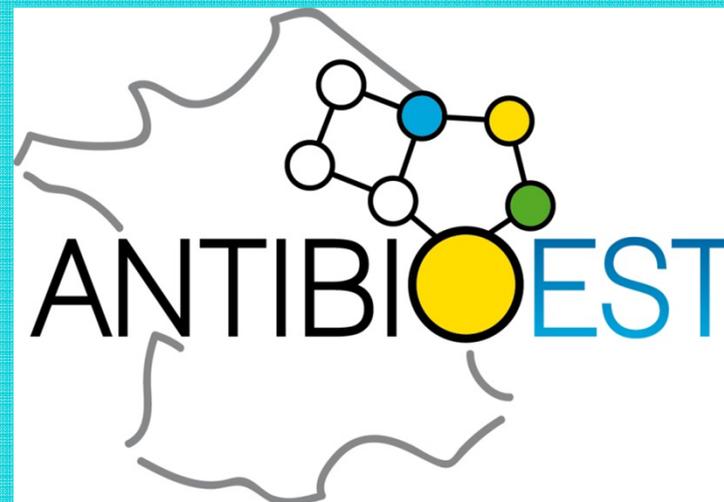




ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.

ANTIBIOPROPHYLAXIE CHIRURGICALE

AVEC L'AIMABLE AUTORISATION DU PR. STRADY



JOURNÉE DES RÉFÉRENTS – 23 MAI 2019

ALEXANDRE CHARMILLON INFECTIOLOGUE
COORDONNATEUR ANTIBIOEST

Actualisation des recommandations d'experts Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (adultes) 2018

Comité de pilotage de la Société française d'anesthésie et de réanimation

- Coordonateur : C. Martin
(claude.martin@ap-hm.fr)
- C. Auboyer M. Boisson H. Dupont D.
Fletcher R. Gauzit M. Kitzis M. Leone
A. Lepape O. Mimoz P. Montravers
J.L. Pourriat
- Chargés de bibliographie : C. Gakuba
R. Bernard



Avec la collaboration des sociétés françaises de chirurgie orthopédique et traumatologique, de neurochirurgie, de chirurgie de l'obésité, de stomatologie chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale, d'hygiène hospitalière, de chirurgie vasculaire et endovasculaire, de pathologie infectieuse de langue française, de chirurgie thoracique et cardiovasculaire de langue française d'urologie, de chirurgie viscérale et digestive, d'ophtalmologie, collège des gynécologues et obstétriciens français, de radiologie, de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, d'oto-rhino-laryngologie et de la chirurgie de la face et du cou

Infections du site opératoire : ISO

Facteurs de risque

- **Type de chirurgie**
Propre contaminée, ORL, colorectale,.....
- **Facteurs chirurgicaux**
Durée de la chirurgie, pertes sanguines, lambeaux, reprises chirurgicales
- **Facteurs médicaux**
Classe ASA, âge avancé, diabète, obésité
- **Facteurs modifiant la cicatrisation de la plaie**
Statut nutritionnel, hypoalbuminémie, hypothyroïdie, tabagisme, alcoolisme, colonisation connue à SARM
- **Traitements préalables**
Radiothérapie, chirurgie, corticoïdes
- **Antibioprophylaxie**

4 classes d'intervention chirurgicale

classification d'Altemeier

Type de chirurgie	Type d'intervention	Taux d'infection	
		Sans antibiotique	Avec antibiotique
Chirurgie propre Classe I	<ul style="list-style-type: none"> • Sans ouverture de viscères creux • Pas de notion de traumatisme ou d'inflammation probable. 	1-5%	< 1%
Chirurgie propre contaminée Classe II	<ul style="list-style-type: none"> • Ouverture de viscères creux avec contamination minimale • Rupture d'asepsie minimale 	5-15%	< 7%
Chirurgie contaminée Classe III	<ul style="list-style-type: none"> • Contamination importante par le contenu intestinal • Rupture d'asepsie franche • Plaie traumatique récente datant de moins de 4 heures • Appareil génito-urinaire ou biliaire ouvert avec bile ou urine infectée. 	> 15%	< 15%
Chirurgie sale Classe IV	<ul style="list-style-type: none"> • Plaie traumatique datant de plus de 4 heures et / ou avec tissus dévitalisés • Contamination fécale • Corps étranger • Viscère perforé • Inflammation aiguë bactérienne sans pus • Présence de pus. 	> 30%	réduit

Antibioprophylaxie : principes

- Réduire la fréquence de survenue des ISO
- Inoculum faible/modéré
- Cible microbiologique : variable suivant la chirurgie, l'écologie locale et celle du patient
- Efficacité et rapport coût/efficacité prouvés

Logistique et organisation sont plus importantes que le choix de la molécule

Antibioprophylaxie : quelles molécules ?

