

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-229

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**ANESTHESIE REANIMATION**

par

Alexandre BOURDIOL

Né le 02/11/1988 à Béziers

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2019

---

Développement d'un score prédictif d'infections post-opératoires en chirurgie  
carcinologique digestive et thoracique

---

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

## **Table des matières**

Remerciements .....	3
Liste des abréviations .....	5
Introduction .....	6
Méthodes .....	11
Résultats .....	14
Discussion .....	22
Bibliographie.....	31
Annexes .....	39

## **Remerciements**

### **Au Président du jury,**

Monsieur le Professeur Karim Asehnoune pour la qualité de la formation que vous m'avez prodiguée à la fois au sein de votre unité de Réanimation Chirurgicale et de votre laboratoire et pour l'honneur que vous me faites de m'accueillir dans votre équipe.

### **A mon directeur de thèse,**

Monsieur le Professeur Antoine Roquilly, pour ta passion, ton enseignement constant y compris aux heures les plus noires de la nuit, et bien sûr pour la relecture de cette thèse.

### **Aux membres du jury,**

Monsieur le Professeur Bertrand Rozec, pour m'avoir accueilli à de nombreuses reprises à l'hôpital Laënnec et formé à l'Anesthésie-Réanimation de Chirurgie Cardiaque et Thoracique.

Monsieur le Docteur Regenet, pour avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse en qualité d'expert en chirurgie digestive.

### **A mes enseignants,**

Médecins de l'équipe d'Anesthésie de La Roche Sur Yon, Médecins Anesthésistes Réanimateurs du CHU de Nantes pour m'avoir transmis vos connaissances et votre passion pour notre belle spécialité.

### **A mes proches,**

A mes parents, Sophie et Henri, mes premiers et mes meilleurs exemples, sans qui littéralement rien n'aurait été possible.

A mon frère, Emmanuel, sans qui ma vie n'aurait pas été la même.

A mes grands-parents, Marcel, Ginette, pour tout ce que vous m'avez appris sur la vie, la famille et le bonheur.

A l'ensemble de ma famille, les Costes, les Bissonier, les Peyrus, les Bourdiol et les Ducasse, les présents et les absents à qui l'on pense toujours, pour la joie immense avec laquelle je vous retrouve.

A mes futurs témoins, pas choisis par hasard, Marwan, Thomas, Paul et François pour vous être relayés à mes côtés sans interruption depuis plus de 12 ans, sur les bancs de la faculté, des troquets, des capitales européennes et d'ailleurs, dans les couloirs de blocs et de réanimation, sur les terrains de sport...

A celles qui sont aussi leurs femmes, compagnes et fille, Sabine, Sophie, Cécile, Marguerite et Adèle, pour n'être pas moins importantes.

A la « famille », Jonas, David, Sylvain, PM et Yann pour tous les bons moments passés ensemble et quelques mémorables parties de pêche.

Aux amis de Brest, Anthony et Marie, Maxime, Anthony Cosquer, Alex, Flobi, Margot et j'en passe, grâce auxquels je peux dire sans mentir que Brest est la plus belle ville de France après Paris.

Aux collègues et néanmoins amis de l'anesthésie nantaise, jeunes ; Dimitri (mi-Brestoï, mi-Nantais, mi-Réunionnais), Maxime, Rémi, Cécile, Louise, Gabrielle, Laurène, Benjamin, Paul, Amélie et moins jeunes, Karim, PJ, Raphaël, Nelly, et, oui toi aussi, Julien.

Aux membres restants de la CHR, Olivier et Yzé, Gauthier et Camille.

Aux amateurs de week-end champêtre, Manu, Jean, Greg et Basile.

Aux autres co-internes croisés ici et ailleurs...

Et enfin, à Marine, parce que tu m'as appris le plus important, l'amour, et accepté de continuer à me l'enseigner pour le restant de nos vies.

## Liste des abréviations

ASA :	American Society Of Anesthesiology
BPCO :	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CDC :	Center for Disease Control
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IPO :	Infections Post-Opératoires
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
ISO :	Infections de Site Opérateur
NK :	Natural Killer
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR :	Odds-Ratio

## Introduction

Le cancer constitue le premier enjeu de santé publique du XXI<sup>e</sup> siècle. D'après les projections de l'Institut National du Cancer, 400 000 nouveaux patients sont atteints chaque année en France de l'une des 19 principales pathologies tumorales et plus de 150 000 personnes y succombent (1). La chirurgie carcinologique représente aujourd'hui, aux côtés de la radiothérapie et de la chimiothérapie, et avant l'essor de l'immunothérapie, l'une des pièces maîtresses du traitement de la plupart des cancers. Ainsi, en France en 2016, 461 298 séjours de chirurgie carcinologique ont été réalisés dans près de 1000 structures hospitalières différentes. Si une partie de ces actes relève de la simple chirurgie ambulatoire, un nombre conséquent d'entre eux est représenté par des interventions majeures, notamment en matière de chirurgie digestive ou thoracique. Ces interventions sont associées à une lourde morbidité, au premier rang de laquelle figurent de nombreuses complications infectieuses.

Ces pathologies infectieuses sont notamment représentées par l'infection de site opératoire (ISO), superficielle ou profonde, localisée (abcès) ou diffuse (péritonite, pleurésie purulente, infection de cavité) et proviennent principalement de l'inoculation sur le site chirurgical de pathogènes de la peau ou des muqueuses non stériles (i.e urogénitales, digestives ou respiratoires) rencontrées pendant les étapes de dissection. Une contamination exogène est possible (défaut de stérilisation du matériel, de bionettoyage de la salle opératoire ou via le personnel hospitalier) mais sa proportion reste marginale (2). A ces ISO, s'ajoutent des infections à distance dont le rapport avec la chirurgie peut être direct ; dissémination loco-régionale ou hématogène à un autre organe ou plus fréquemment à du matériel étranger (dispositif implantable) ou indirect ; infections liées aux cathéters, pneumonies liées aux soins, sepsis urinaires. In fine l'hospitalisation encadrant un geste chirurgical lourd peut se compliquer de toute forme d'infections nosocomiales et ce d'autant plus que l'immunité des patients atteints de cancer est compromise.

Bien que les cliniciens soient familiers de ces complications, il manque à leur arsenal un outil permettant d'identifier les patients les plus à risque et relevant d'interventions supplémentaires. En effet, à l'heure actuelle les stratégies mises en place sont communes à tous les patients pour un même type de chirurgie (asepsie chirurgicale, antibioprophylaxie...) avec peu d'égard pour les différences inter-individuelles. Plusieurs scores de risque d'ISO ont

été proposés par le passé notamment le NNIS par le Center for Disease Control (CDC) aux Etats-Unis (3) mais il s'agit initialement d'un outil de monitoring épidémiologique qui ne permet pas une estimation du risque infectieux global et n'apparaît pas adapté à la chirurgie carcinologique où tous les patients apparaissent à haut voire très haut risque (4).

De fait les patients atteints de cancer sont particulièrement à risque de développer une infection nosocomiale. Plusieurs décennies de recherches centrées sur les interactions entre cancer et immunité ont en effet abondamment décrit à la fois la capacité de la cellule tumorale d'échapper au système immunitaire mais aussi le pouvoir suppresseur inhérent à ces cellules et à leur micro-environnement sur les deux compartiments – inné et acquis – du système immunitaire. La production de cytokines pro-inflammatoires au sein du micro-environnement tumoral couplée à la présentation continue et persistante de l'antigène a notamment pour conséquence d'accroître les fonctions suppressives de certaines populations cellulaires régulatrices comme les lymphocytes T régulateurs (Tregs) et de diminuer les grandes fonctions des cellules effectrices (5,6). Par ailleurs, la présentation à la surface des cellules tumorales de ligands des récepteurs co-inhibiteurs du TCR participe à ces phénomènes de tolérance. Le ciblage de ces récepteurs co-inhibiteurs (PD-1, CTLA-4) ou de leur ligand (PDL-1) par des immunothérapies constitue ainsi la dernière révolution en matière de traitement anti-tumoral (7–9).

Aux effets de la maladie causale s'ajoutent ceux de ses traitements. La radiothérapie comme la chimiothérapie ont notoirement des effets immunosuppresseurs aux mécanismes complexes dépendant du type d'administration ou du type de molécules mais aboutissant fréquemment à l'appauvrissement de la moelle et à la déplétion cellulaire, en particulier la neutropénie (10–12).

De ce fait l'incidence de la morbidité infectieuse post-opératoire en chirurgie carcinologique reste élevée avec malgré tout de fortes variations en fonction des populations incluses et de la nature des infections étudiées. En chirurgie abdominale non colorectale, une étude rétrospective regroupant trois cohortes prospectives évaluant différentes antibioprophylaxies retrouvait un taux d'infections post-opératoires (IPO) s'élevant à 13.3% (13) et jusqu'à 33% dans le sous-groupe de patients bénéficiant d'une chirurgie carcinologique. Dans une cohorte prospective plus récente mais à l'effectif restreint (210 patients) s'intéressant uniquement aux chirurgies carcinologiques abdominales, le seul taux d'ISO était de 23.2% (14). Quant aux

chirurgies thoraciques, une cohorte monocentrique italienne (15) de 1091 patients subissant une résection pulmonaire faisait état en 2014 d'un taux d'ISO comprenant - en accord avec les définitions de 2003 du CDC les pneumonies et les empyèmes - de 11.4%. Comme en chirurgie digestive, le groupe de patients opérés d'une chirurgie carcinologique dans la cohorte italienne avait un risque de développer une ISO plus de 4 fois supérieur à leurs homologues bénéficiant d'une chirurgie non tumorale (OR 4.46, IC 95% [2.56 – 7.78]). Les autres facteurs de risque retrouvés étaient notamment l'âge, le sexe masculin, le diabète, la durée de la chirurgie et le volume pulmonaire réséqué. Les auteurs décrivaient un taux d'ISO de 35% en cas de pneumonectomie et de 21% après lobectomie en accord avec des données précédentes issues notamment d'une cohorte française de 136 patients (16) qui retrouvaient un taux de pneumonies post-opératoires de plus de 25% après lobectomie ou pneumonectomie. Enfin, une revue récente de la littérature retrouvait une incidence d'ISO variant de 2.7% en chirurgie orthopédique à 17% en chirurgie carcinologique (17).

