

Antibioprophylaxie périopératoire dans l'arthroplastie prothétique élective

Prof. Dr méd. Parham Sendi^{a,b,c}, Dr méd. Carol Strahm^d, Prof. em. Dr méd. Markus Vogt^e, PD Dr méd. Yvonne Achermann^{f,g}, Prof. Dr méd. Olivier Borens^h, PD Dr méd. Martin Clauss^{a,i}, Prof. Dr méd. Ilker Uçkay^j; pour le groupe d'experts «Infections» de Swiss Orthopaedics*

^a Zentrum für muskuloskelettale Infektionen, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel, Basel; ^c Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern, Bern; ^d Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^e Consulting Clinical Infectious Diseases, Zug; ^f Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^g Innere Medizin, Spital Zollikerberg, Zollikerberg, Zürich; ^h Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Département de l'appareil locomoteur, Université de Lausanne et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ⁱ Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Universitätsspital Basel, Basel; ^j Infektiologie, Universitätsklinik Balgrist, Universität Zürich, Zürich

Membres du groupe d'experts:
Martin Clauss, Yvonne Achermann, Olivier Borens, Ivan Broger, Gerhard Eich, Hubert Nötzli, Andrej M. Nowakowski, Peter Ochsner, Parham Sendi, Carol Strahm, Domizio Suvà, Ilker Uçkay, Peter Wahl, Patrick Zingg.

Les articles de la rubrique «Recommandations» ne reflètent pas forcément l'opinion de la rédaction. Les contenus relèvent de la responsabilité rédactionnelle de la société de discipline médicale ou du groupe de travail signataire; pour le présent article, il s'agit du groupe d'experts «Infections» de la Société Suisse d'Orthopédie et de Traumatologie (Swiss Orthopaedics).

Introduction

L'infection de prothèse articulaire est une complication grave qui peut survenir après une arthroplastie. Les mesures de prévention d'une infection consistent en une palette de mesures, telles que des listes de contrôle pré- et postopératoires, une préparation chirurgicale soignée, l'épilation et la désinfection de la peau, des mesures d'hygiène strictes, une bonne technique chirurgicale avec une durée d'opération courte, le retrait postopératoire de la sonde urinaire et un soin correct de la plaie après l'opération. L'antibioprophylaxie (ABP) préopératoire systémique est un facteur qui fait partie de ces nombreuses mesures préventives. SWISSNOSO a publié des lignes directrices sur les responsabilités et le déroulement de l'administration de l'ABP en 2015 [1] et 2018 [2]. Les recommandations correspondantes pour le domaine de l'orthopédie et de la traumatologie de l'appareil locomoteur sont présentées dans les tableaux 1a et 1b.

En fonction de la durée de l'opération et de la demi-vie de la substance antibiotique ou en cas de perte de sang importante (>1500 ml), une répétition de la dose en intra-opératoire est recommandée (tab. 2).

Les recommandations concernant la répétition de la dose en intra-opératoire ne sont pas spécifiques aux arthroplasties prothétiques, car ces facteurs ne s'appliquent pas à la grande majorité des opérations prothétiques (durée de l'opération généralement ≤100 min [3], perte de sang <1500 ml [4]).

La durée de l'ABP lors d'une arthroplastie prothétique est un point de discussion de longue date, qui n'est pas spécifiquement mentionné dans les recommandations de SWISSNOSO. En conséquence, il existe une hétérogénéité dans la pratique. Alors que de nombreux établissements administrent une dose unique en préopératoire, d'autres préconisent la poursuite postopératoire de l'ABP pendant 24 heures.

Dans cet article, nous analysons la littérature et les preuves scientifiques concernant l'ABP intraveineuse systémique lors de l'arthroplastie prothétique et présentons les recommandations et avis du groupe d'experts «Infections» de Swiss Orthopaedics. L'objectif de ce document de consensus est d'émettre une recommandation pour la pratique clinique quotidienne. Celle-ci rejoint également

Tableau 1a: Substances recommandées pour l'antibioprophylaxie lors d'interventions orthopédiques (adapté d'après [1, 2]).

Type d'intervention	Substances recommandées	Substances alternatives chez les personnes avec allergie aux bêta-lactamines de type immédiat/type 1
Interventions propres au niveau de la main, du genou ou du pied sans implantation de matériel étranger	Pas de prophylaxie	Pas de prophylaxie
Autres opérations, y compris interventions rachidiennes avec ou sans instrumentation, ostéosynthèse pour fractures proches de la hanche, implantation de matériel d'ostéosynthèse en général (clous, vis, plaques, broches), prothèse articulaire	Céfazoline, céfuroxime	Clindamycine, vancomycine

Tableau 1b: Mode d'application et posologie pour l'antibioprophylaxie (1^{ère} dose) lors d'interventions orthopédiques (adapté d'après [1, 2]).

Substance antimicrobienne	Durée de perfusion	Dose initiale recommandée
Céfazoline	Perfusion courte ^a	2 g (≥120 kg: 3 g) ^b
Céfuroxime	Perfusion courte ^a	1,5 g (≥120 kg: 3 g) ^c
Clindamycine	Perfusion sur 30 min	600 mg (>80 kg: 900 mg)
Vancomycine	Perfusion sur 60–90 min ^d	15 mg/kg, max. 2500 mg ^d

^a Perfusion courte: la céfazoline ou le céfuroxime peuvent être administrés en bolus (durée de la perfusion 3–5 min) ou en perfusion de 30 min [20]. Le bolus doit être administré ≤30 min avant l'incision.