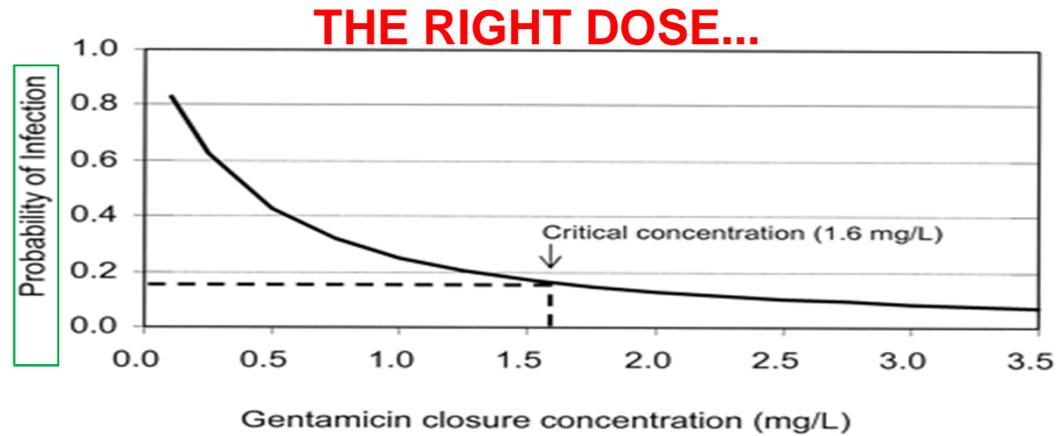
- Actives sur bactéries potentiellement pathogène
- ✓ Faible risque d'émergence de résistance
 - spectre le + étroit possible
 - faible risque de mutation (pas de quinolones...)
- ✓ Non toxique
- ✓ Coût modéré
- ✓ Réservées à la prophylaxie (non utilisées en curatif)
- ✓ Eviter les ATB dont on veut préserver l'activité

Antibiotic Pharmacodynamics in Surgical Prophylaxis: an Association between Intraoperative Antibiotic Concentrations and Efficacy

AAC Antimicrobial Agents and Chemotherapy

2002; 46: 3026

Sheryl A. Zelenitsky,^{1,2,3,4*} Robert E. Ariano,^{1,2,3} Godfrey K. M. Harding,^{2,4,5}
and Richard E. Silverman^{2,6}



Corrélation entre concentration à la fermeture et ↘ des ISO

En pratique:

