

Quelles options thérapeutiques pour une prothèse endovasculaire inopérable ?

E. Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
CH Gustave Dron, Tourcoing; CRIOAC Lille-Tourcoing
Faculté de Médecine de Lille
EA 2694



Conflits d'intérêts potentiels

	OUI	NON
Consultant ou membre d'un conseil scientifique MSD, Sanofi-Aventis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Basiléa, MSD, Novartis, Pfizer, Bayer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, Bayer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique MSD, Sanofi-Aventis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intérêts financiers	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

... prothèse endovasculaire inopérable ?

- ... inopérable

➤ Option médicale!

Un patient parmi d'autre

- Homme, 64 ans
- Diabète, cirrhose commune, HTA; thrombopénie isolée chronique stable à 90G/L
- 40 paquets-année, a arrêté il y a 20 ans au moment d'un pontage aorto-bifémoral
- Changement du carrefour en janvier 2016 prothèse Silver
- Reprise en mars 2016 (à 8 semaines) pour saignement actif sur lâchage suture (à 8 jours d'un traitement par Augmentin 1gX3/j instauré par le MT en raison d'un écoulement louche du scarpa gauche)
- Prélèvement de l'hématome, changement du jambage gauche
- Culture des prélèvements positive à staphylocoque doré multisensible
- Traitement antibiotique d'attente Tazocilline-Daptomycine puis Oxacilline IV 2 semaines (hémocultures positives à *S. aureus* sans EI à l'ETT)
- Adressé à la consultation du service pour suivi et avis thérapeutique

Un patient parmi d'autre

- **Le patient se porte bien au terme de son traitement antibiotique curatif de 3 mois (clindamycine et lévofloxacine en administration orale d'emblée après le traitement par oxacilline)**
- **Examen clinique RAS / scarpa gauche, CRP normale, PET stable**

La question :