^b Adaptation de la dose en fonction du poids, basée sur les recommandations de [13, 14]. SWISSNOSO recommande d'adapter la dose en cas de poids corporel >80 kg.

^c Adaptation de la dose de céfuroxime en fonction du poids extrapolée à partir de la recommandation pour la céfazoline. ^d Vancomycine: la durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 60 min. Pour une dose de ≥1,5 g, une durée de perfusion de ≥90 min est recommandée.

les objectifs de la Confédération («StAR»), de SWISSNOSO et de la Société Suisse d'Infectiologie (SSI) visant à réduire la consommation inutile d'antibiotiques, y compris dans le cadre de l'ABP dans le domaine de l'orthopédie. Nous renonçons délibérément à discuter de l'ABP locale (par ex. avec du ciment contenant des antibiotiques) et de l'ABP systémique en cas d'implantations électives de prothèses tumorales [5]. Avant d'entrer dans le vif du sujet (ABP à dose unique versus ABP d'au max. 24 heures), nous prenons position sur les thèmes centraux dans la pratique clinique quotidienne que sont les «substances antibiotiques» et le «moment d'administration», et soulignons l'importance d'évaluer rapidement une possible allergie à la pénicilline.

Substances antibiotiques et dose

Substance

Les substances antibiotiques de choix pour l'ABP dans le cadre de l'arthroplastie prothétique sont la céfazoline ou le céfuroxime. La recommandation relative à la substance est *indépendante* de la colonisation rectale

par des germes multirésistants, de l'immunosuppression, du type de prothèse, de l'utilisation d'allogreffes ou de la durée d'hospitalisation préalable ([6], Supplemental Material dans [7]). En cas d'allergie *confirmée* à la pénicilline, la clindamycine ou la vancomycine sont des alternatives possibles (tab. 1).

Dose

La dose standard est de 2 g de céfazoline ou de 1,5 g de céfuroxime. Des considérations pharmacologiques suggèrent que les concentrations tissulaires après la dose standard de céphalosporines pourraient être insuffisantes chez les patientes et patients en surpoids ou obèses [8–11]. En outre, un indice de masse corporelle élevé (IMC ≥35 kg/m²) est un facteur de risque d'infection postopératoire [12]. Compte tenu de ce facteur de risque qu'est l'IMC, des modèles pharmacocinétiques et des concentrations minimales inhibitrices des bactéries (qui font partie du microbiome cutané), il est recommandé d'administrer 3 g de céfazoline chez les personnes dont le poids corporel (PC) est ≥120 kg [13, 14]. Des considérations similaires ont été publiées pour le céfuroxime [12, 15] et extrapolées en conséquence à la dose recommandée (3 g) [16]. Certaines institutions recommandent d'adapter la dose à partir de 100 kg [16, 17], SWISSNOSO à partir de 80 kg de PC [1, 2]. Même si ces considérations pharmacocinétiques sont pertinentes, aucune étude clinique n'a encore prouvé qu'un doublement de la dose de l'ABP entraîne une réduction des infections postopératoires [16, 17].

Moment d'administration

Le moment d'administration des céphalosporines et de la clindamycine est de 30 à au maximum 60 minutes avant l'incision [1, 2, 18, 19]. La céfazoline ou le céfuroxime peuvent être administrés en bolus (durée de perfusion de 3–5 minutes) ou en perfusion de 30 mi-

Tableau 2: Posologie et intervalles recommandés avant la répétition intra-opératoire de la dose d'antibioprophylaxie (ABP) dépendant de la fonction rénale [1, 2].

Substance antimicrobienne	Demi-vie** chez l'adulte avec fonction rénale normale [h]	Intervalle recommandé pour la répétition de la dose en intra-opératoire* (depuis le début de la dose préopératoire) [h]		
		CrCl >50 ml/min	CrCl 20–50 ml/min	CrCl <20 ml/min
Céfazoline	1,4	3	8	16
Céfuroxime	1–2	3–4	6	12
Clindamycine	1,5–3,5	6	6	6
Vancomycine	4–8	8	16	Pas de répétition

Dans la pratique, la fonction rénale calculée par la créatinine, le DFGe (CKD-EPI) en ml/min/1,73m², est le plus souvent utilisée. La détermination de la valeur de cystatine C pour évaluer la fonction rénale peut être avantageuse dans certains cas (poids corporel extrême) par rapport à l'utilisation de la créatinine seule [59].

* Pour la répétition de la dose, il n'y a pas d'adaptation en fonction du poids. ** Données issues de compendium.ch; répétition de la dose après 2x demi-vie recommandée en cas de CICr >50 ml/min.

La répétition de la dose en *intra-opératoire* n'est indiquée qu'en cas de perte de sang importante (>1 500 ml) et de longue durée de l'opération (par ex. >2 h pour le céfuroxime ou la céfazoline). Le tableau ci-dessus ne s'applique pas à l'utilisation postopératoire de l'ABP.

