

Diplôme d'Université d'Antibiothérapie et Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Antibioprophylaxie périopératoire

Eric Kipnis

Réanimation Chirurgicale | Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire | CHU Lille

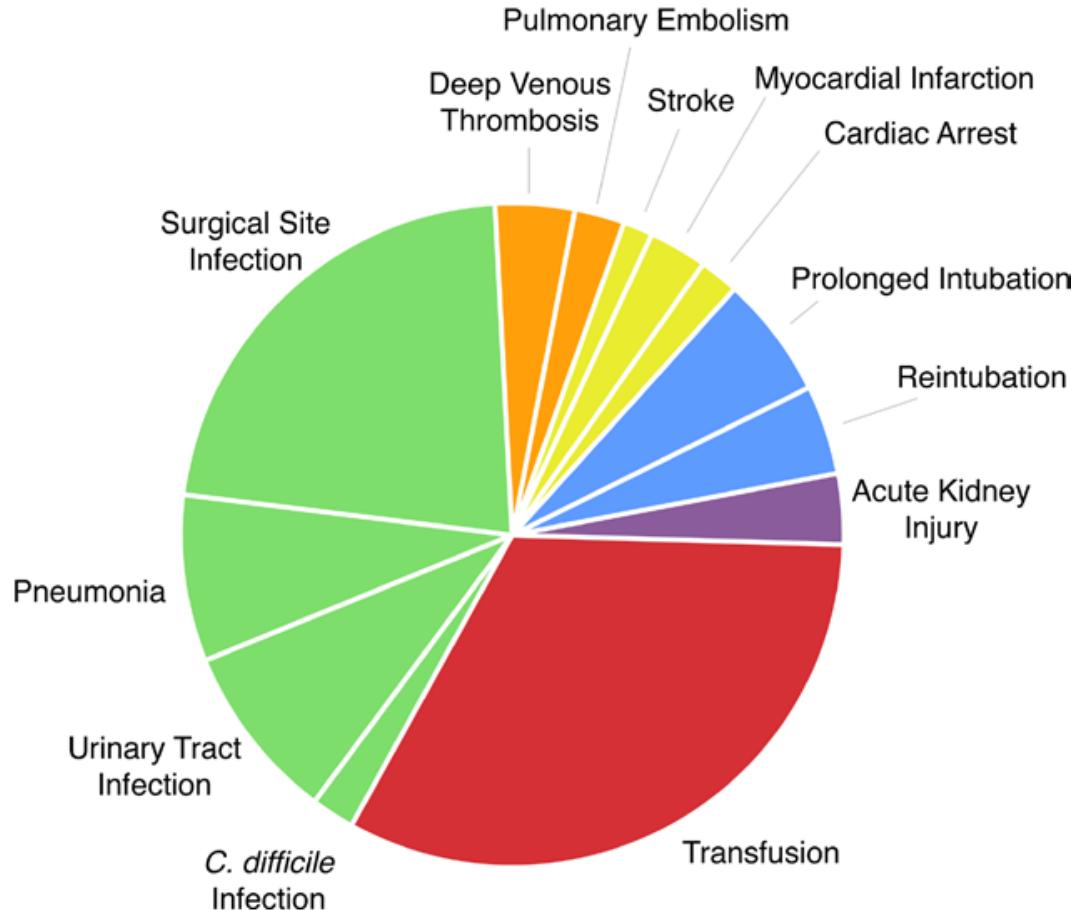
Opportunistic Infection, Immunity, Environment & Lung Diseases (OpInFIELD) | Univ. Lille - CNRS - Inserm - IPL - CIL

Déclaration d'intérêts

- Comité scientifique : MSD
- Comités de pilotage : MSD, Fresenius
- Investigateur : KaloBios, Biomérieux, Méditor, Fresenius
- Intervenant : Pfizer, MSD
- Congrès : Fresenius, LFB, Pfizer, MSD, Astellas, Gilead
- <https://www.transparence.sante.gouv.fr>



Complications péri-opératoires



Infections du site opératoire (ISO) = 2^e complication périop

Infections du site opératoire (ISO)

Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN)
Réseau ISO-Raisin, France. Résultats 2017

	NB interv.	% ambula-toire	Durée moyenne de suivi (en jours)	% NNIS 0	Taux d'incidence d'ISO [IC 95%]	Taux d'incidence d'ISO pour les patients sans facteur de risque* [IC 95%]	Délai moyen d'apparition de l'ISO depuis l'intervention (en jours)	% ISO profondes, organe ou espace	% de reprises chirurgicales
Chirurgie orthopédique									
PTHP	16 122	0,7	57,0 ± 45,6	28,8	1,51 [1,32 - 1,70]	0,99 [0,57 - 1,40]	25,4 ± 16,6	73,1	82,0
PTGP	11 167	1,2	65,1 ± 52,6	61,0	0,75 [0,59 - 0,91]	0,72 [0,43 - 1,01]	28,7 ± 15,6	82,2	84,5
RPTH	1 633	0,3	57,0 ± 48,2	37,3	3,80 [2,85 - 4,74]	3,48 [1,32 - 5,64]	22,7 ± 16,2	95,2	87,1
RPTG	485	-	62,2 ± 51,2	35,8	2,89 [1,37 - 4,40]	2,50 [0,00 - 5,96]	23,3 ± 21,9	71,4	92,9
Chirurgie digestive									
HERN	13 384	63,5	32,3 ± 30,0	63,8	0,97 [0,80 - 1,14]	0,60 [0,37 - 0,83]	14,1 ± 10,5	41,6	42,3
CHOL	8 521	35,2	29,8 ± 28,5	69,7	1,10 [0,88 - 1,33]	0,64 [0,33 - 0,94]	9,2 ± 6,6	47,9	27,7
COLO	3 625	2,8	50,4 ± 48,2	30,5	7,59 [6,69 - 8,48]	4,93 [2,91 - 6,94]	9,8 ± 6,4	55,9	38,9
APPE	3 265	2,8	26,3 ± 28,8	47,2	2,08 [1,59 - 2,58]	2,00 [0,00 - 4,26]	9,6 ± 5,6	66,2	26,5

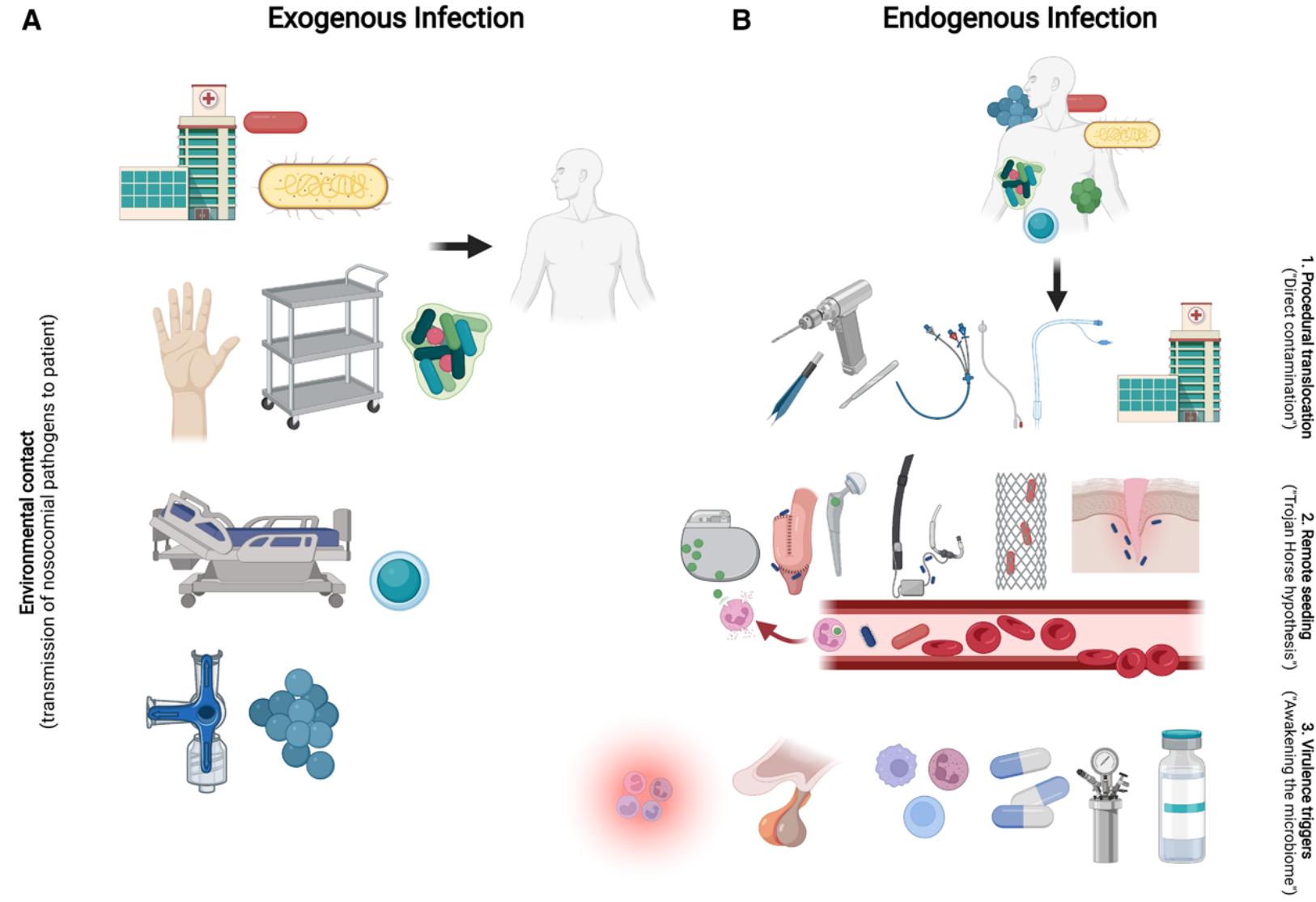
prévalence

ISO superficielles	2,4%
ISO profondes	5,8%
ISO d'organe	7,7%

taux d'incidence

PTG	0,75 [0,59 - 0,91]
Colorectal	7,59 [6,69 - 8,48]
Bilobectomy	7,69 [0,00 - 22,77]

Infections péri-opératoires



Principes

- prévenir infections du site opératoire ± infection d'organe profond selon chirurgies
- impregner le site opératoire d'antibiotiques avant l'incision
- spectre le plus étroit possible comprenant la flore cutanée et du site opératoire
- molécules "désuettées" conservant un spectre sur souches sauvages

Ex: (C1G de type cefazoline, cefamandole, cefuroxime...)

- dose unique ± réinjection(s) si chirurgie de durée longue selon 1/2 vie ATB

RFE – France

Recommandations Formalisées d'Experts



Actualisation de recommandations

Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine
interventionnelle.
(patients adultes)

2018

<https://sfar.org/mise-a-jour-de-la-rfe-antibioprophylaxie-2017/>

RFE- France

R1. Il faut utiliser une antibioprophylaxie dans certaines interventions de chirurgie « propre » (voir les tableaux ci-dessous pour les chirurgies concernées) et pour toutes les chirurgies « propres-contaminées ».

(Grade 1+) Accord fort

Argumentaire : les classes d'Altemeier sont chirurgie propre, propre-contaminée, contaminée, infectée. Cette stratégie préventive s'applique à certaines interventions « propres » ou « propres-contaminées » (1,2,3,4). Pour les interventions « contaminées » et « sales », l'infection est déjà en place et relève d'une antibiothérapie curative dont les règles sont différentes notamment en termes de durée de traitement, la première dose étant injectée en période préopératoire (5,6).

Bibliographie :

1. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961, **50**, 161-8.
2. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedures, and patient risk index. *Am J Med* 1991, **91 S** 152-7.
3. Martin C, Pourriat JL : Quality of perian antibiotic administration by French anaesthetists. *J. Hosp. Inf.* 1998, **40**, 47-53.
4. Classen DC, Evans RS, Pestornick SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.* 1992, **326**, 281-6.
5. Van Kasteren MEE, Manniën J, Ott A, et al. Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty : timely administration is the most important factor, *Clin Infect Dis* 2007, **44**, 921-7.
6. Bratzier DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006, **43**, 322-330.

RFE - France

R2. L'antibiotique doit inclure dans son spectre d'action les bactéries les plus fréquemment en cause dans l'infection du site opératoire.

(Grade 1+) Accord fort

Argumentaire : l'antibioprophylaxie (ABP) doit s'adresser à une cible bactérienne définie, reconnue comme la plus fréquemment en cause. Le protocole d'ABP doit comporter une molécule incluant dans son spectre les cibles bactériennes. Des travaux méthodologiquement acceptables doivent avoir validé son activité, sa diffusion locale et sa tolérance dans cette indication. Il est indispensable de sélectionner des molécules à spectre étroit d'activité et qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication (1,2,3,4).

Chaque équipe doit déterminer dans un protocole écrit quel est le praticien responsable de la prescription de l'ABP et de sa surveillance. Celui-ci peut être l'anesthésiste-réanimateur, le chirurgien, le gastroentérologue, l'imageur.... En France l'ABP est pratiquement toujours gérée par les anesthésistes-réanimateurs. Cependant il y a une responsabilité partagée avec les opérateurs. Le protocole de service doit clairement déterminer qui fait quoi en la matière (5,6).

