

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 mai 2017**

**Par Mlle ZERKDI Asmaa**

---

**Comment réduire le risque infectieux après la pose d'une prothèse vasculaire ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** NEUT Christel, Maitre de conférences en Bactériologie à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologique de Lille.

**Assesseur :** KARROUT Youness, Maitre de conférences en Pharmacotechnie Industrielle à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** RAGRAGUI Omar, Médecin chirurgien

**Membre extérieur :** GIMENEZ MUÑOZ Maria Pilar, Pharmacien en Industrie



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
Et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006

LILLE CEDEX

03.20.96.40.40 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Éric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des Relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique

Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire



Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

---

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

---

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

---

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

---

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
Et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Table des matières

Remerciements .....	11
<b>I. Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>II. Prothèses vasculaires.....</b>	<b>15</b>
<b>A. Définition.....</b>	<b>15</b>
<b>B. Utilisations principales .....</b>	<b>24</b>
<b>C. Infections majeures survenant post pose d'une prothèse vasculaire .....</b>	<b>26</b>
1. Diagnostic d'une Infection de prothèse vasculaire :.....	27
2. Différentes classifications des infections prothèses vasculaires :.....	30
3. Les infections sur prothèses vasculaires par délais d'apparition : .....	31
<b>D. Traitements antibiotiques des infections bactériennes sur prothèses vasculaires :.....</b>	<b>32</b>
1. Différentes souches bactériennes :.....	32
2. Recommandations de traitement chirurgicaux et médicamenteux pour les prothèses de manière global :.....	33
3. Recommandations de traitement médicamenteux des infections sur prothèses vasculaires périphériques : .....	35
<b>E. Types de fonctionnalisation de la prothèse pour limiter les infections.....</b>	<b>47</b>
1. Prothèses vasculaires avec antibiotique .....	47
2. Prothèses vasculaires avec de l'argent .....	53
3. Prothèses vasculaires au triclosan : .....	60
<b>III. Comparaison efficacité entre les prothèses (avec antibiotique ; avec argent ; avec triclosan) : .....</b>	<b>62</b>
<b>A. Efficacité des prothèses vasculaires à la rifampicine comparée à celle des prothèses à l'argent :.....</b>	<b>62</b>
<b>B. Efficacité des prothèses vasculaires à l'antibiotique et au triclosan comparée à celle des prothèses à l'argent :.....</b>	<b>64</b>
<b>IV. Quelle prothèse pour la réduction des risques opérationnels : Axes de recherches futures</b>	<b>69</b>
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>72</b>

## **Glossaire :**

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATB : Antibiotique

CD : Cyclodextrine

CFU : Colony forming unit

CRP : Protéine C réactive

GB : Globule blanc

HAS : Haute autorité de santé

IPV : Infections prothèses vasculaires

IV : Intra veineux

OMS : Organisation mondiale de la santé

PET : Polyéthylène téréphtalate

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

PVGI : Prosthesis vascular graft infection

PVP-CD : Polyester vascular prosthesis- Cyclodextrine

VS : Vitesse de sédimentation

## **Remerciements**

Avant de développer le sujet de ma thèse de doctorat d'état en pharmacie, il est opportun de remercier les personnes qui ont participé à mon encadrement académique et qui m'ont aidé à mener ce travail à bout.

**Madame NEUT Christel** : Maitre de conférences en bactériologie à la faculté de Pharmacie Lille. Je la remercie pour sa didactique, sa pédagogie durant toutes mes années d'études à la faculté de Pharmacie. Que ça soit en sa qualité de maitre de stage durant mon master 1 en toxicologie ou en sa fonction de maitre de conférences en bactériologie, jusqu'à maintenant en tant que présidente de mon jury de thèse, elle a toujours fait preuve d'une bienveillance sans égal. Elle m'a également transmis une éthique de travail qui me sera utile bien au-delà du monde universitaire.

**Monsieur KARROUT Youness** : Assesseur Maitre de conférences en pharmacotechnie industrielle. Je le remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon assesseur sur cette thèse.

**Monsieur RAGRAGUI Omar** : Médecin chirurgien, je le remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury sur cette thèse, et de prendre sur son temps précieux pour assister à ma soutenance.

**Mademoiselle GIMENEZ MUNOZ Maria Pilar** : Pharmacien en industrie : Merci de m'avoir accompagnée durant notre Master in European Business et par la suite durant nos expériences en industrie.

Je remercie également ma famille qui a été un véritable socle dans la construction de mon parcours académique :

« Une seule certitude suffit à celui qui cherche » Albert Camus. Mon frère, mon correspondant constant a toujours réciproqué mes tirades d'âme en solutions plausibles. Il a encre en moi cette maxime « She believed she could so she did »



Les actions valent milles paroles, ma grande sœur a été pour moi un modèle d'intégrité, de dépassement de soi, de savoir être à émuler et continue de l'être. Merci pour sa bonté.

Mes deux petites sœurs, pour toutes ces séances de révisions d'avant partiel, ces fous rires et ces moments d'encouragements. J'espère que ce travail vous rendra fière de moi.

Mon père, comme disait Balzac : « Il mettait ses filles au rang des anges et nécessairement au-dessus de lui, le pauvre homme ! Il aimait jusqu'au mal qu'elles lui faisaient ». Merci d'avoir professé tout haut, ce que je pensais tout bas : « ma fille sera docteur ».

Mon grand-père, je suis désolée d'avoir perdu cette course contre le temps, mais sache que la mémoire ne fait pas défaut qu'à toi. « Les gens oublieront ce que tu as dit, ils oublieront ce que tu as fait, mais ils n'oublieront jamais ce que tu leur as fait ressentir. » Maya Angelou. Merci à toi et à grand-mère de m'avoir toujours fait sentir que tout est à ma portée moyennant le bon effort.

Ma mère « She was unstoppable not because she did not have failures or doubts. But because she continued on despite them ». Merci de m'avoir appris que le plus grand attrait d'une femme est son esprit, que le travail est une vertu. Ma réussite est la tienne. J'espère que ce travail sera une reconnaissance minime de ton abnégation infinie.

Enfin, il est aussi important d'inclure, mes amies : Meryem, Léa, Pilar, Tatiana, Marie, Anaëlle, Camille et Céline. Ainsi que toutes les personnes que j'ai été amené à côtoyer, de près ou de loin au sein de l'ESCP Europe, du CHR, de l'Université de Lille et plus particulièrement au sein de la faculté de Pharmacie.

Je souhaite donc que ce travail soit à la hauteur des exigences de toutes ces personnes.

## I. Introduction

L'idée d'écrire ma thèse de doctorat de pharmacie sur les prothèses vasculaires est le résultat de plusieurs expériences précédentes. J'ai eu la chance d'effectuer mes trois mois d'externat à temps plein au sein du service des soins intensifs et de chirurgies vasculaires. C'est à ce moment précis que j'ai pris conscience des différentes complications qui peuvent survenir suite à la pose d'une prothèse vasculaire :

- ✚ La stabilité
- ✚ La cicatrisation
- ✚ La thrombogénicité
- ✚ Les infections

D'un autre côté, j'ai effectué en parallèle à ma troisième année de Pharmacie un master en santé et environnement. Ce master m'a permis d'effectuer un stage en milieu de recherche universitaire. J'ai effectué ce stage au sein du laboratoire de bactériologie de la faculté de pharmacie de Lille sous la tutelle de Madame Neut Christel. Mon sujet de travail était les propriétés antibactériennes de l'Argent sur les pansements.

C'est tout naturellement qu'au moment de rédiger ma thèse de doctorat, je me suis tournée vers madame Neut qui m'a proposée de traiter la question des infections sur les prothèses vasculaires et comment les réduire.

Il existe plusieurs types de prothèses vasculaires, cette thèse cite principalement :

- ✚ Prothèse en polytétrafluoroéthylène PTFE
- ✚ Prothèse en polyéthylène téréphtalate PET
- ✚ Prothèse en polyuréthane

Les prothèses vasculaires ont plusieurs utilisations en périphériques et centrales, ainsi certaines des données de cette thèse sont sur les prothèses vasculaires en général qu'elles soient centrales ou périphériques. Le propos de cette thèse essaye d'étayer les différents types d'infections sur prothèses vasculaires et les différents traitements antibiotiques utilisés que cela soit en prévention pré ou post-opératoire.

En deuxième partie, la thèse commence à décrire les différents types de fonctionnalisations de prothèses possibles :

- ✚ Prothèses vasculaires avec antibiotique
- ✚ Prothèses vasculaires avec argent
- ✚ Prothèses vasculaires avec antiseptique

La troisième partie est focalisée sur l'analyse de l'efficacité des différents types de prothèses : avec antibiotique ; avec argent ; avec antiseptiques (triclosan). Je conclurai cette thèse par l'exploration des axes d'innovation futurs pour la réduction des risques post-opérationnels.

## **II. Prothèses vasculaires**

### **A. Définition**

D'après la définition de Williams et Roaf,<sup>1</sup> « une prothèse est constituée par un matériel non biologique placé dans le corps humain pour accomplir une fonction spécifique (physiologique) pendant la plus longue période possible ».

Historiquement la plus grande problématique rencontrée par les professionnels de santé avec les prothèses était les infections. Le matériel prothétique est un corps étranger qui idéalement doit être inerte et compatible avec les tissus du corps humain, pour éviter tout rejet.<sup>2</sup>

Les premières expériences sur l'introduction de corps étranger au sens large ont été réalisées par Bell et Levert, avec des fils d'argent, d'or, de plomb pour suturer les plaies, obtenant les meilleurs résultats avec le platine, jugé comme « le moins irritant ». Les sutures représentent donc l'un des premiers succès d'introduction de corps étrangers dans le corps humain.<sup>3</sup>

Le propos de cette thèse est orienté sur les prothèses vasculaires qui sont considérées comme des prothèses ou endo-prothèses. La prothèse endovasculaire est définie par le Dr Alain Azencott comme « une prothèse en forme de tube, constituée d'une partie métallique cylindrique ou stent, recouverte d'un tissu étanche, que l'on introduit dans la lumière d'une artère par voie endovasculaire»<sup>4</sup>

### **Histoire des remplacements vasculaires :**

C'est en 1912 que les premières tentatives de chirurgie de remplacement dans le système vasculaire ont lieu. La France est à l'honneur dans ces expériences. En effet, le célèbre chirurgien français Alexis Carrel, prix Nobel de physiologie et de médecine, fut le premier à en faire l'expérience. Il a essayé d'introduire des canules en verre et métal enduits de paraffine de 4,5 cm de longueur et 10 mm de diamètre dans une artère ouverte de manière longitudinale dans un modèle animal. L'incision a ensuite été recousue à l'aide d'un fil de soie pour lier les parois artérielles.

# 11 expérimentations : Approche par 3 types de prothèses

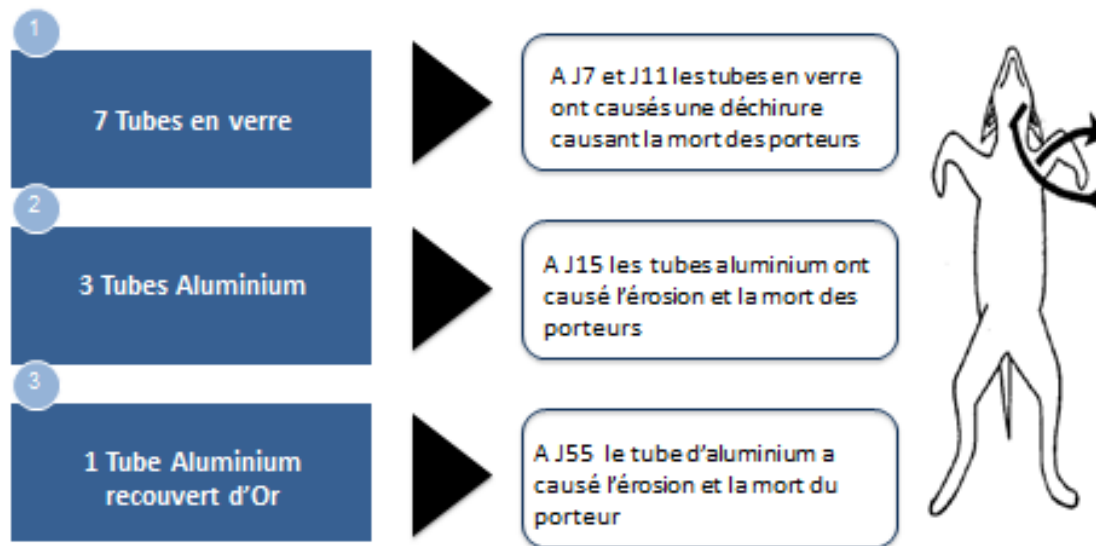


Figure 1:Schéma de l'expérimentation de Carrel <sup>2</sup>

Carrel réalisa au total onze expérimentations, illustrées ci-dessus : sept avec des tubes en verre, trois avec des tubes en aluminium et une avec un tube en aluminium recouvert d'or.

Un des tubes en verre se brisa pendant une des opérations, provoquant ainsi la mort de l'animal. Deux des chiens sont décédés d'hémorragie par déchirure au niveau des sutures entre le 7<sup>ème</sup> et le 11<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

Dans cinq autres cas, fut notée une oblitération du tube par formation de thrombose entre le 5<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

## Thrombus obstructif d'une prothèse valvulaire mitrale.

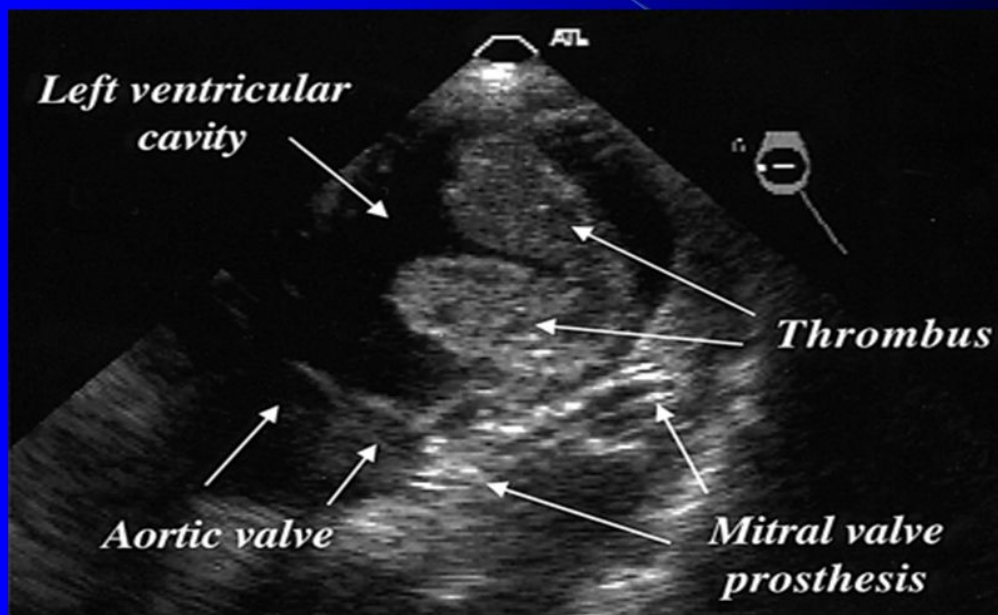


Figure 2 : Exemple en image d'une thrombose <sup>5</sup>

De l'ensemble de ces expérimentations, Carrel conclut que sa technique était valable et simple mais recommande toutefois d'orienter les recherches vers le recouvrement des prothèses par un tissu veineux. L'auteur recommanda par ailleurs cette méthode pour le traitement des anévrysmes de l'aorte thoracique.

Le risque avéré de thrombose serait vraisemblablement diminué, si l'on arrive à appliquer un revêtement intérieur veineux dans la prothèse. Il est à noter toutefois que dans les publications suivantes de Carrel, aucune mise en évidence de l'emploi de cette technique n'est documentée.

Il est à noter par ailleurs que les écrits de Carrel mentionnent nommément les travaux d'Abbe<sup>2</sup>. Dans ces derniers, une attention particulière est portée à la liaison de deux segments de l'artère fémorale grâce à un tube en verre. Sont également cités les travaux de Dunham et Cushman qui ont réussi à remplacer l'aorte abdominale d'un chien par un tube en gomme recouvert de vaseline. Néanmoins, aucune bibliographie connue n'explicite davantage ou ne décrit scientifiquement ces travaux précédemment mentionnés.

D'autres chirurgiens, tel que Tuffier, ont poursuivi les recherches sur l'implémentation de prothèse vasculaire.

Le chirurgien Français Tuffier est spécialiste de chirurgie cardiaque et pulmonaire. Bien qu'il n'ait jamais été professeur, il est à l'origine de la création dans le laboratoire de Dastre à la Sorbonne d'un cours de chirurgie expérimentale, de renommée internationale<sup>6</sup>.

En 1915, Tuffier publia dans le *Bulletin de l'Académie de médecine*, un travail où il expliquait la mise en place d'un tube de métal recouvert d'argent pour remplacer l'artère radiale d'un mécanicien accidenté. Le mécanicien avait alors subi une fracture du cubitus et l'artère avait été sectionné suite à l'accident. L'expérience de l'opération fut considérée comme « un succès ». Un mois plus tard, le mécanicien fut amputé du métacarpe à cause d'une gangrène de la main.

Pendant la Première Guerre mondiale, Tuffier utilisa des « conduits en argent paraffiné » pour joindre les artères. A chaque chirurgie, il y a eu apparition de thrombose dans les 24 heures post opératoire.

Ce risque est alors identifié comme intrinsèque aux tubes rigides. En effet, les matières telles que le verre ou le métal présentent un risque de corrosion élevé, ce qui rend l'oblitération fréquente. Cette problématique de matière, a longtemps limité les chirurgiens, qui semblaient dans l'incapacité de rétablir une circulation sur le long terme.

A ce titre, Carrel et Tuffier, à travers leurs travaux du début du 20<sup>ème</sup> siècle ont ouvert la voie au développement des prothèses vasculaires.

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, l'avènement des matériaux plastiques creuse de nouvelles opportunités. On commence alors à utiliser du matériel plastique présentant les caractéristiques suivantes :

- ✓ Matériel stable
- ✓ Matériel inerte
- ✓ Matériel résistant

Hufnagel, chirurgien de l'université de Georgetown, fut le premier à pratiquer une chirurgie à l'aide de tubes rigides de méthyl-méthacrylate « plexiglass »<sup>6</sup>.

## 15 remplacements de l'aorte thoracique par des prothèses plastiques

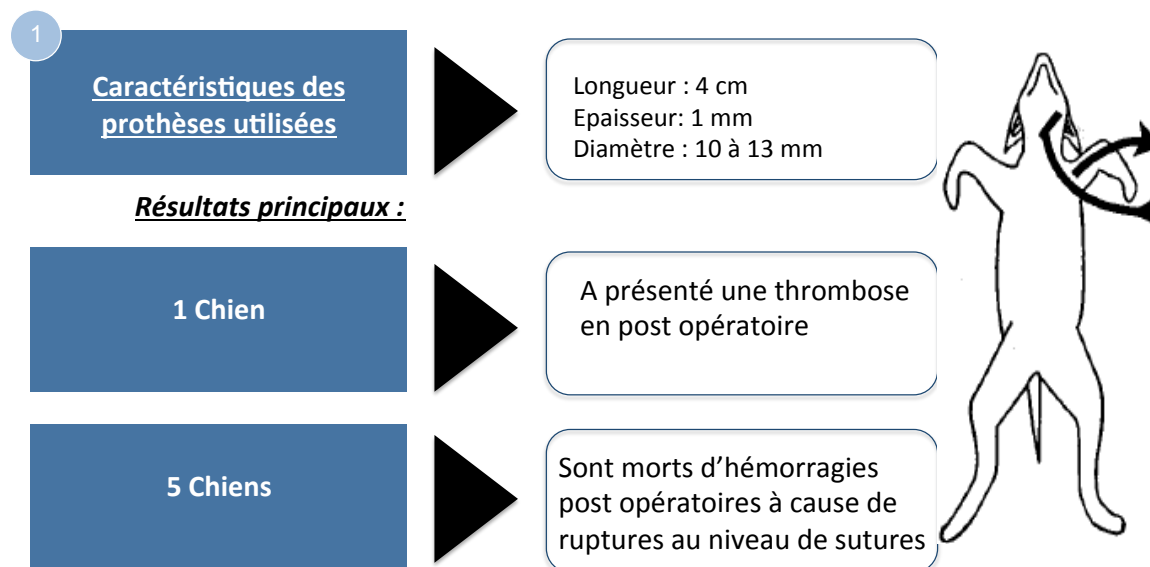


Figure 3: Schéma expérimentation de Hufnagel <sup>2</sup>

Les résultats de cette expérimentation furent très encourageants et confirmèrent la résistance présumée du matériel plastique.