CICr: clairance de la créatinine; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; h: heures.

nutes [20]. Si les céphalosporines sont administrées en bolus, nous recommandons de les administrer dans les 30 minutes maximum précédant l'incision afin de ne pas allonger l'intervalle entre l'administration et l'incision (et surtout la fermeture de la plaie).

L'administration de vancomycine devrait débuter dans les 120 minutes précédant l'incision en raison de la durée de perfusion prolongée. La durée de perfusion ne devrait pas être inférieure à 60 minutes. Pour une dose de $\geq 1,5$ g, une durée de perfusion de ≥ 90 minutes est recommandée.

Les variations importantes au niveau du moment d'administration devraient être évitées. Les systèmes de listes de contrôle préopératoires, les étapes de communication définies lors de la préparation de l'opération, l'évaluation régulière de ses propres pratiques et les rapports correspondants augmentent la conformité en vue d'une administration optimale de l'ABP [21–23].

Répétition de la dose

Le tableau 2 illustre la posologie de l'ABP et les intervalles recommandés avant la répétition *intra-opératoire* de la dose dépendant de la fonction rénale. La répétition intra-opératoire de la dose n'est indiquée qu'en cas de perte de sang importante (>1500 ml) et de longue durée de l'opération (par ex. >3 heures pour le céfuroxime ou la céfazoline).

Pour la répétition de la dose, il n'y a *pas* d'adaptation en fonction du poids. Les établissements qui utilisent l'ABP en postopératoire pendant 24 heures maximum en cas de fonction rénale normale répètent l'administration de céfazoline toutes les 6 heures (c.-à-d. 1 dose en préopératoire et 3 doses en postopératoire) ou l'administration de céfuroxime toutes les 8 heures (c.-à-d. 1 dose en préopératoire et 2 doses en postopératoire, ce qui est également appelé «triple dose»).

Evaluer ou faire évaluer une possible allergie à la pénicilline avant une opération élective

La majorité des patientes et patients qui mentionnent une allergie à la pénicilline la tolèrent sans problème et ne présentent pas d'allergie [24, 25]. L'incidence de l'allergie confirmée à la pénicilline est de $<3\%$. La réaction croisée possible entre les pénicillines et les céphalosporines (en cas d'allergie confirmée à la pénicilline) est estimée à 2% au maximum [24, 26, 27]. L'arthroplastie prothétique élective n'est pas une opération d'urgence, ce qui laisse assez de temps pour une évaluation minutieuse de la situation allergique ou (si nécessaire) un bilan allergologique. Les situations défavorables sont

celles où l'on apprend immédiatement après l'admission à l'hôpital pour ces interventions électives (ou même juste avant l'incision [!]) qu'il existe un risque d'allergie à la pénicilline.

Concernant l'anamnèse, les résultats et les étapes d'investigation en cas de signalement par les patientes et patients d'une allergie à la pénicilline, nous renvoyons à l'article de revue du *Forum Médical Suisse* sur le thème de l'allergie à la pénicilline [28]. Pour évaluer la situation allergique, il convient de se référer à un petit catalogue de questions (6 questions) et, sur la base des réponses, à la catégorisation selon les lignes directrices sur les antibiotiques de l'Hôpital universitaire de Zurich (tab. 3, [29]).

Il est également important de mentionner que le taux d'infections après une arthroplastie prothétique est significativement plus élevé lors de l'administration d'une ABP alternative en raison d'une prétendue allergie à la pénicilline que lors de l'administration de céphalosporines [30]. Enfin, pour les indications futures d'une antibiothérapie, il est également judicieux pour la patiente/le patient et le médecin de faire évaluer une allergie possible ou probable à la pénicilline par une/un spécialiste ou une/un allergologue.

Preuves en faveur d'une antibioprophylaxie: première étude randomisée contrôlée il y a plus de 40 ans

Dans une étude randomisée contrôlée (ERC) en double aveugle multicentrique, Hill et al. [31] ont examiné l'effet de l'ABP lors d'arthroplasties électives de la hanche. Cette étude, menée de 1975 à 1978, a inclus 2137 patientes et patients (1 067 dans le groupe placebo, 1070 dans le groupe avec ABP). Dans le groupe expérimental, la céfazoline 1 g par voie intraveineuse a été initiée en périopératoire dans le cadre de l'induction de l'anesthésie et poursuivie toutes les 6 heures pendant 5 jours. Des infections de prothèse de hanche (définies dans la publication comme un abcès, un sepsis ou une infection fatale) sont survenues chez $0,9\%$ des patientes et patients sous ABP et chez $3,3\%$ de ceux sous placebo ($P < 0,001$) [31]. L'étude représente un jalon historique s'agissant de démontrer l'efficacité de l'ABP dans le contexte des arthroplasties. Au cours des quatre dernières décennies, plusieurs études ont examiné l'efficacité de l'ABP dans la prévention des infections avec une durée d'administration plus courte (cf. section suivante). Elles ont montré qu'une ABP de ≤ 24 heures était aussi efficace qu'une ABP de >24 heures [32, 33]. Il se pose désormais la question de savoir si, dans le cadre de l'arthroplastie prothétique élective, une dose unique d'ABP est aussi efficace que la poursuite de l'ABP pendant 24 heures au maxi-

Tableau 3: Marche à suivre en cas de suspicion d'allergie à la pénicilline ou aux bêta-lactamines (de: Initiale antimikrobielle Therapie. [https://www.usz.ch/fachbereich/infektiologie/ueber-uns/bestellen-sie-unsere-antibiotikarichtlinien/]. © Infectiologie/hygiène hospitalière et allergologie, Hôpital universitaire de Zurich. Reproduction avec l'aimable autorisation).

