



# Infections sur prothèse vasculaire : stratégie thérapeutique en 2015 ?

Eric Senneville<sup>1,2</sup> et Armelle Pasquet<sup>1</sup>

<sup>1,2</sup>Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur  
Hôpital Gustave Dron 59200 Tourcoing

<sup>2</sup>Faculté de Médecine de Lille



- Intérêts financiers :
  
- Liens durables ou permanents :
  
- Interventions ponctuelles (ES) : SANOFI-AVENTIS, NOVARTIS, PFIZER, MSD (CUBIST), INGEN (DIAXONHIT)
  
- Intérêts indirects :

# Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Senneville éric

**Titre :** Infections sur prothèse vasculaire : stratégie thérapeutique en 2015 ?

 L'orateur souhaite répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique



OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents



OUI



NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations



OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique



OUI



NON

# Taux infection selon Type de Prothèse Vasculaire

Localisation	Fréquence (%)
Aorto-iliaque	< 1
Aorto-fémorale	1-1,5
Fémoro-fémorale	1,3-4,5
Fémoro-poplitée	2-7
Axillo-fémorale	2-8

## Facteurs de risque :

Homme > 65 ans

Co-morbidités+++

- Diabète
- BPCO
- Pathologies cardio-vasculaires
- BMI>25

## Délai de survenue (moyenne):

Prothèses aortiques (cavitaires): 40 mois

Prothèses périphériques (extra-cavitaires) : 7 mois

## Endocavitaire :

Incidence IPV de 3,6 % (1,7-5,5) à 1 an et 4,5 % à 2 ans (2,4-6,6)

Berger P *et al.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2015

# Pronostic

- **Evaluation difficile :**
  - morbi-mortalité: non systématiquement renseignée, pas études comparatives
  - indicateurs de morbidités non homogènes selon les études
  - prise en charge non homogène:
    - technique chirurgicale : *in situ*, extra-anatomique...
    - traitement médical utilisé

# Pronostic selon l'option chirurgicale

## • Revascularisation in-Situ

- Prothèse Dacron®/PTFE
  - amputation : 0-15%
  - ré-infection : 11-22%
  - mortalité : 20-30%
- Autogreffe veineuse
  - amputation : 0-20 %
  - ré-infection ~ nul
  - mortalité : 7-17 %
- Allogreffe artérielle
  - amputation : 0-5%
  - ré-infection : 0-<10%
  - mortalité : 6-23%

## • Conservation prothèse:

- mortalité précoce nulle, 60% rechute
- antibiothérapie suppressive+++

## • Exérèse prothèse revascularisation extra-anatomique

- plus recommandée en première intention, morbi-mortalité lourde

## Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus

S. F. FitzGerald<sup>1\*</sup>, C. Kelly<sup>2</sup> and H. Humphreys<sup>1</sup>

- Enlever les implants infectés, c'est mieux
- Le traitement anti-infectieux optimal (probabiliste, documenté, voie d'administration, durée) n'est pas connu
- Le recours à une organisation de type multidisciplinaire est recommandé

# Medical treatment of Prosthetic Vascular Graft Infections: Review of Literature and Proposals of a Working Group

M. Revest, F. Camou, E. Senneville, J. Caillon, F. Laurent, B. Calvet, P. Feugier,  
M. Batt, C. Chidiac; Groupe de Réflexion sur les Infections de Prothèses  
vasculaires (GRIPv)

34 pages (écrit petit, interligne 1)  
154 références

*Int J Antimicrob Agents 2015 in Press*



# Traitement des IPV : problématique

- Grave
- Population fragile
- Aucun consensus sur la prise en charge

# Stratégie d'utilisation des antibiotiques

- **Principes:**

- Infection mono ou polymicrobienne

- ➔ Spectre large (y compris SARM et SCNMR)

- Inoculum élevé, Biofilm, Patient fragile, Pronostic vital engagé

- ➔ Combinaisons bactéricides, Voie intra-veineuse, Fortes doses

- Co-morbidités (cardiaques, rénales..)

- ➔ Molécules à faible potentiel toxique

# Stratégie d'utilisation des antibiotiques

- **1) en l'absence d'urgence**
  - Prélèvements
    - superficiels si plaie, écoulement
    - ponction sous écho/scan
    - hémocultures
  - Imagerie : indication chirurgicale ?
    - si oui : antibiothérapie à débiter en per-opératoire **après** les prélèvements
      - désescalade après résultats définitifs des cultures ou adaptation le cas échéant
    - si non : ATBthérapie « peau et parties molles » guidée par les prélèvements; durée de 3-4 semaines

# Stratégie d'utilisation des antibiotiques

- Si indication chirurgicale mais non envisageable
  - antibiothérapie parentérale
  - puis, relais oral prolongé
  - voire, traitement antibiotique dit « suppressif » ?
- **2) urgence**
  - antibiothérapie probabiliste
  - chirurgie
  - adaptation aux éventuelles données microbiologiques, désescalade si possible++

**Reprise chirurgicale**

Documentation microbiologique

Prélèvements multiples (n=?)

