

# Antibiothérapie des Infections de prothèse vasculaire

L. Legout,

Service régional universitaire des  
maladies infectieuses, CH Dron-  
Tourcoing

# Background

- Augmentation de l'utilisation de matériel étranger pour une population vieillissante

- Incidence IPV à 5 ans (Baddour LM et al., Circulation 2003 Valentine RJ., Sem Vasc Surg 2001)

– selon localisation

- Aorte abdo: <1%
- Aorto-fémorale: 1.5-2%
- Plus distale: > 6%

Table 1. Clinical and Economic Consequences of Infections Associated with Surgical Implants.\*

Implant	Implants Inserted in the U.S. Annually	Projected Infections of Implants Annually	Average Rate of Infection†	Preferred Practice of Surgical Replacement	Estimated Average Cost of Combined Medical and Surgical Treatment
	<i>no.</i>	<i>no.</i>	<i>%</i>	<i>no. of stages</i>	<i>U.S. \$</i>
<b>Cardiovascular</b>					
Mechanical heart valve	85,000	3,400	4	1	50,000
Vascular graft‡	450,000	16,000	4	1 or 2	40,000
Pacemaker-defibrillator	300,000	12,000	4	2	35,000§
Ventricular assist device	700	280	40	1	50,000
<b>Orthopedic</b>					
Joint prosthesis	600,000	12,000	2	2	30,000
Fracture-fixation device¶	2,000,000	100,000	5	1 or 2	15,000
<b>Neurosurgical — ventricular shunt</b>	40,000	2,400	6	2	50,000
<b>Plastic — mammary implant (pair)</b>	130,000	2,600	2	2	20,000
<b>Urologic — inflatable penile implant</b>	15,000	450	3	2	35,000



- Mortalité et morbidité non négligeable → 50-60%

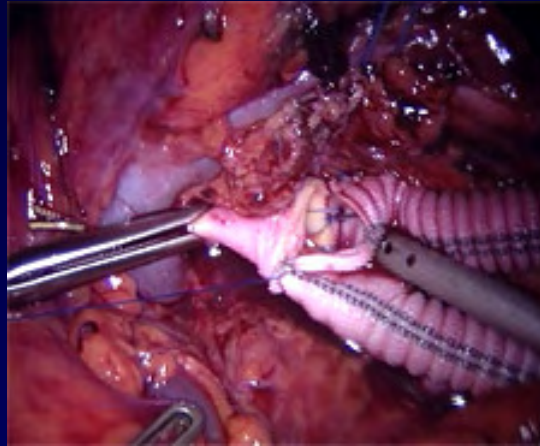
Darouiche NEJM 2004

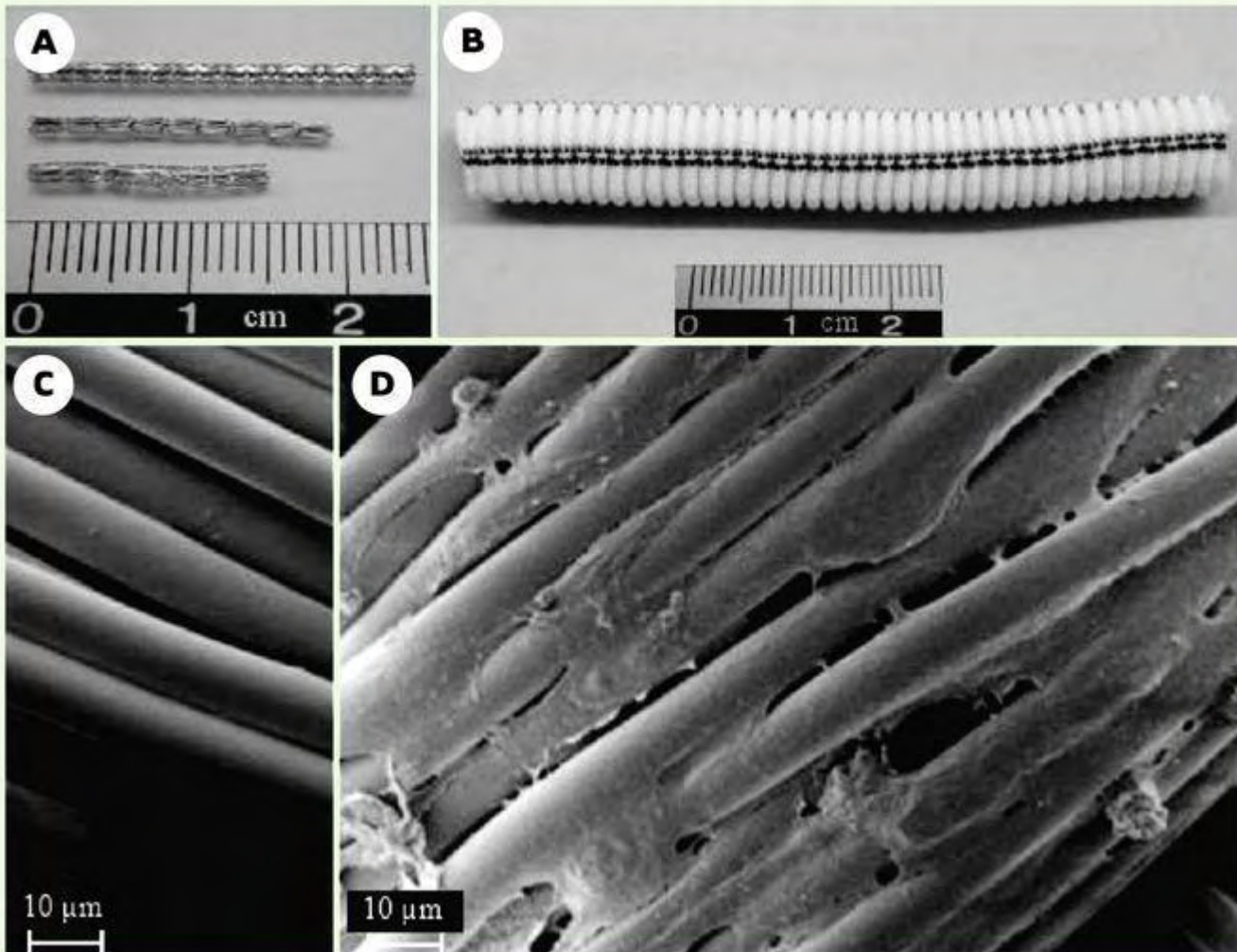
- Difficultés diagnostiques et thérapeutiques **MAIS prise en charge médico-chirurgicale par équipes entraînées** (Fitzgerald et al. JAC 2003)

