

Utilisation des céphalosporines comme antibioprophyllaxie lors de césariennes

PIERRE FUGÈRE,* MD, FRCS[C]

PIERRE TURGEON,† MD, M SC, FRCP[C]

MARC BOUCHER,‡ MD

GUY VERSCHULDEN,* MD, FRCS[C]

MICHEL LEMAY,§ MD, FRCS[C]

Une céphalosporine de deuxième génération, le céfoxitin, a été comparée au céfazolin, céphalosporine de première génération, et à un placebo dans une étude prospective à double insu et randomisée d'antibioprophyllaxie lors de césariennes non électives. Quatre jours après l'opération, il n'y avait dans les groupes qui ont reçu du céfazolin ou un placebo aucune modification statistiquement significative de la colonisation cervicale par les bactéries aérobiques, mais il y avait une augmentation significative de la colonisation par des anaérobies. Le céfoxitin avait l'effet opposé. De 14 infections postopératoires chez 11 patientes, une proportion significativement plus importante s'est produite chez les patientes ayant reçu le placebo; par contre, le nombre de patientes était trop petit pour pouvoir départager l'efficacité des deux antibiotiques. Parmi les microorganismes impliqués comme agents infectieux, le *Streptococcus* du groupe B était l'aérobie le plus fréquent, et le *Peptostreptococcus* et le *Bacteroides bivius* étaient les anaérobies les plus fréquents. Des 15 patientes pour lesquelles au moins un des prélèvements peropératoires était positif à la culture, une infection postopératoire s'est développée chez 5 des 6 qui ont reçu un placebo, 2 des 4 qui ont reçu du céfazolin et 1 des 5 qui ont reçu de céfoxitin.

Cefoxitin, a second-generation cephalosporin, was compared with cefazolin, a first-generation cephalosporin, and a placebo in a prospective, double-blind study of antibiotic prophylaxis in women undergoing nonelective cesarean section. In the groups that received cefazolin or the placebo there was no statistically significant change in colonization of the cervix by aerobic bacteria by the fourth day after the operation, but there was a statistically significant increase in colonization by anaerobes. Cefoxitin had the opposite effect. Of the 14 postoperative infections in 11 patients, significantly more were in patients who had received the placebo; the numbers were too small to show a difference in effectiveness between the two antibiotics. Of the microorganisms implicated as the infectious agents, group B *Streptococcus* was the

most frequent aerobic, and *Peptostreptococcus* and *Bacteroides bivius* were the most frequent anaerobes. Among the 15 patients for whom at least one perioperative specimen yielded positive culture results, a postoperative infection developed in 5 of the 6 who received the placebo, 2 of the 4 who received cefazolin and 1 of the 5 who received cefoxitin.

Depuis une vingtaine d'années les taux de césariennes primaires sont passés d'environ 5% à un peu plus de 15%. Cette chirurgie porte un certain risque d'infection, risque relié à la durée du travail et de la rupture des membranes, au nombre d'examen vaginaux, au monitoring interne et, possiblement, au niveau socio-économique de la patiente.¹ De nombreux auteurs ont publié les résultats d'études sur l'utilisation d'antibiotiques en prophylaxie lors de césariennes. Ils ont ainsi noté que la morbidité fébrile pouvait décroître de 47% à 25%,² de 65% à 24%,³ de 66% à 38%⁴ et, plus récemment, de 85% à 12%.⁵

On constate toutefois dans la littérature de grandes variations dans les résultats de ces diverses études, et deux facteurs nous semblent principalement responsables de ces variations. En premier lieu, les populations étudiées sont très différentes les unes des autres, bien qu'elle soient en prédominance non caucasiennes et de bas niveau socio-économique. En second lieu, aucune étude n'emploie le même antibiotique avec le même horaire d'administration, ce qui rend les comparaisons ardues. Nous croyions donc qu'il était difficile de transposer les résultats et conclusions de ces études à notre population québécoise.

