

GUIDES ET NORMES

Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant et l'adulte

Rapport en appui au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament

Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant et l'adulte

Rapport en appui au guide d'usage optimal

Rédigé par

Gaëlle Gernigon

Geneviève Robitaille

Avec la collaboration de

Frédéric St-Pierre

Coordination scientifique

Marie-Claude Breton

Sous la direction de

Sylvie Bouchard

Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe projet

Auteurs principales

Gaëlle Gernigon, Pharm.D.

Geneviève Robitaille, Ph. D.

Collaborateur interne

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-81754-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Antibiotrophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant et l'adulte. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon et Geneviève Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2018. 77 p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Comité consultatif

Aux fins du présent rapport, les membres du comité consultatif sont :

D^r Dezso Barabas, orthopédiste, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

M^{me} Gilliane Beaudet, pharmacienne, chef du département de pharmacie, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Laval, Hôpital Cité-de-la-Santé

M^{me} Sylvie Carle, pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^{re} Lise-Andrée Galarneau, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) de Trois-Rivières

D^r Marc Lebel, pédiatre-infectiologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Université de Montréal

D^{re} Elisabeth Leblanc, orthopédiste pédiatrique, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), professeur adjoint, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Marie-Claude Roy, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

M^{me} Chantal Soucy, infirmière clinicienne spécialisée en prévention et contrôle des infections, chef de service de prévention des infections, CHU de Montréal (CHUM)

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

D^r Pierre Ernst (président), pneumologue, Université McGill

Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M^{me} Lorraine Chartier, citoyenne

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Julie Couture, gériatre, CHU de Québec – Université Laval

D^r Sylvain Couture, médecin de famille, Groupe de médecine familiale (GMF) Dix30

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille (certification du Collège des médecins de famille du Canada (CCMF))

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M. Frédéric Grondin, conseiller cadre clinicien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Maxime Lamarre-Cliche, interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

D^r Howard Margolese, psychiatre, Université McGill

M. Jean-François Proteau, citoyen

Lecteurs externes

Les lecteurs externes de ce rapport sont :

D^r Alex Carignan, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie, CHUS, professeur agrégé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Yves Laflamme, orthopédiste, CIUSSS du Nord-de l'Île de Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, professeur titulaire, Université de Montréal

Marilyn Hudon, pharmacienne, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^{re} Roseline Thibeault, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier la table des chefs des CHU-Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM), ainsi que les personnes suivantes qui ont agi à titre de futurs utilisateurs potentiels pour l'évaluation du GUO élaboré dans le cadre du présent projet :

D^r Luc Bédard, orthopédiste, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

M. Luc Bergeron, pharmacien et professeur de clinique, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Annie Laberge, chef de service de la prévention des infections, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

M^{me} Julie Perron, pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie –CHUS

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteures de ce rapport et du guide d'usage optimal (GUO) déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les membres du comité consultatif ainsi que les lecteurs externes ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	V
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Question d'évaluation.....	3
1.2 Questions clés de recherche.....	3
1.3 Dimensions exclues	5
1.4 Stratégie de recherche d'information	5
1.5 Sélection des documents	6
1.6 Extraction des données.....	9
1.7 Évaluation de la qualité méthodologique des documents.....	9
1.8 Consultation des parties prenantes.....	10
1.9 Méthodes d'analyse et de synthèse des données	10
1.10 Processus d'évaluation de la preuve scientifique	10
1.11 Processus de formulation des recommandations	10
1.12 Validation par les pairs.....	11
2 RÉSULTATS	13
2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus.....	13
2.2 Interventions orthopédiques pour lesquelles l'antibioprophylaxie est recommandée ou non recommandée	14
2.3 Moment d'administration opportun et durée de l'antibioprophylaxie.....	15
2.4 Choix de l'antibioprophylaxie	22
2.5 Posologies, voie et mode d'administration et répétition de doses	29
2.6 Décolonisation du portage nasal de <i>S. aureus</i> par la mupirocine	32
2.7 Antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale en prévention des ISO	44
2.8 Facteurs de risque d'ISO susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie	47
2.9 Surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières.....	49
3 DISCUSSION	53
3.1 Bilan des principaux constats.....	53
3.2 Forces et limites de l'évaluation	55
3.3 Impact clinique	56
4 RECOMMANDATIONS CLINIQUES	57
4.1. Généralités	57
4.2. Principes de traitement	58
4.3. Indications de l'antibioprophylaxie	58
4.4. Choix de l'antibiotique	58

4.5. Modalités d'administration et posologies	59
4.6. Décolonisation nasale de <i>S. aureus</i> par la mupirocine	61
4.7. Antécédent de réaction allergique à un antibiotique de la classe des pénicillines	61
5 CONCLUSION	62
RÉFÉRENCES	63
ANNEXE A Critères diagnostiques des infections du site opératoire	69
ANNEXE B Liste et caractéristiques des guides de pratique clinique, des rapports de conférence de consensus et d'autres documents retenus comportant des recommandations sur la pratique clinique	71
ANNEXE C Caractéristiques de la revue systématique et de l'essai clinique à répartition aléatoire retenus pour répondre à la question de recherche 11	75
ANNEXE D Caractéristiques de la revue systématique retenue pour répondre à la question de recherche 6	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion relatifs aux questions de recherche 1 à 10	7
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à la question de recherche ajoutée en cours de projet.....	8
Tableau 3	État des pratiques relatives au dépistage nasal et à la décontamination de <i>S. aureus</i> en chirurgie orthopédique dans 7 établissements de santé québécois (hors CHU Sainte-Justine).....	41
Tableau 4	Répartition des agents pathogènes isolés dans les hémocultures lors de bactériémies consécutives aux ISO, Québec, 2016-2017 (adapté de l'INSPQ).....	50
Tableau 5	Répartition des agents pathogènes associés aux ISO en orthopédie, rapportés au NHSN, États-Unis, 2011-2014 (adapté de Weiner [2016])	51
Tableau 6	Proportion de souches résistant aux antibiotiques concernant certains agents pathogènes isolés dans les hémocultures, Québec, 2016-2017(adapté de l'INSPQ).....	52

FIGURE

Figure 1	Algorithme d'aide à la décision concernant la prescription d'un antibiotique en cas d'antécédent de réaction allergique aux pénicillines	25
----------	--	----

RÉSUMÉ

Introduction

En 2005, le Conseil du médicament (qui fait désormais partie intégrante de l'INESSS) a publié un guide d'usage optimal (GUO) intitulé *Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques*. Depuis, plusieurs organisations reconnues et sociétés savantes ont publié des guides de pratique clinique (GPC) sur la prévention des infections du site opératoire ou, plus spécifiquement, sur l'antibioprophylaxie chirurgicale. Par ailleurs, au Québec, la lutte contre l'antibiorésistance ainsi que la prévention et le contrôle des infections nosocomiales constituent une priorité de l'action ministérielle.

L'INESSS a donc entrepris la mise à jour du guide du Conseil du médicament afin que les recommandations relatives à l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques reflètent les données scientifiques les plus récentes et les meilleures pratiques recommandées. L'objectif du présent rapport est d'exposer l'ensemble de l'information recueillie et de présenter les recommandations élaborées dans le cadre de ce projet.

Méthodologie

La réalisation de cette mise à jour est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles appréciées par les auteurs des GPC sélectionnés. Une revue systématique de la littérature a été spécifiquement réalisée, d'une part, pour répondre à la question portant sur l'efficacité et l'innocuité de la mupirocine utilisée pour la décolonisation nasale de *S. aureus* et, d'autre part, pour répondre à la question portant sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale avant la fermeture de l'incision. Les données scientifiques ont été bonifiées par le savoir expérientiel de professionnels de la santé québécois qui ont participé aux travaux, et par des données contextuelles propres au Québec.

Les données scientifiques ont été repérées grâce à une recherche systématique de la littérature effectuée dans plusieurs banques de données (MEDLINE (PubMed), Embase (OvidSP), EBM Reviews et Cochrane) et dans deux registres d'études cliniques en cours (ClinicalTrials, ICTRP (WHO)). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés de 2005 à 2018, en français ou en anglais. Les sites Web des agences ou des organismes d'évaluation des technologies de la santé telles que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Haute Autorité de Santé (HAS) de France et le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ont été consultés. Les GPC ont été recherchés en consultant également le Guidelines International Network (GIN), le National Guideline Clearinghouse (NGC) ainsi que les sites Web des organisations ou sociétés savantes telles que l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), (ECDC), Surgical Infection Society (SIS), Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Résultats

Chaque section de la version antérieure du guide a été révisée en fonction des données obtenues à partir des GPC et des autres documents scientifiques pertinents ainsi que des données contextuelles et expérientielles. Plus particulièrement, ces données ont amené à ajouter, à retirer ou à modifier plusieurs des recommandations du GUO 2005. Ainsi, les posologies de céfazoline recommandées chez l'adulte sont plus élevées que celles recommandées en 2005. Concernant la vancomycine, la posologie recommandée chez l'adulte n'est plus une dose fixe, mais plutôt une posologie qui dépend du poids spécifique du patient. De plus, il est désormais recommandé de ne plus prolonger l'antibioprophylaxie après la fermeture de l'incision chirurgicale, et ce, même en présence d'un drain. La recommandation relative au moment d'administration opportun, qui était « à l'induction de l'anesthésie » dans le GUO 2005, a été remplacée par une recommandation plus spécifique sur l'intervalle de temps à considérer par rapport à la première incision chirurgicale, bien qu'il manque d'études cliniques de niveau de preuve élevé à ce sujet. La recommandation qui concernait le moment le plus approprié d'administrer l'antibioprophylaxie par rapport au moment de l'installation du garrot a pour sa part été retirée, faute de preuves scientifiques suffisantes. De plus, la prise en charge des patients ayant un antécédent d'allergie aux pénicillines est désormais précisée en fonction du type et de la gravité de la réaction allergique initialement observée. Enfin, des recommandations ont été élaborées au sujet de la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par un onguent de mupirocine à 2 %, dont l'usage peut être envisagé chez les adultes porteurs comme mesure additionnelle visant à réduire les taux d'infection du site opératoire (ISO) à *S. aureus*.

Conclusion

Les recommandations cliniques du GUO 2018, qui portent notamment sur le choix de l'antibiothérapie et les modalités d'administration, devraient contribuer à diminuer les risques d'infection du site opératoire liés à un usage non optimal de l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres chez l'adulte ou chez l'enfant.

SUMMARY

Antibiotic prophylaxis during clean orthopedic surgery in children and adults

Introduction

In 2005, the Conseil du médicament (which is now an integral part of INESSS) published an optimal use guide (OUG) entitled “Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques”. Since then, a number of learned societies and recognized organizations have published clinical practice guidelines (CPGs) on surgical site infection prevention or, more specifically, surgical antibiotic prophylaxis. In addition, in Québec, nosocomial infection prevention and control and the fight against antibiotic resistance are a ministerial action priority.

INESSS therefore set out to update the Conseil du médicament’s guide so that the recommendations concerning antibiotic prophylaxis during orthopedic surgery reflect the latest scientific data and the recommended best practices. The objective of this report is to present all the data gathered and the recommendations developed as part of this project.

Methodology

This update is based on the best available scientific data evaluated by the authors of the selected CPGs. A systematic literature review was conducted specifically to answer the question concerning the efficacy and safety of mupirocin when used for *S. aureus* nasal decolonization, and the question regarding the efficacy of antibiotic prophylaxis administered in the surgical cavity before incision closure. The scientific data were enhanced with the experiential knowledge provided by Québec health professionals who participated in this project and with contextual data specific to Québec.

The scientific data were found by means of systematic searches in several literature databases (MEDLINE (PubMed), EMBASE (OvidSP), EBM Reviews and Cochrane) and in two registries of ongoing clinical trials (ClinicalTrials and the ICTRP (WHO)). The literature search was limited to items published between 2005 and 2018 in French or English. The websites of health technology assessment agencies and organizations, such as the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), France’s Haute Autorité de Santé (HAS) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) were consulted. CPGs were also searched for by consulting the Guidelines International Network (G-I-N), the National Guideline Clearinghouse (NGC) and the websites of organizations and learned societies, such as the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), the Surgical Infection Society (SIS), Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) and the World Health Organization (WHO). The reference lists in the publications selected were searched for other relevant items.

Results

Each section of the previous version of the guide was revised in light of the data obtained from the CPGs and the other relevant scientific publications, and of the contextual and experiential data. More specifically, these data led to the addition, deletion or modification of a number of recommendations in the 2005 version. For instance, the dosages of cefazoline recommended in adults are higher than those recommended in 2005. On the subject of vancomycin, the recommended dosage in adults is no longer a fixed dose but rather a dosage that depends on the patient's specific weight. Furthermore, it is now recommended that antibiotic prophylaxis no longer be prolonged after surgical incision closure, even if there is a drain. The recommendation concerning the appropriate timing of administration, which was "at induction of anesthesia" in the 2005 version, has been replaced with a more specific recommendation concerning the interval of time to be considered in relation to the first surgical incision, although there is a lack of clinical studies with a high level of evidence on this topic. The recommendation regarding the most appropriate time to administer antibiotic prophylaxis in relation to tourniquet inflation has been deleted because of a lack of sufficient scientific evidence. Furthermore, the management of patients with a history of penicillin allergy is now explained according to the type and severity of the initially observed allergic reaction. Lastly, recommendations have been developed concerning *S. aureus* nasal carriage decolonization with 2% mupirocin ointment, whose use can, in adult carriers, be considered an additional measure aimed at reducing the *S. aureus* surgical site infection (SSI) rate.

Conclusion

The clinical recommendations in the 2018 version of the OUG, which mainly concern the choice of antibiotic therapy and the details of administration, should help reduce the risk of surgical site infections associated with nonoptimal use of antibiotic prophylaxis during clean orthopedic surgery in adults and children.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHU	centre hospitalier universitaire
CISSS	centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECRA	essai clinique à répartition aléatoire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
FDA	Food and Drug Administration
GIN	Guidelines International Network
GPC	guide de pratique clinique
GUO	guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
ICSP	Institut canadien pour la sécurité des patients
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ISO	infection du site opératoire
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MAJ	mis à jour
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NASS	North American Spine Society
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHSN	National Healthcare Safety Network
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>

PGTM	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RC	rapport des cotes
RR	risque relatif
RS	revue systématique
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIS	Surgical Infection Society

INTRODUCTION

Problématique

Les infections du site opératoire (ISO)¹ constituent une source majeure de morbidité et de mortalité chez les patients soumis à une intervention chirurgicale [INSPQ, 2014a]. Elles font par ailleurs augmenter le coût des soins de santé en prolongeant les séjours hospitaliers, en requérant des visites additionnelles ou des réadmissions ainsi que des traitements additionnels.

Les conséquences des ISO survenant à la suite d'une chirurgie orthopédique impliquant une implantation sont particulièrement lourdes. Aux États-Unis, il a été estimé que chez les personnes ayant contracté une ISO après l'implantation d'une prothèse totale de hanche ou de genou, la mortalité peropératoire était augmentée, l'incidence des complications postopératoires était significativement plus élevée, le séjour hospitalier s'allongeait en moyenne de près de 10 jours dans le cas d'une prothèse totale de hanche et de 6 jours dans le cas d'une prothèse totale de genou, et les coûts hospitaliers étaient doublés [Poultsides *et al.*, 2013].

Les taux d'incidence des ISO rapportés en chirurgie orthopédique varient, notamment selon le type d'intervention et la présence de facteurs de risques d'infection. Ainsi, aux États-Unis, les données du National Healthcare Safety Network (NHSN), référence mondiale en matière de surveillance des infections associées aux soins, indiquent, concernant la période 2006-2008, des taux d'ISO, qui varient selon la présence de facteurs de risque, de 0,7 % à 4,15 % concernant les arthrodèses vertébrales, de 0,72 % à 2,3 % concernant les laminectomies, de 0,67 % à 2,4 % concernant les prothèses totales de hanche et de 0,58 % à 1,60 % concernant les prothèses totales de genou [Edwards *et al.*, 2009].

Au Québec, la surveillance des ISO par type d'intervention chirurgicale est recommandée dans les établissements de santé et de services sociaux et elle doit satisfaire à un certain nombre d'exigences (ex. : pouvoir stratifier selon les principaux facteurs de risque) [MSSS, 2017]. Toutefois, aucun chiffre standardisé de l'incidence des ISO orthopédiques dans les établissements de santé n'est actuellement disponible.

Selon les données américaines de surveillance du NHSN de 2011-2014, le microorganisme le plus fréquemment isolé dans les sites chirurgicaux infectés en orthopédie est *Staphylococcus (S.) aureus* (44,2 %) [Weiner *et al.*, 2016]. Au Québec, les données issues de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières indiquent que *S. aureus* est également le microorganisme le plus fréquemment isolé chez les personnes atteintes d'une bactériémie consécutive à une ISO (tous types d'ISO confondus), et que la proportion de souches résistantes à

¹ Les ISO comprennent les infections au site d'incision, lesquelles peuvent être superficielles ou profondes, ainsi que les infections de cavités ou d'organes. Les critères diagnostiques des ISO ont été établis par les CDC (voir l'annexe A du présent rapport).

l'oxacilline parmi les bactériémies à *S. aureus* s'élève à 12 % concernant l'ensemble des unités de soins [INSPQ, 2017].

La survenue des ISO dépend de plusieurs facteurs qui peuvent être liés aux patients, aux interventions chirurgicales ou à l'environnement. Cependant, dans la majorité des cas, ces infections sont évitables [Maître *et al.*, 2012]. Leur prévention requiert la mise en place de différentes mesures avant, pendant et après la chirurgie. L'antibioprophylaxie est une des mesures les plus efficaces pour prévenir les infections postopératoires dans la mesure où elle est utilisée de façon optimale en ce qui concerne l'indication, l'antibiotique choisi, la posologie, le moment de l'administration et la durée. En revanche, l'administration inappropriée d'antibiotiques peut avoir des conséquences fâcheuses, telles que les surinfections, les effets indésirables et l'émergence de résistances [ICSP, 2014].

Contexte de l'amorce des travaux

En 2005, le Conseil du médicament (qui fait désormais partie intégrante de l'INESSS) a publié un guide intitulé *Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques* [Conseil du médicament, 2005]. Depuis, plusieurs organisations reconnues ont publié des GPC sur la prévention des ISO, dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Berrios-Torres *et al.*, 2017; WHO, 2016; NICE, 2008]. Des guides portant plus spécifiquement sur l'antibioprophylaxie chirurgicale ont également été publiés, en particulier celui du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [SIGN, 2008] et celui réalisé conjointement par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), la Surgical Infection Society (SIS) ainsi que la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [Bratzler *et al.*, 2013]. Par ailleurs, au Québec, la lutte contre l'antibiorésistance ainsi que la prévention et le contrôle des infections nosocomiales constituent une priorité de l'action ministérielle. C'est dans ce contexte que l'INESSS a entrepris la mise à jour du guide du Conseil du médicament afin d'arrimer les recommandations qu'il contient avec les données scientifiques les plus récentes et les meilleures pratiques recommandées.

Objectifs

Le présent projet avait pour objectif de mettre à jour le guide d'usage optimal (GUO) sur l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques, publié en 2005, à partir des publications scientifiques les plus récentes ainsi que des données contextuelles de la pratique au Québec et des savoirs expérientiels de cliniciens et d'experts québécois.

1 MÉTHODOLOGIE

Les méthodes proposées pour traiter les questions de recherche respectent les normes de qualité de l'INESSS et incluent la « triangulation » de données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Une recherche documentaire a été réalisée pour répondre à chacune des questions de recherche. L'analyse des données a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant sur des données expérientielles obtenues en consultant les parties prenantes, y compris les membres du comité consultatif et ceux du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament.

1.1 Question d'évaluation

Les modalités de bonne pratique relatives à l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques chez l'adulte ou chez l'enfant ont-elles évolué depuis la publication du GUO de 2005?

1.2 Questions clés de recherche

Les questions de recherche ont été formulées, de manière générale, en tenant compte le plus souvent des éléments du modèle PICOH (population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (*outcomes*), contexte d'intervention).

Modalités de pratique

Chez les adultes et les enfants devant subir une chirurgie orthopédique élective, quelles sont les modalités de bonne pratique clinique concernant :

1. les types d'interventions où l'antibioprophylaxie est recommandée et celles où elle n'est pas recommandée?
2. les principes généraux de l'antibioprophylaxie pour la prévention des ISO relativement, notamment, au moment d'administration le plus approprié (y compris en cas d'utilisation d'un garrot) et à la durée totale de l'antibioprophylaxie?
3. les antibiotiques à utiliser généralement en première intention pour la prévention des ISO selon le type d'intervention, le cas échéant, et ceux à utiliser en cas de situations cliniques particulières qu'il conviendra de définir (ex. : allergie, résistance aux antibiotiques de certaines bactéries telles que le SARM ou l'entérocoque résistant à la vancomycine (ERV))?
4. relativement à chaque antibiotique recommandé en première ou en seconde intention pour la prévention des ISO :
 - la posologie, y compris celle recommandée chez les personnes obèses;
 - la voie et le mode d'administration;
 - les intervalles de répétition de dose lorsque la chirurgie se prolonge, selon la clairance de la créatinine?

5. l'usage de la mupirocine pour la décolonisation du portage nasal de *S. aureus*?

Antibioprophylaxie locale administrée dans la cavité chirurgicale

6. Quelle est l'efficacité de l'antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale avant de refermer l'incision pour prévenir la survenue d'ISO après une chirurgie orthopédique?

Facteurs de risque des ISO orthopédiques susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie

7. Quels sont les facteurs de risque d'ISO après une chirurgie orthopédique susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie?
8. Le cas échéant, quelles sont les modalités de bonne pratique concernant l'antibioprophylaxie en présence de tels facteurs de risque?

Microorganismes impliqués dans les bactériémies consécutives aux ISO orthopédiques et proportion de la résistance aux antibiotiques (données contextuelles)

9. Quelles sont les données issues de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières concernant les microorganismes impliqués dans les bactériémies consécutives aux ISO survenant après une chirurgie orthopédique?
10. Quelles sont les données issues de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières concernant la proportion de microorganismes résistant aux antibiotiques?

Question de recherche ajoutée en cours de projet²

11. Chez les personnes devant subir une chirurgie orthopédique³ et chez lesquelles le portage nasal de *S. aureus*⁴ est connu :
- a) quelle est l'efficacité de la mupirocine utilisée en phase préopératoire pour la décolonisation nasale de *S. aureus*⁴ sur les taux d'ISO (dont celles causées par *S. aureus*) et sur les autres infections associées aux soins causées par *S. aureus* par rapport au placebo, à un autre traitement antimicrobien ou à l'absence d'intervention?
 - b) quels sont les effets indésirables de la mupirocine utilisée en phase préopératoire pour la décolonisation nasale de *S. aureus*⁴ par rapport au placebo, à un autre traitement antimicrobien ou à l'absence d'intervention?

² Cette question de recherche a été ajoutée parce que, lors de l'extraction des recommandations issues des GPC pour répondre à la question de recherche 5, il est apparu que les études retenues par ces GPC incluaient des populations hétérogènes (patients chirurgicaux et non chirurgicaux, porteurs ou non de *S. aureus*, etc.) ou dans lesquelles l'usage de la décontamination nasale ne constituait pas l'unique différence systématique entre les groupes à l'étude.

³ Dans l'éventualité où la recherche documentaire ne permettrait pas de repérer de documents pertinents spécifiques à la chirurgie orthopédique, il était prévu que les recherches soient étendues aux autres types d'interventions chirurgicales.

⁴ Souches résistant ou sensibles à la méthicilline.

1.3 Dimensions exclues

En concertation avec le comité consultatif, il a été convenu d'exclure les dimensions suivantes du champ du projet :

- l'antibioprophylaxie en cas de chirurgie propre-contaminée ou contaminée;
- l'antibiothérapie curative des infections de prothèses articulaires;
- l'usage d'une antibioprophylaxie locale par ciment osseux imprégné d'antibiotique;
- l'antibioprophylaxie lors des interventions dentaires chez les porteurs de prothèse ostéoarticulaire.

1.4 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Des recherches systématiques ont été effectuées dans plusieurs banques de données (MEDLINE (PubMed), Embase (OvidSP), EBM Reviews et Cochrane) et dans deux registres d'études cliniques en cours (ClinicalTrials, ICTRP (WHO)). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés de 2005 (date de publication du GUO initial) à décembre 2017 (février 2018 dans le cas de la question 6). Concernant la question 11, qui a été ajoutée en cours de projet et qui a fait l'objet d'une revue systématique spécifique, la recherche documentaire a été effectuée de 2008 à février 2018. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. La stratégie complète de recherche d'information est présentée dans le document des annexes complémentaires du présent rapport.

De plus, une recherche manuelle a été effectuée en consultant, notamment, les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé (ETS) telles que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Haute Autorité de Santé (HAS) de France et le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Les GPC, les lignes directrices et les rapports de conférence de consensus ont été recherchés en consultant également le Guidelines International Network (GIN), le National Guideline Clearinghouse (NGC) ainsi que les sites Web des organisations et des sociétés savantes telles que l'American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Surgical Infection Society (SIS), Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Le moteur de recherche Google a servi au repérage de documents rédigés par des associations, des ordres professionnels et d'autres organisations du Québec, y compris le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

Les monographies officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada⁵ ou par la Food and Drug Administration (FDA), le cas échéant, ont également été consultées.

