

Prophylaxie antibiotique péri-opératoire

Les recommandations sont-elles toujours d'actualité?

Giorgio Zanetti, giorgio.zanetti@chuv.ch

Les infections du site opératoire (ISO) constituent un enjeu important. Elles représentaient plus d'un quart des infections nosocomiales constatées lors d'une enquête de prévalence menée en 2004 dans 49 hôpitaux suisses (www.swiss-noso.ch), et touchaient entre 2.8 et 8.1% des patients opérés présents à ce moment. On attribue aux ISO une létalité de 4.3%, une prolongation moyenne de la durée de séjour hospitalier de 6.5 jours, voire de 12 jours si l'on tient compte des réhospitalisations, nécessaires chez environ 40% des patients infectés¹. On peut estimer qu'une antibioprophyllaxie périopératoire réduit le risque d'ISO de 50 à 80%^{2,3,4}. Cet article propose, dans sa première partie, un bref rappel de quelques notions déterminantes en matière d'antibioprophyllaxie péri-opératoire. Dans la seconde partie, nous évoquons le choix d'un antibiotique prophylactique sous l'angle d'une controverse: les recommandations en vigueur sont-elles toujours appropriées dans un contexte de résistance bactérienne croissante?

Les notions abordées ici sont bien connues. Cependant, on observe fréquemment d'importantes lacunes quant à leur application⁵, ce qui justifie leur rappel.

– L'antibioprophyllaxie doit être administrée peu avant l'incision:

L'étude de Classen et al.² a démontré une fenêtre d'opportunité dans la phase pré-opératoire immédiate. Les recommandations officielles proposent généralement que la perfusion d'antibiotique débute 30-60 min. avant l'incision (plus longtemps en cas d'administration de vancomycine en raison d'un temps de perfusion de 60 min.)^{6,7,8,9}. Ceci n'est pas compatible avec une administration en chambre, fréquemment trop précoce et donc d'une efficacité compromise.

Le principe d'une administration immédiatement pré-opératoire accepte évidemment quelques exceptions, telles que la perfusion d'antibiotique après clampage du cordon ombilical lors de césarienne, ou après prélèvement lorsqu'un diagnostic microbiologique revêt une importance cruciale.

– Réadministration d'antibiotiques lors d'interventions prolongées:

La protection conférée par l'antibioprophyllaxie s'atténue avec la prolongation de l'intervention chirurgicale et peut être restaurée par des administrations en cours d'intervention^{10,11}. Le même principe s'applique également lors d'intervention avec perte sanguine importante. La plupart des recommandations officielles proposent un intervalle de ré-administration de 3 à 4 h pour des céphalosporines; d'autres suggèrent de le fixer à 2 x la demi-vie plasmatique de l'antibiotique utilisé^{6,7,8,9}.

– Pas d'antibioprophyllaxie post-opératoire prolongée:

De manière générale, aucune étude n'a démontré de bénéfice à prolonger l'antibioprophyllaxie au-delà du temps opératoire. Pour la grande majorité des interventions, l'antibioprophyllaxie post-opératoire – ou éventuellement au-delà des 24 premières heures pour des opérations importantes – est non seulement inutile mais dommageable. En effet, une administration prolongée entraîne un risque accru d'effets secondaires et de colonisation par des bactéries résistantes¹².

Plusieurs études ont démontré que l'on pouvait améliorer l'observance de ces principes par des mesures d'organisation, voire des rappels automatisés^{5,13}.

Choix de l'antibiotique prophylactique: Les recommandations en vigueur sont-elles toujours appropriées?

Le choix de l'antibiotique prophylactique doit être dirigé contre les pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les ISO, en particulier les staphylocoques et streptocoques. Les céphalosporines de première génération (par exemple cefazoline) ou de deuxième génération (par exemple cefuroxime) se sont imposées depuis de nombreuses années en raison de leur spectre d'activité, de leur sécurité d'emploi, de leur facilité d'administration et d'une efficacité largement démontrée¹⁴. Une couverture contre les anaérobies, par exemple par métronidazole, est ajoutée pour la chirurgie colorectale ou appendiculaire⁹.