En 1952, Voorhees réalisa les premières chirurgies impliquant des implants synthétiques : une prothèse textile poreuse.

Toutes les expérimentations précédemment citées, constituent les bases fondatrices de ce qui finira par devenir les prothèses modernes. L'utilisation des prothèses vasculaires a commencé à devenir fréquente pour différentes pathologies tel que le traitement de pathologies athéromateuses occlusives et anévrismales. Selon la HAS, 30 000<sup>7</sup> prothèses vasculaires ont été posées en France.



Les principaux types de matériaux utilisés aujourd'hui dans les prothèses vasculaires sont : Le polyéthylène téréphtalate (PET) ou polyester Dacron et le poly tétra fluoro éthylène (PTFE) microporeux.

Les principales attentes en termes de prothèses pour la chirurgie vasculaire étaient les suivantes :

- ✓ Faible taux de thrombogénicité
- ✓ Qualité de la cicatrisation
- ✓ Stabilisation à long terme

En chirurgie, plusieurs substituts vasculaires furent expérimentés. Nous distinguons deux types<sup>8</sup> :

- + Les substitutifs biologiques :

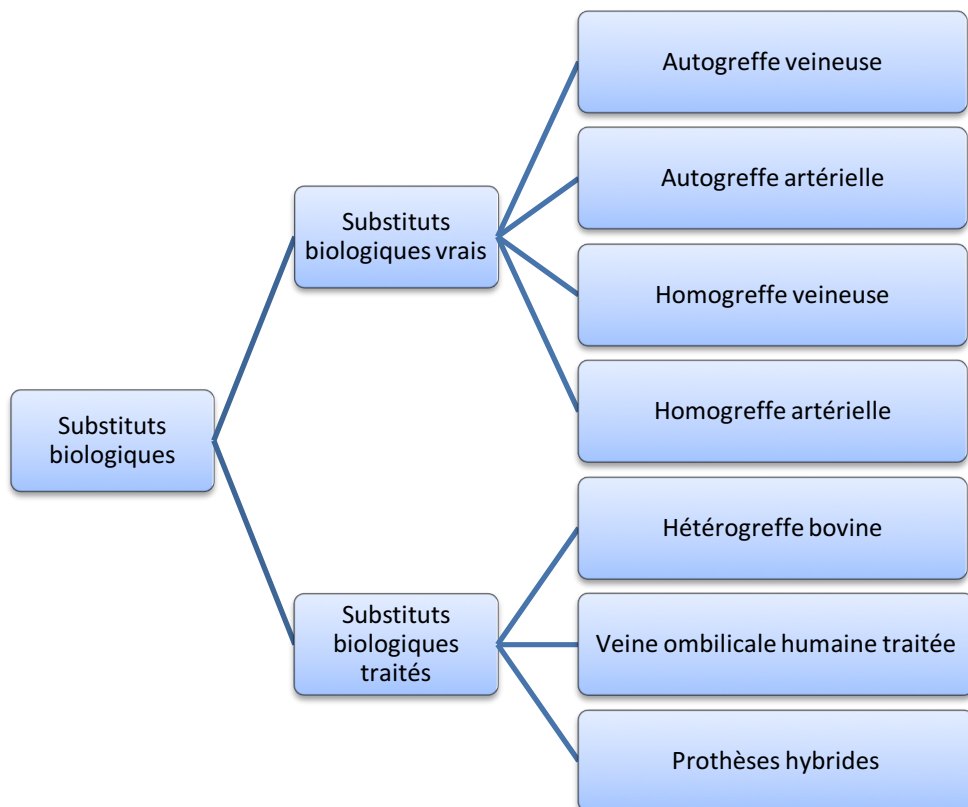


Figure 4 : Substituts vasculaires<sup>8</sup>.

Certains de ces substitutifs biologiques comme l'autogreffe veineuse sont encore utilisés. Cette dernière reste le meilleur moyen de réaliser un pontage artériel de petit calibre. Mais d'autres restent marginaux ou totalement délaissés tels que les hétérogreffes bovines.

Les substitutifs synthétiques :

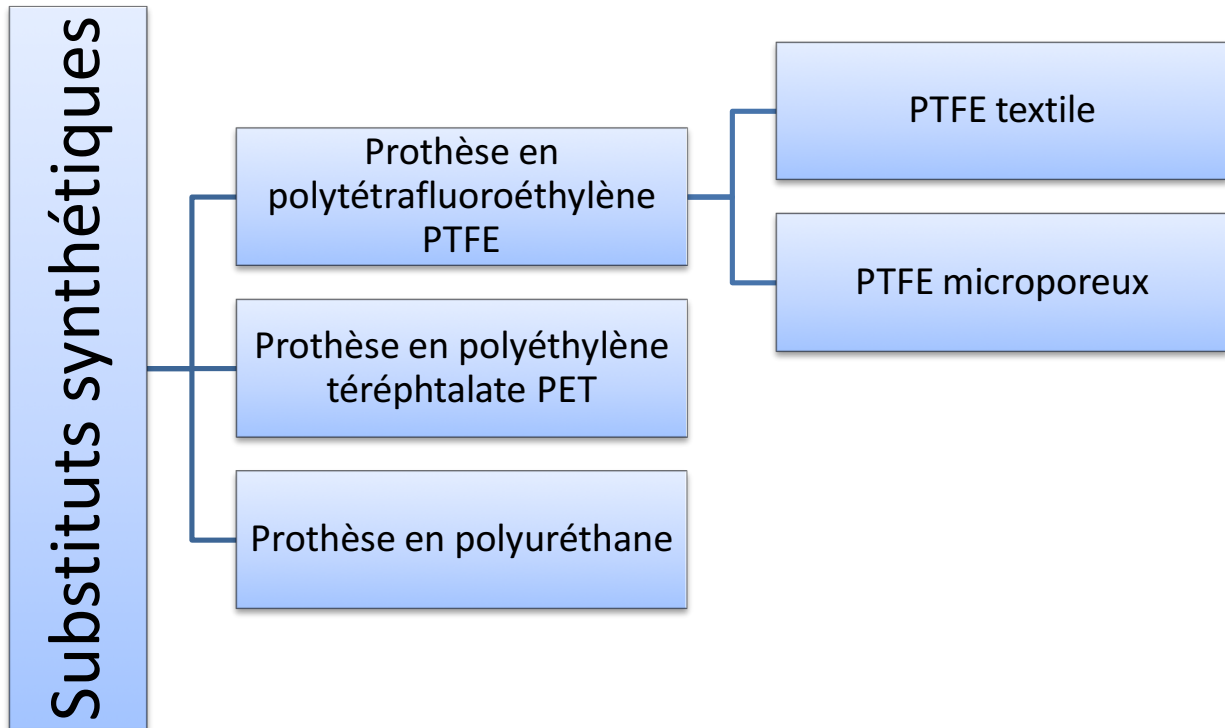


Figure 5: Différents types de prothèses <sup>8</sup>

Les prothèses en polytétrafluoroéthylène PTFE sont identifiées comme le meilleur substitut pour le remplacement de vaisseaux de petit calibre en l'absence de greffon veineux autologue.

Ci-dessous, une image macroscopique d'un substitut de PTFE, accompagnée d'un grossissement par microscope électronique sur la face externe et la face luminale.

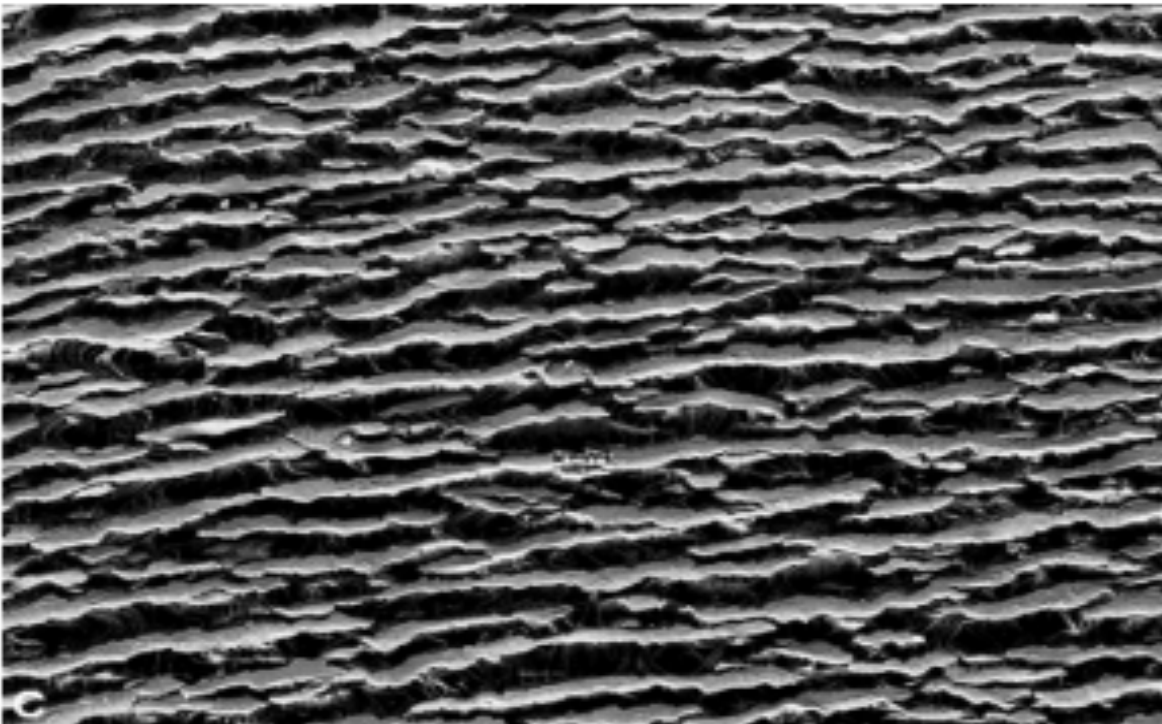
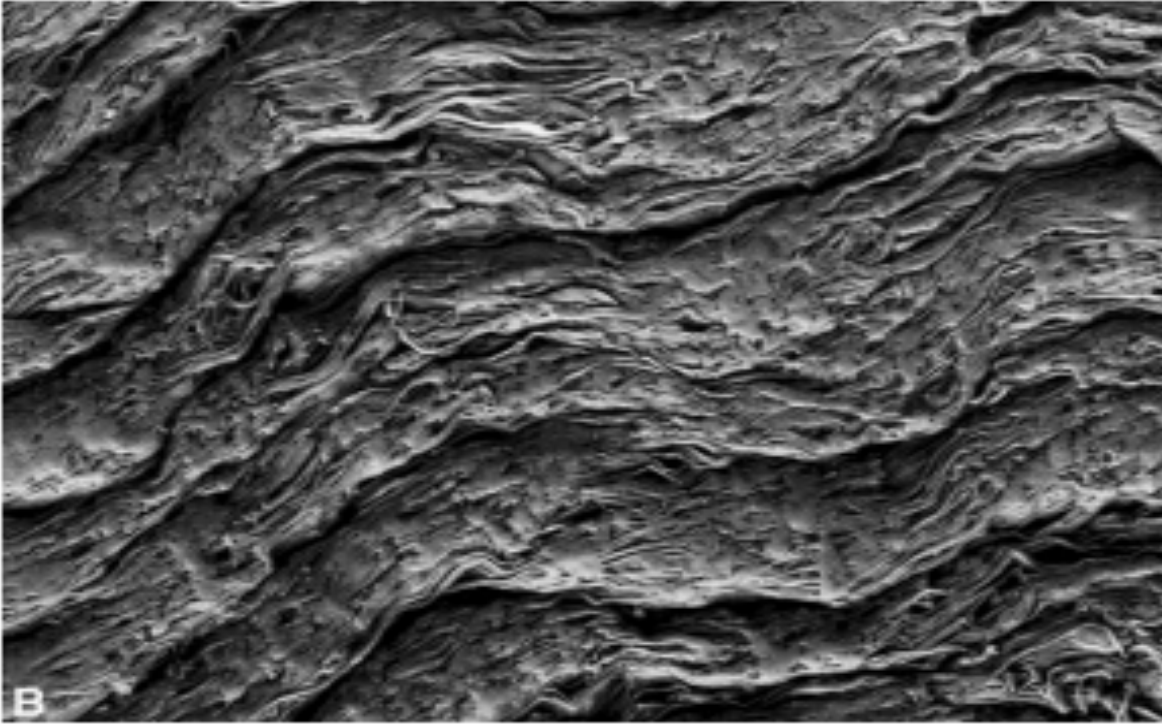
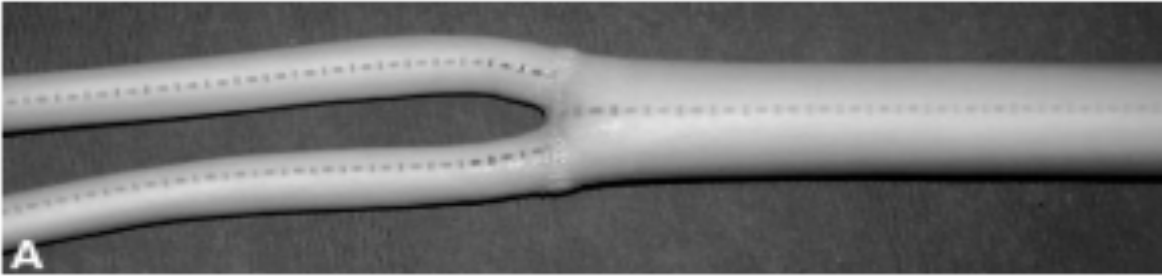


Figure 6: Prothèse en polytétrafluoroéthylène expansé comportant un enrubannage externe et bifurquée. A : Macroscopie, B : Microscopie électronique à balayage \*250 face externe, C : Microscopie électronique à balayage \*250 surface luminale<sup>8</sup>

Les prothèses en polyéthylène téréphtalate (PET) sont aujourd'hui les plus communes en chirurgie artérielle de gros et moyen calibre. Initialement, les chercheurs, en utilisant le PET voulaient augmenter la porosité du substitut et donc faciliter la cicatrisation et l'encapsulation. Ces derniers ont alors également rajouté des fibres texturées pour promouvoir la ré-endothélisation. Ci-dessous des images de ces prothèses (figure 7).

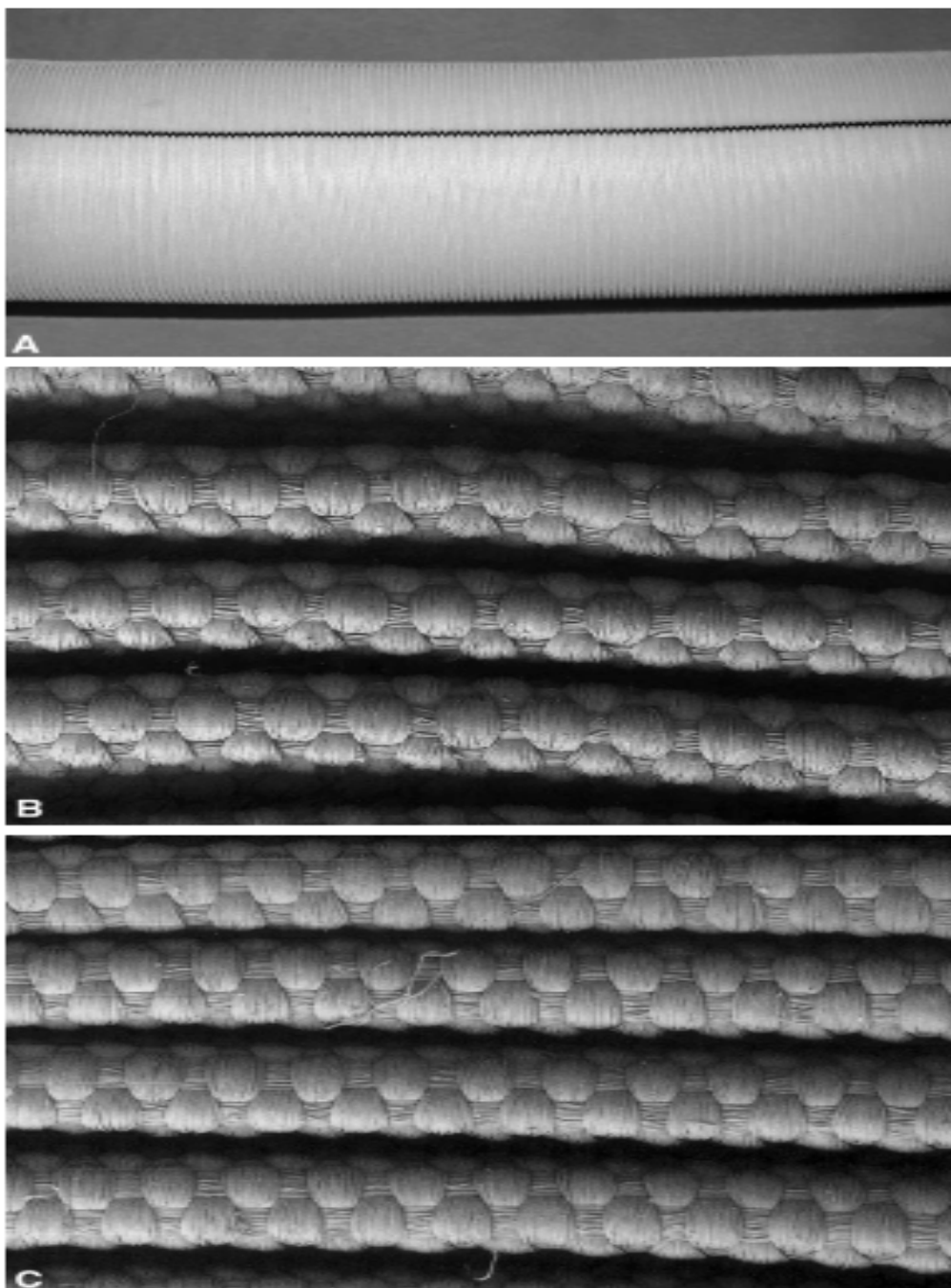


Figure 7: Prothèse en Polyester tissée A: macroscopie, B: microscopie électronique à balayage de la surface externe, C: Vue en microscopie électronique à balayage de la surface interne

C'est sur ces prothèses en PET que les chercheurs ont essayé d'incorporer des matrices pour limiter les risques. Par exemple, l'incorporation d'une matrice de sels d'argent pour diminuer le risque infectieux (figure 8).

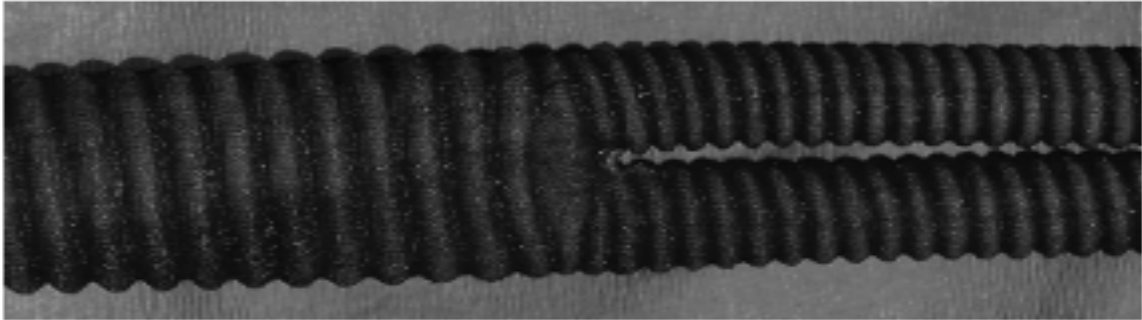


Figure 8: Prothèse en polyester tricotée recouverte de sels d'Argent <sup>8</sup>

Le choix d'un substitut vasculaire varie suivant le type de chirurgie : celle-ci peut être de gros calibre (opération sur l'aorte : utilisation plus souvent de PET) ou de petit calibre (chirurgies sous-inguinales : utilisation plus souvent de PEFT)

Il est à noter toutefois que pour tout type de chirurgie, quatre facteurs clés sont à satisfaire :

- ✚ Bonne bio stabilité
- ✚ Bonne cicatrisation
- ✚ Faible thrombogénicité
- ✚ Faible infectabilité

En ce qui concerne le dernier point du risque infectieux qui sera détaillé dans la suite de cet exposé, il est à remarquer que l'infection n'est pas liée au type de matériel mais au site d'implantation. La question qui peut cependant se poser reste : quelle est l'utilité de l'imprégnation du bio matériel par des substances comme l'argent ou les antibiotiques ? Ce sujet sera évoqué puis étudié en profondeur dans la partie suivante de cette thèse voir chapitre III, page 62).

