

Antibioprophylaxie chirurgicale à l'ère de l'antibiorésistance

Jean-Christophe Lucet

UHLIN, GH Bichat - Cl. Bernard

Université Paris VII Denis Diderot

6^{ème} JARI, 1^{er} décembre 2016

Prévalence de l'antibiothérapie

	USA	Europe	EU, France	ENP 2012
• Hop/Pts (x10 ³)	183 (11,2)	1149 (273,7)	54 (9,7)	1938 (300,3)
• Prévalence ATB (%)	49,9	35,0	21,4	25,0 (CS)
– Curatif	77,5	68,4	80,0	74,5
– ATBP Chir	12,2	16,3	10,7	11,6
– ATBP Med	5,9	12	5,6	5,2
–				
• Molécules (curatif)	Vanco	Amox Clav		Amox-Clav
	Ceftriaxone	FQ		C3G
	Pip-tazo	C3G		FQ
	Levofloxacin	Pip-tazo		

Magill SS et al, JAMA 2014 ; Euro PPS ECDC 2011-2012; ENP France, InVS 2012

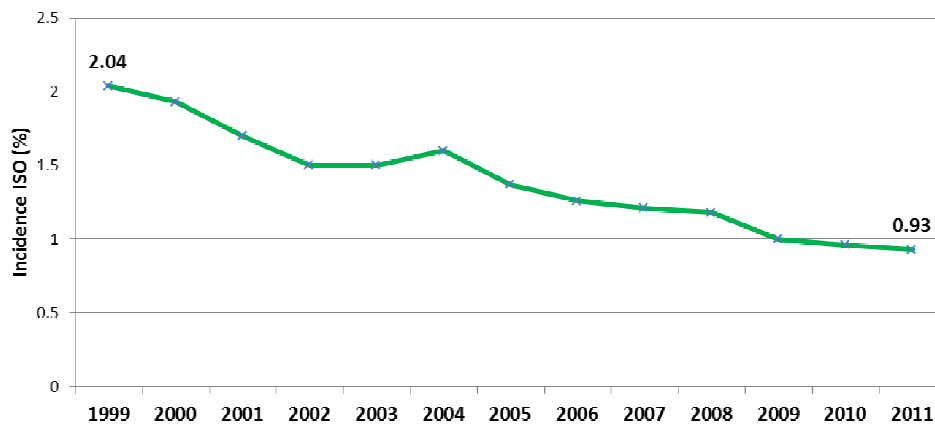


ENP 2006

Site infectieux	N	Part relative (%)	Prévalence (%)
Infection urinaire	5 854	30,3	1,63
Pneumopathie	2 833	14,7	0,79
Infection du site opératoire	2 733	14,2	0,76
Infection peau / tissus mous	1 961	10,2	0,55
Infection respiratoire autre	1 318	6,8	0,37
Bactériémie / septicémie	1 232	6,4	0,34
Infection ORL / stomatologique	697	3,6	0,20
Infection du tractus gastro-intestinal	569	3,0	0,16
Infection sur cathéter	539	2,8	0,15
Autres sites	1 475	7,6	0,41
Non documenté	83	0,4	0,02
Total	19 294	100,0	5,38

3

Réduction des taux d'ISO \approx 50% en 20 ans



ISO-RAISIN 1999 - 2011

Modes de contamination

- Le plus souvent : contamination du site opératoire durant l'intervention :
 - Présente avant l'incision (CC II, III ou IV)
 - Apportée par le geste opératoire (Chirurgie de CC I, propre)
 - Association portage nasal de *S. aureus* – ISO à *S. aureus*
 - Facteurs favorisant : nécrose tissulaire, hématome, corps étranger, ischémie
- Plus rarement : post-opératoire :
 - « Lâchage de sutures » de viscère creux,
 - Foyer non fermé en fin de chirurgie (perte de substance)
 - Très rarement : drains, pansements, voie hématogène
- Transmission :
 - Aéroportée ? Manuportée ? Contamination de contiguïté ?