Il est illusoire d'utiliser des antibiotiques à spectre étendu dans l'espoir de couvrir toutes les bactéries rarement impliquées ou peu pathogènes. De toute façon, au moins 1/3 des ISO est causé par des bactéries sensibles à l'antibioprophyllaxie administrée². L'utilisation généralisée d'antibiotiques à spectre étendu conduirait certainement à un accroissement des résistances, pour un effet préventif additionnel minime ou nul. De même n'est-il pas envisageable de vouloir tenir compte de toutes les résistances bactériennes déjà existantes. La problématique liée aux staphylocoques dorés résistant à la méticilline (MRSA pour methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) mérite toutefois d'être considérée séparément.

Antibioprophyllaxie péri-opératoire et MRSA

Cette problématique tient une place à part car *S. aureus* est constamment la première cause d'ISO¹⁵. Si les céphalosporines sont efficaces contre les *S. aureus* sensibles à la méticilline (MSSA pour methicillin-susceptible *S. aureus*), elles n'ont aucune activité contre les MRSA qui représentent une proportion croissante des staphylocoques dorés. Il est donc légitime de se demander si les recommandations en vigueur sont toujours suffisantes à l'heure actuelle.

Les premières souches de MRSA ont été isolées au début des années 60, peu après l'introduction de la méticilline¹⁶. Dans les années 70 et 80, l'épidémiologie des infections à MRSA était caractérisée par des épidémies hospitalières de faible envergure. Dès les années 90, des souches de MRSA sont devenues endémiques dans de nombreux hôpitaux. A l'heure actuelle, la prévalence de résistance à la méticilline parmi les isolats de *S. aureus* varie énormément selon les régions, allant de moins de 1% en Europe du Nord à plus de 40% dans les pays du Sud et de l'Ouest de l'Europe¹⁷, voire 60% dans les hôpitaux américains¹⁸ et 70% au Japon¹⁹. En Suisse également, la proportion de MRSA varie selon les régions entre 1% et plus de 25%, avec un gradient décroissant d'Ouest en Est. Ces chiffres sont en augmentation dans la plupart des pays. A cela s'ajoute depuis peu l'émergence de novo de souches de MRSA communautaires, génétiquement distinctes des souches hospitalières et souvent particulièrement virulentes^{20,21,22,23}.

Antibiotiques systémiques

Ces préoccupations relatives aux MRSA conduisent de nombreuses équipes chirurgicales à utiliser un glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) en prophylaxie. Cette attitude est très controversée car sa généralisation conduirait à une forte augmentation d'utilisation des glycopeptides, et l'on redoute que ceci facilite l'apparition de résistance chez les entérocoques et les staphylocoques, réduisant dramatiquement les options thérapeutiques contre ces bactéries. Les Centers of Diseases Control and Prevention américains recommandent de n'utiliser une prophylaxie par vancomycine que „dans les institutions où le taux d'infections par des staphylocoques résistants est élevé“²⁴. Cependant aucune proposition n'est faite quant au taux qui justifierait cette pratique. Bolon et col. ont récemment publié une méta-analyse des études randomisées qui ont comparé le risque d'ISO après chirurgie cardiaque chez des patients recevant une prophylaxie de glycopeptide ou de bêta-lactamine²⁵ (tableau). Aucune des deux familles d'antibiotiques n'a démontré de supériorité pour la prévention, ce qui justifie le maintien des recommandations actuelles dans la majorité des circonstances. Des conclusions similaires proviennent d'une méta-analyse d'études comparant teicoplanine et céphalos-

porines de première ou deuxième génération pour la chirurgie vasculaire ou orthopédique avec implantation de matériel prothétique²⁶.

Le problème n'est cependant pas réglé par ces analyses²⁷. En effet, dans la méta-analyse de Bolon, l'incidence d'ISO causées par des bactéries à Gram positif résistant à la méticilline était 2 fois moins élevée après prophylaxie de glycopeptide qu'après administration de bêta-lactamine. Ceci confirme que l'épidémiologie locale de la résistance à la méticilline est un facteur déterminant pour le choix de l'antibioprophylaxie. Malheureusement, aucune des études ne donnait de précision à ce sujet. La majorité date des années 80 ou du début des années 90, et de ce fait ne reflète probablement pas la situation actuelle. La question d'une proportion-seuil de MRSA qui justifierait l'utilisation d'une glycopeptide au lieu d'une céphalosporine n'est donc pas résolue.