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et les avis d'évaluation des examens et analyses de laboratoire en lien avec le thème des travaux ont été consultés.

Concernant les données québécoises sur la résistance bactérienne, une recherche sur les sites Web du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), de l'INSPQ et de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) a été effectuée. Les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicament ont également été consultées durant les travaux.

1.5 Sélection des documents

La première sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information a été effectuée par deux examinateurs (GG, GR). Cette première sélection a porté sur les titres et les résumés des documents et a été effectuée selon les critères de sélection des documents présentés ci-dessous (populations, période de recherche). La deuxième sélection a porté sur la lecture complète des documents en fonction de l'ensemble des critères de sélection et a été effectuée par deux examinateurs (GG, GR). Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur (MCB). Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection des documents a été effectuée en contactant, si possible, les auteurs de la publication en question. Des diagrammes de flux illustrant le processus de sélection des études concernant chacune des questions de recherche selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] est présenté dans le document des annexes complémentaires de ce rapport.

⁵ Consultation de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, du e-CPS.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion relatifs aux questions de recherche 1 à 10

CRITÈRES D'INCLUSION	
QUESTIONS 1 à 8	
Population	Adultes et enfants devant subir une chirurgie orthopédique
Intervention	Antibioprophylaxie
Contexte d'intervention	Établissements de santé
Types de publication	- Guides de pratique clinique, lignes directrices, rapports de conférence de consensus ou d'ETS comportant des recommandations cliniques fondées sur une revue systématique de la littérature - Documents issus de la littérature grise jugés pertinents (ex. : monographies de Santé Canada)
Période de recherche	2005-2017
QUESTION 6	
Population	Adultes et enfants devant subir une chirurgie orthopédique
Intervention	Antibiotiques utilisés localement avant la fermeture de l'incision
Comparateur	Placébo ou meilleurs soins
Paramètre de résultat	Taux d'ISO
Types de publication	Revue systématique, méta-analyses, essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA)
Période de recherche	2005 à février 2018
Langues	Français et anglais
QUESTION 9 et 10	
Milieu	Établissements de santé participant à la surveillance des bactériémies nosocomiales panhospitalières au Québec
Paramètres de résultat	- Chiffres relatifs aux bactériémies consécutives aux ISO orthopédiques : répartition des microorganismes responsables des ISO orthopédiques - Taux de résistance aux antibiotiques
Types de publication	Documents ou rapports issus de la littérature grise
Période de recherche	2005-2017

CRITÈRES D'EXCLUSION	
Types de publication	Concernant l'ensemble des questions : lettres d'opinion, lettres à l'éditeur, résumés de conférence Concernant la question 6 : études de cas ou séries de cas, revues narratives
Langues	Autres que le français et l'anglais
Qualité	• Précisions insuffisantes sur la méthodologie • Concernant les revues systématiques : score R-AMSTAR < 60 % • Concernant les GPC et les rapports de conférence de consensus : score AGREE II $\leq$ 33 %
Date de publication	Concernant les revues systématiques : lorsque plusieurs revues répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion, seule la plus récente était conservée et les autres étaient exclues.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion relatifs à la question de recherche ajoutée en cours de projet

CRITÈRES D'INCLUSION	
QUESTION 11	
Population	Adultes et enfants devant subir une chirurgie orthopédique ⁶
Intervention	Mupirocine utilisée par voie nasale pour la décolonisation du portage de <i>S. aureus</i>
Comparateur	Placébo, autre traitement antimicrobien ou absence d'intervention
Paramètre de résultat	Question 11 a) : • ISO (dont celles causées par <i>S. aureus</i>) • Autres infections associées aux soins et causées par <i>S. aureus</i> Question 11b) : • Effets indésirables
Types de publication	• Revues systématiques d'ECRA • ECRA publiés à la suite d'une revue systématique de bonne qualité méthodologique répondant à la question de recherche 11
Période de recherche	2008-2018

⁶ Dans l'éventualité où la recherche documentaire ne permettrait pas de repérer de documents pertinents spécifiques à la chirurgie orthopédique, les recherches étaient étendues aux autres types d'interventions chirurgicales.

CRITÈRES D'EXCLUSION	
Type de publication	Revue systématique ou ECRA dans lesquels l'usage de la mupirocine ne constituait pas l'unique différence systématique entre les groupes à l'étude
Langues	Autres que le français et l'anglais
Qualité	• Précisions insuffisantes sur la méthodologie • Publications jugées de faible qualité selon les grilles d'évaluation retenues • Concernant les revues systématiques : score R-AMSTAR < 60 %
Date de publication	Lorsque plusieurs revues systématiques répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion, seule la plus récente était conservée et les autres étaient exclues.

1.6 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par un premier examinateur (GG) à l'aide de tableaux d'extraction préétablis. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième examinateur (GR). Dans les cas où des données pertinentes à l'analyse étaient manquantes dans la version publiée, les auteurs de la publication ont été contactés. Chaque recommandation ou information présente dans la version 2005 du guide sur l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques a été comparée aux nouvelles données issues de cette extraction afin de relever les similarités et les différences entre les différents documents. Les tableaux d'extraction sont présentés dans le document des annexes complémentaires de ce rapport.

1.7 Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (GG, GR). Les désaccords ont été réglés par consensus.

L'outil d'évaluation AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des GPC, des rapports de conférence de consensus et des rapports d'ETS comportant des recommandations cliniques. L'outil R-AMSTAR (Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews) [Kung *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des revues systématiques, avec ou sans méta-analyse. L'outil élaboré par Effective Public Health Practice Project (EPHPP) a été utilisé pour évaluer la qualité des études primaires quantitatives [EPHPP, 2010].

Dans le cadre de ce projet, les documents jugés de bonne qualité selon la grille R-AMSTAR et AGREE II sont ceux ayant obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 67 % ou plus, les documents jugés

de qualité modérée, ceux ayant obtenu un score global de 34 % à 66 % et les documents jugés de faible qualité, ceux ayant obtenu un score global de 33 % ou moins.

1.8 Consultation des parties prenantes

L'INESSS a formé un groupe de travail, soit le comité consultatif, pour l'accompagner dans ses travaux sur la mise à jour du GUO sur l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques en vue d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré. Le comité consultatif accomplit ce mandat en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ses membres offrent également de la rétroaction à différentes étapes du projet.

L'INESSS a également consulté le comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament. Ce comité a pour mandat de contribuer à assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS.

La composition de ces deux comités est présentée dans les pages liminaires du présent document.

1.9 Méthodes d'analyse et de synthèse des données

L'information et les recommandations extraites des GPC et des revues systématiques, le cas échéant, ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique; les principaux résultats ont été présentés sous forme de tableaux.

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi effectué. De plus, les consultations de groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibérations privilégiées et le processus décisionnel ayant mené aux conclusions ont été documentés.

1.10 Processus d'évaluation de la preuve scientifique

L'évaluation de la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve) a reposé, le cas échéant, sur l'évaluation de la qualité des études primaires effectuée par les auteurs des GPC retenus.

1.11 Processus de formulation des recommandations

L'élaboration des recommandations a été faite en collaboration avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle :

- 1) les données scientifiques ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques provenant des GPC; 2) les données contextuelles; 3) les données expérientielles et

4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve, a été présenté au comité consultatif.

Les membres du comité ont échangé selon un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière était retirée ou reformulée.

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique.

À la suite des rencontres, une version modifiée du GUO a été envoyée par courriel aux membres du comité consultatif pour qu'ils approuvent une version préfinale. Celle-ci a été présentée aux lecteurs externes (voir ci-dessous) puis aux membres du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament. Un retour destiné aux membres du comité consultatif a été effectué par courriel lorsque des changements sur le contenu étaient proposés par d'autres parties prenantes, dont les membres du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament et les lecteurs externes, afin de vérifier la pertinence de reformuler les recommandations, le cas échéant.

1.12 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats et le GUO ont été envoyés à quatre lecteurs externes (un orthopédiste, un microbiologiste-infectiologue, une pédiatre-infectiologue et une pharmacienne) pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec (Montréal, Québec et Sherbrooke); leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

De plus, afin de s'assurer de la qualité globale du GUO, de la clarté et de la complétude de l'information présentée ainsi que de l'applicabilité des recommandations, plusieurs futurs utilisateurs potentiels de différentes régions du Québec ont été consultés. Un sondage en ligne a été effectué au mois de mai 2018 pour recueillir leurs commentaires sur cet outil. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent document.

Enfin, la table des chefs des CHU-PGTM a été consultée afin de recueillir des commentaires, notamment, sur les capacités des établissements de santé à implanter les changements de pratique associés à la mise en œuvre, le cas échéant, des recommandations cliniques du GUO 2018 relatif à l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques propres.

Les commentaires des lecteurs externes, ceux des futurs utilisateurs potentiels et ceux de la table des chefs des CHU-PGTM ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final s'il y avait lieu. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans les annexes complémentaires de ce rapport.

2 RÉSULTATS

2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus

La recherche d'information scientifique a permis de répertorier 670 références hors doublons, desquelles ont été retenus 9 GPC⁷ comportant des recommandations visant la pratique clinique relatives à l'antibioprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques. Ces 9 documents, jugés de qualité bonne ou modérée selon la grille AGREE II, sont tous fondés sur une revue systématique de la littérature et proviennent de sociétés savantes ou d'organisations reconnues, à savoir :

- de la collaboration de quatre sociétés savantes nord-américaines : ASHP, IDSA, SIS et SHEA [Bratzler *et al.*, 2013]
- des CDC [Berrios-Torres *et al.*, 2017]
- de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [ECDC, 2013]
- de l'Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP) [ICSP, 2014]
- de la North American Spine Society (NASS) [Shaffer *et al.*, 2013]
- du NICE [NICE, 2008]
- de l'OMS [WHO, 2016]
- de la Société Française d'Hygiène Hospitalière [SF2H, 2013]
- du SIGN [SIGN, 2008].

Les recommandations de Bratzler, du NICE, de l'OMS et du SIGN s'appliquent à la fois aux adultes et aux enfants. En revanche, les recommandations de l'ICSP et celles du NASS ne s'appliquent qu'aux adultes. Les trois autres GPC (CDC, ECDC, SF2H) ne fournissent aucune information sur la population ciblée par les recommandations. Soulignons que le GPC de la NASS [Shaffer *et al.*, 2013] est spécifique à la chirurgie du rachis alors que les autres documents concernent tous les types de chirurgie, dont certains comportent une section relative à la chirurgie orthopédique. Le rapport de la conférence de consensus de la SF2H [2013] n'a été considéré que pour répondre à la question de recherche 5 (décolonisation du portage nasal de *S. aureus*) parce qu'il n'aborde pas les autres questions abordées dans le cadre du présent projet. Les caractéristiques de ces neuf GPC sont exposées en détail dans l'annexe B du présent document. Les recommandations qu'ils comportent concernant l'antibioprophylaxie pour la prévention des ISO en orthopédie ont été extraites systématiquement et sont présentées dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

Une recherche complémentaire d'information a été spécifiquement réalisée pour répondre aux questions de recherche 6 (antibiotiques topiques administrés dans la cavité chirurgicale) et 11 (effets de la mupirocine nasale sur les infections postopératoires).

⁷ Il s'agit plus précisément de 7 GPC, 1 rapport de conférence de consensus et 1 rapport d'ETS comportant des recommandations cliniques, mais pour alléger le texte, on parlera de GPC au sens large.

Cette recherche a permis de répertorier respectivement 348 et 94 références hors doublons. Plusieurs revues systématiques de bonne qualité méthodologique ont été repérées dans les deux cas. Uniquement les résultats de la revue la plus récente ont été extraits, soit celle de Xie pour répondre à la question 6 [Xie *et al.*, 2017], et celle de Liu pour répondre à la question 11 [Liu *et al.*, 2017]. Par ailleurs, étant donné que les GPC retenus n'ont pas permis de répondre de façon satisfaisante aux questions de recherche 7 et 8 (facteurs de risque susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie), les revues systématiques ont été recherchées manuellement dans MEDLINE (PubMed) et à l'aide du moteur de recherche Google ainsi que dans la banque de données constituée pour répondre aux questions de recherche 1 à 8. Aucune revue systématique dont l'objectif était de répondre spécifiquement à la question sur les facteurs de risque d'ISO en orthopédie susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie n'a été repérée.

Les données contextuelles relatives à la répartition des agents pathogènes isolés dans les hémocultures lors de bactériémies consécutives aux ISO et à la proportion des souches résistantes concernant certains de ces agents pathogènes proviennent des données 2016-2017 publiées sur le site Web de l'INSPQ dans le cadre de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières.

Le processus de sélection des documents (diagrammes de flux), les résultats des évaluations de qualité, la liste des documents exclus ainsi que les raisons de leur exclusion sont présentés dans les annexes complémentaires du rapport. Les caractéristiques des documents inclus sont décrites dans les annexes B, C et D du présent rapport.

2.2 Interventions orthopédiques pour lesquelles l'antibioprophylaxie est recommandée ou non recommandée

Les GPC sélectionnés concordent globalement avec le GUO de 2005 en ce qui concerne la recommandation de recourir à l'antibioprophylaxie en cas de chirurgie orthopédique impliquant l'implantation d'une prothèse ou une fixation interne (voir le tableau E-1 dans les annexes complémentaires). Le SIGN recommande l'antibioprophylaxie spécifiquement en cas de chirurgie de la colonne vertébrale [SIGN, 2008]. Bratzler et ses collaborateurs ainsi que la NASS font de même, en précisant que la recommandation s'applique aux interventions avec ou sans instrumentation [Bratzler *et al.*, 2013; Shaffer *et al.*, 2013].

Concernant les interventions orthopédiques relativement auxquelles l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée, les recommandations des GPC sont similaires à celles du GUO 2005, soit de ne pas recommander l'antibioprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques sans prothèse ni fixation interne (voir le tableau E-2 dans les annexes complémentaires).

D'un point de vue expérientiel, l'ensemble des membres du comité consultatif s'accordent sur le fait qu'il n'y a pas de changement majeur concernant les indications de l'antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique par rapport au GUO 2005. Ils conviennent cependant d'ajouter la chirurgie du rachis en précisant « avec ou sans instrumentation » parce qu'il s'agit de la seule indication pour laquelle une antibioprophylaxie est

recommandée lorsqu'il n'y a pas d'instrumentation. Les membres du comité consultatif précisent que l'antibioprophylaxie ne devrait pas être recommandée en cas d'implants temporaires tels que les broches.

2.3 Moment d'administration opportun et durée de l'antibioprophylaxie

2.3.1 Moment d'administration opportun

2.3.1.1 Cas général

Parmi les GPC sélectionnés, les revues systématiques les plus récentes sur la question du moment d'administration opportun de l'antibioprophylaxie préopératoire sont celles réalisées respectivement par les CDC et l'OMS [Berrios-Torres *et al.*, 2017; WHO, 2016]. Ces deux organisations indiquent n'avoir repéré aucun ECRA ayant évalué différents moments d'administration et l'impact de ceux-ci sur le risque d'ISO, à l'exception, comme le soulignent les CDC, de 2 ECRA impliquant l'utilisation d'un garrot (voir ci-dessous le point 2.3.1.1.2).

L'OMS [WHO, 2016] recommande de façon générale d'administrer l'antibiotique au cours des 120 minutes précédant l'incision, en prenant en considération la demi-vie de l'antibiotique choisi (recommandation forte) (voir le tableau E-3 dans les annexes complémentaires). Cette recommandation repose sur une méta-analyse de 3 études observationnelles [Lizan-Garcia *et al.*, 1997; Muñoz Platon *et al.*, 1995; Classen *et al.*, 1992] concernant différents types de chirurgies et portant sur des antibiotiques de différentes classes. Les résultats de cette méta-analyse ont montré, selon un niveau de preuve jugé modéré par l'OMS, que l'administration de l'antibioprophylaxie plus de 120 minutes avant l'incision augmentait significativement le risque d'ISO (RC⁸ = 5,26; IC à 95 % : 3,29 à 8,39) et qu'elle donnait lieu à 250 infections additionnelles (de 154 à 361 infections additionnelles) pour 1000 personnes traitées, par rapport à une administration à l'intérieur de 120 minutes avant l'incision. L'OMS a par ailleurs comparé les périodes 120-60 et 60-0 (minutes avant l'incision) dans une méta-analyse de 6 études observationnelles dont les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces 2 périodes (RC = 1,22; IC à 95 % : 0,92 à 1,61) (niveau de preuve jugé très faible par l'OMS). L'OMS a également comparé les périodes 60-30 et 30-0 (minutes avant l'incision) dans une méta-analyse de 4 études observationnelles. De la même façon, aucune différence statistiquement significative n'a été observée (RC = 1,07; IC à 95 % : 0,53 à 2,17) (niveau de preuve jugé très faible par l'OMS). Soulignons que lors de ces différentes analyses concernant le moment opportun d'administration de l'antibioprophylaxie, l'OMS n'a pas réalisé d'analyses stratifiées selon la classe d'antibiotiques (ex. : céphalosporines versus glycopeptides). Au total, l'OMS a considéré qu'il n'était pas possible d'établir un moment d'administration plus précis à l'intérieur de l'intervalle de 120 minutes avant l'incision. Cependant, dans son

⁸ RC : rapport des cotes (ou *odds ratio* (OR) en anglais).

argumentaire, l'OMS indique que dans le cas de molécules à demi-vie courte, telles que la céfazoline, la céfoxitine ou les pénicillines en général, un intervalle de 60 minutes peut être appliqué.

Les CDC [Berrios-Torres *et al.*, 2017] n'indiquent quant à eux aucun intervalle précis pour administrer l'antibiotique par rapport au moment de l'incision. La recommandation de cette organisation est de prévoir le moment de l'administration de façon à ce que des concentrations bactéricides soient atteintes dans le sérum et les tissus au moment de l'incision (recommandation forte, point de bonne pratique). Dans leur argumentaire, les CDC indiquent que d'autres GPC recommandent une administration au cours des 60 minutes avant l'incision (ou au cours des 60 à 120 minutes dans le cas de la vancomycine et des fluoroquinolones) et que cette pratique est considérée comme acceptée. Les CDC soulignent cependant le fait qu'aucune recommandation ne précise s'il est nécessaire d'administrer la totalité ou une partie de la dose d'antibiotique préopératoire avant l'incision.

Parmi les auteurs des autres GPC sélectionnés, seul le NICE [2008] recommande l'administration de l'antibiotique à l'induction de l'anesthésie. Bratzler et ses collaborateurs indiquent que cette recommandation « à l'induction de l'anesthésie », qui prévalait dans la version antérieure du guide de l'ASHP, a été abandonnée au profit d'une recommandation plus spécifique sur la période de temps concernée. Ainsi, Bratzler et ses collaborateurs, tout comme le SIGN, l'ECDC et l'ICSP, recommandent une administration au cours des 60 minutes qui précèdent l'incision chirurgicale, pour tous les antibiotiques recommandés pour la prophylaxie chirurgicale à l'exception de la vancomycine et des fluoroquinolones [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*, 2013; ECDC, 2013; SIGN, 2008]. Concernant ces dernières, Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommandent de **commencer** l'administration au cours des 120 minutes qui précèdent l'incision, tandis que le SIGN [2008] recommande de la commencer au cours des 90 minutes avant l'incision.

Le guide de l'ICSP [2014] est le seul à préciser que l'administration devrait avoir été **commencée et terminée** au cours des 60 minutes avant l'incision concernant la plupart des antibiotiques, à l'exception de la vancomycine et des fluoroquinolones, dont l'administration devrait être effectuée au cours des 120 minutes avant l'incision.

Du point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif sont dans l'ensemble d'accord pour recommander que les doses d'antibiotiques soient complètement administrées avant l'incision. Cependant, une partie des membres du comité estiment que l'application de cette recommandation en ce qui concerne la vancomycine soulève des enjeux organisationnels. En effet, de leur point de vue, attendre de 30 à 40 minutes de plus afin d'administrer la vancomycine en totalité peut occasionner des retards par rapport à la programmation des opérations de la journée.

Compte tenu de la difficulté à obtenir un consensus parmi les membres du comité sur le temps opportun d'administration de la vancomycine, l'INESSS a réalisé une recherche

exploratoire⁹ des études primaires traitant spécifiquement du sujet. Ainsi, trois études observationnelles, toutes réalisées en chirurgie cardiaque et publiées de 2006 à 2017, ont été repérées [Cotogni *et al.*, 2017; Koch *et al.*, 2012; Garey *et al.*, 2006]. L'une d'entre elles présente des biais majeurs et n'a pas été retenue [Koch *et al.*, 2012]. Les deux autres sont présentées en détail ci-après et dans le tableau E-4 dans les annexes complémentaires du rapport.

La première [Cotogni *et al.*, 2017] est une étude de cohorte prospective réalisée auprès de 741 patients. Les analyses ont été stratifiées selon le risque d'ISO, faible ou élevé¹⁰, et selon que le protocole relatif au temps d'administration de la vancomycine ait été enfreint ou non. Le protocole était considéré comme enfreint si l'incision chirurgicale était pratiquée avant la fin de la perfusion de vancomycine. L'antibioprophylaxie consistait en une dose de 1 g de céfazoline dont l'administration devait commencer 30 à 60 minutes avant l'incision, associée à une dose de 1 g de vancomycine administrée pendant 60 minutes et débutée au cours des 2 heures précédant l'incision. De plus, 3 doses postopératoires de céfazoline étaient administrées à 8 heures d'intervalle. Que ce soit dans le groupe des patients considérés à faible risque d'ISO ou dans le groupe considéré à risque élevé d'ISO, les taux d'ISO dans les 30 jours suivant l'intervention et la mortalité de cause infectieuse pendant l'hospitalisation ou dans les 30 jours suivant l'intervention ont été significativement plus élevés dans le sous-groupe des patients chez lesquels l'administration de la vancomycine s'est terminée après l'incision par rapport au sous-groupe chez lesquels la vancomycine a été administrée en totalité avant l'incision. Plus précisément, les taux d'ISO ont été respectivement de 7,2 % versus 1,3 % ($p = 0,004$) chez les patients à faible risque d'ISO, et de 25,2 % versus 5 % ($p < 0,001$) chez les patients à risque élevé d'ISO. La qualité de cette étude a été jugée modérée selon la grille EPHPP.

La seconde étude [Garey *et al.*, 2006] est également une étude de cohorte prospective, réalisée auprès de 2 048 patients répartis entre 5 groupes selon le temps d'administration de la vancomycine : 0 à 15 minutes, 16 à 60 minutes, 61 à 120 minutes, 121 à 180 minutes ou supérieur à 180 minutes. L'antibioprophylaxie consistait en 1 dose de 1 g de vancomycine administrée pendant 60 minutes au cours des 60 à 120 minutes précédant l'incision. De plus, 2 doses postopératoires étaient administrées à un intervalle de 12 heures. Selon les résultats de cette étude, le taux d'ISO 30 jours après l'intervention a été le plus faible dans le groupe où l'administration a débuté 16 à 60 minutes avant l'incision. Dans ce groupe, l'administration de la vancomycine s'est donc terminée après la réalisation de la première incision chirurgicale. Par rapport à ce groupe, le risque d'ISO a été significativement plus élevé chez les patients ayant reçu la

⁹ Recherche dans PubMed et dans Google Scholar avec les mots « *vancomycin* », « *timing* » et « *surgical site infection* » dans le titre ou le résumé, sans limite de date. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

¹⁰ Les patients étaient inclus dans le groupe à risque élevé d'ISO en cas de : a) maladie chronique du foie (score de Child-Pugh B ou C), b) diabète insulino-dépendant, c) IMC < 17 ou > 40 kg/m², d) usage de stéroïde ou autre traitement immunosuppresseur, e) maladie pulmonaire obstructive chronique, ou f) artériopathie extracardiaque.

vancomycine de 0 à 15 minutes avant l'intervention (RC = 11,6; IC à 95 % : 2,6 à 52,4) et chez ceux l'ayant reçue de 121 à 180 minutes avant l'intervention (RC = 2,6; IC à 95 % : 1,1 à 6,21). Bien que le résultat ne soit pas statistiquement significatif, le risque d'ISO a également été plus élevé dans les groupes ayant reçu la vancomycine de 61 à 120 minutes avant la chirurgie (RC = 2,2; IC à 95 % : 0,99 à 5,09) et dans le groupe l'ayant reçue plus de 180 minutes avant l'intervention (RC = 2,3; IC à 95 % : 0,82 à 5,62) par rapport au groupe ayant reçu la vancomycine de 16 à 60 minutes avant l'intervention. La qualité de cette étude a été jugée faible selon la grille EPHPP.

Au total, les résultats de ces deux études [Cotogni *et al.*, 2017; Garey *et al.*, 2006] n'ont pas permis pas de faire la lumière sur le moment opportun d'administration de la vancomycine et sur la nécessité d'administrer cet antibiotique en totalité ou en partie avant l'incision. De plus, ces résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure, notamment, où les posologies utilisées ne correspondent pas à celles actuellement recommandées dans les GPC, il s'agit de chirurgie cardiaque et non orthopédique, et la vancomycine a été utilisée en association à la céfazoline et non seule dans l'étude de Cotogni [2017].