➤ Posologie initiale : x 2 dose usuelle

IMC > 35 kg/m² : β-lactamines x 4 dose usuelle

gentamicine max 500 mg

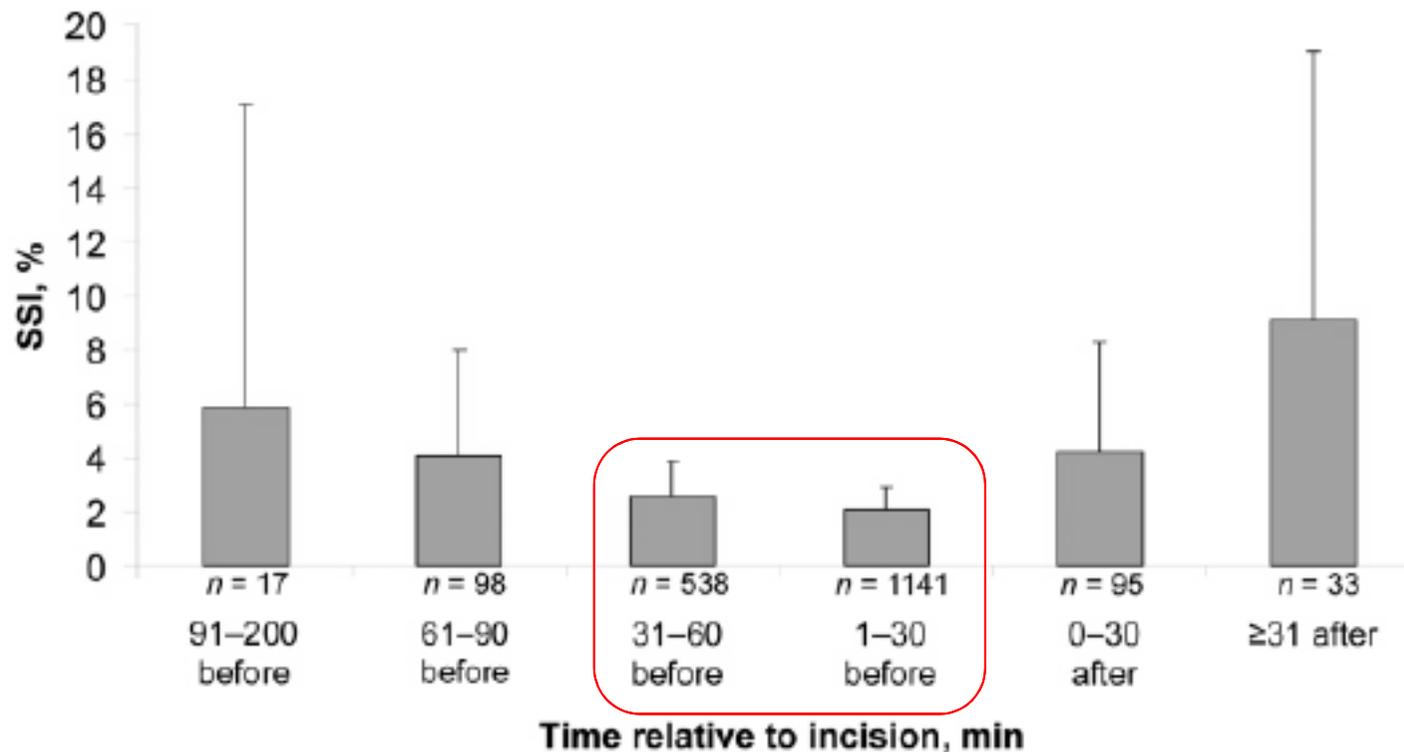
vancomycine max 2 g

➤ Réinjections peropératoires toutes les 2 demie-vies, de la moitié de la dose initiale

...AT THE RIGHT TIME

Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor

Marjo E. E. van Kasteren,^{1,2} Judith Manniën,³ Alewijn Ott,⁴ Bart-Jan Kullberg,^{1,2} Annette S. de Boer,³ and Inge C. Gyssens^{4,5}



Timing of Antimicrobial Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections

Results From the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors

James P. Steinberg, MD,* Barbara I. Braun, PhD,† Walter C. Hellinger, MD,‡ Linda Kusek, RN, MPH,†
 Michele R. Bozikis, MPH,† Andrew J. Bush, PhD,§ E. Patchen Dellinger, MD,¶ John P. Burke, MD,||
 Bryan Simmons, MD,** Stephen B. Kritchevsky, PhD,††‡‡ and Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis
 Errors (TRAPE) Study Group



Jul 2009

TABLE 4. The Association Between Timing Interval and Infection for Antimicrobial Prophylaxis, Using Cephalosporins or Other Antibiotics Designated to be Given Within 60 Minutes of Incision*

Timing Interval Relative to Incision	Infection/ N-at-Risk	Infection Risk	Unadjusted Relative Risk of Infection (95% CI)	Adjusted Risk Odds Ratio for Infection From Conditional Logistic Regression (95% CI)†
>120 min before incision or prophylaxis not given	4/96	4.7%	2.54 (0.89, 7.21), <i>P</i> = 0.07	2.11 (0.68, 6.59)
61–120 min before incision	12/489	2.4%	1.49 (0.74, 3.00), <i>P</i> = 0.26	1.25 (0.57, 2.76)
31–60 min before incision	38/1558	2.4%	1.48 (0.88, 2.50), <i>P</i> = 0.13	1.74 (0.98, 3.08)
0–30 min before incision	22/1339	1.6%	Reference group	Reference group
1–30 min after incision	4/100	4.0%	2.44 (0.86, 6.93), <i>P</i> = 0.09	1.96 (0.65, 5.95)
>31 min after incision	5/74	6.8%	4.12 (1.60, 10.53), <i>P</i> = 0.002	4.18 (1.37, 12.75)

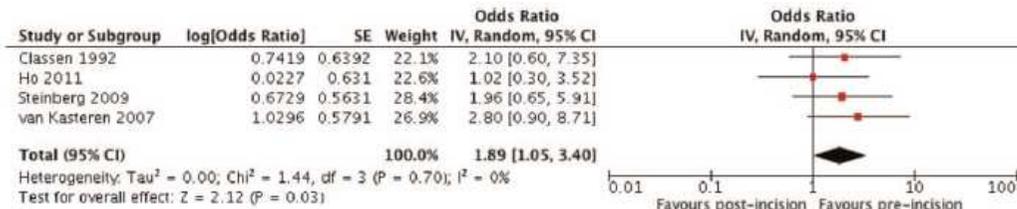
*Cases receiving vancomycin or fluoroquinolones alone or in combination with cephalosporins either pre-operatively or within 3 hours postoperatively with another drug were excluded from this analysis.