## **B. Utilisations principales**

Dans le cas où une artère coure le risque de rupture (exemple : anévrisme artériel), et pour assurer la continuité, nous remplaçons la partie menaçant de se rompre par une prothèse vasculaire. Bien que le type de prothèse varie suivant le site de l'opération, le même principe est maintenu : assurer la continuité de l'artère.



En ce qui concerne les prothèses dites endovasculaires, cela désigne l'intérieur du vaisseau sanguin. Les opérations avec prothèses endovasculaires sont moins invasives que la chirurgie ouverte où la prothèse en tissu est cousue en place<sup>9</sup>.

La **prothèse endovasculaire** est un tube en tissu synthétique

La structure métallique qui soutient la prothèse est un **stent**.

Le tube en plastique souple utilisé pour appliquer la prothèse est un **cathéter**. Il est introduit à l'aide de techniques d'imageries médicales avancées. Une fois la prothèse en position, le chirurgien la déploie et retire le cathéter.

Les anévrismes aortiques thoraciques peuvent affaiblir l'aorte, qui est la plus grosse artère de notre corps. Cela peut évoluer vers un problème de santé potentiellement grave qui peut être fatal si l'anévrisme se rompt, causant une hémorragie interne massive. La prothèse endovasculaire est placée à l'intérieur de l'aorte thoracique pour renforcer l'aorte et empêcher la rupture de l'anévrisme.

Les principales utilisations de prothèses vasculaires ou d'endoprothèses<sup>10</sup>:

✚ Anévrisme de l'aorte abdominale

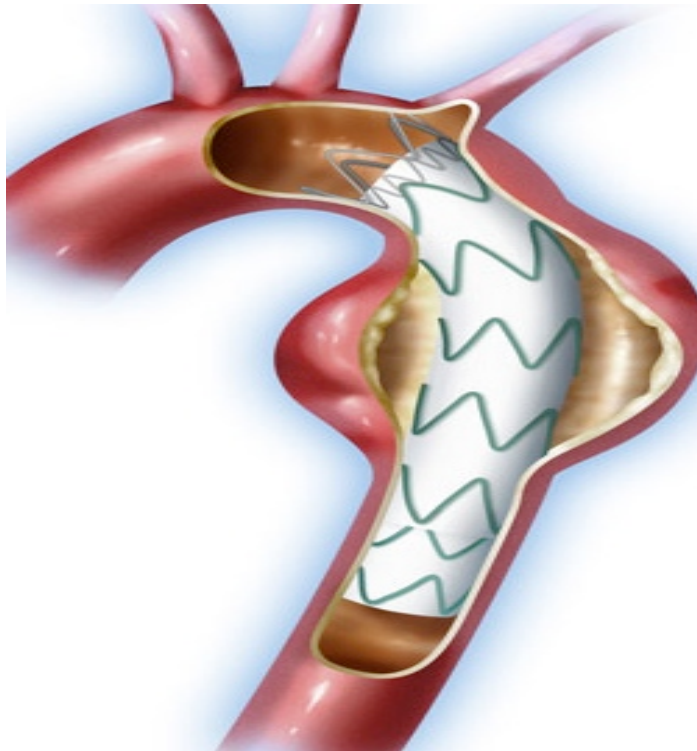


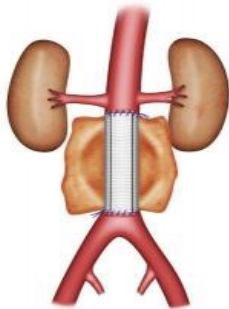
Figure 9: Image de prothèse dans un anévrisme<sup>10</sup>

- ✚ Varices des membres inférieurs
- ✚ Sténose carotidienne
- ✚ Phlébite et embolie pulmonaire

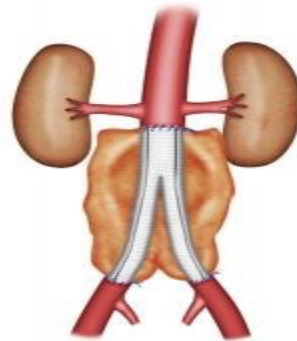
- ✚ Anévrismes aortiques thoraco-abdominaux
- ✚ Prévention de l'athérosclérose
- ✚ Anévrismes de l'aorte thoracique
- ✚ Artérite ou artériopathie obstructive des membres inférieurs
- ✚ Vertiges d'origine vasculaire
- ✚ Artérite des membres inférieurs chez le malade diabétique
- ✚ Traumatismes vasculaires
- ✚ Insuffisance rénale chronique

Ci-dessous quelques illustrations de l'utilisation de prothèses en chirurgie

*Pontage aorto-aortique*



*Pontage aorto-bi-iliaque*



*Endoprothèses uni-iliaque et bifurquée*

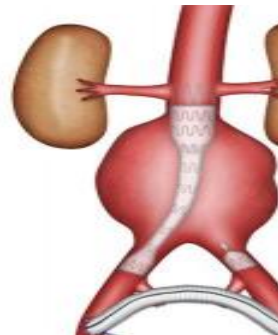
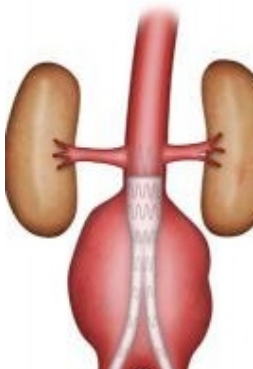


Figure 10: Images de différentes prothèses <sup>10</sup>

### **C. Infections majeures survenant post pose d'une prothèse vasculaire**

Même si la fréquence d'infections bactériennes affiche un taux d'apparition relativement faible (aux alentours de 3%), ces dernières lorsqu'elles se manifestent peuvent être fatales dans 15 à 30% des cas. L'une des autres conséquences graves de ces infections bactériennes de prothèses vasculaires est l'amputation à fréquence variable de 1 à 30%<sup>11,12</sup>.

Certains chercheurs relativisent ces données en estimant que les taux d'infections sur prothèses et implants sont plus importants que le taux recensé, comme illustré dans le tableau ci-dessous (adapté de Darrouiche, NEJM 2004<sup>13</sup>), ou par exemple pour les implants en assistance ventriculaire il y existe un taux d'infection dans 40% des cas.

**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
	no.		%	no. of stages	U.S. \$
<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>					
Plastic — mammary implant (pair)	130,000	2,600	2	2	20,000
Urologic — inflatable penile implant	15,000	450	3	2	35,000

- \* The information is from published studies,<sup>2-20</sup> market reports, and data provided by medical and surgical organizations, physicians, and device-manufacturing companies. The average costs reflect the usual charges by private institutions (taking into consideration that portions of the antibiotic courses, particularly prolonged courses, are sometimes administered in an outpatient setting) and exclude loss of income because of infection.
- † The average rate of infection refers to initially inserted implants, which are less likely to become infected than replacement implants.<sup>2</sup> For mechanical heart valves, the average rate refers to the incidence of prosthetic-valve endocarditis within 60 months after implantation.<sup>3,4</sup> For ventricular assist devices, it refers to infections documented within three months after implantation,<sup>10,11</sup> and for ventricular shunts, it refers to infections in adults and children, even though children are more likely to become infected.<sup>17,18</sup>
- ‡ The average rate of infection of vascular grafts refers to arteriovenous, femoropopliteal, and aortic grafts combined.<sup>5-7</sup> The average cost of treatment refers to infections associated with all three types of vascular grafts.
- § The average cost of treatment represents a weighted average of the costs of treating infections of pacemakers (\$25,000) and pacemaker–defibrillator systems (\$50,000)<sup>9</sup>; the difference in the cost of treating infections of these two systems is largely attributed to the difference in the average cost to a hospital of a pacemaker (\$5,000) and a pacemaker–defibrillator system (\$30,000).
- ¶ Fracture-fixation devices include intramedullary nails, external-fixation pins (which are more likely to become infected than intramedullary nails), plates, and screws. A one-stage procedure is usually performed in patients with bone union, and a two-stage procedure in the absence of bone union. The average cost of treatment refers to infections associated with the various types of fracture-fixation devices. Treatment of infections of intramedullary nails is more expensive than treatment of infections of external-fixation pins (average costs, \$25,000 vs. \$5,000).

Figure 11: Incidence clinique et cout économique des infections sur prothèses vasculaires<sup>14</sup>

On remarque dans le tableau précédent (figure 11) que sur 450 000 implants vasculaires insérés annuellement aux USA, 16 000 patients ont développé une infection soit une moyenne de 4% des prothèses vasculaires qui s'infectent. Ceci entraîne un cout de 40 000 dollars de traitement médical et chirurgical.

### 1. Diagnostic d'une infection de prothèse vasculaire :

Le diagnostic d'une infection bactérienne suite à la pose d'une prothèse vasculaire n'est, à ce jour, pas standardisé. Ainsi, chaque centre hospitalier dispose de sa propre méthode et une infection peut être déterminée par le tableau physiologique et par le tableau biologique.



Pour conclure au diagnostic d'une infection bactérienne des prothèses vasculaires selon Fitzgerald<sup>15</sup>, il faut satisfaire au moins 2 des 3 critères suivants :

✚ Signes cliniques d'infection :

- Signes généraux : frissons, fièvre, choc septique
- Présence localement autour de la prothèse de : douleur, fistule, érythème, tuméfaction, abcès

La présence de ces signes est souvent suivie par un prélèvement pour avoir la confirmation microbiologique de l'infection

✚ Signe microbiologique :

- Culture bactérienne d'un prélèvement péri-opératoire ou prélèvement sanguin (hémoculture positive)

L'analyse de bilan sanguin

✚ Signes biologiques

- CRP (PROTEINE C REACTIVE) >10
- Globules Blancs >10 000

Le diagnostic biologique d'une infection de prothèse vasculaire est reflété dans la présence de marqueur de l'inflammation<sup>16</sup>. Ci-dessous, une illustration de certains chiffres observés lors d'une étude de cohorte par Legout et al<sup>16</sup>.

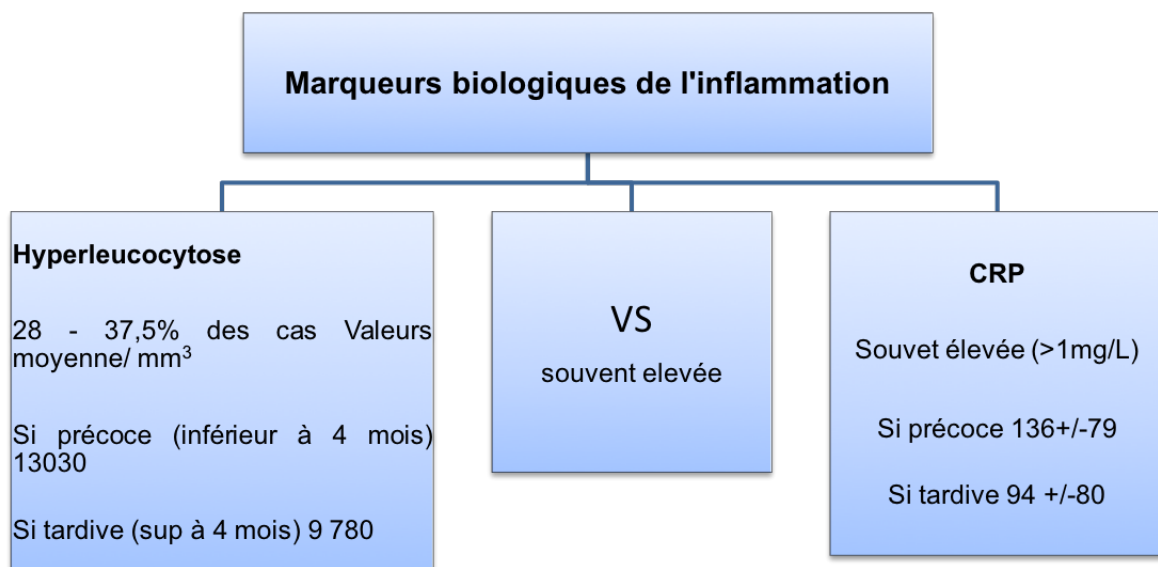


Figure 12: Les marqueurs biologiques de l'infection des prothèses vasculaires<sup>16</sup>

#### ✚ Signes d'imagerie

- Présence d'air autour de la prothèse
- Épaississement tissulaire
- Infiltration péri-prothétique
- Épanchement liquidien persistant (supérieur à 8 semaines)
- Thrombose de la prothèse
- Pseudo-anévrisme anastomotique

Les modes de contamination des prothèses vasculaires varient suivant la localisation de la prothèse, mais les principaux sont :

- Contamination directe : peau
- Contiguïté : tube digestif, voies urinaires
- Hématogène <sup>17</sup>

Il y a plusieurs types d'infections : infections à bactéries à croissance rapide et infections dites avec biofilm. La majorité des infections sont dues aux staphylocoques <sup>18</sup>. La majorité de ces souches produisent des exo-polysaccharides qui forment ce qu'on appelle plus communément le biofilm. Le biofilm combat l'activité des phagocytes, l'activité d'anticorps, et les traitements antibiotiques.

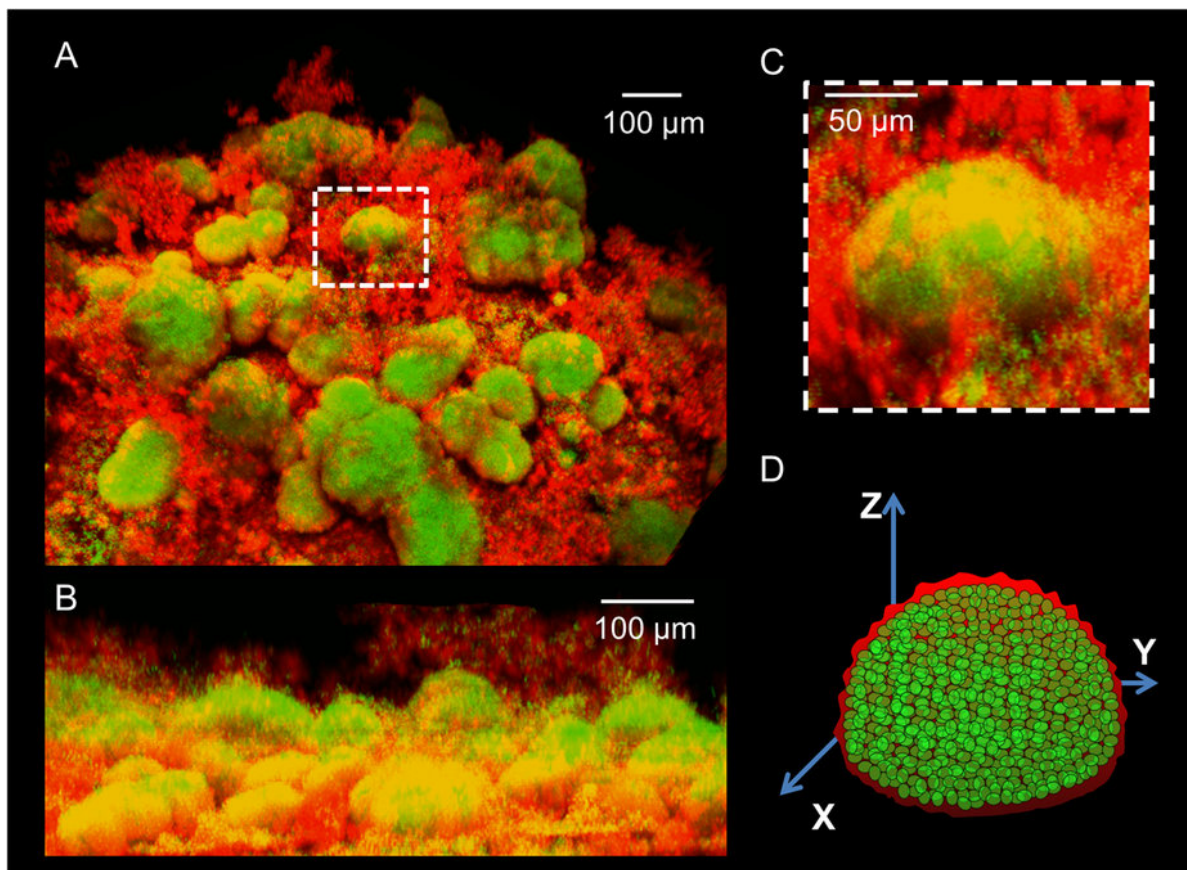


Figure 13: Images 3D d'un biofilm à *Streptococcus* <sup>19</sup>

## 2. Différentes classifications des infections prothèses vasculaires :

Au fil des années, il y a eu différentes classifications des infections en prothèses vasculaires, soit selon des aspects physiologiques locaux ou par le spectre bactériologique ou encore le type de prothèse

### *a) Classification de Szilagyi : selon profondeur<sup>20</sup>*

Stade 1 : infection cutanée

Stade 2 : infection des tissus sous cutanées

Stade 3 : infection du matériel prothétique

### *b) Classification de Johnson : selon l'aspect local<sup>21</sup>*

1- Érythème ou sérum sans ouverture cutanée

2- Cicatrice nécrotique sans signe d'infection

3- Déhiscence cicatricielle sans exposition de la prothèse

4- Exposition de la prothèse à l'air ambiant

### *c) Classification de Goeau-Brissonière : selon l'aspect local et documentation bactériologique<sup>22</sup>*

Stade 0 : Cicatrisation normale

Stade 1 : Infection improbable mais existence d'anomalies avec cultures négatives : Inflammation, hématome, lymphocèle, nécrose

Stade 2 : Infection de paroi confirmée, prothèse non infectée, Stade 1 + prélèvement positif

Stade 3 : Infection de la prothèse

### *d) Classification de Bunt (modifiée) : selon le type de prothèse<sup>23</sup>*

P0 : Infections prothèses vasculaires (IPV) profondes (intra cavitaires) aortiques abdominales et thoraciques

P1 : IPV superficielles extra-cavitaires

P2 : IPV d'un segment superficiel d'un pontage intra-cavitaire

P3 : IPV de patch prothétique

### 3. Les infections sur prothèses vasculaires par délais d'apparition :

Les infections bactériennes peuvent aussi être classées par délais d'apparition et de développement clinique :

#### *a) Précoces : ≤ 4 mois* <sup>24</sup>

Germes virulents

Syndrome inflammatoire marqué (fièvre, hyperleucocytose)

Bactériémie,

Possibilité de saignements

Douleurs dues aux thromboses probables

***Staphylococcus aureus* ++++**

#### *b) Tardives >4 mois (68-85%)* <sup>24</sup>

Germes moins virulents

Évolution moins rapide et sans signes spécifiques

Peu de fièvre

Souches productrices de biofilm

Manifestations cliniques à bas bruit

Diagnostic sur complications : hydronéphrose, faux anévrisme, hémorragie digestive, ostéomyélite

***Staphylococcus epidermidis***

Une fois l'infection de prothèse vasculaire diagnostiquée, l'équipe soignante passe à l'étape de prise en charge thérapeutique. Le diagnostic arrivant souvent de manière tardive, la mortalité est élevée et la morbidité est lourde (risque d'amputations de membres, récurrences). Les professionnels de santé agissent souvent selon deux stratégies : chirurgicale (opération par retrait de l'implant) et/ou traitement infectieux probabiliste pour diminuer le risque de choc septique. Mais quel traitement faut-il mettre en place en probabiliste ? La nature exacte de la colonisation bactérienne ne peut être connue que suite au retrait et après l'analyse de l'implant.