## •Facteurs de risque :

- Présence d'inflammation et de lésions tissulaires ischémiques à l'interface
- Intégration « partielle » du matériel vasculaire malgré imprégnation de « colles » permettant la libération de facteurs de croissance FGF-1, VEGF mais favorisant la thrombose et l'infection

Meddahi a et al. M/S 2004





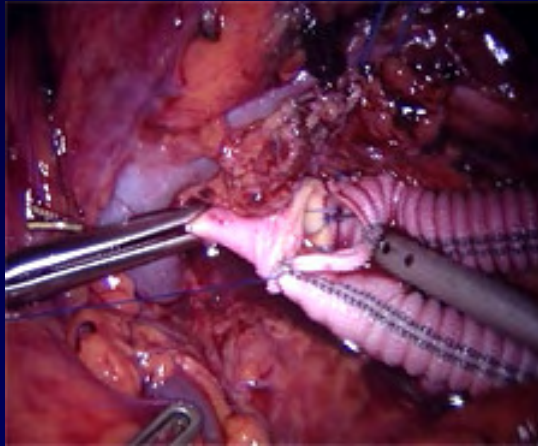
Meddahi a et al.  
M/S 2004

A= Stent métallique; B= Prothèse en DACRON; C et D= en ME : recouvrement par des polymères et croissance in vivo de cellules endothéliales

## •Facteurs de risque :

- Présence d'inflammation et de lésions tissulaires ischémiques à l'interface
- Intégration « partielle » du matériel vasculaire malgré imprégnation de « colles » permettant la libération de facteurs de croissance FGF-1, VEGF mais favorisant la thrombose et l'infection

Meddahi a et al. M/S 2004



## •Type de prothèse:

- PTFe, DACRON < allo ou autogreffe (turgut et al. )
- infractuosité ++, hydrophobie+/-, adhésion bactérienne +++/ IPOA

## •Terrain:

- Artères souvent athéromateuses
- Situations thrombosantes
- Régime circulatoire

## •Traumatisme lors de la chirurgie:

- Risque de desenthélisation lors d'utilisation de dilatateurs
- Risque lors de l'implantation de la prothèse

## •Facteurs de risque :

- Présence d'inflammation et de lésions tissulaires ischémiques à l'interface
- Intégration « partielle » du matériel vasculaire malgré imprégnation de « colles » permettant la libération de facteurs de croissance FGF-1, VEGF mais favorisant la thrombose et l'infection

Meddahi a et al. M/S 2004

## •Type de prothèse:

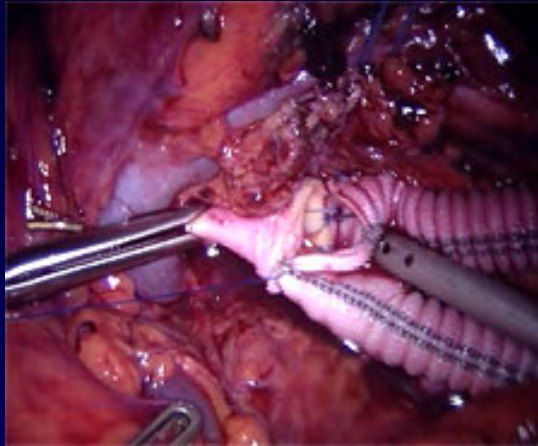
- PTFe, DACRON < allo ou autogreffe (turgut et al. )
- infractuosité ++, hydrophobie+/-, adhésion bactérienne +++/ IPOA