Selon l'avis de plusieurs des parties prenantes consultées sur ce dossier, considérant la distribution tissulaire de la vancomycine qui est de 30 à 60 minutes selon les patients, il serait plus prudent que la vancomycine soit administrée en totalité avant l'incision, dans l'attente de données cliniques permettant de trancher de façon définitive sur cette question. De plus, selon l'avis de lecteurs externes et de certains membres du comité consultatif, les difficultés organisationnelles potentielles liées au fait d'administrer la vancomycine en totalité avant l'incision pourraient être aisément surmontées. En effet, la majorité des chirurgies orthopédiques concernées sont des chirurgies électives, ce qui signifie que l'administration de la vancomycine peut être planifiée. Une solution pourrait être, par exemple, que l'antibioprophylaxie soit commencée dans l'unité de la chirurgie d'un jour et que le patient soit transféré secondairement au bloc opératoire. Il a également été proposé que les interventions concernant les patients qui doivent recevoir de la vancomycine en prophylaxie chirurgicale ne soient pas programmées en début de journée. Au regard de l'ensemble de ces arguments, il y a finalement eu un consensus parmi les membres du comité consultatif pour recommander de **commencer et de terminer** l'administration de la vancomycine au cours des 120 minutes qui précèdent l'incision.

2.3.1.2 Lors de l'utilisation d'un garrot

Parmi les GPC sélectionnés, seul celui du NICE et celui de l'ICSP formulent une recommandation à l'égard de l'usage d'un garrot. Le guide du NICE [2008] recommande d'administrer l'antibioprophylaxie avant l'induction de l'anesthésie lorsqu'un garrot est utilisé. Toutefois, la justification de cette recommandation n'a pas été retrouvée dans l'argumentaire du NICE. L'ICSP [2014] indique que « certains chercheurs affirment que l'utilisation d'un garrot peut diminuer l'efficacité prophylactique des antibiotiques administrés avant le gonflage de celui-ci. Selon eux, si l'antibiotique est administré au moment du relâchement du garrot, la concentration d'antibiotique dans le sang au site de

l'incision sera élevée ». L'ICSP conclut cependant qu'« actuellement, rien n'est suffisamment concluant pour changer les pratiques » et recommande d'administrer l'antibioprophylaxie avant l'utilisation d'un garrot.

Bratzler et ses collaborateurs [2013] ne formulent aucune recommandation mais ils indiquent, de façon intuitive, que la dose entière de l'antibiotique devrait être administrée avant que le garrot ne soit gonflé. Toutefois, ils nuancent cette assertion en mentionnant les résultats d'une étude [Soriano *et al.*, 2008] dont les résultats (présentés en détail ci-dessous) n'ont pas montré de différence significative entre une administration avant le gonflage et une administration au relâchement du garrot.

Les CDC [Berrios-Torres *et al.*, 2017] ne formulent également aucune recommandation par rapport au garrot, mais ils indiquent avoir repéré 2 ECRA où la question du moment opportun de l'administration de l'antibioprophylaxie préopératoire lors de chirurgies impliquant l'utilisation d'un garrot a été étudiée. Dans le premier essai [Soriano *et al.*, 2008], réalisé en double insu dans un hôpital espagnol, 908 patients devant subir une arthroplastie totale de genou ont reçu de façon aléatoire soit une dose de 1,5 g de céfuroxime 10 à 30 minutes avant le gonflage du garrot et un placebo 10 minutes avant le relâchement du garrot (groupe témoin), soit un placebo 10 à 30 minutes avant le gonflage du garrot et 1,5 g de céfuroxime 10 minutes avant le relâchement du garrot (groupe expérimental). Dans les deux groupes, une dose postopératoire de 1,5 g de céfuroxime était administrée 6 heures après l'intervention. À 3 mois et à 12 mois de suivi, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative des taux d'ISO profondes entre le groupe témoin et le groupe expérimental. Le niveau de preuve de cet essai a été jugé modéré selon les CDC. Dans le second essai [Akinyoola *et al.*, 2011], réalisé en ouvert, 106 patients devant subir une chirurgie orthopédique du membre inférieur (réduction ouverte ou fixation interne de fracture principalement) dans un hôpital du Nigéria ont reçu de façon aléatoire une dose de céfuroxime administrée soit 5 minutes avant le gonflage du garrot, soit 1 minute après le gonflage du garrot. Dans les deux groupes, 3 doses postopératoires étaient administrées dans un intervalle de 8 heures. Dans cet essai, la fréquence des taux d'infection de la plaie a été significativement moins élevée chez les patients ayant reçu l'antibioprophylaxie 1 minute après le gonflage du garrot par rapport à ceux l'ayant reçu 5 minutes avant le gonflage. Le niveau de preuve de cet essai a été jugé faible selon les CDC.

Du point de vue expérientiel, faute de preuves scientifiques suffisantes sur le moment opportun d'administration de l'antibioprophylaxie par rapport à l'installation d'un garrot, les membres du comité consultatif s'accordent pour ne pas faire de recommandation sur le sujet dans le GUO 2018.

2.3.2 Durée de l'antibioprophylaxie

Les revues systématiques les plus récentes sur la question de la durée de l'antibioprophylaxie parmi les revues systématiques présentées dans les GPC sélectionnés sont celles des CDC et de l'OMS [Berrios-Torres *et al.*, 2017; WHO, 2016]. Ces deux organisations recommandent de ne pas administrer une nouvelle dose d'antibioprophylaxie parentérale après la fermeture de l'incision chirurgicale

(recommandation forte dans le cas de l'OMS et des CDC) (voir le tableau E-5 dans les annexes complémentaires). La recommandation de l'OMS repose sur une méta-analyse comprenant 44 ECRA concernant tous types de chirurgies et dont les résultats ne montrent pas de différence significative des taux d'ISO avec une antibioprophylaxie prolongée en phase postopératoire (quel que soit le protocole ou la durée) par rapport à une antibioprophylaxie n'incluant aucune dose postopératoire (RC = 0,89; IC à 95 % : 0,77 à 1,03) (niveau de preuve modéré selon l'OMS). La recommandation des CDC repose quant à elle sur une méta-analyse de 21 ECRA concernant tous types de chirurgies et dont les résultats ne montrent pas de différence significative sur les taux d'ISO concernant l'administration d'une dose d'antibioprophylaxie préopératoire par rapport à une antibioprophylaxie pouvant se prolonger jusqu'à 24 heures (RC = 1,19; IC à 95 % : 0,94 à 1,50) (niveau de preuve jugé élevé selon les CDC). Les CDC ont réalisé par ailleurs des analyses concernant spécifiquement la chirurgie orthopédique. Ainsi, dans les cas d'intervention impliquant la fixation interne de fractures fermées, les résultats d'une méta-analyse de 4 ECRA n'ont pas montré de différence significative entre les taux d'ISO concernant l'administration d'une dose d'antibioprophylaxie préopératoire par rapport à une antibioprophylaxie pouvant se prolonger jusqu'à 24 heures (RC = 1,87; IC à 95 % : 0,70 à 4,94) (niveau de preuve faible selon les CDC). Dans les cas d'arthroplastie prothétique articulaire, les résultats d'une méta-analyse de 2 ECRA ont montré des résultats similaires (RC = 1,84; IC à 95 % : 0,68 à 4,98) (niveau de preuve jugé élevé selon les CDC). Soulignons que le rapport des cotes s'approche de 2 dans ces deux méta-analyses des CDC concernant la chirurgie orthopédique, ce qui pourrait faire suspecter l'existence d'un sur-risque d'ISO lié à l'administration d'une dose unique préopératoire non mis en évidence par un manque de puissance statistique. Toutefois, ces résultats concernant spécifiquement la chirurgie orthopédique sont à considérer avec prudence car les études incluses par les CDC dans ces deux méta-analyses comportent plusieurs limites. Plus particulièrement, 5 des 6 études en orthopédie incluses par les CDC présentaient un risque de biais modéré ou élevé. De plus, ces études ont été réalisées majoritairement à la fin des années 1980 ou début des années 1990. A cette époque, il n'existait pas de définition standardisée des ISO. Ainsi, il apparaît que les critères diagnostiques des ISO étaient très différents dans les 6 études en orthopédie considérées par les CDC. Par ailleurs, dans 3 de ces 6 études, l'antibioprophylaxie était réalisée avec le céfamandole, la ceftazidime, ou le ceftizoxime, soit des antibiotiques qui ne font pas partie des antibiotiques recommandés pour la prophylaxie chirurgicale dans les GPC actuels [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*, 2013].

La recommandation de l'OMS et des CDC de ne pas administrer une nouvelle dose d'antibioprophylaxie parentérale après la fermeture de l'incision chirurgicale rompt avec les recommandations du GUO de 2005 [Conseil du médicament, 2005], de l'ICSP [2014] et de Bratzler et ses collaborateurs [2013], qui mentionnent une durée d'antibioprophylaxie pouvant aller jusqu'à 24 heures dans certains cas. Le GPC du SIGN [2008] est le seul à recommander de considérer une antibioprophylaxie pouvant aller jusqu'à 24 heures, dans le cas d'une arthroplastie spécifiquement. Toutefois, cette

recommandation est fondée sur une seule et unique étude, observationnelle, réalisée à partir d'un registre norvégien des arthroplasties effectuées de 1987 à 2001 [Engesaeter *et al.*, 2003].

Soulignons que le GPC de la NASS [Shaffer *et al.*, 2013], qui est spécifique à la chirurgie du rachis, indique qu'une prolongation de l'antibioprophylaxie en phase postopératoire peut être considérée dans les « situations complexes ». Les situations complexes et les atteintes concomitantes (comorbidité) citées par la NASS incluent l'obésité, le diabète, un déficit neurologique, l'incontinence, une glycémie préopératoire supérieure à 125 mg/dl¹¹ ou une glycémie postopératoire supérieure à 200 mg/dl¹², un traumatisme, une chirurgie prolongée avec instrumentation concernant plusieurs niveaux. Le NASS indique toutefois, dans son argumentaire, que les preuves sont faibles et que les indications pour la prolongation de l'antibioprophylaxie ne sont pas complètement claires. Le NASS cite un ECRA prospectif [Hellbusch *et al.*, 2008] ayant comparé, chez 233 patients subissant une fusion lombaire avec instrumentation, une antibioprophylaxie à base de céfazoline, à raison de 1 g ou 2 g administrée 30 minutes avant l'incision, par rapport à un protocole incluant, en plus, l'administration postopératoire de céfazoline toutes les 8 heures pendant 3 jours, suivie de céphalexine par voie orale toutes les 6 heures pendant 7 jours. Le NASS rapporte qu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative des taux d'infections entre les deux groupes (4,3 % comparé à 1,7 %) à 21 jours de suivi.

Concernant la conduite à tenir en présence d'un drain, les CDC, l'OMS ainsi que Bratzler et ses collaborateurs s'accordent pour recommander de ne pas prolonger l'antibioprophylaxie dans ce cas précis [Berrios-Torres *et al.*, 2017; WHO, 2016; Bratzler *et al.*, 2013]. Soulignons que la recommandation de l'OMS est fondée sur une méta-analyse de 7 ECRA auprès d'un total de 1 670 patients devant subir différents types de chirurgie (chirurgie générale, transplantation de rein, chirurgie du sinus pilonidal). Les résultats de cette méta-analyse ont indiqué, selon un niveau de preuve jugé faible par l'OMS, que la prolongation de l'antibioprophylaxie en phase postopératoire en présence d'un drain n'apportait ni avantage ni inconvénient sur le plan de la réduction des ISO par rapport à une antibioprophylaxie en phase préopératoire uniquement (dose unique avant l'incision et possible dose additionnelle pendant l'opération selon la durée de l'intervention) (RC : 0,75; IC à 95 % : 0,53 à 1,20). Seule la NASS [Shaffer *et al.*, 2013] considère qu'en ce qui concerne la chirurgie du rachis, les preuves sont insuffisantes pour se prononcer pour ou contre la prolongation de l'antibioprophylaxie en présence d'un drain.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif sont d'accord pour adopter la recommandation des CDC et de l'OMS, qui est de ne pas prolonger l'antibioprophylaxie après la fermeture de l'incision chirurgicale, même en présence d'un drain.

¹¹ 125 mg/dl équivaut à environ 6,9 mmol/l.

¹² 200 mg/dl équivaut à environ 11,1 mmol/l.

2.4 Choix de l'antibioprophylaxie

2.4.1 Cas général

Le SIGN [2008] ainsi que Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommandent d'adapter l'antibioprophylaxie en fonction des profils de résistance observés localement. L'ICSP [2014] recommande de privilégier les données épidémiologiques locales par antibiogramme, lorsqu'elles sont disponibles, par rapport aux lignes directrices publiées lors du choix des agents. Le SIGN [2008] précise par ailleurs que l'antibiotique sélectionné devrait couvrir les agents pathogènes attendus au site opératoire concerné. Selon l'ICSP [2014], une majorité des agents pathogènes devrait être couverte par l'antibiotique choisi, mais il n'est pas essentiel que celui-ci puisse éradiquer tous les agents pathogènes pour être efficace. Enfin, le NICE [2008] recommande de toujours considérer les effets indésirables potentiels lors du choix d'un antibiotique spécifique en matière de prophylaxie (voir le tableau E-7 dans les annexes complémentaires).

Parmi les auteurs des GPC sélectionnés, seuls Bratzler et ses collaborateurs [2013] et l'ICSP [2014] prennent position sur l'antibiotique à choisir en première intention. Ils recommandent ainsi la céfazoline lors des interventions orthopédiques requérant l'usage d'une antibioprophylaxie, tout comme le recommandait le GUO 2005 (voir le tableau E-8 dans les annexes complémentaires). Bratzler et ses collaborateurs précisent de façon générale que la céfazoline est l'antibiotique à privilégier en prophylaxie lors de la plupart des interventions parce qu'il s'agit de l'antibiotique le plus étudié dans cette indication, que son efficacité a été démontrée, que sa durée d'action et son spectre d'action sont adaptés, que son profil de sécurité est acceptable et que son coût est faible. Le SIGN formule une recommandation plus générale, qui est de toujours choisir en première intention les antibiotiques qui ont un spectre étroit et qui sont les moins coûteux. En ce qui concerne la chirurgie du rachis, la NASS [Shaffer *et al.*, 2013] précise que la supériorité d'un agent, d'une dose ou d'une voie d'administration par rapport aux autres n'a pas été démontrée. Ainsi, la NASS n'indique pas quel antibiotique utiliser en chirurgie du rachis, mais fait la recommandation générale de considérer, lors du choix de l'antibiotique approprié, les facteurs de risque du patient, ses allergies, la durée et la complexité de l'intervention ainsi que la résistance aux antibiotiques.

D'un point de vue expérientiel, certains membres du comité consultatif estiment que le SARM ne représente pas une problématique importante dans la plupart des milieux au Québec, contrairement à ce qui est observé aux États-Unis. De leur point de vue, la recommandation de certains GPC selon laquelle l'antibioprophylaxie devrait être adaptée en fonction des données locales de résistance risquerait de semer la confusion chez les professionnels de la santé. Les membres du comité consultatif estiment que la céfazoline est l'antibiotique de choix pour la prévention des ISO en chirurgie orthopédique.

2.4.2 Allergie aux bêta-lactamines

Seulement 3 des GPC consultés abordent la problématique du choix de l'antibioprophylaxie en cas d'allergie aux bêta-lactamines [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*,

2013; SIGN, 2008]. Ces 3 GPC insistent sur l'importance de déterminer si le patient est réellement allergique à la pénicilline ou à une céphalosporine. L'ICSP considère que le patient a une véritable allergie s'il a déjà présenté l'un des symptômes suivants : difficulté respiratoire, hypotension ou urticaire, réaction grave qui n'est pas provoquée par les immunoglobulines E, telle que la néphrite interstitielle, l'hépatite, l'anémie hémolytique, une maladie sérique ou une réaction cutanée sévère. Le SIGN mentionne quant à lui les antécédents d'anaphylaxie, d'œdème laryngé, de bronchospasme, d'hypotension, de gonflement localisé, d'urticaire ou de rash survenant immédiatement après le traitement par pénicilline. Dans les situations qu'ils décrivent respectivement ci-dessus, l'ICSP et le SIGN recommandent de ne pas administrer de bêta-lactamine en antibioprophylaxie. En cas d'allergie véritable à une pénicilline ou à une céphalosporine, les antibiotiques recommandés par Bratzler et ses collaborateurs et par l'ICSP pour prévenir les ISO, lorsque cela est requis, sont la clindamycine ou la vancomycine. Selon Bratzler et ses collaborateurs, ces deux antibiotiques ont une action appropriée sur les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés en chirurgie orthopédique (voir le tableau E-9 dans les annexes complémentaires).

L'INESSS a publié, en février 2017, un avis intitulé « Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines », fondé notamment sur une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ad hoc [INESSS, 2017a]. Selon les données présentées dans la littérature, il ressort notamment que les allergies confirmées aux pénicillines sont peu fréquentes. En effet, sur 100 adultes ayant un antécédent d'allergie à une pénicilline, un diagnostic d'allergie sera confirmé chez moins de 10 d'entre eux et sur 100 enfants ayant un antécédent d'allergie à une pénicilline, un diagnostic d'allergie sera confirmé chez moins de 6 d'entre eux et les réactions seront majoritairement des éruptions cutanées retardées non sévères. Cependant, certains éléments doivent être pris en considération lorsqu'une bêta-lactamine est administrée de nouveau en cas d'allergie aux pénicillines afin d'assurer une prise en charge sécuritaire, à savoir la nature (allergique ou non), le type (immédiate ou retardée), la sévérité de la réaction initialement observée ainsi que le risque de réaction croisée. Ce risque dépend des similarités structurales entre la pénicilline incriminée et la bêta-lactamine indiquée¹³. Ainsi, les travaux de l'INESSS soulignent l'importance de bien évaluer le profil allergique d'un patient rapportant un antécédent de réaction allergique aux pénicillines avant de considérer l'utilisation d'autres bêta-lactamines. Un outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines a été élaboré par l'INESSS à ce sujet pour assister les professionnels de la santé qui ne sont pas spécialisés en la matière dans la démarche diagnostique à adopter en présence d'un patient ayant une allergie (suspectée ou confirmée) à une pénicilline [INESSS, 2017b]. L'INESSS propose d'adapter l'algorithme décisionnel présenté dans cet outil à l'antibioprophylaxie recommandée lors des

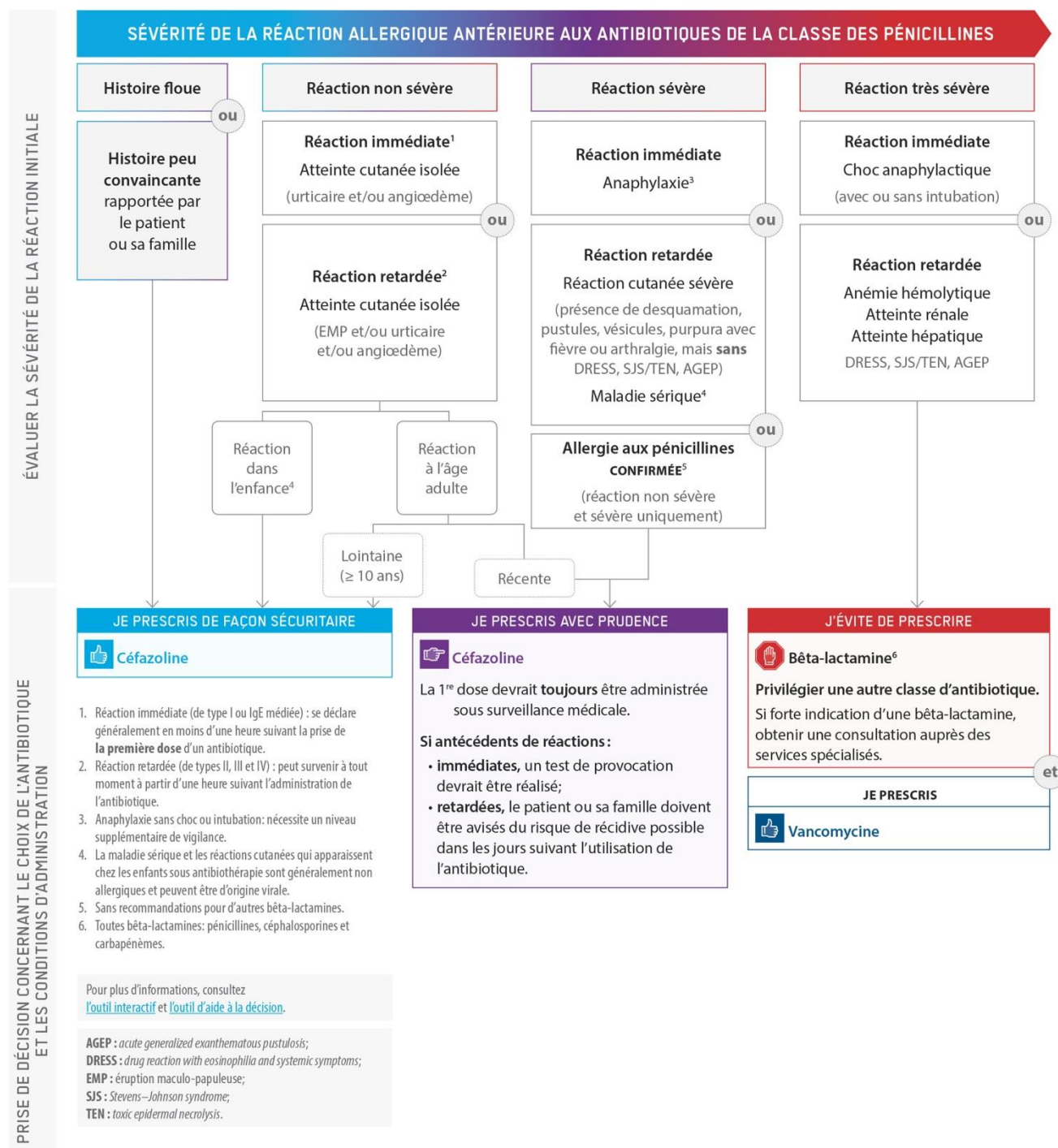
¹³ La similarité structurale entre les pénicillines et les céphalosporines soulève, de façon générale, une préoccupation importante concernant le risque de réaction croisée dans les cas d'allergie confirmée aux pénicillines. Cependant, la céfazoline (antibiotique de choix cité dans les documents consultés sur la prophylaxie des ISO) n'a aucune similarité structurale concernant la chaîne latérale R1 et des propriétés physicochimiques (pKa, hydrophobicité, etc.) avec les pénicillines. Ainsi, il apparaît que les risques de réaction croisée sont relativement faibles (fréquence estimée : 1 % à 2 %, selon une méta-analyse effectuée par l'INESSS).

chirurgies orthopédiques (voir la figure 1). Précisons toutefois que cet algorithme n'est pas applicable aux patients qui rapportent des antécédents d'allergie à une céphalosporine.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité sont unanimes sur l'importance de réaliser un interrogatoire rigoureux du patient lors de la consultation préopératoire afin d'éliminer des allergies qui n'en sont pas et d'éviter d'administrer inutilement une antibioprophylaxie de seconde intention (vancomycine ou clindamycine). Ils sont d'accord pour indiquer un renvoi dans le GUO 2018, sous la forme d'un lien hypertexte, aux outils disponibles, réalisés par l'INESSS, sur les allergies aux bêta-lactamines. Afin d'aider les cliniciens, un des membres du comité a suggéré d'ajouter, dans le GUO 2018, le risque absolu de réactions allergiques croisées avec la céfazoline chez les personnes ayant une allergie confirmée aux pénicillines. Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par l'INESSS [2017a], ce risque absolu serait de 1,49 % (IC à 95 % : 0,21 à 9,84 %). Un des membres du comité consultatif relate que, dans son établissement, une dose test (test de provocation) est administrée en salle d'opération une fois le patient intubé en cas de doute sur son profil allergique, et que le reste de la dose est ensuite administré si aucun symptôme ou manifestation clinique qui s'apparente à une réaction allergique ne survient. Cette pratique ne semblerait pas poser de difficulté particulière. En se fondant sur les résultats d'une étude rétrospective récemment publiée [Blumenthal *et al.*, 2018] et réalisée auprès de patients ayant subi différents types de chirurgies (orthopédique, cardiaque, gastro-intestinale ou gynécologique), certains membres du comité consultatif ont également suggéré de mentionner dans le GUO 2018 que l'utilisation d'un antibiotique de deuxième intention pourrait faire augmenter le taux d'ISO de près de 50 % chez les patients qui rapportent un antécédent de réaction allergique aux pénicillines. Or, après une recherche manuelle, une seconde étude également rétrospective mais spécifiquement réalisée en orthopédie chez des patients ayant subi une arthroplastie totale a été repérée [Tan *et al.*, 2016]. Les résultats de cette seconde étude indiquent, à l'inverse, que l'usage de la vancomycine en cas d'allergie aux pénicillines ne serait pas associé à un risque d'ISO plus élevé par rapport à l'usage de céfazoline chez les patients ne rapportant aucune allergie. Étant donné les résultats contradictoires de ces deux études, il n'a pas été possible de faire la lumière sur le sujet. De ce fait, faute de preuves scientifiques suffisantes, il a été impossible d'ajouter les informations demandées. Enfin, bien que la clindamycine soit recommandée dans plusieurs GPC au même titre que la vancomycine pour l'antibioprophylaxie chez les patients ayant une allergie documentée aux pénicillines, plusieurs des parties prenantes consultées ont souligné que la clindamycine était une moins bonne option que la vancomycine, en raison notamment de la résistance de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus pyogenes* à la clindamycine. En effet, selon les données transmises à l'INESSS par plusieurs établissements de santé, la proportion des souches de SASM sensibles à la clindamycine serait seulement d'environ 75 %. De plus, comme le mentionne le PGTM [2014], la « clindamycine est un antibiotique bactériostatique plutôt que bactéricide, caractéristique désavantageuse dans un contexte d'antibioprophylaxie orthopédique ». De façon unanime, le comité consultatif a donc été d'accord pour faire

figurer dans le GUO 2018 uniquement la vancomycine comme option possible chez les patients ayant des antécédents de réaction allergique très sévère aux pénicillines.