La dose initiale (ou dose de charge) de l'antibiotique est habituellement le double de la dose usuelle. **Cette recommandation s'applique jusqu'à un poids de 100 kg (les données pharmacocinétiques permettent d'être assuré d'obtenir des concentrations tissulaires d'antibiotique suffisantes. Chez l'obèse (patient de plus de 100kg et index de masse corporelle > 35 kg/m²), même en dehors de la chirurgie bariatrique, les doses de bêta lactamines doivent être le double de celles préconisées pour les patients non obèses. Pour la vancocymine et la gentamicine voir le tableau concernant la chirurgie bariatrique.** Des réinjections sont pratiquées pendant la période opératoire, toutes les deux demi-vies de l'antibiotique, à une dose soit similaire, soit de moitié de la dose initiale. Par exemple, pour la céfazoline, d'une demi-vie de 2 heures, une réinjection n'est nécessaire que si l'intervention dure plus

dose "std" x 2

dose "std" x 4 si $> 100 \text{ Kg}/\text{BMI} > 35 \text{ Kg}/\text{m}^2$

réinjections / 2 demi-vies

R3. Il faut toujours que l'antibioprophylaxie (ABP) précède l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes. Lors d'utilisation de vancomycine la perfusion doit être débutée suffisamment tôt pour être terminée au mieux 30 minutes avant l'intervention.

(Grade 1+) Accord fort

Argumentaire : Le moment de la prescription a fait l'objet d'un très important débat ces dernières années en particulier pour la chirurgie gynécologique (1-32). L'ABP doit toujours précéder l'intervention dans un délai d'environ 30 minutes (1,2,9,32). Ce point est fondamental. La séquence d'injection des produits d'induction doit être séparée de 5 à 10 min de celle de l'ABP, afin, en cas de réaction allergique, de faire la part de ce qui revient à chacune. L'opérateur doit s'assurer que l'ABP a bien été prescrite. L'application de la « check-list » fait vérifier l'administration de l'ABP.

R4. Il faut probablement recommander une prescription limitée le plus souvent à la période opératoire, parfois à 24 heures, exceptionnellement à 48 heures et jamais au-delà.

(Grade 2+) Accord fort

Argumentaire : l'ABP doit être brève, limitée le plus souvent à la période opératoire, parfois à 24 heures et exceptionnellement à 48 heures et jamais au-delà (1-24). La présence d'un drainage du foyer opératoire n'autorise pas à transgresser ces recommandations. Il n'y a pas de raison de prescrire des réinjections lors de l'ablation de drains, sondes ou cathéters (25-47). Le caractère ambulatoire de la chirurgie ne fait pas modifier les protocoles habituellement utilisés.

Propositions de protocoles **2018 = uniquement AVIS D'EXPERTS**



Antibioprophylaxie en chirurgie thoracique

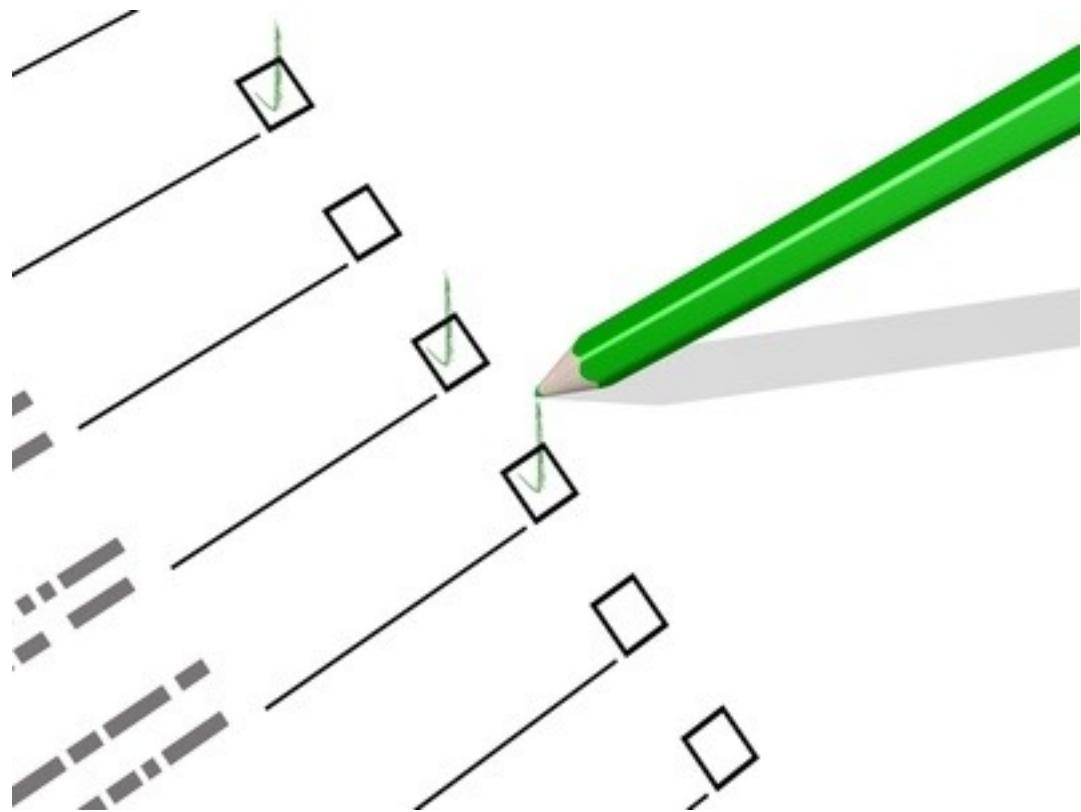
(avis d'experts)

La **chirurgie thoracique non cardiaque** peut être une chirurgie propre (classe 1 d'Altemeier) (chirurgie médiastinale, vidéo-thoracoscopie) ou propre contaminée (classe 2) en cas d'ouverture des bronches ou de la trachée. Malgré la complexité des situations, l'utilité d'une ABP n'est plus contestée aujourd'hui comme l'ont montré nombre d'études scientifiques validées.

Bactéries cibles: Staphylocoques, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, bactéries à Gram négatif

Intégration dans la gestion du risque péri-opératoire

Listes de vérification- “Check-lists”



Listes de vérification- “Check-lists”

- Dans les pays industrialisés,
 - la **mortalité** en lien avec la chirurgie serait de **0,4 à 0,8 %**
 - **complications postopératoires graves** serait de **3 à 16 %**
 - la moitié est considérée comme **évitables**
- C'est pourquoi l'OMS a lancé le programme
 - “Safe surgery saves lives”
 - (la chirurgie sûre sauve des vies)
- l'OMS a choisi de mettre en place une check-list
 - différents **critères, relatifs à la sécurité du patient**
 - devant être **vérifiés avant, pendant et après toute intervention**

Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire »

	Avant l'introduction de la checklist	Après l'introduction de la checklist
Nombre de patients	3733	3955
Taux de complications	11 %	7 %
• Pays à haut revenu	10,3 %	7,1 %
• Pays à moyen revenu	11,7 %	6,8 %
Taux de décès	1,5 %	0,8 %
• Pays à haut revenu	0,9 %	0,6 %
• Pays à moyen revenu	2,1 %	1 %
Observance des 6 mesures de sécurité	34,2 %	56,7 %

- ~ 8000 patients, établissements du monde entier
- diminution des complications
- diminution des décès
- avec le respect des items de la check-list

Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire »

- rendue **obligatoire**
- dans le cadre de la **certification** des établissements de santé en France
- depuis le 1er janvier 2010.

Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire »

Identification du patient
Étiquette du patient ou
Nom, prénom, date de naissance

CHECK-LIST « SÉCURITÉ DU PATIENT AU BLOC OPÉRATOIRE »

Version 2018

« Vérifier ensemble pour décider »

Bloc : Salle :
Date d'intervention : Heure (début) :
Chirurgien « intervenant » :
Anesthésiste « intervenant » :
Coordonnateur(S) check-list :

AVANT INDUCTION ANESTHÉSIQUE Temps de pause avant anesthésie					
1	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'identité du patient est correcte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ L'autorisation d'opérer est signée par les parents ou le représentant légal <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A 				
2	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'intervention et le site opératoire sont confirmés : <ul style="list-style-type: none"> ■ idéalement par le patient et, dans tous les cas, par le dossier ou procédure spécifique ■ la documentation clinique et para-clinique nécessaire est disponible en salle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* 				
3	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le mode d'installation est connu de l'équipe en salle, cohérent avec le site / l'intervention et non dangereux pour le patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* 				
4	<ul style="list-style-type: none"> ■ La préparation cutanée de l'opéré est documentée dans la fiche de liaison service / bloc opératoire (ou autre procédure en œuvre dans l'établissement) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A 				
5	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'équipement / le matériel nécessaires pour l'intervention sont vérifiés et adaptés au poids et à la taille du patient <ul style="list-style-type: none"> ■ pour la partie chirurgicale <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ pour la partie anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* Acte sans prise en charge anesthésique <input type="checkbox"/> N/A 				
6	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le patient présente-t-il un : <ul style="list-style-type: none"> ■ risque allergique <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui* ■ risque d'inhalation, de difficulté d'intubation ou de ventilation au masque <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui* ■ risque de saignement important <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui* 				

Le rôle du coordinateur de la check-list, aidé par le(s) chirurgien(s) et anesthésiste(s) responsables de l'intervention, est de cocher les items de la check-list : 1. si la vérification a bien été effectuée, 2. si la vérification a été faite oralement en présence des membres de l'équipe concernée et 3. si les réponses marquées d'un * ont fait l'objet d'une concertation en équipe et d'une décision motivée.



N/A : Non Applicable pour cette intervention ; N/R : Non Recommandé pour cette intervention

AVANT INTERVENTION CHIRURGICALE Temps de pause avant incision (appelé aussi time-out)					
7	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vérification « ultime » croisée au sein de l'équipe en présence des chirurgiens(s), anesthésiste(s), IADE-IBODE/IDE <ul style="list-style-type: none"> ■ identité patient confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ intervention prévue confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ site opératoire confirmé <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ installation correcte confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ documents nécessaires disponibles (notamment imagerie) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A 				
8	<ul style="list-style-type: none"> ■ Partage des informations essentielles oralement au sein de l'équipe sur les éléments à risque / étapes critiques de l'intervention (time-out) <ul style="list-style-type: none"> ■ sur le plan chirurgical <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* (temps opératoire difficile, points spécifiques de l'intervention, identification des matériels nécessaires, confirmation de leur opérationnalité, etc.) ■ sur le plan anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* Acte sans prise en charge anesthésique [risques potentiels liés au terrain (hypothermie, etc.) ou à des traitements éventuellement maintenus, etc.] 				
9	<ul style="list-style-type: none"> ■ L'antibioprophylaxie a été effectuée selon les recommandations et protocoles en vigueur dans l'établissement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/R ■ La préparation du champ opératoire est réalisée selon le protocole en vigueur dans l'établissement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A 				

→ DÉCISION FINALE

GO = OK pour incision

NO GO = Pas d'incision

Si No Go conséquence sur l'intervention ? Retard Annulation

APRÈS INTERVENTION Pause avant sortie de salle d'opération					
10	<ul style="list-style-type: none"> ■ Confirmation orale par le personnel auprès de l'équipe : <ul style="list-style-type: none"> ■ de l'intervention enregistrée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ du compte final correct des compresses, aiguilles, instruments, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ de l'étiquetage des prélevements, pièces opératoires, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* ■ si des événements indésirables ou porteurs de risques médicaux sont survenus : ont-ils fait l'objet d'un signalisation / déclaration ? Si aucun événement indésirable n'est survenu pendant l'intervention cochez N/A <input type="checkbox"/> N/A 				
11	<ul style="list-style-type: none"> ■ Les prescriptions et la surveillance post-opératoires (y compris les seuils d'alerte spécifiques) sont faites conjointement par l'équipe chirurgicale et anesthésique et adaptées à l'âge, au poids et à la taille du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* 				

Décision concertée et motivée en cas de réponse dans une case marquée d'un *

ATTENTION SI ENFANT !

- Associer les parents à la vérification de l'identité, de l'intervention et du site opératoire.
- Autorisation d'opérer signée.
- Installation, matériel et prescription adaptés au poids, à l'âge et à la taille.
- Prévention de l'hypothermie.
- Seuils d'alerte en post-op définis.

SELON PROCÉDURE EN VIGUEUR DANS L'ÉTABLISSEMENT

Attestation que la check-list a été renseignée suite à un partage des informations entre les membres de l'équipe

Chirurgien	Anesthésiste / IADE	Coordonnateur CL
------------	---------------------	------------------

Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire »

CHECK-LIST

- 9 L'antibioprophylaxie a été effectuée selon les recommandations et protocoles en vigueur dans l'établissement
- 9 La préparation du champ opératoire est réalisée selon le protocole en vigueur dans l'établissement

Oui Non*

N/R

Oui Non*

N/A

Mode d'emploi

- 9 L'équipe vérifie que l'antibioprophylaxie, si elle est indiquée, a bien été effectuée selon les recommandations et protocoles en vigueur dans l'établissement.
C'est également à cette étape que l'on confirme la préparation du champ opératoire réalisée selon le protocole en vigueur dans l'établissement.