- **Quid du traitement antibiotique ?**

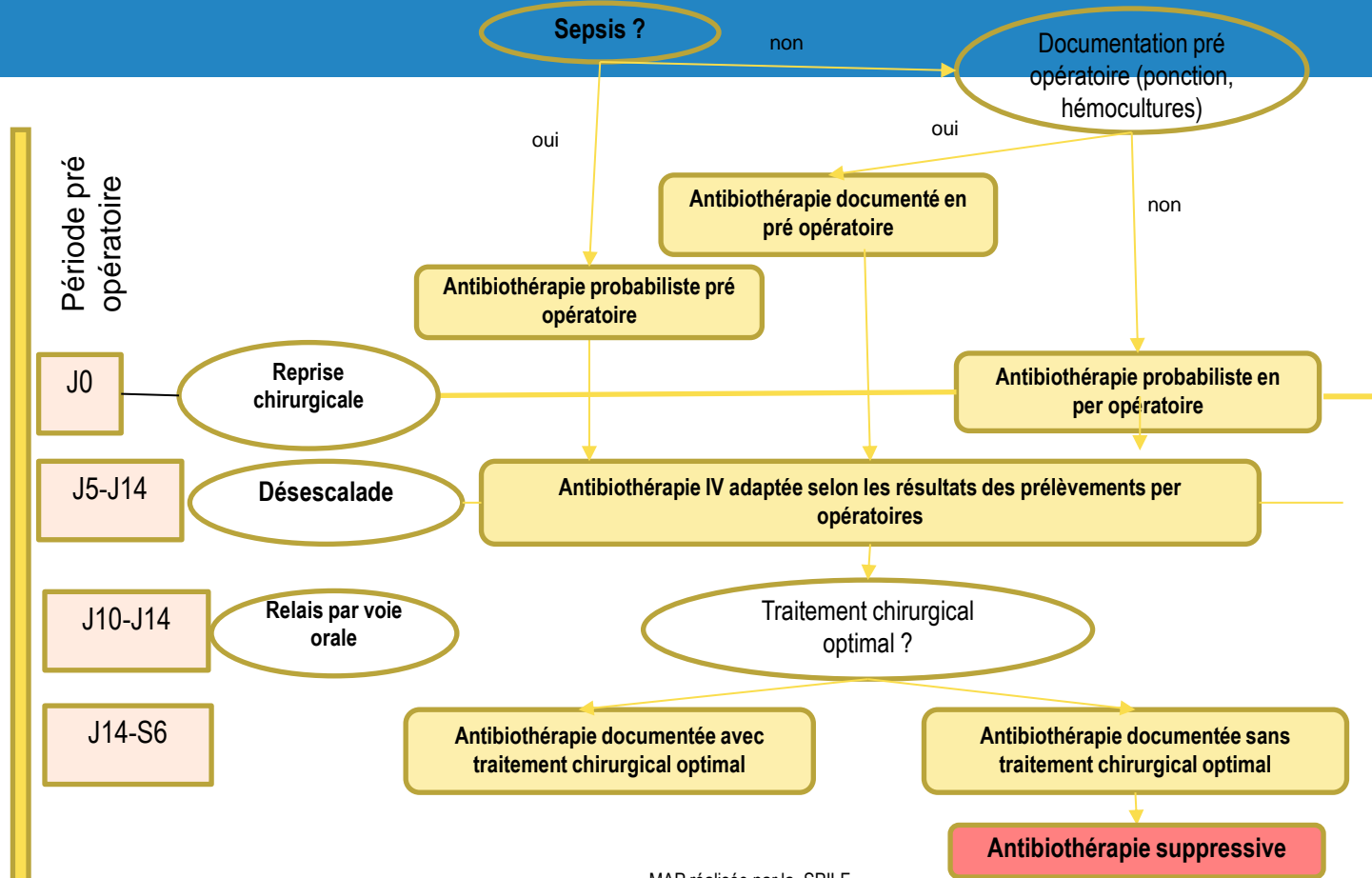


Mise au point réalisée par le comité des référentiels de la SPILF le 22 mai 2019

Comité des référentiels de la SPILF



Antibiothérapie des IPV



Antibiothérapie suppressive

- Suspensif ?
- Prolongé ?



- **Objectif :**

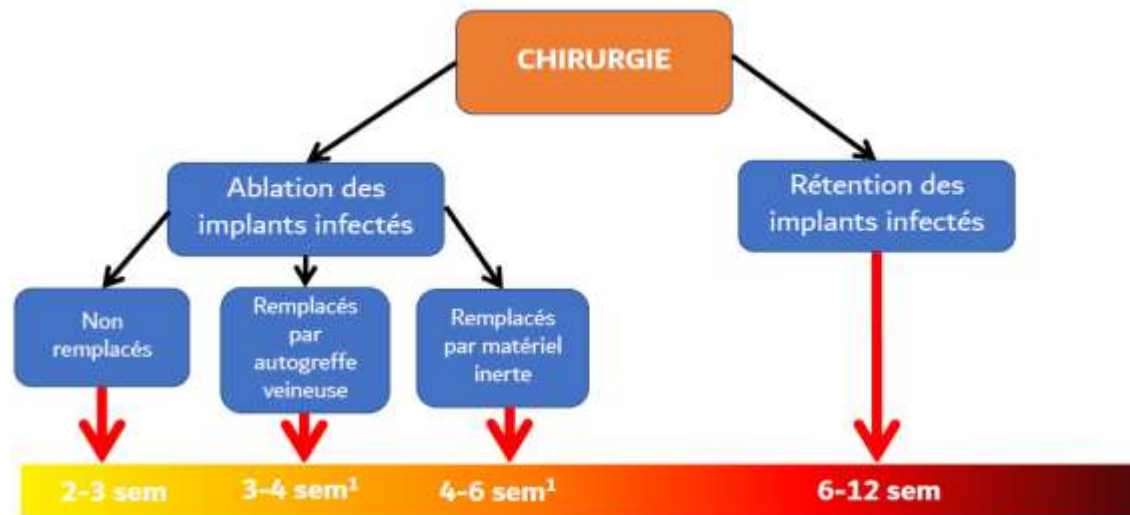
1. Maintenir un patient en état de rémission d'une infection alors que l'on estime le risque de récurrence infectieuse anormalement élevé en raison d'un traitement non optimal = pour le patient c'est une assurance complémentaire pour l'avenir
 - C'est quoi « anormalement » élevé?
 - Supérieur au risque attendu si le patient avait été traité de façon optimale?