Outre la dysfonction immunitaire induite par le cancer et donc parfois son traitement, de nombreux facteurs de risque ont été associés à la survenue d'IPO. Ces facteurs prédisposants peuvent être regroupés en plusieurs catégories. Les facteurs de risque liés au terrain et aux antécédents qui sont, pour la plupart, bien connus des cliniciens y compris en dehors de l'environnement chirurgical et les facteurs de risque liés à la prise en charge péri-opératoire, c'est-à-dire aux événements associés à la chirurgie et à la médecine péri-opératoire.

Pour ce qui est des éléments associés à la chirurgie, tous les sites opératoires ne sont pas égaux. En effet, de nombreuses études font état d'une plus grande morbidité infectieuse en chirurgie digestive que thoracique (13,15,17). L'un des mécanismes impliqués est probablement le résultat de l'ensemencement d'une séreuse par la perforation d'un organe creux y résidant. La densité bactérienne du microbiome intestinal étant bien supérieure à la densité bactérienne du microbiome pulmonaire dont on a d'ailleurs longtemps ignoré l'existence (18), l'ensemencement du péritoine semble plus aisé à obtenir que celui de la plèvre. L'augmentation de la durée de chirurgie et la prolongation du stress inflammatoire en résultant accroissent quasi linéairement le risque de survenue d'IPO, quel que soit le type d'infection et de chirurgie (13,15,17,19–21).

La voie d'abord a également son importance. De fait, l'une des raisons de l'essor de la coelioscopie en chirurgie digestive est la nette diminution des ISO notamment en chirurgie

colique (22,23). Les résultats en matière de chirurgie thoracique sont moins tranchés ; dans leur travail prospectif Jeon et al. (20) faisaient état en 2014 d'une incidence inférieure de complications pulmonaires, y compris infectieuses par videothoracotomie. Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans la cohorte italienne d'Imperatori et al (15), certes rétrospective, mais dont les données avaient été collectées de façon prospective. Ces derniers auteurs estimaient que l'expérience du chirurgien et son confort avec l'une ou l'autre des techniques prévalait sur la voie d'abord choisie.

Sur le plan anesthésique, le choix des agents n'est également pas sans conséquence d'un point de vue immunologique, particulièrement en ce qui concerne les morphiniques et les hypnotiques (24,25). Des effets immunosuppresseurs des morphiniques ont notamment pu être mis en évidence chez l'homme (26,27) entraînant une diminution des populations lymphocytaires T et Natural Killer (NK). Chez le rat (28) une diminution de près de 70% de la prolifération lymphocytaire a également été rapportée. Quant au choix de l'anesthésique, certains auteurs rapportent des disparités sur l'évolution du Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) entre anesthésie intraveineuse totale et entretien par halogénés (29). Ce marqueur biologique d'inflammation infra-clinique ayant émergé à l'aube des années 2000 (30) a été associée à une surmortalité dans des pathologies cardiovasculaires (31) mais aussi carcinomateuses telles que le carcinome hépatocellulaire (32), le cancer colorectal (33,34), les cancers du poumon (35) et les cancers gastriques après (36) comme avant la chirurgie (37). Les données sur l'usage du NLR comme facteur de risque d'IPO sont plus confidentielles mais une élévation du ratio dans la période pré-opératoire était récemment associée à une plus grande survenue d'ISO dans certaines cohortes carcinologiques ORL (38) ainsi qu'en post-opératoire dans la chirurgie rachidienne générale (39). La significativité clinique de ces événements n'a pour l'heure pas fait sa preuve.

L'analgésie péridurale (APD) est une option thérapeutique fréquemment mais non systématiquement proposée en chirurgie abdominale et thoracique. Elle permet d'obtenir une épargne morphinique non négligeable et semble conduire à de moindres modifications immunologiques dans la période post-opératoire. En particulier, une production moindre de cytokines pro-inflammatoires et une préservation du compte lymphocytaire (40–42) sont notamment observées dans la chirurgie abdominale (43). Cette différence n'apparaît pas simplement tributaire de l'utilisation d'un anesthésique local mais pourrait bien être liée à la

diminution de la consommation d'opioïdes puisque l'utilisation de lidocaïne IV en chirurgie digestive fait moins bien que la dispensation péridurale (44).

Quel que soit le type de chirurgie, la mortalité post-opératoire peut atteindre jusqu'à 8% chez les patients déclarant une infection (14,45). Il est facile d'inférer que ces suites post-opératoires difficiles s'accompagnent d'une augmentation de la durée de séjour intra-hospitalier et du coût global de l'hospitalisation aux Etats-Unis comme en Europe (46,47).

Compte-tenu de l'impact des complications infectieuses en chirurgie carcinologique, une meilleure appréhension du risque individuel de chaque patient pourrait constituer un progrès majeur pour l'avènement d'une médecine péri-opératoire personnalisée, pour l'heure quasi-inexistante.

Le développement de stratégies préventives hiérarchisées dans la période péri-opératoire est un travail à long terme qui repose sur plusieurs étapes. D'abord la description des facteurs associés à la survenue d'IPO puis le développement d'un score clinico-biologique basé sur les facteurs de risque pertinents, enfin l'implémentation de la stratification du risque dans la gestion péri-opératoire. L'élaboration d'un score impose habituellement le recours à une cohorte d'apprentissage d'où les facteurs de risque sont extraits puis sa validation par une seconde cohorte indépendante.

L'hypothèse était que l'association de facteurs pré-opératoires et de facteurs liés aux patients permettrait une prédiction plus précise des complications post-opératoires. L'objectif du présent travail était de décrire l'épidémiologie et les facteurs de risque associés à la survenue d'IPO chez les patients nécessitant une chirurgie carcinologique digestive. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé une étude multicentrique retrospective.

## **Méthodes**

### **1. Objectif**

L'objectif de ce travail est d'identifier les facteurs associés à un risque accru d'IPO chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie carcinologique digestive ou thoracique dans le but de réaliser un score prédictif utilisable en pratique clinique courante.

### **2. Origine des données**

Le présent travail constitue une étude ancillaire de l'étude EVALYMPH à laquelle le service d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Nantes a participé. Il s'agissait d'une étude de cohorte observationnelle prospective et multicentrique à l'initiative du CHU de Saint-Etienne et coordonnée par le Professeur Serge Molliex. L'objectif principal de l'étude EVALYMPH était d'établir si la lymphopénie péri-opératoire était un facteur de risque d'infection post-opératoire dans les chirurgies carcinologiques digestives ou thoraciques.

L'étude avait bénéficié d'un avis favorable du comité d'éthique de la SFAR le 4 Avril 2016 (IRB 00010254-2016-024), de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) le 11 Février 2016 et était enregistrée sur Clinical Trials (NCT02799251).

Tous les patients majeurs devant subir une intervention carcinologique digestive et thoracique sous anesthésie générale pouvaient être inclus dans l'étude princeps comme dans notre étude ancillaire à l'exception notable des femmes enceintes, des patients allogreffés ou ayant une hémopathie maligne active. La présence d'un sepsis ou d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique pré-opératoire était également un critère d'exclusion dans l'étude. Dans notre étude ancillaire, nous avons également exclu les patients pour lesquels la donnée sur la survenue d'une IPO était manquante.

Les patients étaient inclus dans l'étude EVALYMPH la veille ou le jour de la chirurgie. Une information écrite et orale leur était alors délivrée.

Le suivi du patient était assuré jusqu'au 30<sup>ème</sup> jour post-opératoire, à la sortie du patient de l'hôpital ou au décès du patient. Le suivi était interrompu à la survenue du premier de ces trois événements.

25 centres français avaient permis d'inclure 1282 participants sur une période de 18 mois s'étendant de Juillet 2016 à Novembre 2018.

### **3. Nature des données**

#### *A. Critère de jugement principal*

Le critère de jugement principal concernait la survenue ou non d'une complication infectieuse post opératoire. Le type d'infection (ISO, péritonite secondaire, infection urinaire, infection pulmonaire, autre infection) était également détaillé (Annexes 1, 2 et 3).

#### *B. Facteurs de risque supposés d'IPO*

- Liées au terrain et aux antécédents
  - Age
  - Sexe
  - IMC
  - Score ASA
  - Tabagisme actif
  - Chimiothérapie ou radiothérapie dans 6 mois précédant la chirurgie
  - Diabète traité (par antidiabétiques oraux ou insulinothérapie)
  - Cirrhose
  - Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
  - Insuffisance rénale chronique (IRC)
  
- Liées à la gestion péri-opératoire :
  - Formule sanguine et numération lymphocytaire préopératoire
  - NLR pré-opératoire
  - Type d'anesthésie : anesthésie générale seule, associé à une anesthésie péri médullaire, ou à une autre anesthésie locorégionale
  - Recours à l'antibioprophylaxie
  - Entretien anesthésie avec propofol intraveineux ou gaz inhalés halogénés
  - Température de fin d'intervention

- Transfusion per-opératoire et/ou en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)
- Durée de la chirurgie,
- Type de chirurgie (oesophagienne, gastrique, hépatobiliaire, pancréatique, duodeno-iléo-jéjunal, recto-colique, pneumonectomie, lobectomie)
- Voies d'abord (laparotomie, coelioscopie, thoracotomie, thoracoscopie),

### *C. Evènements post opératoires*

- Durée de séjour hospitalier total
- Décès intra-hospitalier

## **4. Analyse statistique**

Les données paramétriques sont présentées sous forme de moyenne (+/- déviation standard) ou médiane (+/- interquartile) et les données nominales en N (pourcentage).