Pas d'antibioprophylaxie

J0

J5-14

**Pas d'antibiothérapie préalable ... si possible**

Antibiothérapie d'attente **débutée en per-opératoire** après que les prélèvements ont été faits

- **Bactéricide (biofilm)**
- **Large spectre**
- **IV, forte dose**

**désescalade**

Antibiothérapie adaptée aux résultats des prélèvements per-opératoires ou pré-opératoires

- **Efficacité dans le biofilm**
- **Spectre étroit**
- **Voie orale prolongée**

t

**Reprise chirurgicale**

Documentation microbiologique

Prélèvements multiples (n=?)

Pas d'antibioprophylaxie

J0

J5-14

- **Grave**
- **Population fragile**

**Disparition de cette phase problématique par le recours aux techniques de diagnostic rapide de la résistance bactérienne ++++**

**désescalade**

Antibiothérapie adaptée aux résultats des prélèvements per-opératoires ou pré-opératoires

- **Efficacité dans le biofilm**
- **Spectre étroit**
- **Voie orale prolongée**

**t**

# Antibiothérapie probabiliste

- **Cocci à Gram positif**

- staphylocoques
  - *S. aureus*
  - SCN
- streptocoques/entérocoques
- anaérobies stricts\*

Glycopeptides (vanco>> teico)  
Linézolide\*  
Tigécycline\*  
Daptomycine+++  
Ceftaroline / Ceftobiprole

- **Bacilles à Gram négatif**

- entérobactéries
- *P. aeruginosa*
- autres

Pipéracilline-tazobactam  
Ticarcilline-acide clavulanique  
Imi, méro, dori –pénème

- **Anaérobies stricts**

# Large spectre : toujours?

- Aorte > fémoro-poplitée ?
- Gravité du sepsis ?
- ATCD infection ou colonisation à BMR ?
- Écologie microbienne de service ?
- N<sup>ième</sup> reprise chirurgicale ?
  
- Et désescalade possible (i.e. documentation microbiologique fiable)?



# Antibiothérapie probabiliste

SITUATIONS CLINIQUES	ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE	
	1 <sup>ère</sup> intention	En cas d'allergie aux pénicillines
IPV avec sepsis sans signe de sévérité ni colonisation connue ni antécédent d'infection à BMR*	pipéracilline-tazobactam + [vancomycine ou daptomycine***] ± gentamicine	Céfotaxime ou ceftriaxone ou cefepime ou aztreonam + métronidazole + [vancomycine ou daptomycine ***] ± gentamicine
IPV avec sepsis avec signe de sévérité et/ou colonisation connue ou antécédent d'infection à BGN-BLSE**	imipénème ou méropénème ou doripénème + [vancomycine ou daptomycine***] ± gentamicine	fosfomycine + métronidazole + [vancomycine ou daptomycine ***] ± gentamicine

\* : bactérie multi-résistante

\*\* : bacille à Gram négatif producteur de bêta-lactamase à spectre élargi (résistante aux C3/C4G sur l'antibiogramme)

\*\*\* : pas d'AMM dans cette indication

# Traitement documenté des IPV : staphylocoques sensibles à la méticilline

		Pas d'allergie aux bêta-lactamines	Allergie avérée aux pénicillines	Contre-indication aux bêta-lactamines
<b>Traitement préopératoire</b>		cloxacilline ou oxacilline + gentamicine 3 jours	céfazoline ou vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours	<b>vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours</b>
<b>Traitement postopératoire</b>	Optimal	cloxacilline ou oxacilline + gentamicine 3 jours	céfazoline ou vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours	<b>vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours</b>
		puis ajout rifampicine <sup>a</sup> à la place de la gentamicine	puis ajout rifampicine <sup>a</sup> à la place de la gentamicine	<b>puis ajout rifampicine<sup>a</sup> à la place de la gentamicine</b>
		relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire <sup>b</sup>	relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire <sup>b</sup>	<b>relais orale par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire<sup>b</sup></b>
	Non optimal	<b>Idem puis traitement suppressif</b>	<b>Idem puis traitement suppressif</b>	<b>Idem puis traitement suppressif</b>