Nous avons donc voulu évaluer la pertinence dans notre milieu d'une antibioprophyllaxie lors de césariennes non électives. Nous avons également voulu comparer une céphalosporine de première génération (céfazolin) à une céphalosporine de seconde génération (céfoxitin) et à un placebo dans le cadre d'une étude à double insu et randomisée. Cette étude s'inscrit dans le cadre d'une étude canadienne multicentrique.⁶

Matériels et méthodes

Notre étude s'est déroulée de septembre 1980 à novembre 1981. Les 90 premières patientes, non présélectionnées, âgées de 18 ans ou plus, nécessitant une césarienne et acceptant de participer à l'étude après avoir signé une formule de consentement éclairé, ont constitué notre groupe d'étude. Étaient exclues de l'étude les patientes présentant une ou plusieurs des

Du *‡§département d'obstétrique-gynécologie et du †département de microbiologie et d'immunologie, université de Montréal, hôpital Saint-Luc, Montréal

*Professeur agrégé

†Professeur titulaire de clinique

‡Résident IV

§Professeur adjoint

Demandes de tirés-à-part: Dr Pierre Fugère, Chef, département d'obstétrique-gynécologie, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue St-Denis, Montréal, PQ H2X 3J4

caractéristiques suivantes: (a) absence de travail actif et membranes intactes; (b) allergie connue aux céphalosporines ou à la pénicilline; (c) prise d'antibiotique dans les dernières 48 heures; (d) température égale ou supérieure à 38°C dans les dernières 24 heures; et (e) membranes rompues depuis 36 heures ou plus.

L'évaluation préopératoire comportait l'analyse de la formule sanguine complète, la mesure de l'azotémie et des taux sériques de créatinine et de transaminase glutamique oxaloacétique, analyse et culture d'urine, et culture aérobie et anaérobie d'un prélèvement endocervical. En peropératoire on obtenait pour culture aérobie et anaérobie des prélèvements du liquide amniotique, du lit placentaire et de la plaie avant fermeture. Au quatrième jour postopératoire on répétait le même bilan qu'en préopératoire.

Nous avons utilisé 90 boîtes contenant chacune six vials identiques: 30 boîtes contenaient du céfoxitin (2 g/dose), 30 du céfazolin (1 g/dose) et 30 un placebo (une solution vitaminée dont la coloration imitait celle des antibiotiques). Les boîtes n'étaient identifiées que par un numéro et furent distribuées de façon aléatoire de 1 à 90. Elles étaient utilisées dans l'ordre numérique de participation des patientes à l'étude. Une enveloppe d'urgence contenant le code était disponible en cas de réaction adverse mais n'a pas eu à être utilisée. Le contenu de deux vials, représentant une dose, était dilué avec 20 ml de sérum physiologique et administré par voie intraveineuse (a) dès le clampage du cordon via la tubulure, (b) 6 heures après la première dose et (c) 12 heures après la première dose.

L'évaluation postopératoire se faisait quotidiennement lors du séjour hospitalier et lors d'une visite de relance à la clinique externe 6 semaines après la césarienne. Nous avons considéré comme maladie mineure (a) une infection de plaie (drainage purulent ou cellulite), (b) une infection urinaire symptomatique ou deux cultures d'urine positives successives malgré l'absence de symptômes, ou (c) une infection respiratoire (nécessitant une antibiothérapie avec ou sans infection prouvée). La maladie majeure était constituée de (a) septicémie, bactériémie ou pyrexie (température

égale ou supérieure à 39.4°C), (b) une infection de plaie avec déhiscence ou nécessité d'une fermeture secondaire, (c) des abcès pelviens, (d) une cellulite pelvienne ou (e) une thrombophlébite pelvienne.

L'analyse statistique a été réalisée par le test de chi-carré selon la méthode de partition. Sur les petits échantillons nous avons utilisé la correction de Yates.

Résultats

Population

Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de patientes quant à leurs caractéristiques épidémiologiques (Tableau I). Plus de 60% des césariennes étaient faites à cause d'un arrêt de progression du travail, et ces indications se répartissaient également entre les trois groupes.

Des cultures n'ont pas été faites pour une patiente dans le groupe qui a reçu un placebo; ses données étaient donc exclues de l'analyse.

Effets secondaires des antibiotiques

Nous n'avons pas noté d'effet secondaire clinique ou de résultat anormal de laboratoire dans les deux groupes qui ont reçu une antibioprofylaxie.

Effet de l'antibioprofylaxie sur la flore cervicale

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les trois groupes quant à la fréquence d'isolats aérobiques et anaérobiques potentiellement pathogènes lors de la culture endocervicale préopératoire (Tableau II).

Par contre, les cultures des prélèvements endocervicaux obtenus 4 jours après la césarienne ont montré des différences statistiquement significatives. Ainsi, la fréquence d'isolats aérobiques était significativement plus élevée ($p < 0.001$) dans le groupe qui avait reçu du céfoxitin et dans les groupes qui avaient reçu une prophylaxie par rapport au groupe qui n'en avait reçu aucune. La colonisation anaérobie était significativement plus importante ($p < 0.05$) au quatrième jour après la césarienne dans le groupe qui avait reçu un placebo par rapport aux groupes traités; cette différence est davantage redevable au céfoxitin qu'au céfazolin ($p < 0.02$).