Figure 1 Algorithme d'aide à la décision concernant la prescription d'un antibiotique en cas d'antécédent de réaction allergique aux pénicillines



2.4.3 Personnes porteuses de SARM

Seulement 3 des GPC sélectionnés [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*, 2013; SIGN, 2008] se prononcent sur le choix de l'antibiotique chez les personnes porteuses de SARM (voir le tableau E-10 dans les annexes complémentaires) :

- Bratzler et ses collaborateurs, dans leurs considérations générales relatives à l'usage de la vancomycine pour la prophylaxie chirurgicale, recommandent de considérer l'usage de la vancomycine chez les patients connus comme étant colonisés par le SARM, ou chez les patients présentant un risque élevé de colonisation par le SARM (ex. patients récemment hospitalisés, résidents d'établissements de soins de longue durée, hémodialysés) lorsque des données de surveillance ne sont pas disponibles. Ils précisent que des données [Bull *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2002] semblent indiquer que la vancomycine serait moins efficace que la céfazoline pour prévenir les ISO liées au SARM, et que pour cette raison, la vancomycine est utilisée en association avec la céfazoline dans certains établissements où les ISO sont liées au SARM ou au SARM. Bratzler et ses collaborateurs ajoutent que s'il existe des données de surveillance indiquant que des microorganismes à Gram négatif sont responsables des ISO observées pour une intervention donnée, il peut être considéré d'associer la vancomycine à un autre agent, tel que la céfazoline.
- L'ICSP recommande de considérer l'ajout de la vancomycine au schéma posologique de l'antibioprophylaxie chirurgicale chez les patients connus comme étant colonisés ou infectés par le SARM lors d'interventions à risque élevé d'ISO telles que les chirurgies rachidiennes et les interventions orthopédiques impliquant un implant. L'ICSP justifie cette recommandation « en ajout » par le fait que la vancomycine seule serait moins efficace que la céfazoline pour prévenir les ISO impliquant le SARM. Cependant, aucune référence n'est mentionnée par l'ICSP pour soutenir cet argument.
- Le SIGN recommande de considérer l'administration d'un glycopeptide chez les patients dits « SARM positifs » devant subir une intervention à risque élevé d'ISO, sans préciser si le glycopeptide devrait être utilisé en ajout ou en remplacement de l'antibioprophylaxie usuelle.

La NASS [Shaffer *et al.*, 2013] considère quant à elle, pour la chirurgie du rachis, que les données sont insuffisantes pour recommander d'utiliser ou de ne pas utiliser la vancomycine par rapport à d'autres agents afin de réduire les infections liées au SARM.

Ainsi, l'argument principal cité par Bratzler et ses collaborateurs et par l'ICSP pour associer la vancomycine et la céfazoline est que la vancomycine serait moins efficace que la céfazoline pour prévenir les ISO liées au SARM. Puisque des incertitudes subsistent concernant les données et l'argumentaire scientifique sur lesquels repose la recommandation d'ajouter la céfazoline à la vancomycine chez les personnes connues

comme étant colonisées par le SARM, une recherche exploratoire¹⁴ a été effectuée par l'INESSS afin de repérer des données sur l'efficacité de la vancomycine utilisée seule pour prévenir les ISO liées aux SASM.

Une revue systématique avec méta-analyse a été repérée sur le sujet [Schweizer *et al.*, 2013]. Cette méta-analyse a inclus 15 études¹⁵ en chirurgie cardiaque ou orthopédique ayant évalué l'efficacité des glycopeptides par rapport aux bêta-lactamines pour prévenir les ISO. Les auteurs ont distingué, dans leur analyse, les ISO liées aux microorganismes à Gram positif et les ISO liées aux *S. aureus*, et parmi ces dernières, ils ont distingué les ISO liées au SARM et celles liées au SASM. Les résultats regroupant l'ensemble des études en chirurgie cardiaque ou orthopédique ont indiqué une augmentation, non statistiquement significative, du risque d'ISO liées au SASM avec les glycopeptides par rapport aux bêta-lactamines (RR= 1,47; IC 95 % : 0,91 à 2,38). De ce fait, les auteurs [Schweizer *et al.*, 2013] ont conclu que la prophylaxie avec un glycopeptide constituait un facteur de risque d'ISO à SASM, tout en soulignant que le résultat n'était pas statistiquement significatif. Les résultats de cette méta-analyse sont à interpréter avec prudence, notamment car les auteurs n'ont pas mentionné le nombre d'études et de patients à partir desquels les risques relatifs d'ISO liés spécifiquement au SASM ont été calculés. La lecture intégrale des 15 études considérées pour cette méta-analyse révèle qu'une seule étude pertinente comportait des résultats sur ce paramètre [Finkelstein *et al.*, 2002]. Il s'agit d'un ECRA réalisé en ouvert qui a comparé, chez 885 patients subissant une chirurgie cardiaque, la vancomycine (dose d'1 g administrée à l'induction de l'anesthésie pendant 60 minutes suivie de la même dose administrée après 12 heures) avec la céfazoline (dose d'1 g administrée pendant 20 à 30 minutes à l'induction de l'anesthésie suivie de 2 doses d'1 g séparées par 8 heures d'intervalle). Sur les 43 ISO comptabilisées dans le groupe ayant reçu de la vancomycine, 10 étaient liées au SASM, et sur les 39 ISO comptabilisées dans le groupe ayant reçu la céfazoline, 5 étaient liées au SASM. En groupant les ISO liées au SASM et celles liées aux staphylocoques à coagulase négative sensibles à la méthicilline, les auteurs rapportent que le taux de ces ISO a été significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu la vancomycine par rapport à celui ayant reçu la céfazoline (17 sur 452 patients soit 3,7 % vs 6 sur 433 patients soit 1,3 %, $p=0,04$). La généralisabilité de ces résultats est questionnable, notamment parce que les posologies utilisées ne correspondent pas à celles actuellement recommandées dans les GPC, qu'il s'agit d'une chirurgie cardiaque et non orthopédique, et que cette étude a été réalisée dans un hôpital d'Israël où le taux d'infections liées au SARM était rapporté par les auteurs comme étant élevé.

Une seule étude publiée après la période de recherche de la revue systématique de Schweizer et ses collaborateurs [2013] et comportant des résultats sur les taux d'ISO liées au SASM a été repérée [Bull *et al.*, 2012]. Cette étude a été réalisée à partir des données de surveillance des infections recueillies entre novembre 2002 et juin 2009 par les hôpitaux publics de l'État de Victoria en Australie. Les données extraites portaient sur

¹⁴ Recherche dans PubMed, avec les mots (« glycopeptides » ou « vancomycin ») et (« surgical site infection » ou « prophylaxis ») dans le titre ou le résumé, sans limitation de date.

¹⁵ Soit 8 ECRA, 4 études quasi-expérimentales, et 3 études de cohorte rétrospectives.

22 549 interventions dont 4205 chirurgies cardiaques et 18 342 arthroplasties de genou ou de hanche. La vancomycine a été administrée en prophylaxie des ISO à 1610 patients alors que 20 939 patients ont reçu une antibioprophylaxie par bêta-lactamine (céfazoline, céfalotine, flucloxacilline ou dicloxacilline). Les caractéristiques de ces deux groupes étaient différentes : les patients ayant reçu de la vancomycine étaient plus jeunes, avaient plus souvent un score ASA¹⁶ supérieur à 3 et des durées d'opération plus longues lors des arthroplasties de hanche; de plus, le moment d'administration de l'antibioprophylaxie chez ces patients était moins souvent conforme à celui recommandé dans les GPC. Les auteurs de cette étude ont procédé à des analyses de régression logistique univariée et multivariée afin de déterminer les facteurs de risque d'ISO liées au SARM. Ces analyses ont indiqué que la prophylaxie avec la vancomycine était associée à une augmentation significative du risque d'ISO liées au SARM (RC = 2,79; IC 95 % : 1,60 à 4,87, $p < 0,001$).

Au total, il manque de données de haut de niveau de preuve en chirurgie orthopédique permettant de conclure que la vancomycine seule est moins efficace que la céfazoline pour prévenir les ISO impliquant le SARM. Toutefois, les données présentées ci-dessus, bien qu'elles présentent des limites, vont plutôt dans le sens de cette conclusion.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif considèrent qu'au vu de ces données et malgré leurs limites, la vancomycine devrait être administrée en association à la céfazoline chez les patients porteurs de SARM. Toutefois, pour prendre en compte les commentaires de deux des lecteurs externes qui estiment que la vancomycine seule serait suffisante, les membres du comité ont été d'accord pour l'ajout, dans le GUO 2018, d'une phrase d'argumentaire reflétant le niveau de preuve des données. La phrase suivante a donc été ajoutée : « La vancomycine vise à prévenir les infections du site opératoire liées à SARM chez les patients porteurs. L'ajout de la céfazoline permettrait d'offrir une meilleure protection vis-à-vis du SARM par rapport à la vancomycine utilisée seule (données de faible niveau de preuve). »

2.4.4 Autres bactéries résistantes

Les GPC sélectionnés ne formulent aucune recommandation spécifique concernant le choix de l'antibiotique à utiliser chez les patients connus pour être colonisés ou infectés par des agents pathogènes résistants, autres que le SARM. Le SIGN [2008] émet la recommandation générale de dépister les agents pathogènes multirésistants chez les patients que l'on suspecte être porteurs de tels agents et devant subir une intervention à risque élevé d'ISO, et de sélectionner l'antibiotique à privilégier pour la prophylaxie en conséquence. Dans leur argumentaire général, Bratzler et ses collaborateurs ne formulent aucune recommandation précise sur la conduite à tenir auprès des patients connus comme étant colonisés ou récemment infectés par un agent pathogène multirésistant, mais ils concluent à la nécessité d'adopter une approche au cas par cas [Bratzler *et al.*, 2013].

¹⁶ Le score ASA ou "Physical status score" a été développé par l'American Society of Anesthesiologists pour exprimer l'état de santé préopératoire d'un patient.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif proposent, concernant les agents pathogènes résistants autres que le SARM, tels que l'ERV, de ne pas faire de recommandations particulières. Ils précisent que, contrairement aux « patients SARM », les « patients ERV » font peu fréquemment des infections à ERV et que, de ce fait, il n'est pas nécessaire d'adapter l'antibioprophylaxie pour ces patients en orthopédie.

2.5 Posologies, voie et mode d'administration et répétition de doses

2.5.1 Posologies chez l'adulte

Concernant la céfazoline, Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommandent d'administrer une dose de 2 g, et d'augmenter la dose à 3 g chez les patients pesant 120 kg ou plus (voir le tableau E-11 dans les annexes complémentaires). L'ICSP [2014] relève toutefois que cette recommandation est basée sur une opinion d'expert et que les données probantes « donnent plutôt à penser que 3 g ne sont pas nécessaires, quel que soit l'indice de masse corporelle (IMC) ». Cette organisation ajoute que « [d]ans un souci de simplification et étant donné la nature relativement non toxique de la céfazoline et le pourcentage élevé de patients chirurgicaux souffrant d'obésité, certains hôpitaux canadiens ont normalisé la dose à 2 g de céfazoline pour tous les patients adultes lorsqu'une antibioprophylaxie est recommandée ». Ainsi, l'ICSP a opté pour la recommandation d'une dose de 2 g chez tous les patients adultes. Précisons que la posologie de la céfazoline figurant dans la monographie approuvée par Santé Canada est de 1 g concernant la prophylaxie préopératoire et qu'aucun ajustement n'est mentionné concernant les patients obèses (voir le tableau E-13 dans les annexes complémentaires). Concernant la vancomycine, Bratzler et ses collaborateurs recommandent une dose déterminée en fonction du poids corporel de 15 mg/kg. L'ICSP précise un maximum de 2 g/dose de vancomycine.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif rapportent que les posologies utilisées en pratique chez l'adulte sont conformes aux recommandations de Bratzler et ses collaborateurs. Concernant la dose maximale de vancomycine, des divergences de pratique entre les membres du comité ont été constatées. Une partie des membres relèvent que la dose maximale de vancomycine de 2 g est inhabituelle dans leur milieu et qu'une dose de 1,5 g est appliquée, comme le recommande le guide Sanford¹⁷. Toutefois, selon la majorité des autres membres, la dose maximale de 2 g est utilisée. Cette dose de 2 g ne poserait aucun problème particulier selon l'avis de plusieurs membres, parce que la vancomycine se distribue dans les graisses et que la dose est déterminée en fonction du poids réel. De plus, puisqu'il s'agit d'une dose unique, il serait peu probable que des effets indésirables, tels que la néphrotoxicité, surviennent.

¹⁷ Soulignons qu'en ce qui concerne la prophylaxie chirurgicale en orthopédie, le *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* de 2017 (version papier) ne recommande pas une posologie de vancomycine déterminée en fonction du poids spécifique, mais plutôt une dose fixe de 1 g, ou de 1,5 g lorsque le poids est supérieur à 90 kg.

2.5.2 Posologies chez l'enfant

Bratzler et ses collaborateurs [2013] ainsi que l'ICSP [2014] recommandent de façon générale que la dose chez l'enfant ne dépasse pas la dose usuelle chez l'adulte (voir le tableau E-11 dans les annexes). Concernant la céfazoline, ils recommandent une posologie de 30 mg/kg alors que le GUO de 2005 [Conseil du médicament, 2005] recommandait une posologie de 25 mg/kg et un écart de 20 à 30 mg/kg. La monographie de Santé Canada indique quant à elle une posologie quotidienne totale de 25 à 50 mg/kg (voir le tableau E-13 dans les annexes complémentaires). La dose maximale à administrer, en appliquant la recommandation de Bratzler et ses collaborateurs et de l'ICSP voulant que la dose chez l'enfant ne dépasse pas la dose usuelle chez l'adulte, serait donc de 2 g. Concernant la vancomycine, Bratzler et ses collaborateurs ainsi que l'ICSP recommandent une posologie identique à celle de l'adulte, soit 15 mg/kg.

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif rapportent que les posologies de céfazoline et de vancomycine utilisées en pratique chez l'enfant sont conformes aux recommandations de Bratzler et ses collaborateurs. Cependant, la posologie de 50 mg/kg céfazoline (maximum de 2 g par dose) serait à privilégier par rapport à une posologie de 30 mg/kg, parce qu'elle serait bien tolérée et permettrait d'assurer une bonne pénétration osseuse.

2.5.3 Voie et mode d'administration

Selon Bratzler et ses collaborateurs [2013], la voie intraveineuse (IV) est la voie d'administration idéale de l'antibioprophylaxie dans la majorité des interventions, parce qu'elle permet d'atteindre les concentrations sériques et tissulaires souhaitées de façon rapide, fiable et reproductible. Le NICE [2008] préconise également la voie IV. L'ICSP [2014] fournit des indications spécifiques concernant l'administration selon les antibiotiques. Ainsi, concernant la céfazoline, l'ICSP recommande une administration en bolus. Concernant la vancomycine, il recommande une durée minimale d'administration qui tient compte de la dose (≥ 60 minutes si dose < 1 g, ≥ 90 minutes si dose de 1 à 1,5 g, ou pendant 120 minutes, si dose $> 1,5$ g). Précisons que la monographie de la céfazoline mentionne une administration possible en bolus ou en perfusion [SteriMax, 2015].

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif sont en accord avec les recommandations de l'ICSP sur le mode d'administration des différents antibiotiques. Toutefois, concernant la céfazoline, ils souhaitent mentionner dans le GUO 2018 que l'administration peut être réalisée en bolus IV de 3 à 5 minutes ou en perfusion IV en 15 à 30 minutes, comme il est indiqué dans le GUO 2005 [Conseil du médicament, 2005]. Concernant la vancomycine, ils sont d'accord pour reprendre les recommandations de l'ICSP, qui tiennent compte de la nécessité de prévoir un temps d'administration de 60 minutes pour chaque gramme de vancomycine à administrer, et ce, afin d'éviter le syndrome de l'homme rouge (érythrodermie).

2.5.4 Répétition de dose

L'administration d'une dose unique d'antibioprophylaxie est le protocole privilégié par l'ECDC [2013], la NASS [Shaffer *et al.*, 2013], le NICE [2008] et le SIGN [2008] (voir le tableau E-6 dans les annexes complémentaires). Toutefois, l'administration d'une nouvelle dose d'antibiotique pendant l'intervention est recommandée par la majorité des GPC considérés, en fonction de la durée de l'intervention et de la demi-vie de l'antibiotique, ou en cas de pertes sanguines importantes pendant la chirurgie [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*, 2013; ECDC, 2013; Shaffer *et al.*, 2013; NICE, 2008; SIGN, 2008]. Plus précisément, Bratzler et ses collaborateurs ainsi que l'ICSP recommandent une nouvelle dose en cas d'intervention excédant deux demi-vies de l'antibiotique ou lorsque les pertes sanguines excèdent 1,5 litre. Comme le soulignent les CDC [Berrios-Torres *et al.*, 2017], ces recommandations sont fondées sur des données pharmacocinétiques ou observationnelles. Ainsi, les CDC, tout comme l'OMS [WHO, 2016], ont considéré qu'il n'était pas possible de conclure sur les avantages ou les inconvénients d'une telle approche, qui semble pourtant « raisonnable » d'un point de vue pharmacocinétique. Sur la question des pertes sanguines pendant l'opération, le SIGN [2008] indique que le seuil de 1,5 litre s'applique aux adultes. Le SIGN est le seul à préciser un seuil de volume de pertes sanguines spécifique chez l'enfant, soit 25 ml/kg (point de bonne pratique du SIGN).

Concernant l'intervalle à considérer lorsqu'une dose additionnelle est requise pendant l'opération, Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommande 4 heures dans le cas de la céfazoline. Ils précisent que cet intervalle s'applique à compter du début de l'administration de la dose préopératoire. Concernant la vancomycine, Bratzler et ses collaborateurs considèrent que la répétition de dose ne s'applique pas. L'ICSP [2014] recommande également un intervalle de 4 heures dans le cas de la céfazoline. Dans le cas de la vancomycine, il recommande un intervalle de 8 heures. Les documents consultés ne précisent pas les intervalles de répétition de dose d'antibioprophylaxie à considérer en fonction de la clairance de la créatinine des patients. Toutefois, l'ICSP indique que, dans le cas de la céfazoline et de la vancomycine, il est possible que l'administration de doses additionnelles pendant l'opération ne soit pas justifiée dans le cas de patients chez lesquels la demi-vie de l'agent antimicrobien est prolongée, par exemple chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale (voir le tableau E-12 dans les annexes complémentaires).

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif estiment qu'il est important d'indiquer que la répétition de dose, si celle-ci est indiquée au regard de la durée de l'intervention et de la demi-vie de l'antibiotique, doit se faire à partir du début de l'administration de la dose préopératoire et non à partir de l'incision. Il semblerait qu'en pratique, ce point doit régulièrement être précisé. Concernant la répétition de dose de la céfazoline chez l'insuffisant rénal, plusieurs parties prenantes consultées ont souhaité qu'une recommandation plus précise que celle proposée par l'ICSP soit formulée, en tenant compte de la clairance de la créatinine. Il a ainsi été proposé de reprendre les valeurs indiquées dans l'article d'Alexander [2011], soit un intervalle de 3-4 heures pour les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min et de 8 heures

pour ceux ayant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min. En cas de clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min, il a été considéré que la répétition de dose ne s'appliquait pas. Dans le cas de la vancomycine, les membres du comité consultatif ont considéré que l'administration d'une nouvelle dose pendant l'opération n'était pas pertinente compte tenu de la longue demi-vie de cette antibiotique.

2.6 Décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine

2.6.1 Recommandations visant la pratique clinique issues des documents retenus

La décolonisation préopératoire du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine chez les patients porteurs de cette bactérie et qui subissent une chirurgie orthopédique :

- est recommandée par l'OMS [WHO, 2016], le SIGN [2008] et par Bratzler et ses collaborateurs [2013] (voir le tableau E-14 dans les annexes complémentaires). L'OMS précise dans sa recommandation que la mupirocine devrait être administrée, seule ou en association avec le lavage corporel à la chlorhexidine.
- n'est pas recommandée par le NICE [2008]. La recommandation de cette organisation est de ne pas recourir de routine à la décolonisation nasale préopératoire, quel que soit le type d'antimicrobien topique considéré. Cependant, cette recommandation est en cours d'actualisation par le NICE (publication prévue en avril 2019).
- n'a fait l'objet d'aucune recommandation de la part de la SF2H [2013] en ce qui concerne la chirurgie orthopédique prothétique programmée. En revanche, cette société savante recommande la décolonisation du portage de *S. aureus* chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque en vue de réduire les taux d'ISO à *S. aureus*.
- n'a pas été évaluée dans les autres documents [Berrios-Torres *et al.*, 2017; ICSP, 2014; ECDC, 2013; Shaffer *et al.*, 2013].

2.6.1.1 Types d'interventions chirurgicales concernées

L'OMS [WHO, 2016] ne précise pas les types de chirurgies orthopédiques pour lesquelles la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine est recommandée. Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommandent cette intervention uniquement lors des chirurgies orthopédiques qui requièrent par ailleurs l'administration d'une antibioprophylaxie intraveineuse (chirurgie de colonne avec ou sans instrumentation, réparation de fracture de hanche, arthroplastie totale de hanche, de coude, de genou, de cheville ou d'épaule). Le SIGN [2008] la recommande lors d'une chirurgie présentant un risque élevé de morbidité majeure. Dans son argumentaire, le SIGN précise que la chirurgie orthopédique fait partie des chirurgies non générales présentant un risque élevé de morbidité majeure chez les « patients SARM positifs ».

2.6.1.2 Population visée

2.6.1.2.1 Connaissance du portage nasal de *S. aureus*

L'OMS, le SIGN ainsi que Bratzler et ses collaborateurs recommandent la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine uniquement chez les personnes chez lesquelles le portage est connu ou documenté [WHO, 2016; Bratzler *et al.*, 2013; SIGN, 2008]. Selon l'OMS, il s'agit ainsi d'éviter l'administration de traitements inutiles et de propager les résistances bactériennes.

2.6.1.2.2 SARM versus SASM

Dans leur recommandation, l'OMS ainsi que Bratzler et ses collaborateurs font mention du portage de *S. aureus* sans préciser s'il s'agit des souches résistantes (SARM) ou sensibles (SASM) [WHO, 2016; Bratzler *et al.*, 2013]. Toutefois, dans leur argumentaire, Bratzler et ses collaborateurs indiquent que la mupirocine nasale peut être utile chez les patients qui subissent une chirurgie orthopédique programmée, qu'ils soient porteurs de SASM ou de SARM. Enfin, le SIGN [2008] indique que sa recommandation s'applique autant aux patients porteurs de *S. aureus* qu'aux porteurs de SARM.

2.6.1.2.3 Adultes et enfants

Les recommandations de l'OMS et du SIGN s'appliquent uniquement aux adultes [WHO, 2016; SIGN, 2008]. En effet, selon l'OMS, les études sur le sujet ont toutes été réalisées auprès de patients adultes.

2.6.1.3 Données scientifiques sur lesquelles sont fondées les recommandations des guides de pratique clinique

Parmi les auteurs des GPC sélectionnés, seuls l'OMS [WHO, 2016], la SF2H [2013] le NICE [2008] ont élaboré leur propre revue systématique avec méta-analyse pour répondre à la question de l'intérêt de la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine pour réduire les taux d'ISO (liées à *S. aureus*, le cas échéant). La méta-analyse de l'OMS est la plus récente des trois et elle a inclus des études non publiées à l'époque des travaux du NICE. La méta-analyse de la SF2H est moins récente, mais elle porte spécifiquement sur la chirurgie orthopédique prothétique programmée. Les résultats de ces deux méta-analyses sont décrits ci-après.

Ainsi, l'OMS a considéré un total de 6 ECRA ayant étudié la mupirocine nasale administrée en période périopératoire, en association ou non avec l'usage de savon à la chlorhexidine, par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, chez 2 385 patients au total [Tai *et al.*, 2013; Bode *et al.*, 2010; Konvalinka *et al.*, 2006; Garcia *et al.*, 2003; Kalmeijer *et al.*, 2002; Perl *et al.*, 2002]. Certaines de ces études incluaient des patients porteurs et des patients non porteurs de *S. aureus* (portage nasal). Par ailleurs, une étude incluait des patients, indépendamment du fait qu'ils devaient subir ou non une chirurgie. Cependant, l'OMS précise que ses analyses ont intégré exclusivement les données qui portaient sur les patients devant subir une chirurgie (cardiaque, orthopédique, générale, gynécologique, neurologique ou chirurgie de Mohs) et porteurs de *S. aureus* (portage nasal). Précisons que sur les 6 études considérées, 3 études

associaient la mupirocine à l'usage de savon à la chlorhexidine (à une concentration de 4 % dans 2 études et de 2 % dans 1 étude). Les résultats des méta-analyses réalisées par l'OMS indiquent que dans les cas de portage nasal à *S. aureus* chez les patients qui subissent une chirurgie, la mupirocine, administrée seule ou en association avec un lavage corporel à la chlorhexidine, réduirait significativement les taux d'ISO liés à *S. aureus* (RC = 0,46; IC à 95 % : 0,31 à 0,69) ainsi que, plus globalement, les taux d'infections associés aux soins liés à *S. aureus* (RC = 0,48; IC 95 % : 0,32 à 0,71), en comparaison du placebo ou de l'absence de traitement (niveau de preuve modéré selon l'OMS) (voir les figures E-1 et E-2 dans les annexes complémentaires). L'OMS précise que d'après son analyse de méta-régression, il n'y aurait pas de preuve que cet effet diffère selon les types de chirurgies ($p = 0,986$). L'OMS a toutefois considéré que les preuves étaient plus solides en chirurgie cardiothoracique et en chirurgie orthopédique, raison pour laquelle sa recommandation sur l'usage périopératoire de la mupirocine chez les patients porteurs de *S. aureus* au niveau nasal est catégorisée « forte » pour les chirurgies cardiothoraciques et orthopédiques, alors qu'elle est catégorisée « conditionnelle » pour les autres types de chirurgies.

