



Infections sur prothèse vasculaire : stratégie thérapeutique en 2015 ?

Eric Senneville^{1,2} et Armelle Pasquet¹

^{1,2}Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
Hôpital Gustave Dron 59200 Tourcoing

²Faculté 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^{1*}, C. Kelly² and H. Humphreys¹

- 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^{ième} reprise chirurgicale ?

- Et désescalade possible (i.e. documentation microbiologique fiable)?

Antibiothérapie probabiliste

SITUATIONS CLINIQUES	ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE	
	1 ^{ère} 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
Traitement préopératoire		cloxacilline ou oxacilline + gentamicine 3 jours	céfazoline ou vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours	vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours
Traitement postopératoire	Optimal	cloxacilline ou oxacilline + gentamicine 3 jours	céfazoline ou vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours	vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours
		puis ajout rifampicine ^a à la place de la gentamicine	puis ajout rifampicine ^a à la place de la gentamicine	puis ajout rifampicine^a à la place de la gentamicine
		relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire ^b	relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire ^b	relais orale par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire^b
	Non optimal	Idem puis traitement suppressif	Idem puis traitement suppressif	Idem puis traitement suppressif

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
Traitement préopératoire		vancomycine ^a ou daptomycine + gentamicine 3 jours	daptomycine + gentamicine 3 jours
Traitement postopératoire	Optimal	vancomycine ^a ou daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout de rifampicine ^b à la place de la gentamicine relais oral par rifampicine + autre anti-staph à J15 postopératoire	daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout de rifampicine^b à la place de la gentamicine relais oral par rifampicine + autre anti-staph à J15 postopératoire
	Non optimal	Idem puis traitement suppressif	Idem puis traitement suppressif

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 β -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)