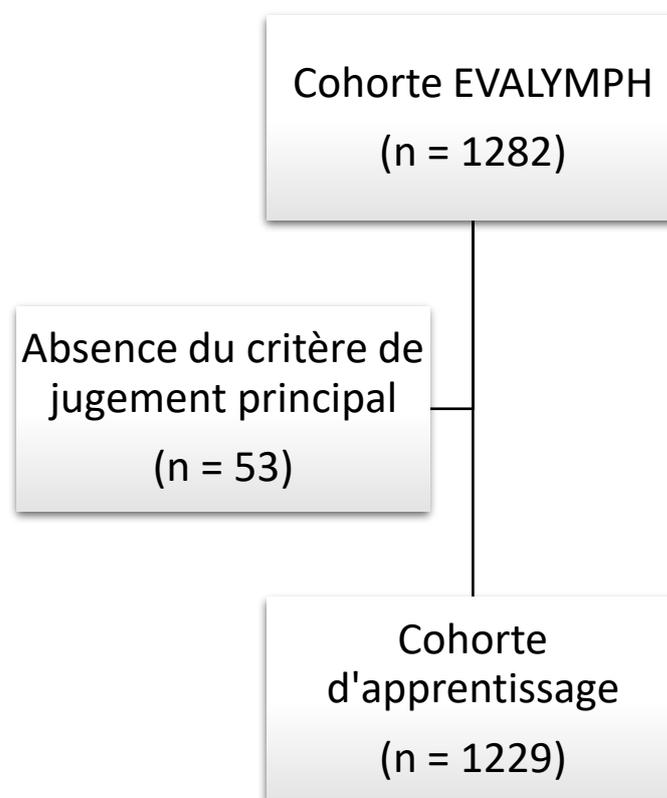
Une analyse univariée de l'ensemble des variables (pré- et péri-opératoires) a été effectuée et présentée sous forme d'Odds-Ratio (OR). Les facteurs préopératoires cliniquement pertinents, non jugés colinéaires et significativement associés (au seuil de 20%) à la survenue d'une infection ont été inclus dans une régression logistique multiple (Modèle A). Au sein du modèle A, l'immunonutrition était jugée colinéaire du type de chirurgie et a été retiré de l'analyse. La discrimination du Modèle A pour son usage en tant que score pronostic a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC (AUROC), estimée par validation croisée (10 groupes). La calibration a été évaluée graphiquement.

L'ensemble des facteurs pré et péri-opératoires cliniquement pertinents et significativement associés (au seuil de 20%) à la survenue d'une infection ont également été inclus dans une régression logistique multiple (Modèle B), à l'exclusion de variables associées entre elles (APD et voie d'abord).

## Résultats

### 1. Présentation de la cohorte

Nous avons extrait les données de 1282 patients au sein de la cohorte prospective EVALYMPH. Parmi ces 1282 patients, la donnée concernant la survenue ou non d'une infection post-opératoire est disponible pour 1229 patients (96%) (Figure 1). Les caractéristiques de la population sont disponibles dans le Tableau 1.



**Figure 1 : Diagramme de flux**

L'âge moyen était de 65.5 années (SD 11.3). Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (59%) et en léger surpoids avec un IMC moyen de 25.7 (SD 4.7). Les comorbidités n'étaient pas rares avec des incidences de diabète nécessitant un traitement de 13%, de BPCO de 14.8%, d'insuffisance rénale chronique de 8.45% et de cirrhose de 3.31%.

La chirurgie digestive représentait 60.4 % des interventions réalisées au sein de la cohorte. Environ un tiers (33.4%) des gestes ont été effectués par voie mini-invasive (coelioscopie, videothoracoscopie).

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

	<b>Population Globale</b>	<b>Absence d'infection</b>	<b>Infection post opératoire</b>	<b>p</b>
<i>Age, moy (DS)</i>	65,5 (11,4)	65,2 (11,3)	65,9 (11,4)	0,29
<i>Sexe masculin, n (%)</i>	725 (59%)	452 (58,4)	273 (60,1)	0,56
<i>IMC, moy (DS)</i>	25,7 (4,8)	25,6 (4,7)	26,1 (5,0)	0,79
<i>Tabac, n (%)</i>	240 (19,7 %)	155 (20,3)	85 (18,8)	0,5
<i>Score ASA &gt; 2, n (%)</i>	454 (37,1 %)	278 (36,1)	176 (38,7)	0,3
<i>IRC, n (%)</i>	107 (8,7 %)	59 (7,6)	48 (10,5)	0,08
<i>Hemopathie, n (%)</i>	17 (1,4 %)	12 (1,6 %)	5 (1,1 %)	0,47
<i>Diabète traité, n (%)</i>	162 (13,2 %)	90 (11,6 %)	72 (15,9 %)	0,03
<i>Chimiothérapie ou Radiothérapie, n (%)</i>	375 (30,5 %)	195 (25,2 %)	180 (39,6 %)	<0,0001
<i>Cirrhose, n (%)</i>	41 (3,4 %)	22 (2,9 %)	19 (4,2 %)	0,22
<i>BPCO, n (%)</i>	185 (15,1 %)	119 (15,4%)	66 (14,6 %)	0,71
<i>Lymphocytes, moy (DS)</i>	1,7 (0,8)	1,7 (0,8)	1,7 (0,8)	1
<i>NLR préopératoire, moy (DS)</i>	4,4 (4,9)	4,2 (4,6)	4,7 (5,3)	0,08
<i>Chirurgie digestive, n (%)</i>	742 (60,4 %)	391 (50,5 %)	351 (77,3 %)	<0,0001
<i>Chirurgie thoracique, n (%)</i>	487 (39,6 %)	384 (49,5 %)	103 (22,7 %)	<0,0001
<i>Laparo/thoraco-tomie, n(%)</i>	811 (66,6 %)	457 (59,7 %)	354 (78,3 %)	<0,0001
<i>Coelio/thoraco-scopie, n (%)</i>	407 (33,4 %)	309 (40,3 %)	98 (21,7 %)	<0,0001

Les données sur la gestion péri-opératoire sont exposées dans le Tableau 2. Les interventions représentées dans la cohorte correspondaient principalement à des chirurgies majeures dont la durée moyenne était de 235 (SD 131.4) minutes. L'immense majorité des patients a reçu une antibioprophylaxie (98.4%) dont la nature n'est pas précisée suivant les recommandations de la sfar. Ces chirurgies lourdes s'accompagnaient de diverses interventions anesthésiques puisque près des deux tiers des patients (64.7 %) ont reçu une analgésie péridurale (APD) ou un autre type d'anesthésie loco-régionale (ALR). Seulement 7.5% des patients ont reçu une transfusion dans la période péri-opératoire. Environ un quart des patients (23.6%) a bénéficié de corticothérapie, essentiellement à faibles doses, dans la période péri-opératoire.

Tableau 2 : Gestion péri-opératoire

	Population Globale	Absence d'infection	Infection	p
<i>Durée de chirurgie, moy (minutes) (DS)</i>	235,1 (131,4)	208,1 (118,3)	279,4 (139,7)	<0,0001
<i>Durée de l'anesthésie, moy (minutes) (DS)</i>	309,1 (145,6)	278,6 (130,9)	359,0 (154,6)	<0,0001
<i>Température de fin d'intervention, moy (DS)</i>	36,2 (0,7)	36,2 (0,7)	36,3 (0,7)	0,02
<i>FiO2 moyenne, moy (DS)</i>	59,9 (15,6)	61,8 (16,2)	56,8 (14,0)	<0,0001
<i>Immunonutrition pré-opératoire, n (%)</i>	375 (30,5)	187 (24,6)	179 (40,1)	< 0,0001
<i>Antibioprophylaxie, n (%)</i>	1209 (98,4)	759 (98,1)	450 (98,9)	0,28
<i>Entretien propofol, n (%)</i>	403 (33)	296 (38,4)	107 (23,6)	<0,0001
<i>Entretien halogénés, n (%)</i>	821 (67,2)	473 (61,5)	348 (76,8)	<0,0001
<i>Analgesie péridurale, n (%)</i>	444 (36,3)	230 (29,9)	214 (47,0)	<0,0001
<i>Transfusion per-opératoire, n (%)</i>	90 (7,5)	38 (5,1)	52 (11,6)	<0,0001
<i>Analgesie péridurale ou ALR, n (%)</i>	791 (64,7)	503 (65,4)	288 (63,6)	0,5
<i>ALR non péridurale, n (%)</i>	354 (29)	276 (31,6)	78 (17,3)	<0,0001
<i>Lidocaïne IV, n (%)</i>	395 (32,4)	242 (31,6)	153 (33,8)	0,43
<i>Corticothérapie peri-opératoire, n (%)</i>	289 (23,6)	196 (25,5)	93 (20,5)	0,05
<i>Corticothérapie peri-opératoire &gt; 1 mg/kg, n (%)</i>	44 (3,6)	36 (4,7)	8 (1,8)	0,009

## 2. Complications infectieuses

Au moins une infection est survenue chez 454 des 1229 patients pour lesquels le critère de jugement principal a pu être recueilli, ce qui porte l'incidence des complications infectieuses, toutes causes confondues, à 37%. Ces valeurs sont nettement plus élevées en chirurgie digestive (47.3 %) que thoracique (21.1%).

L'ISO superficielle ou profonde représente la première cause de morbidité infectieuse. Elle est retrouvée chez 94 patients, soit 7.6% de la cohorte et représente 20.7% des infections totales (**Tableau 3**). En termes d'incidence, elle est suivie par le sepsis urinaire (20.4% des infections) et la pneumonie (19.1 % des infections), loin devant les péritonites (9.2% des infections). Un grand nombre d'infections (33.8%) n'est pas catégorisé au sein de la cohorte.

