

Infections sur prothèses vasculaires

Le rôle de l'infectiologue

E. Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et
du Voyageur

Hôpital Gustave Dron 59200 Tourcoing

CHRU de Lille

Liens potentiels d'intérêts

- Laboratoires Novartis:
 - Investigateur étude EU-CORE
 - Orateur, Cubicin Advisory Board
 - Support congrès
- Laboratoires Sanofi-Aventis:
 - Orateur
- Laboratoires Pfizer:
 - Orateur
 - Support congrès
- Laboratoires MSD (CUBIST), INGEN (DIAXONHIT)
 - Consultant, orateur

Avertissements

- cette présentation est de la seule responsabilité de l'orateur
- cette présentation peut comprendre des indications hors AMM
- il n'est pas non plus totalement exclu que l'orateur se laisse à improviser

The relevance of aortic endograft prosthetic infection

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY

August 2011

Paul Cernohorsky, MD,^a Michel M.P.J. Reijnen, MD, PhD,^b Ignace F. J. Tielliu, MD,^a
Steven M. M. van Sterkenburg, MD,^b Jan J.A.M. van den Dungen, MD, PhD,^a and
Clark J. Zeebregts, MD, PhD,^a *Groningen and Arnheim, The Netherlands*

- **Methods:** A retrospective cohort study was performed of patients endovascularly operated for abdominal and thoracic aortic aneurysm in **two large hospitals** (one tertiary referral center and one large community hospital) between **March 1996 and June 2009**. Diagnosis of infected endograft was made based on clinical findings, blood tests and cultures, imaging studies (computed tomography, fludeoxyglucose positron emission tomography), and intraoperative findings at reoperation.
- **Results:** **Eleven patients** with an infected endograft were identified in **1431 endovascular procedures**. One other patient was referred from another hospital.

The relevance of aortic endograft prosthetic infection

JOURNAL OF VASCULAR SURGERY

August 2011

Paul Cernohorsky, MD,^a Michel M.P.J. Reijnen, MD, PhD,^b Ignace F. J. Tielliu, MD,^a
Steven M. M. van Sterkenburg, MD,^b Jan J.A.M. van den Dungen, MD, PhD,^a and
Clark J. Zeebregts, MD, PhD,^a *Groningen and Arnheim, The Netherlands*

In conclusion, endograft infection is a **rare complication** after TEVAR/EVAR associated with **high mortality rate**. A large percentage of cases present with symptoms **within 3 months** after TEVAR/EVAR (42%), and the incidence is significantly higher following **emergency** TEVAR/EVAR. In our series, there was **no significant difference in survival between surgically and conservatively treated patients**, possibly related to the small sample size.

The relevance of aortic endograft prosthetic infection

VASCULAR SURGERY

August 2011

Paul Cernohorsky, MD,^a Michel M.P.J. Reijnen, MD, PhD,^b Ignace F. J. Tielliu, MD,^a
Steven M. M. van Sterkenburg, MD,^b Jan J.A.M. van den Dungen, MD, PhD,^a and
Clark J. Zeebregts, MD, PhD,^a *Groningen and Arnheim, The Netherlands*

Patient	Microorganisms isolated	Origin cultured M.O.	Antimicrobial therapy	Treatment	Outcome	Therapy at last follow-up
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Piperacillin/tazobactam	Surgical	Survived	Ciprofloxacin + minocycline
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Drain/puncture	Benzylpenicillin + gentamicin	Surgical	Survived	Clindamycin + co-trimoxazole
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus milleri</i>	Endograft Blood				
3	None	Periaortic material/ endograft	Amoxicillin/clavulanic acid	Surgical	Survived	Amoxicillin/clavulanic acid + metronidazole
4	<i>Streptococcus viridans</i>	Blood	Gentamicin + amoxicillin	Surgical	Survived	None
5	<i>Streptococcus constellatus</i>	Blood Drain/puncture	Clindamycin + piperacillin/tazobactam	Surgical	Survived	None
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>					
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	Endograft Blood	Metronidazole + cefuroxime	Surgical	Died	
7	None	Endograft	Ciprofloxacin	Conservative	Survived	Ciprofloxacin
8	<i>Streptococcus constellatus</i>	Blood	Gentamicin + penicillin	Conservative	Survived	Co-trimoxazole
9	None		Amoxicillin/clavulanic acid + gentamicin	Conservative	Died	
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Flucloxacillin	Conservative	Died	
11	None		Piperacillin/tazobactam	Conservative	Survived	Amoxicillin/clavulanic acid
12	<i>Listeria monocytogenes</i>	Drain/puncture	Amoxicillin/clavulanic acid + co-trimoxazole	Conservative	Survived	Co-trimoxazole