L'évaluation de l'existence d'une allergie à certains antibiotiques repose en grande partie sur l'anamnèse. Les questions suivantes devraient être clarifiées:

1. Quel médicament (nom de marque) a été pris et par quelle voie (orale, parentérale)?
2. Quels symptômes sont survenus? Distinction allergie vs. intolérance. Poser ici des questions précises concernant un exanthème, une urticaire, un œdème de Quincke, des vésicules, une atteinte des muqueuses, des altérations hémodynamiques, une anaphylaxie, des troubles respiratoires et un choc.
3. Quand (date approximative, année) la réaction interprétée comme une allergie s'est-elle produite?
4. Combien de temps après le début du traitement les premiers symptômes sont-ils apparus (heures, jours, semaines)?
5. Des antibiotiques ont-ils été repris depuis lors, sans qu'une réaction allergique ne se soit produite? Quel médicament?
6. Un bilan allergologique a-t-il été effectué (tests cutanés, IgE spécifiques; provocations, etc.: passeport d'allergie disponible)?

Évaluation de la situation allergique

Allergie douteuse (catégorie A)	Indications vagues concernant le médicament, le mode et le moment de la prise, ainsi que le type de réaction; description de symptômes essentiellement gastro-intestinaux
Allergie possible, non grave (catégorie B)	Mention d'un exanthème généralisé ou focal Aucun élément évocateur d'une libération d'histamine (urticaire, œdème de Quincke) Pas de formation de vésicules ni d'atteinte des muqueuses Aucun effet sur la fonction respiratoire ou circulatoire
Allergie probable et potentiellement grave (catégorie C)	Mention d'un des symptômes suivants clairement associé à l'utilisation d'une préparation à base de pénicilline/bêta-lactamine: Œdème de Quincke localisé ou généralisé Urticaire ou exanthème en quelques heures Formation de vésicules et/ou atteinte des muqueuses Troubles respiratoires ou hémodynamiques

Conséquences à tirer de l'anamnèse allergique

Catégorie A (allergie douteuse)	Des préparations à base de pénicilline ou d'autres antibiotiques bêta-lactames peuvent être utilisés.
Catégorie B* (pas grave)	Si la réaction décrite s'est produite avec un dérivé de la pénicilline, utilisation possible d'une céphalosporine ou d'un carbapénème, ou vice versa (en particulier en présence d'un test d'allergie négatif). Traiter symptomatiquement les exanthèmes répétés (20–30% des cas), envisager un bilan allergologique par la suite.
Catégorie C* (potentiellement grave)	Ne pas utiliser d'antibiotiques bêta-lactames en premier lieu; bilan allergologique

* En cas d'incertitude dans l'évaluation d'une éventuelle allergie, il convient d'envisager ou de procéder à un bilan allergologique.

mum, tout en ayant recours à toute la palette des mesures préventives.

ABP à dose unique versus ABP d'au maximum 24 heures: données disponibles

Des revues systématiques et méta-analyses sophistiquées ont évalué l'effet de l'ABP dans différentes interventions chirurgicales (y compris en orthopédie et en traumatologie) et n'ont pas pu prouver la supériorité de doses multiples, c.-à-d. de la poursuite postopératoire de l'ABP, par rapport à la dose unique [34, 35]. En ce qui concerne les prothèses articulaires, des revues systématiques et méta-analyses ont également résumé l'efficacité de l'ABP avec différentes substances et différentes durées d'administration [32, 33]. Malgré un travail minutieux, il n'a pas été possible de répondre statistiquement à la question «ABP à dose unique versus ABP d'au maximum 24 heures». Les analyses ont inclus entre autres des comparaisons de différentes substances antibiotiques (par ex. céphalosporines versus glycopeptides [36–38]), des groupes hétérogènes (arthroplasties pro-

thétiques et différents traitements de fractures [39, 40]) ou des études avec un suivi insuffisant [36]. Les taux d'infections sont généralement plus élevés après traitement chirurgical d'une fracture qu'après arthroplastie élective. Une autre limite est l'absence partielle de stratification par groupes de risque. Certains des facteurs de risque d'infection de prothèse articulaire ont uniquement été identifiés lors d'études menées au cours des 10–20 dernières années [41, 42]. Enfin, la définition d'une infection de prothèse articulaire n'est pas cohérente dans toutes les études (lorsqu'elle est indiquée). Du fait de ces limites, il est difficile d'apporter une réponse générale à la question «ABP à dose unique versus ABP d'au maximum 24 heures» (cf. aussi section «Considérations statistiques»).

Le tableau 4 fournit un aperçu des travaux qui ont comparé les taux d'infections après arthroplastie prothétique élective en cas d'administration d'une dose unique versus administration durant au maximum 24 heures avec la même catégorie de substances antibiotiques. Ces travaux montrent ce qui suit: 1. Aucune ERC répondant précisément à cette question

Tableau 4: Antibioprophylaxie à dose unique versus administrations d'antibiotiques pré- et postopératoires (même catégorie de substances).