Revest M *et al.* Int J Antimicrob Agents 2015 *in Press*

a Après s'être assuré de la négativité des hémocultures

b Seulement en cas de bonne évolution clinique, si sensibilité aux fluoroquinolones et en l'absence de bactériémie postopératoire

c A déterminer en fonction de l'antibiogramme et après avis multidisciplinaire

# Traitement documenté des IPV :

## staphylocoques résistants à la méticilline

		CMI vancomycine < 1,5 mg/L	CMI vancomycine ≥ 1,5 mg/L
<b>Traitement préopératoire</b>		vancomycine <sup>a</sup> ou daptomycine + gentamicine 3 jours	<b>daptomycine</b> + <b>gentamicine 3 jours</b>
<b>Traitement postopératoire</b>	<b>Optimal</b>	vancomycine <sup>a</sup> ou daptomycine + gentamicine 3 jours  puis ajout de rifampicine <sup>b</sup> à la place de la gentamicine  relais oral par rifampicine + autre anti-staph à J15 postopératoire	<b>daptomycine</b> + <b>gentamicine 3 jours</b>  <b>puis ajout de rifampicine<sup>b</sup> à la place de la gentamicine</b>  <b>relais oral par rifampicine + autre anti-staph à J15 postopératoire</b>
	<b>Non optimal</b>	<b>Idem puis traitement suppressif</b>	<b>Idem puis traitement suppressif</b>

a Concentrations à l'équilibre de vancomycine : 20 à 30 mg/L

b Après s'être assuré de la négativité des hémocultures

Revest M *et al.* Int J Antimicrob Agents 2015 *in Press*

# Vancomycine ou daptomycine?

- **En traitement empirique:**
  - Vancomycine si
    - Risque vital non engagé
    - CMI  $\leq 1\text{mg/L}$
    - Ajouter b $\beta$ -lactamine anti-staph (?MSSA)
  - Daptomycine si
    - Risque vital engagé
    - CMI  $> 1\text{mg/L}$
    - Insuffisance r $\acute{e}$ nale ou forte probabilit $\acute{e}$  de survenue
    - Traitement bien conduit par la vancomycine (tester CMI)