**Tableau 3 : Type d'Infections**

<i>Infection toute cause, n (%)</i>	455 (100)
<i>ISO, n (%)</i>	94 (20,7)
<i>Pneumonie, n (%)</i>	87 (19,1)
<i>Péritonite secondaire, n (%)</i>	42 (9,2)
<i>Urosepsis, n (%)</i>	93 (20,4)
<i>Autres, n (%)</i>	68 (14,9)
<i>Non classées, n (%)</i>	154 (33,8)

L'incidence des décès intra-hospitaliers était faible : 1.9% soit 23 patients. La durée de séjour moyenne est de 12.9 jours (+/- 13.3). Ces deux paramètres sont néanmoins fortement associés à la survenue d'une infection (**Tableau 4**). 21 des 23 décès hospitaliers recensés surviennent au sein des patients ayant déclaré au moins une complication infectieuse, correspondant à un OR de 18.4, IC 95% [4.3 ; 78.8]  $p < 0.001$ , et la durée de séjour moyenne s'allonge considérablement dans le groupe des patients infectés, passant de 8.7 jours (DS 5 jours) à 20.1 jours (DS 19) ( $p < 0.001$ ).

**Tableau 4 : Morbidité infectieuse**

	Absence d'infection	Infection	p
<i>Durée de séjour hospitalier, moy (DS)</i>	8,7 (5)	20,1 (19)	< 0,0001
<i>Décès, n (%)</i>	2 (0,3)	21 (4,9)	< 0,0001

### 3. Facteurs associés à la survenue d'une infection post-opératoire – analyse univariée

Les odds-ratios pour les divers paramètres recueillis ont été calculés et sont disponibles dans le **Tableau 5**. Avec cette analyse, les principaux facteurs associés à la survenue d'une infection dans la période post-opératoire étaient :

- l'IMC > 30, OR = 1.53, IC95% [1.07 ; 2,19],  $p = 0.021$ ,
- l'immunonutrition pré-opératoire, OR = 2.15, IC 95% [1.62 ; 2.84],  $p < 0.001$ ,
- la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie neo-adjuvante OR = 2.05, IC 95% [1.54 ; 2.72],  $p < 0.001$ ,
- la chirurgie digestive, OR = 3.41, IC 95% [2.64 ; 4.40],  $p < 0.0001$ ,

- la voie d'abord, OR = 2.24, IC 95% [1.65 ; 3.05],  $p < 0.001$ ,
- la durée de la chirurgie, OR = 1.29, IC 95% [1.20 ; 1.37],  $p < 0.001$ , pour chaque heure supplémentaire,
- la durée de l'anesthésie, OR = 1.26, IC 95% [1.18 ; 1.33],  $p < 0.001$ , pour chaque heure supplémentaire,
- la transfusion péri-opératoire de culots globulaires, OR = 1.87, IC 95% [1.16 ; 3.01],  $p = 0.01$ ,

La lymphopénie, la cirrhose, le NLR, et l'existence d'un diabète nécessitant un traitement n'atteignaient pas le seuil de significativité statistique.

L'analyse univariée des données de la cohorte permettait également d'extraire quelques facteurs associés à une moindre survenue de complications infectieuses. Parmi ceux-là on trouvait notamment :

- l'administration d'une corticothérapie péri-opératoire à la posologie d'un milligramme par kilogramme de poids idéal, OR = 0.34, IC 95% [0.15 ; 0.78],  $p = 0.01$ ,
- l'entretien de l'anesthésie par du propofol, OR = 0.43, IC 95% [0.3 ; 0.6],  $p = 0.01$ ,
- la chirurgie thoracique, OR = 0.26, IC [0.19 ; 0.36],  $p = 0.01$ ,

Tableau 5 : Odds-Ratio pour les facteurs étudiés (analyse univariée)

	Odds-ratio	p	[95% CI]	
Age	1,01	0,273	0,99	1,02
Sexe	1,00	0,997	0,76	1,31
IMC < 20	0,76	0,233	0,48	1,20
IMC > 25	1,17	0,308	0,87	1,58
IMC > 30	1,53	0,021	1,07	2,19
Score ASA > 2	1,11	0,466	0,84	1,46
Cirrhose	1,68	0,134	0,85	3,30
BPCO	0,79	0,231	0,53	1,16
Diabète traité	1,42	0,071	0,97	2,06
Insuffisance Rénale Chronique	1,33	0,224	0,84	2,12
Chimiothérapie ou Radiothérapie Néoadjuvante	2,05	<0,001	1,54	2,72
Immunonutrition péri-opératoire	2,15	<0,001	1,62	2,84
Lymphopénie < 1 G/L	1,34	0,085	0,96	1,87
PNN	1,01	0,610	0,97	1,06
NLR	1,02	0,214	0,99	1,05
NLR > 5	1,17	0,280	0,88	1,55
Chirurgie digestive	3,41	<0,0001	2,64	4,40
Chirurgie thoracique	0,26	<0,001	0,19	0,36
Laparo/thoraco-tomie	2,24	<0,001	1,65	3,05
Antibioprophylaxie	0,97	0,957	0,27	3,45
Entretien par propofol	0,43	<0,001	0,31	0,60
Entretien par halogénés	2,37	<0,001	1,72	3,27
Analgésie péridurale	2,09	<0,001	1,59	2,76
Analgésie péridurale ou ALR	1,00	0,983	0,76	1,31
Xylocaïne IV	1,04	0,788	0,79	1,37
Corticothérapie per-opératoire	0,77	0,107	0,57	1,06
Corticothérapie per-opératoire > 1 mg / kg	0,34	0,010	0,15	0,78
Durée d'Anesthésie (odds-ratio pour une augmentation d'une heure)	1,26	<0,001	1,18	1,33
Durée de Chirurgie (odds-ratio pour une augmentation d'une heure)	1,29	<0,001	1,20	1,37
Transfusion per-opératoire ou en SSPI	1,87	0,010	1,16	3,01
Température de fin d'intervention	1,20	0,048	1,00	1,45
FiO2	0,98	<0,001	0,97	0,99

#### 4. Analyse multivariée

Une analyse multivariée par régression logistique multiple a été conduite sur les facteurs pré-opératoires pertinents associés à la survenue d'IPO au seuil de 20% à l'exclusion des facteurs associés entre eux (Modèle A) (**Tableau 6**).

Dans ce modèle, au seuil de 5%, deux facteurs apparaissent significativement associés à la survenue d'IPO :

- La chirurgie digestive : OR 2.87, IC95% [2.17 ; 3.81],  $p < 0.0001$
- La voie d'abord par laparo ou thoracotomie : OR 2.15, IC95% [1.63 ; 2.84],  $p < 0.0001$

Deux facteurs liés au terrain, l'IMC > 30 et le recours à une chimiothérapie ou une radiothérapie néo-adjuvante tendent très nettement vers le seuil de significativité statistique sans l'atteindre.

**Tableau 6 : Régression logistique multiple intéressant les variables pré-opératoires (Modèle A)**

	Odds Ratio	P-value	[95% CI]	
IMC > 30	1,38	0,05	1	1,91
Cirrhose	1,07	0,834	0,56	2,07
Diabète traité	1,32	0,133	0,92	1,9
Lymphopénie < 1 G/L	1,14	0,406	0,83	1,57
Chimiothérapie ou radiothérapie Néo-adjuvante	1,32	0,055	0,99	1,75
Chirurgie digestive	2,87	<0,0001	2,17	3,81
Laparo/thoraco-tomie	2,15	<0,0001	1,63	2,84

Un second modèle de régression logistique multiple recoupant l'ensemble des événements péri-opératoires pertinents a été réalisé (Modèle B) (**Tableau 8**). A l'exclusion des variables liées à la chirurgie (type et voie d'abord), les autres facteurs pré-opératoires n'apparaissent pas significativement associés à la survenue d'IPO dans ce modèle.

Au demeurant, divers facteurs péri-opératoires le sont :

- L'entretien par halogénés, OR 1.57, IC95% [1.15 ; 2.13],  $p = 0.004$ ,
- La durée de la chirurgie, OR = 1, IC 95% [1 ; 1],  $p < 0.0001$ , par heure supplémentaire de chirurgie,

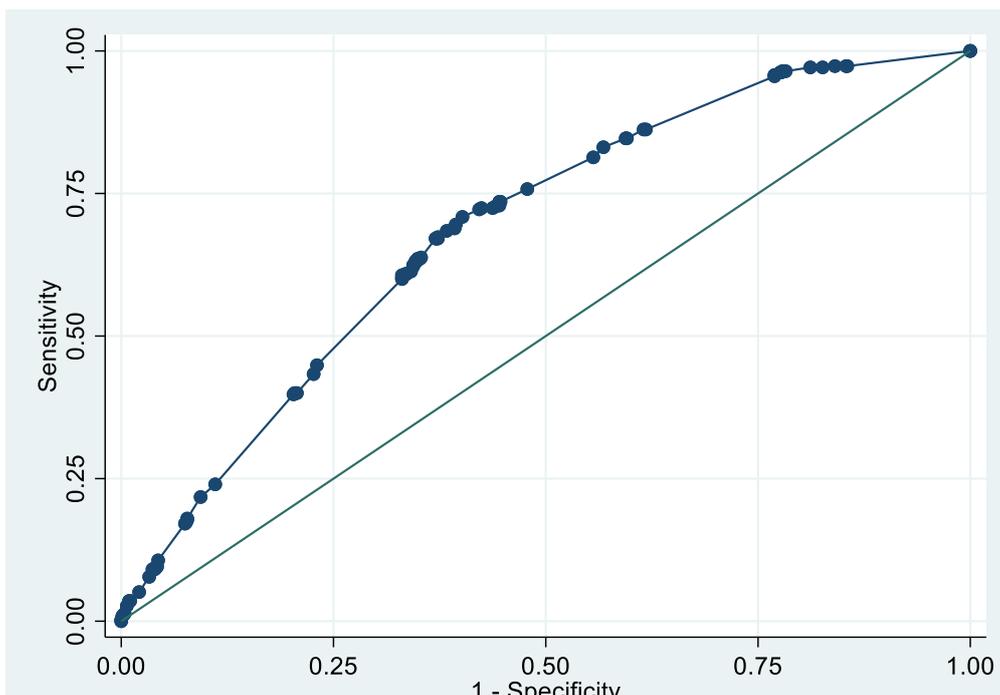
- L'usage de la corticothérapie en péri-opératoire, OR = 0.55, IC95% [1.15 ; 2.13],  $p < 0.001$ .