The relevance of aortic endograft prosthetic infection

VASCULAR SURGERY

August 2011

Paul Cernohorsky, MD,^a Michel M.P.J. Reijnen, MD, PhD,^b Ignace F. J. Tielliu, MD,^a Steven M. M. van Sterkenburg, MD,^b Jan J.A.M. van den Dungen, MD, PhD,^a and Clark J. Zeebregts, MD, PhD,^a *Groningen and Arnheim, The Netherlands*

Patient	Microorganisms isolated	Origin cultured M.O.	Antimicrobial therapy	Treatment	Outcome	Therapy at last follow-up
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Piperacillin/tazobactam	Surgical	Survived	Ciprofloxacin + minocyclin
2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus milleri</i>	Drain/puncture Endograft Blood Periaortic material/ endograft	Benzylopenicillin + gentamicin	Surgical	Survived	Clindamycin + co-trimoxazole
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Amoxicillin/clavulanic acid	Surgical	Survived	Amoxicillin/clavulanic acid + metronidazole
4	<i>Streptococcus constellatus</i>	Blood	Clindamycin + amoxicillin	Surgical	Survived	None
5	<i>Streptococcus constellatus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>	Blood Drain/puncture	Clindamycin + piperacillin/ tazobactam	Surgical	Survived	None
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	Endograft Blood Endograft	Metronidazole + cefuroxim	Surgical	Died	
7	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Clindamycin + amoxicillin	Surgical	Survived	Clindamycin + amoxicillin
8	<i>Streptococcus constellatus</i>	Blood	Clindamycin + amoxicillin	Conservative	Survived	Clindamycin + amoxicillin
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Amoxicillin/clavulanic acid + gentamicin	Conservative	Died	
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Fluclorazolidone	Conservative	Died	
11	<i>Staphylococcus aureus</i>	Blood	Piperacillin/tazobactam	Conservative	Survived	Amoxicillin/clavulanic acid
12	<i>Listeria monocytogenes</i>	Drain/puncture	Amoxicillin/clavulanic acid + co- trimoxazole	Conservative	Survived	Co-trimoxazole

Table 7: Risk factor for hospital death by multivariate analysis

Our study suggests that the discontinuation of antibiotics after discharge results in lower 1-year survival rates, even if inflammatory reactions decreased to a normal level.

Period before 2008	4.55	0.001	1.92-10.79
Age over 55	5.64	0.003	1.83-17.39
Use of flaps of muscle or omentum	0.24	0.001	0.10-0.56
Time from onset of initial operation <1 week	3.12	0.031	1.11-8.76

Antibiotic Therapy of Aortic Graft Infection: Treatment and Prevention Recommendations

Kelley D. Hodgkiss-Harlow, MD and Dennis F. Bandyk, MD

2011

Antibiotic therapy for established graft infection should always include parenteral, culture-specific drug therapy bactericidal to cultured or suspected organisms. Because the preferred bacteria mode of growth is as a biofilm, antibiotics capable of biofilm penetration and killing of slow-growing organisms are recommended.

Local delivery of antibiotics to the surgical site in the form of antibiotic-impregnated beads or an antibiotic-impregnated vascular prosthesis has also been shown to be of value.

Antimicrobials in pulsed wound irrigation solutions and use of antibiotic impregnated grafts are other strategies that can be used in the treatment of aortic graft infection to reduce new biofilm formation on in situ replacement grafts or within the surgical site.

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

S. F. FitzGerald^{1a}, 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 (GRIP)

34 pages (écrit petit, interligne 1)
154 références

Int J Antimicrob Agents in Press

Traitement des IPV : problématique

- Grave
 - Risque létal: 10 à 50%
 - Risque d'amputation: >30%
- Population fragile
- ? 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 risque toxique

Stratégie d'utilisation des antibiotiques

- 1) en l'absence d'urgence

- Prélèvements

- superficiels si écoulement
 - hémocultures (> 38°C), ECBU

- 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

t

J0

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**

J5-14

désescalade

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

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

Reprise chirurgicale

Documentation microbiologique

Prélèvements multiples (n=?)