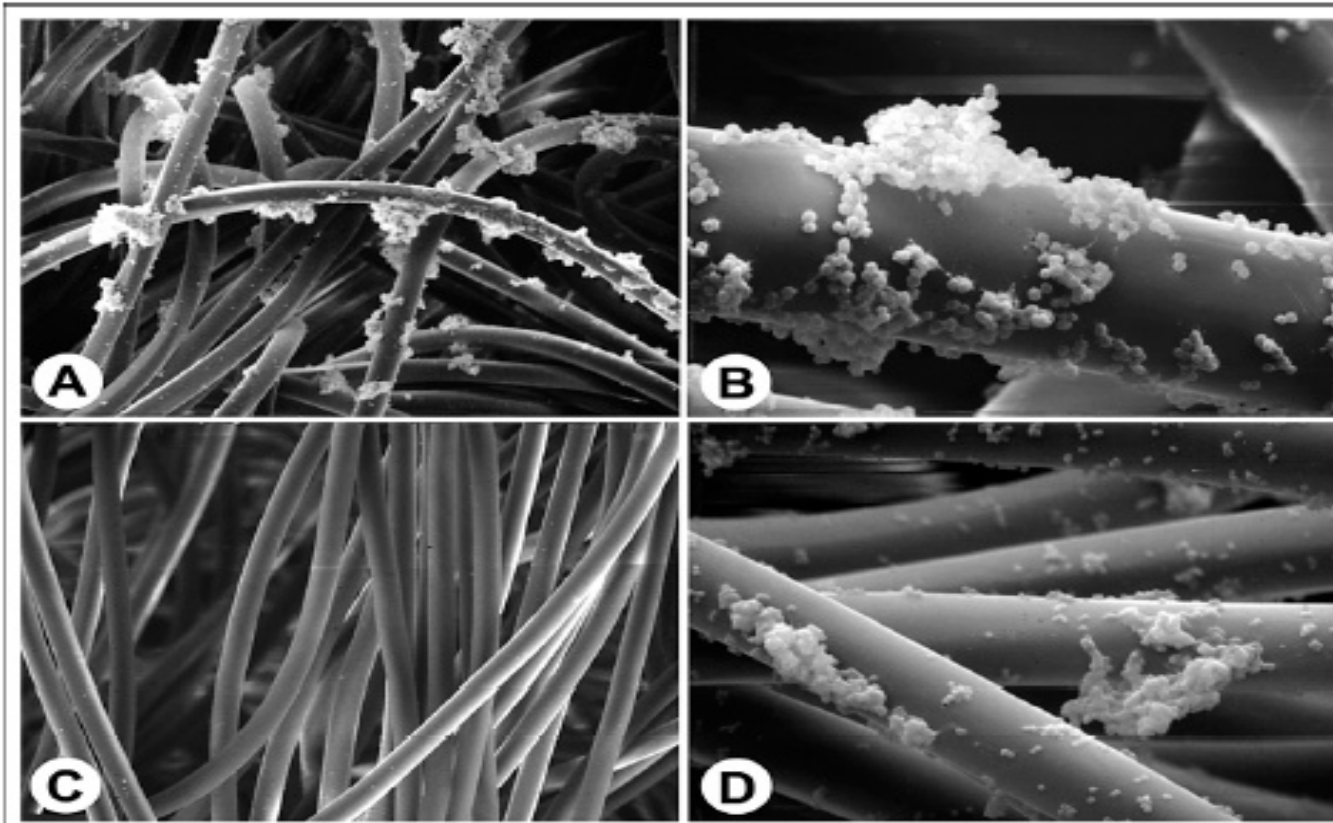


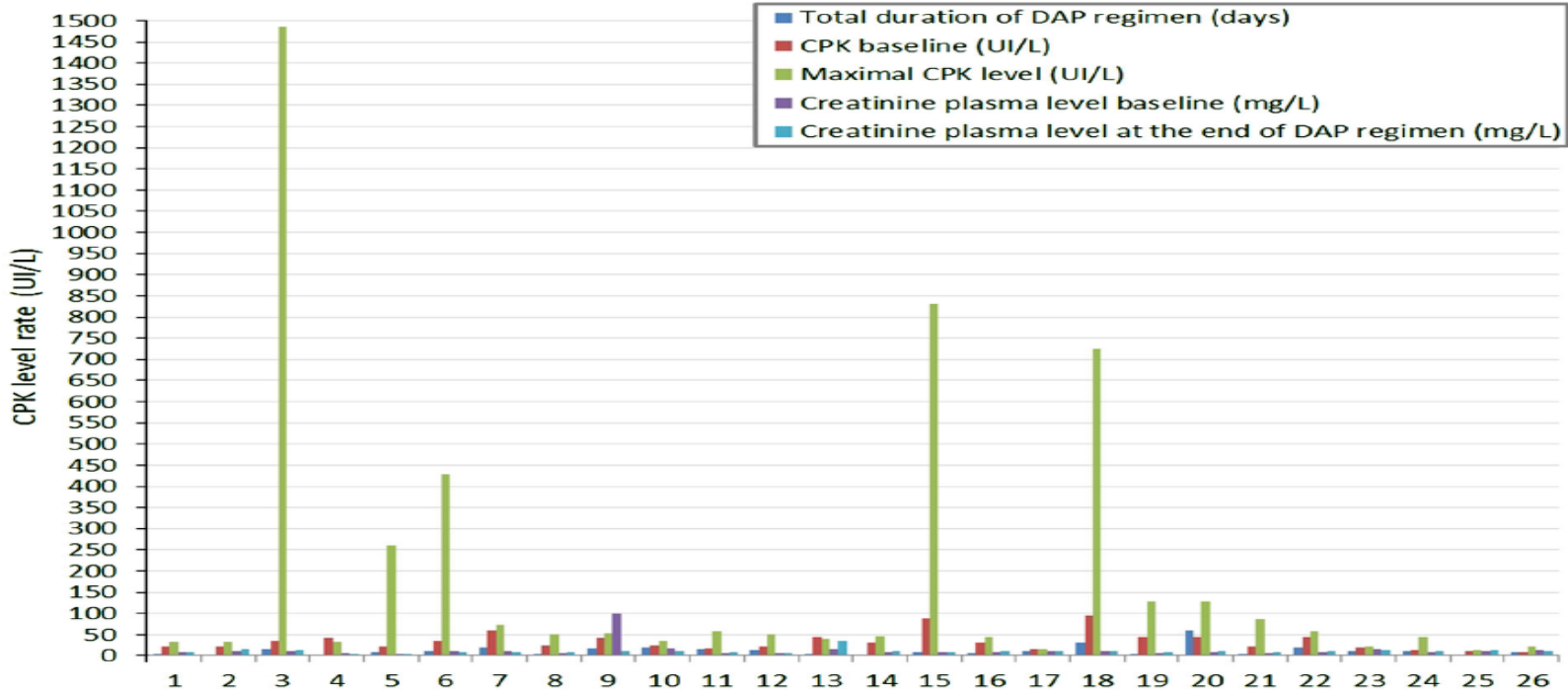
Fig. 5. (A) Adherence of RP-62A to VKD at baseline. Magnification 1150x. (B) Adherence of M187sp11 on VKD filament at 1 day after inoculation in vancomycin group. Magnification 4875x. (C) SEM of Dacron filament in daptomycin-treated group at day 4 after inoculation documenting absence of M187sp11 staphylococcal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

# Tolerability of High Doses of Daptomycin in the Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infection: A Retrospective Study