## D. Traitements antibiotiques des infections bactériennes sur prothèses vasculaires :

### 1. Différentes souches bactériennes :

Antonios et al<sup>25</sup> dans une étude de cas réalisée pour déterminer le risque d'infections bactériennes des prothèses vasculaires périphériques sur 51 patients suivis opérés pour leur prothèses vasculaires dans la Clinique du Mayo à Rochester et ce du 1er Janvier 1982 au 31 Décembre 2002.

Lors de cette étude, les principales bactéries impliquées dans les infections étaient les suivantes :

- ✚ *Staphylococcus aureus* 18%
- ✚ *Staphylococcus coagulase-negative* (CoNS) 16%
- ✚ Poly microbienne 27%
- ✚ Autres micro-organismes 14% (4% d'infections fongiques et 10% autres)
- ✚ Pathogène non identifié 25%

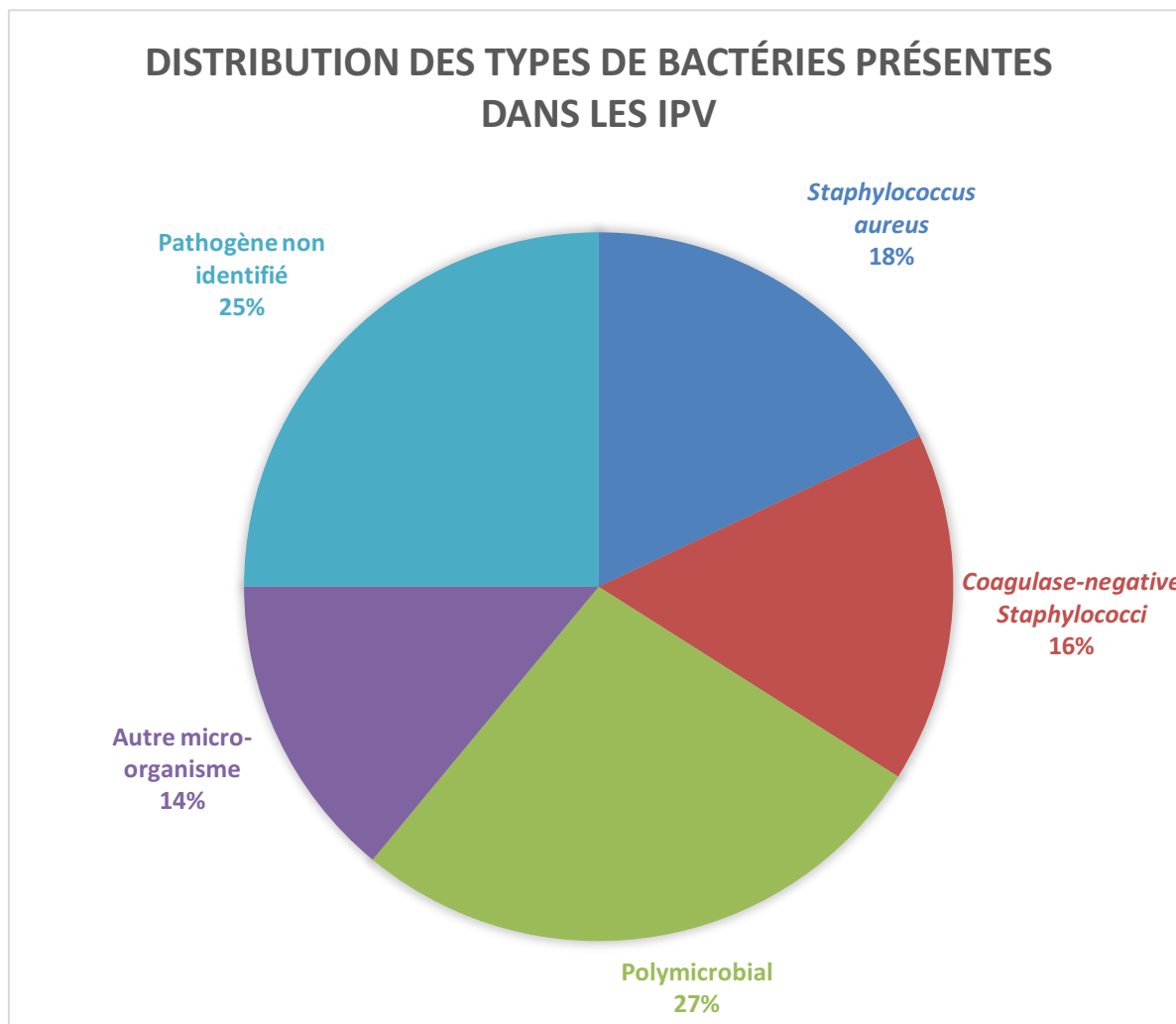


Figure 14: Distribution des types de bactéries présentes dans les Infections sur prothèses vasculaires <sup>25</sup>

On peut retrouver dans la littérature des auteurs qui disent que pour les infections précoces, la bactérie le plus souvent responsable est *Staphylococcus aureus*. Pour les infections tardives, la bactérie le plus souvent incriminée est un staphylocoque à coagulase négative.<sup>25</sup>

Sur les 27% des cas d'infections polymicrobiennes illustré sur le graphe ci-dessus (Figure 14), six cas étaient résistants à l'oxacilline et 7 cas étaient colonisés par des entérocoques.

En global les espèces de *Staphylococcus* ont été retrouvées dans 45% des cas totaux.

## 2. Recommandations de traitements chirurgicaux et médicamenteux pour les prothèses de manière globale :

Il n'existe pas de consensus international pour le traitement des infections prothèses vasculaires. On peut retrouver dans la bibliographie le plus souvent des

recommandations sur le traitement des infections de prothèses de manière générale que ces dernières soient aortiques, cardiaques ou vasculaires<sup>14</sup>. Ci-dessous les principes généraux de la prise en charge médicale et chirurgicale des infections associées aux implants.

### **Les principes des thérapies médicamenteuses**

- ✚ Ne pas utiliser de vancomycine chez les patients infectés par des souches de staphylocoques suspectées sensibles à la méticilline parce que ce traitement n'est pas adéquat (suboptimal)
- ✚ Dans le cas d'une infection à cause inconnue, traiter de manière empirique avec un antibiotique à large spectre incluant les *staphylocoques méthicillino-résistants*
- ✚ Lors de la première prise en charge par un traitement mono antibiotique et échec de ce dernier. On passe à une stratégie de bi thérapie avec de la rifampicine (pour avoir une action sur les infections à *Staphylococcus*)
- ✚ Dans le cas d'une chirurgie de remplacement d'une prothèse infectée, toujours administrer un traitement efficace contre les bactéries identifiées sur la prothèse retirée
- ✚ Envisager une antibiothérapie à long terme dans le cas de la réimplantation d'une prothèse dans un environnement précédemment infectieux

### **Les principes des thérapies chirurgicales**

- ✚ Le retrait de l'implant est souvent justifié par la présence de souches de staphylocoques coagulase négative.
- ✚ Si échec de l'antibiothérapie, retirer l'implant, quelle que soit la cause de l'infection
- ✚ Retirer toutes les parties d'une prothèse pour éviter tout reliquat d'infection
- ✚ S'assurer de l'absence d'infection avant de réimplanter une prothèse

### 3. Recommandations de traitement médicamenteux des infections sur prothèses vasculaires périphériques :

Ces conseils étant généraux ne peuvent pas être spécifiquement appliqués aux infections de prothèses vasculaires. Dans le but d'apporter plus des recommandations plus spécifiques pour les prothèses vasculaires périphériques, un groupe de chercheurs multidisciplinaires Français formé de spécialistes, anesthésistes, urgentistes, microbiologistes et spécialiste des infections vasculaires a été créé pour proposer des recommandations de prise en charge des infections de prothèses vasculaires périphériques <sup>26</sup>.

Ce groupe de travail s'est basé sur des recherches de publications sur le sujet des infections sur prothèses vasculaires (IPV) périphériques de Janvier 1991 à mars 2013. Ces publications peuvent se grouper en 3 sources principales :

- 43 études de cohortes
- 51 cas cliniques
- 4 études sur les animaux

Suite à ce travail de synthèse, l'équipe de chercheurs a établi une grille des niveaux de recommandation suivant le degré de pertinence des preuves scientifiques.

Niveau d'évidence et grade de la recommandation	
Niveau d'évidence	Note de la recommandation
<b>Niveau I</b> Existence d'essais randomisés et contrôlés Essais en méta-analyse Décisions analytiques basées sur des études bien menées	<b>A</b> preuves scientifiques établies
<b>Niveau II</b> Existence d'essais randomisés de qualité moyenne Études comparatifs non randomisées Études de cohorte	<b>B</b> présomption scientifique
<b>Niveau III</b> Études de cas	<b>C</b> niveau d'évidence faible
<b>Niveau IV</b> Études comparatives avec un biais significatif Études rétrospectives Série de cas	

Figure 15: Pertinence de la recommandation <sup>26</sup>



Dans le processus classique de mise en place d'une antibiothérapie pour une infection bactérienne sur prothèse vasculaire<sup>27</sup>, on administre en :

- + 1<sup>er</sup> une antibiothérapie empirique
- + 2<sup>ème</sup> une antibiothérapie adaptée

## Schéma de la mise en place d'antibiothérapie dans le cas d'une IPV dans un service hospitalier

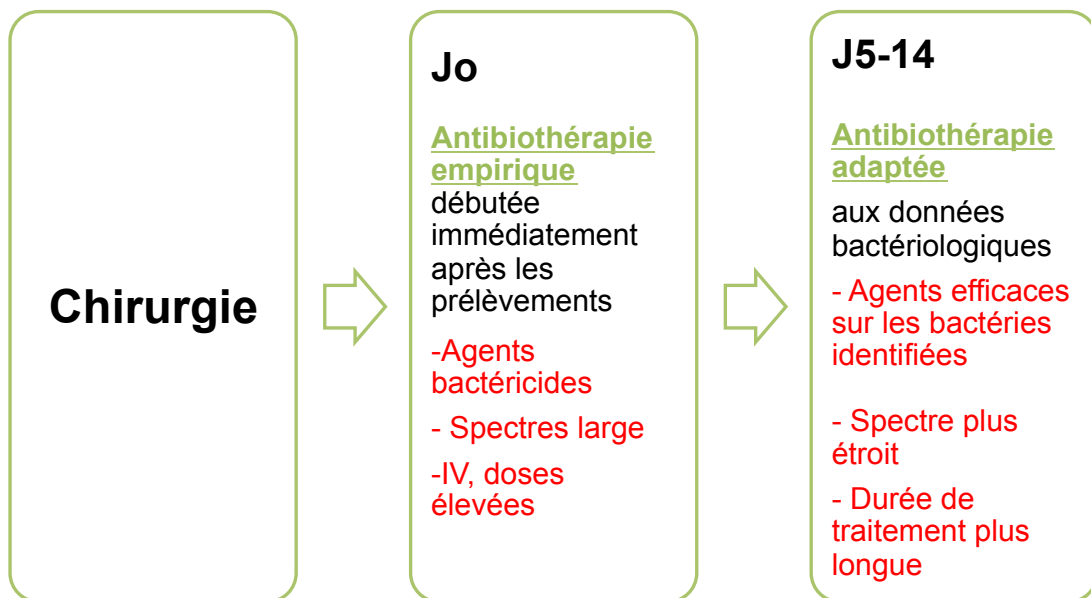


Figure 16: Schéma mise en place d'une antibiothérapie <sup>27</sup>

### a) Antibiothérapie empirique :

Les différentes antibiothérapies utilisées en premier lieu sont recensées : les antibiothérapies empiriques. Suivant la classification établie dans la figure 15, ces traitements sont classés en niveau III-C.

Ci-dessous un tableau récapitulatif des antibiothérapies empiriques.

<b>États cliniques</b>	<b>Sans allergies aux beta lactamases</b>	<b>Si allergies à la pénicilline</b>
<b>Prosthesis vascular graft infection (PVGI) avec sepsis sans signe de sévérité</b>  sans colonisation pas d'historique d'infections bactéries multi résistante	Piperacilline /tazobactame  vancomycine ou daptomycine +- gentamicine	Cefotaxime ou ceftriaxone ou cefepime ou aztreonam / Métronidazole+ vancomycine ou daptomycine +- gentamicine
<b>PVGI avec sepsis et signe de sévérité</b>  et / ou avec colonisation ou historique d'infections à bactéries à $\beta$ -lactamase (bacille à Gram négatif)	Imipenème ou meropeneme ou doripeneme  vancomycine ou daptomycine +/- gentamicine	Fosfomycine + métronidazole  vancomycine ou daptomycine +/- gentamicine

Figure 17: Tableau des antibiothérapies empiriques<sup>26</sup>

Il est recommandé de n'utiliser un traitement empirique uniquement lorsqu'on ne peut pas attendre le résultat de l'analyse microbiologique d'un prélèvement chirurgical. Ces cas sont souvent des sepsis ou la suspicion de complications imminentes (niveau d'évidence C-III cf. figure15). Dès réception des résultats des cultures sur prélèvements, l'adaptation des thérapies est essentielle pour éviter toute sélection de résistance aux traitements antibiotiques qui se développent à force d'utiliser des antibiotiques à spectre large (niveau d'évidence B-III cf. figure15).

L'administration d'antibiothérapie empirique par voie systémique et à forte dose est justifiée par la fréquente association d'infections sur prothèses vasculaires aux bactériémies et au besoin d'atteindre de fortes concentrations en antibiotique (ATB) pour atteindre le site infectieux.

#### *b) Antibiothérapie adaptée:*

Pour apporter une antibiothérapie adaptée, on analyse les prélèvements. Savoir quel type de bactéries est présente dans l'infection est essentiel pour la traiter au mieux. Chaque bactérie a des sensibilités différentes aux antibiotiques et certaines forment du biofilm, ce qui amène le plus souvent à la résection de l'implant mais certains antibiotiques sont considérés comme plus efficace sur les bactéries avec biofilm<sup>26</sup>.

Le travail de synthèse cite 7 types d'infections<sup>26</sup> :

## **Infections à *Staphylococcus***

La première ligne de traitement efficace est l'utilisation de dérivés de méticilline contre les *S. aureus* sensibles aux méticillines. Dans le cas d'allergies à la pénicilline et sans allergies aux céphalosporines, le traitement sera fait par céfazoline, vancomycine et daptomycine. Si le patient est allergique aux beta lactames, l'antibiotique utilisé sera soit la vancomycine ou la daptomycine

Les recommandations de traitement d'infections à staphylocoques sur les prothèses vasculaires périphérique sont illustrées dans les tableaux suivants.

Figure 18: Table des antibiothérapies pour infections de prothèses vasculaires par *Staphylococcus* sensible à la pénicilline <sup>26</sup>

	In the absence of allergy to $\beta$ -lactams	In the case of allergy to penicillin	In the case of contraindication to $\beta$ -lactams
Pre-operative treatment	Cloxacillin or oxacillin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (B-III)	Cefazolin or vancomycin or daptomycin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (B-III)	Vancomycin or daptomycin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (B-III)
Post-operative treatment	Optimal Cloxacillin or oxacillin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (C-III) and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) relay with oral rifampicin + fluoroquinolone at Day 15 post-operatively <sup>c</sup> (C-III) Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III)	Optimal Cefazolin or vancomycin or daptomycin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (C-III) and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) relay with oral rifampicin + fluoroquinolone at Day 15 post-operatively <sup>c</sup> (C-III) Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III)	Suboptimal Vancomycin or daptomycin (B-III) + gentamicin <sup>a</sup> 3 days (C-III) and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) relay with oral rifampicin + fluoroquinolone at Day 15 post-operatively <sup>c</sup> (C-III) Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III)
	Suboptimal Cloxacillin or oxacillin (B-III) + gentamicin 3 days (C-III) and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) for 6 weeks post-operatively (C-III) and then suppressive treatment <sup>d</sup> (C-III)	Suboptimal Cefazolin or vancomycin or daptomycin (B-III) + gentamicin 3 days (C-III) and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) for 6 weeks post-operatively (C-III) and then suppressive treatment <sup>d</sup> (C-III)	Suboptimal Vancomycin or daptomycin + gentamicin 3 days and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III) for 6 weeks post-operatively (C-III) and then suppressive treatment <sup>d</sup> (C-III)

<sup>a</sup> Dosage of 3–8 mg/kg/day in a single daily dose. In patients with severe infection with the risk of increased volume of distribution (severe sepsis or even septic shock, mechanical ventilation, presence of oedema, etc.), preference should be given to higher doses (5–8 mg/kg/day). The rate of administration and dosages are to be adapted to residual concentrations.

<sup>b</sup> After ascertaining that blood cultures are negative.

<sup>c</sup> Only in the case of good clinical evolution, if susceptible to fluoroquinolones and in the absence of post-operative bacteraemia. No other oral relay is recommended (C-III).

<sup>d</sup> To be determined based on susceptibility testing and following a multidisciplinary opinion.

Figure 19 : Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à *Staphylococcus* résistants à la méticilline.<sup>26</sup>

Antibiotic therapy for prosthetic vascular graft infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* sp.

	Vancomycin MIC < 1.5 mg/L	Vancomycin MIC ≥ 1.5 mg/L
Pre-operative treatment	Vancomycin <sup>a</sup> (B-III) or daptomycin (C-III) + gentamicin 3 days (B-III)	Daptomycin (B-III) + gentamicin 3 days (C-III)
Post-operative treatment	Optimal Vancomycin <sup>a</sup> (B-III) or daptomycin (C-III) + gentamicin 3 days (C-III)  and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III)  relay with oral rifampicin + fluoroquinolone at Day 15 post-operatively <sup>c</sup> (C-III)	Daptomycin (B-III) + gentamicin 3 days (C-III)  and then addition of rifampicin <sup>b</sup> in place of gentamicin (B-III)  relay with oral rifampicin + fluoroquinolone at Day 15 post-operatively <sup>c</sup> (C-III)
Suboptimal	Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III) Vancomycin (B-III) or daptomycin (C-III) + gentamicin 3 days (C-III)  and then addition of rifampicin in place of gentamicin (B-III) for 6 weeks post-operatively (C-III)  and then suppressive treatment <sup>d</sup> (C-III)	Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III) Daptomycin (B-III) + gentamicin 3 days (C-III)  and then addition of rifampicin in place of gentamicin (B-III) for 6 weeks post-operatively (C-III)  and then suppressive treatment <sup>d</sup> (C-III)

MIC, minimum inhibitory concentration.

<sup>a</sup> Equilibrium concentrations of vancomycin, 20–30 mg/L. Teicoplanin can be considered, as a relay, after ascertaining the susceptibility of the bacterial strain and if the clinical condition has stabilised (C-III).

<sup>b</sup> After ascertaining that blood cultures are negative.

<sup>c</sup> Only in the case of good clinical evolution, if susceptible to fluoroquinolones and in the absence of post-operative bacteraemia.

<sup>d</sup> To be determined based on susceptibility testing and after multidisciplinary opinion.

## ✚ Infections à *Streptococcus*

La synthèse de M Revest et al. stipule que le traitement en premier lieu des infections sur prothèses vasculaires à *Streptococcus* est l'amoxicilline. L'utilisation d'aminoglycosides est sujette à débat à cause notamment de leur toxicité potentielle. Les recommandations de traitements sont résumées dans le tableau suivant.