Accréditation/Certification

Accréditation/Certification

MESURER
& AMÉLIORER LA QUALITÉ

MANUEL

Certification
des établissements
de santé pour
la qualité des soins

Accréditation/Certification

Critère n° 2.3-12

Référence supplémentaire

Les équipes maîtrisent les bonnes pratiques d'antibioprophylaxie liées aux actes invasifs.

Bilan des actions menées en santé humaine en 2020 dans le cadre de la feuille de route interministérielle pour la maîtrise de l'antibiorésistance.

Critère 2.3-12 Les équipes maîtrisent les bonnes pratiques d'antibioprophylaxie liées aux actes invasifs

L'antibioprophylaxie doit faire l'objet de protocoles et doit être adaptée à chaque chirurgie et acte interventionnel. Les pratiques respectent les recommandations de bonnes pratiques les plus récentes.

Chirurgie et interventionnel **Impératif**

Accréditation/Certification

Éléments d'évaluation	
<p>Professionnels</p> <ul style="list-style-type: none">• L'équipe applique les bonnes pratiques d'antibioprophylaxie.• Tous les secteurs disposent de protocoles d'antibioprophylaxie adaptés à chaque chirurgie et acte interventionnel, respectant les recommandations de bonnes pratiques les plus récentes.• La prescription d'antibioprophylaxie utile est systématiquement réalisée dès la consultation préanesthésique ou préopératoire et est tracée dans le dossier du patient, et elle est vérifiée lors de la <i>check-list</i>.• Le moment et la durée de l'antibioprophylaxie sont respectés.• L'équipe évalue ses pratiques en matière d'antibioprophylaxie en s'appuyant sur le référent antibiotique de l'établissement et l'équipe opérationnelle d'hygiène, et des actions d'amélioration sont engagées. Ce point doit faire l'objet d'une vérification ultime lors de la check-list. S'il est constaté des dysfonctionnements de la réalisation de l'antibioprophylaxie, un plan d'action est mis en place, allant jusqu'à la vérification formelle de ce point à l'occasion de la <i>check-list</i>.	 Traceur cible

Protocoles affichés

Recos les plus récentes

Prescription tracée

Vérifiée checklist

Moment tracée/conforme recos

Durée tracée/conforme recos

Evaluation des pratiques

Référents antibiotiques/EOH

Références HAS

- ▲ Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique, 2012.
- ▲ Bilan des actions menées en santé humaine dans le cadre de la feuille de route inter ministérielle pour la Maîtrise de l'antibiorésistance, 2020.

Références légales et réglementaires

- Art. L. 5126-1 du CSP.
- Art. R. 61111-1 à 11 du CSP.

Autres références

- Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes) – SFAR, 2018.

Spectre : PK/PD

Simulations de Monté carlo

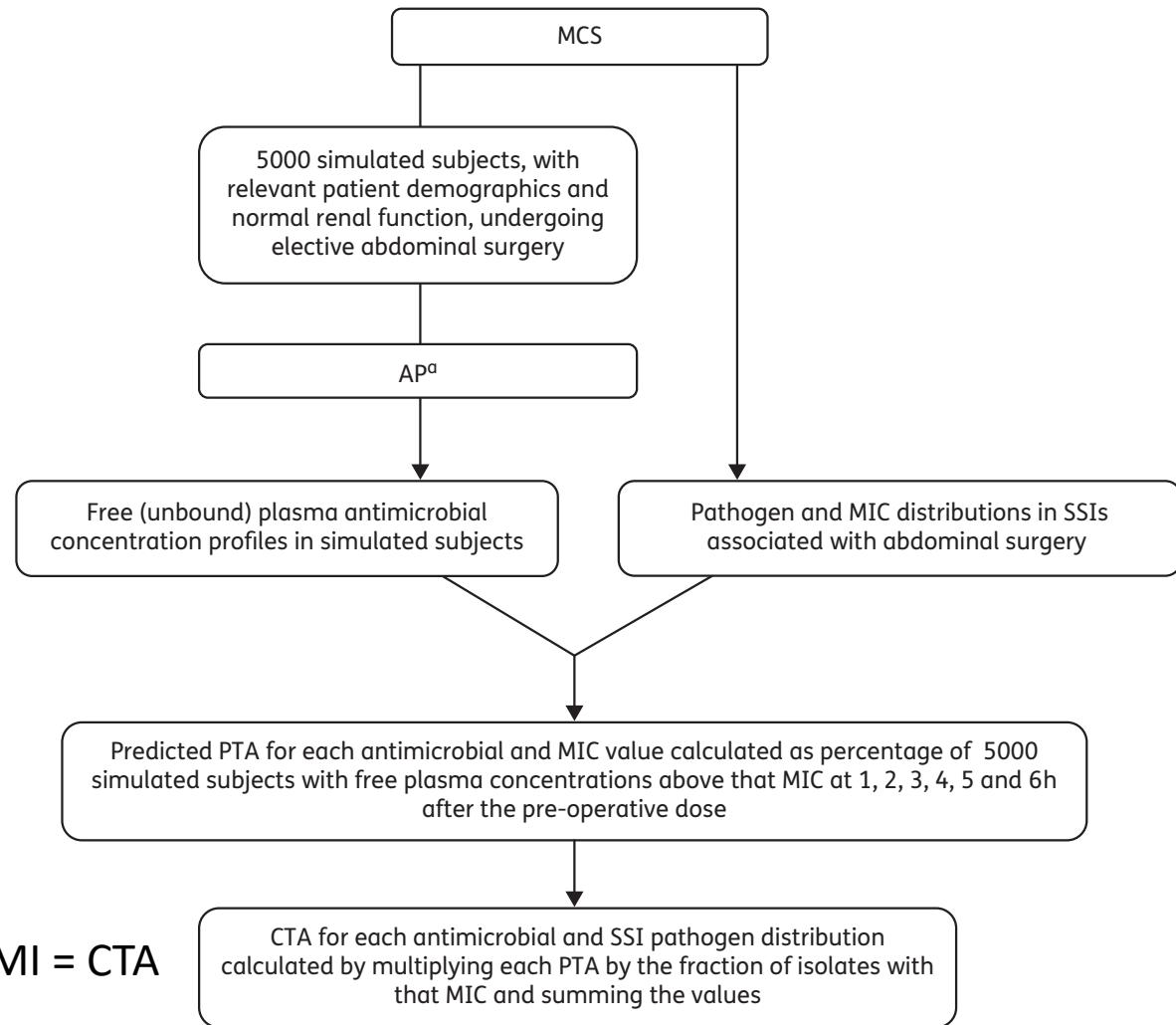
n = 5000 patients simulés de chir digestive

Molécules d'antibioprphylaxie digestive

Données PK/PD de population et CMI pathogènes ciblés

Probabilités (%) simulées de [ATB] > différentes CMI = PTA

Probabilités cumulées (%) [ATB] > cumulées selon distribution CMI = CTA



Spectre : PK/PD

AP	Aerobic	Anaerobic
	SSI pathogens ^a	SSI pathogens ^b
Recommended		
cefazolin 2 g plus metronidazole 500 mg	70%	99%
cefoxitin 2 g	63%	27%
Broad-spectrum alternatives		
ceftriaxone 2 g plus metronidazole 500 mg	82%	99%
ertapenem 1 g	88%	90%
Non-β-lactam alternatives		
gentamicin 5 mg/kg plus metronidazole 500 mg	82%	99%
gentamicin 5 mg/kg plus clindamycin 900 mg	91%	11%
levofloxacin 500 mg plus metronidazole 500 mg	79%	99%
levofloxacin 500 mg plus clindamycin 900 mg	79%	11%

^a34.8% *E. coli*, 21.6% *S. aureus*, 10.5% *P. aeruginosa*, 10.1% *Klebsiella* spp., 10.1% *Streptococcus* spp., 8.4% *Enterobacter* spp. and 4.5% *Proteus* spp.
^b59.9% *B. fragilis* and 40.1% other *Bacteroides* spp.

Pour la chirurgie digestive on n'atteint des probabilités de couverture anaérobie qu'en ajoutant Le MTZ

Spectre : PK/PD

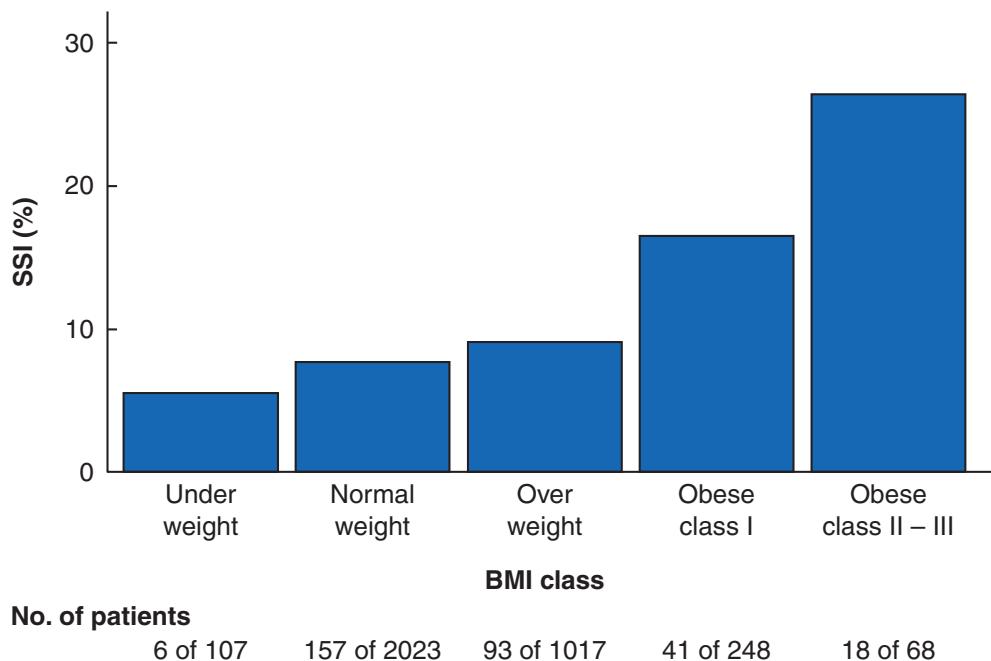
Antibioprophylaxie en chirurgie digestive (suite)

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et durée
Chirurgie de l'intestin grêle (y compris anastomose bilio-digestive)	Céfoxidine + Métronidazole	2 g IV lente 1 g en perfusion	Dose unique (si durée > à 2h, réinjecter 1 g) Dose unique
Chirurgie colorectale et appendiculaire ** (y compris plastie colique)			

Pour la chirurgie digestive on n'atteint des probabilités de couverture anaérobie qu'en ajoutant Le MTZ

Dose/poids

Etude séquentielle de cohorte rétrospective ISO/BMI puis prospective ISO prophylaxie simple dose vs. double > 80 Kg
Chirurgies viscérales, vasculaire, traumato



	Single-dose AMP (n = 546)	Double-dose AMP (n = 1615)	P*
Total SSI	95 (17.4)	73 (4.5)	< 0.001
Superficial SSI	24 (4.4)	15 (0.9)	< 0.001
Deep SSI	15 (2.7)	4 (0.2)	< 0.001
Organ/space SSI	19 (3.5)	20 (1.2)	0.001
Type not available	37 (6.8)	37 (2.3)	< 0.001
	Odds ratio	P	
Antimicrobial prophylaxis			
Single dose	1.00 (reference)		
Double dose	0.33 (0.23, 0.46)		< 0.001

double dose protecteur d'ISO pour C1G en antibioprophylaxie de l'obèse

Dose/poids?