- 128 patients (Janvier 2008-décembre 2010)
- 30 (23,4%) traités par la daptomycine en association avec une BL large spectre
- 26 patients évaluables; IPV intra-cavitaire = 69,2%
- Documentation microbiologique chez 80,1% des cas (bactériémie concomitante chez 10/26 patients): staphylocoques = 18 (11 MS; 5 SARM)
- Réétention des implants chez 9/26 patients (34,6%)
- Traitement empirique (médiane= 9,5mg/kg)
- Reprise précoce chez 10 patients (*Enterobacter* sp., *E. coli*, *C. albicans*)
- 21/26 survivants (80,7%); suivi moyen = 394 ± 265 jours
- Arrêt de la Daptomycine:
  - adaptation du traitement d'entretien (n = 19)
  - pneumonie (n = 2)
  - effets secondaires (myalgies = 1, élévation des CPK n = 4)

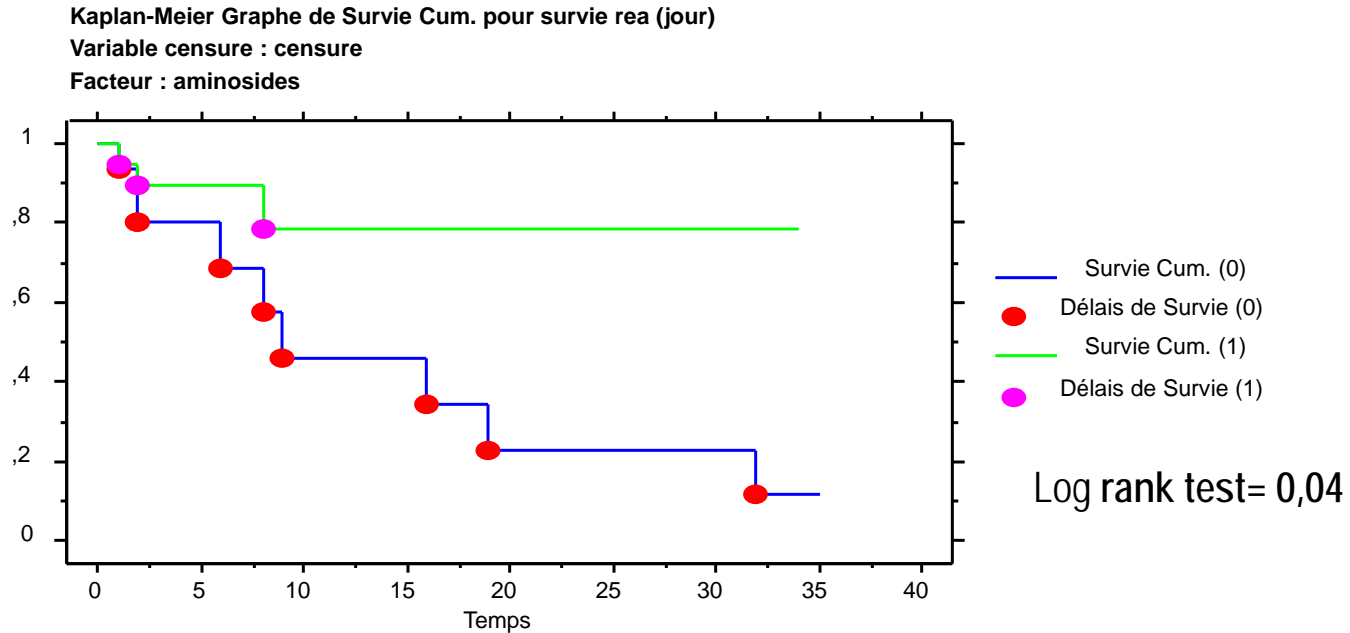
# Tolerability of High Doses of Daptomycin in the Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infection: A Retrospective Study



# Aminosides ?

ATB adéquate survivants vs DCD (100% vs 88%,  $p=0,5$ )

Facteur significatif non péjoratif : aminosides (62% vs 25%,  $p=0,04$ )



Szczot M et al. J Infect 2011



# Durée du traitement anti-infectieux

- Comme une endocardite sur valve prothétique ?