†Adjusted for duration of surgery and procedure type.

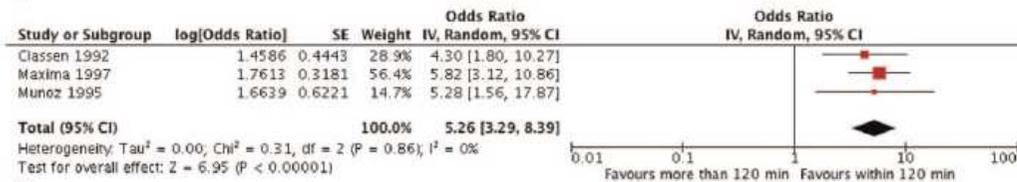
Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection

A systematic review and meta-analysis

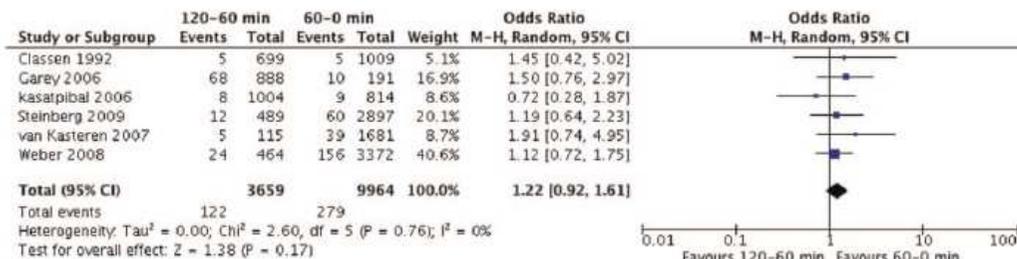
Stijn Willem de Jonge, MD^a, Sarah L. Gans, MD, PhD^a, Jasper J. Atema, MD, PhD^a, Joseph S. Solomkin, MD^b, Patchen E. Dellinger, MD^c, Marja A. Boermeester, MD, PhD^{a,*}



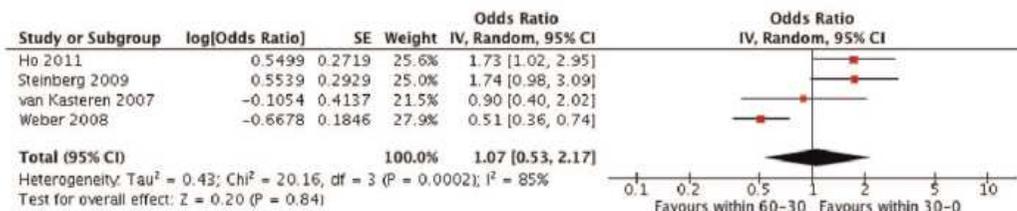
A



B



C



D

- Efficacité pré inc vs post inc :
 - OR=1,89 (1,05-3,4)
- Efficacité <120 min vs >120 min avant inc :
 - OR =5,3 (3,3-8,4)
- Efficacité 0-60min vs 60-120 min avt inc :
 - OR= 1,2 (0,9-1,6)
- Efficacité 0-30 min vs 30-60 min avt inc :
 - OR=1,1 (0,5-2,1)

Intraoperative Serum and Tissue Activity of Cefazolin and Cefoxitin

Arch Surg—Vol 120, July 1985

Joseph T. DiPiro, PharmD; Joseph J. Vallner, PhD; Talmadge A. Bowden, Jr, MD;
Bradley A. Clark; John F. Sisley, MD

- $\frac{1}{2}$ vie :
 - Cefazoline 1,8h
 - Cefoxitine 1,1h
- Liaison aux protéines
- Volume de distribution
- $\frac{1}{2}$ vie courte cefoxitine :
 - à l'induction +++
- $\frac{1}{2}$ vie plus longue cefazoline :
 - À l'appel ou à l'induction