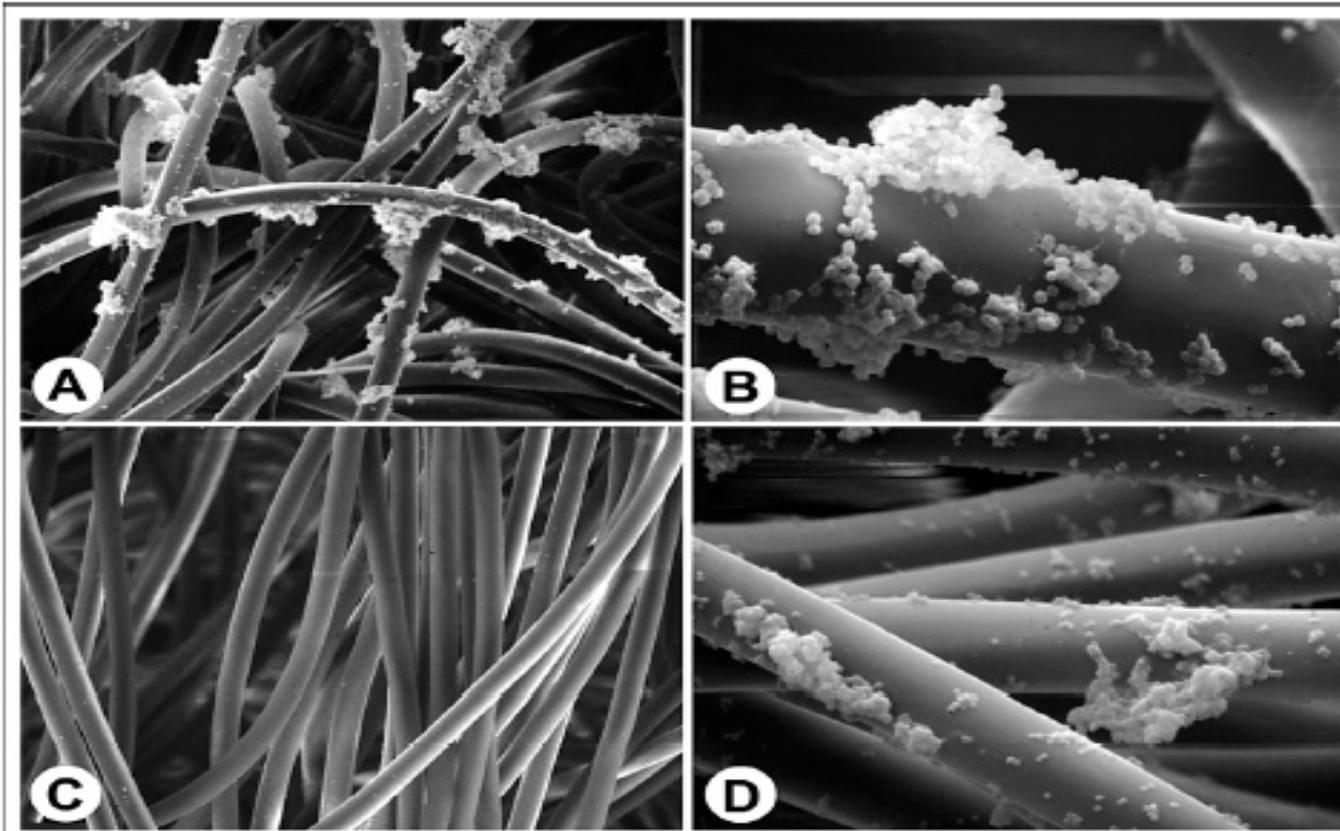


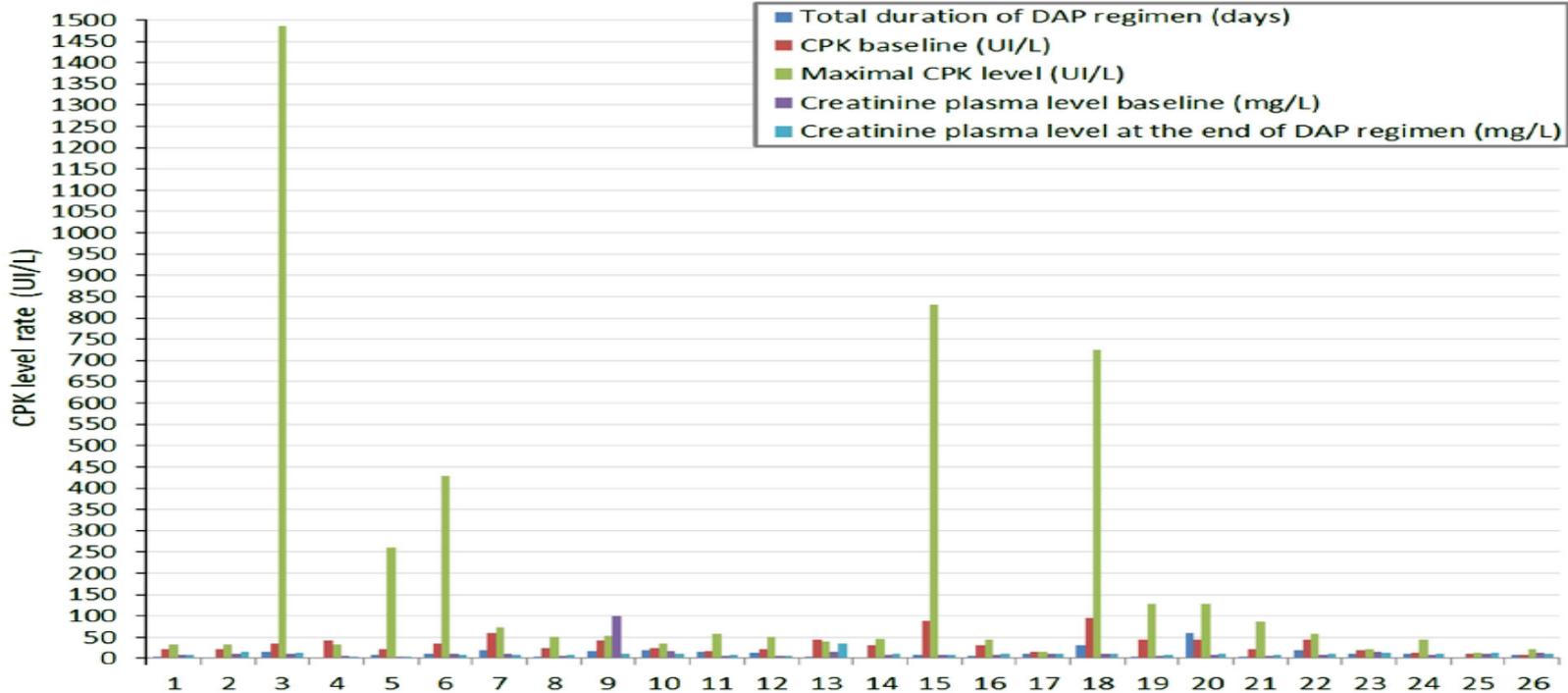
Fig. 5. (A) Adherence of RP-62A to VKD at baseline. Magnification 1150x. (B) Adherence of M187sp11 on VKD filament at 1 day after inoculation in vancomycin group. Magnification 4875x. (C) SEM of Dacron filament in daptomycin-treated group at day 4 after inoculation documenting absence of M187sp11 staphylococcal 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)
- Rétention des implants chez 9/26patients (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)