Figure 20: Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à *Streptococcus* <sup>26</sup>

<b><u>Antibiotic treatment of prosthetic vascular graft infections caused by streptococcus</u></b>		
	<b>In the absence of allergy to Betalactames</b>	<b>In the case of allergy to penicillin</b>
<b>Pre-operative treatment</b>	Amoxicillin ( 100mg/kg/day) for MIC < 0, 12mg/l) to 200 mg/kg/day MIC>0, 125 mg/ ) +- Gentamicine (3 days dose 3 to 8 mg/kg/day) Level of evidence C-III	Vancomycine (level of evidence B-II) + Gentamicine in case of severe sepsis
<b>Post-operative treatment</b>	For optimal treatment	Same treatment, duration 6 weeks administered parenterally
	For suboptimal surgical treatment	Same treatment of 6 weeks a switch to oral amoxicillin can be considered after 6 weeks

**Infektions à entérocoques**

Figure 21: Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à entérocoque <sup>26</sup>

<b>Antibiotic treatment of prosthetic vascular graft infections caused by Entorococci</b>		In the case of allergy to penicillin
		In the absence of allergy to Betalactames
Pre-operative treatment		Amoxicillin 200 mg/kg/day divided into 4 to 6 injections / If no surgery is performed a daily single dose of Gentamicine (7 days at a dose 3 to 8 mg/kg/day)
		Teicoplanin or Vancomycine
Post-operative treatment	For optimal treatment	Same treatment, duration 6 weeks administered parenterally post operation at the same initial dose
	For suboptimal surgical treatment	Same treatment for 6 weeks a switch to oral amoxicillin can be considered after this period



## ✚ Infections à *Enterobacteriaceae*

La sévérité des infections à *Enterobacteriaceae* peut justifier l'association d'aminoglycosides et beta lactames pour une durée limitée.

Les recommandations de traitements sont compilées dans le tableau suivant

Figure 19 : Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à *Enterobacteriaceae* <sup>26</sup>

Antibiotic treatment of prosthetic vascular graft infections caused by <i>Enterobacteriaceae</i> .	
	In the case of allergy to penicillin
Pre-operative treatment	Aztreonam (C-III) + gentamicin 3 days (C-III)
Post-operative treatment	Aztreonam (C-III) and then relay with fluoroquinolones <sup>c</sup> (C-III)
	Duration of treatment, 6 weeks post-operatively (C-III)
	Aztreonam (C-III) and then relay with fluoroquinolones <sup>c</sup> for 6 weeks post-operatively (C-III)
	and then suppressive treatment <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Use of another narrower-spectrum  $\beta$ -lactam is possible based on the susceptibility testing data and following a specialist opinion.

<sup>b</sup> The dose of gentamicin is between 5 mg/kg/day and 8 mg/kg/day. Higher doses are preferable in the case of septic shock (B-III).

<sup>c</sup> The relay is done 15 days post-operatively in the case of good evolution. It can also be done earlier in the case of good evolution when aztreonam is used. If bacteria are resistant to fluoroquinolones and nalidixic acid, continue with  $\beta$ -lactam antibiotics for 6 weeks post-operatively (B-III).

<sup>d</sup> To be determined based on susceptibility testing and following a multidisciplinary opinion.



Figure 22: Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à *Pseudomonas* <sup>26</sup>

<b>Antibiotic treatment of prosthetic vascular graft infections caused by <i>Pseudomonas</i></b>	
In the absence of allergy to Betalactames	
Pre-operative treatment	A beta lactam chose by physicians depending on the results of antibiotiques susceptibility (Ticarillin/ Cefazidime /piperacilin/ Tazobactam and carbapenem) + In association with the beta lactam for 3 days an aminoglycoside can be given ( Amikacin or Tobramycin)
	The aminoglycoside associated is followed by fosfomycin beyond the 3 first days
Post-operative treatment	For optimal treatment Same treatment combination ( Beta lactam + ciprofloxacin or fosfomycine ) according to antibiotic susceptibility
	For suboptimal surgical treatment Treatment based on a multidisciplinary team judgment

**+** Infections à Bactéries anaérobies stricts

Figure 23 : Tableau d'antibiothérapies pour les infections de prothèses vasculaires à bactéries anaérobies obligatoires <sup>26</sup>

<b>Antibiotic treatment of prosthetic vascular graft infections caused by Obligate anaerobic bacteria</b>	
	In the absence of allergy to Betalactames
Pre-operative treatment	First line treatment Metronidazole administered orally or IV
	In case of infection by P. acnes the first line treatment is Amoxicillin in IV
Post-operative treatment	Same treatment for 6 weeks
	For optimal treatment
	For suboptimal surgical treatment
	Same treatment/ the possibility of suppressive treatment should be evaluated if there is infection by B. Fragilis

## **Infections polymicrobiennes**

Dans le cas des infections polymicrobiennes, une approche globale entre les bactériologistes, médecins et pharmaciens hospitaliers est nécessaire pour établir un plan thérapeutique efficace.

## **Infections fongiques (cas rares)**

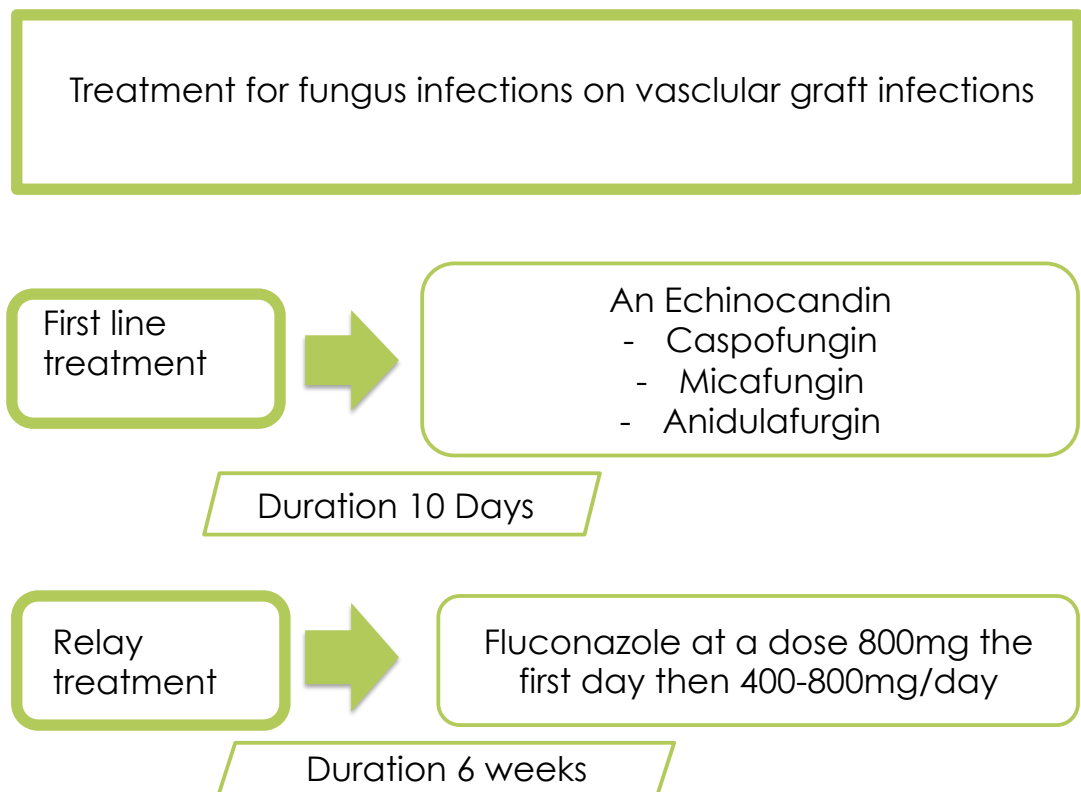


Figure 24: Traitements d'infections fongiques sur prothèses vasculaires <sup>26</sup>

## E. Types de fonctionnalisation de la prothèse pour limiter les infections

Afin de remédier aux différentes problématiques liées à l'implantation de prothèses vasculaires (les thromboses, les occlusions et les infections), plusieurs recherches se sont focalisées sur les revêtements des prothèses vasculaires et les différents types de fonctionnalisations de ces prothèses.

Il existe plusieurs expérimentations pour améliorer les matériaux prothétiques en utilisant plusieurs types de revêtements<sup>28</sup>

- + Revêtements organiques
- + Revêtements prothétiques
- + Revêtements cellulaires des prothèses vasculaires et ingénierie tissulaire<sup>29</sup>.

Une fois les prothèses fonctionnalisées par un revêtement, on y rajoute un principe actif contre les infections, par exemple un antibiotique, de l'argent ou un antiseptique comme le triclosan.

### 1. Prothèses vasculaires avec antibiotique

Pour la prévention d'infections à un niveau très précoce, les chercheurs ont essayé d'apporter les antibiotiques en tant que prévention de l'infection sur le site de la prothèse vasculaire. Cela a commencé par l'apport d'antibiotiques comme la gentamicine sur des perles en polyméthylmethacrylate qui vont absorber l'antibiotique. Ces perles de polyméthylmethacrylate sont placées directement en contact avec les prothèses. Cette technique a connu un certain succès après l'ablation d'implants infectés. Malheureusement, cette technique implique aussi une intervention secondaire pour retirer les perles imprégnées d'antibiotiques. Ceci a naturellement limité l'utilisation de cette méthode<sup>30</sup>. Les tentatives qui ont suivies étaient d'imbiber les prothèses de solution à antibiotiques. Il a très vite été démontré que pour réussir à capter un antibiotique sur la prothèse, il fallait absolument un traitement préalable. C'est ainsi que les premières expériences de traitement sur les prothèses en polytétrafluoroéthylène microporeux (ePTFE) ont été réalisées par activation au benzalkonium ou au glucosaminoglycankératine et liaison d'antibiotiques à charge négative comme la céfoxitine et l'oxacilline. Cette méthode a eu de bons résultats sur les modèles animaux pour la prévention d'infections vasculaires. Cette méthode a cependant été abandonnée au profit du développement de prothèses en polyester Dacron® imprégnées d'antibiotiques.<sup>30</sup>

a) Premières méthodologies d'imprégnation de prothèses à l'ATB utilisés :<sup>31 32 33 34</sup>

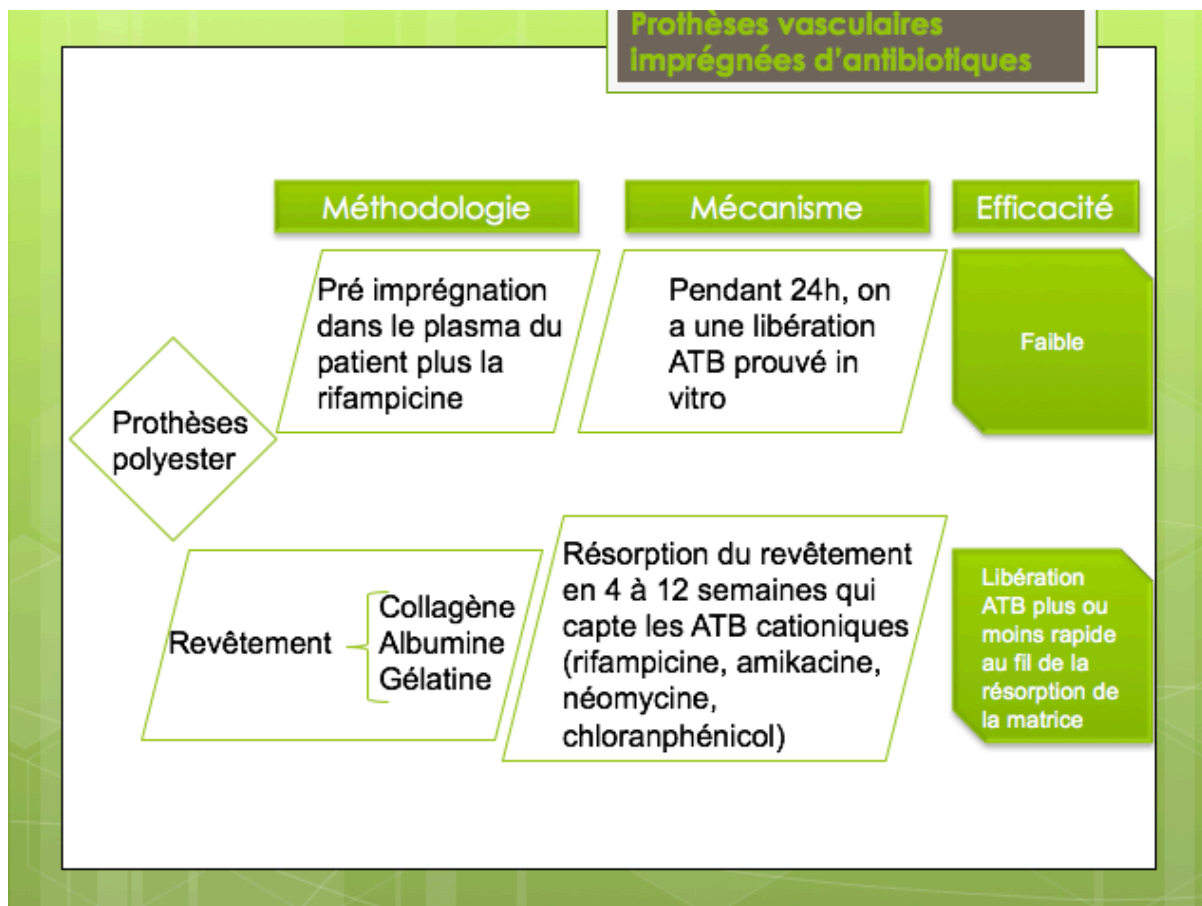


Figure 25: Quelques méthodes d'imprégnation de prothèses à ATB <sup>31, 32, 33, 34</sup>

b) La rifampicine est l'ATB fréquent utilisé dans les prothèses

**La Rifampicine est définie par le MeSH :** « Antibiotique semi synthétique issu de *Streptomyces mediterranei*, à large spectre, y compris une activité contre plusieurs formes de *Mycobacterium*. Chez les organismes susceptibles, elle inhibe l'activité de la polymérase ARN ADN-dépendante en formant un complexe stable avec l'enzyme et ainsi supprimant l'initiation de la synthèse de l'ARN. La rifampicine est bactéricide et agit sur les organismes intra- et extracellulaires. »<sup>35</sup>

La rifampicine sur les prothèses vasculaires a d'abord été utilisée sur les modèles canins <sup>36</sup> et puis utilisés en clinique<sup>37,38</sup>. La rifampicine a démontré son activité sur *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méticilline.

c) *Comparaison de l'efficacité des prothèses avec ATB vs prothèses sans ATB*

La comparaison du taux d'infections avec ou sans ATB ne peut se faire à grande échelle vu la rareté des infections. La comparaison des taux d'infections des prothèses avec ATB et des prothèses sans ATB a été étudiée dans une étude européenne (France, Belgique, Allemagne et Italie) prospective randomisée sur la prévention primaire des infections, c'est à dire des patients sans infections préalables.

Les types de prothèses utilisées dans l'étude sont des prothèses imprégnées à la rifampicine<sup>39 40</sup>.

Pays	Études	
	Étude multicentrique française, belge et allemande	Étude italienne
Nombre de patients	2610	600
Taux d'infections sur le groupe de prothèses avec ATB	3,19% (p<0,005)	1,7% (p=NS)
Taux d'infections sur le groupe de prothèses sans ATB	5,03%	2,30%

Figure 26 : Tableau détaillé de l'étude<sup>39, 40</sup>

Ce qui a été présenté dans cette étude est focalisé uniquement sur la prévention primaire qui se définit par l'OMS comme « l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire, autant que faire se peut, les risques d'apparition de nouveaux cas. »<sup>41</sup> Dans notre cas ici, il s'agit donc de prévenir les infections.

Pour ce qui est de la prévention secondaire, elle est définie par l'OMS comme « la prévention recouvre les actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution, ou encore pour faire disparaître les facteurs de risque. »<sup>41</sup>. Un certain nombre d'études ont été menées sur l'efficacité des prothèses vasculaires imprégnées aux antibiotiques en utilisation en prévention secondaire. Ci-dessous un tableau récapitulatif de ces études<sup>42</sup>.

<b>Auteurs</b>	<b>N</b>	<b>Suivi (mois)</b>	<b>Mortalité opératoire (%)</b>	<b>Amputation (%)</b>	<b>Réinfection (%)</b>
Hayes P.D. <sup>43</sup>	11	31	18,2	0,0	22,0
Bandyk D. F. <sup>44</sup>	27	17	8,0	0,0	8,0
Oderich G.S. <sup>45</sup>	52	40	9,0	0,0	10,0
Torsello G. & Sandmann W. <sup>46</sup>	12	33	0,0	0,0	8,3

Figure 27 : Résultats cliniques des prothèses imprégnées de rifampicine dans le traitement des infections de prothèse aortique <sup>42</sup>

*d) Prothèses vasculaires fonctionnalisées avec le polymère de cyclodextrine :*

Dans le but de continuer à améliorer la prévention des infections sur les prothèses vasculaires, des études ont été menées pour prouver l'efficacité et l'innocuité des prothèses vasculaires en polyester (Dacron) liées à la cyclodextrine (PVP-CD).<sup>34</sup>

**Définition de la cyclodextrine :**

La cyclodextrine est retrouvée dans plusieurs dispositifs médicaux. Elle améliore la biodisponibilité <sup>47</sup>. « Les cyclodextrines forment une famille de macromolécules composées de 6 à 12 unités de D-glucose liées par liaison entre le carbone en position 4 d'une unité et le carbone en position 1 d'une autre comme présenté sur le schéma suivant » :

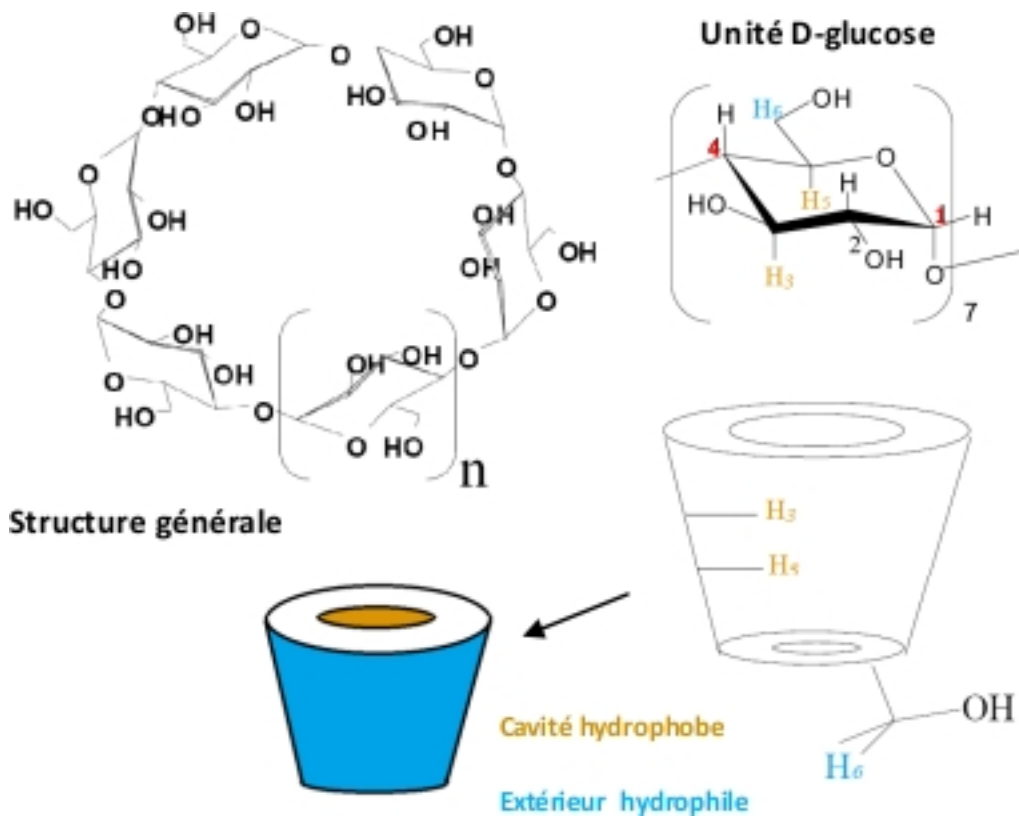


Figure 28 : Présentation de la cyclo dextrine <sup>48</sup>

Il y a plusieurs types de cyclodextrines, les propriétés des cyclodextrines les plus courantes sont détaillées dans le tableau suivant :

	$\alpha$ -Cyclodextrine	$\beta$ -Cyclodextrine	$\gamma$ -Cyclodextrine
<b>Nombre d'unités glucose (n)</b>	6	7	8
<b>Masse moléculaire (g/mol)</b>	972	1135	1297
<b>Diamètre extérieur (Å)</b>	14.6	15.4	17.5
<b>Diamètre de la cavité (Å)</b>	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
<b>Volume de la cavité (Å<sup>3</sup>)</b>	174	262	427

Figure 29 : Propriétés des cyclodextrines les plus courantes <sup>48</sup>

Elles sont formées par dégradation enzymatique de l'amidon. Les unités de D-glucose forment un macrocycle. On peut le représenter sous la forme d'un cylindre creux.