Revue systématique

Dosing comparator

Study	Surgery type	Participants (<i>N</i>)	Control	Intervention	Outcome	2-g dose sufficient?
-------	--------------	---------------------------	---------	--------------	---------	----------------------

Ahmadzia et al. 2015 [18]	Caesarean section	335	2 g of cefazolin, mean BMI 49.9 kg/m ²	3 g cefazolin, mean BMI 53.0 kg/m ²	No significant difference in SSI rates (<i>p</i> =0.996)	Yes
---------------------------	-------------------	-----	---	--	---	-----

Peppard et al. 2016 [19]	Elective surgery (multiple)	436 (152 and 284)	2 g of cefazolin, mean BMI 36.4 kg/m ²	3 g of cefazolin, mean BMI 40.1 kg/m ²	SSI rates of 7.2% in 2 g and 7.4% in 3 g dosing groups. No significant difference was found (<i>OR</i> =0.98, <i>p</i> =0.95)	Yes
--------------------------	-----------------------------	-------------------	---	---	---	-----

Weight-based comparator

Hussain et al. 2019 [20]	Elective surgery (multiple)	304 (152 and 152)	2 g of cefazolin, patients without obesity (BMI < 30 kg/m ²)	2 g of cefazolin, patients with obesity (BMI > 30 kg/m ²)	Trend towards increased SSI in obese group, but not significant (<i>p</i> =0.25)	Yes
--------------------------	-----------------------------	-------------------	--	---	---	-----

Pas de différences d'ISO entre doses standard et doses/poids

Coates Obes Surg 2022

Dose/poids : PK/PD

12 parturientes, césariennes programmées

BMI > 35 kg/m²

simulations de Monte-Carlo sur des CMI de pathogènes d'ISO

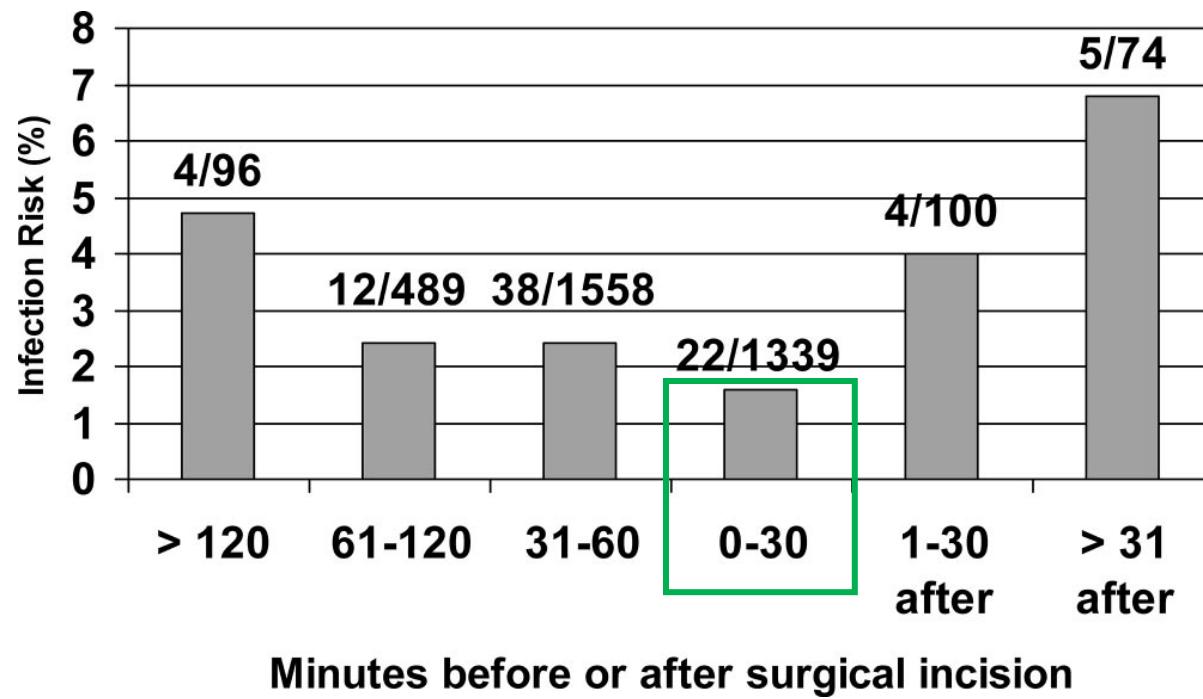
Table 3. Fractional Target Attainment for 6 Cefazolin Dosing Regimens for 5 Different Patient Weights (at Delivery)

Weight (kg)	Cefazolin Dose and Frequency					
	2 g ^a	2 g, 2 g at 2 h ^b	3 g ^c	3 g, 1 g at 3 h ^d	3 g, 2 g at 2 h ^e	3 g, 3 g at 2 h ^f
90	81.4	99.4	86.2	96.6	99.5	99.8
110	78.9	98.9	83.8	95.1	99.2	99.6
119	78.0	98.6	82.8	94.3	99.0	99.5
130	76.6	98.2	81.7	93.4	98.8	99.4
150	74.4	97.7	80.0	91.9	98.2	99.1

optimisation surtout fonction de la réinjection

Timing optimal

Cohorte réseau de surveillance
n = 4472 dossiers chir au hasard
céphalosporines à demi-vie courte

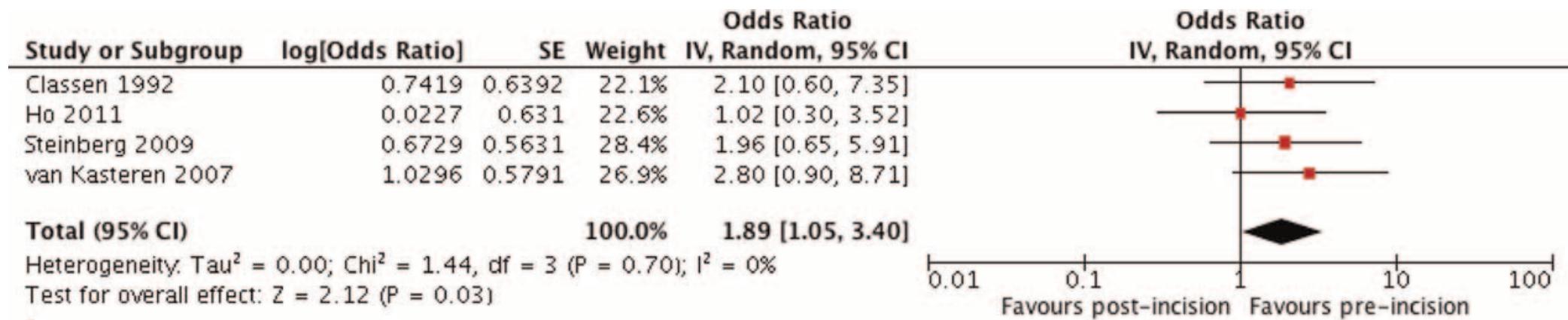


Optimal = dans les 30 minutes avant l'incision

Timing optimal

Méta-analyse

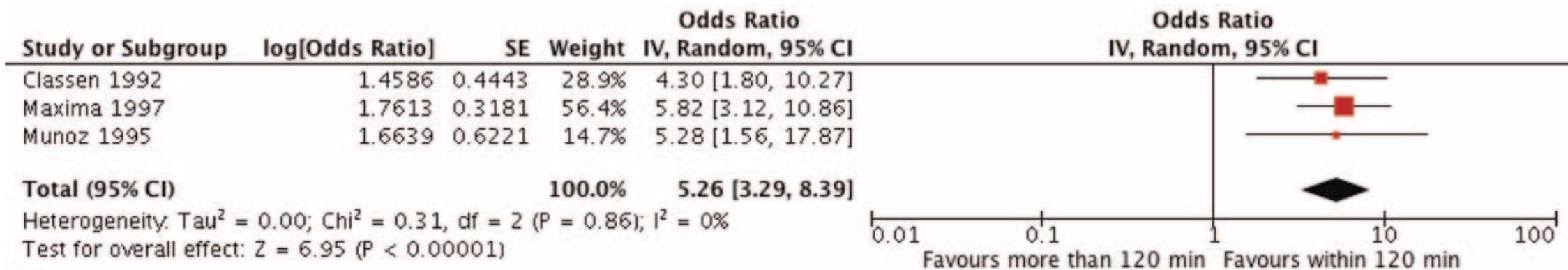
14 études 54,552 patients



Timing optimal

Méta-analyse

14 études 54,552 patients

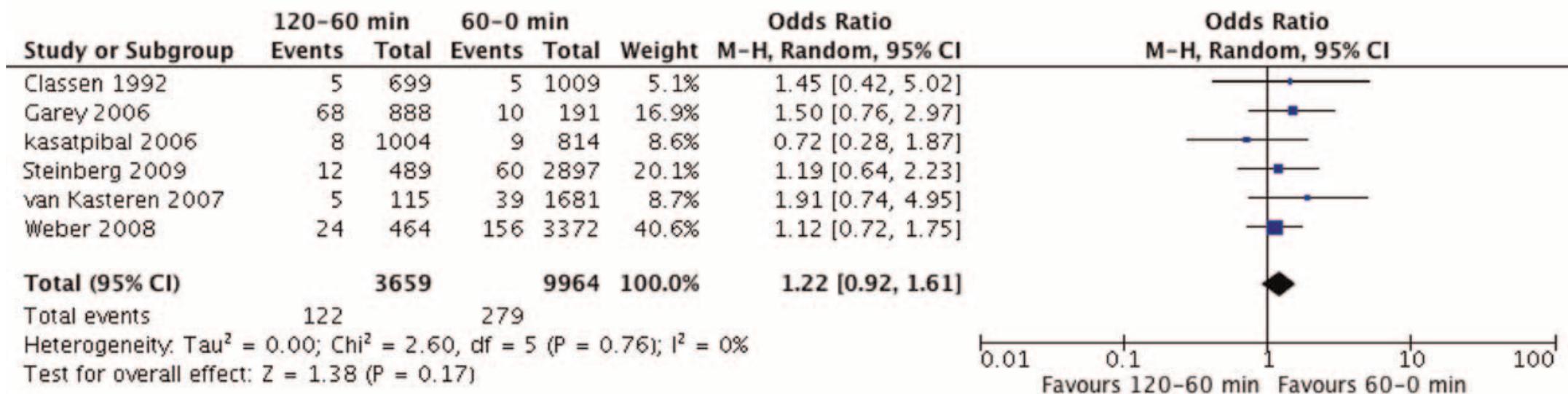


B

Timing optimal

Méta-analyse

14 études 54,552 patients



C

Timing optimal

Méta-analyse

14 études 54,552 patients

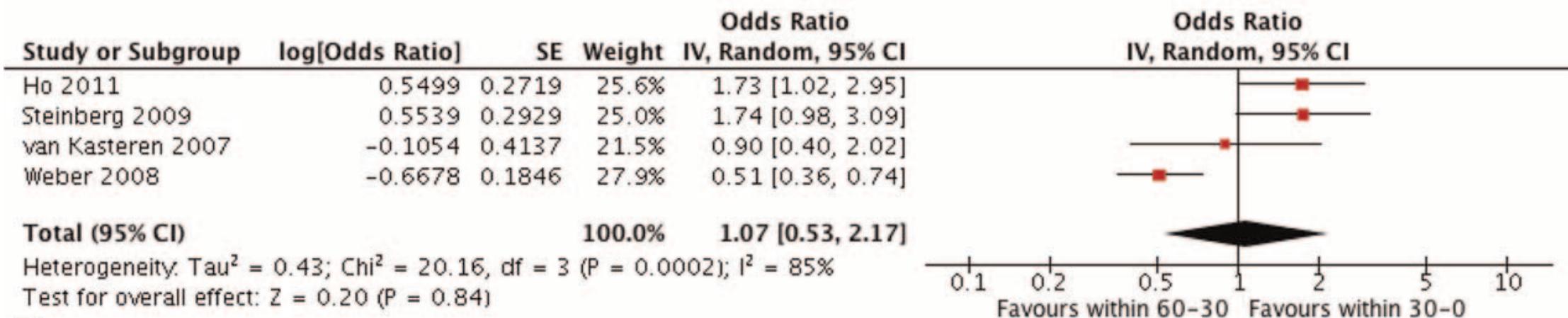
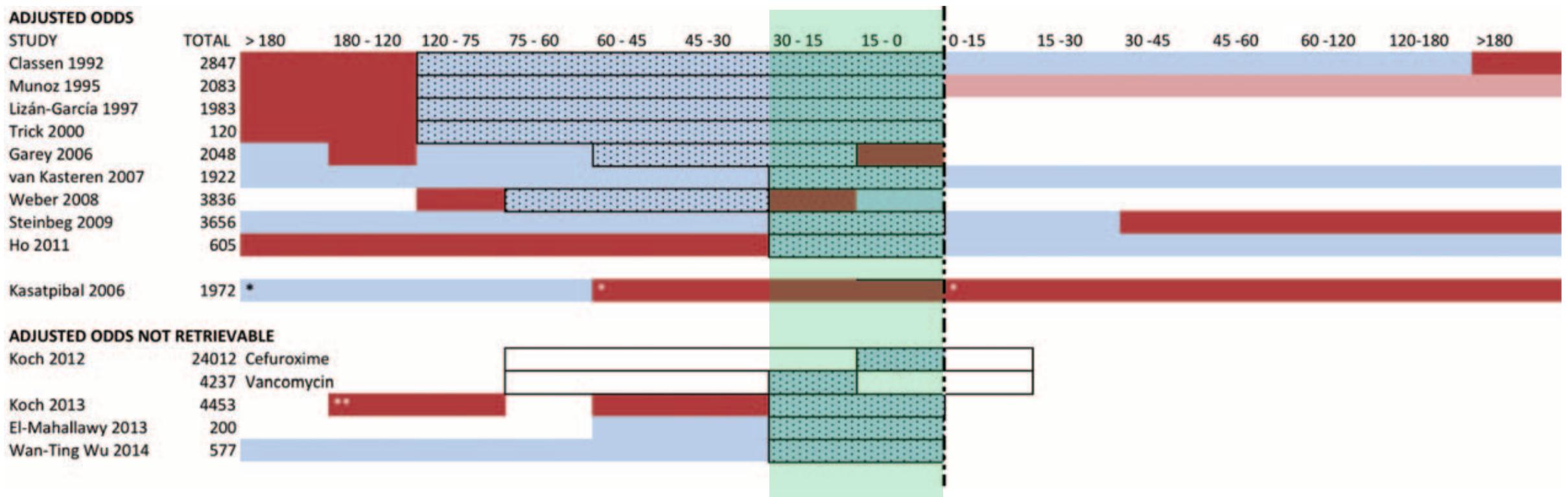


Figure 3. Meta analyses (A) Comparison 1: administration of surgical antibiotic prophylaxis post- versus pre- incision. (B) Comparison 2: Administration of surgical antibiotic prophylaxis more than 120 min prior to incision versus within 120 min prior to incision. (C) Comparison 3a: Administration of surgical antibiotic prophylaxis 120–60 min prior to incision versus 60–0 min prior to incision. *Crude unadjusted data were used in the meta analyses. (D) Comparison 3b: Administration of surgical antibiotic prophylaxis 60–30 min prior to incision versus 30–0 min prior to incision.