Pour faire simple :

Blactamine à 30 min avant l'incision

Vancomycine : non +++

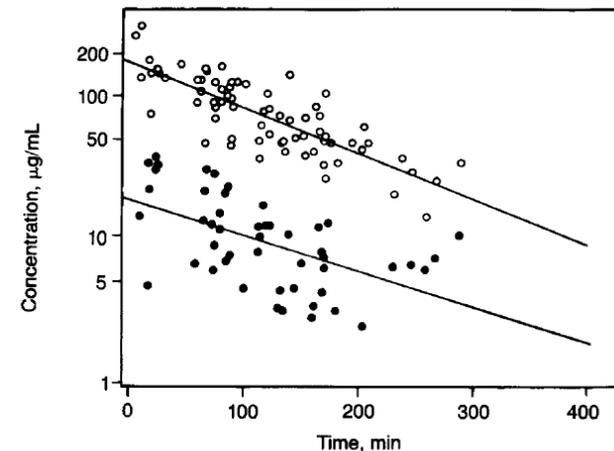


Fig 1.—Cefazolin total (open circles, $r=0.805$) and free (closed circles, $r=0.552$) serum concentrations v time.

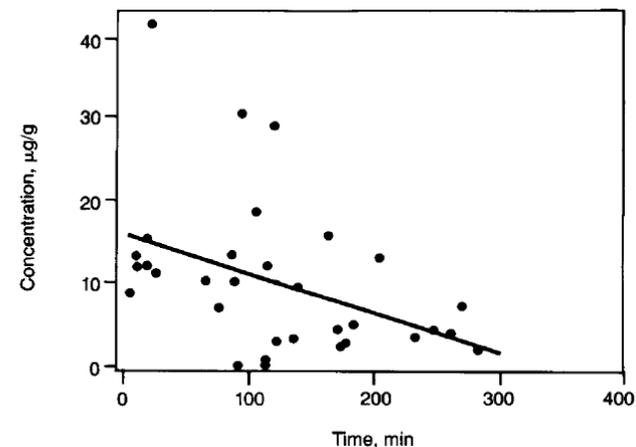


Fig 3.—Cefazolin wound-muscle concentrations v time ($r=0.417$).

Combien de temps ?

- Efficacité de la dose unique démontrée (chirurgie digestive, ortho, uro, cardiaque, thoracique...)
- Durée toujours < 48 h
- Pas de prolongation pour drainage

Durée → impact écologique



TABLE 2. Multivariable Model for Isolation of Acquired Resistant Enterobacteriaceae and Enterococci After CABG, Matched by Calendar Time and the Prophylactic Antibiotic Agents Used

Variable	Patients With Positive Cultures (n= 426)		
	OR	P	95% CI
Prolonged prophylaxis (>48 h)	1.6	0.027	1.1–2.6
Age >65 y	1.3	0.022	1.0–1.6
Combined CABG/valve surgery	2.7	0.002	1.4–5.1
Antibiotic therapy after CABG	1.8	0.054	1.0–3.3

Harbath S et col Circulation 2000; 101 : 2916-2921

DUREE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Stone et coll. 1979

	Céfalotine 24 h	Céfalotine <u>6 j</u>
Infections de paroi	7,5%	9,7%
Infections Intra-abdominales	3,8%	4,6%
Coût US \$	20	120

ATBP : impact écologique



8373 chirurgies lourdes, infection à *C. diff*, 1999-2005

Variable	No. of surgical procedures	No. of patients who developed CDI	Risk of CDI, no. of cases per 1000 surgical procedures
No antibacterial therapy	389	0	0
Prophylaxis only	5502	40	7.3
Prophylaxis and treatment	2098	55	26.2
Treatment only	378	3	7.9

- Risque après ATBP isolée :
 - 1999-2001 : 0.7/1000 gestes
 - 2003-2005 : 14.9/1000 gestes

← Période d'épidémie locale d'ICD

Carignan A et al, Clin Infect Dis 2008

Vancomycin for Surgical Prophylaxis?