Les modalités d'ATBP

- Classes de contamination I et II
- Choix des molécules en fonction des bactéries cibles

Bactéries présentes au site opératoire

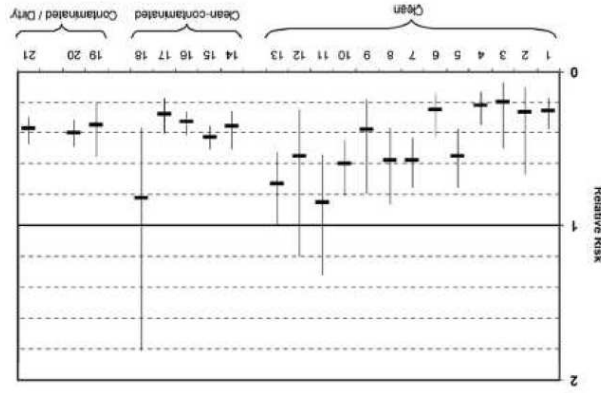
Opération	Pathogènes
Toute prothèse ou implant	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN
Chirurgie cardiaque	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN
Neurochirurgie	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN
Chirurgie mammaire	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN, Streptocoques
Chirurgie ophtalmologique	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN, Streptocoques, BGN
Chirurgie thoracique	<i>Staphylococcus aureus</i> , BGN, <i>pneumoniae</i> , BGN
Chirurgie vasculaire	<i>Staphylococcus aureus</i> , SCN
Appendicectomie	BGN, anaérobies
Chirurgie biliaire	BGN, anaérobies
Chirurgie gastro-duodénale	BGN, Streptocoques, anaérobies de l'oropharynx
Chirurgie tête et cou (avec incision muqueuse)	<i>Staphylococcus aureus</i> , Streptocoques, anaérobies de l'oropharynx
Chirurgie gynécologique et obstétricale	BGN, entérocoques, Streptocoques B, anaérobies
Chirurgie urologique	BGN

Mangram AJ. Guidelines for prevention of surgical site infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20 : 247-277

Is Antibiotic Prophylaxis in Surgery a Generally Effective Intervention?

Testing a Generic Hypothesis Over a Set of Meta-Analyses

Russell J. Bowyer, BSc, PhD,* Seonaid A. Swirling,† and Richard J. Lilford, PhD, FRCOG, FRCP, FFPH*



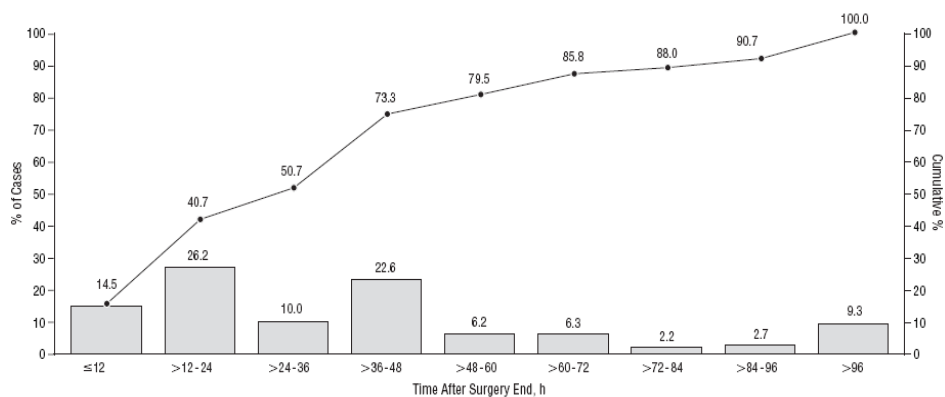
ATBP : impact écologique

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

Harbarth S et al, *Circulation*, 2000

Durée après l'intervention



Bratzler DW et al, *Arch Surg* 2005



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

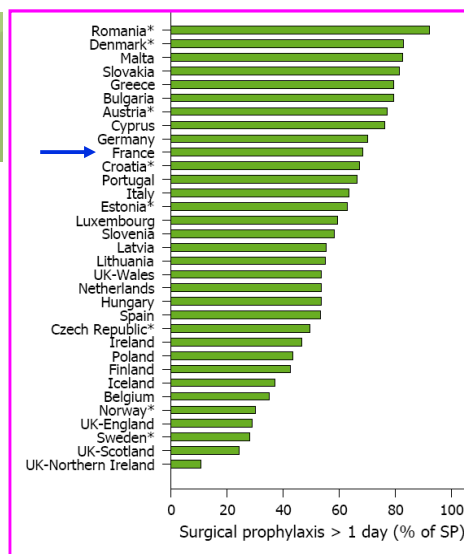
Carignan A et al, Clin Infect Dis 2008



ISO : antibioprophylaxie

Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals

- Surestimation probable de la fréquence
- Mais la France est du mauvais côté !



