 août 2019;55(9):512.
10. Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated Recommendations for Control of Surgical Site Infections. Annals of Surgery. juin 2011;253(6):1082-93.
11. CMIT. E. PILLY 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. Alinéa Plus. 2015.
12. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin Allergy. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 12 déc 2019;381(24):2338-51.

13. Grant JM, Song WHC, Shajari S, Mak R, Meikle AT, Partovi N, et al. Safety of administering cefazolin versus other antibiotics in penicillin-allergic patients for surgical prophylaxis at a major Canadian teaching hospital. *Surgery*. sept 2021;170(3):783-9.
14. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β -Lactam Allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. janv 2018;6(1):72-81.e1.
15. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. mars 2007;57(3):S13-8.
16. Yian EH, Chan PH, Burfeind W, Navarro RA, Singh A, Dillon MT. Perioperative Clindamycin Use in Penicillin Allergic Patients Is Associated With a Higher Risk of Infection After Shoulder Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 15 mars 2020;28(6):e270-6.
17. Pool C, Kass J, Spivack J, Nahumi N, Khan M, Babus L, et al. Increased Surgical Site Infection Rates following Clindamycin Use in Head and Neck Free Tissue Transfer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. févr 2016;154(2):272-8.
18. Roistacher DM, Heller JA, Ferraro NF, August M. Is Penicillin Allergy a Risk Factor for Surgical Site Infection After Oral and Maxillofacial Surgery? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. août 2021;S027823912100937X.
19. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clinical Infectious Diseases*. 18 janv 2018;66(3):329-36.
20. SFAR. Antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/07/Antibio prophylaxie-RFE-mise-a-jour-2018.pdf>
21. Stone AH, Kelmer G, MacDonald JH, Clance MR, King PJ. The Impact of Patient-Reported Penicillin Allergy on Risk for Surgical Site Infection in Total Joint Arthroplasty: *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. nov 2019;27(22):854-60.
22. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 févr 2013;70(3):195-283.
23. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 15 janv 2019;321(2):188.
24. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *The Journal of Emergency Medicine*. mai 2012;42(5):612-20.
25. Cheadle WG. Risk Factors for Surgical Site Infection. *Surgical Infections*. janv 2006;7(s1):s7-11.

26. Olsen MA, Nickel KB, Fox IK. Surveillance and Prevention of Surgical Site Infections in Breast Oncologic Surgery with Immediate Reconstruction. *Curr Treat Options Infect Dis.* juin 2017;9(2):155-72.
27. Olsen MA, Nickel KB, Fox IK, Margenthaler JA, Ball KE, Mines D, et al. Incidence of Surgical Site Infection Following Mastectomy With and Without Immediate Reconstruction Using Private Insurer Claims Data. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2015;36(8):907-14.
28. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, et al. Risk Factors for Surgical Site Infection after Major Breast Operation. *Journal of the American College of Surgeons.* sept 2008;207(3):326-35.

AUTEUR : Nom : DERMARDIROSSIAN **Prénom :** Anna

Date de Soutenance : 07/10/2022

Titre de la Thèse : Impact de l'utilisation de l'association clindamycine et gentamicine lors de l'antibioprophylaxie en chirurgie sénologique sur le risque d'infection de site opératoire.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Anesthésie Réanimation

DES + FST ou option : Anesthésie Réanimation

Mots-clés : infections de site opératoire, chirurgie sénologique, allergie aux pénicillines, clindamycine gentamicine.

Résumé :

Contexte : Le cancer du sein est le 2^e cancer le plus fréquent au monde. Son traitement repose souvent sur une exérèse chirurgicale. L'antibioprophylaxie de choix au bloc opératoire est la céfazoline, cependant 10% de la population générale est étiquetée allergique aux pénicillines. Dans la littérature, l'antibioprophylaxie de seconde intention peut être associée à une augmentation des infections de site opératoire dans certaines chirurgies.

Objectif : Étudier l'impact de l'utilisation d'une antibioprophylaxie de seconde intention par l'association clindamycine et gentamicine sur la survenue des ISO en chirurgie sénologique.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez 2553 patientes ayant subi une chirurgie sénologique nécessitant une antibioprophylaxie per opératoire. Le critère de jugement principal était la survenue d'infection de site opératoire. Les critères de jugement secondaires étaient les facteurs de risques d'ISO et les micro-organismes identifiés.

Résultats : 2553 patientes et 3331 interventions. Parmi les patientes ayant reçu l'association clindamycine et gentamicine (n=222), 7 (3,2%) ont présenté une ISO contre 64 (2,7%) chez les patientes ayant reçu de la céfazoline (n=2331). Cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0,72).

Concernant les critères de jugements secondaires, l'IMC > 25 et > 30 (p=0,02) ainsi que la chirurgie par RMI et RMD sont significativement associés à l'augmentation d'ISO (p=0,02). Il n'y avait pas de différence sur la population micro bactérienne des ISO entre les deux antibioprophylaxies, le micro-organisme le plus représenté était le SAMS.

Conclusion : Dans cette étude, l'association clindamycine et gentamicine en antibioprophylaxie de seconde intention en chirurgie sénologique, n'était pas associée à une augmentation de l'incidence des ISO par rapport à l'utilisation de la céfazoline.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Asseseurs : Madame le Docteur Claudia REGIS
Monsieur le Docteur Jérémy FALCONE

Directeur : Monsieur le Docteur Romain MOMAL