## •Terrain:

- Artères souvent athéromateuses
- Situations thrombosantes
- Régime circulatoire

## •Traumatisme lors de la chirurgie:

- Risque de desenthélisation lors d'utilisation de dilatateurs
- Risque lors de l'implantation de la prothèse



## •Contamination

- In situ lors de la chirurgie
- Par contiguité
- Lors d'une bactériémie

- en post-opératoire/ tardive



**Bactérie en croissance rapide (espace prothétique, hématome)**

**Bactéries avec biofilm**

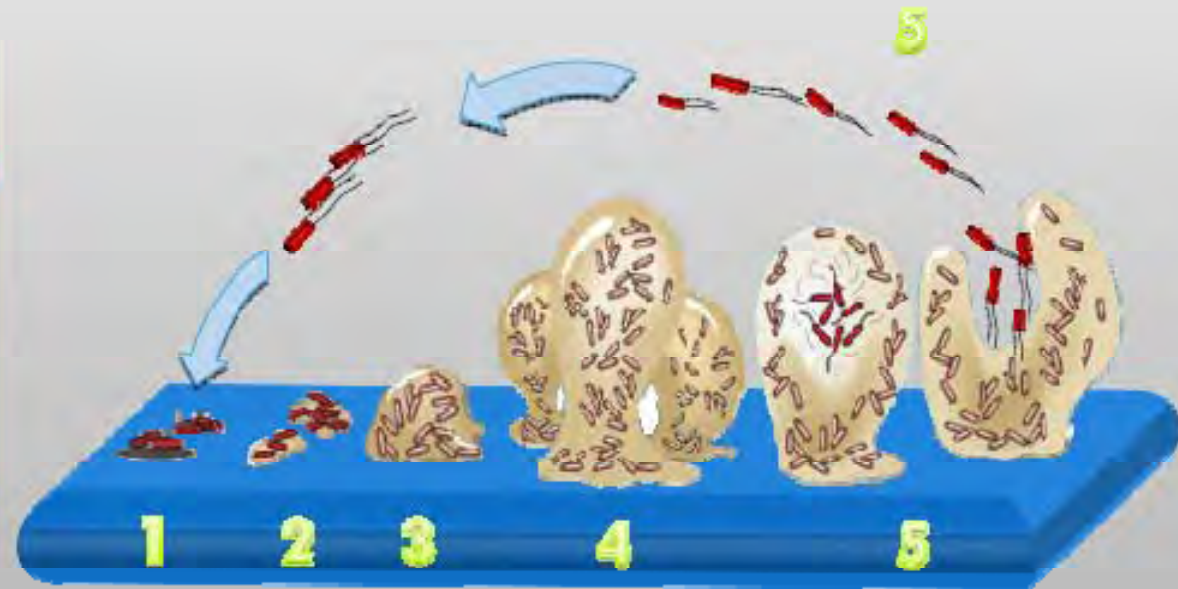


## Conséquence clinique du biofilm:

- Bactéries ayant modifiée leurs propriétés physico-chimiques
- Plus grande difficulté diagnostique
- Présence de bactéries en phase quiescente
- Moins grande sensibilité aux antibiotiques

# Formation du biofilm: 5 étapes

1. Adhésion réversible
2. Adhésion irréversible
3. Formation de microcolonies
4. Maturation
5. Relargage



# Modèles expérimentaux IPV: lapin/chien et Dacron surtout

- **Etude des biomatériaux -> ePTFE jamais totalement incorporée**
  - Dougherty et al. Rev Infect dis 1988.
  - Bellon et al. Biomaterials 1995
  - Medahi et al. Med & Sc 2004
- **Très peu d'études sur activités des ATB dans les IPV**
  - Bergamini et al. J surg res 1996
  - Edmiston CE jr et al. Am J Surg 2006
- **Rôle des modèles expérimentaux des IPOA**