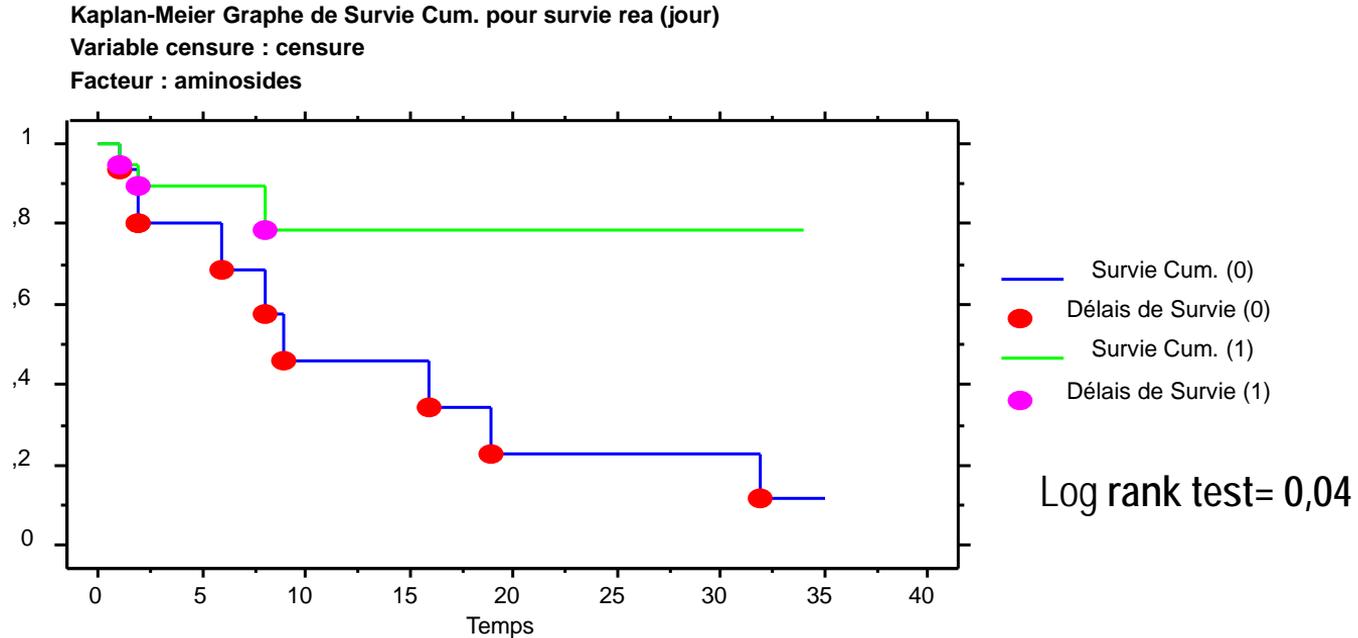
Tolerability of High Doses of Daptomycin in the Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infection: A Retrospective Study