Risque infectieux après PTH / PTG

Etude multicentrique, 3.5 ans, 17 services du sud-est

- Chirurgie programmée, 2003-2006, surveillance un an
- 3949 patients inclus, 79 ISO (2%) :
 - PTH : 51/2348 (2.2%)
 - PTG : 21/1174 (1.8%)
- Bactériologie (96 micro-organismes) :
 - S. à coagulase négative : 36 (38%)
 - **S. aureus : 24 (25%), dont 3 SARM**
 - Entérobactéries : 11
 - Entérocoque : 7
 - Streptocoque : 6

Berthelot P et coll, RICAI décembre 2008

SARM et ISO

Fracture du col fémoral

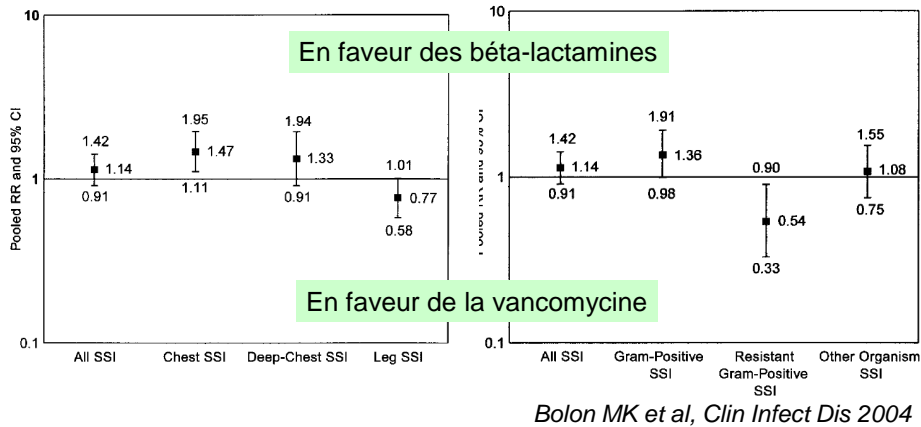
- Étude rétrospective (22 centres français, 541 patients)
- Taux d'ISO : 5.6% (68% profondes avec reprise)
 - **SARM : 32% (7/22),**
20% et 30% dans deux études en Gde Bretagne
 - *P. aeruginosa* : 23% (5/22)
 - SCN : 3
 - **SASM : 1**
- Antibioprophylaxie :
 - Céphalosporine dans 86%
 - tous les patients infectés ont reçu une C1G ou C2G

Merrer J et al, ICHE 2007



Vancomycine et/ou bêta-lactamines ?

Méta-analyse de 7 études



Décontamination du portage nasal de SA

Pays bas, étude multicentrique

	Mupi + CHG (n= 504)	Placebo (n= 413)	RR (IC95%)
IN à S. aureus	17 (3.4%)	32 (7.7%)	0.42 (0.23-0.75)
Source de l'infection :			
endogène	12	25	0.39 (0.20-0.77)
Exogène	4	6	0.55 (0.16-1.92)
Indéterminé	1	1	
Localisation de l'infection			
ISO profonde (chez opéré)	4 (0.9%)	16 (4.4%)	0.21 (0.07-0.62)
ISO superf (chez opéré)	7 (1.6%)	13 (3.5%)	0.45 (0.18-1.11)
Pneumopathie	2	2	
Autre	4	1	

Bode LGM, Kluytmans J et al, New Engl J Med 2010

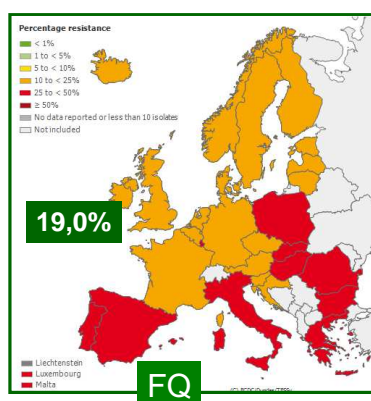
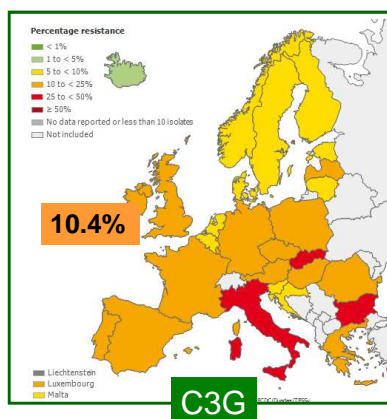
Pour quelles chirurgies ?