Timing optimal

Méta-analyse

14 études 54,552 patients



Timing optimal

Essai randomisé contrôlé

Suisse

n = 5580

Injection précoce vs. tardive C3G

précoce	tardive
42 min	16 min
(30–55)	(10–25)
avant incision	avant

	SAP in anaesthesia room, early administration (n=2296)*	SAP in operating room, late administration (n=2300)*	Odds ratio (95% CI)	p value†
Primary outcome				
Surgical site infection	113 (5%)	121 (5%)	0.93 (0.72-1.21)	0.601
Superficial incisional infection	48 (2%)	55 (2%)	0.87 (0.59-1.29)	0.491
Deep incisional infection	23 (1%)	20 (1%)	1.15 (0.63-2.11)	0.642
Organ space infection	42 (2%)	46 (2%)	0.91 (0.60-1.39)	0.673
Secondary outcomes				
All-cause 30-day mortality	29 (1%)	24 (1%)	1.21 (0.70-2.09)	0.485
Median length of hospital stay, days	5.1 (3-9)	5.0 (3-10)	NA	0.375

Malgré demi-vie courte des C3G, pas de supériorité de l'injection plus proche de l'incision que 30 minutes

Réinjections

Meta-analyse 9470 patients

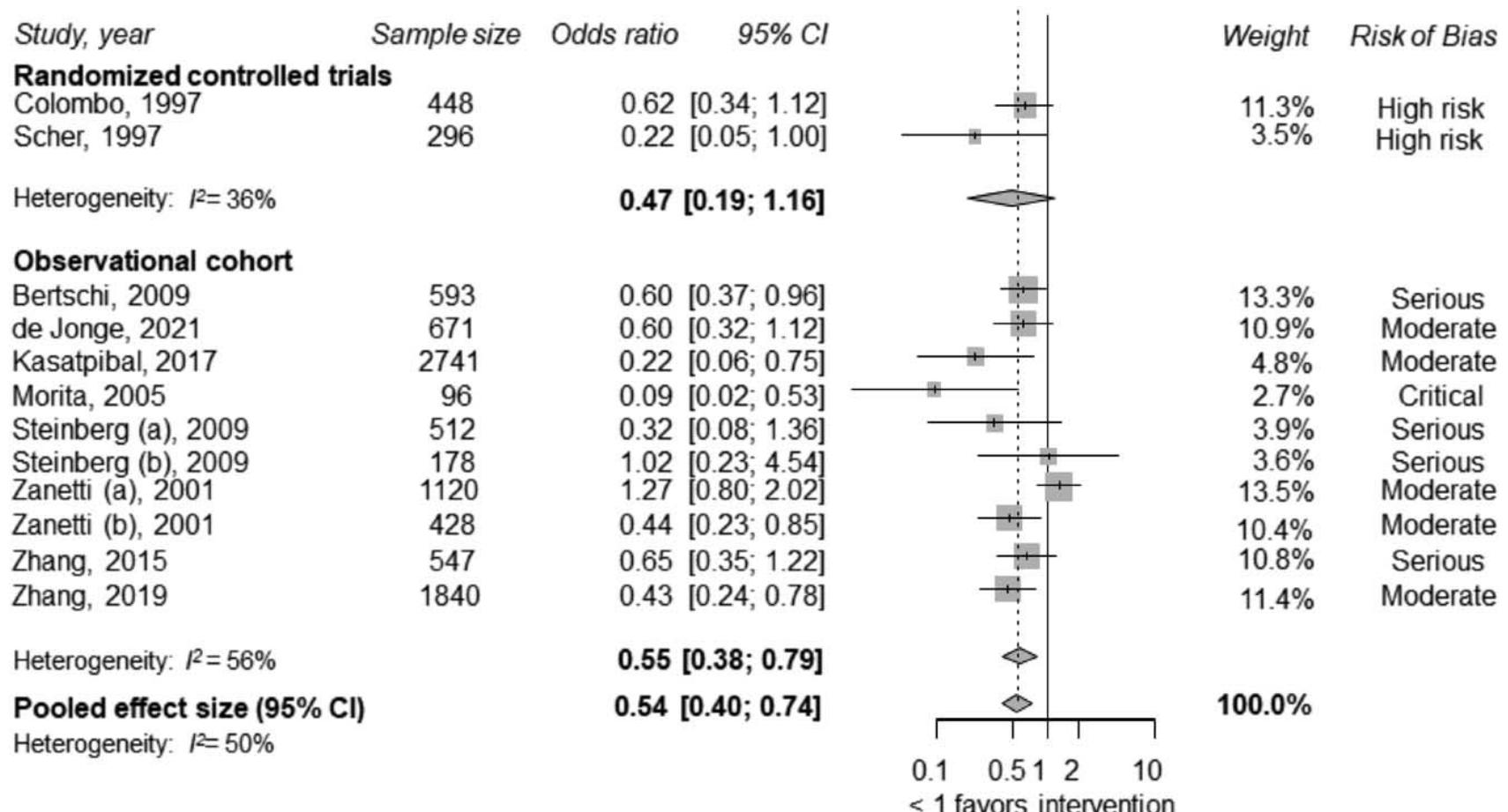
2 essais randomisés contrôlés 8 études de cohorte

Antibiotic	Antibiotic Class	Recommended Dose	Half-Life, h
Ampicillin + sulbactam	Penicillin	3 g	0.8–1.3
Cefazolin	First-generation cephalosporin	2 g	1.2–2.2
Cefuroxime	Second-generation cephalosporin	1.5 g	1–2
Cefotaxime	Third-generation cephalosporin	1 g	0.9–1.7
Cefoxitin	Second-generation cephalosporin	2 g	0.7–1.1
Clindamycin	Macrolide	900 mg	2–4
Ciprofloxacin	Quinolone	400 mg	3–7
Levofloxacin	Quinolone	500 mg	6–8
Piperacillin-tazobactam	Penicillin	3.375 g	0.7–1.2
Vancomycin	Glycopeptide	15 mg/kg	4–8
Metronidazole	Other	1 g	6–8

Réinjections

Meta-analyse 9470 patients

2 essais randomisés contrôlés 8 études de cohorte



Réinjections

Meta-analyse 9470 patients

2 essais randomisés contrôlés 8 études de cohorte

TABLE 3. GRADE Summary of Findings Table

Certainty Assessment					no of Participant		Effect		Certainty of Evidence (GRADE)	Importance	
No. of studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Imprecision	Other Biases	SSI Additional Intraoperative Redosing of SAP	SSI Preoperative Single-dose Prophylaxis	Relative Effect (95% CI)	Absolute Effect (95% CI)		
Surgical site infections—randomized controlled trials											
2	Randomized controlled trials	Serious	No	Yes	Serious	No other biases	22/372 (5.9%)	41/270 (15.2%)	OR 0.47 (0.19–1.16)	74 Fewer per 1.000 (119 fewer to 20 more)	⊕⊕ LOW CRUCIAL
Surgical site infections—observational cohort studies											
8	Observational cohort studies	Serious	No	Yes	No	Publication bias suspected; residual confounding may cause underestimation	NA	NA	OR 0.55 (0.38–0.79)	NA	⊕ VERY LOW CRUCIAL

de 74 à 119 ISO en moins pour 1000 patients si on réinjecte vs. non

Réinjections : PK/PD

Simulation de Monte-Carlo

Données PK/PD

Données population

Simulation probabilités d'atteindre la concentration cible > CMI (PTA)

Chirurgie digestive / cefoxitine / écologie cutanée et digestive communautaire

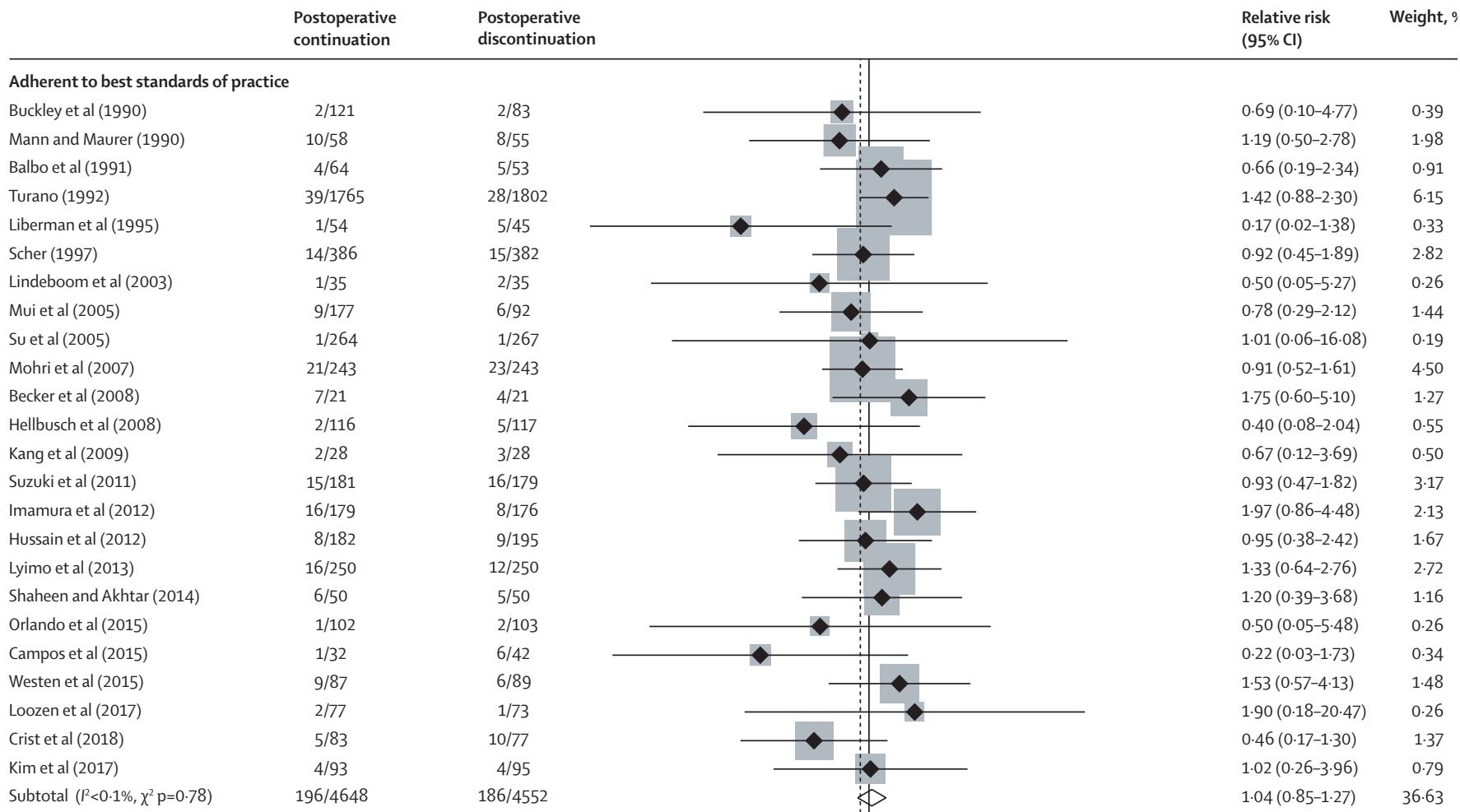
Table 3. PTA (%) of two different prophylaxis regimens of cefoxitin at the susceptibility breakpoint of pathogens most representative of causing SSIs

	Aerobic pathogens, MIC=8 mg/L	Anaerobic pathogens, MIC=16 mg/L
Unbound subcutaneous		
2 g+1 g each 2 h (short infusion)	46.8	1.9
2 g+0.5 g/h (constant infusion)	97.2	23.4
Unbound plasma		
2 g+1 g each 2 h (short infusion)	13.5	0.2
2 g+0.5 g/h (constant infusion)	97.1	22.6