Les groupements hydroxyles (hydrophiles) sont situés vers l'extérieur et les hydrogènes (hydrophobes) sont orientés vers l'intérieur de la cavité donnant ainsi à la cyclodextrine la propriété d'être soluble dans l'eau et de pouvoir contenir des molécules hydrophobes.

Sur un modèle in vitro et sur différents modèles animaux, la sécurité et l'efficacité de ces prothèses ont été étudiées.<sup>34</sup> Cette étude représente une avancée dans l'utilisation de polymère comme la cyclodextrine dans les prothèses vasculaires, comme vecteur pour les principes actifs en particulier les antibiotiques. Les prothèses utilisées sont des prothèses vasculaires en polyester (Dacron) avec un revêtement de polymère Hydroxypropyl-beta-cyclodextrine (HP $\beta$ CD) et scellées au collagène, créant ainsi des prothèses vasculaires à polyester et cyclodextrine (PVP-CD). L'étude montre l'absence d'hémolyse ou d'agrégation plaquettaire par la voie d'ADP, démontrant ainsi que les PVP-CD sont compatibles avec le sang humain. Lorsque l'ATB est adapté aux bactéries présentes, on note une activité antibactérienne efficace sur une durée de 7 jours. Après retrait des implants PVP-CD à t= 1 mois post-implantation, les implants sont intacts. À t= 6 mois, les PVP-CD se résorbent.

Toutes les PVP-CD implantées ont bien cicatrisé, les analyses histologiques n'ont pas révélé de signe de toxicité aiguë ou chronique sur les modèles animaux utilisés. Un bon niveau de tolérance topique et systémique a été noté également.<sup>34</sup>

Une fois le concept de sécurité établi, les chercheurs se sont intéressés à la spécificité de chaque type de cyclodextrine (CD). Comme illustré précédemment, il existe plusieurs types de CD, naturelles ou encore modifiées présentant des cavités de tailles différentes :  $\beta$  ou  $\gamma$  CD. On peut également y attacher différents substitués (hydroxypropyl et méthyl). La différence de libération contrôlée de ciprofloxacine, entre des prothèses vasculaires avec différents CD, a été évaluée dans une étude<sup>49</sup>. En effet, le but essentiel était d'identifier les différents types de libération du principe actif suivant les différentes CD : Alpha (petites cavités 6 glucoses) et les  $\gamma$  CDs (larges cavités 8 unités de glucose) et les CD avec substitués hydroxyle ou méthyl qui interagissent avec les médicaments. Les tests de libération ont montré que la libération la plus marquée et la plus soutenue est celle des hydroxypropyl  $\beta$  CDs dans l'eau pure. Alors que dans les milieux physiologiques synthétiques et naturels les meilleurs résultats ont été enregistrés par les polymères Méthyl  $\beta$  et  $\gamma$  CDs. La nature "zwitterion" de l'antibiotique ciprofloxacine utilisé dans l'étude a également révélé l'importance des interactions du principe actif en plus de celle des CDs. Toutes ces interactions sont des paramètres clés dans le processus de

fonctionnalisation de la prothèse vasculaire pour la libération du principe actif.<sup>49</sup> Les bons candidats identifiés dans cette étude sont les CDs naturelles et les méthyl  $\beta$ CDs grâce à leur forte capacité d'absorption. Ils offrent donc une forte capacité d'absorption d'ATB, ce qui va limiter les infections post-opératoires. Selon les auteurs de l'étude, il reste néanmoins à évaluer la toxicité locale due au niveau élevé de ciprofloxacine capté sur les prothèses CDs naturelles et les méthyl  $\beta$ CDs.<sup>49</sup>

Par ailleurs, d'autres études se sont intéressées à l'efficacité des PVP-CD à antibiotique sur les principales bactéries des infections à prothèses vasculaires. Il a été prouvé par des tests in vitro et in vivo<sup>50</sup> l'efficacité des prothèses vasculaires CD dans la réduction de la prolifération bactérienne. Il s'agit essentiellement des prothèses à CD avec rifampicine contre les bactéries Gram positif et la ciprofloxacine sur les bactéries Gram négatif.

## **2. Prothèses vasculaires avec de l'argent**

L'un des problèmes cliniques majeurs du 21ème siècle est l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. Dans ce contexte, il y a une nécessité de développer de nouveaux dispositifs bactéricides ou bactériostatiques autre que les antibiotiques. La recherche s'est donc tournée vers d'autres sources, notamment l'élément métallique de transition de couleur blanche lustré trouvé largement dans l'environnement humain : l'Argent qui est connu pour ses propriétés antibactériennes. Le revêtement des prothèses vasculaires qu'il soit fait d'albumine, de gélatine, de collagène constitue une opportunité pour capter des éléments comme les sels d'argent ou l'argent élémentaire.

La clinique et la littérature montrent des méta-analyses qui confirment l'effet positif de l'argent sur la diminution des infections bactériennes, quand l'utilisation est correcte<sup>51</sup>.

### *a) L'argent comme antibactérien :*

#### **Historique :**

L'argent provient essentiellement des mines et du recyclage de ce dernier. La production de l'argent en 2008 est estimée à 20900 tonnes, les principaux pays producteurs étant des pays d'Amérique du sud (Mexique, Pérou), mais aussi la Chine et l'Australie.<sup>52</sup>

L'argent est connu comme un agent antimicrobien topique, il a souvent été utilisé dans les soins des plaies à risque infectieux élevé. On retrouve l'utilisation de l'argent sous plusieurs formes: sous sa forme élémentaire solide (fil d'argent du temps d'Hippocrate)<sup>53</sup>, ou solutions de sels d'argent servant au nettoyage des plaies (solution de nitrate d'argent ou des spécialités pharmaceutiques semi-solides comme pommade et autres qui contiennent souvent du sulfadiazine d'Argent ou sulfadiazine argentique).

*b) Mécanisme d'action bactéricide :*

L'ion  $Ag^+$  a un large spectre d'action qui couvre la plupart des bactéries impliquées dans les colonisations<sup>54</sup>.

Les ions  $Ag^+$  agissent sur les bactéries sous différents mécanismes (figure 30) :

- Formation d'espèces réactives à l'oxygène, très nocives pour les bactéries.
- Augmentation de la perméabilité et diminution de la résistance de la membrane bactérienne, ce qui résulte souvent par un effet létal sur la bactérie<sup>55</sup>.
- Liaison à l'ADN ; bloquant ainsi le processus de réplication de l'ADN bactérien.
- Inhibition des enzymes de respiration causant l'asphyxie de la bactérie.

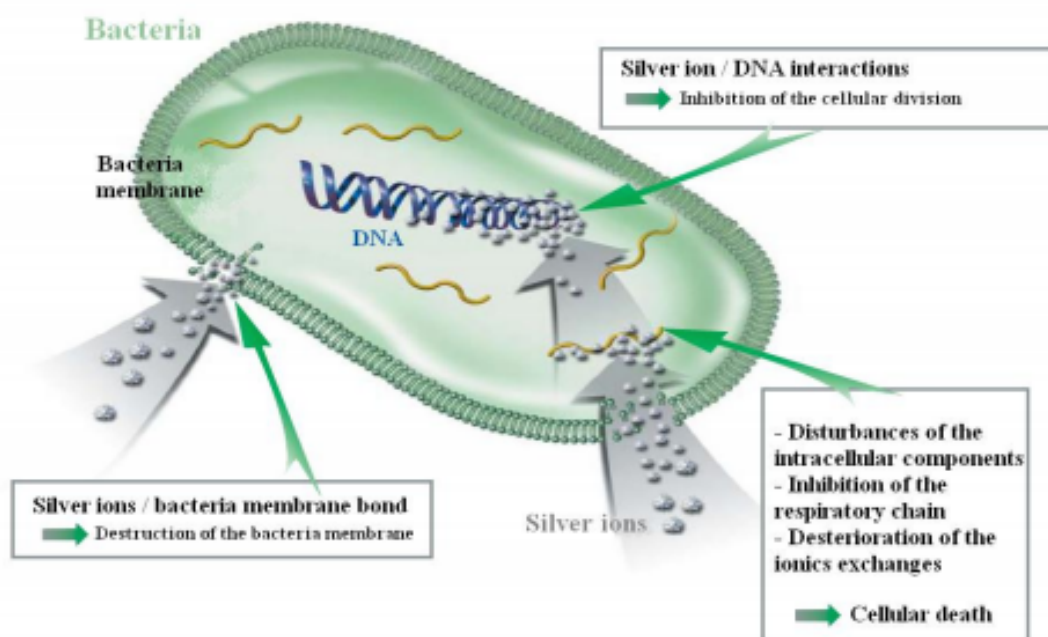


Figure 30: Illustration des mécanismes d'action de l'argent sur la bactérie<sup>56</sup>

### *c) Toxicité :*

L'argent est un xénobiotique qui une fois absorbé et présent dans le corps, se lie le plus souvent à l'albumine et aux macroglobulines, formant ainsi des complexes inertes qui se déposent sur les tissus. L'être humain exposé à l'argent peut développer de l'argyrisme qui se manifeste par le dépôt de composé d'argent dans la peau et les viscères. Cela cause une pigmentation cutanée gris-bleu dans les parties du corps exposées à la lumière.

Quand le dépôt de l'argent affecte la cornée ou la conjonctive, on appelle cela une argyrose. L'argyrisme et l'argyrose sont esthétiquement déplaisantes, mais n'entraînent pas de risque létal pour la personne. La dose capable d'entraîner un argyrisme a été estimée à 3,8 à 6,4g<sup>57</sup>.

#### **SILVER GRAFT B Braun :**

L'un des exemples de prothèses imprégnées à l'argent qui existe sur le marché est la Silver Graft de B Braun. Ci-dessous la fiche caractéristique de ce produit<sup>58</sup> :

« Silver Graft est une prothèse vasculaire double velours tricotée en polyester (polyéthylène téréphtalate), imprégnée de gélatine résorbable modifiée (Polygeline). Pour éviter une adhésion microbienne, le textile de la prothèse est enduit avec une couche d'argent sur sa surface.

L'imprégnation de gélatine réduit la porosité initiale de la prothèse textile d'environ 1900 ml/min/cm<sup>2</sup> à une pression de 120 mm Hg à 0 ml/min/cm<sup>2</sup> au moment de son implantation. Silver Graft est fournie sous la forme de tubes droits et bifurqués.

Silver Graft contient, par cm<sup>2</sup> de paroi, comme composant actif, de la gélatine modifiée (Polygeline) d'origine bovine 3.4 - 6.5 mg qui est préparée à partir de gélatine bovine et de diisocyanate d'hexaméthylène. L'argent est un composant présent à une concentration de 0.07 – 0.16 mg/cm<sup>2</sup>. Les autres composants sont le glycérol, le polyester (polyéthylène téréphtalate), l'eau, le titane, le palladium et le carbone, faisant partie de la ligne d'orientation. »



Figure 31 : Illustration d'une prothèse vasculaire à l'argent <sup>59</sup>



Figure 32 : Illustration de la prothèse Silver Graft de B Braun à l'argent <sup>59</sup>

**Inter Gard :**

L'autre type de prothèse le plus souvent utilisée est l'Inter Gard Silver ci-dessous quelques images de cette prothèse et un tableau récapitulatif des propriétés physiques et mécaniques. <sup>60</sup>



## Physical and Mechanical Properties\*

	Knitted	Ultrathin	Woven
<b>Coated polyester fabric</b>	Cross-linked Type I bovine collagen	Cross-linked Type I bovine collagen	Cross-linked Type I bovine collagen
<b>Construction</b>	Knitted, reverse locknit, external velour	Knitted, reverse locknit	Woven
<b>Water permeability</b>	$\leq 5 \text{ ml} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1} @ 120 \text{ mmHg}$	$\leq 5 \text{ ml} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1} @ 120 \text{ mmHg}$	$\leq 5 \text{ ml} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1} @ 120 \text{ mmHg}$
<b>Wall thickness**</b>	0.49 mm	0.35 mm	0.38 mm
<b>Burst strength**</b>	32.7 kg/cm <sup>2</sup>	35.3 kg/cm <sup>2</sup>	55.9 kg/cm <sup>2</sup>
<b>45°suture retention**</b>	3.37 kg	1.83 kg	2.53 kg

\* Testing performed per ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001.

\*\* Test results are for customer evaluation only and do not represent a product specification.



Figure 33 : Illustration de la prothèse inter Gard Silver et de ses propriétés physiques et mécaniques <sup>60</sup>

d) *Comparaison efficacité des prothèses avec argent vs prothèses sans argent*

La comparaison des taux d'infections des prothèses avec l'argent et des prothèses sans argent a été étudié dans une étude rétrospective comparative suivi pendant 321 jours, sur la prévention primaire des infections donc sur des patients sans infections préalables.<sup>61</sup>

<b>Etude</b>	<b>Rétrospective comparative suivi pendant 321 jours</b>
Nombre de patients	913 (prothèses aorte-fémoral et vasculaires périphériques)
Taux d'infection dans le groupe avec prothèses imprégnées à l'argent	7,4% (32/430 cas) p=0,28
Taux d'infection dans le groupe avec prothèses SANS l'argent	5,5%(27/483 cas) p=0,28
Taux d'infection dans le sous-groupe (prothèses aorto-fémoral + prothèses avec l'argent)	1,1% (1/93 cas) p=0,28
Taux d'infection dans le sous-groupe (prothèses aorto-fémoral + prothèses SANS l'argent)	4,1% (6/146 cas) p=0,28

**Figure 34: Tableau qui illustre les résultats du taux infectieux pour les prothèses avec ou sans argent**<sup>61</sup>

Sur les résultats globaux sur les deux groupes de prothèses avec argent et prothèses sans argent, on ne démonte pas de diminution du taux d'infection pour le groupe avec prothèses à l'argent en comparaison du groupe avec prothèses sans argent. Une fois qu'on pousse l'analyse aux sous-groupes des prothèses aorto-fémoral, on peut remarquer un pourcentage d'infections inférieurs lors de présence d'argent dans les prothèses utilisées.

Pour ce qui est des taux d'infection pour les prothèses lors de la prévention secondaire, un certain nombre d'études ont été menées sur l'efficacité des prothèses vasculaires imprégnées par l'argent. Ci-dessous un tableau récapitulatif de ces études<sup>42</sup>



Auteurs	N	Suivi moyen (mois)	Mortalité opératoire (%)	Amputation (%)	Réinfection (%)
Zegelman M. <sup>62</sup>	44	11	6,5	NA	6,5
Batt M. <sup>63</sup>	24	32,5	21,0	4,0	15,7
Pupka A. <sup>64</sup>	27	23	11,0	4,0	4,0
Bisdas T. <sup>65</sup>	11	18	18,0	0,0	22,0

Figure 35 : Résultats cliniques des prothèses imprégnées à l'argent dans le traitement des infections de prothèse <sup>42</sup>

### 3. Prothèses vasculaires au triclosan :

Le triclosan est un dérivé du diphenyle éther considéré comme antiseptique, souvent utilisé dans les produits cosmétiques et dans les savons pour ses propriétés bactériostatiques et antifongique.<sup>66</sup>

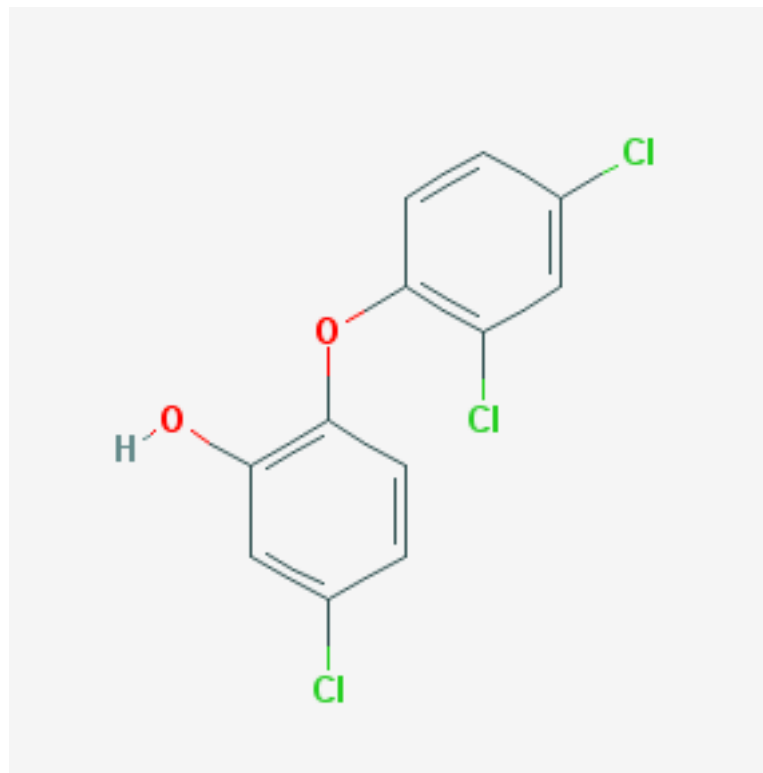


Figure 36 : Structure chimique du triclosan <sup>66</sup>

L'efficacité du triclosan a été prouvée dans la prévention des infections sur les prothèses vasculaires lors d'une étude sur les animaux (51 porcs). Six groupes ont été établis de manière aléatoire <sup>67</sup>:

- + Groupe I (prothèses simples)
- + Groupe II (prothèses et triclosan)

Les groupes 1 et 2 sont considérés comme les groupes témoins.

- + Groupe III (prothèses contaminées avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)
- + Groupe IV (prothèse avec triclosan contaminées avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)

Les prothèses des groupes 3 et 4 ont été contaminées lors de l'implantation.

- + Groupe V (prothèses simples)
- + Groupe VI (prothèses et triclosan)

Les prothèses des groupes 5 et 6 ont été contaminées par un inoculum de  $2 \times 10^7$  CFU /ml *S. aureus*) et au 7<sup>ème</sup> jour post-opératoire, les animaux ont été réopérés avec lavage et retrait de la prothèse infectée et réimplantation d'une nouvelle prothèse au triclosan.

Les prothèses étaient considérées comme infectées après examen histologique et bactériologique.

Ci-dessous les tableaux détaillant les résultats

**Table 1. Macroscopic and histological evaluation of vascular grafts in the standardised *in vivo* infection model.**

Macroscopic and histological evaluation	Graft patency	Anastomosis disruption	Graft incorporation	Wall adherent thrombus
Group I Control, unprotected graft	7/7	0/7	7/7	5/7
Group II Control, Triclosan graft	6/7	0/7	7/7	5/7
Group III Contamination, unprotected graft	6/8	1/8	1/8	6/8
Group IV Contamination, Triclosan graft	7/7	0/7	7/7	4/7
Group V* Reoperation, unprotected graft	0/6	3/6	0/6	2/6
Group VI* Reoperation, Triclosan graft	7/12	4/12	5/12	4/12

\* All primary grafts were infected.

**Figure 37 : Résultats de l'analyse macroscopique et histologique de prothèses vasculaires <sup>67</sup>**

**Table 2. Bacteriological and histological evaluation of vascular grafts in the standardised *in vivo* infection model.**

Bacteriological and histological evaluation	Bacteriological graft infection	Bacteria other than <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Histological graft infection	Bacteriological and histological graft infection
Group I Control, unprotected graft	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Group II Control, Triclosan graft	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Group III Contamination, unprotected graft	8/8	1/8	8/8	6/8	8/8
Group IV Contamination, Triclosan graft	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7‡
Group V* Reoperation, unprotected graft	5/6	4/6	2/6	6/6	6/6
Group VI† Reoperation, Triclosan graft	8/12	7/12	1/12	10/12	10/12

\*All primary grafts were infected with *S. aureus*.

†One primary graft was not infected.

‡Significant difference between group III and IV,  $p=0.01$ .