Pour répondre à la question de savoir si la décolonisation du portage de *S. aureus* diminue le taux d'ISO liées à *S. aureus* chez les patients devant subir une chirurgie orthopédique prothétique programmée, la SF2H a quant à elle considéré 2 ECRA [Bode *et al.*, 2010; Kalmeijer *et al.*, 2002] dont le risque de biais a été considéré comme étant faible par les auteurs, et 5 études observationnelles [Rao *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2010; Hacek *et al.*, 2008; Kallen *et al.*, 2005; Wilcox *et al.*, 2003] dont le risque de biais a été considéré comme étant important ou très important. Les résultats de méta-analyse incluant uniquement les 2 ECRA n'a pas montré de bénéfice statistiquement significatif de la mupirocine par rapport au groupe placebo (RR = 0,50; IC 95 % : 0,19 à 1,34) sur le taux d'ISO liées à *S. aureus* (voir la figure E-3 dans les annexes complémentaires du rapport). Les résultats incluant uniquement les 5 études observationnelles sont similaires (RR = 0,56; IC 95 % : 0,31 à 1,02). En revanche, les résultats comprenant l'ensemble des études, ECRA et études observationnelles, ont montré un bénéfice statistiquement significatif de la décolonisation nasale par mupirocine par rapport au groupe sans intervention sur les taux d'ISO liées à *S. aureus* (RR = 0,56; IC 95 % : 0,35 à 0,91). Cependant, en utilisant la méthode Grade pour l'élaboration de leur recommandation, les auteurs ont considéré que le niveau de preuve des résultats était faible (résultats à partir des ECRA) ou très faible (résultats à partir des études observationnelles). Au total, la SF2H a conclu comme suit « Aucune recommandation ne peut être émise sur le bénéfice de la décolonisation du portage de *S. aureus* sur le taux d'ISO à *S. aureus* chez les patients relevant d'une chirurgie orthopédique prothétique programmée ». Les auteurs justifient cette absence de recommandation par le résultat de la cotation Grade et en opposant les caractéristiques suivantes concernant la chirurgie orthopédique prothétique programmée par rapport à la chirurgie cardiaque : « physiopathologie différente de l'ISO à *S. aureus*, incidence de l'ISO à *S. aureus* plus faible, absence d'un essai de haut niveau de preuve ».

2.6.1.4 Protocole d'administration

Dans les 6 études précitées considérées par l'OMS [WHO, 2016], une pommade nasale de mupirocine à une concentration de 2 % a été utilisée. Les conditions d'administration ont varié de 2 fois par jour pendant 5 jours (3 études) à 7 jours (1 étude) avant la chirurgie, ou entre la date de l'admission et la date de l'intervention (1 étude). Dans 1 des 6 études, l'administration quotidienne de mupirocine a été poursuivie après l'intervention, pour un total de 5 jours. Dans toutes les études, la mupirocine a été administrée au moins 1 fois durant la période préopératoire immédiate. Compte tenu de la variabilité des protocoles d'administration utilisés, l'OMS indique qu'elle n'a pas été en mesure de fournir des directives plus spécifiques concernant la fréquence ou la durée d'administration de la mupirocine. Parmi les autres GPC sélectionnés, seule la SF2H [2013] émet une recommandation concernant l'administration de la mupirocine, qui est de commencer la décolonisation au plus tard, la veille de l'intervention chirurgicale.

2.6.1.5 Dépistage du portage nasal

L'OMS [WHO, 2016] n'a formulé aucune recommandation sur le rôle du dépistage du portage nasal de *S. aureus* ou sur la population de patients en chirurgie chez lesquels ce dépistage devrait être effectué. Toutefois, l'OMS indique que sa recommandation sur l'usage nasal de la mupirocine s'applique aux établissements dans lesquels le dépistage est faisable.

2.6.1.6 Résistances à la mupirocine

Selon l'OMS [WHO, 2016], une approche qui viserait à traiter tous les patients, quel que soit leur état à l'égard du portage nasal de *S. aureus*, au lieu de traiter uniquement les porteurs, augmenterait la probabilité d'apparition de résistances bactériennes à la mupirocine. Par ailleurs, l'OMS indique que dans les milieux où la prévalence de la résistance à la mupirocine est élevée, la recommandation relative à l'usage de la mupirocine intranasale péropératoire peut ne pas devoir s'appliquer. Dans le même ordre d'idée, le SIGN [2008] recommande d'utiliser une autre préparation topique en cas de résistance connue à la mupirocine. L'OMS ainsi que Bratzler et ses collaborateurs [2013] recommandent la mise en place d'une surveillance de la sensibilité de *S. aureus* à la mupirocine dans les établissements utilisant cet antibiotique pour la décolonisation.

2.6.2 Données scientifiques sur l'efficacité spécifique de la mupirocine nasale pour la prévention des ISO

Malgré les recommandations des 3 GPC précités en faveur de la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine chez les patients connus être porteurs, il a semblé pertinent d'ajouter, en cours de projet, une question de recherche sur l'efficacité spécifique¹⁸ de la mupirocine pour prévenir les ISO (dont celles causées par *S. aureus*) et les autres infections associées aux soins liées à *S. aureus* chez les patients porteurs et qui subissent une chirurgie orthopédique. En effet, dans 2 des 6 études considérées

¹⁸ Efficacité que l'on peut attribuer réellement à la mupirocine et pas à une autre intervention administrée de façon concomitante.

par l'OMS, le groupe traité recevait la pommade nasale de mupirocine 2 % en association avec le lavage corporel à la chlorhexidine alors que le groupe témoin recevait soit un double placebo [Bode *et al.*, 2010], soit aucun traitement [Tai *et al.*, 2013]. Dans ces deux études, la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* par la mupirocine n'était donc pas la seule différence systématique entre les deux groupes de patients étudiés et il n'est pas possible de savoir dans quelle mesure les diminutions observées sur les taux d'infections à *S. aureus* étaient attribuables à la mupirocine et/ou au savon à la chlorhexidine. Or, ces études ont eu un poids considérable dans les résultats de la méta-analyse de l'OMS, car elles ont compté pour 40 % dans les résultats sur le taux global d'infections associées aux soins liées à *S. aureus*, et pour 43,2 % dans les résultats sur les taux d'ISO liées à *S. aureus* (voir la figure E-1 dans les annexes complémentaires). Soulignons de plus que parmi les 2 ECRA inclus dans la méta-analyse précitée de la SF2H (spécifique à la chirurgie orthopédique prothétique programmée) était également inclus l'ECRA de Bode et ses collaborateurs [2010] qui ne permet pas d'apprécier l'efficacité spécifique de la mupirocine pour prévenir les ISO.

Ainsi, une nouvelle recherche documentaire a été effectuée pour repérer les revues systématiques et les méta-analyses publiées de 2008 à 2018 pour répondre à la question de recherche 11. Cette recherche a permis de sélectionner 2 revues systématiques [Liu *et al.*, 2017; Van Rijen *et al.*, 2008] qui répondaient aux critères d'inclusion fixés et qui présentaient une qualité méthodologique satisfaisante selon la grille R-AMSTAR. Cependant, ces revues systématiques incluaient tous types de patients en chirurgie et non uniquement les patients en chirurgie orthopédique. De ces 2 revues systématiques, celle réalisée par le groupe Cochrane a été retenue [Liu *et al.*, 2017], parce qu'elle est à la fois la plus récente et que son niveau de qualité est le plus élevé des deux.

Cette revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017] avait pour objectif d'évaluer les effets de la décontamination nasale sur la prévention des ISO chez les personnes porteuses de *S. aureus* subissant une chirurgie (voir le tableau C1 de l'annexe C). Étaient inclus dans cette revue systématique les ECRA dans lesquels la répartition aléatoire des patients entre les groupes à l'étude était effectuée parmi des personnes chez lesquelles le portage de *S. aureus* a été détecté (par culture, PCR¹⁹ ou par une autre méthode validée). Une autre intervention pouvait être administrée en association (ex. : lavage corporel à la chlorhexidine), mais la décontamination nasale devait constituer la seule différence systématique entre les groupes à l'étude. Les auteurs de la revue Cochrane ont sélectionné une seule étude qui respectait ces critères d'inclusion et portait sur la mupirocine, soit l'étude canadienne de Konvalinka et ses collaborateurs [Konvalinka *et al.*, 2006]. Ils ont exclu 5 des 6 études retenues par l'OMS au motif que la décontamination nasale n'était pas la seule différence systématique entre les groupes [Tai *et al.*, 2013; Bode *et al.*, 2010] et que la population à partir de laquelle la répartition

¹⁹ PCR : acronyme anglais signifiant amplification en chaîne par polymérase.

aléatoire était effectuée comprenait des patients porteurs de *S. aureus*, mais également des patients qui n'étaient pas porteurs de cette bactérie [Garcia *et al.*, 2003; Kalmeijer *et al.*, 2002; Perl *et al.*, 2002].

L'étude de Konvalinka et ses collaborateurs [2006] incluse dans la revue Cochrane précitée [Liu *et al.*, 2017] est un ECRA en double insu ayant comparé la mupirocine intranasale à 2 % au placebo chez 263 patients devant subir une chirurgie programmée à cœur ouvert dans un hôpital de Toronto (voir le tableau C2 de l'annexe C). Seuls étaient inclus dans l'étude les patients chez lesquels le portage de *S. aureus* avait été détecté deux semaines avant l'intervention chirurgicale. Tous les patients de l'étude avaient reçu avant l'opération le protocole clinique standard, qui consistait en un lavage (bain ou douche) intégral au savon de chlorhexidine à 2 %, effectué 12 heures avant l'intervention, un nettoyage préopératoire du site chirurgical à l'aide d'une solution de chlorhexidine à 4 % et d'alcool isopropyl à 4 % ainsi qu'une antibioprophylaxie (1 g de céfazoline ou de clindamycine en cas d'allergie aux pénicillines), administrée juste avant l'intervention puis toutes les 8 heures pendant 24 heures. Les patients étaient suivis pendant 8 semaines après l'opération. Les auteurs de la revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017] ont estimé que cette étude présentait un faible risque de biais.

À partir des résultats de l'étude de Konvalinka et ses collaborateurs [2006], les auteurs de la revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017] ont calculé les risques relatifs (RR) d'ISO, d'ISO liées à *S. aureus* et de mortalité observés, relativement à la mupirocine par rapport au placebo (voir les figures E-4 à E-6 dans les annexes complémentaires du rapport). Leurs résultats ne révèlent aucune différence statistiquement significative entre les groupes. En effet, le RR d'ISO était de 1,60 (IC à 95 % : 0,79 à 3,25) résultant de 18/130 événements dans le groupe ayant reçu la mupirocine et de 11/127 événements dans le groupe ayant reçu le placebo. Le RR d'ISO à *S. aureus* était de 1,22 (IC à 95 % : 0,34 à 4,44) résultant de 5/130 événements dans le groupe ayant reçu la mupirocine et de 4/217 événements dans le groupe ayant reçu le placebo. Enfin, le RR de mortalité était de 0,78 (IC à 95 % : 0,21 à 2,84), résultant de 4/130 décès dans le groupe ayant reçu la mupirocine et de 5/127 décès dans le groupe ayant reçu le placebo. Les auteurs de la revue Cochrane ont conclu qu'il n'était pas possible d'établir clairement si l'utilisation de la mupirocine comme décontaminant nasal avait un effet significatif de prévention d'ISO subséquentes et de la mortalité chez les porteurs de *S. aureus* (faible niveau de preuve). La petite taille de l'étude de Konvalinka et ses collaborateurs [2006] est une limite mentionnée à la fois par les auteurs de cette étude et par les auteurs de la revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017]. En effet, les taux d'infections à *S. aureus* ont probablement été trop faibles pour permettre de détecter une différence significative entre les groupes compte tenu des effectifs inclus.

Soulignons que les résultats de cette revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017] ne sont pas « superposables » à ceux de la 2^e revue systématique, qui répondaient aux critères d'inclusion relatifs à la question 11, celle de Van Rijen et ses collaborateurs [2008]. La différence principale entre ces deux revues réside dans le fait que Van Rijen et ses collaborateurs ont inclus dans leur méta-analyse 3 études dans lesquelles la répartition

aléatoire était effectuée dans une population mixte de patients (porteurs et non porteurs de *S. aureus*). Van Rijen et ses collaborateurs indiquent néanmoins que ces 3 études comportaient des analyses stratifiées chez les porteurs. Ces 3 études concernaient la chirurgie cardiothoracique, orthopédique, générale, gynécologique ou neurologique. Les résultats de la méta-analyse de Van Rijen indiquent un effet significatif de la mupirocine pour réduire les infections nosocomiales à *S. aureus* chez les patients porteurs (RR = 0,55; IC à 95 % : 0,34 à 0,89) et une tendance, non significative, à réduire les ISO à *S. aureus* (RR = 0,64; IC à 95 % : 0,38 à 1,06). En revanche, les résultats obtenus chez les patients non porteurs de *S. aureus* n'ont pas montré d'effet statistiquement significatif de la mupirocine (RR = 1,09; IC à 95 % : 0,52 à 2,28). La recommandation de Van Rijen à partir de ces résultats est que l'administration périopératoire de mupirocine peut être considérée chez les patients porteurs de *S. aureus* lorsque les taux d'infections à *S. aureus* sont élevés comparativement à ce que rapporte la littérature, en dépit de mesures adéquates de contrôle des infections. Les arguments qu'ils avancent sont, notamment, la gravité des infections à *S. aureus*, l'innocuité, le faible coût et la facilité d'application de la mupirocine ainsi que le risque limité de résistance avec l'usage à court terme de cet antibiotique. Cependant, ils indiquent qu'un vaste ECRA multicentrique à double insu chez des patients porteurs de *S. aureus* uniquement serait nécessaire pour pouvoir élaborer une recommandation définitive concernant l'administration périopératoire de la mupirocine de façon systématique.

Soulignons par ailleurs que la recherche de littérature grise a permis de repérer 3 études en cours sur la décolonisation nasale préopératoire (NCT01152593, NCT02560155, NCT02182115). Une seule de ces études serait susceptible d'apporter des résultats sur l'effet de la mupirocine (non associée à la chlorhexidine) pour réduire les ISO après une césarienne, mais ses résultats ne sont pas publiés (selon le site ClinicalTrials.gov, cette étude devait se terminer à la fin de 2014).

2.6.3 Données scientifiques sur les effets indésirables de la mupirocine par voie nasale en prévention des ISO

Aucun des GPC sélectionnés ne donne d'information sur les effets indésirables de la mupirocine administrée par voie nasale pour la décolonisation préopératoire de *S. aureus*. Comme il a été mentionné ci-dessus, la revue Cochrane [Liu *et al.*, 2017] n'a repéré qu'un seul essai clinique portant sur la mupirocine chez les patients porteurs de *S. aureus* devant subir une chirurgie. Dans cet essai [Konvalinka *et al.*, 2006], aucun effet indésirable n'a été rapporté, ni dans le groupe ayant reçu la mupirocine, ni dans le groupe ayant reçu un placebo.

Selon le e-CPS²⁰, les effets indésirables les plus courants (≥ 1 %) de l'application nasale de mupirocine sont les céphalées, l'irritation de la muqueuse nasale (comprenant la sensation de brûlure, de piquûre, la douleur, la sécheresse et le prurit), la rhinite, la pharyngite, la dysgueusie, la congestion des voies respiratoires supérieures et la toux.

²⁰ e-CPS : base de données sur les médicaments élaborée par l'Association des pharmaciens du Canada (APhC).

Les effets les moins courants (< 1 %) sont de rares cas d'éruption cutanée, de blépharite, de xérostomie, d'otalgie, d'épistaxis, de nausées et de diarrhées [APhC, 2014].

La monographie de la FDA concernant la pommade nasale de la marque BACTROBAN^{MC} fait mention de réactions allergiques graves ou aiguës, telles que l'anaphylaxie, l'urticaire, l'angioedème, et le rash généralisé, rapportées relativement aux différentes formulations de BACTROBAN^{MC}, dont la pommade nasale. Le risque de diarrhée associée à *Clostridium (C.) difficile* y est également mentionné²¹.

2.6.4 Données expérientielles

Selon l'avis de plusieurs parties prenantes consultées, les données locales sur les taux d'ISO seraient un élément important à considérer dans la décision de mettre en place une stratégie de dépistage et de décolonisation nasale de *S. aureus*. La mise en œuvre de cette stratégie demanderait en effet un investissement considérable en temps et en ressources, notamment pour le suivi. Cet investissement n'en vaudrait peut-être pas la peine si les taux d'infections dans un établissement sont faibles. L'observance du patient au traitement de décolonisation nasale par mupirocine est également un élément à considérer lorsque ce traitement est prescrit et recommandé avant l'intervention chirurgicale au domicile du patient.

2.6.5 Données contextuelles

2.6.5.1 État des pratiques dans plusieurs établissements québécois

Dans le cadre du présent projet, les membres du comité consultatif ont été invités à se renseigner sur les pratiques en vigueur dans leur établissement respectif concernant le dépistage et la décolonisation du portage nasal de *S. aureus* en chirurgie orthopédique. Les résultats de cette enquête ne se veulent pas représentatif des pratiques dans l'ensemble du Québec, mais illustrent toutefois une certaine variabilité de celles-ci (voir le tableau 3). Ainsi, il apparaît que le dépistage nasal de *S. aureus* est actuellement effectué dans 6 des 7 établissements visés (hors CHU Sainte-Justine). Dans 4 de ces 6 établissements, seul le SARM est dépisté. Par ailleurs, dans 5 des 6 établissements, la décolonisation nasale par la mupirocine est effectuée uniquement chez les porteurs du SARM. Dans tous les cas, seule la population adulte est visée par la décolonisation nasale par la mupirocine. Seuls 2 établissements appliquent le même schéma d'administration, soit 1 administration 2 fois par jour pendant 5 jours en phase préopératoire. Les autres établissements appliquent un schéma d'administration qui se prolonge en phase postopératoire, avec un nombre d'applications de 2 ou 3 fois par jour selon l'établissement. Dans la majorité des cas (5/6), un antiseptique cutané (le plus souvent un savon de chlorhexidine à 4 %) est utilisé en phase préopératoire pour la décolonisation corporelle de *S. aureus*.

²¹ Highlights of prescribing information. BACTROBAN (mupirocin calcium) nasal ointment. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050703s017lbl.pdf. Document concernant les points importants pour la prescription de pommade nasale BACTROBAN^{MC} (mupirocine calcique).

Chez l'enfant, au CHU de Sainte-Justine, il n'y pas de dépistage systématique du SARM (sauf en cas de présence de facteurs de risque) ou du SASM, hormis pour deux indications qui ne sont pas des chirurgies orthopédiques.

Tableau 3 État des pratiques relatives au dépistage nasal et à la décontamination de *S. aureus* en chirurgie orthopédique dans 7 établissements de santé québécois (hors CHU Sainte-Justine)

Site	1 Dépistage de <i>S. aureus</i>					2 Décolonisation nasale de <i>S. aureus</i> par la mupirocine					3 Décolonisation corporelle de <i>S. aureus</i>		
	Caractère systématique ou non			Souches dépistées		Souches décolonisées		Adultes et/ou enfants		Posologie mupirocine	Agent utilisé		
	Systéma- tique	Ponctuel	Aucun	SASM	SARM	Porteurs SASM	Porteurs SARM	Adultes et enfants	Adultes uniquement		Savon à la chlorhexidine à 4 %	Autre	Aucun
A	x				x		x		x	n. c.			x
B			x	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
C	x			x	x		x		x	BID, début en préopératoire et jusqu'au jour 5 postopératoire	x		
D	x				x		x		x	TID x 5 jours, début 24 h en préopératoire		x (antiseptique cutané ± TMP/SMX)	
E		x Chirurgies avec hospitalisation : patient hospitalisé dans la dernière année, ou connu « porteur SARM », ou contact à risque			x		x		x	BID, postopératoire (décolonisation faite pendant l'hospitalisation)	x (patients hospitalisés)		
F	x			x		x			x	BID x 5 jours préopératoire au moins (peut être plus court si la chirurgie est avancée)		x (achat d'éponges de chlorhexidine suggéré aux patients)	
G	x				x		x		x	BID 5 jours préopératoire	x		
Total	5/7	1/7	1/7	2/6	4/6	1/6	5/6	0/6	6/6	s. o.	3/6	2/6	1/6

Abréviations : BID : *bis in die* (deux fois par jour); n. c. : non communiqué; S. : *Staphylococcus*; SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline; SMX : sulfaméthoxazole; s. o. : sans objet; TID : *ter in die* (trois fois par jour); TMP : triméthoprim

2.6.5.2 Indications de la mupirocine topique au Canada

Les médicaments contenant de la mupirocine à une concentration de 2 % commercialisés au Canada sont vendus sous forme de pommade (BACTROBAN^{MC}, TARO-MUPIROCIN^{MC}) ou de crème (CRÈME BACTROBAN^{MC})²². Ces médicaments ne sont pas homologués par Santé Canada pour la décolonisation du portage nasal de *S. aureus*, et leurs monographies indiquent clairement qu'ils ne conviennent pas à une utilisation intranasale.

Cependant, le e-CPS indique ceci : « *Dans le cadre de programmes institutionnels de contrôle des infections visant à prévenir l'auto-infection de patients à risque ou l'infection croisée entre patients à risque, la mupirocine a été utilisée par voie intranasale afin d'éliminer le portage nasal de S. aureus (dont les souches résistant à la méthicilline)* » [APhC, 2014]. Le e-CPS précise que dans certains pays, une pommade de mupirocine calcique spécifiquement conçue pour l'application intranasale est offerte sur le marché, ce qui n'est pas le cas au Canada. Le e-CPS ajoute que les établissements canadiens utilisent la mupirocine calcique en crème, « *vu que la pommade, qui contient du polyéthylèneglycol, peut être irritante pour la muqueuse nasale* ».

La posologie recommandée dans le e-CPS concernant la crème de mupirocine calcique pour l'éradication du portage nasal de *S. aureus*, comprenant les SARM, est « *d'environ 0,2 g (la grosseur d'un pois) BID dans chaque narine* » pendant 5 jours. Le e-CPS recommande également d'« *appliquer uniformément dans toute la narine en exerçant une pression intermittente répétée sur chaque côté du nez pendant une minute* ». La monographie du e-CPS ne mentionne pas de précautions particulières concernant l'emploi de la mupirocine chez l'enfant ou chez les personnes âgées.

Il est intéressant de noter qu'aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé une pommade de mupirocine destinée à l'usage nasal (la pommade nasale BACTROBANTM) pour « *l'éradication du portage nasal du SARM chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus ainsi que chez les travailleurs du domaine de la santé, dans le cadre d'un programme global de prévention des infections pour réduire le risque d'infection chez les patients à risque élevé d'infection à SARM lors de la survenue d'épidémies d'infections liées à ce microorganisme dans les établissements* »²³. La posologie recommandée dans cette indication est la même que celle recommandée dans le e-CPS et mentionnée ci-dessus. Toutefois, la monographie de ce médicament précise, dans les restrictions d'emploi, que les données sont actuellement insuffisantes pour

²² Information obtenue par l'interrogation de la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada, disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.

²³ Traduction libre de l'indication figurant en anglais dans le document destiné aux prescripteurs concernant la pommade nasale BACTROBAN^{MC} (mupirocine calcique) : « *BACTROBAN® nasal ointment is indicated for the eradication of nasal colonization with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adult and pediatric patients (aged 12 years and older) and healthcare workers as part of a comprehensive infection control program to reduce the risk of infection among patients at high risk of MRSA infection during institutional outbreaks of infections with this microorganism* ». Highlights of prescribing information. BACTROBAN (mupirocin calcium) nasal ointment. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050703s017lbl.pdf.

établir que le produit est sécuritaire et efficace lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un programme visant à prévenir, chez les patients à risque élevé, l'auto-infection à partir de leur propre colonisation nasale par *S. aureus*.