Antibiotiques topiques

Une autre approche envisagée pour prévenir les ISO causées aussi bien par MSSA que MRSA est l'application d'antibiotiques topiques dans les fosses nasales, site privilégié de colonisation persistante par *S. aureus*. En effet, le portage à ce niveau est associé à un risque accru d'infection staphylococcique post-opératoire²⁸. L'antibiotique le mieux étudié dans cette situation est la mupirocine, dont l'application bi-quotidienne durant 5 jours est capable d'éradiquer le portage de staphylocoques dorés chez la majorité des gens²⁹.

L'application de mupirocine durant ≤ 5 jours avant l'intervention a été comparée à celle d'un placebo dans une étude randomisée en double insu auprès de 4'030 patients de chirurgie abdominale, gynécologique, neurologique ou cardio-thoracique³⁰. Le taux d'ISO causé par *S. aureus* n'était pas différent dans les 2 groupes (2.3% vs 2.4%). Une réduction significative était observée dans une analyse secondaire des 891 patients qui étaient porteurs de *S. aureus* avant l'intervention (4% vs 7.7%, odds ratio 0.49, intervalle de confiance 95% 0.25 à 0.92). Une seconde étude clinique menée auprès de 614 patients subissant une chirurgie orthopédique a fourni des résultats comparables³¹. Comme mentionné plus haut pour l'antibioprophylaxie systémique dirigée contre les MRSA, on peut conclure que l'application nasale de mupirocine n'est pas justifiée dans la population générale.

Dépistage des patients porteurs de MRSA

Il faut souligner que ces considérations ne s'appliquent pas à des patients chez qui une colonisation par MRSA est documentée. Dans ces cas, en effet, on peut pleinement justifier aussi bien une antibioprophyllaxie péri-opératoire de vancomycine qu'un schéma pré-opératoire de décolonisation topique comportant entre autres une application de mupirocine. Aussi est-il important d'identifier les patients porteurs de MRSA par des cultures de dépistage. Ces cultures comportent des frottis de nez, de gorge, de peau (en général région inguinale, ainsi que d'éventuelles lésions cutanées), et une culture d'urine chez les porteurs de sonde vésicale. Elles sont indiquées chez des patients à risque accru de colonisation par MRSA, c'est-à-dire les patients transférés d'un pays étranger ou d'un hôpital suisse avec prévalence élevée de MRSA, ainsi que les patients avec antécédent de colonisation ou d'infection par ce germe. De plus, la surveillance épidémiologique permet fréquemment d'identifier localement d'autres populations à risques accrus qui peuvent faire l'objet de dépistage dans les hôpitaux où ces populations ont été observées. On peut citer comme exemple de ces critères „locaux“ la provenance d'un établissement de long séjour, l'hémodialyse chronique, des escarres, ou la consommation de drogues intra-veineuses.

Conclusion

L'efficacité de l'antibioprophylaxie péri-opératoire dépend d'une administration brève et rigoureuse quant à son horaire. Le choix des antibiotiques classiquement recommandés reste pertinent dans la majorité des cas en Suisse. Cependant, l'épidémiologie de la résistance bactérienne, en particulier celle des staphylocoques dorés, impose d'identifier les patients qui nécessitent des mesures particulières. Ceci requiert une procédure de dépistage qui doit se baser sur des données épidémiologiques locales. Un programme prospectif de surveillance des ISO prend toute sa valeur dans ce contexte³².

HF-CHIRURGIESYSTEM VIO®

STELLEN SIE SICH EIN SYSTEM VOR, DAS IN HARD- UND SOFTWARE GANZ MODULAR IHREN ANFORDERUNGEN ENTSPRICHT.