Tonya Crawford,¹ Keith A. Rodvold,¹ and Joseph S. Solomkin²

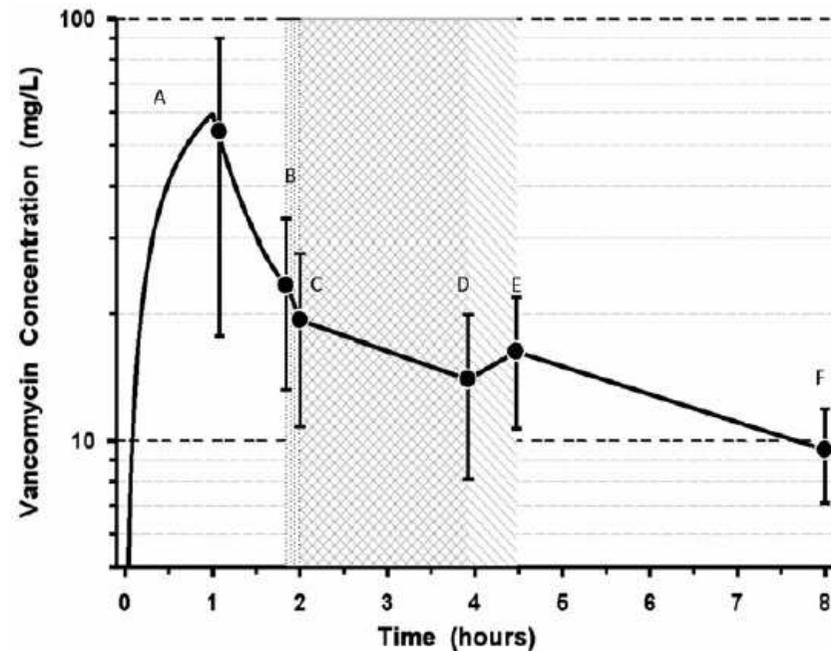


Figure 1. Serum vancomycin concentrations during cardiopulmonary bypass surgery. *A*, Administration of vancomycin (1-hour infusion). *B*, *C*, Hemodilution with cardioplegic solution. *C*, *D*, Clamping of the aorta and induction of hypothermia causes a decrease in the serum vancomycin concentration. *D*, *E*, Rewarming process causes an increase in the vancomycin concentration as the serum and tissue concentrations are reaching equilibrium. *E*, *F*, Elimination of vancomycin from the serum is resumed once the patient's condition is hemodynamically stable.

preliminary

evidence suggests that a 30 mg/kg dose of vancomycin was associated with a lower rate of sternal wounds in patients undergoing cardiothoracic surgery [44]. Vancomycin should be infused at a rate of 10–15 mg/minute (≥ 1 h/1000 mg) to minimize infusion-related adverse events (eg, red man syndrome, hypotension). The larger doses required in obese patients will require infusion times of 2–3 hours [2]. It is recommended that the infusion be started 60–120 minutes before the first incision and be continued into the operative period if necessary.

Les recommandations 2017

- ❖ Malades présentant un risque infectieux particulier
 - Radiothérapie récente
 - Chimiothérapie récente
 - Corticothérapie
 - Diabète déséquilibré
 - Patients très âgés
 - Patients obèses ou très maigres

→ Pas d'indication à prescrire une ABP dans des situations où celle-ci n'est pas recommandée.

Bien que ces patients soient à haut risque d'infection du site opératoire, ils auront des infections dues aux « bactéries cibles » de l'ABP habituelle.

→ Si indication ABP: Aucune modification des protocoles proposés n'est donc justifiée chez ces patients.

Mr G, 67 ans, diabétique, alcoolique chronique, tabagique 60 paquets années, insuffisant rénale (clairance 15 mL/min) sous corticoïdes pour une maladie de Horton doit être opéré d'une colectomie segmentaire.

Il est connu porteur de *Klebsiella pneumoniae* productrice de BLSE.

➤ Quelle prophylaxie?

Infection post Biopsies Prostatiques

Sepsis post BP, publications 2009-2012

	Pays	n/N	Inc.	%FQR	%C3GR
• Young, 2009	USA	5/1423	0.4	100	60
• Hadway 2009	UK	7/256	2.7	100	60
• Orcajada, 2009	Esp.	11/411	2.7	55	36
• Lange, 2009	Can.	16/4749	0.3	100	13
• Simsir, 2010	Turq.	62/2033	3.0	12	ND
• Zaytoun, 2011	USA	9/1446	0.6	57	0
• Patel, 2012	UK	10/316	3.2	100	ND
• Loeb, 2012	PB	72/10474	0.7	14	ND
• Carignan, 2012	Can.	48/5798	0.8	48	7
• Carmignani, 2012	Italie	9/447	2.0	88	75

Williamson DA et a, Clin Infect Dis 2013

Infection post BP

Quels facteurs de risque ?