Référence	Publ.	Pays	Type d'étude	Enroll.	N	Comparaison	Antibiotiques	Suivi	SSI/PJI SD v 24 h	P
[60]	1986	Etats-Unis	ERC	1980–1982	211 THA/TKA (103 vs. 108)*	SD vs. 48 h	Nafcilline ou céfazoline 1 g SD vs. toutes les 6 h	6 semaines + 1 an	0% vs. 0%	ns
[43], [44]	1991, 1992	Pays-Bas	ERC	1986–1988	2651 THA/TKA (1 327 vs. 1 324)	SD vs. 24 h	Céfuroxime 1,5 g SD vs. 1,5 g + 750 mg toutes les 8 h	13 mois (moyenne)	0,83% vs. 0,45%	0,2
[61]	2003	Hong Kong	EC rétro	1991–1999	1 367 TKA/THA (1 152 vs. 215)	SD vs. 3 doses	Céfazoline 1 g SD vs. céfuroxime (3x 750 mg)	2 ans	1,0% vs. 1,4%	0,7
[62]	2007	Pays-Bas	EC prosp	2000–2002	1 457 THA (649 vs. 808)*	SD vs. ≤24 h	Diverses substances; céfazoline dans 49,3%	30 jours + 1 an	2,4% vs. 3,2%	ns
[47]	2019	Etats-Unis	EC rétro	2006–2017	20682 TKA/THA (4 523 vs. 16159)	SD vs. 24 h	Céfazoline 15 mg/kg PC ou vancomycine 1 g SD vs. 3 doses de céfazoline ou 2 doses de vancomycine	1 an	0,60% vs. 0,88%	ns

Publ.: année de publication; Enroll.: «enrollment», période prise en compte pour l'étude; N: nombre de patient(e)s inclus(es); SSI/PJI: «surgical site infection/ periprosthetic joint infection»; SD: «single dose»; ERC: étude randomisée contrôlée; EC rétro: étude de cohorte rétrospective; EC prosp: étude de cohorte prospective; THA/TKA: «total hip arthroplasty/ total knee arthroplasty»; PC: poids corporel; h: heures; ns: non significatif.

* Chiffres extraits de la publication.

comme objectif principal de l'étude n'a été réalisée depuis la publication de Wymenga et al. (2651 arthroplasties de hanche et de genou entre 1986 et 1988 [43, 44]). 2. Les études disponibles (dont certaines portent sur plusieurs milliers de patientes et patients) ne montrent pas de différence statistiquement significative au niveau du taux d'infections lorsqu'une dose unique a été comparée à une ABP de 24 heures. 3. S'il y avait au juste une différence dans le taux d'infections, elle devrait être très faible (<0,5%), compte tenu de la conclusion précédente. En d'autres termes, il faut un très grand nombre de cas pour prouver cette différence ou l'absence de différence (cf. section «Considérations statistiques»). En conclusion, les études publiées ne sont pas des ERC ou la taille des échantillons de ces études est trop petite pour pouvoir répondre à la question avec un niveau de preuve IA.

Le groupe d'experts souhaite néanmoins émettre une recommandation afin de remédier à l'hétérogénéité de l'administration de l'ABP dans la pratique orthopédique. Par conséquent, dans les paragraphes suivants, nous allons a) examiner de plus près deux études portant sur des échantillons de grande taille, b) présenter des considérations statistiques et c) illustrer les inconvénients d'une consommation inutile d'antibiotiques.

Deux études avec une grande taille d'échantillon

Le tableau 5 compare les principaux paramètres de ces deux études. Ces deux études ont été choisies pour cette discussion parce qu'elles sont souvent citées par les partisans et les opposants de l'ABP à dose unique.

Etude de registre norvégienne

Engesæter et al. [45] ont évalué rétrospectivement dans le registre norvégien des prothèses articulaires l'effet de l'ABP (et des antibiotiques dans le ciment osseux) en association avec le taux de révisions en se basant sur 22170 arthroplasties de hanche primaires (1987–2001). De 1987 à 1989, une dose unique d'ABP était principalement administrée. De 1995 à 2001, le nombre d'opérations avec 3 doses d'ABP a fortement augmenté, tandis que les opérations avec une dose unique ou 2 doses d'ABP ont diminué. Les raisons de ce changement de tendance dans les années 1990 ne sont pas mentionnées. Une céphalosporine (céfalotine ou céfuroxime) a été administrée pour l'ABP dans 86% des cas. Les données de registres ne permettent pas de comparer directement deux schémas d'ABP, mais permettent de calculer les facteurs de risque en association avec un critère d'évaluation. Dans le modèle de Cox, les variables «sexe», «âge», «type de ciment», «type de prothèse», «ventilation au bloc opératoire» et «durée de l'opération» ont été ajustées, mais pas la variable «période de l'opération» (par ex. implantation avant et après 1995). L'analyse de l'étude («time to event», analyse de survie de Kaplan-Meier) ne permet pas de déterminer s'il existe une association entre le taux de révisions et l'année d'implantation (par ex. taux de révisions plus élevés en cas d'implantation dans des périodes plus anciennes). Le critère d'évaluation a été défini comme le taux de révisions à 10 ans, en association avec a) tous les motifs de révision (3,2%), b) le descellement aseptique (1,9%) ou c) l'infection comme motif de révision (0,5%). Pour calculer le risque relatif (RR) de révision associé à l'ABP systémique, 35% des prothèses ont été exclues (population de l'étude = 14 465) et 4 doses d'ABP ont été prises comme référence. Les opé-

Tableau 5: Deux études avec des échantillons de grande taille, qui ont examiné l'efficacité de l'antibioprophylaxie (ABP) dans la prévention des infections.