### Change in Graft-Adherent Bacterial Biofilm Concentrations<sup>a</sup>

Antibiotic concentration	Control (33)	1× MIC (34)	4× MIC (36)	16× MIC (35)	64× MIC (31)
<i>Dacron-adherent Staphylococcus epidermidis</i>					
18 hr					
Minocycline	0.9 ± 0.6*	-0.5 ± 0.4	-0.5 ± 0.7	-0.4 ± 0.6	-0.8 ± 0.9
Cefazolin	1.0 ± 1.0	-0.1 ± 1.5	-0.8 ± 1.3	-1.1 ± 1.5	-1.9 ± 1.0*
Vancomycin	0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.7	-1.5 ± 1.7*	-0.6 ± 1.3	-0.7 ± 1.7
Rifampin	0.4 ± 0.4	-0.3 ± 1.5	-1.2 ± 1.2*	0.1 ± 0.3	-0.0 ± 0.5
42 hr					
Minocycline	0.6 ± 0.7	-0.8 ± 0.7	-1.1 ± 0.78	-0.6 ± 0.7	-1.6 ± 0.6*
Cefazolin	0.4 ± 0.6	-0.2 ± 0.8	-0.6 ± 1.4	-0.2 ± 1.4*	-3.2 ± 1.0*
Vancomycin	0.0 ± 0.4	-0.7 ± 1.0	-0.8 ± 0.9	-1.0 ± 0.3	-1.4 ± 0.5*
Rifampin	-0.1 ± 0.3	-0.3 ± 0.4	-2.0 ± 1.5*	0.5 ± 0.1	0.4 ± .03
Antibiotic concentration	Control (32)	1× MIC (33)	4× MIC (35)	16× MIC (34)	64× MIC (31)
<i>Teflon-adherent S. epidermidis</i>					
18 hr					
Minocycline	1.5 ± 0.6*	-0.5 ± 0.6*	-0.9 ± 0.5	-0.6 ± 0.7	-0.8 ± 0.4
Cefazolin	1.2 ± 0.8	0.1 ± 1.5	-0.7 ± 1.6	-0.8 ± 1.6	-1.6 ± 1.8
Vancomycin	-0.0 ± 0.4	0.3 ± 1.0	0.8 ± 1.8	-0.3 ± 0.6	-1.0 ± 0.5
Rifampin	0.4 ± 1.1	-0.8 ± 1.1	-1.8 ± 1.2*	-0.1 ± 0.9	0.1 ± 0.5
42 hr					
Minocycline	1.0 ± 0.4*	-0.9 ± 0.4	-1.1 ± 0.5	-1.0 ± 0.5	-1.3 ± 0.9*
Cefazolin	1.3 ± 0.5	0.3 ± 1.8	0.0 ± 1.5	-2.8 ± 1.3*	-2.3 ± 0.7*
Vancomycin	1.2 ± 0.4	0.1 ± 1.5	0.1 ± 1.6	-1.3 ± 1.9	-2.2 ± 0.7*
Rifampin	0.7 ± 0.8	-0.1 ± 0.9	-1.4 ± 1.0*	0.3 ± 0.9	0.4 ± 0.6

# Bergamini et al. J Surg Res 1996

- Aucun des ATB utilisés n'a permis l'éradication totale des bactéries pour aucune des concentrations utilisées
- Des concentrations élevées sont nécessaires pour décroître la charge bactérienne
- La charge bactérienne est dépendante du temps d'exposition aux ATB (H48 > H18)
- À 42h, la minocycline, céfazoline et vancomycine sont efficaces pour des concentrations = 64 CMI
- Rifampicine est + efficace à H+4 -> Pb Souche Rif-R
- Résultats démontrés par Widmer et al (JID 1990) dans IPOA.

# Edmiston CE et al. J Surg 2006

## • Objectifs de l'étude:

- Étude de l'activité de 6 ATB à J1,2,4 et J10
  - CMI et CMB
  - Étude en ME

## • 5 types de Staphylocoque

(4.5 log 10 CFU/ml)

- *S. epidermidis* RP-62A (Biofilm++)
- *S. epidermidis* M187sp11 (polysaccharide/adhésion ++)
- *S. epidermidis* M187sn11 (PS/A négative)
- *S. epidermidis* Sef141-98
- *S. aureus* ATCC 25923

## • 3 biomatériaux: KT en silicone, ePTFE, Dacron

## •Silicone:

- CMI similaires pour Dapto, Rif, linezolid

## • Dacron et ePTFE:

- CMI X 2-6  
[ RP-62A (biofilm ++) et M187sp11 (adhérence++) ]
- CMB X 2-8  
[ RP-62A (biofilm ++) et M187sp11 (adhérence++) ]

Table 1

MIC and MBC of sessile (adherent) staphylococcal isolates ( $\mu\text{g/mL}$ )

Drug/organism	Biomedical substrates		
	Silicone	ePTFE	VKD
<b>Daptomycin</b>			
RP-62A	0.5/1	1/8	4/16
M187sp11	0.5/2	1/4	4/32
M187sn3	0.25/0.5	0.5/2	2/8
Sef141-98	0.25/0.5	1/4	2/8
ATCC 25923	0.5/1	2/4	4/8
<b>Vancomycin</b>			
RP-62A	1/16	1/32	2/64
M187sp11	2/16	4/32	4/64
M187sn3	0.5/4	1/16	2/32
Sef141-98	0.5/1	2/8	2/16
ATCC 25923	0.5/2	2/16	2/32
<b>Ceftriaxone</b>			
RP-62A	16/64	32/>64	>64/>64
M187sp11	16/32	32/>64	>64/>64
M187sn3	8/32	16/32	32/64
Sef141-98	4/16	4/32	8/32
ATCC 25923	1/2	1/4	2/16
<b>Ritampin</b>			
RP-62A	0.06/2	0.12/2	0.5/>4
M187sp11	0.03/1	0.06/1	0.25/4
M187sn3	0.03/0.25	0.03/0.5	0.12/2
Sef141-98	0.015/0.5	0.03/0.5	0.12/2
ATCC 25923	0.06/1	0.06/0.5	0.25/4
<b>Gentamicin</b>			
RP-62A	8/16	16/>16	>16/>16
M187sp11	0.5/8	4/16	16/>16
M187sn3	0.25/2	1/8	8/>16
Sef141-98	0.12/0.5	0.5/4	4/16
ATCC 25923	0.25/1	0.5/2	2/16
<b>Linezolid</b>			
RP-62A	2/4	2/8	4/16
M187sp11	1/2	2/4	2/16
M187sn3	0.5/1	0.5/2	1/4
Sef141-98	0.5/1	2/4	2/8
ATCC 25923	1/2	4/8	2/8