2. Éviter ou ralentir une dégradation de la situation infectieuse (fonctionnelle) chez un patient en échec = pour le patient, c'est essayer de limiter la casse

Antibiothérapie suppressive

- **Indications : IPV documentée microbiologiquement et incurable**
 - en l'absence de chirurgie
 - chirurgie non-optimale : **pas d'ablation complète du matériel**
- **Modalités:**
 - après diminution maximale de l'inoculum par lavage/drainage
 - à la suite de l'antibiothérapie curative
 - monothérapie PO : C1G, Cotrimoxazole, doxycycline
 - décision après une discussion multidisciplinaire
 - suivi du patient à M2 et M3 puis tous les 6 mois

Durée de l'antibiothérapie des IPV



Part parentérale :

- ≥ 2 sem si hémocultures positives

¹ 6 sem si PPOP positifs

Relais par voie orale :

- le plus tôt possible si
 - α hémocultures –
 - α pas d'abcès résiduel
 - α molécules anti-biofilm envisageables*
- sinon, 2 à 4 semaines

* CGP : rifampicine + fluoroquinolone
GBN : fluoroquinolone

Long-Term Suppressive Antimicrobial Therapy for Intravascular Device-Related Infections

Etude rétrospective

- 51 patients avec matériel vasculaire sans possibilité d'enlever le matériel
- 45 patients non opérés
- Antibiotique : β -lactamine 39%; co-trimoxazole, fluoroquinolone, clindamycine
- Durée du traitement 3 mois à > 10 ans ; 50% > 1 an
- Rechutes = 3/41 (7%)
 - acquisition de résistance chez un patient traité pour une infection à *P. aeruginosa*
 - CNS dans les deux autres cas (sensibles au SAT)

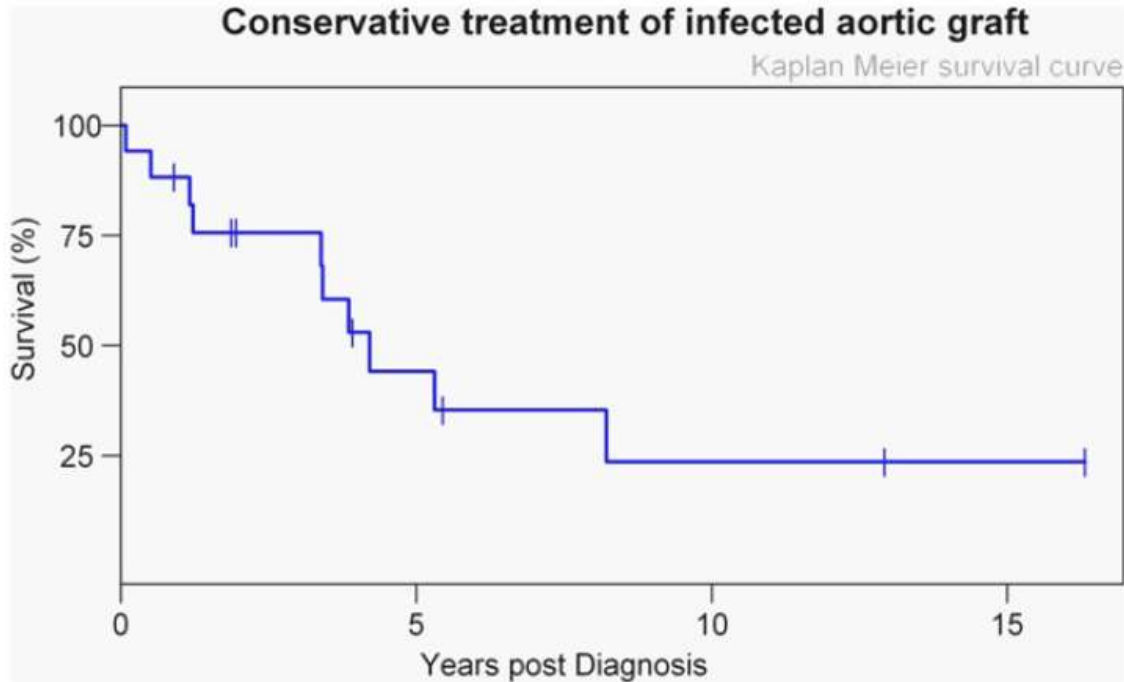
Baddour LM *et al.* Am J Med Sci 2001



Outcomes of Infected Abdominal Aortic Grafts Managed with Antimicrobial Therapy and Graft Retention in an Unselected Cohort