Nous avons également voulu évaluer l'influence de chacun des régimes prophylactiques sur la flore cervicale à l'intérieur de chaque groupe. Ainsi, avec le céfoxitin le nombre d'isolats aérobiques a augmenté de façon nettement significative ($p < 0.001$) en postopéra-

Tableau I—Caractéristiques des patientes qui ont reçu un antibiotique ou un placebo lors d'une césarienne non élective

Caractéristique	Céfoxitin	Céfazolin	Placebo
No. de patientes	30	30	29
Age, ans*	27.7 ± 0.8	27.1 ± 0.9	26.3 ± 0.8
Parité*	0.23 ± 0.11	0.34 ± 0.11	0.23 ± 0.08
Durée de la rupture des membranes, heures*	7.4 ± 1.3	8.8 ± 1.3	9.1 ± 1.4
Durée du travail, heures*	8.2 ± 0.9	10.7 ± 1.2	9.2 ± 1.0
No. d'exams vaginaux*	6.6 ± 0.7	7.7 ± 0.8	6.9 ± 0.8
Monitoring interne, no. (et %)	18 (60)	21 (70)	16 (55)
Type de césarienne			
Primaire	27	29	24
Itérative	3	1	5
Ligature tubaire			
Peropératoire	0	1	1

*Moyenne ± erreur type de la moyenne.

Tableau II—La flore cervicale avant et au quatrième jour après la césarienne

Flore cervicale	No. de patientes					
	Céfoxitin		Céfazolin		Placebo	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Aérobie	9/30	27/30	12/30	20/30	13/29	10/29
Anaérobie	15/30	21/30	17/30	29/30	19/29	31/29

toire, surtout aux dépens des entérocoques (18/27), mais le nombre d'isolats anaérobiques restait presque le même. Avec céfazolin la colonisation aérobie a également augmenté, cependant d'une façon non significative, mais la colonisation anaérobie a augmenté de façon nettement significative ($p < 0.001$). Dans le groupe qui a reçu un placebo il n'y a pas eu de modification significative en ce qui regarde la flore aérobie, mais au niveau anaérobie on constate une augmentation nettement significative de la colonisation ($p < 0.001$).

Morbidité infectieuse postopératoire

Nous n'avons pas observé d'abcès pelvien ou de thrombophlébite pelvienne évidente, et aucune patiente n'a dû subir une réintervention. Au total, nous avons noté 14 infections chez 11 patientes (Tableau III). Dans le groupe qui a reçu un placebo une patiente a souffert d'une triple infection (endométrite, infection majeure de plaie et infection urinaire), et une autre patiente a eu simultanément une endométrite et une infection urinaire. Il existait une différence statistiquement significative ($p < 0.05$) entre le nombre d'infections survenant chez les patientes qui n'ont pas reçu de prophylaxie par rapport à celles qui en ont reçu. A cause du nombre restreint de patientes chez qui une infection s'est développée après une antibioprophyllaxie, nous n'avons pu mettre en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu du céfoxitin et le groupe ayant reçu du céfazolin. Cependant, nous n'avons observé aucune infection de plaie dans le groupe qui a reçu du céfoxitin comparativement à deux dans le groupe qui a reçu du céfazolin et six dans le groupe qui a reçu un placebo.

Agents étiologiques

Des agents étiologiques ont été isolés de neuf patientes souffrant d'endométrite ou d'infection de plaie, deux patientes n'ayant pas eu de prélèvement de plaie pour culture (Tableau IV). Nous avons retrouvé chez cinq patientes des bactéries aérobiques et chez les quatre autres des bactéries anaérobiques. Fait à noter, en aucun cas nous n'avons observé d'infections mixtes. Le *Streptococcus* du groupe B, le *Peptostreptococcus* et le *Bacteroides* ont été les genres bactériens les plus volontiers impliqués dans le processus infectieux. Nous avons retrouvé les germes aérobiques en culture pure,

alors que chez trois patientes infectées par des anaérobies il y avait une association de deux genres ou espèces bactériens.

Cultures de prélèvements peropératoires

Au moins un des prélèvements peropératoires (liquide amniotique, lit placentaire et plaie avant fermeture) était positif à la culture chez 15 patientes, mais une infection postopératoire ne s'est développée que chez 8 (Tableau V); chez 9 patientes nous avons retrouvé des bactéries à plus d'un site. Des 15 patientes, 6 n'avaient pas reçu de prophylaxie, et 5 des 6 ont eu une infection après la césarienne; parmi les 9 autres, 2 des 4 patientes qui ont reçu du céfazolin et 1 des 5 qui ont reçu du céfoxitin se sont infectées.

