

COMMUNICATION

Matériaux de reconstruction aortique résistants à la contamination bactérienne

MOTS-CLÉS : MALADIES DE L'AOORTE. PROTHÈSES ET IMPLANTS. INFECTIONS DUES AUX PROTHÈSES. BACTÉRIES À GRAM POSITIF. BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF

Aortic reconstruction with graft materials resistant to bacterial infections

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS): AORTIC DISEASES. PROSTHESES AND IMPLANTS. PROSTHESIS-RELATED INFECTIONS. GRAM-POSITIVE BACTERIA. GRAM-NEGATIVE BACTERIA

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

Réda HASSEN-KHODJA *, Nirvana SADAGHIANLOO *, Élixène JEAN-BAPTISTE *,**

RÉSUMÉ

*La survenue d'une infection d'un matériau de reconstruction aortique représente une affection rare mais gravissime, aboutissant à des taux de morbi-mortalité pouvant excéder les 60 %. Les protéines de revêtement (albumine, gélatine ou collagène) de ces matériaux offrent pour certaines la possibilité d'établir des liaisons ioniques avec des antibiotiques comme la rifampicine, et pour d'autres celle d'emprisonner dans leur matrice des antiseptiques comme le triclosan ou les sels d'argent. Les substances ainsi emprisonnées sont libérées plus ou moins rapidement, après l'implantation prothétique, au fil de la biodégradation de la matrice protéique. Les prothèses imprégnées de rifampicine se sont montrées efficaces dans plusieurs modèles canins d'infections prothétiques à *S. aureus* ou à *S. epidermidis*. En pratique clinique, elles ont été utilisées avec succès pour des infections à germes de faible virulence. La principale limitation résulte de la diversité écologique des*

* Chirurgie Vasculaire, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice — Faculté de Médecine, Université de Nice Sophia Antipolis

** INSERM U 1008, Médicaments et Biomatériaux à Libération contrôlée, Université Lille Nord de France

Tirés à part : Professeur Réda HASSEN-KHODJA, Chirurgie Vasculaire, Hôpital Saint-Roch, CHU de Nice, 5 rue Pierre Dévoluy, BP 1319 — 06001 Nice cedex 1

Article reçu le 19 avril 2013, accepté le 27 mai 2013

infections de prothèse aortique (IPA). Les études bactériologiques rapportent de plus en plus d'IPA polymicrobiennes, avec des germes naturellement résistants à la rifampicine ou susceptibles de le devenir par sélection de souches résistantes. Nous avons évalué dans cette indication des prothèses imprégnées de sels d'argent, mais au prix d'un taux décevant de réinfection à moyen terme. Nous avons participé ces dernières années au développement de prothèses vasculaires dotées d'une matrice polymérique d'hydroxypropyl- β -cyclodextrine en vue de la libération prolongée d'agents thérapeutiques. Les résultats obtenus sont prometteurs car ces prothèses ont permis de libérer divers antibiotiques à des concentrations plusieurs fois multiples de la concentration minimale inhibitrice. Ce qui ouvre la perspective unique de fonctionnaliser les matériaux de reconstruction aortique en fonction des données épidémiologiques ou des résultats bactériologiques d'un malade particulier.

SUMMARY

*Synthetic graft infection is a rare but extremely serious complication of aortic reconstruction procedures, with morbidity-mortality rates as high as 60 %. Some of the proteins (albumin, gelatin, collagen) used to coat polyester graft materials can establish ionic bonds with antibiotics or can capture antiseptics such as triclosan or ionic silver in their matrices. These active substances are then released from the graft, at varying rates, during the coating degradation that takes place during the weeks following polyester graft implantation in living tissues. Rifampin-bonded prostheses have proved effective against *S. aureus* and *S. epidermidis* in several canine models of synthetic aortic graft infection. Rifampin-bonded grafts have also been used successfully in patients with synthetic aortic graft infection by low-virulence bacteria. However, their effectiveness may be limited by the diverse and changing ecology of synthetic aortic graft infections, with an increasing prevalence of multidrug-resistant bacteria and polymicrobial infections. These include species that are naturally, or are likely to become, resistant to rifampin. We evaluated silver-ion-bonded prostheses in this setting but observed a disappointingly high mid-term rate of recurrent infections. Over the past few years we have been involved in the development of polyester vascular prostheses functionalized with a hydroxypropyl- β -cyclodextrin polymeric matrix that can capture and elute several therapeutic agents. The results are promising, as these prostheses enable the sustained release of various antibiotics in amounts several times their minimum inhibitory concentrations. This provides a unique opportunity to functionalize materials for aortic graft reconstruction, based on epidemiological data or individual bacteriological findings.*

INTRODUCTION

Les matériaux synthétiques [polyéthylène téréphtalate (polyester, Dacron[®]) et poly-tétrafluoroéthylène microporeux (ePTFE, Goretex[®])] constituent les substituts vasculaires de premier choix dans le traitement des lésions anévrismales et occlusives à l'étage aorto-iliaque. La survenue d'une infection sur ces matériaux implantés en position aortique représente une affection rare (1 malade/an/100 000 habitants) mais gravissime, presque toujours fatale en l'absence de prise en charge chirurgicale adaptée [1]. Classiquement, le traitement chirurgical des infections de prothèse aortique (IPA) comporte l'ablation du matériel infecté, couplée à l'excision et au drainage des tissus infectés de voisinage. Le rétablissement de la continuité vascu-

laire peut-être assuré *in situ* ou au moyen d'un pontage extra anatomique. Selon les séries, la mortalité de 10 % associée à l'ablation d'une prothèse périphérique infectée peut aller jusqu'à 50-80 % quand la prothèse siège au niveau aortique. De plus, parmi les survivants il existe un risque non négligeable d'invalidité avec 21 % d'amputations [2]. La morbi-mortalité élevée des IPA est liée à un certain nombre de facteurs incluant l'état général des malades, l'évolution de la maladie athéromateuse sous-jacente, la gravité du tableau septique initial, ainsi que la complexité des procédures chirurgicales à mettre en œuvre pour juguler le processus infectieux [3]. La persistance et/ou la récurrence de l'infection après le traitement chirurgical initial expliquent une bonne partie des cas d'échecs précoces ou tardifs qui assombrissent les résultats. Malgré la prolongation de l'antibiothérapie systémique postopératoire, le taux de récurrences reste considérablement élevé [2].