- Étude retrospective de 18 cas d'infection de prothèse vasculaire traitée matériel en place sans chirurgie dans 9 cas
- *S. aureus* 6 (MRSA 1), SBH 2, entérobactéries 9, (2 stériles)
- 14 traités par voie IV puis relais oral en suppressif
- Décès à un mois = 0
- Suivi moyen de 57 mois
 - 10 (59%) récidives (délai moyen de 31 mois)
 - 4 (24%) dépose (changement?) des implants
 - 10 (59%) décèdent (délai médian de 40 mois)

Outcomes of Infected Abdominal Aortic Grafts Managed with Antimicrobial Therapy and Graft Retention in an Unselected Cohort



Maze MJ *et al.* Eur J Vasc Endo Vasc 2013

Outcomes of Infected Abdominal Aortic Grafts Managed with Antimicrobial Therapy and Graft Retention in an Unselected Cohort

- Étude retrospective de 18 cas d'infection de prothèse vasculaire traitées matériel en place sans chirurgie dans 9 cas
- *S. aureus* 6 (MRSA 1), SBH 2, entérobactéries 9, (2 stériles)
- 14 traités par voie IV puis relais oral en suppressif
- Décès à un mois = 0
- Suivi moyen de 57 mois
 - 10 (59%) récidives (délai moyen de 31 mois)
 - 4 (24%) dépose (changement?) des implants
 - 10 (59%) décèdent (délai médian de 40 mois)

“Lifelong antimicrobial therapy should be recommended for all patients not undergoing graft explantation.”

The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair

- 18 patients avec prothèse endovasculaire 6 thoraciques et 12 abdominales
- Âge median des implants = 3 mois
- Explantation de la prothèse chez 10 patients
- Contre-indication ou refus chez 8 patients (4 thoraciques, 4 abdominales)
- Suivi moyen de 24,7 mois:
 - Mortalité = 38,9%
 - Prothèse aortique : un seul survivant (traité chirurgicalement)
 - Prothèse abdominale : survie 6/8 si chirurgie et 4/4 si traité médicalement

Antibiothérapie suppressive (AAC, lévo, TMP-SMX) pour tous les survivants

Outcome after preservation of infected abdominal aortic endografts

SAGE journals

Revue systématique de la littérature

17 articles , 29 patients (27 M; âge moyen de $73,1 \pm 7,6$ ans)

Délai post-implantation : < 30 jours = 2 cas, < 3 mois = 4, < 12 mois = 23; Fistule chez 7 patients

12 (41%) patients traités sans chirurgie

17 : débridement chirurgical +/- omentoplastie

Mortalité intrahospitalière = 21% (n=6)

Suivi moyen d'environ un an:

7/7 décès si fistule (100%)

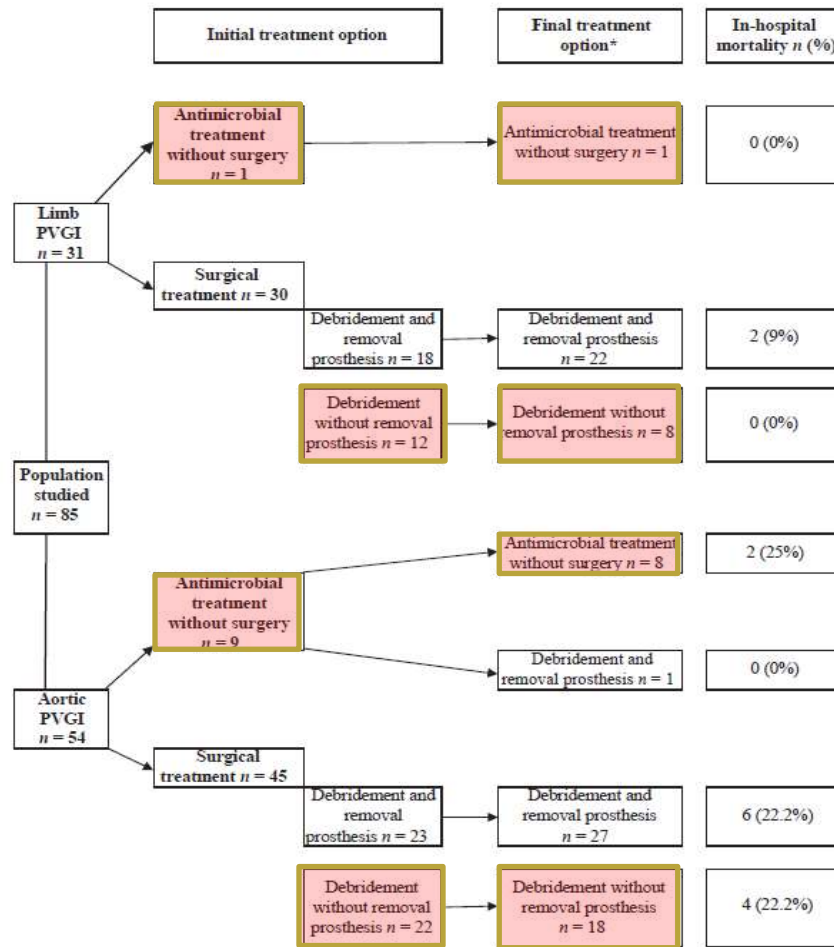
6/12 décès parmi les patients traités médicalement (50%)