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” : ≥ 6 semaines IV voire + traitement par voie orale ≥ 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

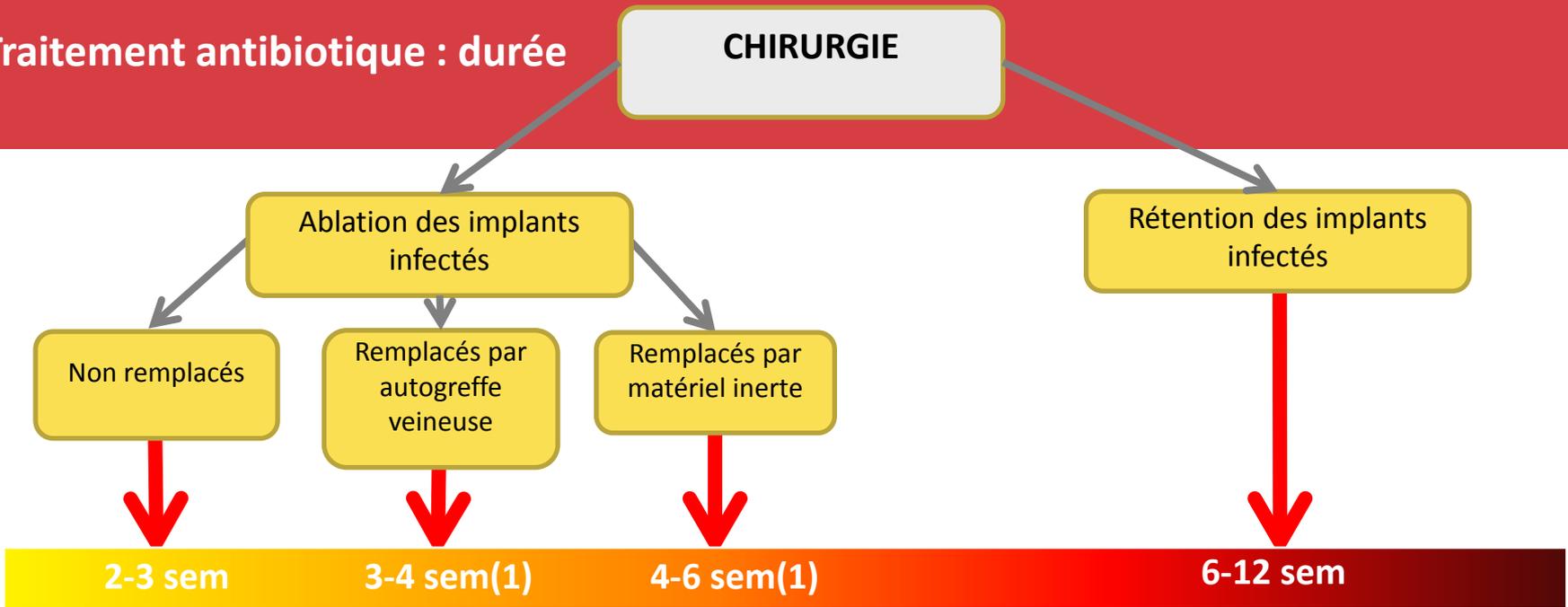
(Legout L *et al.* Clin Microbiol Infect 2012)

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

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

Traitement antibiotique : durée

CHIRURGIE



Part parentérale :