Pas d'antibioprophylaxie

t

J0

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

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

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

J5-14

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

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

désescalade

Couverture des cocci à Gram positif

- Pré-requis:
 - Inclure les staphylocoques méti-R et CMI à la vanco ≥ 2
 - Action sur les bactéries en phase de croissance exponentielle
 - Action sur les bactéries en phase de croissance stationnaire
 - Effet de réduction de la charge bactérienne rapide
 - Diffusion tissulaire y compris le biofilm précoce
 - Effet anti-adhérentiel

Vancomycine ou daptomycine?

- En traitement empirique:
 - Vancomycine si
 - Risque vital non engagé
 - CMI \leq 1mg/L
 - Ajouter béta-lactamine anti-staph (?MSSA)
 - Daptomycine si
 - Risque vital engagé
 - CMI $>$ 1mg/L
 - Insuffisance rénale ou forte probabilité de survenue
 - Traitement bien conduit par la vancomycine (tester CMI)

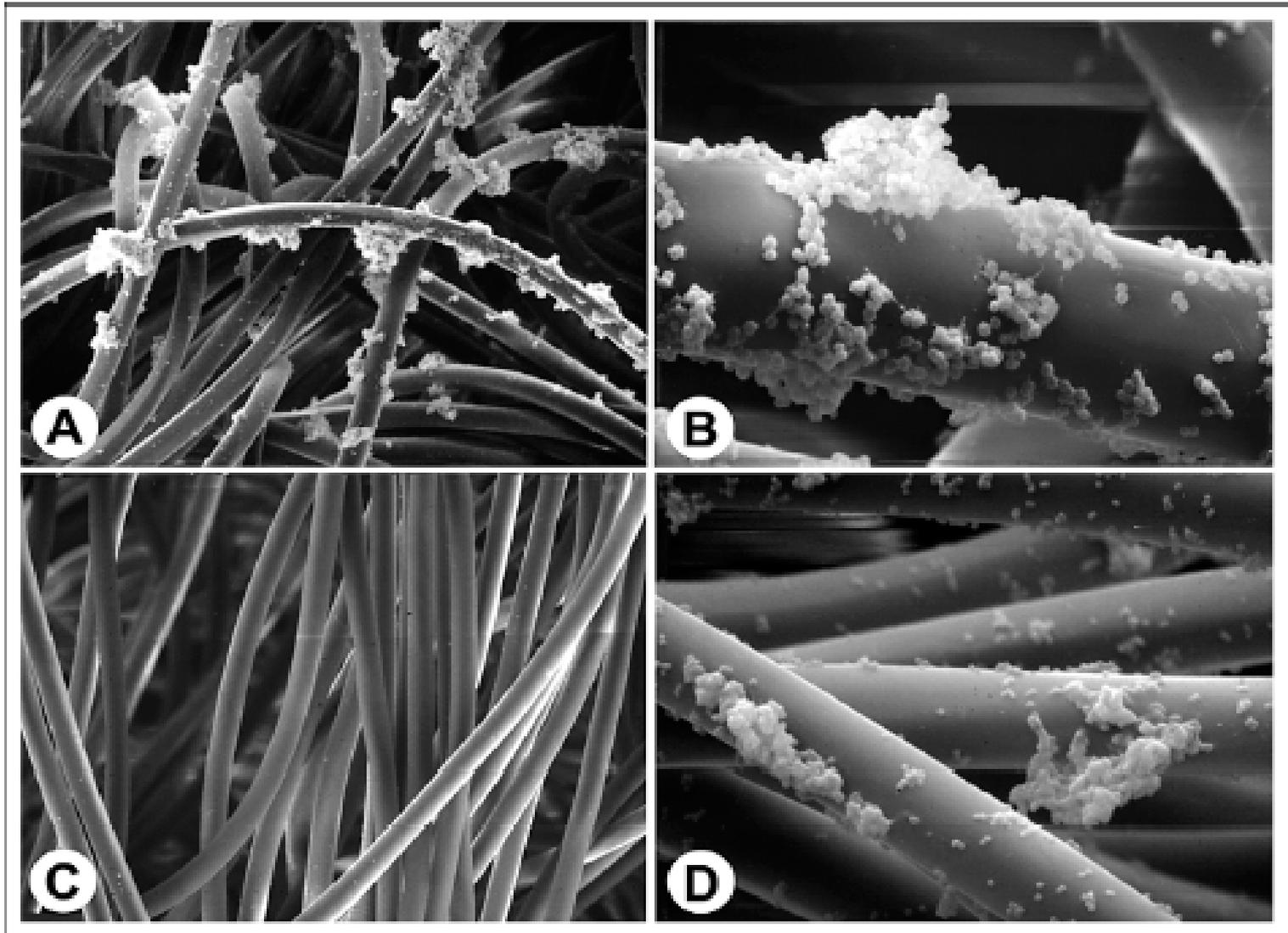
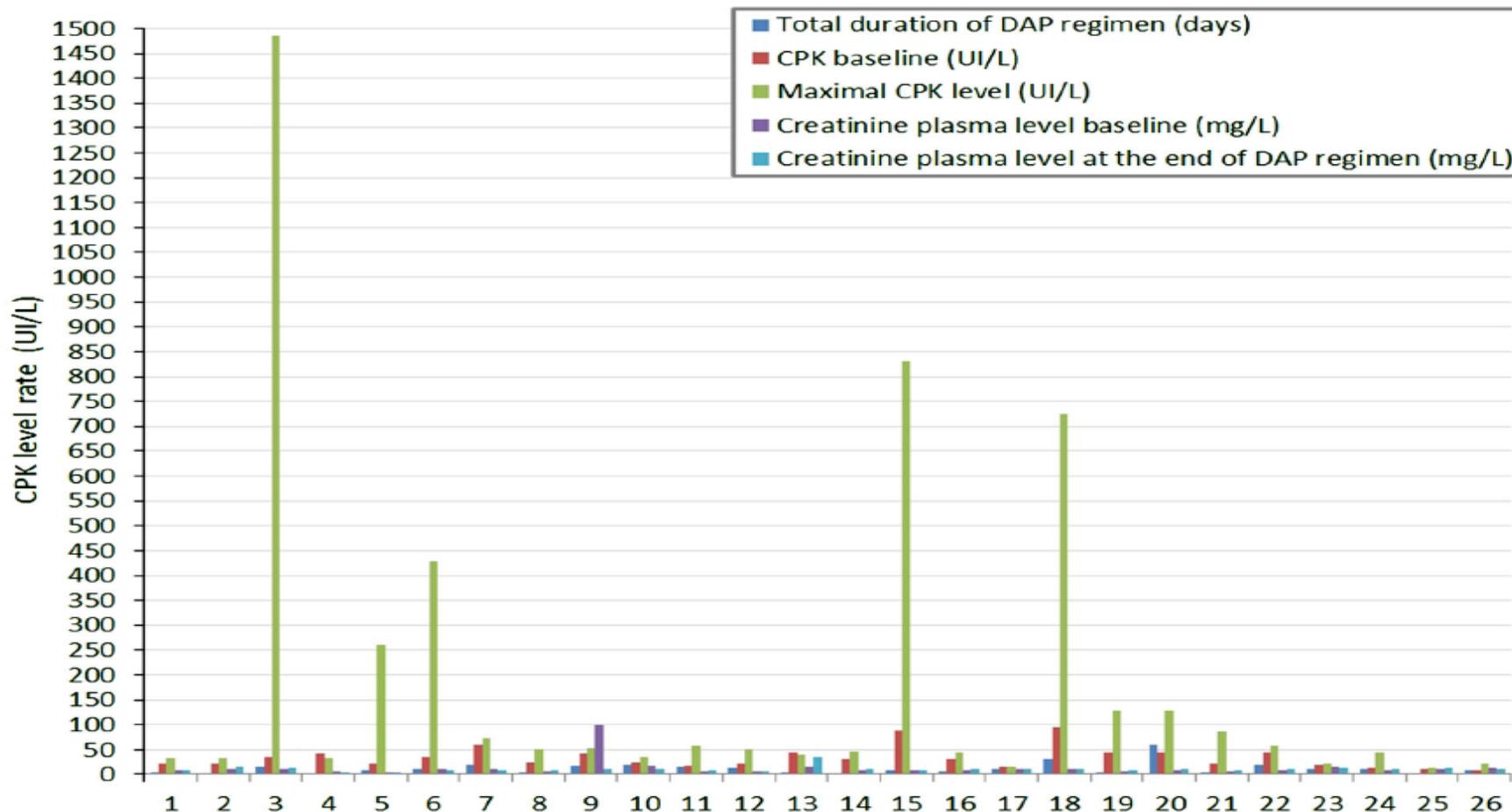


Fig. 5. (A) Adherence of RP-62A to VKD at baseline. Magnification 1150x. (B) Adherence of M187sp11 on VKD filament at 1 day after inoculation in vancomycin group. Magnification 4875x. (C) SEM of Dacron filament in daptomycin-treated group at day 4 after inoculation documenting absence of M187sp11 staphylococcal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