7/17 décès parmi les patients avec chirurgie secondaire (41%)

Conclusion: *Among patients treated for endograft infection without explantation, those with aortoenteric fistula had the worst outcome. There is evidence for lower mortality in patients who underwent an additional procedure, such as drainage, surgical debridement, and sac irrigation.*



Maintien des implants



- Dépose des implants 50 (58.8%)
- Maintien des implants 35 (41.2%)
- 22 patients sous SAT (25.9%)

Mortalité hospitalière :

- Dépose des implants = 6/50 (12%)
- Maintien des implants = 5/35 (14,3%)

Majorité de patients traités par rifampicine et/ou fluoroquinolones

Legout L *et al.* Clin Microb Inf 2012

Traitement conservateur

Classiquement associé à un mauvais pronostic

The main causes of death were related to vascular disease. Conservative treatment with antibiotics was the only variable with significant predictive value on multivariate analysis (hazard ratio, 3.62; 95% confidence interval, 1.17–11.24; $P = .02$).

Saleem BR *et al.* Am J Surg 2010

Erb S *et al.* PlosOne 2014

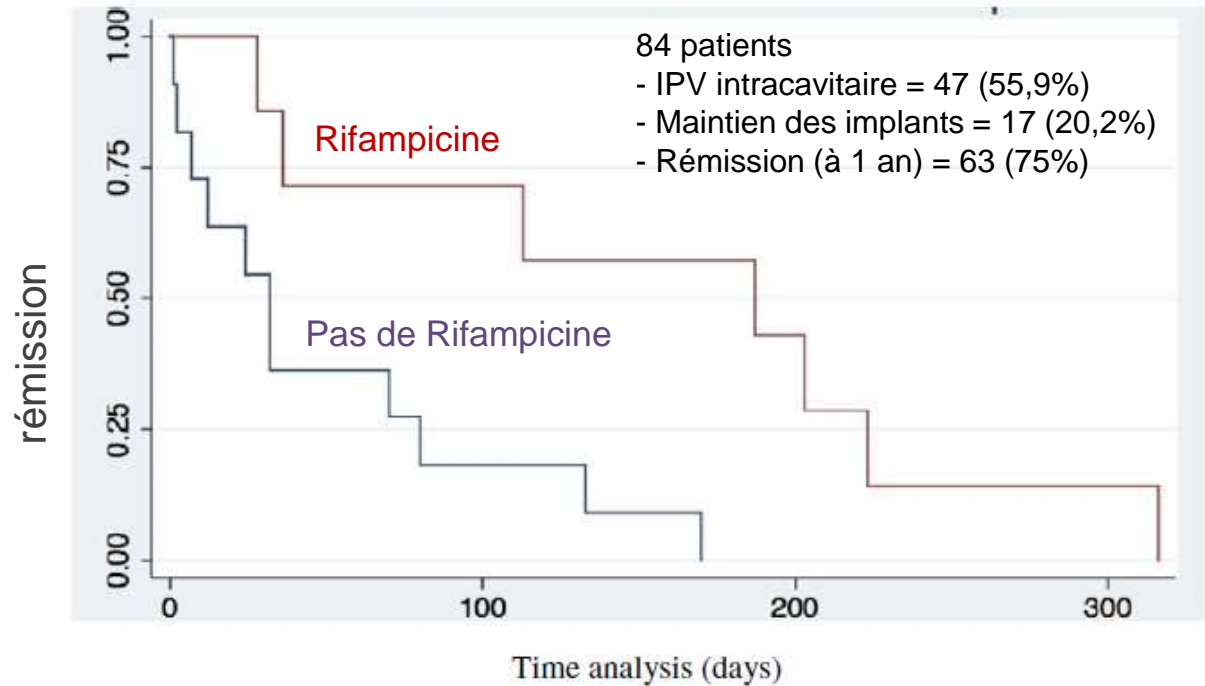
For the targeted treatment, a biofilm-active antibiotic treatment was given whenever possible: A rifampicin-based combination was used in 45.9% of the 61 patients for treating mainly *Staphylococcus*-related infections. A ciprofloxacin-based regimen was used in 36.1% of the 61 patients for treating gram-negative infections.