# Edmiston et al. J Surg 2006: Etude PTFE en ME

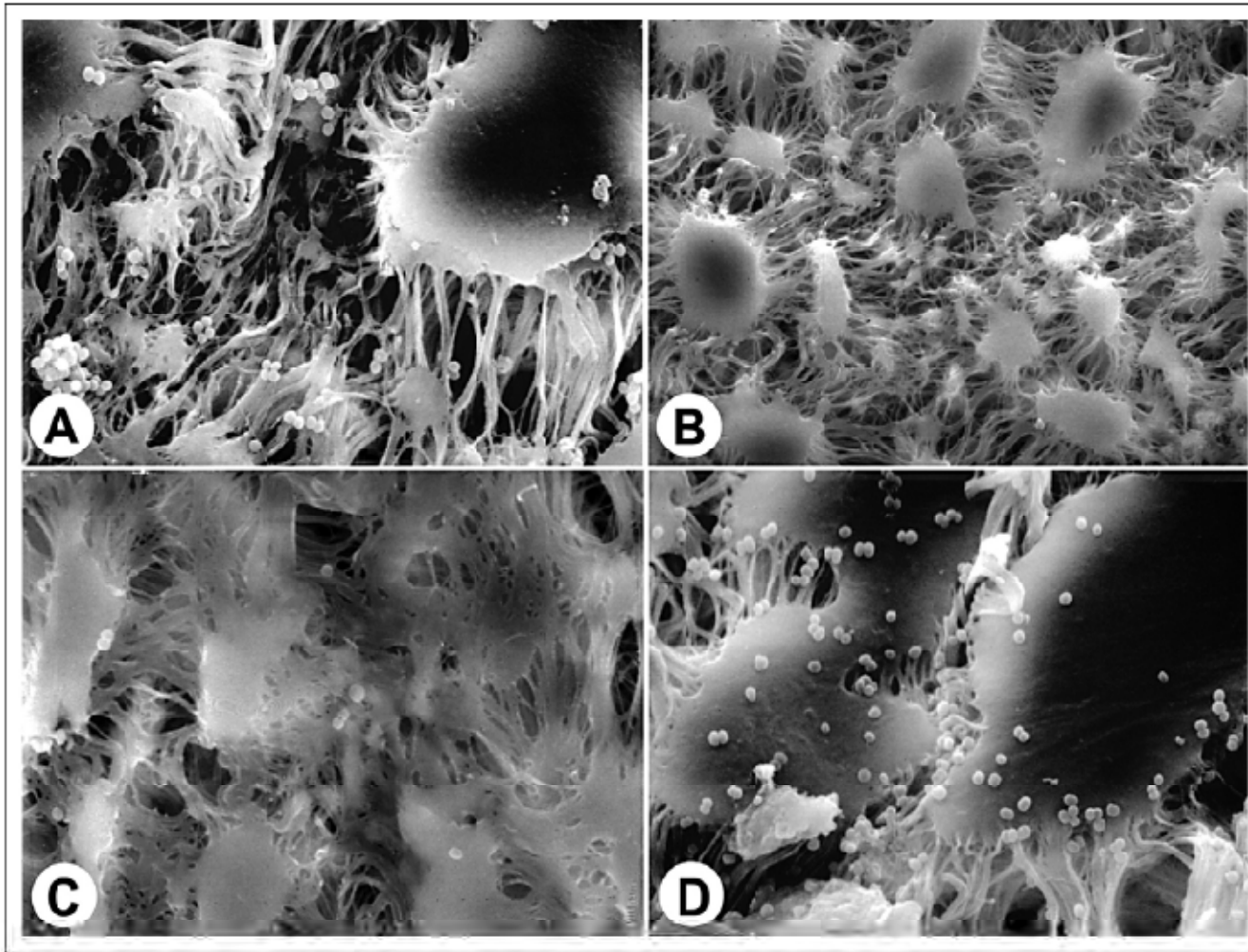


Fig. 3. (A) Adherence of biofilm-forming RP-62A to surface of ePTFE at baseline. Magnification 4875x. (B) Daptomycin-treated ePTFE at day 2 after RP-62A inoculation. One to 2 cells can be seen in low-power field. Magnification 375x. (C) Adherence of a few cells of M187sn3 in vancomycin group at day 4 after inoculation. Magnification 4680x. (D) Adherence of M187sn3 cells on surface of ePTFE in ceftriaxone-treated group at day 7 after inoculation. Magnification 4850x.