- 2718 patients, 3 mois 2013
- Prophylaxie : FQ une seule dose
- IU post BP : 2.8%

❖ Facteurs de risque :

	ORa (IC95%)	P
- Non respect de l'ATBP :	2.3 (1.4-3.9)	0.001
- ATB dans les 6 mois :	2.1 (1.1-3.9)	0.015
- ATCD de prostatite :	1.7 (1.1-2.4)	0.002

Infection post BP

Quels facteurs de risque ?

- 764 patients, portage pré-op de *E. coli* FQ-R : 16% (USA)
- 21 IU post BP : 2,7% (dont 13 porteurs pré BP)

Variable ^a	OR (95% CI)	P Value
Age	0.94 (.85–1.05)	.27
Body mass index	1.01 (.99–1.03)	.43
Hospitalization in the last year	4.52 (1.05–19.39)	.04
Fluoroquinolone-resistant colonization ^b	4.59 (1.16–18.16)	.03

Infection post BP

Quelle antibioprophylaxie ? Selon portage de E. coli FQ-R ?

- Etude avant/après
- Dépistage rectal M-1 de *E. coli* FQ-R :
 - *E. coli* FQ-R : cipro 3 j. + céphalo orale
 - Dépistage non fait : cipro 3 j. + gentamicine

- IU post BP (12 m. vs 9 m.) :

- Portage *E. coli* FQ-R
- ATBP
- IU
- *E. coli* FQ-R

	Avant	Après
Portage <i>E. coli</i> FQ-R	23 (11%)	21 (16%)
ATBP		CTX
IU	12 (9%)	1 (0,5%)
<i>E. coli</i> FQ-R	9/12	0

- Avant (18 m.) /Après (18 m.) → 4,3% vs 1,6%

Suwantarat N et al, ICHE 2013

Elargissement du spectre de prophylaxie ???

A Prospective Randomized Trial Comparing a Combined Regimen of Amikacin and Levofloxacin to Levofloxacin Alone as Prophylaxis in Transrectal Prostate Needle Biopsy.

Groupe A: 230 patients Levofloxacin 400 mg orale dose unique

Groupe B: 217 patients Levofloxacin 400 mg orale dose unique + Amikacine 200 mg IV

➤ Pas de différence d'évolution clinique entre les deux traitements

Elargissement du spectre de prophylaxie ???

Pas de différence d'évolution clinique entre les deux traitements

3 infections urinaires fébriles dont 2 dans le groupe levofloxacine seule

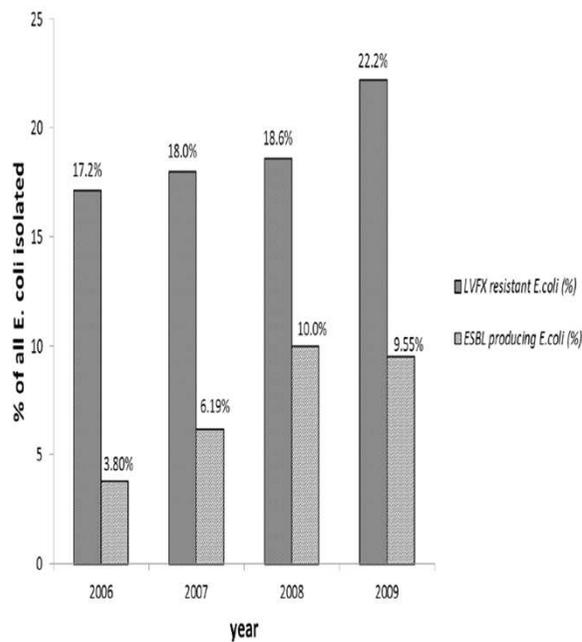


Figure 1. Ratios of LVFX-resistant E.coli and ESBL-producing E.coli to all E.coli isolated from urine cultures of patients with UTI at the two