(Baddour LM *et al.* Circulation 2005)

- Après une option type “DAIR” :  $\geq 6$  semaines IV voire + traitement par voie orale  $\geq 6$  mois

(Calligaro K *et al.* J Vasc Surg 2003

Legout L *et al.* Clin Microbiol Infect 2012

Ohta T *et al.* Surg Today 2001)

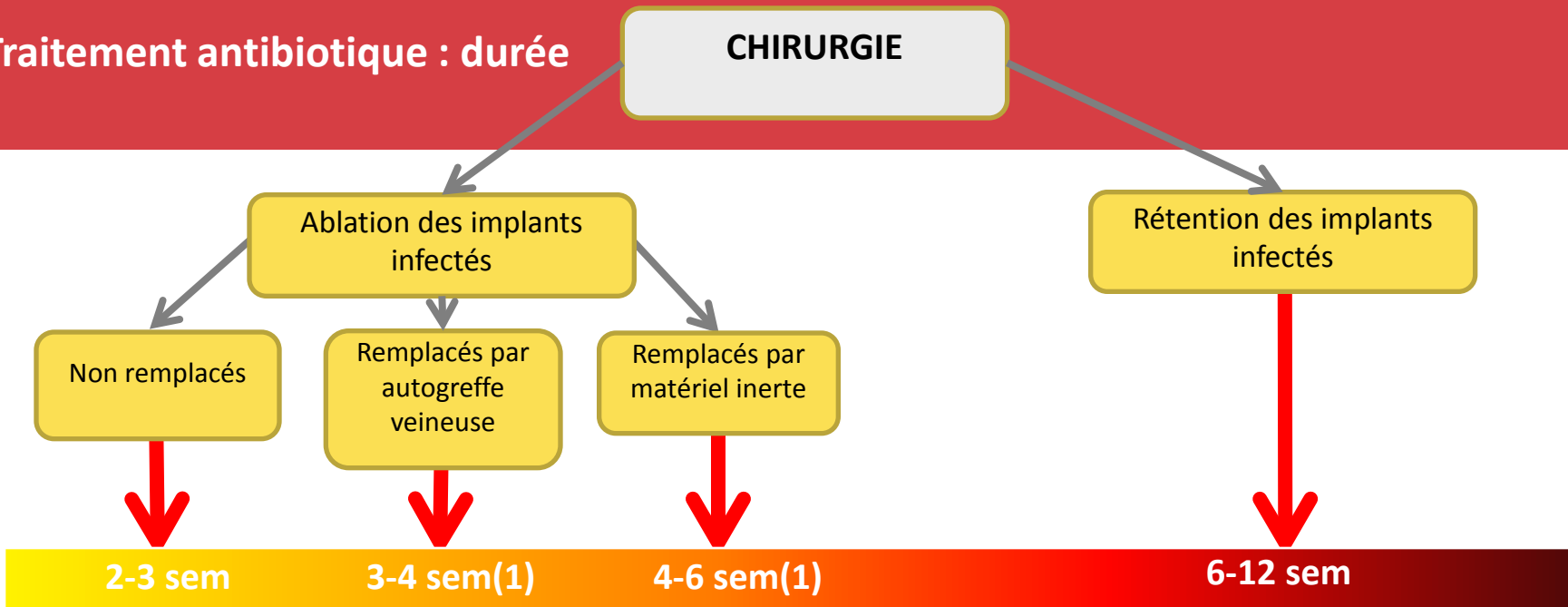
- “Que” 3 semaines par voie IV en cas d’infection de greffons veineux autologues

(Legout L *et al.* Clin Microbiol Infect 2012)

- Grade 3 Szilagvi et maintien des implants sans antibiothérapie complémentaire après reprise pour débridement : 20% de succès

(Mayer D *et al.* Ann Surg 2011)

## CHIRURGIE



Part parentérale :

-  $\geq 2$  sem si hémocultures positives

Relais par voie orale :