Caractéristiques	Engesæter et al. [45]	Tan et al. [47]
Pays	Norvège	Etats-Unis/ Philadelphie
Publication	2003	2019
Années d'inclusion	1987–2001	2006–2017
Type d'étude	Analyse de registre rétrospective	Cohorte rétrospective
Prothèse	Prothèses de hanche primaires	Prothèses de hanche et de genou primaires
Définition de l'infection	Manquante	MSIS Criteria 2011 [63]
Critère d'évaluation de l'infection	Non défini dans le temps (révision en raison d'une infection)	Infection de prothèse en l'espace d'un an
Population de l'étude	22 170 prothèses de hanche	20 682 prothèses: – 11 353 prothèses de hanche – 9 329 prothèses de genou
Taux total d'infections	0,46% (102/22 170)	0,82% (169/20 682)
Groupes comparés	1–4 doses d'ABP 2 jours d'ABP 3 jours d'ABP	1 dose vs. ABP de 24 heures
Inclus dans l'analyse	14 465 prothèses de hanche	20 682 prothèses de hanche et de genou
Taux d'infections en cas d'ABP à dose unique	0,35% (5/14 24)	0,60% (27/4 523)
Taux d'infections en cas d'ABP à doses multiples	2 doses 0,67% (18/2 680) 3 doses 0,27% (15/5 522) 4 doses 0,09% (2/2 194) 2 jours 0,31% (6/1 928) 3 jours 0 (0/717)	0,88% (142/16 159)
Méthodes statistiques	– Critère d'évaluation: taux de révisions à 10 ans – Méthode de Kaplan-Meier – Modèle de régression de Cox	– Régression logistique multivariée – Appariement par score de propension sur la base d'un score de risque préopératoire
Résultats	Risque relatif de révision à 10 ans en raison d'une infection avec 4 doses comme valeur de référence: – 1 dose 4,2 (IC 95% 0,8 – 21,7), P = 0,09 – 2 doses 6,8 (IC 95% 1,6 – 29,3), P = 0,01 – 3 doses 2,7 (IC 95% 0,6 – 12,0), P = 0,19 – 4 doses = valeur de référence – 2 jours 2,6 (IC 95% 0,5–12,9), P = 0,25	Adjusted Odds Ratio pour une infection: – Univariée 0,745 (IC 95% 0,48–1,15), P = 0,18 – Multivariée 0,755 (IC 95% 0,49–1,16), P = 0,20 – Après appariement par score de propension 0,746 (IC 95% 0,44–1,27), P = 0,28

IC: intervalle de confiance; MSIS: MusculoSkeletal Infection Society.

rations avec 1 dose, 2 doses ou 3 doses d'ABP avaient un RR de révision plus élevé par rapport à 4 doses d'ABP («tous les motifs»). Les opérations avec 1 dose et 2 doses d'ABP présentaient un risque relativement plus élevé de descellement aseptique. Le taux total d'infections dans la population de l'étude était de 0,32% (46/14 465); le taux d'infections s'élevait à 0,3% pour une dose unique d'ABP, à 0,67% pour 2 doses, à 0,27% pour 3 doses et à 0,09% pour 4 doses (valeur de référence). Par rapport à 4 doses d'ABP, les opérations avec 2 doses, mais pas celles avec 1 ou 3 doses, étaient associées à un RR plus élevé de révision (RR 6,8, IC 95% [intervalle de confiance] 1,6–29,3, P = 0,01). D'une part, les chiffres montrent que les différences entre 0,35% (1 dose d'ABP), 0,27% (3 doses d'ABP) et 0,09% (4 doses d'ABP) ne sont pas statistiquement significatives, et d'autre part, il n'est pas clair pourquoi 2 doses d'ABP en particulier

sont associées à un taux d'infections accru de 0,67%. Le moment de détection des infections n'a pas été précisé dans la publication, de sorte qu'il n'est pas possible de faire la distinction entre une genèse exogène ou hémotogène. Sur la base de ce travail, les lignes directrices norvégiennes recommandent l'administration de céfalotine 2 g en préopératoire et la poursuite postopératoire toutes les 6 heures pendant 24 heures (soit 3 doses en postopératoire, 4 doses au total) [46].