# Edmiston et al. J Surg 2006: Etude PTFE

- Eradication de la charge bactérienne dès J+2 en présence de Dapto, RIF, LZD

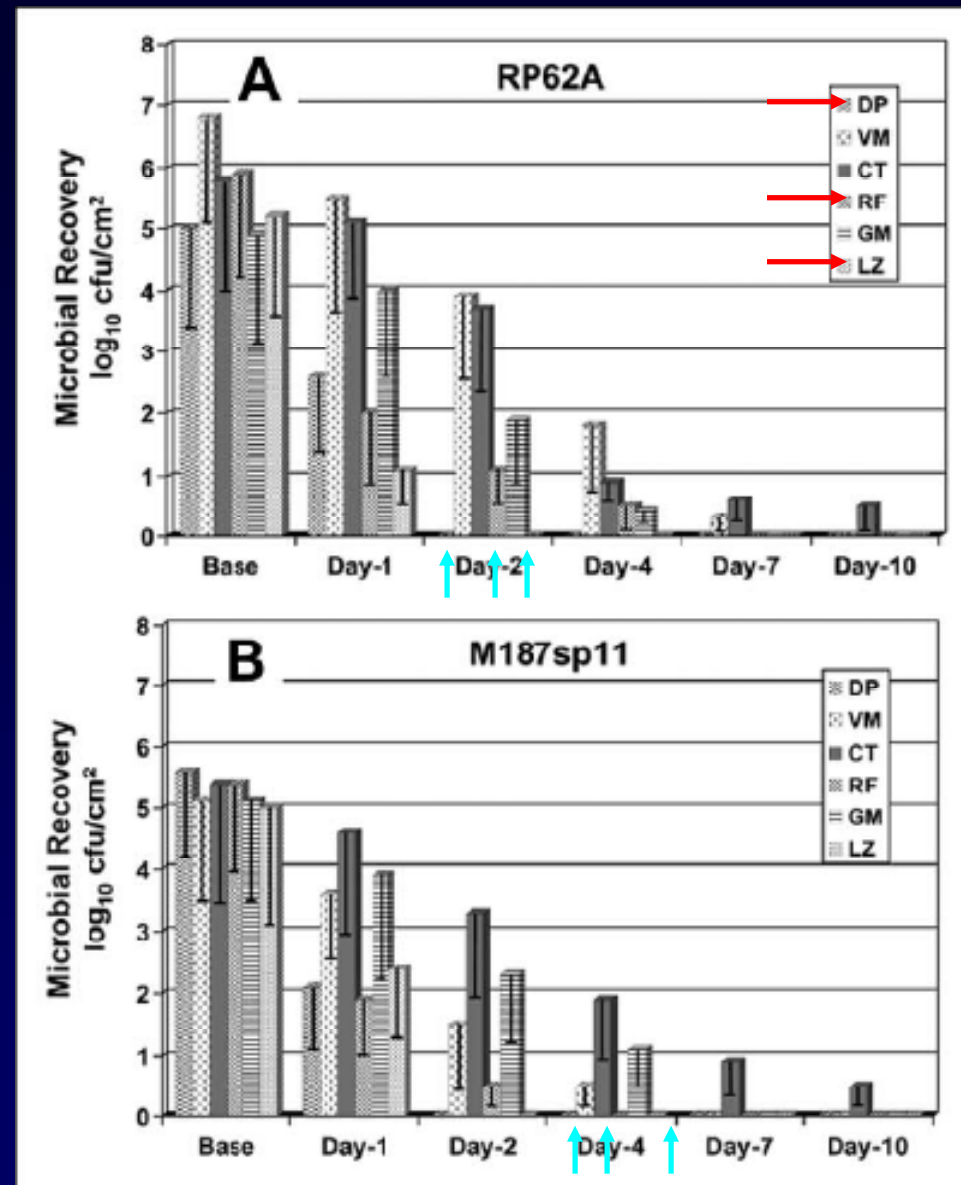


Fig. 4. Impact of selected antimicrobial agents on staphylococcal adherence to ePTFE (N = 10). (A) RP62A. (B) M187sp11. (C) M187sn3. (D) Sef141-98. (E) ATCC 25923. CT = ceftriaxone; DP = daptomycin; GM = gentamicin; LZ = linezolid; RF = rifampin; VM = vancomycin.