**Tableau 8 : Régression logistique multiple intéressant les variables péri-opératoires (Modèle B)**

	Odds Ratio	P-value	[95% CI]	
<i>IMC &gt; 30</i>	1,3	0,138	0,92	1,83
<i>Cirrhose</i>	1,18	0,637	0,6	2,32
<i>Diabète traité</i>	1,32	0,15	0,9	1,93
<i>Lymphopénie &lt; 1 G/L</i>	0,99	0,955	0,71	1,39
<i>Chimiothérapie ou radiothérapie néo-adjuvante</i>	1,22	0,197	0,9	1,66
<i>Chirurgie digestive</i>	2,25	<0,001	1,51	3,36
<i>Laparo/thoraco-tomie</i>	1,99	<0,001	1,48	2,68
<i>Transfusion péri-opératoire</i>	1,38	0,21	0,84	2,27
<i>Corticothérapie per-opératoire</i>	0,55	<0,001	0,4	0,75
<i>Halogénés</i>	1,57	0,004	1,15	2,13
<i>FiO2</i>	1,01	0,36	0,99	1,02
<i>Durée chirurgie (Odds-Ratio pour une augmentation d'une heure)</i>	1	<0,001	1	1

### 5. Evaluation de la pertinence du Modèle A en tant que score

La construction d'un score sur les seules variables atteignant un seuil de significativité à 10% du modèle A obtient une discrimination mesurée par l'aire sous la courbe (AUROC) de 0.69 (Figure 2). La calibration a été obtenue par validation graphique.



**Figure 2 : AUROC d'un score basé sur le Modèle A**

## Discussion

La cohorte EVALYMPH est une photographie des patients nécessitant en France des interventions carcinologiques digestives ou thoraciques ainsi qu'un état des lieux sur leur gestion péri-opératoire. Elle met d'abord en lumière l'incidence extrêmement élevée des complications infectieuses post opératoires. Dans notre étude, plus d'un patient sur trois développe une IPO durant le séjour hospitalier suivant le geste chirurgical. Ce chiffre apparaît élevé mais concerne l'ensemble des événements infectieux et correspond aux 32.3% évoqués dans la cohorte de Pessaux et al. en chirurgie carcinologique (13). A contrario l'incidence des ISO (7.6%) apparaît de prime abord relativement faible en comparaison aux données des chirurgies carcinologiques issues des cohortes précédentes où les incidences s'établissaient de 11 à 23.8% (14,15,17,48). En réalité, l'incidence des ISO est sous-estimée dans la cohorte par un biais du recueil, en effet certaines péritonites secondaires n'ont pas été également classées comme ISO. En outre, une partie des infections de la cohorte EVALYMPH n'ont pas été classées – y compris comme « autres infections » - et rendent cette dernière comparaison difficile. De plus, le chevauchement de différents cadres nosologiques, comme l'ISO et la pneumonie en chirurgie thoracique par exemple, et l'absence de consignes spécifiques à ce sujet lors de la collecte des données peuvent expliquer une partie des informations manquantes.

Au demeurant, ce travail met en évidence le formidable impact médico-économique (49) des complications infectieuses dont l'association avec le mauvais devenir fait peu de doute. Au sein d'une cohorte où les patients étaient suivis au maximum 30 jours, la mortalité dans le groupe IPO s'élève à presque 5%. De fait, presque tous les séjours se soldant par un décès au sein de la cohorte (à l'exception de 2 patients) ont été marqués par une infection. En parallèle, la durée de séjour augmente également massivement dans le groupe IPO. Si cette étude observationnelle ne permet pas d'établir de causalité et s'il est probablement vrai que les patients les plus graves ont plus de risque de souffrir également d'une infection, la force de l'association souligne encore l'importance d'optimiser nos stratégies préventives et thérapeutiques.

Concernant l'épidémiologie des facteurs de risque d'IPO, ils pouvaient être regroupés en deux grandes familles ; ceux liés au terrain et aux antécédents et ceux liés à la gestion péri-opératoire.

Parmi les premiers, un âge avancé est régulièrement associé à un risque infectieux plus élevé en chirurgie digestive (19,50) comme thoracique (15) en accord avec le concept d'immunosénescence (51,52) qui veut que le système immunitaire soit moins efficace avec l'âge du fait – entre autres – d'une involution thymique accélérée (53) de stimulations antigéniques répétées et de phénomènes inflammatoires infracliniques prolongés (54). Bien qu'intellectuellement séduisante et supportée par un corpus d'études expérimentales de plus en plus fourni, cette théorie n'est pas systématiquement confirmée par les données cliniques qui peinent parfois à retrouver l'association entre âge et susceptibilité aux infections (2,18) en accord avec les résultats que nous présentons ici. En réalité, la principale cohorte ayant étudié l'impact de l'âge sur la survenue d'infections post-opératoires a été menée par Kaye et al (55) et comprend plus de 140 000 patients. Les auteurs y retrouvaient une augmentation de 1.1% du risque d'ISO par année supplémentaire entre 17 et 65 ans mais ce risque diminuait de 1.2% par an après 65 ans. Près de la moitié des interventions était cependant représentée par de la chirurgie orthopédique ou de la chirurgie superficielle et le taux global d'ISO était très faible (1.6%). Néanmoins ces données comme les résultats de notre cohorte incitent à pondérer le côté linéaire de la relation entre âge et IPO.

Le surpoids est un facteur de risque habituellement rapporté, même si le seuil au-delà duquel le risque augmente reste débattu et diffère selon le type de chirurgie étudié (56,57). Dans notre cohorte, l'obésité (définie par un IMC > 30) est associée à la survenue d'IPO en analyse uni comme multivariée (Modèle A). Sur le plan de la physiopathologie, la production accrue de leptine et adiponectine par les adipocytes en constituerait le primum movens. Ces adipokines auraient des fonctions immunorégulatrices (58) favorisant le développement d'un état pro-inflammatoire chronique caractérisé par l'augmentation du taux sérique de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6 ou TNF-alpha, une polarisation M1 des macrophages et Th1/Th17 des lymphocytes T. Pris ensemble, ces phénomènes de stimulation chronique du système immunitaire aboutiraient à un épuisement des lymphocytes T dont les fonctions seraient alors diminuées (59).

De l'autre côté du spectre, nous mettons en évidence une forte association entre immunonutrition pré-opératoire et IPO dans l'analyse de première intention. Ce résultat tient au fait que parmi les 375 patients recevant l'immunonutrition, 373 sont des malades de chirurgie digestive où l'incidence des infections est significativement plus élevée. Compte-tenu de son effet sur la diminution de l'incidence des complications notamment infectieuses post-opératoires et l'amélioration de la durée de séjour (60–62), l'immunonutrition est proposée et remboursée par la sécurité sociale en France dans la cadre de la prise en charge pré-opératoire des cancers digestifs. Elle peut également être prescrite en post-opératoire de ces cancers chez les patients considérés comme dénutris (perte de poids > 5% en 1 Mois, > 10% en 6 mois ou IMC < 18.5 chez les patients de moins de 70 ans ou IMC < 21 ou albuminémie < 35 g/L chez les patients de plus de 70 ans). Une partie de l'effet observé pourrait être lié à une sélection pré-opératoire de patients apparaissant particulièrement à risque selon le clinicien ayant prescrit l'immunonutrition. Néanmoins, nous ne mettons pas ici en évidence de relation entre un IMC < 20 et la survenue accrue d'IPO, contrairement à ce qui a déjà pu être rapporté par le passé (56). Quant à l'albuminémie, un grand nombre de données manquantes en limitaient l'analyse. La présence de ces différents facteurs confondants nous ont poussés à exclure l'immunonutrition de nos analyses multivariées.

Le Physical Status Score, dit ASA pour American Society of Anesthesiology, en dépit de sa pertinence clinique importante (55) n'est pas associé à la survenue d'IPO dans cette population. Ce score, développé par la société américaine d'anesthésiologie au mitan du XXème siècle et révisé pour la dernière fois en Octobre 2014, est pourtant utilisé en pratique clinique courante pour l'évaluation pré-opératoire de l'état clinique du malade. Un score ASA > 2 caractérise un malade avec une anomalie systémique sévère, donc théoriquement plus à risque d'événements indésirables dans l'espace péri-opératoire.

Prises individuellement, la plupart des comorbidités majeures ne sont pas non plus statistiquement associés à la survenue d'IPO dans la cohorte. En analyse univariée, seul le diabète nécessitant un traitement semble augmenter le risque d'IPO pour les patients. De fait, l'impact du diabète de type 1 comme de type 2 sur l'immunité est connu de longue date. A elle seule, l'hyperglycémie est vectrice de défauts dans l'immunité innée, touchant entre autres les polynucléaires neutrophiles (63) et les cellules NK (64). L'impact clinique de cette dysfonction immunitaire ne fait aujourd'hui guère de doute. Au Royaume-Uni, une large étude

épidémiologique récente rassemblant 102 493 patients diabétiques « matchés » à 203 518 patients issus de la population générale, mettait en effet en évidence un taux d'hospitalisation pour infection près de 3.71 fois supérieur (IC95 [3.27-4.21]) chez les patients diabétiques avec un risque plus élevé dans type 1 (65). Aux Etats-Unis le diabète est également sans surprise l'une des comorbidités les plus fréquemment retrouvées parmi les patients atteints de sepsis (66,67). Dans le contexte plus spécifique de la chirurgie colorectale le risque d'ISO serait jusqu'à 50% supérieur chez les patients ayant un diabète prouvé (68). En chirurgie pulmonaire, la cohorte prospective italienne d'Imperatori et al (15) mettait également ce facteur de risque en évidence. Pourtant, aucun de nos modèles multivariés ne permet de confirmer ces données.