Discussion

L'antibioprophyllaxie n'est pas recommandée de routine dans tous les cas de césarienne. Elle est indiquée dans les césariennes non électives chez des patientes qui

Maladie	No. d'infections		
	Céfoxitin	Céfazolin	Placebo
Endométrite	1	1	2
Infection majeure de plaie	0	1	3
Infection mineure de plaie	0	1	3
Infection urinaire	0	0	2
No. total d'infections	1	3	10
No. total (et %) de patientes	1 (3)	3 (10)	7 (24)

Agent étiologique	No. de patientes infectées	No. d'infections		
		Endométrite	Majeure	Mineure
Aérobies				
<i>Streptococcus</i> du groupe B	3	2	0	1
<i>Escherichia coli</i>	1	1	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	0	1
Anaérobies				
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	0	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp. + <i>Bacteroides bivius</i>	1	0	1	0
<i>Bacteroides bivius</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1	0	1	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp. + <i>Bacteroides</i> sp.	1	0	0	1
Aucun prélèvement obtenu	2	0	1	1
No. total	11	4	4	4

Site de prélèvement(s) peropératoire(s)	No. de cultures positives	No. de patientes (et type de prophylaxie*)	
		Infectées	Non infectées
Liquide amniotique, lit placentaire et plaie avant fermeture	8	6 (4, PL 2, CZ)	2 (1, CX 1, CZ)
Liquide amniotique, plaie avant fermeture	1	1 (CX)	—
Liquide amniotique	3	—	3 (2, CX 1, CZ)
Lit placentaire	3	1 (PL)	2 (1, CX 1, PL)

*PL = placebo; CZ = céfazolin; CX = céfoxitin.

sont en travail ou dont les membranes sont rupturées depuis plusieurs heures.⁷⁻¹⁵

Nous avons comparé, en prophylaxie, deux céphalosporines à un placebo. Les médicaments ont été administrés en trois doses pour une courte période de temps (12 heures).

Dans le groupe qui a reçu un placebo, comme dans le groupe qui a reçu du céfazolin, nous avons noté une augmentation significative de la flore anaérobie retrouvée au niveau du col 4 jours après la césarienne. À l'inverse, le groupe ayant reçu du céfoxitin semble "protégé" davantage de la colonisation cervicale par des bactéries anaérobies. Par ailleurs, le céfoxitin semble favoriser davantage la colonisation par des bactéries aérobies, principalement l'entrérocoque, après la césarienne. Cette observation vient confirmer des résultats similaires obtenus par Cunningham et ses collaborateurs.¹⁶

L'antibioprophylaxie a diminué significativement la morbidité infectieuse chez nos patientes. Étant donné le nombre restreint de cas d'infection après la césarienne dans les groupes soumis à une antibioprophylaxie, aucun des deux régimes prophylactiques ne peut se targuer d'être supérieur. Seule une étude incluant un plus grand nombre de patientes aurait peut-être pu trancher en faveur de l'un ou l'autre antibiotique.

Parmi les bactéries aérobies impliquées comme agents étiologiques d'infections, nous avons identifié le *Streptococcus* du groupe B dans 3 des 14 infections. Cette observation illustre le rôle pathogène de cette bactérie dans les infections puerpérales et néonatales. Parmi les bactéries anaérobies le *Peptostreptococcus* et le *Bacteroides bivius* sont les microorganismes qui ont été le plus fréquemment impliqués. Ces résultats sont en accord avec les observations récentes de Chow.¹⁷ Nous n'avons observé aucune infection causée par *B. fragilis*. Ce microorganisme n'a pas été retrouvé au niveau du col en préopératoire, et il n'a été retrouvé que chez huit patientes à ce site 4 jours après la césarienne. Par comparaison, le *B. bivius* a été retrouvé chez 18 patientes avant et 26 après la césarienne, et le *Peptostreptococcus* a été retrouvé chez 23 patientes avant et 31 après la césarienne.