2.6.6 Conclusion concernant l'usage de la mupirocine pour la décolonisation nasale de *S. aureus* afin de prévenir les ISO en chirurgie orthopédique

Au total, en considérant l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles, il semble difficile de conclure à une recommandation d'un usage systématique de la mupirocine aux fins de prévenir les ISO en chirurgie orthopédique pour les raisons suivantes :

- Il n'a pas été repéré d'étude de haut niveau de preuve en chirurgie orthopédique démontrant que la mupirocine intranasale permet de réduire significativement les ISO liées à *S. aureus* (ou au SARM) chez les patients porteurs au niveau nasal; de façon générale en chirurgie, des incertitudes demeurent sur l'efficacité spécifique de la mupirocine pour réduire les taux d'ISO à *S. aureus* ou d'autres infections associées aux soins liées à *S. aureus* chez les patients détectés porteurs [Liu *et al.*, 2017];
- Les données scientifiques disponibles ne permettent pas de préciser la fréquence et la durée d'administration les plus appropriées de la mupirocine pour la décolonisation nasale de *S. aureus* afin de prévenir les ISO, ni le moment propice pour commencer l'administration par rapport à la date de l'intervention; toutefois le schéma le plus fréquemment étudié est celui d'une application nasale deux fois par jour pendant 5 jours incluant au moins une application préopératoire;
- L'usage de la mupirocine en prévention des ISO relève d'une stratégie de dépistage et de décolonisation. Au Québec, il apparaît que le dépistage et la décolonisation nasale au moyen de mupirocine avant une chirurgie orthopédique est une pratique qui semble répandue chez l'adulte, en particulier en arthroplasties totales. Cependant, les personnes ciblées diffèrent selon les établissements, certains d'entre eux dépistant et colonisant les patients porteurs de SARM, tandis que d'autres visent les porteurs de SARM. Les travaux de l'INESSS n'ont pas porté sur la question du dépistage, et notamment sur celle de savoir s'il faut détecter le *S. aureus* sensible et/ou résistant, car ces questions dépassent le champ d'un guide d'usage optimal sur le médicament. La difficulté est donc qu'au terme de ces travaux, il n'est pas possible de savoir si une stratégie de dépistage et de décolonisation ciblant le SARM serait plus appropriée qu'une stratégie ciblant le SARM ou bien les deux. Soulignons que les 3 GPC qui recommandent l'usage de la mupirocine en chirurgie orthopédique pour la décolonisation nasale préopératoire visent les personnes détectées comme étant porteuses de *S. aureus* au niveau nasal, sans distinction selon le caractère sensible ou résistant de cette bactérie;
- Selon l'avis de plusieurs parties prenantes, la mise en place d'une stratégie de dépistage et décolonisation nasale du SARM et/ou du SARM demande une certaine logistique (ajout d'un test de laboratoire supplémentaire, gestion du résultat et de la prescription préopératoire etc.); dans les établissements où les taux d'ISO liées au

SASM et/ou au SARM sont bas, l'opportunité de mettre en place une telle stratégie pourrait se discuter;

- Les capacités d'observance des patients au traitement de décolonisation par mupirocine est un élément à considérer lorsqu'il est demandé aux patients d'appliquer cette mesure à leur domicile avant l'hospitalisation. A cet égard, la SF2H [2013] souligne que les taux de non-observance des traitements de décolonisation nasale et corporelle à domicile avant l'intervention sont élevés, et varient de 20 à 70 % selon les études. Toutefois, selon les données expérientielles de certains membres du comité consultatif, les taux d'observance sont très bons lorsque le traitement de décolonisation nasale par mupirocine et son intérêt sont bien expliqués au patient.

Cependant, les méta-analyses réalisées par l'OMS, par la SF2H et par Van Rijen et ses collaborateurs, bien qu'elles présentent des limites, vont dans le sens d'un effet protecteur de la mupirocine, avec ou sans association au lavage corporel de chlorhexidine, chez les adultes qui doivent subir une chirurgie et qui sont porteurs de *S. aureus* au niveau nasal. Ainsi, l'usage de la mupirocine pourrait être envisagé chez les adultes porteurs de *S. aureus* (SARM et/ou SASM) devant subir une chirurgie orthopédique propre et pour laquelle une antibioprophylaxie IV est par ailleurs recommandée, comme mesure additionnelle visant à prévenir les ISO liées à ces microorganismes. Toutefois, il devrait être tenu compte de plusieurs facteurs dans la décision d'appliquer cette mesure, telles que les capacités des établissements à la mettre en place et à la suivre, les taux d'ISO liés à *S. aureus* observés localement, et les éventuelles capacités d'observance des patients si la mupirocine est prescrite pour une administration au domicile avant l'hospitalisation. Des études scientifiques complémentaires seraient nécessaires pour pouvoir élaborer une recommandation définitive concernant l'administration de la mupirocine de façon systématique chez les patients bénéficiant de chirurgie orthopédique et détectés porteurs de *S. aureus*.

2.7 Antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale en prévention des ISO

2.7.1 Recommandations visant la pratique clinique issues des documents retenus

Seulement 4 des GPC sélectionnés abordent la question de l'usage d'antibiotiques topiques :

- Bratzler et son équipe [2013] considèrent que l'usage courant d'antibiotiques topiques ne peut pas être recommandé parce que les données probantes disponibles n'ont pas permis d'établir avec précision le profil d'innocuité et d'efficacité spécifique à cette voie d'administration.
- Les CDC [Berrios-Torres et al., 2017] recommandent de ne pas appliquer d'agents topiques (c.-à-d. onguents, solutions ou poudres) en prévention des ISO lors d'incisions chirurgicales en raison de la faible qualité des données actuellement disponibles.

- La NASS [Shaffer *et al.*, 2013] suggère l'application de vancomycine ou de gentamicine dans la cavité chirurgicale comme moyen additionnel qui pourrait diminuer les ISO chez les patients qui doivent subir une chirurgie du rachis et qui présentent des atteintes concomitantes (comorbidité) ou qui doivent subir une chirurgie du rachis compliquée.
- Le NICE [2008] ne formule pas de recommandation qui s'applique à la chirurgie orthopédique en général. En effet, bien que l'application d'antiseptiques ou d'antimicrobiens topiques avant la fermeture de la plaie fasse partie des questions de recherche du NICE, la recommandation formulée dans le GPC britannique est spécifique à l'utilisation d'une céphalosporine lors de chirurgies abdominales²⁴. Une mise à jour du GPC du NICE sur cette question est cependant en cours et devrait être publiée en avril 2019.

Les recommandations issues des GPC sont présentées dans le tableau E-15 dans les annexes complémentaires.

2.7.2 Données scientifiques sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie locale administrée dans la cavité chirurgicale

L'information contenue dans les GPC sélectionnés n'ayant pas permis de répondre de manière satisfaisante à la question de recherche 6, il est apparu pertinent de compléter la recherche dans les différentes revues systématiques et méta-analyses publiées sur le sujet depuis 2005. Cette recherche documentaire a permis de sélectionner 5 revues systématiques comportant une méta-analyse et dont la qualité méthodologique était satisfaisante [Xie *et al.*, 2017; Evaniew *et al.*, 2015; Chiang *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2014; Xiong *et al.*, 2014]. Ces 5 revues systématiques ont été publiées de 2013 à 2017 et portent sur l'efficacité de l'application de poudre de vancomycine sur le site opératoire pour prévenir la survenue d'ISO. Elles portent sur plusieurs types de chirurgie, principalement des chirurgies rachidiennes. La méta-analyse la plus récente a été retenue, soit celle publiée par Xie et ses collaborateurs [2017], parce qu'elle était la seule à intégrer plusieurs études publiées au cours des dernières années, soit de 2014 à 2016. Les caractéristiques de cette méta-analyse sont présentées dans l'annexe D du présent rapport.

Xie et ses collaborateurs ont sélectionné 20 études primaires, publiées de 2011 à 2015, dont 19 études rétrospectives et 1 ECRA. La plupart des études rétrospectives ont été réalisées aux États-Unis (n = 15), 3 études proviennent de l'Asie et 1 étude, du Mexique, tandis que l'ECRA a été conduite en Inde. La taille des échantillons des études variait de 34 à 1 224 patients concernant le groupe ayant subi l'intervention (total de 7 056 patients) et de 40 à 2 253 dans le groupe témoin (total de 8 178 patients). Dans le groupe ayant subi l'intervention, les patients ont reçu l'antibiotique IV usuel (soit la céfazoline, la clindamycine ou la vancomycine) pendant la période périopératoire en plus de la poudre de vancomycine directement sur le site opératoire avant la fermeture de la

²⁴ « *Do not use intraoperative skin re-disinfection or topical cefotaxime in abdominal surgery to reduce the risk of surgical site infection* » [NICE, 2008].

plaie. Les patients du groupe témoin ont reçu uniquement le traitement standard, soit l'antibiotique IV pendant la période périopératoire, sans application de poudre de vancomycine. Les doses de vancomycine utilisées variaient, selon les études, de 0,5 g à 2 g et la période de suivi postopératoire se situait généralement à l'intérieur de 6 mois, mais pouvait varier de 1 mois à 2,5 ans.

Selon les résultats de la méta-analyse de Xie et ses collaborateurs [2017], l'incidence des infections postchirurgicales serait significativement augmentée chez les personnes qui n'ont pas reçu de la vancomycine en poudre sur le site opératoire par rapport à celles qui en ont reçu (RC = 2,83; IC à 95 % : 2,03 à 3,95) (voir la figure E-5 dans les annexes complémentaires). Sur les 20 études sélectionnées, 17 études soutiennent cette conclusion tandis que 3 études, dont 2 études rétrospectives réalisées par Martin et ses collaborateurs [2015; 2014] ainsi que l'ECRA réalisé auprès de la population indienne par Tubaki et son équipe [2013], n'indiquent aucune différence significative entre les groupes. Ces derniers ont en effet observé un taux d'ISO postchirurgicales de 1,68 % dans le groupe témoin (8/474) comparativement à un taux de 1,61 % dans le groupe ayant subi l'intervention (7/433).

Des analyses en sous-groupes en fonction de la dose administrée et du mode d'administration de la vancomycine ont également été effectuées par Xie et ses collaborateurs [2017] (voir les figures E-8 et E-9 dans les annexes complémentaires). Les auteurs se sont principalement concentrés sur les doses de 1 g et 2 g, puisque la majorité des études rapportent ces doses. Quant au mode d'administration, les analyses ont été effectuées selon deux modes distincts, soit A) une application de la poudre de vancomycine directement sur toutes les couches de la plaie chirurgicale et B) une application de la poudre de vancomycine directement sur les muscles, le fascia et les couches sous-cutanées sans toutefois exposer la greffe osseuse et les implants chirurgicaux. Les analyses en sous-groupes n'ont cependant pas permis de mettre en évidence des différences significatives entre les groupes selon les paramètres étudiés. L'absence de résultats concluants de ces analyses pourrait être expliquée, entre autres, par la diminution de la taille des échantillons lorsque la population globale est subdivisée en petits groupes, ce qui entraîne une perte de puissance statistique. Aucun effet indésirable suivant l'administration de la vancomycine topique sur les sites opératoires n'a été rapporté dans les différentes études répertoriées.

2.7.3 Données expérientielles

Les membres du comité consultatif s'entendent pour dire que les données, à la fois sur l'efficacité et sur l'innocuité, sont insuffisantes pour recommander l'administration locale d'antibiotiques dans la cavité chirurgicale pour prévenir les ISO.

2.7.4 Données contextuelles

2.7.4.1 Indications de la vancomycine en poudre au Canada

Dans les études qui ont examiné l'effet de la vancomycine en poudre administrée dans la cavité chirurgicale pour prévenir les ISO, la poudre de vancomycine lyophilisée non

reconstituée a été utilisée. Cet usage n'est pas homologué par Santé Canada. En effet, le chlorhydrate de vancomycine pour injection est réservé, après reconstitution, à l'administration IV pour le « *traitement des infections graves à staphylocoques ou mettant la vie du patient en danger chez le sujet qui ne peut pas recevoir de pénicillines ni de céphalosporines ou qui n'a pas répondu favorablement à l'emploi de ces antibiotiques ou encore qui est atteint d'une infection à staphylocoques résistant aux autres antibiotiques, y compris la méthicilline* » [Pfizer Canada, 2017].

2.8 Facteurs de risque d'ISO susceptibles d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie

2.8.1 Recommandations visant la pratique clinique issues des documents retenus

Parmi les GPC sélectionnés, ceux qui abordent la question des facteurs de risque d'ISO mentionnent les principaux facteurs liés aux patients ou, le cas échéant, à l'opération, qui sont susceptibles d'accroître le risque d'ISO (voir le tableau E-16 dans les annexes complémentaires). Cependant, ils n'indiquent pas clairement dans quelle mesure la présence de ces facteurs de risque serait susceptible d'influencer le choix de l'antibioprophylaxie. Ainsi, selon Bratzler et ses collaborateurs [2013] et selon le SIGN [2008], les facteurs de risque liés aux patients sont : un âge extrême, un mauvais état nutritionnel, l'obésité, le diabète, le tabagisme, la présence concomitante d'infections sur d'autres sites, la colonisation bactérienne (telle que la colonisation nasale par *S. aureus*), l'immunosuppression (stéroïdes ou autre traitement immunosuppresseur) ainsi qu'un séjour hospitalier prolongé. Les facteurs liés à l'opération cités par le SIGN sont : la durée du lavage chirurgical, l'antisepsie de la peau, le rasage préopératoire, la préparation cutanée préopératoire, la durée de l'opération, l'antibioprophylaxie, la ventilation du bloc opératoire, la stérilisation inadéquate des instruments, la présence de matériel étranger dans le site chirurgical, l'utilisation de drains chirurgicaux, la technique chirurgicale envisagée ainsi que l'hypothermie postopératoire. Le SIGN ajoute également qu'un score ASA (score reflétant l'état de santé avant la chirurgie) supérieur à 2 est associé à une augmentation du risque d'ISO. Le SIGN indique en outre que le risque d'incidence d'ISO dépend de la classe de contamination de la plaie chirurgicale ou du type d'intervention.

Seule la NASS [Shaffer *et al.*, 2013] indique que le choix de l'antibioprophylaxie la plus appropriée devrait tenir compte, entre autres, des facteurs de risque du patient. Selon la NASS, les facteurs de risque les plus importants à prendre en considération dans le choix de l'antibioprophylaxie lors de chirurgies du rachis seraient l'obésité, le diabète, les déficits neurologiques, l'incontinence, un taux de glucose sérique préopératoire supérieur à 125 mg/dl²⁵ ou un taux postopératoire supérieur à 200 mg/dl²⁶, un traumatisme ou une chirurgie instrumentale prolongée. Selon les données présentées par les auteurs, le diabète augmenterait le taux d'ISO par rapport à celui observé chez les patients non

²⁵ 25 mg/dl équivaut à environ 6,9 mmol/l.

²⁶ 100 mg/dl équivaut à environ 11,1 mmol/l.

diabétiques, et ce, malgré une prophylaxie appropriée (type d'antibiotique, dose, moment opportun). Par ailleurs, bien que l'obésité et certaines valeurs d'indice de masse corporelle soient citées comme étant des facteurs de risque potentiels quant à la survenue d'ISO, les données présentées dans la littérature ne permettent pas, selon la NASS, de conclure et de recommander une prise en charge particulière concernant ce type de patient. Finalement, le GPC de la NASS conclut que chez les patients qui présentent des atteintes concomitantes autres que l'obésité, telles que le diabète, une déplétion nutritionnelle et une immunodéficience, ou chez ceux qui subissent une chirurgie compliquée du rachis, des traitements prophylactiques alternatifs, y compris le redosage, une couverture à Gram négatif ou l'administration de vancomycine ou de gentamicine topique directement sur le site opératoire, pourraient être recommandés pour réduire l'incidence des ISO par rapport aux schémas prophylactiques standards.

2.8.2 Autres données scientifiques

Étant donné que les GPC sélectionnés n'ont pas permis de répondre de façon satisfaisante aux questions de recherche 7 et 8, les revues systématiques ont été recherchées manuellement et dans la banque de données constituée en vue de répondre aux questions de recherche 1 à 8. Aucune revue systématique dont l'objectif était de répondre spécifiquement à la question portant sur les facteurs de risque d'ISO en orthopédie susceptibles d'influencer le choix du traitement n'a été repérée. Néanmoins, plusieurs revues de qualité variable qui abordent la question des facteurs de risque d'ISO en chirurgie du rachis chez l'enfant donnent quelques pistes pour adapter l'antibioprophylaxie chez cette population [Floccari et Milbrandt, 2016; Subramanyam *et al.*, 2015; Glotzbecker *et al.*, 2013]. Ainsi, les enfants atteints de scoliose neuromusculaire présenteraient par exemple des taux beaucoup plus élevés d'ISO après une chirurgie du rachis que ceux atteints de scoliose idiopathique [Glotzbecker *et al.*, 2013]. Bien que les raisons de cette différence ne soient pas clairement établies, certaines explications sont avancées, telles qu'une contamination postopératoire possible due au fait que ce type de patients seraient plus susceptibles de souffrir d'incontinence urinaire et fécale entraînant ainsi une contamination de la plaie par des agents pathogènes tels qu'*Escherichia Coli*, *Pseudomonas* et d'autres entérobactéries [Floccari et Milbrandt, 2016; Subramanyam *et al.*, 2015]. De ce fait, certains auteurs dont Glotzbecker et ses collaborateurs suggèrent, en plus du traitement prophylactique standard, d'ajouter à la prophylaxie habituelle un antibiotique permettant la couverture des bactéries à Gram négatif lors de certains types de chirurgie rachidienne plus à risque d'ISO chez l'enfant, par exemple les cas de scoliose neuromusculaire [Glotzbecker *et al.*, 2013]. Cette suggestion rejoint celle de la NASS (voir ci-dessus). Précisons par ailleurs que selon les résultats d'une étude cas-témoin rétrospective [Linam *et al.*, 2009], l'usage d'une antibioprophylaxie par la clindamycine seule serait associée à une augmentation des risques d'ISO chez les enfants ayant subi une fusion spinale postérieure. Les auteurs de cette étude émettent l'hypothèse selon laquelle cet antibiotique serait moins approprié lors des chirurgies au cours desquelles les organismes à Gram négatif sont fréquemment trouvés, et l'hypothèse selon laquelle les propriétés bactériostatiques de la clindamycine la rendraient moins efficace que les antibiotiques bactéricides.

2.8.3 Données expérientielles

D'un point de vue expérientiel, les membres du comité consultatif considèrent que l'antibioprophylaxie serait à adapter (par rapport à la prophylaxie usuelle à base de céfazoline) pour une petite population de patients, dont ceux ayant une atteinte neuromusculaire (ex. : scoliose neuromusculaire, chirurgie de la hanche), compte tenu du risque d'incontinence et de contamination de la plaie par des agents pathogènes fécaux. Des agents dont le spectre d'action couvre les microorganismes à Gram négatif, tels que la gentamicine ou la tobramycine, sont alors utilisés. Cependant, il y a consensus dans le comité consultatif pour ne pas faire de recommandation spécifique concernant cette petite population, parce que la conduite à tenir est bien connue des spécialistes qui les prennent en charge et que le GUO est destiné à s'appliquer de façon générale en orthopédie, dans l'ensemble de la province.

2.9 Surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières

Il n'a pas été trouvé de données disponibles à l'échelle de la province sur la fréquence des ISO ou sur les agents pathogènes impliqués dans les ISO selon le type de chirurgie, le cas échéant, au Québec. Cependant, des données relatives à la répartition des agents pathogènes isolés dans les hémocultures lors de bactériémies consécutives aux ISO sont publiées dans le cadre de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières. Les données les plus récentes qui ont été publiées concernent la période 2016-2017; elles ne fournissent aucune information concernant les bactériémies consécutives aux ISO survenant spécifiquement après les chirurgies orthopédiques.

Ces données montrent que chez les personnes atteintes d'une bactériémie consécutive à une ISO (quel que soit le type de chirurgie), *S. aureus* est l'agent pathogène le plus fréquemment isolé, à une fréquence de 27,2 % (voir le tableau 4). Viennent en 2^e et 3^e position respectivement *Escherichia coli* (15,3 %) et *Enterococcus* spp (9,7 %). Précisons que les agents pathogènes anaérobies non spécifiés sont impliqués dans 14,4 % des bactériémies consécutives à une ISO.

Tableau 4 Répartition des agents pathogènes isolés dans les hémocultures lors de bactériémies consécutives aux ISO, Québec, 2016-2017 (adapté de l'INSPQ²⁷)

Agents pathogènes impliqués dans les bactériémies secondaires aux ISO	% (Nombre de souches)
<i>Staphylococcus aureus</i>	27,2 % (98)
<i>Escherichia coli</i>	15,3 % (55)
<i>Enterococcus</i> spp	9,7 % (35)
<i>Klebsiella</i> spp	5,8 % (21)
<i>Candida</i> spp	5,3 % (19)
Autres entérobactéries	4,4 % (16)
Staphylocoques à coagulase négative	3,6 % (13)
<i>Pseudomonas</i> spp	1,9 % (7)
Agents anaérobies	14,4 % (52)
Autres agents	12,2 % (44)
Total	100 % (360)

Les données de surveillance 2016-2017 publiées n'indiquent pas la proportion de bactériémies consécutives aux ISO par type de chirurgie, mais cette proportion est indiquée dans les données publiées de 2007 à 2011. Ainsi, au cours de la période 2007-2011, de 10 % à 13 % des bactériémies consécutives aux ISO étaient reliées à une chirurgie orthopédique, derrière la chirurgie gastro-intestinale (25 % à 32 %) et la chirurgie cardiaque (13 % à 17 %).

Ainsi, la répartition des agents pathogènes présentée ci-dessus concernant l'ensemble des bactériémies consécutives aux ISO n'est pas nécessairement représentative de celle observée concernant la chirurgie orthopédique spécifiquement. Soulignons par ailleurs que seulement 10 % environ des ISO seraient associées à la survenue secondaire d'une bactériémie²⁸.

À titre informatif, il est intéressant de souligner que selon les données américaines de surveillance du NHSN, les agents pathogènes le plus fréquemment rapportés dans les sites chirurgicaux infectés, spécifiquement en orthopédie, sont *S. aureus* (44,2 %), suivi des staphylocoques à coagulase négative (13 %), de *Pseudomonas aeruginosa* (4,9 %), et seulement ensuite d'*Escherichia coli* (4,7 %), d'*Enterococcus faecalis* (4,7 %) et d'*Enterobacter* spp (4,1 %) [Weiner et al., 2016] (voir le tableau 5).

²⁷ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Bactériémies nosocomiales panhospitalières – Résultats de surveillance 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2017. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/printpdf/9295>.

²⁸ Donnée contextuelle fournie par le comité consultatif.

Tableau 5 Répartition des agents pathogènes associés aux ISO en orthopédie, rapportés au NHSN, États-Unis, 2011-2014 (adapté de Weiner [2016])

Agents pathogène associés aux ISO en orthopédie	% (Nombre de souches)
<i>Staphylococcus aureus</i>	44,2 % (15 163)
Staphylocoques à coagulase négative	13,0 % (4 461)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,9 % (1 672)
<i>Escherichia coli</i>	4,7 % (1 625)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,7 % (1 620)
<i>Enterobacter</i> spp	4,1 % (1 401)
<i>Proteus</i> spp	3,2 % (1 108)
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>	2,7 % (943)
Streptocoques de groupe B	2,2 % (765)
Autres <i>Enterococcus</i> spp	1,7 % (592)
<i>Serratia</i> spp	1,5 % (527)
<i>Enterococcus faecium</i>	0,8 % (271)
<i>Streptococcus viridans</i>	0,7 % (254)
<i>Candida albicans</i>	0,4 % (132)
<i>Bacteroides</i> spp	0,4 % (128)
Autres agents pathogènes	10,7 % (3 679)
Total	100 % (34 341)

Concernant la proportion de souches résistant aux antibiotiques, les données de la surveillance provinciale des bactériémies nosocomiales panhospitalières de 2016-2017 montrent, notamment, que parmi les bactériémies à *S. aureus*, la proportion de souches résistant à l'oxacilline est de 12 % au Québec (voir le tableau 6). Ce taux est en diminution constante depuis 2009-2010, où il s'élevait à près de 28 %.