Nous avons également choisi d'étudier la cirrhose dont on sait qu'elle s'accompagne d'altérations complexes de l'immunité entraînant des changements progressifs au sein de la balance pro et anti-inflammatoire (69). Ces changements sont dynamiques et ont la particularité d'évoluer au cours de la maladie. En parallèle, la cirrhose favoriserait la translocation bactérienne (70) rendant compte des infections spontanées de liquide d'ascite venant émailler la maladie. Malgré certaines preuves dans la littérature (15,19,55), cette association n'est pas non plus retrouvée au sein de la cohorte.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) n'apparaît pas non plus associée aux IPO dans la cohorte. Pourtant, elle entraîne également une immunosuppression affectant principalement le compartiment adaptatif se traduisant entre autres par une diminution de la réponse vaccinale (71), et un phénomène d'immunosénescence prématurée secondaire au stress oxydatif, à l'hyperurémie et, pour les patients au stade terminal, aux stimulations antigéniques répétées liées aux matériaux utilisés en dialyse (72). La susceptibilité accrue aux infections des patients insuffisants rénaux se traduit par une surmortalité liée au sepsis (73), en particulier chez les patients dialysés (74). En réalité, l'immunosuppression semble donc apparaître à un stade tardif de l'IRC où un traitement lourd chirurgical est rarement proposé aux patients. Ainsi nos résultats sont conformes à ceux de la littérature car il est difficile de retrouver des cohortes associant insuffisance rénale et survenue d'IPO, notamment en chirurgie carcinologique.

La gestion péri-opératoire donne, elle, lieu à des associations intéressantes dans l'analyse de première intention comme dans les analyses multivariées ouvrant la porte à des stratégies hiérarchisées de prévention d'IPO. Ainsi le possible effet protecteur retrouvé ici entre

corticothérapie notamment > 1mg/kg d'équivalent prednisone peut apparaître surprenant. Leur usage dans le traitement de nombreuses maladies auto-immunes comme l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) (75), le lupus érythémateux disséminé (76) ou encore en adjonction aux traitements immunosuppresseurs après transplantation d'organes solides (77) mais aussi leurs effets indésirables favorisant entre autres l'émergence de diabètes de type 2 (78) les font généralement considérer comme facteurs de risque d'infection. Or, leur fort potentiel anti-inflammatoire, notamment dans un contexte chirurgical où la balance immunologique est en faveur d'une inflammation systémique intense, pourrait rendre compte de l'association retrouvée ici (79,80). Au demeurant, compte-tenu des données disponibles à l'époque, l'OMS ne recommandait pas en 2016 l'arrêt des traitements corticoïdes à la seule fin de diminuer les ISO (81).

Par ailleurs la mise en évidence ici comme ailleurs (82–85) d'une association entre survenue d'IPO en analyse univariée chez les patients recevant une transfusion de produits sanguins labiles, notamment de culots globulaires, ne doit pas conduire à l'arrêt de toute transfusion dans la période péri-opératoire. La transfusion pourrait représenter un simple marqueur de gravité et ce d'autant plus que nos modèles multivariés peinent à retrouver cette association. Cependant, ces données plaident pour l'évolution de stratégies d'épargne transfusionnelle similaires à celles proposées en chirurgie thoracique ou orthopédique lourde.

Le rationnel de l'usage d'une FiO<sub>2</sub> élevée en per-opératoire tient du pouvoir supposé bactéricide de l'oxygène et de l'observation d'une association entre hypoxie tissulaire et survenue d'ISO (86). En 2000, Greif et al (87) ont évalué les effets d'une FiO<sub>2</sub> à 80% comparés à ceux d'une FiO<sub>2</sub> à 30% sur l'incidence des ISO en chirurgie colorectale. Le groupe interventionnel bénéficiait d'une réduction du risque de plus de 50%. Les études randomisées ayant suivi avaient des résultats contrastés (88,89). De plus, cette réduction du risque semblait s'accompagner d'une augmentation du risque d'atélectasies (90), de complications cardiovasculaires (91) voire d'une augmentation de la mortalité à long terme chez les patients atteints de cancer (92). Par la suite diverses études dont l'honnêteté est actuellement remise en cause ont incité l'OMS à émettre des recommandations en 2016 (81) en faveur de l'hyperoxie péri-opératoire. A la suite de la controverse extra-scientifique, une dernière méta-analyse sur le sujet (93) peinait à trouver un effet bénéfique global de l'hyperoxie per-

opératoire même si, comme dans notre cohorte en analyse univariée, elle semble réduire l'incidence des ISO chez les patients intubés.

Un autre résultat de l'analyse univariée de prime abord surprenant, compte-tenu des données disponibles (40–43), est l'association retrouvée entre l'analgésie péridurale et la survenue d'IPO. En réalité 348 des 436 péridurales recensées dans la cohorte sont mises en place chez des patients pour lesquels la voie d'abord est une laparotomie ou une thoracotomie. Nous supposons que l'association retrouvée par l'analyse rend compte de la lourdeur du geste chirurgical qui n'apparaît pas compensée par les effets anti-inflammatoires et l'épargne morphinique dérivant de l'analgésie péridurale et comme pour l'immunonutrition, nous avons donc exclu cette variable de l'analyse multivariée (Modèle B).

L'entretien de l'anesthésie par propofol ou halogénés est associé à une différence significative de survenue d'IPO dans la cohorte, y compris en analyse multivariée. Si ces médicaments hypnotiques ont bien un impact différent sur les cellules de l'immunité (29), l'une des raisons pour lesquelles nous mettons en évidence une telle différence tient au fait que les cliniciens utilisent plus fréquemment l'entretien par halogénés en chirurgie digestive que thoracique. Les variables propofol/chirurgie thoracique et halogénés/chirurgie digestive sont bien associées entre elles au sein de la cohorte. Néanmoins, au sein de la chirurgie digestive, la proportion de patients présentant une IPO diffère significativement selon que l'on utilise du propofol ou non 37,8 % vs 47.6 % ( $p = 0.03$ ), raison pour laquelle l'entretien par halogénés était un critère conservé pour les analyses multivariées.

En dépit de l'effectif raisonnable de la cohorte et de la sélection à priori de facteurs cliniques pertinents à inclure en analyse multivariée ainsi que de l'exclusion de variables colinéaires, nos modèles de régression logistique peinent à mettre en évidence de fortes associations, notamment en matière de facteurs pré-opératoires liés au terrain du patient où seuls l'IMC > 30 et la réalisation d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie néo-adjuvante tendent à la significativité statistique dans nos modèles d'analyse multivariée. La présence de ces deux variables apparaît conforme avec la physiopathologie et les données issues de la littérature et discutées dans l'introduction (10–12,56,57). En réalité l'analyse de la cohorte retient avant tout l'impact des variables liées au geste chirurgical sur la survenue des IPO. Ainsi le type de chirurgie, la voie d'abord et la durée de la chirurgie sont associées de façon robuste en analyse multivariée avec la survenue d'IPO et ce de façon conforme aux résultats des études

précédentes prospectives comme rétrospectives sur le sujet (13,15,17,20,21,23,82,84). De façon intéressante, et notamment dans la perspective d'adapter nos pratiques au risque infectieux individuel du patient ; plusieurs éléments non chirurgicaux de la gestion péri-opératoire sont également associés en analyse multivariée à la survenue d'IPO. Ainsi le recours à la corticothérapie en péri-opératoire semble diminuer la survenue d'IPO et l'entretien par halogénés reste associé dans l'analyse multivariée globale à un risque plus élevé.

L'objectif de ce travail était de proposer un score prédictif d'IPO utilisable en pré-opératoire et dans cette optique, nous avons développé un modèle multivarié ne retenant que les variables pré-opératoires (Modèle A) afin de s'affranchir de l'important poids relatif de certains facteurs inconnus en amont de la chirurgie (durée). En se servant de ce modèle et en retenant les variables atteignant ou approchant la significativité statistique (IMC > 30, voie d'abord, type de chirurgie et chimiothérapie ou radiothérapie néo-adjuvante) au seuil de 5%, la performance de ce modèle comme base pour un score a été évaluée par l'aire sous la courbe ROC et atteint 0.69.

Cette performance apparaît plus que moyenne. Dans un premier temps, nous espérions utiliser comme cohorte de validation les patients carcinologiques de l'étude PACMAN, étude prospective interventionnelle évaluant l'impact péri-opératoire de l'administration de corticoïdes en chirurgie majeure. Finalement la fusion des effectifs des deux cohortes pour étoffer notre cohorte d'apprentissage pourrait constituer une piste sérieuse permettant d'affiner les performances.

Il convient néanmoins de considérer les limites nous empêchant d'atteindre d'ores et déjà le but initial. D'une part, nous avons choisi de prendre en compte l'ensemble du spectre infectieux post-opératoire parce qu'il semblait licite de proposer des stratégies préventives globales aux patients devant bénéficier d'une chirurgie majeure. Ce constat était renforcé par la notion que malgré la diversité des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de chaque type d'infection, il apparaissait que certains facteurs de risque y conduisant soient similaires. Cela semble d'ailleurs être le cas pour la pneumonie qui, compte-tenu de sa fréquence et de son impact économique (46,94), est la complication infectieuse la plus étudiée dans la littérature après l'ISO. Ainsi l'équipe d'Angers (82) en 2013 mettait

notamment en avant le rôle de la transfusion et du diabète dans la survenue de pneumonies post-opératoires dans une cohorte prospective d'hépatectomie confirmant les résultats de cohortes rétrospectives s'intéressant spécifiquement à la chirurgie hépatique (83,95). En chirurgie générale, les facteurs de risque fréquemment retrouvés étaient l'âge avancé, toujours le diabète et la transfusion, l'hypertension portale (84,95–97) et la BPCO (21,98). Enfin la principale cohorte (21) s'intéressant spécifiquement aux pneumonies après une chirurgie majeure abdominale mettait également en avant un âge avancé, le tabagisme, un score ASA élevé et la durée de l'intervention.