Rôle de l'antibiothérapie : rifampicine

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC95%	P	HR	IC95%	P
Age	0,33	0,15-0,74	0,007	0,45	0,9-1,11	0,083
Intracavitaire	0,07	0,02-0,32	0,001	0,24	0,05-1,16	0,076
Antibiothérapie comprenant de la rifampicine	7,85	1,90-32,45	0,004	6,88	1,33-3,54	0,021

Erb S *et al.* PLoSOne 2014

Intérêt de la rifampicine dans les IPV à staphylocoques



Legout *et al.* BMC Infect Dis 2014

Influence du choix antibiotique documenté sur le pronostic des IPV

Facteurs de risques associés au décès du fait de l'IPV > 21 jours, jours, analyse logistique multivariée, n=166

	RCa	IC 95%	p
Age > 70 ans	3,59	1019-1085	0,02
Localisation intracavitaire	5,09	1,51-17,05	<0,01
Prélèvements per op et hémocultures positifs positifs	3,52	1,16-10,72	0,02
Relais avec RIFAMPICINE	0,18	0,05-0,63	0,01

SAT : quelle molécule?

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid	
β -hemolytic streptococci	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid
<i>Enterococcus</i> spp, penicillin susceptible	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β -lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
<i>Propionibacterium</i> spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