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 9/26 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 (myalgia = 1, élévation des CPK n = 4)

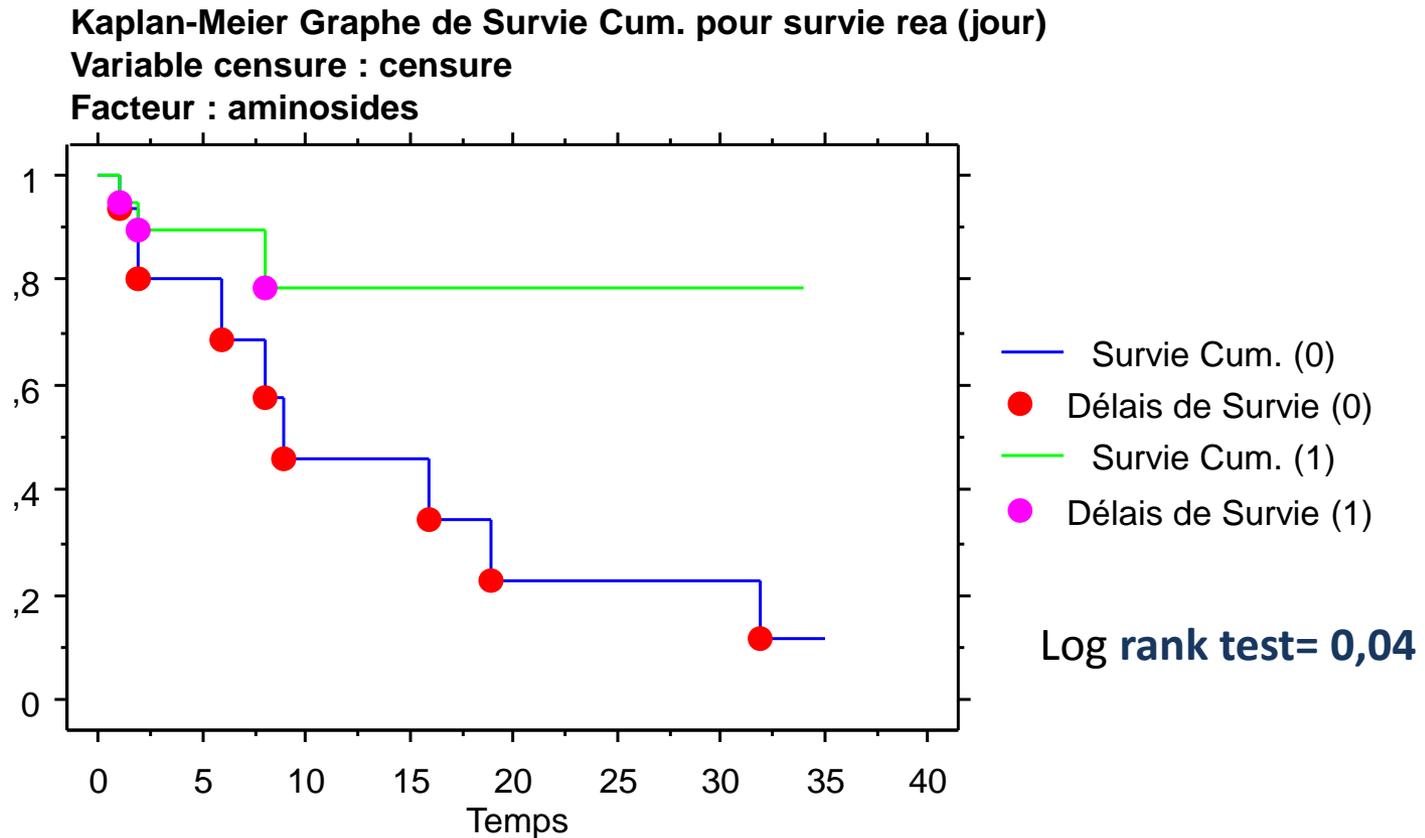
Tolerability of High Doses of Daptomycin in the Treatment of Prosthetic Vascular Graft Infection: A Retrospective Study



Aminosides ?

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

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



Antibiothérapie probabiliste

- Cocci à Gram positif
 - staphylocoques
 - *S. aureus*
 - SCN
 - streptocoques/entérocoques
 - anaérobies stricts*

Glycopeptides
Linézolide*
Tigécycline*
Daptomycine
Ceftaroline

- Bacilles à Gram négatif
 - entérobactéries
 - *P. aeruginosa*
 - autres
- Anaérobies stricts

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

Large spectre : toujours?