Nous avons également étudié la relation entre la positivité des cultures de prélèvements peropératoires et le développement de l'infection après la césarienne. Nous avons observé une infection postopératoire chez sept des neuf patientes qui avaient une culture positive de deux des trois prélèvements faits durant l'intervention chirurgicale. À l'inverse, seulement une patiente sur les six qui avaient une culture positive pour un site s'est infectée. Il est fort probable que la positivité de prélèvements de deux ou trois sites ne soit que le reflet d'un inoculum bactérien plus important. Aucun liquide amniotique ou placenta n'était macroscopiquement infecté au moment de la césarienne. Cette observation démontre clairement la complexité de reconnaître cliniquement s'il y a ou non infection. Elle met en lumière le dilemme auquel se trouvent souvent confrontés les chirurgiens, gynécologues, médecins microbiologistes et infectiologues, à savoir s'agit-il de prophylaxie ou de thérapie? Il existe souvent entre la thérapie et la prophylaxie une zone grise qu'il n'est pas facile de

délimiter. Néanmoins, nous avons constaté une infection postopératoire chez cinq des six patientes qui ont reçu un placebo, deux des quatre qui ont reçu du céfazolin et une des cinq qui ont reçu du céfoxitin.

Nous tenons quand même à rappeler que le développement d'une infection est fonction de plusieurs facteurs redevables à la bactérie (inoculum et facteurs reliés à la virulence par exemple), à l'hôte et à l'habileté technique du chirurgien. L'antibioprophylaxie ne peut être active que sur la bactérie; cependant, jointe à une technique chirurgicale respectant les principes de l'asepsie et à une hémostasie adéquate, elle peut concourir à diminuer chez l'hôte le risque d'infection.

Cette étude fut réalisée grâce à une subvention de la compagnie Merck Frosst Canada Inc dans le cadre d'une étude canadienne multicentrique.

Références

1. GIBBS RS: Clinical risk factors for puerperal infection. *Obstet Gynecol* 1980; 55 (5, suppl): 178S-183S
2. MILLER RD, CRICHTON D: Ampicillin prophylaxis in cesarean section. *S Afr J Obstet Gynecol* 1968; 6: 69-70
3. GIBBS RS, HUNT JE, SCHWARTZ RH: A follow-up study on prophylactic antibiotics in cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 419-422
4. KREUTNER AK, DEL BENE VE, DELAMAR D, HUGUELEY V, HARMON PM, MITCHELL KS: Perioperative antibiotic prophylaxis in cesarean section. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 279-284
5. DE PALMA RT, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG, POPE T, KAPPUS SS, ROARK ML, NOBLES BJ: Identification and management of women at high risk for pelvic infection following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1980; 55 (5, suppl): 185S-192S
6. STIVER HG, FORWARD KR, LIVINGSTONE RA, FUGÈRE P, LEMAY M, VERSCHOLDEN G, HUNTER JDW, CARSON GD, BERESFORD P, TYRRELL DL: Multicenter comparison of cefoxitin versus cefazolin for prevention of infectious morbidity after nonelective cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 158-163
7. D'ANGELO LJ, SOKOL RJ: Short- versus long-course prophylactic antibiotic treatment in cesarean section patients. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 583-586
8. KREUTNER AK, DEL BENE VE, DELAMAR D, BODDEN JL, LOADHOLT CB: Perioperative cephalosporin prophylaxis in cesarean section: effect on endometritis in the high-risk patient. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 925-935
9. GIBBS RS, ST CLAIR PJ, CASTILLO MS, CASTANEDA YS: Bacteriologic effects of antibiotic prophylaxis in high-risk cesarean section. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 277-282
10. WONG R, GEE CL, LEDGER WJ: Prophylactic use of cefazolin in monitored obstetric patients undergoing cesarean section. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 407-411
11. ITSKOVITZ J, PALDI E, KATZ M: The effect of prophylactic antibiotics on febrile morbidity following cesarean section. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 162-165
12. MORO M, ANDREWS M: Prophylactic antibiotics in cesarean section. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 688-692
13. WORK B, LEDGER WJ: The use of prophylactic cephalothin in women undergoing emergency cesarean section. Dans WILLIAMS JD, GEDDES AM (rédacteurs): *Chemotherapy*, vol 1, Plenum Pub, New York, 1976: 283-286
14. DILLON WP, SEIGEL MS, LELE AS, O'LEARY JA: Evaluation of cefoxitin prophylaxis for caesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 1981; 19: 133-139
15. HARGER JH, ENGLISH DH: Selection of patients for antibiotic prophylaxis in cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 752-758
16. CUNNINGHAM FG, HAUTH JC, STRONG JD, KAPPUS SS: Infectious morbidity following cesarean section. Comparison of two treatment regimens. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 656-661
17. CHOW AW: Antimicrobial therapy of gynaecological infections: an overview. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9 (suppl A): 139-147