# Edmiston et al. J Surg 2006: Etude Dacron en ME

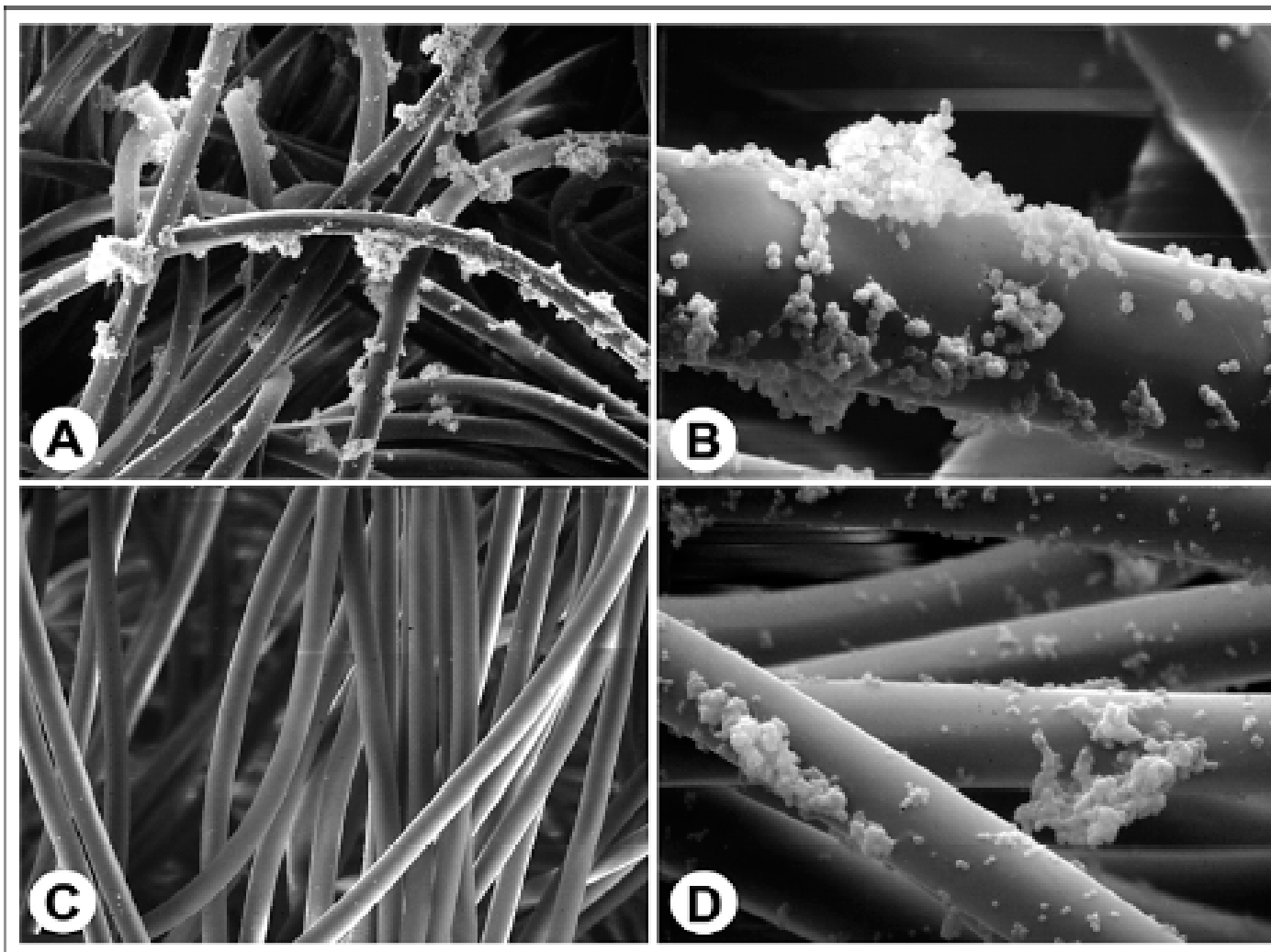


Fig. 5. (A) Adherence of RP-62A to VKD at baseline. Magnification 1150x. (B) Adherence of M187sp11 on VKD filament at 1 day after inoculation in vancomycin group. Magnification 4875x. (C) SEM of Dacron filament in daptomycin-treated group at day 4 after inoculation documenting absence of M187sp11 staphylococcal cells. Magnification 400X. (D) Adherence of RP-62A to VKD filament in ceftriaxone-treated group at day 2 after inoculation. Magnification 2340x.