Malheureusement bien que certains facteurs de risque se recoupent bel et bien, il semble intuitivement raisonnable d'admettre que les événements liés à la chirurgie en elle-même ont plus d'importance pour le risque de survenue d'ISO que pour les autres types d'IPO. Et l'importance globale de ces facteurs au sein des analyses multivariées pourrait masquer certains facteurs liés au terrain du patient. Cela d'autant plus que, malgré les informations conséquentes apportées par cette cohorte, de nombreuses données sont manquantes concernant le type d'infection et certains diagnostics, notamment de pneumonie ou de sepsis sont fréquemment portés par excès (99) en dépit de critères diagnostics clairs dans le recueil (Annexes 1, 2 et 3). Dans le cadre de travaux futurs sur le sujet, le recours à un expert afin de requalifier les différentes infections et d'améliorer la qualité du recueil pourrait pallier ce problème. Se recentrer dans le futur sur un seul type d'infections, bien que diminuant l'impact global du score pourrait également s'avérer être une piste de recherche intéressante. Comme nous l'avons vu, l'impact médico-économique est tel que la diminution de la survenue d'un seul type de complications infectieuses constituerait déjà à terme une avancée d'importance.

Enfin, il ne faut pas sous-estimer la complexité des interactions immunologiques entre les conséquences de la maladie causale, du stress chirurgical, des différents traitements et des autres états morbides indépendants liés au terrain du patient. Dans ce contexte, l'impact de chacun de ces éléments sur l'immunité du patient reste au mieux théorique et la sélection de facteurs de risque sur la seule foi du sens clinique ou de notre compréhension imparfaite de la physiopathologie est peut-être aujourd'hui dépassée (100,101).

En conclusion, les complications infectieuses sont la plus fréquente morbidité des interventions à visée carcinologique. Leur impact sur la mortalité et la durée de séjour doivent faire de leur prévention une priorité pour les cliniciens. Nous avons mis en évidence plusieurs

facteurs de risque d'IPO chez les patients porteurs d'une néoplasie digestive avec un IMC > 30, un diabète nécessitant un traitement, ou pour lesquels le clinicien a jugé nécessaire d'administrer une immunonutrition apparaissent particulièrement à risque. Equilibrer les comorbidités (notamment le diabète), privilégier une voie d'abord mini-invasive lorsque cela est possible, favoriser l'épargne transfusionnelle, recourir plus facilement à une anesthésie intra-veineuse sont autant d'interventions à proposer et à évaluer pour ces patients. Par ailleurs, l'AUC moyenne d'un score obtenu avec des facteurs de risque « classiques » doit faire considérer la recherche de nouveaux facteurs pouvant être associés à la survenue d'IPO dans le cadre d'études futures.

## Bibliographie

1. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Apr;62(2):95–108.
2. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999 Apr;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96.
3. Gaynes RP, Culver DH, Emori TG, Horan TC, Banerjee SN, Edwards JR, et al. The national nosocomial infections surveillance system: Plans for the 1990s and beyond. *The American Journal of Medicine*. 1991 Sep 16;91(3, Supplement 2):S116–20.
4. Shen Z, Lin Y, Ye Y, Jiang K, Xie Q, Gao Z, et al. The development and validation of a novel model for predicting surgical complications in colorectal cancer of elderly patients: Results from 1008 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):490–5.
5. Wang J-B, Huang X, Li F-R. Impaired dendritic cell functions in lung cancer: a review of recent advances and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)*. 2019 Jul 15;39(1):43.
6. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 8:viii6-9.
7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443–54.
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 05;377(14):1345–56.
9. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 26;379(4):341–51.
10. Verma R, Foster RE, Horgan K, Mounsey K, Nixon H, Smalle N, et al. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2016 Jan 26;18(1):10.
11. Neshler L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014 Feb;42(1):5–13.
12. de Andrade Carvalho H, Villar RC. Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. *Clinics (Sao Paulo) [Internet]*. 2018 [cited 2019 Aug 26];73(Suppl 1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6257057/>
13. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay J-M, Flamant Y, French Association for Surgical Research. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg*. 2003 Mar;138(3):314–24.

14. Castro P de TO e, Carvalho AL, Peres SV, Foschini MM, Passos ADC. Surgical-site infection risk in oncologic digestive surgery. *Braz J Infect Dis*. 2011 Apr;15(2):109–15.
15. Imperatori A, Nardecchia E, Dominioni L, Sambucci D, Spampatti S, Feliciotti G, et al. Surgical site infections after lung resection: a prospective study of risk factors in 1,091 consecutive patients. *J Thorac Dis*. 2017 Sep;9(9):3222–31.
16. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1161–9.
17. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e83743.
18. Beck JM, Young VB, Huffnagle GB. The Microbiome of the Lung. *Transl Res*. 2012 Oct;160(4):258–66.
19. Pessaux P, Atallah D, Lermite E, Msika S, Hay J-M, Flamant Y, et al. Risk factors for prediction of surgical site infections in “clean surgery.” *Am J Infect Control*. 2005 Jun;33(5):292–8.
20. Jeon JH, Kang CH, Kim H-S, Seong YW, Park IK, Kim YT, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Apr;45(4):640–5.
21. Yang CK, Teng A, Lee DY, Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Surg Res*. 2015 Oct;198(2):441–9.
22. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 29;359(9325):2224–9.
23. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg*. 2005 Dec;242(6):890–5, discussion 895-896.
24. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263–77.
25. Stollings LM, Jia L, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016 Aug;125(2):399–411.
26. Eisenstein TK, Hilburger ME. Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol*. 1998 Mar 15;83(1–2):36–44.
27. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1(1):5–13.
28. Flores LR, Wahl SM, Bayer BM. Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: effect of acute morphine administration on lymphocyte trafficking. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Mar;272(3):1246–51.

29. Kim WH, Jin HS, Ko JS, Hahm TS, Lee SM, Cho HS, et al. The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2011 Sep;49(3):83–7.
30. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
31. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 1;97(7):993–6.
32. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1757–62.
33. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):181–4.
34. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Noda E, Ohtani H, Nishiguchi Y, et al. A High Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2013 Jan 8;33(8):3291–4.
35. Liu D, Jin J, Zhang L, Li L, Song J, Li W. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio May Predict Benefit from Chemotherapy in Lung Cancer. *CPB*. 2018;46(4):1595–605.
36. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology*. 2007;73(3–4):215–20.
37. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011 Oct;104(5):504–10.
38. Son H-J, Roh J-L, Choi S-H, Nam SY, Kim SY. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head Neck*. 2018;40(3):596–604.
39. Shen C-J, Miao T, Wang Z-F, Li Z-F, Huang L-Q, Chen T-T, et al. Predictive value of post-operative neutrophil/lymphocyte count ratio for surgical site infection in patients following posterior lumbar spinal surgery. *Int Immunopharmacol*. 2019 Sep;74:105705.
40. Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg*. 2004 Apr;98(4):1086–92, table of contents.
41. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):822–7.
42. Hong J-Y, Lim KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med*. 2008 Feb;33(1):44–51.

43. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Dec;101(6):781–7.
44. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth*. 2006 Nov;97(5):640–6.
45. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Nov;20(11):725–30.
46. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):531–7.
47. Astagneau P, Rioux C, Golliot F, Brücker G, INCISO Network Study Group. Morbidity and mortality associated with surgical site infections: results from the 1997-1999 INCISO surveillance. *J Hosp Infect*. 2001 Aug;48(4):267–74.
48. Utsumi M, Shimizu J, Miyamoto A, Umeshita K, Kobayashi T, Monden M, et al. Age as an independent risk factor for surgical site infections in a large gastrointestinal surgery cohort in Japan. *J Hosp Infect*. 2010 Jul;75(3):183–7.
49. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: Incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *American Journal of Infection Control*. 2009 Jun 1;37(5):387–97.
50. Imai E, Ueda M, Kanao K, Kubota T, Hasegawa H, Omae K, et al. Surgical site infection risk factors identified by multivariate analysis for patient undergoing laparoscopic, open colon, and gastric surgery. *Am J Infect Control*. 2008 Dec;36(10):727–31.
51. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):862–74.
52. Reber AJ, Chirkova T, Kim JH, Cao W, Biber R, Shay DK, et al. Immunosenescence and Challenges of Vaccination against Influenza in the Aging Population. *Aging Dis*. 2011 Sep 30;3(1):68–90.
53. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007 Jan;211(2):144–56.
54. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol*. 2017 Oct;102(4):977–88.
55. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis*. 2005 Apr 1;191(7):1056–62.
56. Smith RK, Broach RB, Hedrick TL, Mahmoud NN, Paulson EC. Impact of BMI on postoperative outcomes in patients undergoing proctectomy for rectal cancer: a national surgical quality improvement program analysis. *Dis Colon Rectum*. 2014 Jun;57(6):687–93.

57. Gendall KA, Raniga S, Kennedy R, Frizelle FA. The impact of obesity on outcome after major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2223–37.
58. Aguilar EG, Murphy WJ. Obesity induced T cell dysfunction and implications for cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2018 Apr;51:181–6.
59. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):486–99.
60. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999 Apr;134(4):428–33.
61. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg*. 2002 Feb;137(2):174–80.
62. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1763–70.
63. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RME, Levi M, Meijers JCM, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008 Jul 1;112(1):82–9.
64. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier J-F, Dulphy N, et al. Natural Killer Cell Function, an Important Target for Infection and Tumor Protection, Is Impaired in Type 2 Diabetes. *PLOS ONE*. 2013 Apr 25;8(4):e62418.
65. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018 Mar 1;41(3):513–21.
66. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(16):1546–1554.
67. Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association. *Shock*. 2017;47(3):276–87.
68. Ata A, Valerian BT, Lee EC, Bestle SL, Elmendorf SL, Stain SC. The effect of diabetes mellitus on surgical site infections after colorectal and noncolorectal general surgical operations. *Am Surg*. 2010 Jul;76(7):697–702.
69. Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2564–77.
70. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):197–209.
71. Verkade MA, van de Wetering J, Klepper M, Vaessen LMB, Weimar W, Betjes MGH. Peripheral blood dendritic cells and GM-CSF as an adjuvant for hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):614–21.