**Figure 38 : Résultats de l'analyse bactériologiques et histologiques de prothèses vasculaires** <sup>67</sup>

Les tableaux illustrent clairement que dans les deux groupes témoins 1 et 2, il n'y a pas eu d'infections. Sur le groupe 3 toutes les prothèses ont présenté une infection alors que pour le groupe 4, il n'y a eu aucune infection. Ceci démontre que les prothèses au triclosan sont efficaces en prévention de l'infection. Par contre, l'efficacité du triclosan pour la prévention des infections *in situ* après remplacement de la prothèse, n'est pas efficace. Ceci est illustré dans le groupe 5 qui a présenté 6 infections sur 6.

### **III. Comparaison de l'efficacité entre les prothèses fonctionnalisées :**

#### **A. Efficacité des prothèses vasculaires à la rifampicine comparée à celle des prothèses à l'argent :**

La résistance aux infections bactériennes pour les prothèses imprégnées aux antibiotiques est significativement supérieure à la résistance aux infections bactériennes des prothèses à l'argent. <sup>68</sup> Ceci a été prouvé dans une étude de Olivier et al. pour comparer l'efficacité des prothèses à la rifampicine contre celle des prothèses à l'acétate d'Argent, ils ont monté une étude sur un modèle animal. Des

prothèses ont été implantées dans des chiens dans l'aorte au niveau infra rénal. Quatre groupes ont été formés.

- ✚ Groupe I (prothèses simples avec couche de gélatine)
- ✚ Groupe II (prothèses simples avec couche de collagène)

Les groupes 1 et 2 sont considérés comme les groupes contrôles.

- ✚ Groupe III (prothèses à la rifampicine avec couche de gélatine)
- ✚ Groupe IV (prothèses à l'argent avec une couche de collagène)

Les prothèses des quatre groupes ont été contaminées deux jours après l'implantation. Un inoculum de  $6 \times 10^9$  de *Staphylococcus aureus* a été administré en intraveineux. Les analyses bactériologiques ont été effectuées après retrait des prothèses une semaine post injections bactériennes.

Les résultats sont illustrés ci-dessous (figure 39).

**Table I.** Bacteriologic evaluation of prostheses

	<i>Infected grafts</i>	<i>Viable counts of infected grafts, median (range) (CFU/cm<sup>2</sup>)</i>
Group I Control gelatin-sealed grafts	3/3	2 ( $2.75 \times 10^0$ )
Group II Control collagen-coated grafts	3/3	12 ( $5 \times 10^0$ - $9.9 \times 10^5$ )
Group III Gelatin-sealed rifampin-bonded grafts	0/6	—
Group IV Silver/collagen-coated grafts	5/6*	$4.1 \times 10^3$ ( $2.5 \times 10^3$ - $5.6 \times 10^3$ )

\* $P < .01$  versus gelatin-sealed rifampin-bonded prostheses.

**Figure 39 : Résultats de l'évaluation bactériologique des prothèses** <sup>68</sup>

Comme illustré ci-dessous, les deux groupes contrôles ont révélé des infections sur toutes les prothèses de ces deux groupes. Pour le groupe 3 qui contient les prothèses avec rifampicine, aucun cas d'infection n'a été détecté selon les normes fixées dans l'étude. Le dernier groupe 4 avec les prothèses à l'argent a obtenu 5 infections sur un total de 6 prothèses. Ces résultats ont permis aux chercheurs de

conclure que les prothèses à la rifampicine ont une efficacité significativement supérieure aux prothèses à l'argent.

## **B. Efficacité des prothèses vasculaires à l'antibiotique et au triclosan comparée à celle des prothèses à l'argent :**

Hernandez-Richter et al. ont prouvé que la rifampicine et le triclosan sont efficaces dans la prévention des infections sur prothèses vasculaires plus que les prothèses à l'Argent.<sup>69</sup> Cette étude a été faite sur des modèles animaux 36 souris (Charles River Lab., Sulzfeld, Germany). Les souris ont été organisées en 6 groupes de 6 animaux chacun.

- + Groupe I (prothèses Dacron)
- + Groupe II (prothèses Dacron avec une contamination avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)
- + Groupe III (prothèses Inter Gard à l'argent avec contamination avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)
- + Groupe IV (prothèses à l'argent avec contamination avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)
- + Groupe V (prothèses avec rifampicine avec contamination avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)
- + Groupe VI (prothèses avec triclosan avec contamination avec  $2 \times 10^7$  CFU/ml *S. aureus*)

Au 14ème jour de l'expérimentation, les animaux ont été sacrifiés et les prothèses ont été analysées d'un point de vue histologique et bactériologique. Ci-dessous, des tableaux illustrant ces résultats.

**Table 1. Group I (control), microbiological and histological results: silver-free gelatine-coated dacron graft (Uni-Graft®DV).**

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	-	-	1	-	
2	-	-	1	-	
3	-	-	1	-	
4	-	-	1	-	
5	-	-	1	-	
6	$10^3$ <i>S. epidermis</i>	-	1	-	Erosion
Infections	0/6				

--: No infection; 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1: low, 2: middle, 3: high).

**Figure 40: Résultats des analyses pour le groupe 1<sup>69</sup>**

Sur le groupe contrôle, il n'y a pas eu d'infection répertoriée suivant les normes de l'étude.

**Table 2. Group II, microbiological und histological results: silver-free gelatine-coated dacron graft (Uni-Graft®DV) and local contamination with 0.2 ml  $2 \times 10^7$  *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.**

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	>1000 <i>S. aureus</i>	+++	3	+	
2	>1000 <i>S. aureus</i>	+++	3	+	
3	/	/	/	+	Graft lost via fistula
4	$10^4$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	
5	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	
6	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	
Infections	6/6				

+ : Macroscopical sign of infection; +, ++ and +++: Positive contamination after microbiological examination of the perigraft tissue(semiquantitative). 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1: low, 2: middle, 3: high).

**Figure 41: Résultats des analyses pour le groupe 2** <sup>69</sup>

Dans le groupe 2, des prothèses ont toutes été infectées. Ce groupe est une sorte de témoin et de contrôle de la capacité d'infection suite à l'injection d'un inoculât bactérien.

**Table 3. Group III, microbiological and histological results: Silver Intergard® graft and local contamination with 0.2 ml  $2 \times 10^7$  *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.**

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	$10^4$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	Erosion
2	$10^5$ <i>S. aureus</i>	+++	2	+	Erosion
3	$10^4$ - $10^5$ <i>S. aureus</i>	++	3	+	Abscess
4	$10^4$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	Abscess
5	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	abscess
6	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	-	+	
Infections	6/6				

--: No infection; +: Macroscopical sign of infection; +, ++ and +++: Positive contamination after microbiological examination of the perigraft tissue (semiquantitative); 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1:low, 2: middle, 3: high).

**Figure 42 : Résultats des analyses du groupe 3** <sup>69</sup>

Pour le groupe 3 avec les prothèses Silver Inter Gard, l'ensemble des prothèses a présenté des infections.

Table 4. Group IV, microbiological and histological results: Not commercially available silver/gelatine-coated dacron graft and contamination with 0.2 ml  $2 \times 10^7$  *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	$10^3$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	Abscess
2	$10^3$ <i>S. aureus</i>	-	1	+	
3	$10^3$ <i>S. aureus</i>	-	1	+	
4	$10^3$ <i>S. aureus</i>	++	1	+	
5	$10^3$ <i>S. aureus</i>	++	1	+	
6	$10^3$ <i>S. aureus</i>	-	1	+	Abscess
Infections	6/6				

-: No infection; +: Macroscopical sign of infection; +, ++ and +++: Positive contamination after microbiological examination of the perigraft tissue (semiquantitative); 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1:low, 2: middle, 3: high).

Figure 43: Résultats des analyses du groupe 4 <sup>69</sup>

Dans le groupe 4 avec les prothèses à l'Argent couvertes par la gélatine, l'ensemble des prothèses présente des infections.

Table 5. Group V, microbiological and histological results: gel-sealed dacron graft (Uni-Graft®DV) with Rifampin-impregnation and contamination with 0.2 ml  $2 \times 10^7$  *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	-	-	1	-	
2	-	-	1	-	
3	-	-	1-2	-	
4	-	-	0-1	-	
5	$10^5$ <i>S. aureus</i>	+	2	+	
6	-	-	1-2	-	
Infections	1/6				

-: No infection; +: Macroscopical sign of infection; +, ++ and +++: Positive contamination after microbiological examination of the perigraft tissue (semiquantitative); 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1:low, 2: middle, 3: high).

Figure 44 : Résultats des analyses du groupe 5 <sup>69</sup>

Dans le groupe 5 avec les prothèses à la rifampicine, seulement un cas d'infection compté.

**Table 6. Group VI, microbiological and histological results: Triclosan (10 g/l)/collagen-coated dacron graft and contamination with  $2 \times 10^7$  *Staphylococcus aureus* ATCC 29213.**

Animal no.	Microbiological evaluation		Histolog. Evaluation		
	Graft	Perigraft tissue	Graft	Macroscop.	Comment
1	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	2-3	+	Arrosion
2	$10^3$ <i>S. aureus</i>	++	2-3	+	
3	$10^3$ <i>S. aureus</i>	-	1-2	+	Abscess
4	$10^5$ <i>S. aureus</i>	++	2	+	
5	-	-	1-2	+	
6	-	-	0-1	+	
Infections	4/6				

--: No infection; +: Macroscopical sign of infection; +, ++ and +++: Positive contamination after microbiological examination of the perigraft tissue (semiquantitative); 1, 2 and 3: Degree of inflammation after histological evaluation (semiquantitative: 1:low, 2: middle, 3: high).

**Figure 45: Résultats d'analyses du groupe 6 <sup>69</sup>**

Le groupe 6 avec les prothèses au triclosan compte 4 cas d'infections sur 6.

D'après la synthèse de tous ces tableaux que l'on peut voir dans la figure 44, l'efficacité des prothèses aux antibiotiques sur la prévention de l'infection est supérieure à celle des prothèses au triclosan qui est, elle-même supérieure à celle des prothèses à l'argent.



**Table 7. Infection rate of dacron graft material coated with Silver, Rifampin and Triclosan.**

Detected infection	Microbiological evaluation		Histological evaluation		Macroscopic evaluation		Graft infection (summary)	P value vs. group II
	Graft material	Perigraft tissue	Graft material	Graft material	Graft material	Graft material		
I	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6		$p < 0.05$
II	5/5	5/5	5/5	5/5	6/6	6/6		
III	6/6	3/6	5/5	5/5	6/6	6/6		$p > 0.05$
IV	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6		$p > 0.05$
V	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6		$p < 0.05$
VI	4/6	3/5	4/6	4/6	4/6	4/6		$p > 0.05$

Detection of graft or perigraft infection using microbiological, histological, or macroscopic procedures. Six animals per group were incorporated. Group I: control; Group II: control contamination; Group III: Intergard-Silver contamination; Group IV: Silver test graft contamination; Group V: Rifampin contamination; Group VI: Triclosan contamination. Data presented: detected infection/total number, Fisher's exact test,  $p < 0.05$ .

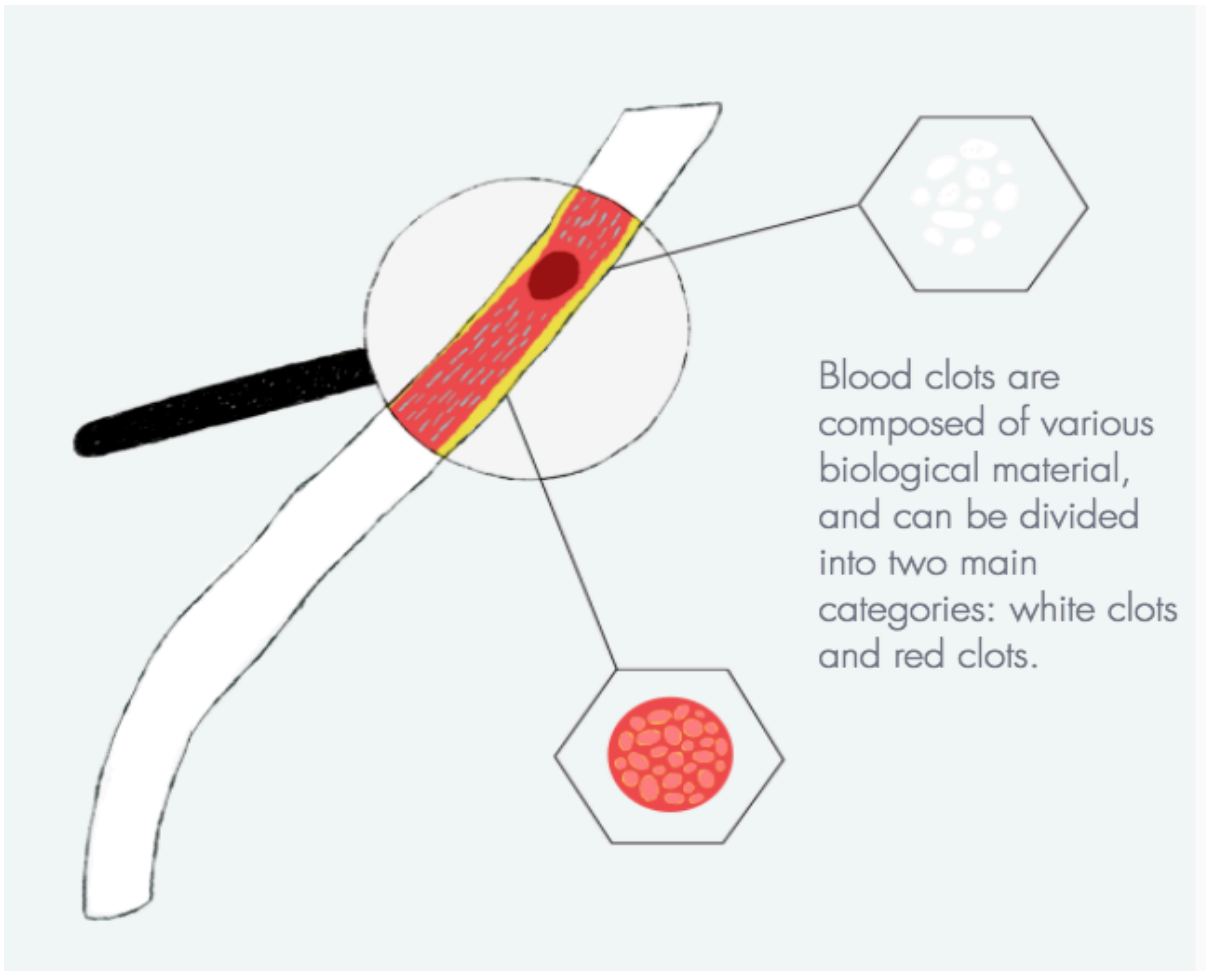
Figure 44 : Tableau synthèse de tous les groupes <sup>69</sup>

#### **IV. Quelle prothèse pour la réduction des risques opérationnels :** **Axes de recherches futures**

Cette thèse s'est focalisée sur le problème de l'infection, mais les opérations d'implantation de prothèses vasculaires entraînent plusieurs autres complications, notamment la bio stabilité, la cicatrisation et les risques de thromboses. Sur ce dernier problème, plusieurs entreprises pharmaceutiques travaillent à développer des outils pour minimiser le risque de thrombose.<sup>70</sup>

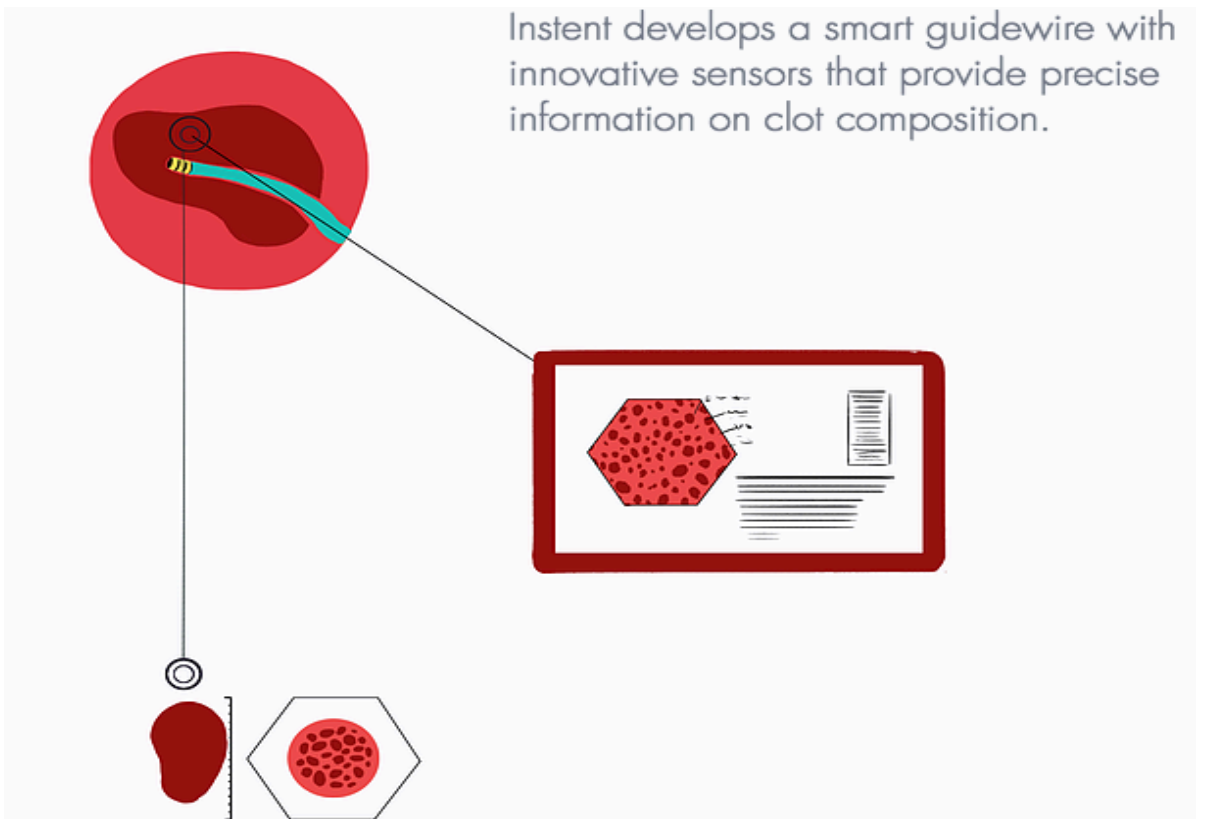
Instent est une entreprise qui développe une technologie monitorable à distance qui pourra transformer les prothèses vasculaires chirurgicales invasives en dispositif médical connecté. Instent travaille au développement d'un dispositif médical qui serait capable d'identifier de manière non invasive la nature des tissus en contact du dispositif médical « A Sensor technology ». Cette technologie est en cours de demande de brevet et aiderait les chirurgiens à dépasser les limites techniques de l'imagerie médicale. Le but de l'entreprise est d'appliquer le « sensor technology » au applicateurs, aux guides et finalement aux prothèses vasculaires (en neurovasculaire, en cardiologie ou en système vasculaire périphériques).

Cette technologie permettra donc d'identifier la nature du caillot sans intervention invasive. L'image ci-dessous illustre ce propos (figure 46)



Blood clots are composed of various biological material, and can be divided into two main categories: white clots and red clots.

Figure 46 : Schéma illustratif de la nature d'un caillot <sup>70</sup>



Instent develops a smart guidewire with innovative sensors that provide precise information on clot composition.