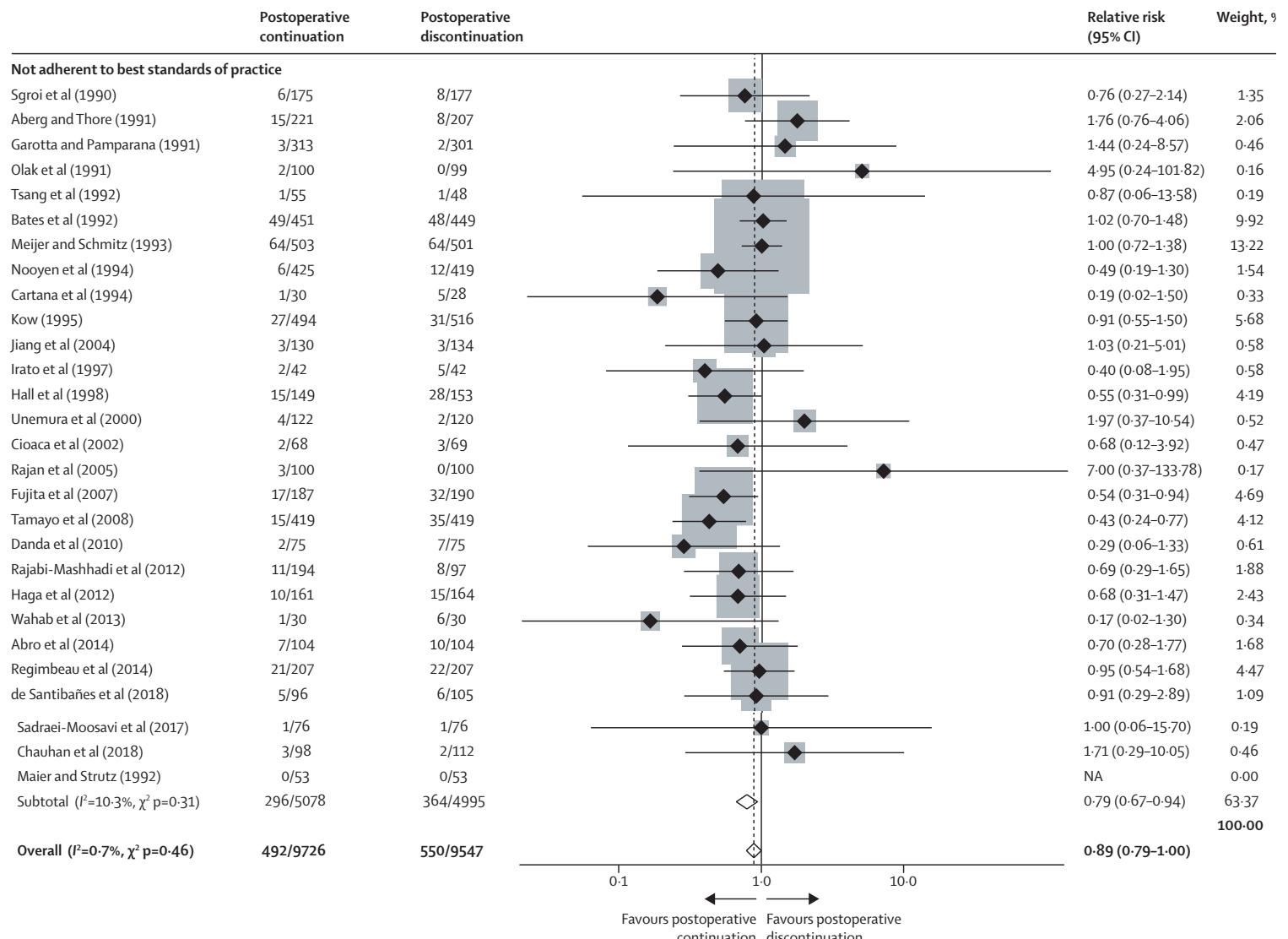
**nécessité de réinjections de demi-doses/2h
(confirmation échec cefoxitine seule sur anaerobies)**

Durée

Méta-analyse 52 études, n = 19 273



Durée



Effets indésirables : dose unique de gentamicine

Etude cas-contrôle

n = 2892 chir CCV, 668 administrations de genta

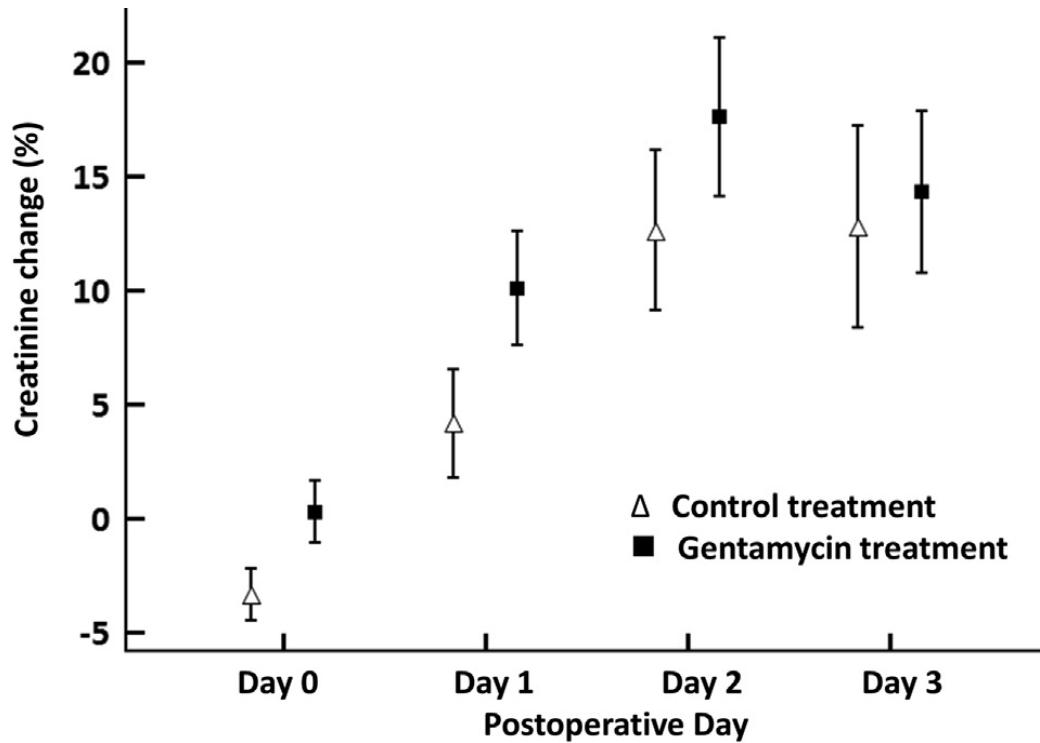


TABLE 4. Adjusted risk of acute kidney injury

Risk factor	OR (95% CI)*
Single-dose prophylactic gentamicin	1.38 (1.02-1.87)
Preoperative creatinine > 120 µmol/L	3.5 (1.50-8.37)
Preoperative medication with ACEI	1.14 (0.71-1.82)

OR, Odds ratio; CI, confidence interval; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Conditional regression analysis.

majoration risque d'AKI transitoire sans augmentation d'épuration extra-rénale ou de mortalité

Effets indésirables : dose unique de vancomycine

Etude de cohorte

PTH PTG, n = 1828 patients

cefazoline vs. cefazoline + vanco

Table 6. Univariate and multivariate logistic regression analysis of risk factors for AKI after primary hip and knee arthroplasty

Risk factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% confidence interval	p value	Odds ratio	95% confidence interval	p value
Age (years)	1.01	1.00–1.02	0.048	1.01	0.99–1.02	0.368
Knee arthroplasty	1.03	0.76–1.38	0.871	1.23	0.84–1.80	0.278
EBL (per 100 mL)	1.03	1.00–1.07	0.087	1.04	0.99–1.09	0.184
Intraoperative fluids (per 100 mL)	1.02	1.00–1.03	0.056	1.02	0.99–1.04	0.149
ASA	1.75	1.33–2.29	< 0.001	1.64	1.24–2.17	0.001
Dual antibiotic prophylaxis	1.71	1.89–2.47	0.003	1.82	1.25–2.64	0.002
Preoperative kidney disease	1.87	1.37–2.55	< 0.001	1.81	1.30–2.52	0.001

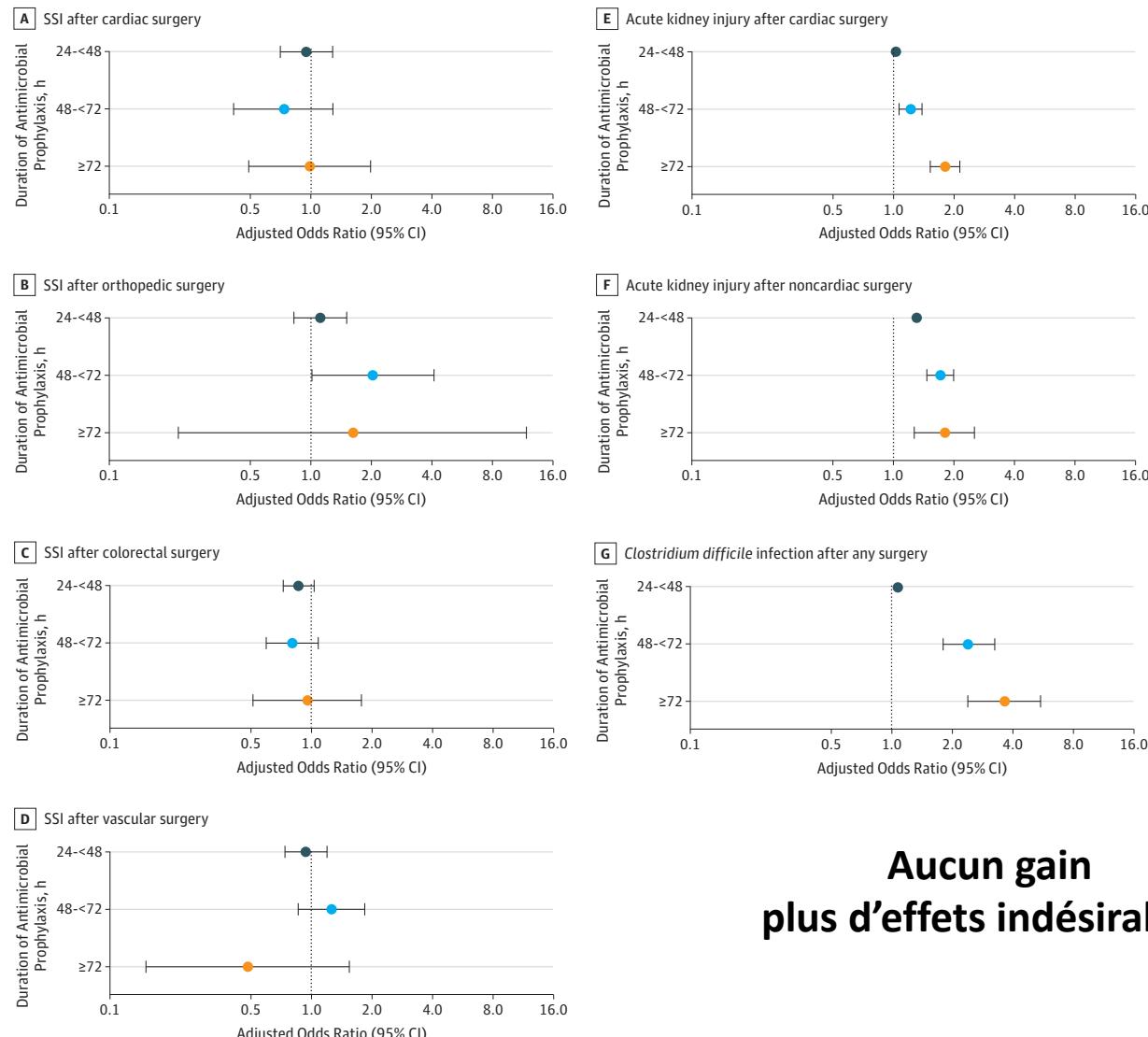
AKI = acute kidney injury; EBL = estimated blood loss; ASA = American Society of Anesthesiologists.

surincidence AKI (surtout stade I transitoire)

Courtney Clin Orthop Relat Res 2015

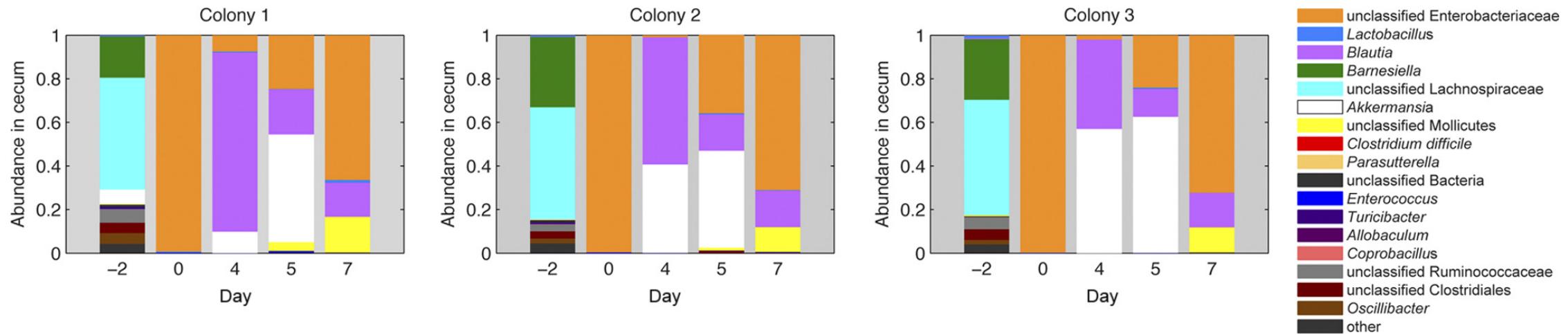
Effets indésirables selon durée (AKI, *C. difficile*)