72. Betjes MGH. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013 May;9(5):255–65.
73. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol*. 2011;34(4):330–6.
74. Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial*. 2012 Jun;16(3):226–31.
75. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL, et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3310–8.
76. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):47–62, viii.
77. De Lucena DD, Rangel ÉB. Glucocorticoids use in kidney transplant setting. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Oct;14(10):1023–41.
78. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):96–102.
79. Busillo JM, Cidlowski JA. The five Rs of glucocorticoid action during inflammation: ready, reinforce, repress, resolve, and restore. *Trends Endocrinol Metab*. 2013 Mar;24(3):109–19.
80. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One Hormone Two Actions: Anti- and Pro-inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(0):20–32.
81. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016.
82. Pessaux P, van den Broek MAJ, Wu T, Olde Damink SWM, Piardi T, Dejong CHC, et al. Identification and validation of risk factors for postoperative infectious complications following hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2013 Nov;17(11):1907–16.
83. Nobili C, Marzano E, Oussoultzoglou E, Rosso E, Addeo P, Bachellier P, et al. Multivariate analysis of risk factors for pulmonary complications after hepatic resection. *Ann Surg*. 2012 Mar;255(3):540–50.
84. Jeong SJ, Ann HW, Kim JK, Choi H, Kim CO, Han SH, et al. Incidence and Risk Factors for Surgical Site Infection after Gastric Surgery: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Infect Chemother*. 2013;45(4):422.
85. Mazzeffi M, Tanaka K, Galvagno S. Red Blood Cell Transfusion and Surgical Site Infection After Colon Resection Surgery: A Cohort Study. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1316–21.
86. Govinda R, Kasuya Y, Bala E, Mahboobi R, Devarajan J, Sessler DI, et al. Early postoperative subcutaneous tissue oxygen predicts surgical site infection. *Anesth Analg*. 2010 Oct;111(4):946–52.

87. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI, Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000 Jan 20;342(3):161–7.
88. Pryor KO, Fahey TJ, Lien CA, Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 7;291(1):79–87.
89. Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, Alberti J, Vicente R, Ferrándiz L, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2035–42.
90. Akça O, Podolsky A, Eisenhuber E, Panzer O, Hetz H, Lampl K, et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology*. 1999 Oct;91(4):991–8.
91. Fonnes S, Gögenur I, Søndergaard ES, Siersma VD, Jorgensen LN, Wetterslev J, et al. Perioperative hyperoxia — Long-term impact on cardiovascular complications after abdominal surgery, a post hoc analysis of the PROXI trial. *International Journal of Cardiology*. 2016 Jul 15;215:238–43.
92. Meyhoff CS, Jorgensen LN, Wetterslev J, Christensen KB, Rasmussen LS, PROXI Trial Group. Increased long-term mortality after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery: follow-up of a randomized clinical trial. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):849–54.
93. de Jonge S, Egger M, Latif A, Loke YK, Berenholtz S, Boermeester M, et al. Effectiveness of 80% vs 30–35% fraction of inspired oxygen in patients undergoing surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019 Mar;122(3):325–34.
94. Kazaure HS, Martin M, Yoon JK, Wren SM. Long-term results of a postoperative pneumonia prevention program for the inpatient surgical ward. *JAMA Surg*. 2014 Sep;149(9):914–8.
95. Choudhuri AH, Chandra S, Aggarwal G, Uppal R. Predictors of postoperative pulmonary complications after liver resection: Results from a tertiary care intensive care unit. *Indian J Crit Care Med*. 2014 Jun;18(6):358–62.
96. Miki C, Inoue Y, Mohri Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Site-specific patterns of surgical site infections and their early indicators after elective colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2006 Oct;49(10 Suppl):S45–52.
97. Chughtai M, Gwam CU, Mohamed N, Khlopas A, Newman JM, Khan R, et al. The Epidemiology and Risk Factors for Postoperative Pneumonia. *J Clin Med Res*. 2017 Jun;9(6):466–75.
98. Nagle RT, Leiby BE, Lavu H, Rosato EL, Yeo CJ, Winter JM. Pneumonia is associated with a high risk of mortality after pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2017;161(4):959–67.
99. Vincent J-L. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. *PLoS Med* [Internet]. 2016 May 17 [cited 2019 Aug 26];13(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871479/>

100. Gowd AK, Agarwalla A, Amin NH, Romeo AA, Nicholson GP, Verma NN, et al. Construct validation of machine learning in the prediction of short-term postoperative complications following total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg.* 2019 Aug 2;
101. Tunthanathip T, Sae-Heng S, Oearsakul T, Sakarunchai I, Kaewborisutsakul A, Taweksomboonyat C. Machine learning applications for the prediction of surgical site infection in neurological operations. *Neurosurg Focus.* 2019 Aug 1;47(2):E7.

## Annexes

- **INFECTION DU SITE OPERATOIRE :**

- > **Infection superficielle de l'incision :**

- Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au dessus de l'aponévrose de revêtement, associée à au moins un des éléments suivants:
  - écoulement purulent de l'incision
  - micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture obtenue de façon aseptique du liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire.
  - ouverture de l'incision par le chirurgien et présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur

Une culture bactérienne négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas.

L'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme une infection.

- > **Infection profonde (de l'incision ou de l'organe-espace)**

- Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, associée à au moins un des éléments suivants:
  - Ecoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique
  - Déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien et au moins un des signes suivants :
    - fièvre > 38°C
    - douleur localisée,
    - sensibilité à la palpation

une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas.

- Abscès ou autres signes d'infection observés lors d'une réintervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.

## Annexe 1 : Critères pour le diagnostic d'ISO

- **PNEUMOPATHIE :**

- Anomalie sur la radiographie pulmonaire de type infiltrat ou opacité pulmonaire, de novo ou modification d'une image existante
- **ET** Fièvre > 38,5°C ou < 36°

Associés à l'un des 3 critères suivants :

- Elévation de la CRP
- **Ou** élévation des leucocytes à un taux supérieur à 12 G/L ou < 4 G/L
- **Ou** augmentation du caractère purulent des expectorations

## Annexe 2 : Critères pour le diagnostic de pneumonie

- **INFECTION URINAIRE:**

*Au moins un des signes suivants :*

- *fièvre (> 38°C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlure mictionnelle, ou douleur sus-pubienne, en l'absence d'autre cause, infectieuse ou non.*

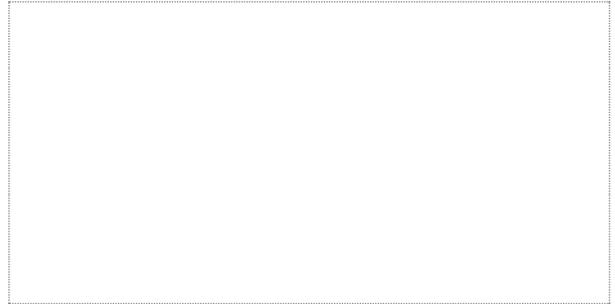
- *Et :*

- *Sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie ( $\geq 10^4$  leucocytes/ml) et uroculture positive ( $\geq 10^3$  micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents,*
- *Avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents : uroculture positive ( $\geq 10^5$  micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents.*

### **Annexe 3 : Critères pour le diagnostic d'infection urinaire**

**Vu, le Président du Jury,**

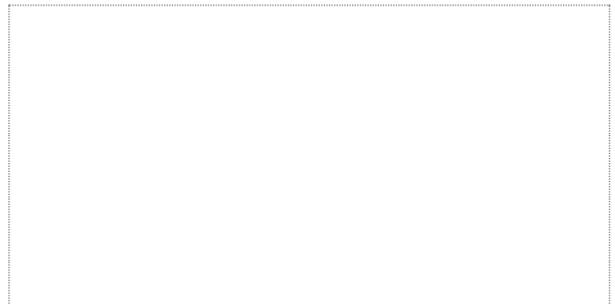
(tampon et signature)



Professeur Karim ASEHNOUNE

**Vu, le Directeur de Thèse,**

(tampon et signature)



Professeur Antoine ROQUILLY

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** Développement d'un score prédictif d'infections post-opératoires en chirurgie carcinologique et digestive

---

## RESUME

### INTRODUCTION

Les infections post-opératoires constituent la principale complication de la chirurgie carcinologique, pierre angulaire du traitement de la plupart des cancers digestifs ou thoraciques. En dépit de leur important impact medico-économique, les cliniciens ne disposent pas d'un outil permettant d'en prédire efficacement la survenue afin de mettre en place des stratégies préventives hiérarchisées.

### METHODES

Nous avons réalisé une étude ancillaire de l'étude EVALYMPH afin de décrire l'épidémiologie des facteurs associés à la survenue d'infections post-opératoires en chirurgie carcinologique digestive et thoracique et de développer un score prédictif d'infections post-opératoires dans cette population de patients.

### RESULTATS

La survenue d'une complication infectieuse émaille 37% des 1229 chirurgies analysées dans la cohorte avec des conséquences majeures notamment en termes de mortalité 4.9% vs 0.3% ( $p < 0.0001$ ).

Les facteurs de risque associés à la survenue d'une infection post-opératoire en analyse multivariée étaient la chirurgie digestive ( $p < 0.001$ ), la voie d'abord ( $p < 0.001$ ), la durée de la chirurgie ( $p < 0.001$ ), l'entretien anesthésique par halogénés ( $p = 0.004$ ). Le recours à une corticothérapie péri-opératoire apparaissait comme facteur protecteur ( $p < 0.001$ ). Un score intégrant les paramètres pré-opératoires les plus pertinents (obésité, radiothérapie ou chimiothérapie néo-adjuvante, type de chirurgie et voie d'abord) obtient une valeur prédictive estimée par l'aire sous une courbe ROC de 0.69.

### CONCLUSION

Un score prédictif intégrant seulement les facteurs de risque pré-opératoires d'infections post-opératoires est peu performant. Néanmoins, des éléments de la gestion péri-opératoire apparaissent avoir un impact significatif sur la survenue de complications infectieuses post-opératoires, ouvrant la voie à des stratégies préventives individualisées.

---

## MOTS-CLES

Cancer – Infection post-opératoire – Chirurgie