- ≥ 2 sem si hémocultures positives

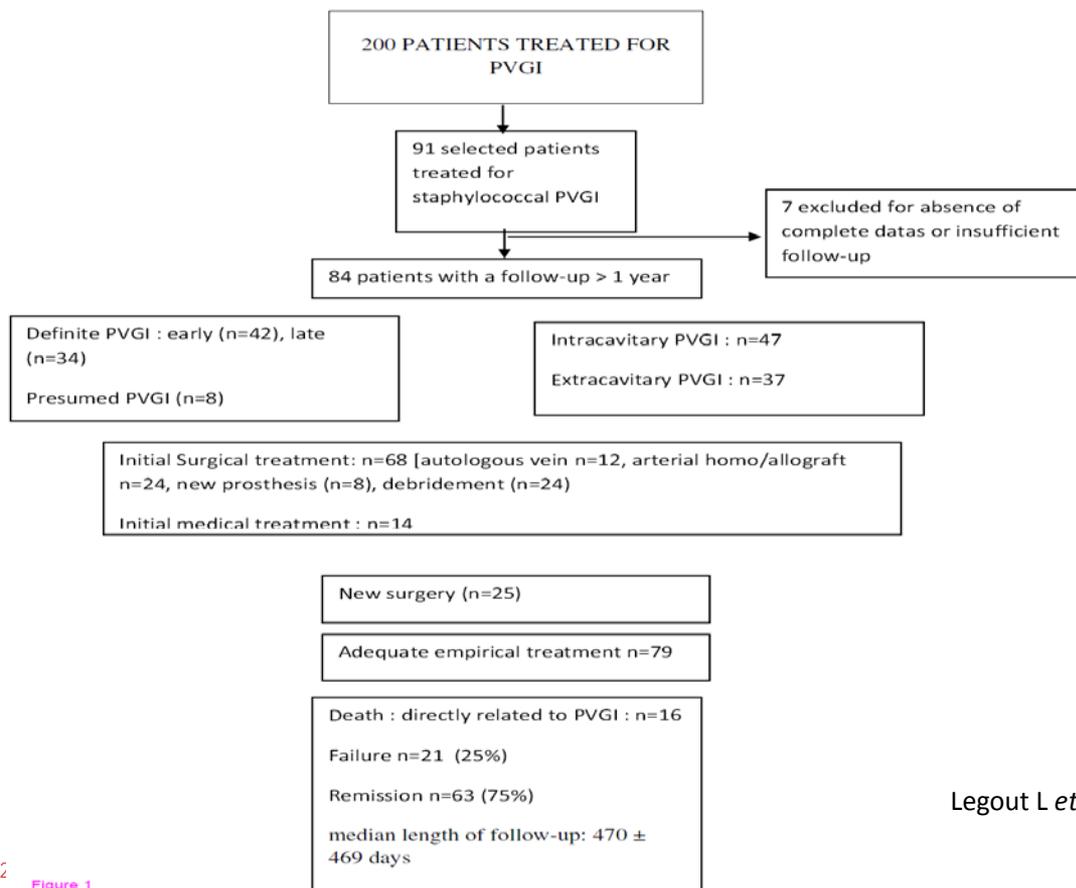
Relais par voie orale :