Etude de cohorte rétro
n = 79 058



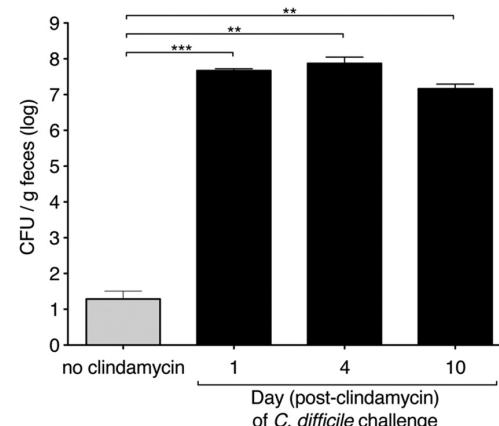
**Aucun gain
plus d'effets indésirables**

Effets indésirables : microbiote

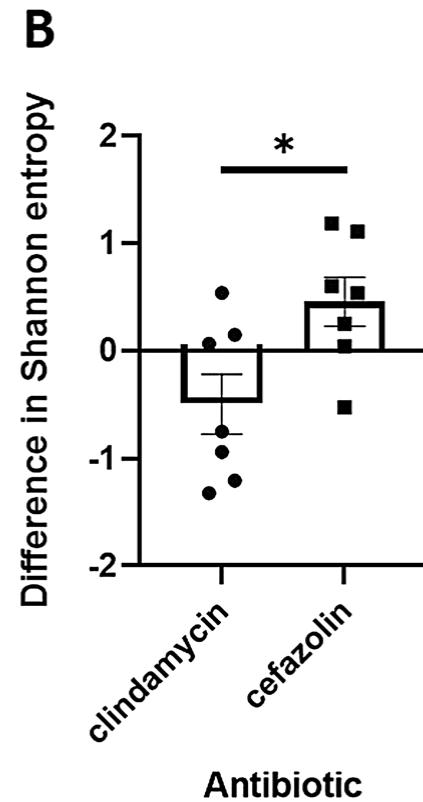
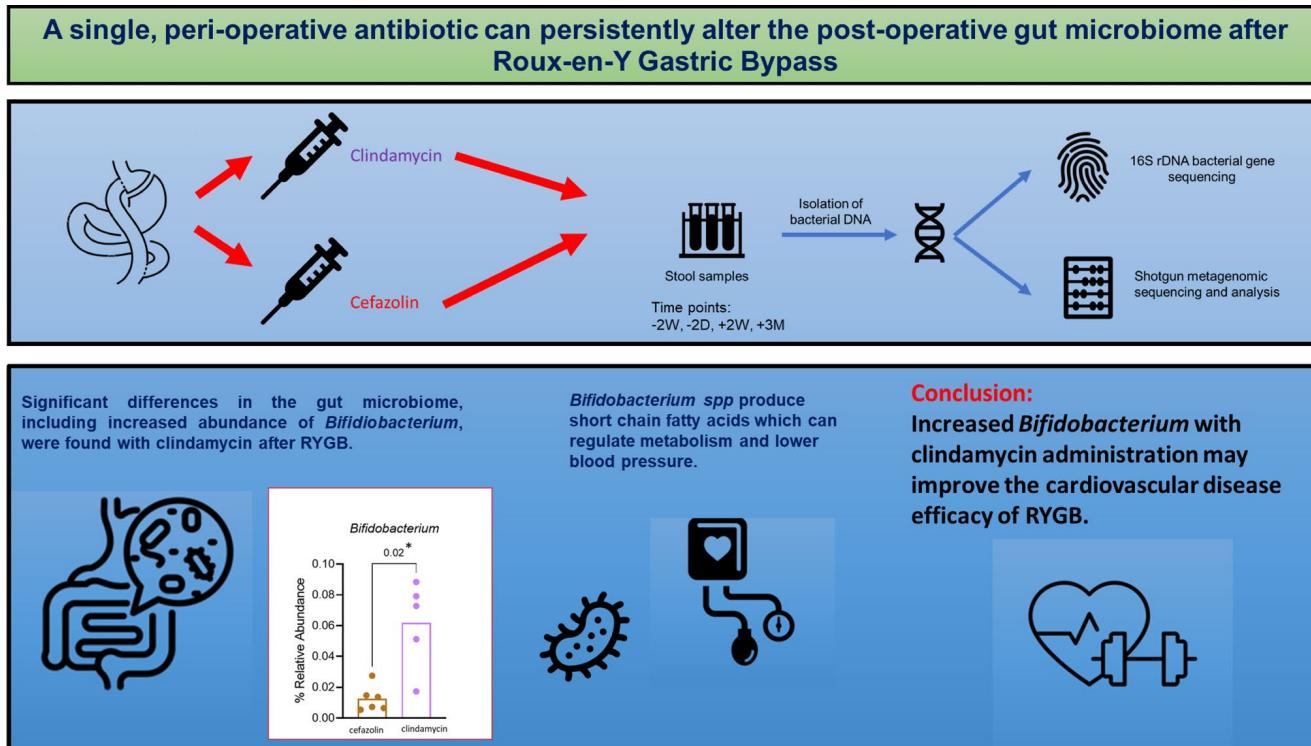


1 dose de clindamycine altère profondément le microbiote digestif de souris : diminution de la diversité

et fournit une niche écologique permissive à *C. difficile*



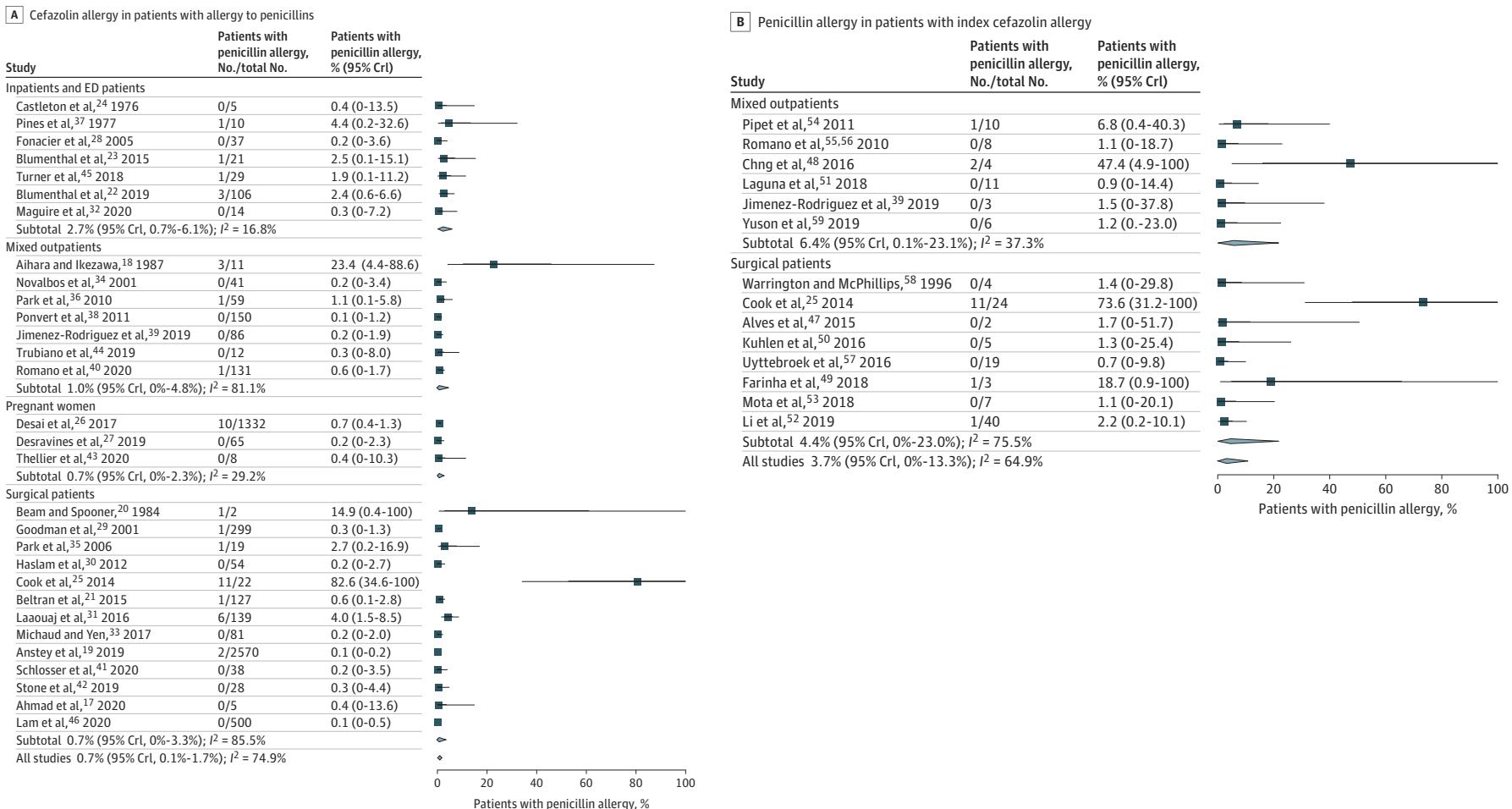
Effets indésirables : microbiote



1 dose de clindamycine avant bypass gastrique diminue la diversité du microbiote jusqu'à j14

Effets indésirables : allergies croisées cefazoline/ pén

Méta-analyse
73 études
6147 patients



Chir : 1 hypersensibilité à la céfazoline pour 1000 patients ayant un antécédent non exploré d'allergie à la pénicilline

Effets indésirables : allergies croisées cefazoline

Table. Common Penicillin and Cephalosporin Drugs Grouped by Side Chain Structure

Similar R1 Side Chains: Cross-Reactions Between Drugs Within 1 Group Is Possible			Unrelated R1 Side Chains ^a	Similar R2 Side Chains: Cross-Reactions Between Drugs Within 1 Group Is Possible								Unrelated R2 Side Chains ^b
Group 1	Group 2	Group 3		Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	Group 7	Group 8	
Penicillin G	Amoxicillin	Cefdinir	Cefazolin	Cefadroxil	Cefmetazole	Cefotaxime	Ceftibuten	Cefoxitin	Cefdinir	Cefsulodin	Cefamandole	Cefaclor
Cefoxitin	Ampicillin	Cefepime	Cefixime	Cephalexin	Cefoperazone	Cephalothin	Ceftizoxime	Cefuroxime	Cefixime	Ceftazidime	Cefoperazone	Cefazolin
Cephalothin	Piperacillin	Cefotaxime	Cefmetazole									Cefepime
Cephaloridine	Cefaclor	Cefpirome	Cefotetan									Cefpodoxime
	Cefadroxil	Cefpodoxime	Cefuroxime									Ceftriaxone
	Cefamandole	Ceftazidime	Cephapirin									Cefuroxime
	Cefatrizine	Ceftriaxone										
	Cefoperazone	Cephalexin										

Adapted from Lagacé-Wiens and Rubinstein,⁶⁰ Pichichero and Zagursky,⁷⁴ and Pichichero.⁸¹

^aNo cross-reaction with any other penicillin or cephalosporin R1 side chain.

^bNo cross-reaction with any other cephalosporin R2 side chain.