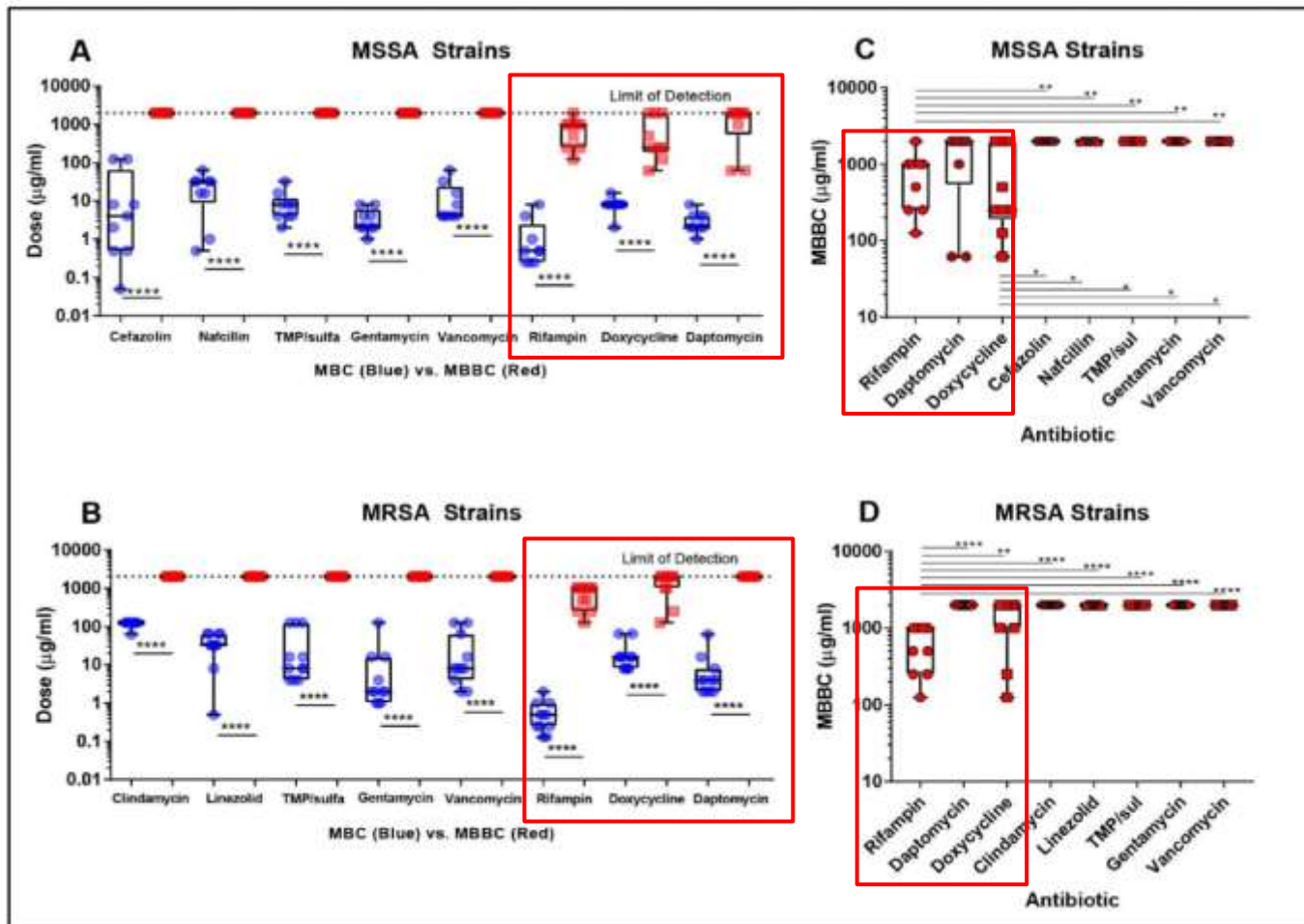
Antibiotic	Therapeutic Range	Toxic Plasma Concentration	<i>Staphylococcus aureus</i>		MRSA	
			MIC	MBEC	MIC	MBEC
Azithromycin	0.04-1	-			512	5120
Ceftazidime	<150	-				
Ciprofloxacin	2.5-4	11.5			0.06 to >32	256-1280
Clindamycin	<0.5	-			0.015 to 0.06	64 to >1024
Colistin	1-4	-				
Daptomycin	6-10	-	0.25	600	0.125	1014
Doxycycline	<10	30			0.064-0.125	64 to 128
Erythromycin	0.5-6	12-15	1	6400	0.12 to >256	64 to >1024
Gentamicin	5-10	12	1	6400	0.06-64	1 to >256
Linezolid	0.5-4	-	1	6400	1-2	4 to >1024
Piperacillin	5-20	-				
Rifampicin	0.1-10	204	0.16	40		
Tobramycin	5-10	12-15	1	160-4000	1	≥8000
Vancomycin	<5-10	30	2	2000-8000	0.25-2	2000-8000

Argenson JN et al. J Arthroplasty 2018



Cyclines et biofilm

- Souches cliniques de *S. aureus* issues d'IPOAs
- Études de la CMI/CMB en condition planktonique et biofilm mature (BCMI/BCMB) de 10 antibiotiques
- BCMI mesurables que pour la rifampicine, la doxycycline et la daptomycine
- BCMB: rifampicine = 90%, doxycycline = 50%, daptomycine = 15%



Mandell JB *et al.* J Orthop Res 2019

SAT

Table 1. Dalbavancin Administration Schedule^a Based on SBA Titers Against the *S. epidermidis* Blood Isolate

Day of Therapy	i.v. Dalbavancin, mg	SBA Titers	Dalbavancin Serum Concentration, mg/L
Day 1	1500	n.a.	n.a.
Day 7	1500	n.a.	n.a.
Day 42	1500	1:128 ^b	n.a.
Day 63	Not administered	1:512	32.8 ^c
Day 112	1500	1:8 ^b	0.6 ^c (410.5 ^d)
Day 133	Not administered	1:128	17.9 ^c
Day 154	Not administered	1:16	n.a.
Day 189	1500	1:2 ^b	n.a.

Abbreviations: i.v., intravenous; SBA, serum bactericidal activity.