Figure 47 : Schéma illustratif de l'analyse de la nature d'un caillot <sup>70</sup>

A smart device that will integrate the operating room, paving the way to connected invasive medical devices

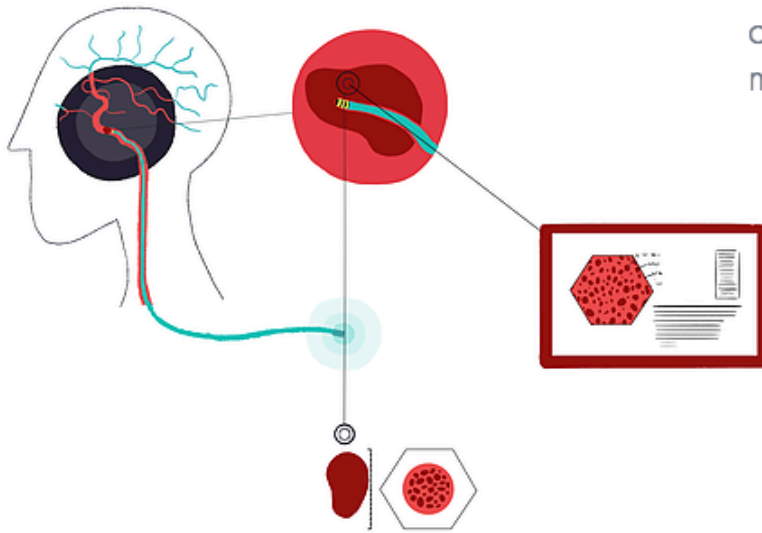


Figure 48 : Schéma illustratif de l'analyse de la nature d'un caillot <sup>70</sup>

## V. Conclusion

Les prothèses vasculaires sont des corps étrangers anastomosés à un vaisseau afin de compenser une fonction physiologique du vaisseau. (cf. partie II A et B). Les principaux types cités dans les études en bibliographie de cette thèse sont en premier les prothèses en Dacron PET poly téréphtalate d'éthylène tissé ou tricoté et en deuxième lieu les prothèses en PTFE expanded PolyTetraFluoroEthylène. Le premier type est souvent utilisé dans les opérations sur artères de moyen et gros calibre et le deuxième dans les artères de petit calibre. Il existe plusieurs classifications et définitions des infections de prothèses vasculaires (IPV). La principale étant celle de Fitzgerald (cf. partie II C – 1) qui décrit une infection prothèse vasculaire comme la présence de 2 des 3 critères suivants :

- Signes cliniques d'infection (fièvre, frissons, douleurs locale, érythème, tuméfaction).
- Culture bactérienne (présence d'au moins 2 germes souvent contaminants dans un prélèvement en opération ou sanguin)
- Signes biologiques et radiologiques : GB>10 000 CRP>10. Sur l'imagerie radiologique, on remarque un air autour de la prothèse ou un épanchement liquidien ou abcès.

Les principales souches de bactéries qui contaminent les prothèses sont *Staphylococcus aureus* et les *Staphylococcus* coagulase négative (cf. partie II D-1). Ces infections sont classées par temps d'apparition clinique : précoces (inférieure à 4 mois) et puis tardive (supérieure à 4 mois) (cf. partie II C-3). Une fois l'IPV diagnostiquée, elle doit être prise en charge de manière pluridisciplinaire. Il n'existe toujours pas de recommandation à l'heure actuelle sur les traitements. La plupart des publications sont essentiellement chirurgicales et des études de cohorte. Il est aussi rare de trouver des publications spécifiques sur des prothèses centrales ou périphériques. La majorité des publications intègre un mélange des prothèses aortiques et périphériques. J'ai tenté d'illustrer dans la partie II – D de cette thèse les traitements utilisés principalement que j'ai pu retrouver en littérature scientifique. Les principaux antibiotiques utilisés pour une efficacité sur les *Staphylococcus aureus* en première ligne de traitement efficace est l'utilisation de dérivés de méticilline contre *S. aureus* sensibles à la méticilline. Dans le cas d'allergies à la pénicilline et sans allergies aux céphalosporines, le traitement sera céfazoline, vancomycine et daptomycine. Si le patient est allergique aux beta-lactames, l'antibiotique utilisé sera soit vancomycine ou daptomycine. Le reste des détails des traitements par type de bactéries présentes est illustré dans la partie II – D. Après avoir détaillé les

traitements des infections, je me suis tournée vers la prévention de ses infections, en orientant le propos de la thèse vers les différents types de fonctionnalisations de la prothèse. Je cite différents types de fonctionnalisation pour la prévention de l'infection (partie II – E) :

- Prothèses vasculaires avec antibiotiques
- Prothèses vasculaires avec argent
- Prothèses vasculaires au triclosan (antiseptique)

Dans la partie III, les trois types de prothèses ont été comparé. Il montre clairement que les prothèses à antibiotiques sont plus efficaces que celle à l'argent mais également que les prothèses à l'antibiotique et au triclosan sont plus efficaces que celles à l'argent.

## **Bibliographie**

---

<sup>1</sup> Williams d.f., roaf r. — « implants in surgery », w.b. Saunders company ltd., Philadelphia, 1973

<sup>2-3</sup> Docteur German Nuñez membre de la société internationale d'histoire de la médecine, de la société française d'histoire de la médecine, de la sociedad venesolana de historia de la medicina, de l'american society for the history of médecine – « Des origines de la prothèse vasculaire West Virginia university Morgantown », West Virginia (u.s.a.)

<sup>4</sup>[http://dr-azencott.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=80:l-endoprotheseaortique&catid=2:fr&itemid=101&lang=fr](http://dr-azencott.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=80:l-endoprotheseaortique&catid=2:fr&itemid=101&lang=fr)

<sup>5</sup> <http://slideplayer.fr/slide/3408438>

<sup>6</sup> <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histoire/biographies/?cle=8159>

<sup>7-8</sup> Chakfe N, Dieval F, Thaveau F, et al. Substituts vasculaires. Annales de chirurgie 2004

<sup>9</sup> HAS. Implants vasculaires. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint Denis, La Plaine ; 2013 / <https://prothese.ooreka.fr/comprendre/endoprothese>

<sup>10</sup> <http://www.vasculaire.com/fr/Maladies/Aneurisme-de-l-Aorte-Abdominale/Deux-techniques-peuvent-etre-proposees-pour-traiter-un-AAA> ; [http://www.aficv.fr/IMG/pdf/princ\\_interv.pdf](http://www.aficv.fr/IMG/pdf/princ_interv.pdf)

<sup>11</sup> Henke P.K., Bergamini T.M., Rose S.M., Richardson J.D. Current options in prosthetic vascular graft infection. Am Surg 1998;64(1):39-45.

<sup>12</sup> J. Adam van der Vliet, MD, PhD, Paul P. G. M. Kouwenberg, MD, Harry L. Muijtens, MD, PhD, Wouter B. Barendregt, MD, PhD, Albert P. M. Boll, MD, and Frans G. M. Buskens, MD, Phi - Relevance of bacterial cultures of abdominal aortic aneurysm contents, Nijmegen, the Netherlands 1996;119.:129-32.

<sup>13</sup> Rabih O. Darouiche, M.D. Treatment of Infections Associated with Surgical Implants - N Engl J Med 2004;350:1422-9-<http://www.nejm.org.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1056/NEJMra035415>

<sup>14</sup> <http://www.nejm.org.doc-distant.univ-lille2.fr/doi/pdf/10.1056/NEJMra035415>

<sup>15</sup> FitzGerald S. F., Kelly C. and Humphreys H., Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus - Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 56, 996–999 doi:10.1093/jac/dki382 Advance Access publication 3 November 2005

<sup>16</sup> Legout L1, Sarraz-Bournet B, D'Elia PV, Devos P, Pasquet A, Caillaux M, Wallet F, Yazdanpanah Y, Senneville E, Haulon S, Leroy O. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. Clin Microbiol Infect. 2012 Apr;18(4):352-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03618. x. Epub 2011 Aug 29.

<sup>17</sup> Edmiston CE, Seabrook GR, Cambria RA, et al. Molecular epidemiology of microbial contamination in the operating room environment: Is there a risk for infections? Surgery 2005; 138:572– 88.

<sup>18</sup> Edmiston CE. Prosthetic device infections in surgery. In: Nichols RL, Nyhus LM, editors. Update Surgical Sepsis. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993: 444 – 68

<sup>19</sup> <http://www.nature.com/articles/srep32841>

<sup>20</sup> D. EMERICK SZILAGYI, M. D., ROGER F. SMITH, M.D., JOSEPH P. ELLIOTT, M.D., MARIO P. VRANDECIC, M.D.; Infection in Arterial Reconstruction with Synthetic Grafts; Ann. Surg. \* Sept. 1972; Vol. 176 \* No. 3

<sup>21</sup> Johnson JA, Cogbill TH, Strutt PJ, Gundersen AL - Wound complications after infrainguinal bypass. Classification, predisposing factors, and management; Arch Surg. 1988 Jul; 123(7):859-62

<sup>22</sup> Goeau-Brissonnière O; Infection from arterial prostheses; 1995 Mar 4; 24(9) :454-8. PMID :7746820

- 
- <sup>23</sup> Teebken OE, Bisdas T, Assadian O, Ricco JB. Recommendations for reporting treatment of aortic graft infections *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Feb;43(2):174-81.doi: 10.1016/j.ejvs.2011.11.003. Epub 2011 Dec 11.
- <sup>24</sup> S. F. FitzGerald, C. Kelly and H. Humphreys- Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus - *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) 56, 996–999 doi:10.1093/jac/dki382 Advance Access publication 3 November 2005
- <sup>25</sup> Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, Baddour LM. Prosthetic vascular graft infection: a risk factor analysis using a case-control study. *J Infect.* 2006 Jul;53(1):49-55. Epub 2005 Nov 28.
- <sup>26</sup> Revest M., Camou F., Senneville E., Caillou J., Laurent F., Calvet B. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections : Review of the literature and proposals of a working group — *International Journal of antimicrobial agent*; Septembre 2015 volume 46 – issue 3 – pages 254-265; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.04.014>
- <sup>27</sup> [http://www.infectio-lille.com/diaporamas/2013/2013-DUACAI-inf\\_prot\\_vasc-leroy.pdf](http://www.infectio-lille.com/diaporamas/2013/2013-DUACAI-inf_prot_vasc-leroy.pdf)
- <sup>28</sup> Werner C, Maitz MF, Sperling C. Current strategies towards hemocompatible coatings. *Journal of Materials Chemistry.* 2007 ;17(32) :3376-84
- <sup>29</sup> <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/2deee9c0-1745-4142-9cdb-f62062549598>
- <sup>30</sup> Lew W., Moore W. — Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction. *Semin. Vasc. Surg.*, 2011, 24(4), 211-9 <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2011.10.015>
- <sup>31</sup> Lew W., Moore W. — Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction. *Semin. Vasc. Surg.*, 2011
- <sup>32</sup> Cooley D.A., Romagnoli A., Milam J.D., Bossart M.I. — A method of preparing woven Dacron aortic grafts to prevent interstitial hemorrhage. *Cardiovasc. Dis.*, 1981
- <sup>33</sup> Quinones-Baldrich W.J., Moore W.S., Ziomek S., Chvapil M. — Development of a “leakproof,” knitted Dacron vascular prosthesis. *J. Vasc. Surg.*, 1986
- <sup>34</sup> Jean-Baptiste E., Blanchemain N., Martel B., Neut C., Hildebrand H.F., Haulon S. — Safety, healing, and efficacy of vascular prostheses coated with hydroxypropyl-betacyclodextrin polymer: experimental in vitro and animal studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2012
- <sup>35</sup> <http://www.chu-rouen.fr/page/rifampicine>
- <sup>36</sup> Goeau-Brissonnière O., Leport C., Bacourt F., Lebrault C., Comte R., Péchère J.C. — Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatin-sealed Dacron graft. *Ann. Vasc. Surg.*, 1991
- <sup>37</sup> Coggia M., Goeau-Brissonnière O., Leflon V., Nicolas M.H., Péchère J.C. — Experimental treatment of vascular graft infection due to *Staphylococcus epidermidis* by in situ replacement with a rifampin-bonded polyester graft. *Ann. Vasc. Surg.*, 2001
- <sup>38</sup> Javerliat I., Goeau-Brissonnière O., Sivadon-Tardy V., Coggia M., Gaillard J.L. — Prevention of *Staphylococcus aureus* graft infection by a new gelatin-sealed vascular graft prebonded with antibiotics. *J. Vasc. Surg.*, 2007
- <sup>39</sup> D’Addato M., Curti T., Freyrie A. — Prophylaxis of graft infection with rifampicin-bonded Gelseal graft: 2-year follow-up of a prospective clinical trial. Italian Investigators Group. *Cardiovasc. Surg.*, 1996
- <sup>40</sup> Goeau-Brissonnière O., Javerliat I., Koskas F., Coggia M., Péchère J.C. — Rifampinbonded vascular grafts and postoperative infections. *Ann. Vasc. Surg.*, 2011
- <sup>41</sup> <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
- <sup>42</sup> Bull. Acad. Natle Méd., 2013, 197, nos 4-5, 979-991, séance du 28 mai 2013
- <sup>43</sup> Hayes P.D., Nasim A., London N.J., et al. — In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience (1992 to 1998). *J. Vasc. Surg.*, 1999
- <sup>44</sup> Bandyk D.F., Novotney M.L., Johnson B.L., Back M.R., Roth S.R. — Use of rifampinsoaked gelatin-sealed polyester grafts for in situ treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections. *J. Surg. Res.*, 2001
- <sup>45</sup> Oderich G.S., Panneton J.M., Bower T.C., et al. — Infected aortic aneurysms: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J. Vasc. Surg.*, 2001



- 
- <sup>46</sup> Torsello G., Sandmann W. — Use of antibiotic-bonded grafts in vascular graft infection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1997
- <sup>47</sup> Challa, Rajeswari, Alka Ahuja, Javed Ali, et R. K. Khar. 2005. « Cyclodextrins in Drug Delivery : An Updated Review ». *AAPS PharmSciTech* 6 (2) (juin 1): E329-E357. doi:10.1208/pt060243.
- <sup>48</sup> <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-cyclodextrine-la-chimie-supramol>
- <sup>49</sup> N.Blanchemain, Y.Karrout, N. Tabary, M. Bria, C. Neut, H.F. Hildebrand. Comparative study of vascular prostheses coated with polycyclodextrins for controlled ciproflaxacin release. *Carbohydrate Polymers* 90 1695-1703 (2012)
- <sup>50</sup> E. Jean-Baptiste, N. Blanchemain, C. Neut, F. Chai, M. Maton, B. Martel. Evaluation of the anti-infectious properties of polyester vascular prostheses functionalised with cyclodextrin. *Journal of Infection* 68, 116-124 (2014)
- <sup>51</sup> Lo, Hayter, Chang, Hu et Lee. 2008. « A Systematic Review of Silver-releasing Dressings in the Management of Infected Chronic Wounds ». *Journal of Clinical Nursing* 17 (15) (août): 1973-1985. Doi :10.1111/j.1365-2702.2007.02264.x.
- <sup>52</sup> « Silver Production | The Silver Institute ». 2013. <https://www.silverinstitute.org/site/supply-demand/silver-production/>.
- <sup>53</sup> Dai, Huang, Sharma, Hashmi, Kurup et Hamblin 2010. « Topical Antimicrobials for Burn Wound Infections ». *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*. ; 5 pp 124–151.
- <sup>54</sup> Guibal, Cambe, Bayle, Taulemesse et Vincent. 2013. « Silver /chitosan /cellulose Fibers Foam Composites: From Synthesis to Antibacterial Properties ». *Journal of Colloid and Interface Science* 393 (mars 1): 411-420. Doi: 10.1016/j.jcis.2012.10.057.
- <sup>55</sup> Russell, Hugo « Antimicrobial Activity and Action of Silver ». *Progress in Medicinal Chemistry* 31: 351-370.1994.
- <sup>56</sup> J.M. Schierholz. et al. *J. Hosp. Inf.*, 40 : 257-262, 1998 /// M.Batt et al., *J.Vasc.Surg.*, 38 :983-989,2003
- <sup>57</sup> Lansdown, Alan. 2010. « A Pharmacologique and Toxicologique Profile of Silver as an Antimicrobien Agent in Medical Devices ». *Advances in Pharmacological Sciences* 2010: 910686. Doi: 10.1155/2010/910686.
- <sup>58-59</sup> <http://français.bbraun.be/cps>
- <sup>60</sup> <https://www.maquet.com/uk/products/intergard-silver-grafts/>
- <sup>61</sup> Larena-Avellaneda A., Russmann S., Fein M., Debus E.S. — Prophylactic use of the silver-acetate-coated graft in arterial occlusive disease: a retrospective, comparative study. *J. Vasc. Surg.*, 2009
- <sup>62</sup> Zegelman M., Guenther G., Florek H.J., et al. —Results from the first in man german pilot study of the silver graft, a vascular graft impregnated with metallic silver. *J. Vasc. Surg*, 2009
- <sup>63</sup> Batt M., Jean-Baptiste E., O'Connor S., et al. — In-situ revascularisation for patients with aortic graft infection : a single centre experience with silver coated polyester grafts. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2008
- <sup>64</sup> Pupka A., Skora J., Janczak D., Plonek T., Marczak J., Szydeklo T.—In situ revascularisation with silver-coated polyester prostheses and arterial homografts in patients with aortic graft infection—a prospective, comparative, single-centre study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2011
- <sup>65</sup> Bisdas T., Wilhelmi M., Haverich A., Teebken O.E.—Cryopreserved arterial homografts vs silver-coated Dacron grafts for abdominal aortic infections with intraoperative evidence of microorganisms. *J. Vasc. Surg.*, 2011
- <sup>66</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triclosan#section=Top>
- <sup>67</sup> T. Hernandez-Richter, H. M. Schardey, F. Lo hlein, M. M. Heiss, M. Redondo-Muller, C. Hammer and F. W. Schildberg “The Prevention and Treatment of Vascular Graft Infection With a Triclosan (Irgasan)-bonded Dacron Graft: an Experimental Study in the Pig” *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20, 413–418 (2000) doi: 10.1053/ejvs.2000.1199

---

<sup>68</sup> Goeau-Brissonniere et al. Comparison of the resistance to infection of rifampin-bonded gelatin-sealed and silver/ collagen-coated polyester prostheses J Vasc Surg 2002; 35: 1260-3.

<sup>69</sup> T. Hernandez-Richter, H. M. Schardey, F. Wittmann, S. Mayr, M. Schmitt-Sody, S. Blasenbren, M. M. Heiss, C. Gabka and M. K. Angele "Rifampin and Triclosan but not Silver is Effective in Preventing Bacterial Infection of Vascular Dacron Graft Material" Eur J Vasc Endovasc Surg 26, 550–557 (2003) doi: 10.1016/S1078-5884 (03) 00344-7

<sup>70</sup> <https://www.instent.eu>



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ZERKDI Asmaa

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15 05 2017 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : CURIE  
jour mois année

**Avis du conseiller (directeur) de thèse**

Nom : NEUF Prénom : CHRISTEL

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 30/3/17

Signature:

**Avis du Président de Jury**

Nom : NEUF Prénom : CHRISTEL

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 30/3/17

Signature:

**Décision de Monsieur le Doyen**

- Favorable  
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

---

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2016 / 2017

**Nom : ZERKDI**

**Prénom : Asmaa**

**Titre de la thèse : Comment réduire le risque infectieux après la pose de prothèses vasculaires ?**

**Mots-clés : Prothèses vasculaires, Infections, antibiotiques, Argent.**

---

**Résumé :**

Les infections bactériennes sont rares sur les prothèses vasculaires un taux de 3% d'apparition, ces dernières lorsqu'elles se manifestent peuvent être fatales dans 15 à 30% des cas. L'une des autres conséquences graves de ces infections bactériennes de prothèses vasculaires est l'amputation à fréquence variable de 1 à 30%.<sup>10 11</sup> Cette thèse s'attarde sur les différents traitements de traitements antibiotiques administrés pour traiter les infections sur prothèses vasculaires. Ensuite elle introduit trois types de prothèses vasculaires utilisées en prévention des infections vasculaires : Les prothèses vasculaires aux antibiotiques, les prothèses vasculaires à l'argent et les prothèses au triclosan. Les études sur les modèles animaux ont montré une efficacité relative de ses prothèses sur la prévention des infections. Les prothèses vasculaires aux antibiotiques ont montré une efficacité supérieure aux prothèses à l'Argent et les prothèses vasculaires au triclosan ont montré une efficacité supérieure aux prothèses à l'Argent.

**Membres du jury :**

**Président :** NEUT Christel, Maitre de conférences en Bactériologie à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologique de Lille.

**Assesseur :** KARROUT Youness, Maitre de conférences en Pharmacotechnie Industrielle à la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.

**Membre extérieur :** RAGRAGUI Omar, Médecin chirurgien

**Membre extérieur :** GIMENEZ MUÑOZ Maria Pilar, Pharmacien en Industrie.