Etude de cohorte rétrospective américaine

Dans une analyse de cohorte rétrospective, Tan et al. [47] ont examiné l'effet préventif de l'ABP en termes d'infections dans le cadre de 20 682 prothèses primaires de genou et de hanche implantées entre 2006 et 2017 au Rothman Institute (Philadelphie, Etats-Unis). Les substances administrées étaient la céfazo-

line ou la vancomycine; 4523 patientes et patients ont reçu une dose unique et 16 159 plusieurs doses d'ABP. Après un an, le taux d'infections était comparable (0,60 versus 0,88%). A la fois dans l'analyse univariée et multivariée, la dose unique n'était pas associée à un risque accru d'infection. Les groupes comparés présentaient des différences significatives au niveau de différentes variables démographiques et caractéristiques des patients (âge, sexe, IMC, comorbidités, score ASA [«American Society of Anesthesiologists»], durée d'hospitalisation). Cela suggère un certain biais de sélection pour l'ABP à dose unique au sein de l'institution (c.-à-d. les personnes en meilleure santé ont reçu une ABP à dose unique). Les auteurs ont utilisé l'appariement par score de propension pour les facteurs de risque préopératoires afin de contrôler ces variables de confusion (confounders). Même après ces analyses, aucune différence statistique dans le taux d'infections n'était visible.

Considérations statistiques

Les études citées présentent des faiblesses méthodologiques incompatibles avec un niveau de preuve IA. Pour pouvoir montrer dans une étude randomisée que l'ABP à dose unique n'est pas inférieure à une administration sur 24 heures, il faut une taille d'échantillon («sample size») de 14 000 arthroplasties prothétiques par bras d'étude [32, 33]. Le recrutement de 28 000 participantes et participants pour une ERC n'est sans doute pas aisé, compte tenu de la peur compréhensible d'une infection de prothèse articulaire (et des complications et coûts de l'étude associés). S'il existe une différence statistique dans la prévention des infections entre une ABP à dose unique et une ABP sur 24 heures, on peut supposer qu'elle est <0,5% en valeur absolue. Dans la méta-analyse de Siddiqi et al. [32], le taux d'infections était similaire pour la dose unique versus la poursuite de l'ABP en postopératoire (1,5% [96 sur 6620] et 1,7% [149 sur 8615], $P = 0,75$). L'effet global combiné de l'ABP dans la méta-analyse était de 0,96 (IC 95%, 0,73–1,26). L'intervalle de confiance signifie qu'une réduction relative du risque allant jusqu'à 27% ou 26% peut être obtenue avec une dose unique ou plusieurs doses d'ABP. En d'autres termes, d'un point de vue mathématique théorique, il pourrait y avoir une réduction relative du risque d'environ 25–30% pour un régime d'ABP par rapport à un régime contrôle. Cela nécessite à son tour une étude avec 12 000 participantes et participants par bras (24 000 au total) pour démontrer une différence. En chiffres absolus, cela signifie schématiquement une réduction de trois infections pour 1000

(0,3%) arthroplasties prothétiques avec un schéma d'ABP par rapport au schéma contrôle, avec un taux d'infections moyen de 1% (c.-à-d. réduction de 1,0% à 0,7%). Ce calcul schématique ne tient pas compte de tous les facteurs de risque d'infection de prothèse articulaire (mesures d'hygiène, facteurs pré-, intra- et postopératoires et caractéristiques des patients [41, 42]), qui doivent être répartis de manière égale dans les deux groupes comparés. De nombreux établissements en Suisse ont un taux d'infections <1% voire <0,5% après l'implantation de prothèses articulaires [48], c.-à-d. au moins 0,5–1% plus faible que dans le calcul de Siddiqi et al. présenté ci-dessus [32] (ce qui implique à son tour la nécessité d'un échantillon encore plus grand). Un autre défi dans une telle étude est la définition microbiologique du critère d'évaluation «infection de prothèse articulaire». Entre 30 et 50% des agents pathogènes responsables ne sont pas sensibles à l'ABP administrée lors de l'opération index ([6], Supplemental Material dans [7]). Cela signifie que le potentiel de prévention microbiologique d'une ABP concerne au maximum la moitié à deux tiers de toutes les infections de prothèses articulaires et uniquement celles qui sont contractées pendant la phase périopératoire. Aucune étude n'a pu prouver que cette proportion pouvait être améliorée avec une autre substance ou une ABP étendue. Enfin, il existe des divergences entre les sociétés internationales (par ex. «Infectious Diseases Society of America» [IDSA; 49], «MusculoSkeletal Infection Society» [MSIS; 50] et «European Bone and Joint Infection Society» [EBJIS; 51]) quant à la meilleure définition d'une infection de prothèse articulaire. Certes, les déficits de sensibilité et de spécificité d'une définition de l'infection peuvent être pris en compte statistiquement dans les résultats d'une ERC à réaliser, mais ils réduisent en général le nombre de cas d'infections à comparer, ce qui se répercute sur la pertinence des résultats. Ces considérations et arguments statistiques illustrent la difficulté de réaliser une ERC suffisamment pertinente pour pouvoir prétendre à un niveau de preuve IA. En Suisse, environ 22 000 prothèses primaires de la hanche et 18 000 prothèses primaires du genou sont implantées chaque année. En outre, environ 2700 révisions de prothèses de la hanche et autant de révisions de prothèses du genou sont réalisées [48]. Ces chiffres (env. 45 400 arthroplasties prothétiques) indiquent également le potentiel de réduction de la consommation inutile d'antibiotiques dans l'ABP. Schématiquement, la différence entre la dose unique et l'administration sur 24 heures de l'ABP représente plus de 90 000 doses de céfuroxime ou plus de 136 000 doses de céfazoline par an.