- 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

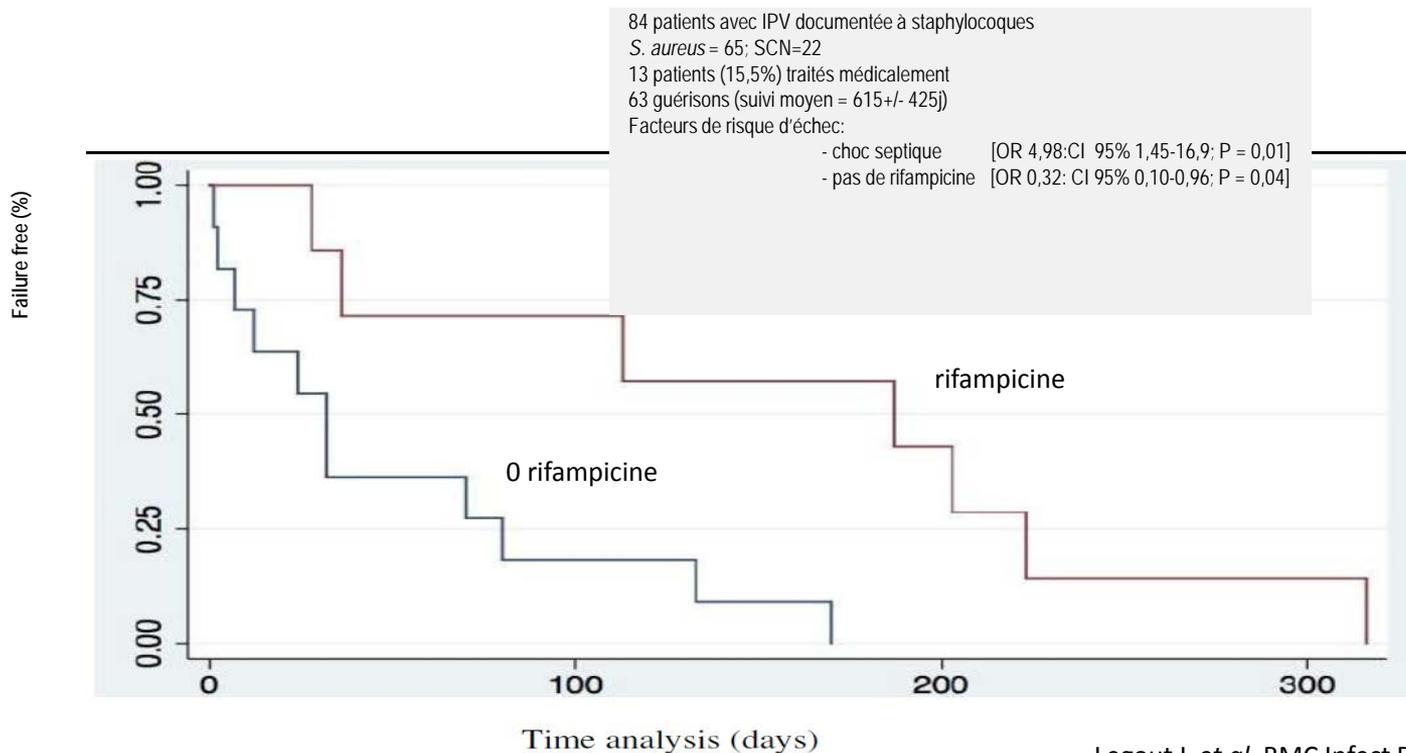
* CGP : rifampicine + fluoroquinolone
GBN : fluoroquinolone

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



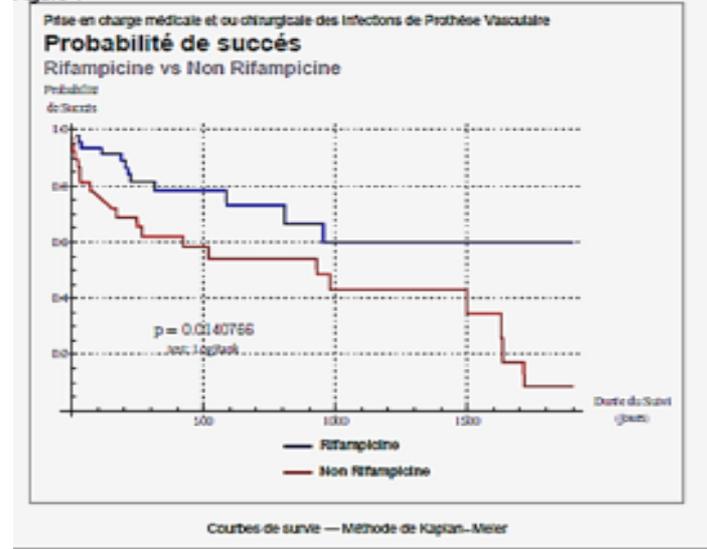
Legout L *et al.* BMC Infect Dis 2014

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

Amelle Pasquet¹, Michel Valette¹, Laurence Legout², Philippe Choisy¹, Pierre Vito D'Elia³, Beatrice Sarraz Boumet³, Olivier Leroy⁴, Eric Senneville¹
¹Department of Infectious diseases, Dron Hospital of Tourcoing, France ²Department of Infectious diseases, Alpes Leman Hospital, France, ³Department of Vascular surgery, Dron Hospital of Tourcoing, France, ⁴Intensive care Unit, Dron Hospital of Tourcoing, France

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

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!**