R 1 Il est recommandé de réaliser une décolonisation du portage de *Staphylococcus aureus* chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque pour réduire le taux d'infection du site opératoire à *S. aureus*. **(A2)**

R 2 Aucune recommandation ne peut être émise sur le bénéfice de la décolonisation du portage de *Staphylococcus aureus* sur le taux d'infection du site opératoire à *S. aureus* chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique programmée. **(C3)**

Les résistances « nouvelles »

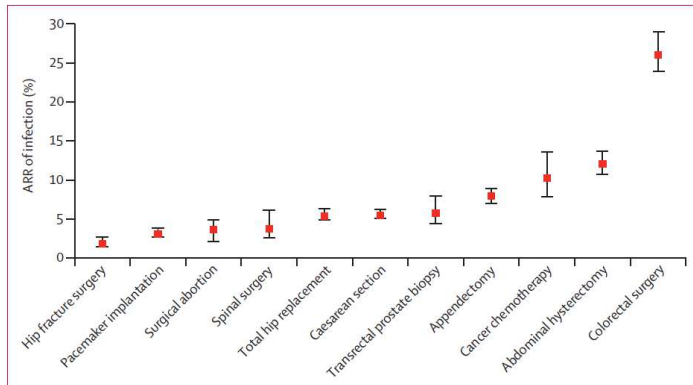
Bactériémies à *E. coli*, EARSS 2013



ATBP et résistance

Des perspectives sombres ?

- Projection des l'impact de la résistance sur les taux d'ISO et la mortalité

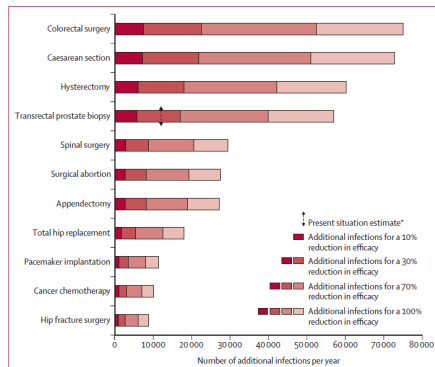


Réduction du taux d'ISO par l'ATBP

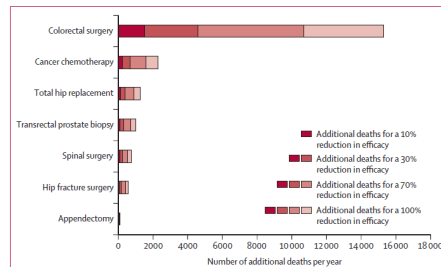
Teillant A et al, Lancet ID 2015

ATBP et résistance

Des perspectives sombres ?



Nbre d'ISO suppl.



12.5 Nbre de décès suppl.

Teillant A et al, Lancet ID 2015



Infection post BP

Prévalence du portage digestif d'Eb FQ-R

Published Series	Location	Y	Number	Methodology	Timing of Sampling	FQ-resistance Prevalence (%)	PBI Rates (%)
Batura et al ¹²	United Kingdom	2007-08	445	Rectal swab	11 d before TRUS-Bx	10.8	1.8
Steensels et al ¹⁶	Belgium	2009-10	236	Rectal swab	After antimicrobial prophylaxis	22	3
Liss et al ¹	United States	2009-10	136	Rectal swab	After antimicrobial prophylaxis	22	3.6
Taylor et al ¹⁴	Canada	2009-11	112	Rectal swab	After antimicrobial prophylaxis	19.0	3.6
Minamida et al ¹³	Japan	2010	100	Fecal culture	1 wk before TRUS-Bx	13	4
Taylor et al ¹⁷	United States	2010-11	849	Rectal swab	5-34 d before TRUS-Bx	19.6	0
Duplessis et al ¹⁵	United States	2010-11	235	Rectal swab	Before antimicrobial prophylaxis	14	0
Present study	Hong Kong	2011-12	371	Rectal swab	Before antimicrobial prophylaxis on the day of TRUS-Bx	40.6	2.7

Tsu JHL et al, Urology 2016

Infection post BP

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

Bruyere F et al, J Urol 2014

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)