- Aorte > fémoro-poplité ?
- 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 puis ajout rifampicine ^a à la place de la gentamicine relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire ^b	céfazoline ou vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout rifampicine ^a à la place de la gentamicine relais oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire ^b	vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout rifampicine ^a à la place de la gentamicine relais orale par rifampicine + fluoroquinolones à J15 post-opératoire ^b

^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 relai oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 postopératoire ^c	daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout de rifampicine ^b à la place de la gentamicine relai oral par rifampicine + fluoroquinolones à J15 postopératoire ^c
	Non optimal	vancomycine ou daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout de rifampicine à la place de la gentamicine puis traitement suspensif ^d	daptomycine + gentamicine 3 jours puis ajout de rifampicine à la place de la gentamicine puis traitement suspensif ^d

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

^b Après s'être assuré de la négativité des hémocultures

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

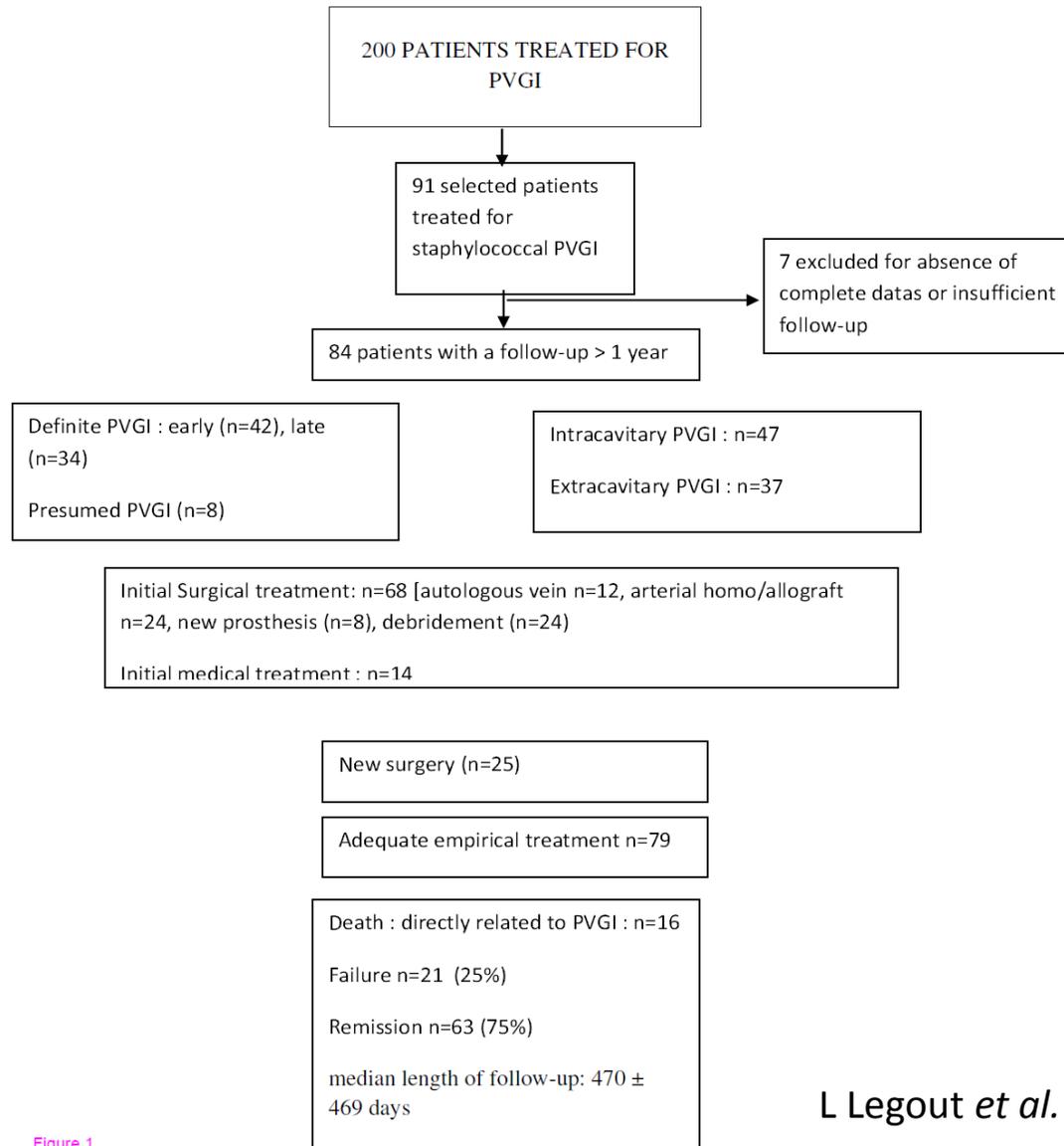


Figure 1

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

84 patients avec IPV documentée à staphylocoques

S. aureus = 65; SCN=22

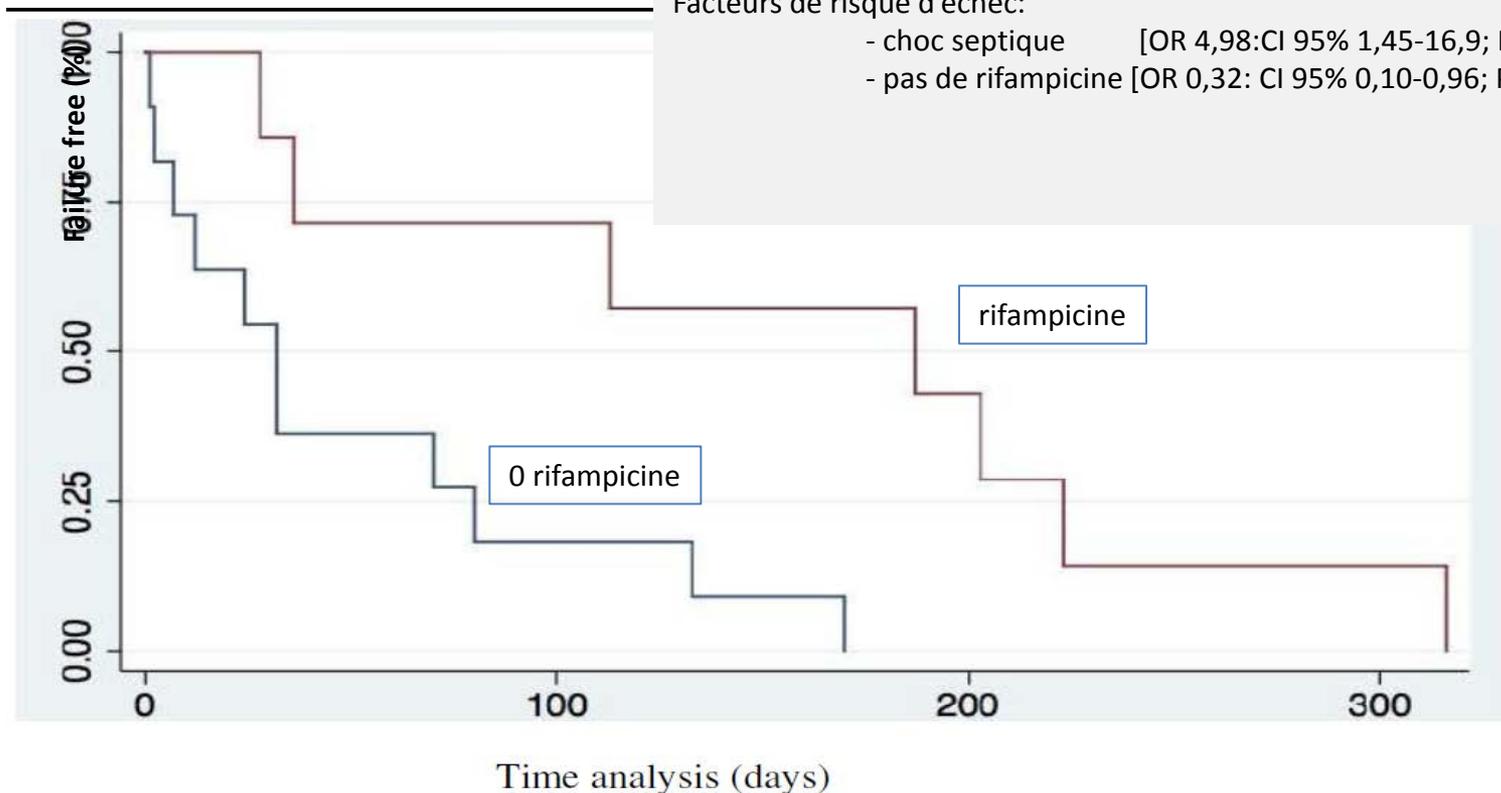
13 patients (15,5%) traités médicalement