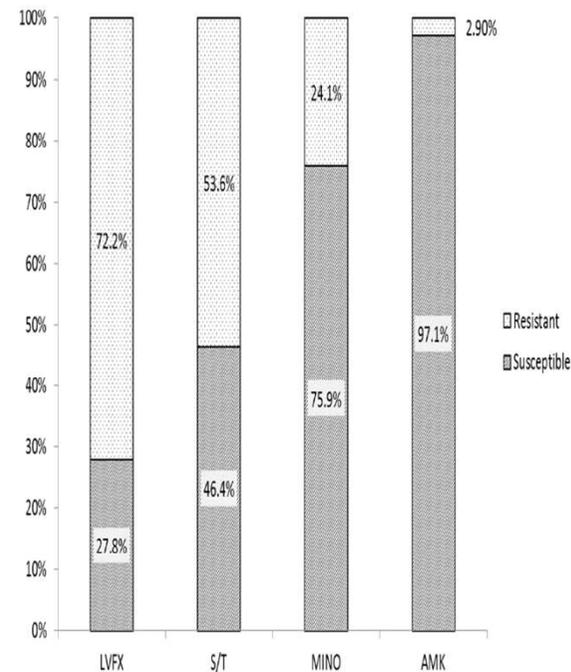


Figure 2. Drug susceptibility of extended-spectrum β -lactamase producing E.coli at the two hospitals.

ISO avec prévalence élevée de SARM

- **Tacconelli E (*J Hosp Inf* 2008 ; 69 : 337)**

Shunt LCR : $p = 0,03$ en faveur de vancomycine

- **Finkelstein R (*JTCS* 2002 ; 123 : 326)**

Chirurgie cardio-thoracique

452 vancomycine vs 433 céfazoline

ISO : 9,3% vs 9%

MAIS, ISO à SAMS : 3,7% vs 1,3%, $p = 0,04$

Question non résolue dans l'immédiat

❖ Pour les patients porteurs avérés de BHRe deux choix possibles:

1. Elargir la prophylaxie pour cibler les germes plus résistants → Mais pas sur que cette attitude soit efficace cela pourrait favoriser l'émergence d'autres résistances
2. Conserver les agents disponibles pour traiter les ISOs , les autres infections nosocomiales

Alors, que faire ?

- ✓ Surveiller les taux d'infection, et les résistances parmi les ISO
- ✓ Suivre les recommandations de la SFAR
- ✓ Pour la chirurgie sous-mésocolique, la cefoxitine est active sur la plupart des EBLSE
- Recherche d'un portage rectal préopératoire : faisabilité ?
- Quelle adaptation ? Contradictoire avec les principes de l'ATBP Pression de sélection
- Idéalement : mesure de la concentration digestive des Entérobactéries résistantes (AR)
- L'adjonction d'un AG à l'antibioprophylaxie standard pourrait constituer une alternative, à moindre cout écologique mais à risque d'l. rénale (SIS aux USA).

Apports pour la pratique de la réactualisation 2017

- ❑ Les points forts de la pratique de l'antibioprophylaxie restent établis.
- ❑ Quelques nouveautés :
 - **Posologies:**
 - **Vancomycine** recommandée à la dose de 30 mg/kg, allongement de la perfusion à 2h minimum (limiter les cas de « Red-Man » syndrome). Ne pas dépasser 2g (1g/h)
 - **Obèse** : adaptation doses si IMC > 35 kg/m², posologies standard jusqu'à un poids de 100kg.

Apports pour la pratique de la réactualisation 2017

- **Ophthalmologie** : injection intra-caméculaire de céfuroxime
- **Orthopédie** : suppression de gentamicine en association avec la vancomycine en cas d'allergie bêtalactamines
- **En chirurgie colorectale**
 - antibiothérapie IV : céfoxitine IV + métronidazole IV (risques de résistance de B. fragilis au 1^{er} AB)
 - Lors de la disponibilité de néomycine orale, antibioprophylaxie PO à débiter la veille sous forme de néomycine et d'érythromycine, chacun à la dose de 500 mg PO administrés toutes les 8 heures.
 - peni A + IB*** n'est plus recommandé en raison d'une couverture insuffisante sur E. coli et les autres entérobactéries
- **Césarienne** : intérêt azithromycine IV associée à l'antibioprophylaxie (ATU)

Règles incontournables

1. **B**onne molécule
2. Au **B**on moment
3. A la **B**onne posologie
4. Pour la **B**onne durée



- ✓ 30 min avant incision
- ✓ Posologie x 2
- ✓ Dose unique recommandée (réinjection per op toutes les deux ½ vies)
- ✓ Jamais > 48 h

Organisation +++

- ❖ Protocoles écrits
 - cosignés par anesthésistes et chirurgiens
 - validés par CLIN et comité anti-infectieux +/- CME
- Remises à jour régulières
- Affichage en salle d'opération
- Surveillance : incidence ISO
 - type bactérie et profil résistance
- Dépistage des patients colonisés à BMR