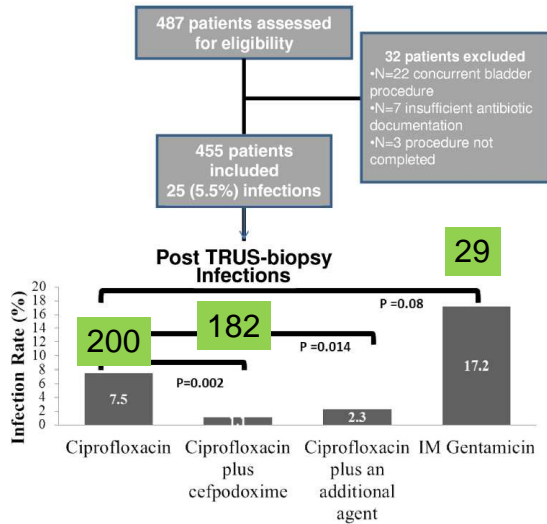
Variable ^a	OR (95% CI)	P Value
Age	0.94 (.85–1.05)	.27
Body mass index	1.01 (.99–1.03)	.43
Hospitalization in the last year	4.52 (1.05–19.39)	.04
Fluoroquinolone-resistant colonization ^b	4.59 (1.16–18.16)	.03

Liss MA et al, Clin Infect Dis 2015



Infection post BP

Quelle antibioprophylaxie ? Etude rétrospective, 2011-2013



Marino A et al, AAC 2015

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.) :

	Avant	Après
- Portage <i>E. coli</i> FQ-R	23 (11%)	21 (16%)
- ATBP		CTX
		Cipro-genta
- 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



EBLSE et chirurgie digestive

The impact of being colonized preoperatively with resistant *Enterobacteriaceae* on the efficacy of colorectal SSI prophylaxis, if any, is unknown.

It is also difficult to predict the likely impact of resistance as the exposure–response relationships have not been determined for antibiotic surgical prophylaxis.

Neither is it known [...] the importance of the concentration of *Enterobacteriaceae* in the colon, the ability of different species of *Enterobacteriaceae* to cause SSIs [...].

Clinical research is urgently needed to answer these questions.

Kirby A et al, J Hosp Infect 2015

EBLSE et chirurgie digestive

Infection après transplantation hépatique, 2001-2010

- 734 transplantations hépatiques, 710 avec dépistage rectal préopératoire
- 39 infections à EBLSE, dont 19 intra-abdominales

Variable	No. (%) patients			
	2001–2003, n = 185	2004–2006, n = 196	2007–2008, n = 188	2009–2010, n = 141
Pretransplant ESBLE fecal carriage	0	5 (2.5)	9 (4.8)	15 (10.6)
Posttransplant ESBLE infection	3 (1.6)	9 (4.6)	9 (4.8)	18 (12.8)

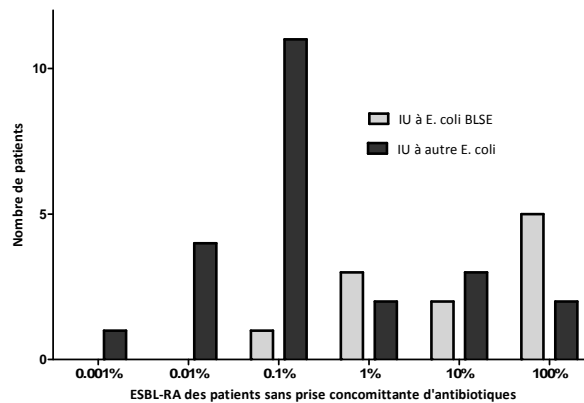
Variable†	OR (95% CI)	p value
Pretransplant ESBLE fecal carriage	18.4 (7.1–47.5)	<0.0001
MELD score ≥ 25	2.9 (1.4–6.2)	0.0053
Return to surgery	2.7 (1.3–5.9)	0.011

Bert F et al, Emerg Infect Dis 2012



Concentrations digestives et Inf. urinaire chez les porteurs d'EBLSE

Femmes porteuses de BLSE avec infection urinaire



Ruppe E et al., *Antimicrob Agents Chemother* 2013

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 Eb résistantes (AR)
- L'adjonction d'un AG à l'antibioprophylaxie standard pourrait constituer une alternative, à moindre coût écologique mais à risque d'insuffisance rénale (SIS aux USA).



EBLSE et chirurgie digestive

Comparison 1. Antibiotic versus no antibiotic/placebo

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Surgical wound infection (SWI)	30	2455	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.28, 0.41]

Comparison 2. Duration of therapy

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Surgical wound infection (SWI)	34	5123	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.10 [0.93, 1.29]
2 Surgical wound infection (SWI)	11	2005	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.21 [0.82, 1.80]

Nelson RL et al, Cochrane Review 2014