63 guérisons (suivi moyen = 615+/- 425j)

Facteurs de risque d'échec:

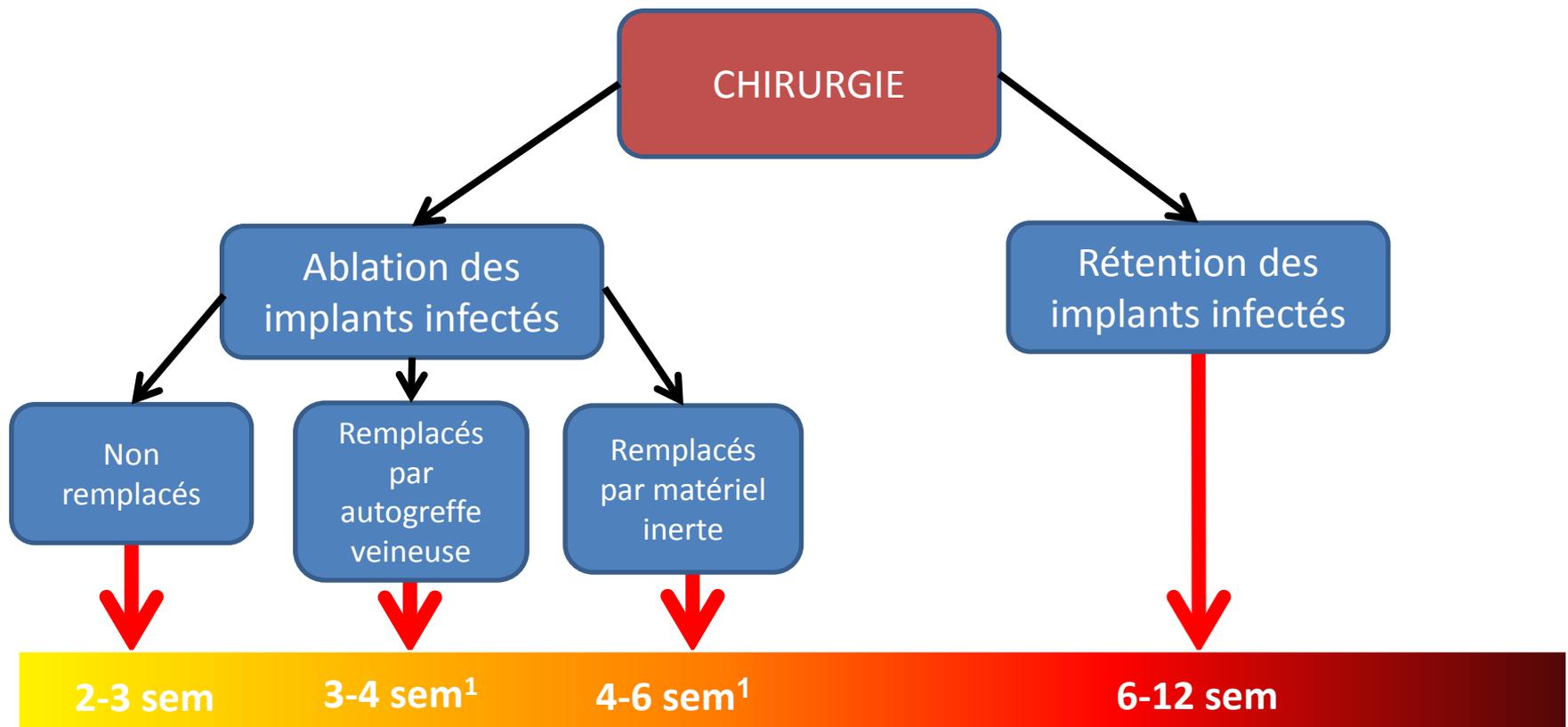
- choc septique [OR 4,98:CI 95% 1,45-16,9; P = 0,01]

- pas de rifampicine [OR 0,32: CI 95% 0,10-0,96; P = 0,04]



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)



Part parentérale :

- ≥ 2 sem si hémocultures positives

¹ 6 sem si PPOP positifs

Relais par voie orale :

- le plus tôt possible si

✕ hémocultures –

✕ pas d'abcès résiduels

✕ molécules antibiofilm envisageables*

- sinon, 2 à 4 sem

* CGP : rifampicine + fluoroquinolone
GBN : fluoroquinolone

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

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
- Études prospectives multicentriques (durées +++)