Effets indésirables d'un antécédent d'allergie à la pénicilline

Hypersensitivity Reactions, ^a n = 718 (68.9%)	
Rash ^b	346 (37.5)
Urticaria ^b	166 (18.0)
Angioedema or swelling ^b	82 (8.9)
Anaphylaxis ^b	42 (4.6)
Itching ^b	41 (4.5)
Shortness of breath ^b	19 (2.1)
Flushing ^b	12 (1.3)
Hypotension ^b	5 (0.5)
Acute interstitial nephritis ^c	2 (0.2)
Blister ^c	2 (0.2)
Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis ^c	1 (0.1)
Side Effects and Intolerances, n = 89 (8.5%)	
Gastrointestinal symptoms	51 (5.5)
Renal damage	2 (0.2)
Headache	4 (0.4)
Fever	2 (0.2)
Mental status change	4 (0.4)
Musculoskeletal symptoms	7 (0.8)
Other adverse reactions	19 (2.1)
Unknown Reactions, n = 235 (25.5%) ^b	

Table 3. Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection

Adjustment	Odds ratio (95% confidence interval)	P value
None (univariable)	1.36 (.94–1.97)	.10
Surgery type	1.45 (1.00–2.12)	.051
Surgery type, age, sex, and race	1.49 (1.02–2.18)	.04
Surgery type, age, sex, race, American Society of Anesthesiologists class, procedure duration, and wound class	1.51 (1.02–2.22)	.04

sur incidence ISO lorsqu'antécédents rapportés d'allergie à la pénicilline

Audit (France)

Audit régional OMEDIT Pays de la Loire

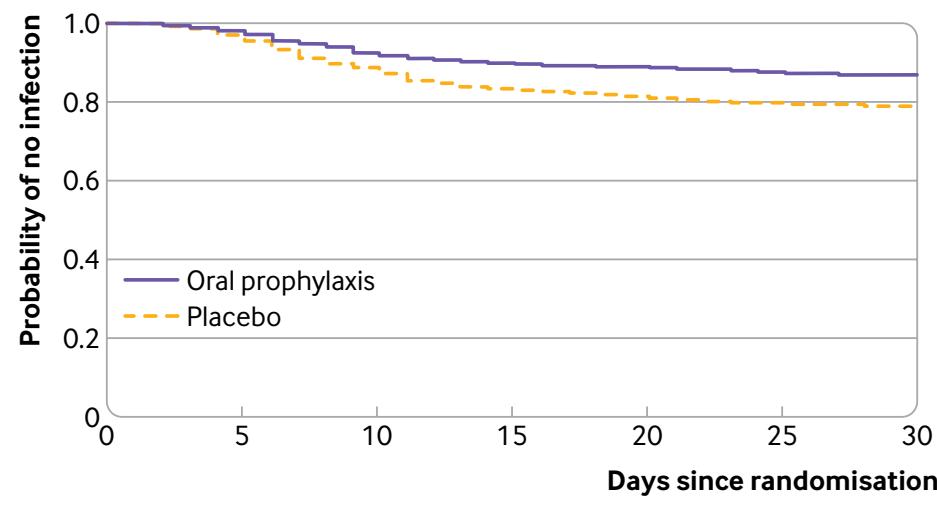
<i>n</i> = 2303	APP	CAT	CES	CCR	HYS	THA	TURP	Total
Numbers of files compliant as regards the 5 items								
Compliant antibiotic prophylaxis as regards molecule, time lapse between injection and incision, dosage and perioperative and postoperative reinjections	86	235	255	180	109	477	135	1477
Number of files evaluated	238	300	279	406	159	663	258	2303
Overall indicator	36,1%	78.3%	91.4%	44.3%	68.5%	71.9%	52.3%	64.1%

APP: appendicectomy; **CAT:** cataract; **CES:** cesarean; **CCR:** colorectal cancer surgery; **HYS:** hysterectomy; **THA:** total hip arthroplasty; **TURP:** transurethral resection of the prostate. The Overall indicator (bold characters) represent the compliance rate.

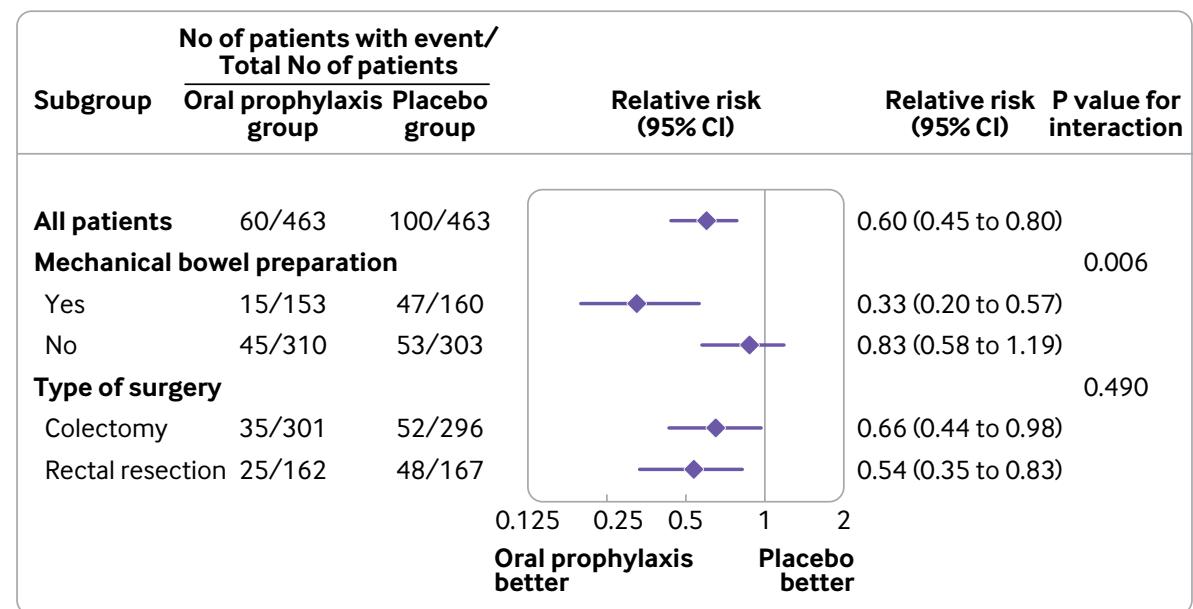
Surgical procedure	<i>n</i> (<i>n/n</i>)	Antibiotic prophylaxis <i>n</i> ₁ (<i>n</i> ₁ / <i>n</i>)	Molecule <i>n</i> ₂ (<i>n</i> ₂ / <i>n</i> ₁)	Time lapse <i>n</i> ₃ (<i>n</i> ₃ / <i>n</i> ₁)	Dosage <i>n</i> ₄ (<i>n</i> ₄ / <i>n</i> ₂)	Readministration <i>n</i> ₅ (<i>n</i> ₅ / <i>n</i> ₂)
Appendicectomy	238 (10%)	216 (91%)	177 (82%)	141 (65%)	169 (95%)	120 (68%)
Cataract	300 (13%)	263 (88%)	263 (100%)	253 (96%)	256 (97%)	252 (96%)
Cesarean	279 (12%)	270 (97%)	263 (97%)	257 (95%)	262 (99%)	263 (100%)
Colorectal cancer surgery	406 (18%)	400 (98%)	342 (85%)	321 (80%)	336 (98%)	205 (60%)
Hysterectomy	159 (7%)	154 (97%)	147 (95%)	121 (79%)	144 (98%)	139 (95%)
Total hip arthroplasty	663 (29%)	655 (99%)	642 (98%)	533 (81%)	615 (96%)	598 (93%)
Transurethral resection of the prostate	258 (11%)	234 (91%)	206 (88%)	159 (68%)	205 (99%)	199 (97%)
Total	<i>n</i> = 2303	<i>n</i>₁ = 2192 (95,2%)	<i>n</i>₂ = 2040 (93,0%)	<i>n</i>₃ = 1785 (81,4%)	<i>n</i>₄ = 1987 (97,4%)	<i>n</i>₅ = 1776 (87,1%)

ATBplaxie orale adjuvante à l'ATB plaxie peri-op ?

Essai randomisé contrôlé chirurgie colorectale
ATB plaxie IV précédée (h-12h) de MTZ p.o. vs. ATBplaxie IV



	Oral prophylaxis	Placebo
463	455	463
429	418	450
413	413	412
407	407	387
403		378
		370
		363



Efficace mais le comparateur de l'époque = suboptimal (cefoxidine seule)

Effets indésirables : FdR d'infection post-op résistante ?

rétrospective de cohorte n = 689

infection post-op versus non selon ATBplaxie ou non (lorsque ATBplaxie à la discréction de l'équipe)

chirurgies à faible incidence de base ISO/infections post-op

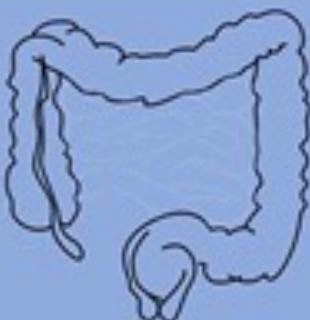
Characteristic	Subjects with resistant infections/total exposed		Odds ratio (95 % CI)
	n	%	
Surgical antibiotic prophylaxis			
No, N=139	66	47	Reference
Yes, N=550	272	49	0.99 (0.67–1.46)
Prior exposure to antibiotics *			
No, N=526	258	49	Reference
Yes, N=163	80	49	0.90 (0.62–1.31)
Prior culture-proven infection *			
None, N=487	231	47	Reference
Sensitive, N=94	42	45	0.95 (0.60–1.50)
Resistant ≥1 antibiotic class, N=108	65	60	1.81 (1.16–2.83)
Operative time †			
<60 minutes, N=172	79	46	Reference
60 to 100 minutes, N=168	79	47	1.05 (0.68–1.62)
>100 minutes, N=349	180	52	1.31 (0.89–1.93)

NON, le FdR majeur est un antécédent dans les 3 mois d'infection à BMR

Cohen J Am Coll Surg 2017

ATB plaxie lors d'une reprise viscérale

Is Previous Postoperative Infection an Independent Risk Factor for a Postoperative Infection after a Second Unrelated Abdominal Operation?



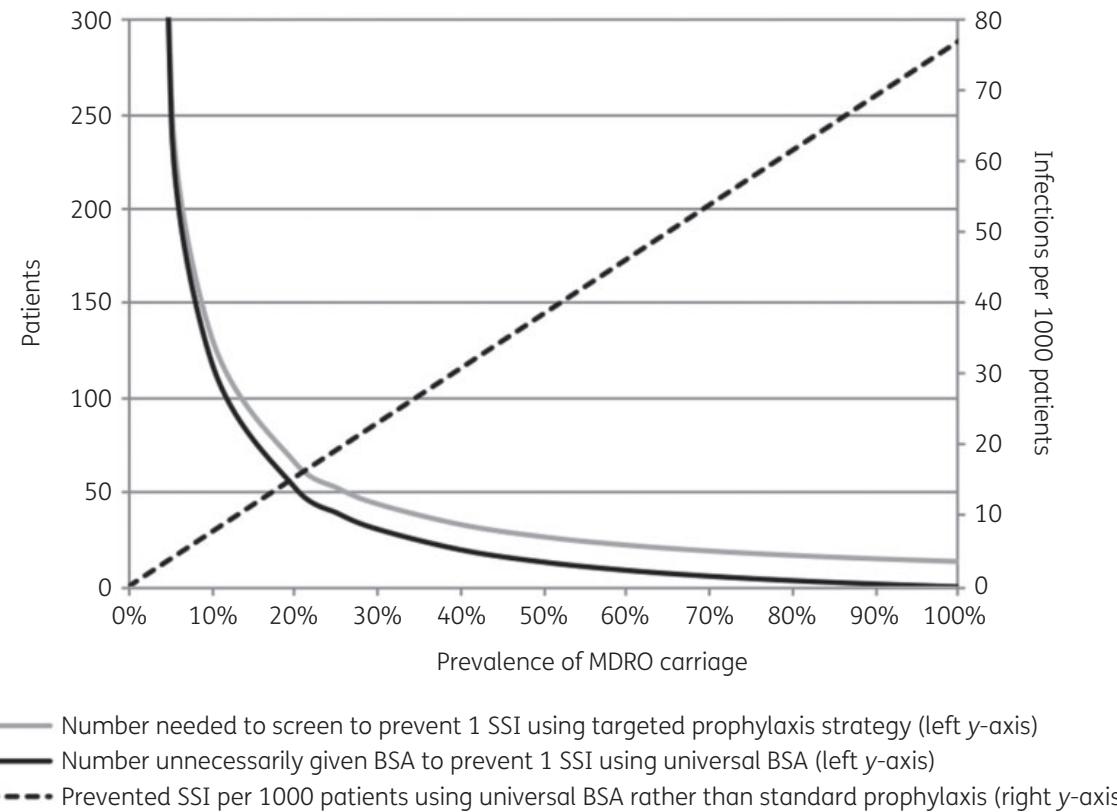
758 patients underwent 2 unrelated abdominal operations at a tertiary care center from 2012-2018

<u>Infection Rate</u>		<u>Infection after the Second Operation</u>	
Operation 1	15%		
Operation 2		Antibiotic resistant	82%
If no infection after Operation 1	9.5%	Resistant to antibiotics given as prophylaxis	49%
If infection after Operation 1	22.8%		

Previous postoperative infection is an independent risk factor for a second unrelated postoperative infection and is associated with significant antibiotic resistance

Prophylaxie ciblée portage BMR

Compromis
et difficulté d'implémentation



Conclusions

Principes restent valides

- Molécules moins utilisées pour les infections et de spectre ciblé
- Dose de charge (\pm selon poids)
- Injection dans les 30 min avant incision et réinjections /2 demi-vies

Perspectives

- Optimisation PK/PD de population
- Etudier les effets des molécules sur le microbiote
- Comparer en prospectif les antibioprophylaxies

Ce que je n'ai (volontairement) pas abordé

"Antibioprophylaxies" de situations supposées de translocation

- Polytraumatisme
- Etat de choc
- Arrêt cardiaque

Décontamination digestive sélective de réanimation (+ "antibioprophylaxie longue")