Effets indésirables associés aux antibiotiques en cas d'ABP prolongée

L'administration prolongée dans le cadre de l'ABP est associée au développement d'une résistance de la flore cutanée [52]. Elle s'accompagne également d'une atteinte rénale aiguë (en particulier lors de l'utilisation de la vancomycine comme ABP [47, 53]), de la survenue accrue d'infections à *Clostridioides difficile* [53, 54], d'une hospitalisation prolongée [47] et d'une augmentation des coûts [55]. Même si les données proviennent en partie d'autres disciplines chirurgicales et d'analyses comparatives «ABP de ≤24 heures versus ABP de >24 heures» (et non «ABP à dose unique versus ABP de 24 heures»), elles montrent comment, en peu de temps, quelques doses peuvent provoquer des dommages collatéraux pertinents sur le plan microbiologique, clinique et financier.

Recommandations d'institutions et de sociétés internationales

Plusieurs sociétés de discipline laissent ouverte la question explicite «ABP à dose unique versus ABP de 24 heures» (entre autres «British Orthopaedic Association» [BOA], «American Academy of Orthopaedic Surgeons» [AAOS], «The National Institute for Health and Care Excellence» [UK NICE], résumé dans [56]). En revanche, dans leur publication de 2017, les «Centers for Disease Control» (CDC) recommandent explicitement de ne *pas* poursuivre l'ABP après la fermeture de la plaie lors de l'arthroplastie prothétique [57].

Dose unique: arguments pour et contre du groupe d'experts «Infections»

Arguments contre la dose unique: Jusqu'à présent, aucune ERC avec un niveau de preuve IA n'a pu démontrer que l'administration d'une dose unique était aussi efficace que l'administration d'une ABP sur 24 heures [58].

Arguments pour la dose unique: Les ERC avec plus de 1000 patientes et patients par bras n'ont pas montré de

différence entre la dose unique et l'administration de l'ABP sur 24 heures. Cela signifie que la réduction du risque – s'il y «avait» une différence statistique – est si faible que des études avec 12 000–14 000 personnes par bras (ou 24 000–28 000 au total) sont nécessaires. Dans cet ordre de grandeur statistique, il n'est pas possible, dans la pratique clinique quotidienne, d'attribuer la réduction du risque uniquement à l'ABP, car il peut exister de multiples autres facteurs de risque d'infection. Comme déjà mentionné, l'ABP n'est qu'un facteur parmi d'autres mesures préventives. La pertinence des résultats d'une telle étude serait limitée, même en tenant compte de la définition (microbiologique) du critère d'évaluation. Le bénéfice incertain ou impossible à prouver de l'ABP prolongée est contrebalancé par le nombre de doses d'antibiotiques inutiles par an. Celles-ci sont à leur tour associées au développement de résistances, à des lésions rénales, à des infections à *Clostridioides difficile*, à une hospitalisation prolongée et à des coûts.

Conclusion du groupe d'experts «Infections»

L'ABP est recommandée dans le cadre de l'arthroplastie prothétique. En cas de longue durée de l'opération ou de pertes sanguines importantes, une répétition de la dose en *intra-opératoire* est recommandée. Au cours des 50 dernières années, aucune étude prospective n'a pu démontrer que 3 doses de céfuroxime 1,5 g ou 4 doses de céfazoline 2 g étaient supérieures à une dose unique d'ABP ou qu'une dose unique était inférieure à la poursuite de l'ABP en postopératoire. La réalisation d'une telle étude serait très fastidieuse en raison de la taille de l'échantillon nécessaire, et la pertinence des résultats serait limitée en raison des multiples facteurs de risque d'infection. De nombreuses mesures pré- et périopératoires de prévention des infections ont gagné en importance au cours des dernières décennies et l'ABP n'est que l'une d'entre elles. Les dommages collatéraux causés à différents niveaux par la consommation inutile d'antibiotiques sont évidents et doivent être évités. La grande majorité du groupe d'experts (13 membres sur 14) recommande *une dose unique* d'ABP avant une arthroplastie prothétique et de ne pas poursuivre l'ABP en postopératoire.

Remerciements

Nous remercions le Dr Katinka Wetzel pour sa relecture critique du manuscrit. Nous remercions SwissNoso et la Société Suisse d'Infectiologie pour leur soutien du contenu de ce document.

Disclosure Statement

Le «disclosure statement» complet est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09084>.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09084>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Parham Sendi
Institut für Infektions-
krankheiten
Universität Bern
Friedbühlstrasse 51
CH-3001 Bern
parham.sendi[at]
ifik.unibe.ch

Messages à retenir

- Avant une arthroplastie prothétique élective, une prétendue allergie à la pénicilline doit être évaluée et, si nécessaire, faire l'objet d'un bilan par un spécialiste.
- Il n'y a aucune preuve qu'une antibioprophyllaxie (ABP) à dose unique soit inférieure à une ABP à doses multiples, et il n'y a aucune preuve que la poursuite de l'ABP pendant 24 heures au maximum soit supérieure à une dose unique.
- La grande majorité du groupe d'experts (13 membres sur 14) recommande une ABP à dose unique en cas d'arthroplastie prothétique élective.