Tableau 6 Proportion de souches résistant aux antibiotiques concernant certains agents pathogènes isolés dans les hémocultures, Québec, 2016-2017(adapté de l'INSPQ)

Agents pathogènes isolés dans les hémocultures	Antibiotique	% Résistance (N souches résistantes / N souches testées)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline	11,9 % (80/671)
Staphylocoques à coagulase négative	n. d.	n. d.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacine, gentamicine ou tobramycine	3,2 % (4/125)
	Céfépime ou ceftazidime	5,6 % (8/144)
	Ciprofloxacine ou lévofloxacine	7,6 % (11/145)
	Imipénème ou méropénème	11,2 % (15/134)
	Pipéracilline-tazobactam	3,1 % (4/128)
	Multirésistant 2**	6,2 % (9/146)
<i>Escherichia coli</i>	Céfépime, céfotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone	11,4 % (67/590)
	Ciprofloxacine, lévofloxacine ou moxifloxacine	28,1 % (188/669)
	Imipénème ou méropénème	0,4 % (2/520)
	Multirésistant 1*	4 % (26/657)
<i>Enterococcus faecalis</i>	Vancomycine	0,6 % (1/180)
<i>Enterobacter</i> spp	Céfépime, céfotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone	28 % (26/93)
	Imipénème ou méropénème	2,1 % (2/97)
	Multirésistant 1*	3,2 % (3/93)
<i>Proteus</i> spp	n. d.	n. d.
<i>Klebsiella</i> spp	Céfépime, céfotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone	7,5 % (22/294)
	Imipénème ou méropénème	1,2 % (3/257)
	Multirésistant 1*	1,5 % (5/327)

Abréviations : N : nombre; n. d. : donnée non disponible

* Multirésistant 1 : intermédiaire ou résistant à un agent dans trois des cinq classes suivantes : CSE4 (céfépime, cefotaxime, ceftazidime ou ceftriaxone), fluoroquinolones 3 (ciprofloxacine, lévofloxacine ou moxifloxacine), aminoglycosides, carbapénèmes, pipéracilline ou pipéracilline-tazobactam

** Multirésistant 2 : intermédiaire ou résistant à un agent dans trois des cinq classes suivantes : CSE2 (céfépime ou ceftazidime), fluoroquinolones 2 (ciprofloxacine ou lévofloxacine), aminoglycosides, carbapénèmes, pipéracilline ou pipéracilline-tazobactam;

3 DISCUSSION

Le mandat de l'INESSS était de mettre à jour les informations et les recommandations de la version 2005 du GUO sur l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques. À cette fin, une recension des recommandations de bonne pratique clinique a été réalisée. Les recommandations ainsi répertoriées sont fondées sur les données probantes de 9 GPC dont la qualité a été jugée bonne ou modérée. De plus, une revue systématique de la littérature a été spécifiquement réalisée, d'une part, pour répondre à la question portant sur l'efficacité et l'innocuité de la mupirocine utilisée pour la décolonisation nasale de *S. aureus* et, d'autre part, pour répondre à la question portant sur l'efficacité de l'antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale avant la fermeture de l'incision. Une revue systématique de bonne qualité a été sélectionnée relativement à chacun de ces deux sujets. Les données ont été adaptées au contexte québécois à l'aide des données expérientielles et contextuelles obtenues par la consultation des membres du comité consultatif. L'analyse de l'ensemble de ces données a permis de dégager plusieurs constats, lesquels sont présentés ci-dessous.

3.1 Bilan des principaux constats

Les membres du comité consultatif ont globalement été en accord avec les recommandations cliniques extraites des GPC retenus et avec les résultats des revues systématiques de la littérature sur les deux sujets précités. Des changements importants ont été apportés dans le GUO 2018, par rapport au GUO 2005, concernant les posologies, le moment opportun d'administration de l'antibioprophylaxie et la répétition de dose. La prise en charge des patients qui rapportent un antécédent d'allergie aux pénicillines a été précisée en fonction du type et de la gravité de la réaction allergique initialement observée, pour tenir compte des travaux publiés en 2017 par l'INESSS à ce sujet. Enfin, une section relative à la décolonisation nasale de *S. aureus* par la mupirocine a été ajoutée.

L'élaboration d'une recommandation claire sur le moment opportun d'administration de la vancomycine et sur la nécessité d'administrer la dose en totalité ou en partie avant de procéder à l'incision a été plus complexe. De potentielles difficultés organisationnelles étaient anticipées dans certains centres en cas de recommandation d'administrer la totalité de la dose avant l'incision. Finalement, il a été considéré que les centres avaient la possibilité de s'organiser dans la majorité des cas car les chirurgies concernées sont des chirurgies électives, et que pour des raisons pharmacocinétiques, il était préférable d'administrer la dose de vancomycine en totalité avant l'incision. Des études cliniques additionnelles seraient cependant nécessaires pour établir une recommandation claire et définitive sur ce sujet.

Les précisions apportées concernant les antibiotiques à utiliser en cas d'allergie aux pénicillines ont eu pour objectif de pallier une erreur fréquemment rencontrée dans la pratique selon les membres du comité, soit celle de prescrire, au lieu de la céfazoline, un antibiotique de second choix, tel que la vancomycine, en cas d'antécédent de réaction

allergique flou ou sans gravité. Or, la vancomycine est un antibiotique considéré comme étant de dernier recours dont il convient, à ce titre, de préserver l'efficacité. L'algorithme décisionnel du GUO 2018 qui mentionne clairement l'usage de la céfazoline en cas d'antécédent de réaction non sévère ou sévère (selon les conditions définies dans l'algorithme de la figure 1), devrait ainsi contribuer à favoriser un usage judicieux des antibiotiques, et en particulier celui de la vancomycine.

L'usage de la mupirocine à 2 % par voie nasale pour la décolonisation du portage de *S. aureus* avant une chirurgie orthopédique est une pratique qui semble répandue au Québec chez les patients porteurs confirmés, en particulier chez les porteurs de SARM, selon les informations obtenues auprès de certains établissements de santé. Le GUO 2018 mentionne la possibilité d'appliquer cette mesure, en plus des mesures visant à réduire les taux d'ISO à *S. aureus*. Cependant, les résultats de la revue systématique du groupe Cochrane mettent en lumière le fait que des incertitudes demeurent sur l'efficacité spécifique de la mupirocine pour réduire les taux d'ISO à *S. aureus* ou d'autres infections associées aux soins liées à *S. aureus* chez les patients en chirurgie, chez lesquels le portage a été détecté et, *a fortiori*, lors de chirurgies orthopédiques. De plus, le schéma d'administration proposé dans le GUO est celui le plus fréquemment rapporté dans les études retenues par l'OMS dans sa revue systématique sur la décolonisation par la mupirocine [Liu *et al.*, 2017]. Toutefois, la littérature étudiée n'a pas permis de préciser le schéma d'administration le plus approprié. Ainsi, les recommandations du GUO relatives à la décolonisation nasale par la mupirocine ne peuvent pas être considérées comme étant fermes et définitives. Par ailleurs, étant donné que les ECRA sur la décolonisation nasale préopératoire par la mupirocine n'ont porté que sur la population adulte, qu'il n'y a actuellement pas de dépistage systématique de *S. aureus* chez l'enfant en préopératoire (au CHU de Ste-Justine du moins), et que le GUO 2018 est destiné à s'appliquer de façon générale à la pratique orthopédique dans l'ensemble du Québec, il a été jugé plus approprié de limiter la recommandation sur la mupirocine à la population adulte.

Aucune recommandation n'a pu être formulée concernant l'usage d'une antibioprophylaxie administrée dans la cavité chirurgicale avant la fermeture de l'incision. En effet, aucun des GPC retenus ne recommande cet usage en raison du manque de données probantes. Les différentes revues systématiques répertoriées sur le sujet concernent principalement l'efficacité de l'application de poudre lyophilisée de vancomycine dans la cavité chirurgicale pour prévenir la survenue d'ISO lors de chirurgies rachidiennes. Selon les résultats d'une revue systématique comportant une méta-analyse, récente et de bonne qualité méthodologique [Xie *et al.*, 2017], l'application de vancomycine en poudre dans la cavité chirurgicale, associée à une antibioprophylaxie IV, diminuerait de manière statistiquement significative l'incidence des infections postchirurgicales lors de chirurgies rachidiennes. Toutefois, plusieurs limites sont à souligner concernant ces travaux. Tout d'abord, ces résultats sont fondés presque exclusivement sur des études de cohorte rétrospectives. Le seul ECRA prospectif inclus [Tubaki *et al.*, 2013] a été réalisé en Inde, dans un contexte de soins de santé potentiellement différent de celui du Québec, et ses résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative concernant le risque d'ISO, entre le groupe ayant

reçu uniquement l'antibioprophylaxie IV et le groupe ayant reçu la vancomycine en poudre en plus de l'antibioprophylaxie IV. Ensuite, le graphique en entonnoir (ou « funnel plot ») réalisé par les auteurs de la méta-analyse (voir la figure E-8 dans les annexes complémentaires) a révélé l'existence d'un biais de publication pouvant être attribué principalement au fait qu'un nombre important d'études de petite taille a été inclus. De manière générale, les données disponibles ne permettent pas de préciser les modalités d'administration les plus appropriées de la vancomycine en poudre dans la cavité chirurgicale relativement à la dose et à la méthode d'administration. Enfin, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté dans les études incluses dans la méta-analyse précitée [Xie *et al.*, 2017], le profil d'innocuité de la vancomycine en poudre administrée localement dans la cavité chirurgicale reste à préciser.

3.2 Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales du présent rapport est qu'il repose sur une méthodologie rigoureuse et transparente. Les recherches des GPC et des revues systématiques d'études primaires, le cas échéant, ont été faites de façon systématique par des spécialistes en information scientifique pour toutes les questions de recherche définies *a priori*. La qualité de l'ensemble des documents a été évaluée et les résultats des documents sélectionnés ont fait l'objet d'une synthèse analytique. Par ailleurs, les parties prenantes consultées représentaient bien les professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge des personnes qui doivent subir une chirurgie orthopédique. Enfin, l'analyse des données issues des différentes sources consultées, en compensant les biais inhérents à chacune d'elles, a permis l'élaboration de recommandations dont la fiabilité est ainsi accrue. Plusieurs limites décrites ci-après doivent cependant être relevées.

Bien qu'il ait été possible de sélectionner un total de 9 documents de qualité satisfaisante qui comportaient des recommandations visant la pratique clinique concernant l'antibioprophylaxie pour la prévention des ISO, soulignons que seulement 2 documents parmi ceux-ci [ICSP, 2014; Bratzler *et al.*, 2013] fournissaient des recommandations sur les posologies et le mode d'administration des antibiotiques, et que dans ces 2 documents, les recommandations de celui publié en second (ICSP) reposaient largement sur les recommandations de celui publié en premier, soit le GPC américain de Bratzler et ses collaborateurs [Bratzler *et al.*, 2013].

La faiblesse du niveau de preuve sur lequel reposent plusieurs recommandations est à souligner. C'est le cas des recommandations relatives aux répétitions de dose et au temps opportun d'administration de l'antibioprophylaxie qui sont fondées sur des données uniquement pharmacocinétiques ou observationnelles et non sur des ECRA ayant évalué les taux d'ISO. De plus, précisons que les données relatives aux enfants sont limitées et que les recommandations visant cette population sont généralement extrapolées à partir des données disponibles relatives aux adultes [Bratzler *et al.*, 2013]. Par ailleurs, bien que la recommandation relative à la durée de l'antibioprophylaxie provienne de méta-analyses de plusieurs dizaines d'ECRA, notons que ces résultats ne sont pas spécifiques à la chirurgie orthopédique. Les analyses réalisées par les CDC en

chirurgie orthopédique n'ont inclus que quelques études qui présentaient des limites importantes. Les résultats de ces analyses, non statistiquement significatifs, sont peu précis. Des études cliniques complémentaires de bonne qualité méthodologique en chirurgie orthopédique et rachidienne seraient nécessaires afin d'ôter tout doute concernant l'éventualité d'une infériorité concernant un schéma d'antibioprophylaxie à dose unique préopératoire par rapport à un schéma qui se poursuit après l'opération.

Ce rapport n'avait pas pour objet d'étudier la question du dépistage du portage nasal de *S. aureus*. Or, dépistage et décolonisation nasale sont deux sujets liés et la variabilité des pratiques observée à cet égard dans plusieurs établissements de santé québécois témoigne de l'intérêt qu'il y aurait à se pencher sur la question de l'opportunité d'effectuer un dépistage et une décolonisation du SARM comparativement à un dépistage et une décolonisation du SASM ou de *S. aureus* (sensible et résistant).

Enfin, ce rapport a exclu une partie du sujet de l'antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique, celle qui s'intéresse aux interventions propres-contaminées, telles que les fractures ouvertes. En effet, selon le savoir expérientiel des membres du comité consultatif, l'antibioprophylaxie utilisée lors de ce type de chirurgie doit être adaptée en fonction de plusieurs facteurs, tels que les microorganismes potentiellement impliqués, le degré de contamination et l'étendue de la plaie. De ce fait, il a été estimé difficile de formuler des recommandations générales qui s'appliquent à ce type de chirurgie.

3.3 Impact clinique

Les recommandations cliniques du GUO 2018 qui portent, entre autres, sur le choix de l'antibiothérapie et les modalités d'administration devraient contribuer à diminuer les risques d'ISO et d'antibiorésistance liés à un usage non optimal de l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques chez l'adulte ou chez l'enfant. Il serait intéressant que les établissements puissent documenter les taux d'ISO obtenus à la suite de la mise en œuvre des nouvelles recommandations et les comparer avec leurs taux rapportés auparavant.

4 RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Pour procéder à la mise à jour du GUO 2005 sur l'antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques, chaque recommandation d'origine a été évaluée afin de décider de son maintien, de sa mise à jour ou de son retrait. De plus, l'ajout de nouvelles données a été évalué en fonction du contenu des GPC sélectionnés et des résultats des revues systématiques, le cas échéant. Pour toutes modifications, tous retraits et toutes nouvelles données ajoutées, l'analyse de la littérature et la consultation des parties prenantes ont été effectuées. Cette démarche a été conduite avec la préoccupation d'assurer une cohérence entre les différentes mises à jour de GUO réalisées par l'INESSS en matière d'antibiothérapie.

Les recommandations cliniques du GUO 2018 sont présentées ci-dessous en regard de celles du GUO 2005. L'argumentaire qui a conduit à ces recommandations est présenté dans la section portant sur les résultats ainsi que dans le tableau récapitulatif qui figure dans les annexes complémentaires du rapport et expose par ailleurs les taux de consensus obtenu pour chacune des recommandations (voir le tableau F-1).

4.1. Généralités

GUO 2005	GUO 2018
La majorité des études au sujet de l'antibioprophylaxie orthopédique ont été effectuées dans un contexte de prothèses de hanche ou d'implants de fixation pour les fractures de hanche. L'antibioprophylaxie dans les autres types de chirurgies orthopédiques où l'on a recours aux implants de fixation (prothèse, plaque, clou...) fait actuellement partie des normes de pratique mais repose sur des notions empiriques.	L'antibioprophylaxie prescrite et administrée de façon adéquate quant à l'indication, au choix de l'antibiotique, à la dose, au moment de l'administration et à la durée, est une des mesures les plus efficaces pour prévenir les infections du site opératoire (ISO).
Ø	Les recommandations cliniques de ce guide s'appliquent aux chirurgies orthopédiques propres chez l'enfant ou l'adulte.

4.2. Principes de traitement

GUO 2005	GUO 2018
L'antibioprophylaxie doit être adaptée en fonction des profils de résistance propres à chaque milieu hospitalier.	Ø

4.3. Indications de l'antibioprophylaxie

GUO 2005	GUO 2018
Antibioprophylaxie recommandée	
Chirurgie orthopédique avec implant de fixation interne (prothèse, clou, plaque, vis, tige) <i>Recommandée pour tous ces types de chirurgies orthopédiques en raison de la morbidité importante associée à une infection au site chirurgical.</i>	- Chirurgie orthopédique impliquant l'implantation d'une prothèse articulaire ou d'une fixation interne (ex. : clou, plaque, vis) - Chirurgie du rachis, avec ou sans instrumentation
Antibioprophylaxie non recommandée	
Chirurgie orthopédique sans implant de fixation (ex : arthroscopie, acromioplastie, réparation de tissus mous avec sutures résorbables) <i>La documentation scientifique actuelle ne fournit pas de preuves suffisantes pour justifier une antibioprophylaxie.</i>	- Chirurgie orthopédique sans implantation de prothèse articulaire ou de fixation interne (ex. : chirurgie osseuse sans implant (sauf la chirurgie du rachis), chirurgies des tissus mous utilisant des sutures résorbables) - Chirurgie orthopédique avec implants temporaires tels que les broches

4.4. Choix de l'antibiotique

GUO 2005	GUO 2018
Antibioprophylaxie de 1 ^{re} intention : Céfazoline	Cas général : Céfazoline
Antibioprophylaxie de 2 ^e intention indiquée : - lors d'allergie documentée aux β -lactames : patients ayant présenté des signes d'anaphylaxie, de l'urticaire ou un rash survenu dans les 72 heures suivant l'administration d'un antibiotique de la famille des β -lactames, ou ayant présenté une réaction médicamenteuse sérieuse comme une fièvre médicamenteuse ou une épidermolyse bulleuse toxique; - pour les patients porteurs de SARM ou de Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthicilline	Cas particuliers : - Personnes connues comme étant porteuses de SARM : vancomycine + céfazoline ¹ - Allergie à un antibiotique de la classe des pénicillines ² : • Antécédent de réaction allergique non sévère ou sévère : céfazoline³ • Antécédent de réaction allergique très sévère : vancomycine 1. La vancomycine vise à prévenir les infections du site opératoire liées à SARM chez les patients porteurs. L'ajout de la céfazoline permettrait d'offrir une meilleure protection vis-à-vis du SARM par

La vancomycine est citée comme un choix de confiance en 2 ^e intention par la plupart des auteurs en raison de sa couverture adéquate contre les pathogènes généralement visés et de son pouvoir bactéricide. Le recours à la vancomycine devrait être favorisé à moins que la clindamycine ne présente un spectre d'action plus approprié face aux pathogènes en cause.	rapport à la vancomycine utilisée seule (données de faible niveau de preuve). 2. Voir les informations complémentaires et l'algorithme décisionnel disponibles dans les pages suivantes. 3. Administration sécuritaire ou avec prudence de la céfazoline, selon les conditions décrites dans l'algorithme.
--	---

4.5. Modalités d'administration et posologies

GUO 2005	GUO 2018
Posologie	
Céfazoline : - Adulte : 1 g, si patient > 80 kg : 2 g - Enfant : 25 mg / kg, écart : 20-30 mg/kg, dose maximale 1 g	Céfazoline : - Adulte : 2 g si poids < 120 kg, 3 g si poids ≥ 120 g - Enfant : 50 mg/kg (maximum 2 g)
Vancomycine : - Adulte : 1 g - Enfant : 10 mg/kg, dose maximale 1 g	Vancomycine : - Adulte : 15 mg/kg (maximum 2 g) - Enfant : 15 mg/kg (maximum 1,5 g)
Doses pédiatriques : en mg / kg jusqu'à un maximum équivalant à la dose adulte.	Ø
Mode d'administration	
Céfazoline : IV directe en 3-5 minutes ou perfusion IV en 15-30 minutes	Céfazoline : Bolus IV en 3 à 5 minutes ou perfusion IV en 15 à 30 minutes
Vancomycine : Perfusion IV en 60 minutes	Vancomycine : Perfusion IV pendant : - 60 minutes au moins si dose ≤ 1 g - 90 minutes au moins si dose > 1 g et ≤ 1,5 g - 120 minutes si dose > 1,5 g et ≤ 2 g
Moment opportun	
Céfazoline : à l'induction de l'anesthésie	Céfazoline : Commencer et terminer l'administration au cours des 60 minutes qui précèdent la première incision chirurgicale.
Vancomycine : Débuter la perfusion 60-90 minutes avant l'incision	Vancomycine : Commencer et terminer l'administration au cours des 120 minutes qui précèdent l'incision chirurgicale.
Si présence d'un garrot en amont du lieu d'intervention : Prévoir que la dose préopératoire soit distribuée AVANT	Aucune recommandation n'a pu être formulée concernant le temps opportun d'administration de l'antibioprophylaxie par

GUO 2005	GUO 2018
l'application du garrot; un minimum de 10 minutes est requis avant que le garrot ne soit gonflé.	rapport au moment d'installation du garrot, faute de preuves scientifiques suffisantes.
Ø	Documenter l'heure de début d'administration de la dose préopératoire.
Répétition de dose	
Céfazoline : - Adulte : Répéter la dose peropératoire si durée > 3 heures et également si les pertes sanguines sont de plus de 1 500 ml - Enfant : Ø - Adulte et enfant : Possibilité de répéter 1 g IV aux 8 heures x 2 doses supplémentaires La demi-vie de la céfazoline peut justifier d'administrer une dose préopératoire puis deux doses postopératoires.	Céfazoline : Dose additionnelle si durée opération > intervalle indiqué ci-dessous (par rapport au début de l'administration de la dose préopératoire) : 3-4 heures si clairance de la créatinine (ClCr) > 50 ml/min 8 heures si ClCr 20 à 50 ml/min Sans objet si ClCr < 20 ml/min
Vancomycine : La demi-vie de la vancomycine est suffisamment longue pour ne pas nécessiter une répétition de la dose.	Vancomycine : sans objet
Pertes sanguines : <i>voir ci-dessus la répétition de dose pour la céfazoline chez l'adulte</i>	Pertes sanguines : 1 dose additionnelle peut être administrée en cas de pertes sanguines importantes au cours de l'opération (supérieures à 1,5 litre chez l'adulte et à 25 ml/kg chez l'enfant)
Durée de l'antibioprophylaxie	
- Une seule dose d'antibiotique préopératoire est suffisante pour la plupart des chirurgies orthopédiques. - En pratique, il peut être justifié d'administrer une antibioprophylaxie qui couvre 24 heures puisque la morbidité des infections consécutives à une contamination lors de chirurgies orthopédiques peut être très significative. - L'antibioprophylaxie au-delà de 24 heures n'est pas justifiée, même en présence de drain ou de sonde urinaire.	Aucune dose additionnelle n'est recommandée après la fermeture de l'incision chirurgicale, quel que soit le type de chirurgie (même en présence d'un drain).

4.6. Décolonisation nasale de *S. aureus* par la mupirocine

GUO 2005	GUO 2018
Ø	La décolonisation du portage nasal de <i>S. aureus</i> par un onguent de mupirocine à 2 % peut être envisagée chez les adultes porteurs confirmés, comme mesure additionnelle visant à réduire les taux d'infection du site opératoire à <i>S. aureus</i> .
Ø	Application nasale BID pendant 5 jours, y compris au moins 1 application préopératoire* * Schéma le plus fréquemment étudié. Toutefois, les données scientifiques disponibles ne permettent pas de préciser la fréquence et la durée les plus appropriées de même que le moment propice pour commencer l'administration par rapport à la date de l'intervention.

4.7. Antécédent de réaction allergique à un antibiotique de la classe des pénicillines

GUO 2005	GUO 2018
Allergie documentée aux β-lactames : patients ayant présenté des signes d'anaphylaxie, de l'urticaire ou un rash survenu dans les 72 heures suivant l'administration d'un antibiotique de la famille des β-lactames, ou ayant présenté une réaction médicamenteuse sérieuse comme une fièvre médicamenteuse ou une épidermolyse bulleuse toxique	ALLERGIES CONFIRMÉES AUX PÉNICILLINES : Sur 100 personnes rapportant un antécédent d'allergie à une pénicilline, un diagnostic d'allergie sera confirmé chez : - adultes : moins de 10 personnes; - enfants : moins de 6 personnes <i>(réactions majoritairement observées chez l'enfant: éruptions cutanées retardées non-sévères)</i> ALLERGIES CROISÉES AVEC LA CÉFAZOLINE : Sur 100 personnes ayant une allergie confirmée aux pénicillines, une réaction croisée avec la céfazoline pourrait être observée chez : 1 à 2 personnes (risque absolu = 1,49 % [IC à 95 % : 0,21 à 9,84 %]) Bien évaluer le statut allergique de la personne lors de la consultation préopératoire avant de considérer un autre antibiotique que la céfazoline. Consulter l'algorithme et l'outil d'aide à la décision en cas d'allergie aux pénicillines.

5 CONCLUSION

Les données scientifiques et de bonne pratique publiées de 2005 à 2018, bonifiées à l'aide des données expérientielles et du savoir expérientiel des parties prenantes consultées, ont permis de modifier la majeure partie de l'information et des recommandations contenues dans le GUO 2005 du Conseil du médicament. Ces modifications concernent principalement les posologies des antibiotiques utilisés pour la prophylaxie des ISO en chirurgie orthopédique propre de l'enfant et de l'adulte, le moment opportun d'administration de ces antibiotiques, les conditions relatives à la répétition de dose pendant l'intervention ainsi que la prolongation de l'antibioprophylaxie après l'intervention. Une mention relative à l'usage de la mupirocine par voie nasale pour la décolonisation du portage de *S. aureus* a également été ajoutée de même que la conduite à tenir pour évaluer, lors de la consultation préopératoire, les antécédents de réactions allergiques aux bêta-lactamines. Le GUO 2018 élaboré au terme de ces travaux vise à offrir aux professionnels impliqués dans la prescription, la dispensation ou l'administration de l'antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique propre, un outil clinique simple et applicable à la majorité des cas rencontrés. La finalité de cet outil et des recommandations qu'il contient est de contribuer à réduire les ISO chez les personnes qui subissent ce type de chirurgie ainsi que les effets indésirables et l'éventuelle émergence de résistance associée à un usage non optimal de l'antibioprophylaxie.

RÉFÉRENCES

- Akinyoola AL, Adegbehingbe OO, Odunsi A. Timing of antibiotic prophylaxis in tourniquet surgery. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(4):374-6.
- Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011;253(6):1082-93.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Mupirocine – Monographie de l'APhC (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS)). Ottawa, ON : APhC; 2014. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017;152(8):784-91.
- Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018;66(3):329-36.
- Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, Bogaers D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2010;362(1):9-17.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(3):195-283.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med* 2010;51(5):421-4.
- Bull AL, Worth LJ, Richards MJ. Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive staphylococcus aureus surgical site infections: Report from Australian Surveillance Data (VICNISS). *Ann Surg* 2012;256(6):1089-92.
- Chiang HY, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: A meta-analysis. *Spine J* 2014;14(3):397-407.
- Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992;326(5):281-6.
- Conseil du médicament. Antibioprophylaxie lors des chirurgies orthopédiques. Québec, Qc : Conseil du médicament; 2005. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriell/chirurgies_orthopediques.pdf.
- Cotogni P, Barbero C, Passera R, Fossati L, Olivero G, Rinaldi M. Violation of prophylactic vancomycin administration timing is a potential risk factor for rate of surgical site infections in cardiac surgery patients: A prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):73.

- Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control* 2009;37(10):783-805.
- Effective Public Health Practice Project (EPHPP). Quality assessment tool for quantitative studies. Hamilton, ON : McMaster University; 2010. Disponible à : https://merst.ca/wp-content/uploads/2018/02/quality-assessment-tool_2010.pdf.
- Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: Effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003;74(6):644-51.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm, Suède : ECDC; 2013. Disponible à : <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>.
- Evaniew N, Khan M, Drew B, Peterson D, Bhandari M, Ghert M. Intrawound vancomycin to prevent infections after spine surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2015;24(3):533-42.
- Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(2):326-32.
- Floccari LV et Milbrandt TA. Surgical site infections after pediatric spine surgery. *Orthop Clin North Am* 2016;47(2):387-94.
- Garcia AM, Villa MV, Escudero ME, Gomez P, Velez MM, Munera MI, Franco G. Uso nasal de la mupirocina para *Staphylococcus aureus*: efecto en portadores y en infecciones nosocomiales. *Biomedica* 2003;23(2):173-9.
- Garey KW, Dao T, Chen H, Amrutkar P, Kumar N, Reiter M, Gentry LO. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):645-50.
- Glottzbecker MP, Riedel MD, Vitale MG, Matsumoto H, Roye DP, Erickson M, et al. What's the evidence? Systematic literature review of risk factors and preventive strategies for surgical site infection following pediatric spine surgery. *J Pediatr Orthop* 2013;33(5):479-87.
- Hacek DM, Robb WJ, Paule SM, Kudrna JC, Stamos VP, Peterson LR. *Staphylococcus aureus* nasal decolonization in joint replacement surgery reduces infection. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(6):1349-55.
- Hellbusch LC, Helzer-Julien M, Doran SE, Leibrock LG, Long DJ, Puccioni MJ, et al. Single-dose vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in instrumented lumbar fusion—A prospective study. *Surg Neurol* 2008;70(6):622-7.
- Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP). Prévention des infections du site opératoire – Trousse de départ. Edmonton, AB : ICSP; 2014. Disponible à :

<http://www.patientsafetyinstitute.ca/fr/toolsresources/Pages/SSI-resources-Getting-Started-Kit.aspx>.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Bactériémies nosocomiales panhospitalières – Résultats de surveillance 2016-2017. Québec, Qc : INSPQ; 2017. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/printpdf/9295>.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). La prévention des infections du site opératoire. Québec, Qc : INSPQ; 2014a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1825_Prevention_Infections_Site_Operatoire.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Surveillance des infections du site opératoire : outils et méthodologies pour les milieux de soins. Québec, Qc : INSPQ; 2014b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1861_Infections_Site_Operatoire_Outils.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis sur la standardisation des pratiques relatives aux allergies aux bêta-lactamines. Rapport rédigé par Geneviève Robitaille, Fatiha Karam et Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Standardisation_Allergies_Beta-lactamines.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Outil d'aide à la décision en cas d'allergie à la pénicilline. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Outil_aide_decision_Allergie_penicillines.pdf.

Kallen AJ, Wilson CT, Larson RJ. Perioperative intranasal mupirocin for the prevention of surgical-site infections: Systematic review of the literature and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(12):916-22.

Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: The effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):353-8.

Khan NR, Thompson CJ, DeCuypere M, Angotti JM, Kalobwe E, Muhlbauer MS, et al. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine* 2014;21(6):974-83.

Kim DH, Spencer M, Davidson SM, Li L, Shaw JD, Gulczynski D, et al. Institutional prescreening for detection and eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients undergoing elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(9):1820-6.

Koch CG, Nowicki ER, Rajeswaran J, Gordon SM, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. When the timing is right: Antibiotic timing and infection after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(4):931-7.e4.

Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 2006;64(2):162-8.

- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Linam WM, Margolis PA, Staat MA, Britto MT, Hornung R, Cassedy A, Connelly BL. Risk factors associated with surgical site infection after pediatric posterior spinal fusion procedure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(2):109-16.
- Liu Z, Norman G, Ihezor-Ejiofor Z, Wong JK, Crosbie EJ, Wilson P. Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in *Staphylococcus aureus* carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD012462.
- Lizan-Garcia M, Garcia-Caballero J, Asensio-Vegas A. Risk factors for surgical-wound infection in general surgery: A prospective study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(5):310-5.
- Maître S, Pirrello T, Hoffmeyer P, Lew D, Pittet D, Uçkay I. Prévention des infections postopératoires en orthopédie. *Rev Med Suisse* 2012;8(338):890-3.
- Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Kuchibhatla M, Bagley CA, Lad SP, Gottfried ON. Experience with intrawound vancomycin powder for posterior cervical fusion surgery. *J Neurosurg Spine* 2015;22(1):26-33.
- Martin JR, Adogwa O, Brown CR, Bagley CA, Richardson WJ, Lad SP, et al. Experience with intrawound vancomycin powder for spinal deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(2):177-84.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). La prévention et le contrôle des infections nosocomiales. Cadre de référence à l'intention des établissements de santé et des services sociaux. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-209-02W.pdf>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Muñoz Platon E, Jiménez Antolin JA, Brea Zubigaray S, Bravo Garcia P. Efecto de la profilaxis quirúrgica antibiótica y su tiempo de administración sobre el riesgo de infección de herida quirúrgica. *Rev Clin Esp* 1995;195(10):669-73.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surgical site infections: Prevention and treatment. Londres, Angleterre : NICE; 2008. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg74/resources/surgical-site-infections-prevention-and-treatment-pdf-975628422853>.
- Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346(24):1871-7.
- Pfizer Canada. Chlorhydrate de vancomycine pour injection, USP (chlorhydrate de vancomycine). Flacons de 500 mg, 1 g, 5 g et 10 g – Monographie de produit. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039793.PDF.
- Poultides LA, Ma Y, Della Valle AG, Chiu YL, Sculco TP, Memtsoudis SG. In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty—Incidence and risk factors. *J Arthroplasty* 2013;28(3):385-9.

- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM). Antibioprophylaxie chirurgicale dans les CHU du Québec. Revue d'utilisation et analyse descriptive. Centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec; 2014. Disponible à : http://pgtm.org/documentation/FSW/RUM_AD_antibioprophylaxie%2020140528%20FINAL.pdf.
- Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ Jr, McGough RL 3rd, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: Prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty* 2011;26(8):1501-7.
- Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2743.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery. SIGN 104. Édimbourg, Écosse : SIGN; 2008. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/assets/sign104.pdf>.
- Shaffer WO, Baisden JL, Fernand R, Matz PG, North American Spine Society. An evidence-based clinical guideline for antibiotic prophylaxis in spine surgery. *Spine J* 2013;13(10):1387-92.
- Société française d'hygiène hospitalière (SF2H). Gestion préopératoire du risque infectieux – Mise à jour de la conférence de consensus. Recommandations. *Hygiènes* 2013;XXI(4):[numéro complet de la revue (112 p.)]. Disponible à : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sfh/2013_gestion_preoperatoire_SF2H.pdf.
- Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, Martinez-Pastor JC, Miana T, Codina C, et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clin Infect Dis* 2008;46(7):1009-14.
- SteriMax. Céfazoline pour injection. 500 mg, 1 g et 10 g de céfazoline (sous forme de céfazoline sodique) par fiole – Monographie de produit. Oakville, ON : SteriMax Inc.; 2015. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00029662.PDF.
- Subramanyam R, Schaffzin J, Cudilo EM, Rao MB, Varughese AM. Systematic review of risk factors for surgical site infection in pediatric scoliosis surgery. *Spine J* 2015;15(6):1422-31.
- Tai YJ, Borchard KL, Gunson TH, Smith HR, Vinciullo C. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in patients undergoing Mohs micrographic surgery is an important risk factor for postoperative surgical site infection: A prospective randomised study. *Australas J Dermatol* 2013;54(2):109-14.
- Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is vancomycin-only prophylaxis for patients with penicillin allergy associated with increased risk of infection after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2016;474(7):1601-6.
- Tubaki VR, Rajasekaran S, Shetty AP. Effects of using intravenous antibiotic only versus local intrawound vancomycin antibiotic powder application in addition to intravenous antibiotics on postoperative infection in spine surgery in 907 patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(25):2149-55.

- Van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):254-61.
- Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(11):1288-301.
- Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, Verity P. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2003;54(3):196-201.
- World Health Organization (WHO). Global guidelines for the prevention of surgical site infection. Genève, Suisse : WHO; 2016. Disponible à : <http://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/>.
- Xie LL, Zhu J, Yang MS, Yang CY, Luo SH, Xie Y, Pu D. Effect of intra-wound vancomycin for spinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Surg* 2017;9(4):350-8.
- Xiong L, Pan Q, Jin G, Xu Y, Hirche C. Topical intrawound application of vancomycin powder in addition to intravenous administration of antibiotics: A meta-analysis on the deep infection after spinal surgeries. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100(7):785-9.

ANNEXE A

Critères diagnostiques des infections du site opératoire

Tableau A1 Définition des ISO selon les critères des CDC

TYPE D'ISO	CRITÈRES CDC
ISO incisionnelle superficielle	Une ISO incisionnelle superficielle doit répondre aux critères suivants : • présence d'infection au site d'incision ≤ 30 jours après la chirurgie (le jour 1 correspond au jour de l'intervention chirurgicale) ET • implique uniquement la peau et/ou le tissu sous-cutané ET • présence d'au moins un des éléments suivants : a) drainage purulent au site d'incision superficielle; b) culture positive à partir d'un prélèvement de liquide ou de tissu de l'incision superficielle obtenu de façon aseptique; c) incision superficielle délibérément ouverte par le chirurgien; d) le diagnostic d'infection incisionnelle superficielle est posé par un médecin.
ISO incisionnelle profonde	Une ISO incisionnelle profonde doit répondre aux critères suivants : • présence d'infection au site d'une chirurgie ≤ 30 jours ou ≤ 90 jours postopératoires selon le type de chirurgie²⁹ (le jour 1 correspond au jour de l'intervention chirurgicale) ET • l'infection touche les tissus mous profonds, y compris le fascia et la couche musculaire ET • présence d'au moins un des éléments suivants : a) drainage purulent provenant de l'incision profonde (mais non de la cavité ou de l'organe visé par la chirurgie); b) déhiscence spontanée ou ouverture délibérée de la plaie profonde par le chirurgien, avec culture positive ou non effectuée (une culture négative ne répond pas à ce critère) ET le patient présente au moins l'un des signes ou symptômes suivants : $T > 38^{\circ}\text{C}$ rectale, douleur ou sensibilité localisée; c) un abcès ou autre signe d'infection impliquant l'incision profonde est trouvé à l'examen direct, durant une chirurgie subséquente, ou lors d'un examen radiologique ou histopathologique.
ISO des cavités ou des organes	Ce type d'ISO implique les cavités et/ou les organes autres que l'incision, le fascia ou la couche musculaire, ouverts ou manipulés pendant l'exploration chirurgicale. Les ISO des cavités et/ou des organes doivent répondre aux critères suivants : • l'infection survient ≤ 30 jours ou ≤ 90 jours après la chirurgie, selon le type de chirurgie²⁹ (le jour 1 correspond au jour de l'intervention chirurgicale) ET • l'infection touche n'importe quelle partie de l'anatomie (ex. : cavités, organes) autre que l'incision, le fascia et la couche musculaire, qui a été ouverte et/ou manipulée pendant la chirurgie ET

²⁹ Dans les cas suivants de chirurgie orthopédique, l'infection doit survenir dans les 90 jours postopératoires : arthroplastie totale, fusion spinale et refusion, réduction ouverte avec fixation interne.

TYPE D'ISO	CRITÈRES CDC
	• présence ≥ un des éléments suivants : a) drainage purulent provenant d'un drain placé en pratiquant une incision séparée dans une cavité ou un organe; b) culture positive du liquide ou du tissu provenant d'une cavité ou d'un organe et obtenu de façon aseptique; c) un abcès ou une autre manifestation d'infection d'une cavité ou d'un organe à l'examen direct, lors d'une chirurgie subséquente ou par examen radiologique ou histopathologique - ET • répond à au moins un critère de site d'infection d'organe ou espace indiqué dans la liste du tableau A2.

Source : adapté de INSPQ, 2014b.

Tableau A2 Sites spécifiques d'une ISO touchant l'organe-espace

Abcès cérébral	Abcès du sein
Abcès périurinal	Abcès spinal sans méningite
Arthrite	Bursite
Endocardite	Endométrite
Hépatite	Infection artérielle ou veineuse
Infection de la cavité orale	Infection de l'espace discal
Infection de l'œil autre que conjonctivite	Infection de l'oreille
Infection des voies respiratoires (autre)	Infection des voies respiratoires supérieures
Infection des voies urinaires (autre)	Infection du dôme vaginal
Infection du tractus reproducteur (autre)	Infection du tractus gastro-intestinal
Infection d'une prothèse articulaire	Infection intra-abdominale non spécifique
Mastite	Mastite
Médiastinite	Méningite
Myocardite	Ostéomyélite
Péricardite	Sinusite
Ventriculite	

Source : INSPQ, 2014b.

ANNEXE B

Liste et caractéristiques des guides de pratique clinique, des rapports de conférence de consensus et d'autres documents retenus comportant des recommandations sur la pratique clinique

Type de document	Guide de pratique clinique
Organismes	American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Surgical Infection Society (SIS), Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) [Bratzler <i>et al.</i> , 2013]
Pays	États-Unis
Titre	<i>Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery</i>
Année	2013
Champs d'application des recommandations	- Adultes et enfants - Interventions orthopédiques propres, chirurgies du rachis, réparation de fracture de hanche, implantation de matériel de fixation interne, arthroplastie totale - Fractures ouvertes de grade I ou II : les recommandations d'antibioprophylaxie sont identiques à celles visant les interventions propres.
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques lors de chirurgies orthopédiques	Fractures ouvertes de grade III (lésions étendues des tissus mous et écrasement)
Période de recherche documentaire pour la RS	Jusqu'à juin 2010
Qualité évaluée selon AGREE II	Modérée (score 41/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Berrios-Torres <i>et al.</i> , 2017]
Pays	États-Unis
Titre	<i>Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017</i>
Année	2017
Champs d'application des recommandations	Non précisé
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Non précisé
Période de recherche documentaire pour la RS	1998 à avril 2014
Qualité évaluée selon AGREE II	Modérée (score 50/100)

Type de document	Rapport technique contenant des résultats de revue systématique et des recommandations pour la pratique clinique considérées comme prioritaires
Organisme	European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC, 2013]
Pays	Europe
Titre	<i>Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis</i>
Année	Juin 2013
Méthodologie	Recommandations fondées sur une revue systématique de la littérature (recherches jusqu'à fin 2011) et critères de suivi de la mise en œuvre des recommandations
Champs d'application des recommandations	Non précisé
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Non précisé
Qualité évaluée selon AGREE II	Modérée (score 51/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	Institut canadien pour la sécurité des patients [ICSP, 2014]
Pays	Canada
Titre	<i>Prévention des infections du site opératoire – Trousse de départ</i>
Année	Décembre 2014
Méthodologie	Recommandations fondées sur les lignes directrices de plusieurs organisations de la santé, dont l'ASHP, l'IDSA, le SIS, l'ECDC, le NICE, la SHEA, les CDC, l'OMS et l'ERAS, et des documents connexes. Les « recommandations reflètent également le consensus des experts du Canada qui composent la faculté ISO de l'Institut canadien pour la sécurité des patients ». Une revue systématique de la littérature a été effectuée à partir d'articles publiés de 2005 à 2013.
Champs d'application des recommandations	Adultes Chirurgies courantes
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Chirurgies rares Patients brûlés ou greffés
Qualité évaluée selon AGREE II	Modérée (score 40/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	National Institute for Health and Care Excellence [NICE, 2008]
Pays	Royaume-Uni
Titre	<i>Surgical site infections: Prevention and treatment</i>
Année	2008 (mis à jour en février 2017)
Champs d'application des recommandations	Adultes et enfants
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Prophylaxie en cas de bactéries résistant aux antibiotiques
Période de recherche documentaire pour la RS	Jusqu'à avril 2008
Qualité évaluée selon AGREE II	Bonne (score 73/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	North American Spine Society [Shaffer <i>et al.</i> , 2013]
Pays	États-Unis
Titre	<i>An evidence-based clinical guideline for antibiotic prophylaxis in spine surgery</i>
Année	2013
Champs d'application des recommandations	Chirurgies rachidiennes ouvertes Adultes
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Interventions percutanées
Période de recherche documentaire pour la RS	1990 à juin 2011
Qualité évaluée selon AGREE II	Modérée (score 48/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	Organisation mondiale de la Santé [WHO, 2016]
Pays	International
Titre	<i>Global guidelines for the prevention of surgical site infection</i>
Année	2016
Champs d'application des recommandations	Adultes et enfants
Champs exclus concernant	Non précisé

l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	
Période de recherche documentaire pour la RS	Variable selon les questions de recherche (ex. : sur la décolonisation nasale, la recherche s'est étendue jusqu'à janvier 2016, mais concernant le moment opportun d'administration de l'antibioprophylaxie, elle s'est étendue de janvier 1990 à août 2014)
Qualité évaluée selon AGREE II	Bonne (score 79/100)

Type de document	Guide de pratique clinique
Organisme	Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN, 2008]
Pays	Écosse
Titre	<i>Antibiotic prophylaxis in surgery</i>
Année	2008 (mis à jour en avril 2014)
Champs d'application des recommandations	- Adultes et enfants - Interventions planifiées propres, propres et contaminées ou contaminées - Interventions d'urgence propres (ex. : fixation interne pour fracture fermée) ou propres et contaminées
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	- Interventions d'urgence en cas de plaies contaminées ou sales - Administration topique d'antibiotique
Période de recherche documentaire pour la RS	Jusqu'en juillet 2012 concernant l'antibioprophylaxie
Qualité évaluée selon AGREE II	Bonne (score 79/100)

Type de document	Rapport de conférence de consensus
Organisme	Société Française d'Hygiène Hospitalière [SF2H, 2013]
Pays	France
Titre	Mise à jour du rapport de la conférence de consensus intitulée <i>Gestion préopératoire du risque infectieux</i>
Année	Octobre 2013
Champs d'application des recommandations	Non précisé
Champs exclus concernant l'usage d'antibiotiques pour chirurgies orthopédiques	Non applicable
Qualité évaluée selon AGREE II	Moyenne (score 35/100)

ANNEXE C

Caractéristiques de la revue systématique et de l'essai clinique à répartition aléatoire retenus pour répondre à la question de recherche 11

Tableau C1 Caractéristiques de la revue systématique de la littérature réalisée par Cochrane [Liu *et al.*, 2017] sur la décolonisation nasale pour la prévention des ISO chez les personnes porteuses de *S. aureus* devant subir une chirurgie

Auteurs, année	Liu <i>et al.</i> , 2017
Titre	<i>Nasal decontamination for the prevention of surgical site infection in Staphylococcus aureus carriers</i>
Type de publication	Revue systématique (méta-analyse prévue)
Objectif	Évaluer les effets de la décolonisation nasale sur la prévention des ISO chez les personnes porteuses de <i>S. aureus</i> devant subir une chirurgie
Types d'études incluses	ECRA, publiés ou non publiés, quelle que soit la langue
Dates de recherche	Jusqu'au 26 septembre 2016
Population	Personnes de tous âges devant subir une chirurgie et porteuses de <i>S. aureus</i> nasal (détection par culture, PCR ou toute autre méthode appropriée)
Interventions	Tout type de décolonisation nasale (la décolonisation nasale devait constituer la seule différence systématique entre les groupes à l'étude)
Comparateurs	Placébo ou absence d'intervention, comparaison de différentes interventions de décolonisation nasale, ou de différents protocoles d'administration pour une même intervention
Paramètres de résultats principaux	ISO (quel que soit l'organisme impliqué) et effets indésirables
Paramètres de résultats secondaires	ISO lié à <i>S. aureus</i> , autres types d'infections nosocomiales causées par des souches sensibles ou résistant à <i>S. aureus</i> , mortalité à 30 jours, consommation de ressources, coût, qualité de vie reliée à la santé
Qualité évaluée selon R-AMSTAR	Bonne (score 96/100)

Tableau C2 Caractéristiques de l'ECRA [Konvalinka et al., 2006] inclus dans la revue Cochrane [Liu et al., 2017] sur l'impact de la décolonisation nasale par la mupirocine sur les infections de plaie chez les personnes porteuses de *S. aureus* et qui doivent subir une chirurgie cardiaque

Auteurs, année	Konvalinka et al., 2006
Titre	<i>Impact of treating Staphylococcus aureus nasal carriers on wound infections in cardiac surgery</i>
Méthodologie	• ECRA, à double insu, mupirocine comparée à un placebo, groupes parallèles • 1 hôpital (Toronto, Canada) • Suivi : 8 semaines après l'opération
Caractéristiques des participants	• Inclusion : patients colonisés par <i>S. aureus</i>, dépistés 2 semaines avant l'opération • Type de chirurgie : à cœur ouvert, programmée • 263 patients répartis aléatoirement, 257 patients analysés (ITT) : 130 dans le groupe mupirocine, 127 dans le groupe placebo • Caractéristiques identiques, sauf MPOC, plus fréquente dans le groupe mupirocine (10 % comparé à 1,6 %, $p = 0,006$) • Âge : $62,5 \pm 10,8$ ans (mupirocine); $62,5 \pm 10,5$ ans (placebo)
Interventions	• Pommade de mupirocine à 2 % voie nasale, 2 fois par jour, pendant 7 jours avant l'opération • Pommade placebo (polyéthylène glycol 400)
Co-interventions	• Bain ou douche intégrale au savon de chlorhexidine à 2 %, 12 heures avant l'opération • Nettoyage préopératoire du site chirurgical avec solution de chlorhexidine à 4 % + alcool isopropyl à 4 % • Antibiotrophylaxie : céfazoline 1 g « juste avant l'opération » (ou clindamycine en cas d'allergie aux pénicillines), puis toutes les 8 heures, pendant 24 heures.
Paramètre principal de résultats	• Taux d'ISO³⁰ (115 sujets nécessaires dans chaque groupe pour puissance de 80 %, risque alpha < 0,05, test bilatéral) : groupe mupirocine 13,8 % ($n = 18$) comparé au groupe placebo 8,6 % ($n = 11$), $p = 0,319$, RC ajusté = 1,61 (IC à 95 % : 0,69 à 3,75)
Paramètres secondaires de résultats	• Taux d'ISO à <i>S. aureus</i> : groupe mupirocine 3,8 % ($n = 5$) comparé au groupe placebo 3,2 % ($n = 4$), $p = 1,00$ • Taux d'infections nosocomiales de la plaie : groupe mupirocine 1,6 % ($n = 2$) comparé au groupe placebo 2,4 % ($n = 3$), $p = 0,672$ • Taux d'infections nosocomiales à <i>S. aureus</i> (bactériémies) : groupe mupirocine 0 % ($n = 0$) comparé au groupe placebo 1,6 % ($n = 1$), $p = 0,243$ • Élimination du portage nasal de <i>S. aureus</i> (évalué 2 semaines avant l'intervention et à l'admission, juste avant l'opération) : groupe mupirocine 81,5 % comparé au groupe placebo 46,5 % ($p < 0,0001$) • Décès : groupe mupirocine $n = 4$, comparé au groupe placebo $n = 5$ (dont 1 décès directement lié à l'infection à <i>S. aureus</i>)
Effets indésirables	Aucun effet indésirable rapporté
Financement	Subventions de The Cardiovascular Surgery Research et de la St. Michael's Hospital Foundation
Risque de biais évalué par Cochrane	Faible

³⁰ L'ISO a été définie comme suit dans l'étude : « occurrence of one of the following within eight weeks of surgery: the presence of exsudate from the wound, the edges of the wound were erythematous beyond 2cm margin the wound culture yielded a pathogen with signs of inflammation, or a physician stated in the medical record that the surgical site was infected as corroborated by one or more of the listed criteria ».

ANNEXE D

Caractéristiques de la revue systématique retenue pour répondre à la question de recherche 6

Tableau D1 Caractéristiques de la revue systématique avec méta-analyse réalisée par Xie et ses collaborateurs [2017] sur l'efficacité de l'application de la vancomycine en poudre directement sur le site opératoire pour la prévention des ISO lors de chirurgies rachidiennes

Auteurs, année	Xie <i>et al.</i> , 2017
Titre	<i>Effect of intra-wound vancomycin for spinal surgery: A systematic review and meta-analysis</i>
Type de publication	Revue systématique avec méta-analyse
Objectif	Évaluer les effets de l'application de poudre de vancomycine sur le site opératoire combinée à l'administration intraveineuse d'antibiotique pour prévenir la survenue d'ISO lors de chirurgies rachidiennes
Types d'études incluses	Études rétrospectives et prospectives
Dates de recherche	Étude publiée avant le mois d'août 2016
Population	Personnes de tous âges devant subir une chirurgie du rachis
Interventions	Application locale de vancomycine en poudre avant de refermer le site opératoire en association avec une antibioprophylaxie intraveineuse standard
Comparateurs	Absence d'intervention (prophylaxie IV standard sans application de vancomycine)
Paramètres de résultats principaux	Incidence des ISO
Paramètres de résultats secondaires	Incidence des ISO liées à la dose de vancomycine utilisée (1 g et 2 g) Incidence des ISO liées au mode d'administration de la vancomycine Effets indésirables
Qualité évaluée selon R-AMSTAR	Bonne (score 70/100)

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