^aAfter day 42, it was decided to administer dalbavancin whenever an SBA titer $\leq 1:8$ was detected; these circumstances accounted for through SBA titers previously reported as resulting in bacteriological cure in infective endocarditis [5].

^bSBA titer before i.v. dalbavancin administration.

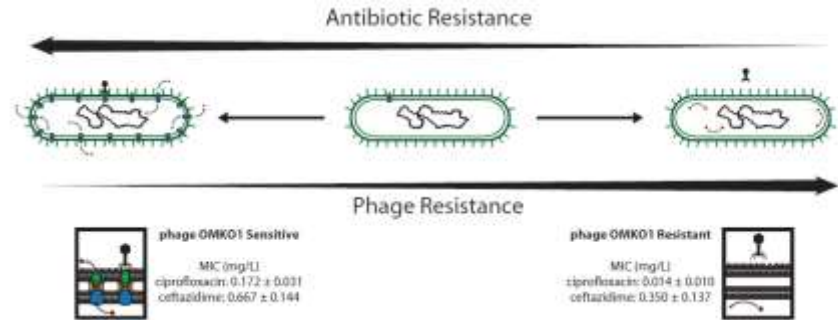
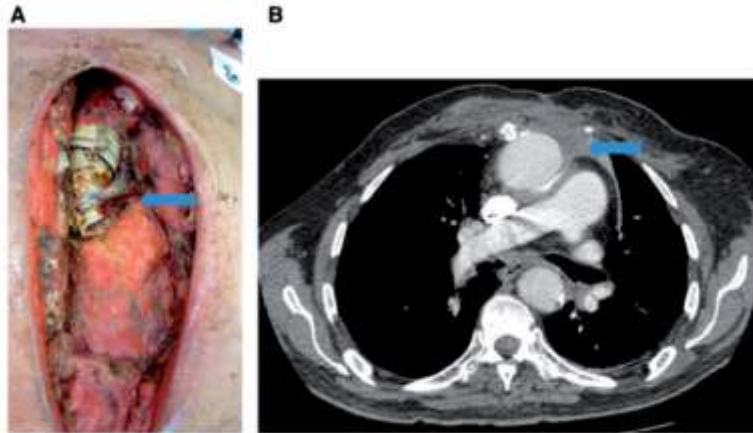
^cThrough serum drug concentration.

^dPeak serum drug concentration (measured 15 minutes after dalbavancin i.v. administration).

Spaziante M *et al.* OFID 2019

Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*

Infection (+ bactériémie) de prothèse aortique à *P. aeruginosa*
Cipro-S , Cefta-S + fistule
Récidive infection après débridement chirurgical et recouvrement
Reprise chirurgicale pour débridement, antibiothérapie cefta-cipro
phagothérapie locale avec phage OMKO1



Évolution :

Disparition des signes d'infection
Reprise à J28 pour perforation prothétique, surinfection à *Candida*; changement partiel de la prothèse
Durée de l'antibiothérapie ?
Survie et absence de signe infectieux à 18 mois

Un patient parmi d'autre : la suite

- Un traitement par doxycycline 200mg puis 100 mg/j est débuté
- Mais cirrhose donc malgré l'absence d'antécédent et de signe clinique d'appel, une fibroscopie est réalisée (environ un an après le début du traitement suppressif ...): antro-bulbite ulcérée, VO stade III
- Arrêt de la doxycycline ! switch clindamycine 300mg X2/j
- Dernier contrôle en 2019: tolérance, observance au STA correcte, scarpa gauche RAS, CRP normale, PET de contrôle stables; apparition d'une claudication intermittente à gauche: thrombose péronière, en attente de revascularisation par pontage veineux probable

La question:

- Quid du traitement suppressif ?

Conclusions

Les options thérapeutiques pour tenter d'améliorer le pronostic de ces patients sont limitées:

- **Antibiothérapie dite suppressive, parfois palliative**
 - Probablement préférable de réduire l'inoculum avant (drainage percutané ou mieux si possible débridement chirurgical : action anti-biofilm et bactéricide de la chirurgie); importance de disposer d'une documentation microbiologique fiable +++
 - Antibiotiques anti-biofilm si possible pour la phase dite curative
 - Pas de critère de choix de molécule mais données favorables pour les cyclines
 - Probablement à vie
- **Phagothérapie?**
- ...