- le plus tôt possible si

⌘ hémocultures –

⌘ pas d'abcès résiduel

⌘ molécules anti-biofilm envisageables\*

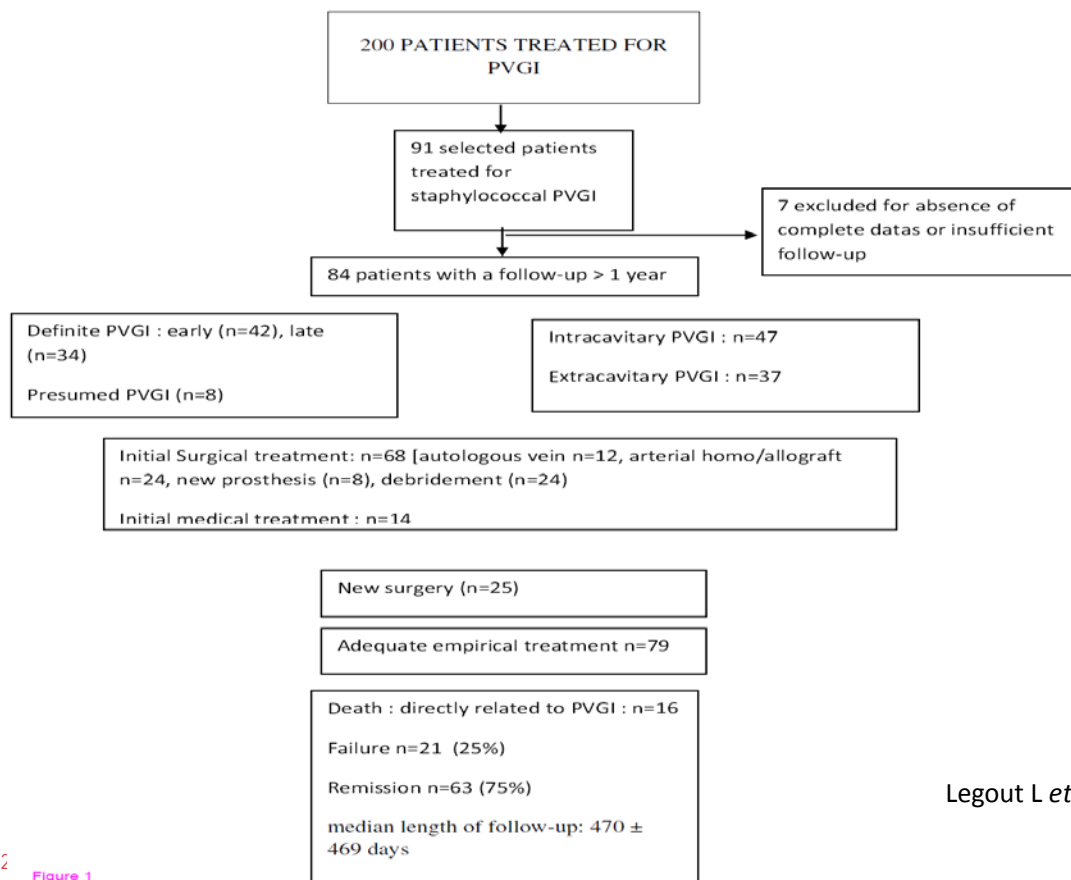
- sinon, IV 2 à 4 sem

(1) 6 sem si PPOP positifs

\* CGP : rifampicine + fluoroquinolone

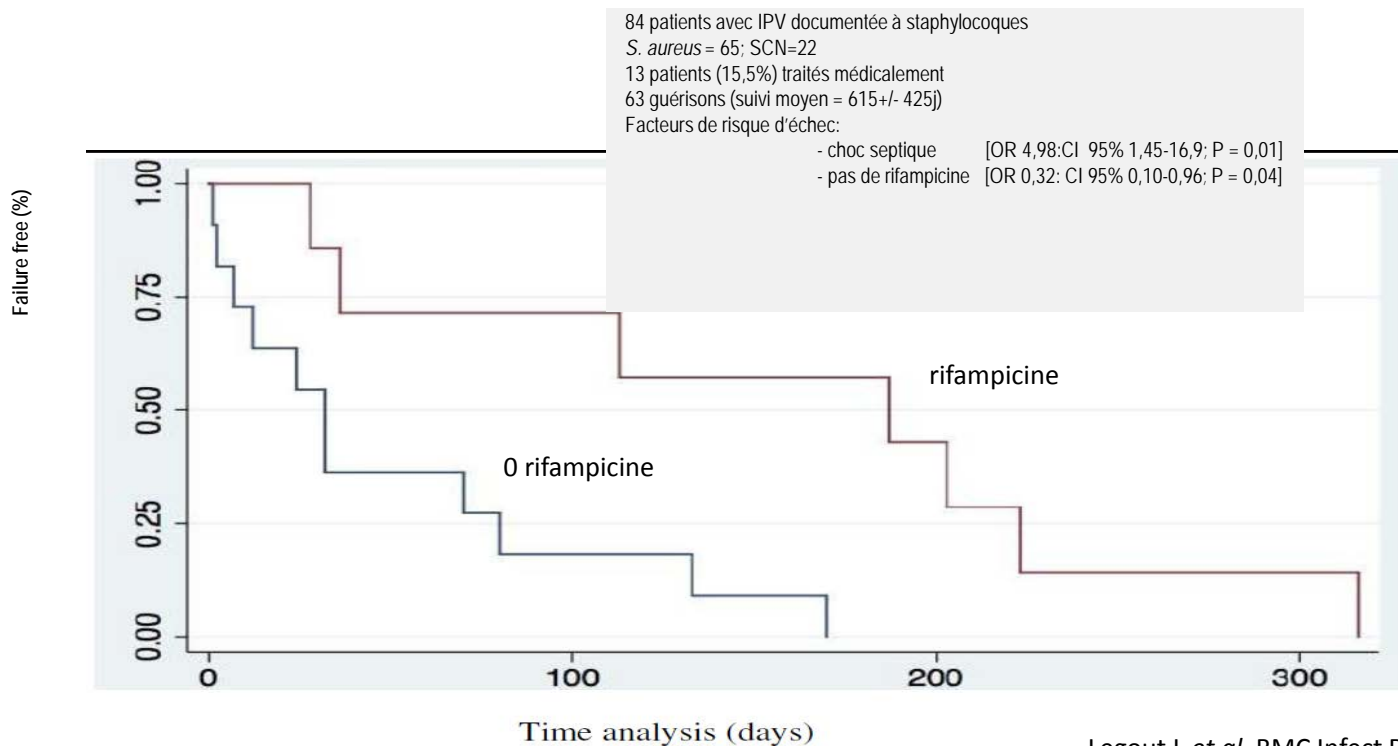
GBN : fluoroquinolone

# Facteurs de risque d'échec du traitement des IPV à staphylocoques : rôle des associations de rifampicine



Legout L *et al.* BMC Infect Dis 2014

# Facteurs de risque d'échec du traitement des IPV à staphylocoques : rôle des associations de rifampicine



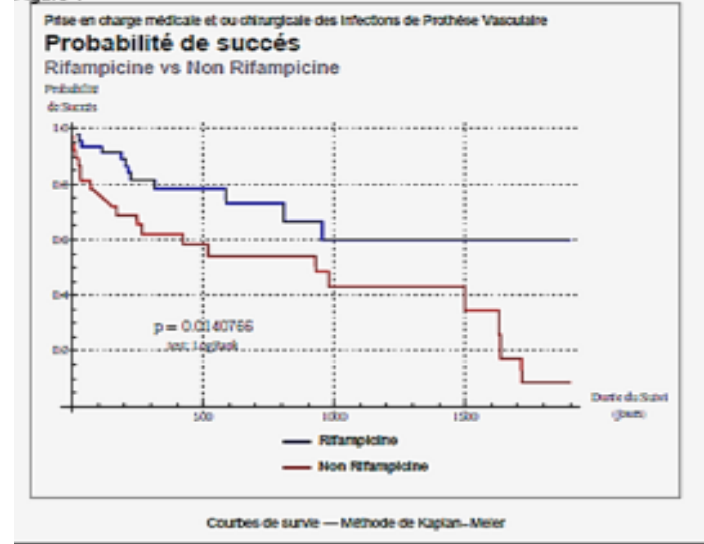
Legout L *et al.* BMC Infect Dis 2014

## eP102: Characteristics and prognosis of patients with staphylococcal prosthetic vascular graft infection (PVGI): a prospective cohort of 92 patients

Amelle Pasquet<sup>1</sup>, Michel Valette<sup>1</sup>, Laurence Legout<sup>2</sup>, Philippe Choisy<sup>1</sup>, Pierre Vito D'Elia<sup>3</sup>, Beatrice Sarraz Boumet<sup>3</sup>, Olivier Leroy<sup>4</sup>, Eric Senneville<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Infectious diseases, Dron Hospital of Tourcoing, France <sup>2</sup>Department of Infectious diseases, Alpes Leman Hospital, France, <sup>3</sup>Department of Vascular surgery, Dron Hospital of Tourcoing, France, <sup>4</sup>Intensive care Unit, Dron Hospital of Tourcoing, France