- ✦ HF-Chirurgiesystem, modular aufgebaut, individuell konfigurierbar, universell einsetzbar
- ✦ HF-Chirurgiegerät, Argon-Plasma-Coagulation und Rauchgasabsaugung in einem System integriert. Weitere Funktionen als Software-Update
- ✦ BiClamp Modul zur bipolaren Thermofusion mit wieder verwendbaren Instrumenten
- ✦ Bipolare Resektion in Kochsalzlösung mit Standard-Resektoskopen
- ✦ Einfache Gerätebedienung dank individuellen Anwenderprogrammen
- ✦ Ergonomischer, mobiler Systemträger

ERBE SWISS AG • Fröschenweidstrasse 10 • CH-8404 Winterthur
Telefon 052/233 37 27 • Fax 052/233 33 01
info@erbe-swiss.ch • www.erbe-swiss.ch

ERBE

Perfektion, die dem Menschen dient

References

- 1 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;20:725-730.
- 2 Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326:281-286.
- 3 Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990;322:153-160.
- 4 Zanetti G, Goldie SJ, Platt R. Clinical consequences and cost of limiting use of vancomycin for perioperative prophylaxis: example of coronary artery bypass surgery. *Emerg Infect Dis* 2001;7:820-827.
- 5 Burke JP. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: an update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 2:S78-S83.
- 6 Anonymous. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:1839-1888.
- 7 Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38:1706-1715.
- 8 Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18:422-427.
- 9 Bernasconi E, Francioli P. Recommendations pour la prophylaxie antibiotique périoopératoire. Swiss-Noso; 2000. Available at <http://www.chuv.ch/swiss-noso/cf72a1.htm>.
- 10 Shapiro M, Munoz A, Tager IB, Schoenbaum SC, Polk BF. Risk factors for infection at the operative site after abdominal or vaginal hysterectomy. *N Engl J Med* 1982;307:1661-1666.
- 11 Zanetti G, Giardina R, Platt R. Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis* 2001;7:828-831.
- 12 Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000;101:2916-2921.
- 13 Zanetti G, Flanagan HL, Jr., Cohn LH, Giardina R, Platt R. Improvement of intraoperative antibiotic prophylaxis in prolonged cardiac surgery by automated alerts in the operating room. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:13-16.
- 14 Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:590-599.
- 15 Jernigan JA. Is the burden of *Staphylococcus aureus* among patients with surgical-site infections growing? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:457-460.
- 16 Jevons MP, COE AW, Parker MT. Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet* 1963;1:904-907.
- 17 The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS Annual Report 2004. 2006. Available at http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/.
- 18 Anonymous. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
- 19 Boyce JM, Cookson B, Christiansen K et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2005;5:653-663.
- 20 Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436-1444.
- 21 Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-674.
- 22 King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006;144:309-317.
- 23 Graham PL, III, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization. *Ann Intern Med* 2006;144:318-325.
- 24 Anonymous. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995;44:1-13.
- 25 Bolon MK, Morlote M, Weber SG, Koplan B, Carmeli Y, Wright SB. Glycopeptides are no more effective than beta-lactam agents for prevention of surgical site infection after cardiac surgery: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1357-1363.
- 26 Vardakas KZ, Soteriades ES, Chrysanthopoulou SA, Papagelopoulos PJ, Falagas ME. Perioperative anti-infective prophylaxis with teicoplanin compared to cephalosporins in orthopaedic and vascular surgery involving prosthetic material. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:775-777.
- 27 Zanetti G, Platt R. Antibiotic prophylaxis for cardiac surgery: does the past predict the future? *Clin Infect Dis* 2004;38:1364-1366.
- 28 Herwaldt LA. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and surgical-site infections. *Surgery* 2003;134:S2-S9.
- 29 Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003;37:933-938.
- 30 Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-1877.
- 31 Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002;35:353-358.
- 32 Troillet N. Surveillance épidémiologique des infections du site chirurgical: des principes à la pratique. Swiss-Noso; 1997. Available at <http://www.chuv.ch/swiss-noso/f61a1.htm>.
- 33 Wilson AP, Treasure T, Gruneberg RN, Sturridge MF, Ross DN. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: a prospective comparison of two dosage regimens of teicoplanin with a combination of flucloxacillin and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:213-223.
- 34 Maki DG, Bohn MJ, Stolz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD. Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:1423-1434.
- 35 Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:234-239.
- 36 Salminen US, Viljanen TU, Valtonen VV, Ikonen TE, Sahlman AE, Harjula AL. Ceftriaxone versus vancomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:287-290.
- 37 Saginur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. The ESPRIT Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1120-1130.
- 38 Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:326-332.