# Edmiston et al. J Surg 2006:

## Etude DACRON

- Eradication bactérienne totale dès J+4 en présence de Dapto, Rif, LZD

- Eradication partielle à J+10 pour vancomycine, gentamicine et ceftriaxone

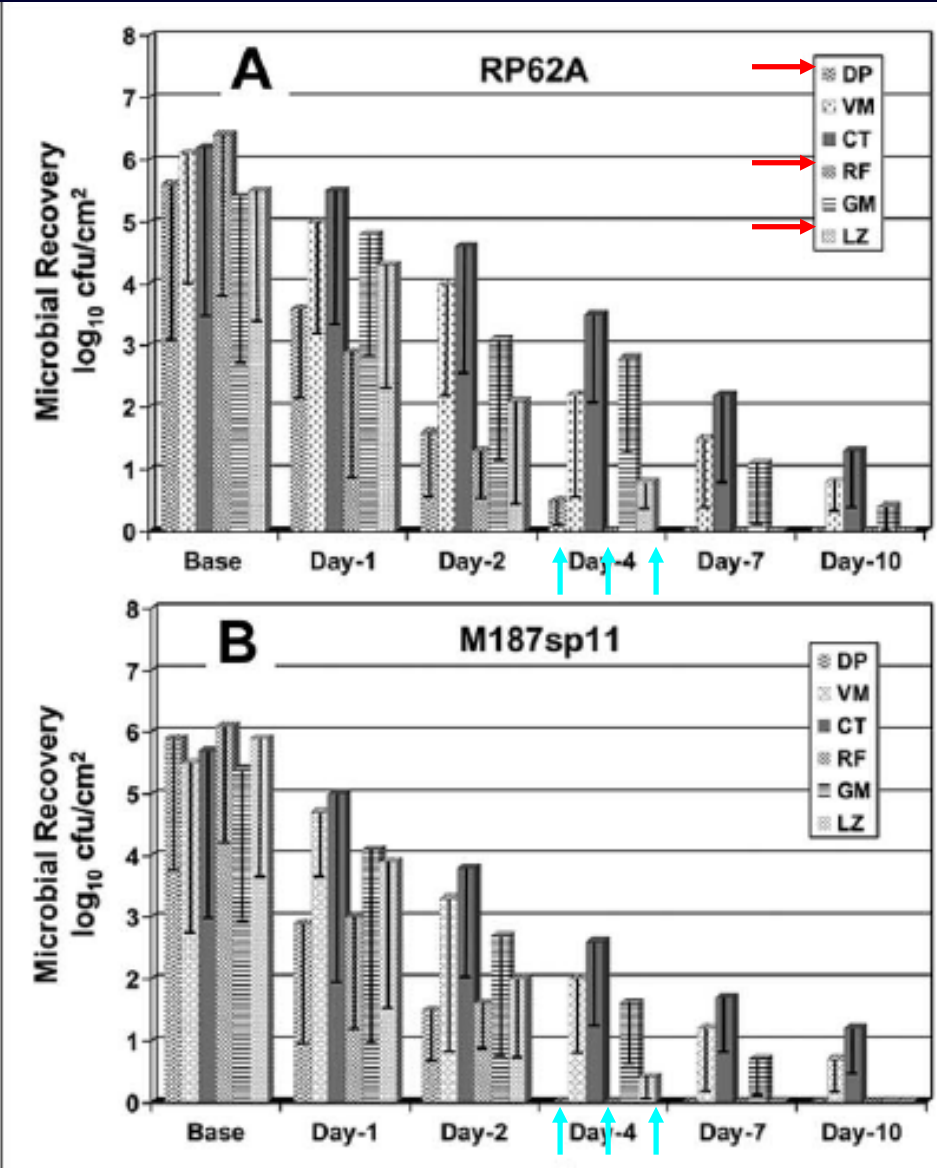


Fig. 6. Impact of selected antimicrobial agents on staphylococcal adherence to VKD (N = 10). (A) RP62A. (B) M187sp11. (C) M187sn3. (D) Sef141-98. (E) ATCC 25923. CT = ceftriaxone; DP = daptomycin; GM = gentamicin; LZ = linezolid; RF = rifampin; VM = vancomycin.

# Edmiston et al. J Surg 2006

- Activité bactéricide influencée par:
  - La composition et la structure du matériel vasculaire
  - L'activité des différents antibiotiques
  - La présence ou l'absence de biofilm
- Activité anti-adhérentielle
  - Rifampicine ++
  - Daptomycine +
  - LZD +
- Identification bactérienne, choix de l'antibiothérapie et choix du matériel vasculaire = PRIMORDIAUX

# Identification bactérienne primordiale

- Prélèvements fiables (intra-op +++, hémoc)
  - Fistule: interprétation difficile

- Avant toute prescription d'ATB

- Prélèvements multiples (> 3 ?)

- Sur milieux standards + Rosenow

- PCR, sonication : pas d'étude

- **Laboratoire en alerte**

- Infection sur matériel
- À garder comme en cas de suspicion d'endocardite



Milieux de Rosenow

# Principes de l'antibiothérapie (1)

- **Impossibilité de faire un pari microbiologique**

- Utilisation immédiatement après les prélèvements intra-op
- Antibiothérapie à large spectre, Bactéricide, active sur les bactéries en phase de croissance et sur les bactéries quiescentes
- sur les Cocci à Gram positif (MRSA, S epi méthi-R) et sur les BGN +/- anaérobies
- En milieu de réanimation (risque de choc septique, hémorragique, complications rénales ++, ... Pont ao / inguinal)
- Équipes multidisciplinaires entraînées

# Principes de l'antibiothérapie (2)

- **Relais après documentation microbiologique?**

- Pas de données sur la durée du TTT IV
- Minimum 6 semaines si homo/allogreffe ou prothèse
  - Matériel avasculaire
  - Modèle d'endocardite sur prothèse
  - Action sur le biofilm par Molécules anti-adhérentielles type Rifampicine, Fluoroquinolones...

- **Durée du Traitement ?**

- Aucune étude randomisée
- 6 mois sauf greffon veineux ( 3 semaines)
- A vie si prothèse en place ?