Table 1: baseline characteristics (n ; %)			p
	Death		
<b>COP</b>	No	Yes	<b>0.03</b>
No	59 (88)	8 (12)	
Yes	17 (68)	8 (32)	
<b>Artérial aneurysm</b>			<b>0.01</b>
No	54 (92)	5 (8)	
Yes	22 (67)	11 (33)	
<b>Extrarenal epuration in ICU</b>			<b>0.03</b>
No	80(91)	8 (9)	
Yes	2(50)	2 (50)	
<b>Cavitary PVGI</b>			<b>&lt;0.01</b>
No	38 (95)	2 (5)	
Yes	38 (73)	14 (27)	
<b>Fever</b>			<b>0.06</b>
No	29 (100)	0	
Yes	46 (74)	16 (26)	
<b>Rifampicin Use</b>			<b>0.01</b>
No	28 (70)	12 (30)	
Yes	48 (92)	4 (8)	
<b>Age (median ; IQR)</b>	56 [62-73]	63 [55-74]	<b>0.01</b>

Figure 1



# Suivi des patients avec IPV

- Aucun consensus
- Pas de définition de la guérison
- Suivi radioclinique minimum d'au moins 2 ans, voire toute la vie

Fitzgerald SF *et al.* JAC 2005

# Conclusions

- Privilégier, quand c'est possible, le traitement documenté
- Protocoles de services
- Nouvel exemple de la nécessité d'équipes multidisciplinaires
- S'inspirer des protocoles des IPOA; rôle des molécules anti-biofilm
- Études prospectives multicentriques : **docteurs de tous** les centres Français, **unissons-nous!**