Les veines fémorales superficielles, du fait d'une plus faible susceptibilité à la réinfection, sont devenues le substitut vasculaire de premier choix en milieu septique ou fortement contaminé [2, 3]. On leur reconnaît quelques limitations comme l'allongement considérable du temps opératoire pouvant être préjudiciable au succès clinique de la procédure. Le prélèvement des veines fémorales superficielles peut se compliquer de syndrome de loges aigu postopératoire voire d'une insuffisance veineuse chronique. De surcroît, l'utilisation des veines fémorales superficielles comme substitut vasculaire n'est pas toujours réalisable : longueur disponible, antécédents de phlébite, antécédents d'ablation du réseau veineux superficiel [2]. Des alternatives existent et incluent notamment les allogreffes cryopréservées. Celles-ci offrent une bonne résistance aux réinfections, mais restent de disponibilité limitée ou sujettes aux dégradations secondaires dans près d'un quart des cas [2].

De nombreux investissements ont été réalisés au cours de ces dernières années pour développer des matériaux synthétiques dotés de propriétés antimicrobiennes ou antiseptiques. Dans cet article, nous avons réalisé un état des lieux sur ces matériaux de reconstruction vasculaire dits résistants à la contamination bactérienne.

RATIONNEL DE L'UTILISATION DE MATÉRIAUX RÉSISTANTS À LA CONTAMINATION BACTÉRIENNE

Walker *et al.* ont rapporté 22 % de décès et 32 % d'abcès secondaires et de réinfections prothétiques après l'implantation *in situ* de prothèses standard dans les cas d'infections aortiques avérées [4]. La nécessité de recourir à des matériaux résistants à la contamination bactérienne apparaît évidente quand il s'agit de rétablir, *in situ*, la continuité vasculaire après l'ablation d'une prothèse aortique manifestement infectée. La controverse réside dans l'efficacité réelle de ces matériaux, tant en prévention primaire que secondaire, tenant compte du caractère parfois tardif et de la diversité écologique des infections en chirurgie vasculaire. Les IPA relèvent en effet d'espèces microbiologiques très diverses incluant bactéries Gram positif, bactéries Gram négatif et levures [2]. Ces infections peuvent se manifester cliniquement, après l'implantation du substitut prothétique vasculaire, de manière précoce

(< 4 mois) ou peuvent se révéler plus tardivement (> 4 mois). Le délai de survenue des symptômes a un rapport théorique avec le moment de l'inoculation bactérienne. Mais en pratique, dans la majorité des cas, ce délai semble déterminé par l'importance de la charge bactérienne au moment de la contamination et surtout par la virulence du ou des germes impliqués [3].

La plupart des IPA sont secondaires à la contamination du site opératoire ou de la prothèse par des bactéries de la flore cutanée au moment de l'opération : *S. epidermidis* mais aussi *S. aureus* qui peut être transitoirement porté par la peau [1]. Les bactéries à faible virulence, comme les Staphylocoques à coagulase négative, peuvent rester quiescentes des mois, voire des années après l'inoculation, protégées par le biofilm avant d'aboutir à une IPA cliniquement manifeste [2]. Les chirurgies comportant un abord inguinal peuvent se compliquer d'une contamination par des germes beaucoup plus virulents, ceux de la flore digestive en plus de ceux de la flore cutanée saprophyte. Ainsi les entérobactéries, en particulier *Escherichia coli*, et des bactéries anaérobies, telles que *Bacteroides fragilis*, peuvent être en cause dans les IPA d'évolution rapide [5].

La contamination de la prothèse aortique peut évidemment se produire postérieurement à son implantation, à la faveur d'épisodes infectieux intercurrents ou lors de fautes d'asepsie au cours de gestes vasculaires invasifs subséquents. Ceci d'autant que l'encapsulation (de la prothèse vasculaire dans les tissus de l'hôte) n'aura pas été encore complète [3]. En présence de troubles trophiques, des germes très virulents disséminés par voie lymphatique ou par voie hématogène peuvent aussi infecter la prothèse : *Pseudomonas aeruginosa* ou des souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) [1].

L'intérêt d'utiliser des matériaux résistants à la contamination bactérienne reste entier dans tous ces cas de figures. Les données illustrent plutôt la nécessité de disposer de matériaux pouvant résister à toute une panoplie de germes (gram positif, gram négatifs, levures) [3] d'autant que les résultats les plus récents indiquent que plus de la moitié des IPA peuvent être d'origine polymicrobienne [6].

PROTHÈSES VASCULAIRES IMPRÉGNÉES D'ANTIBIOTIQUES

Une antibiothérapie locale adjuvante est un concept séduisant dans le traitement des IPA, encore faut-il qu'elle soit adaptée aux germes en cause et maintenue suffisamment longtemps pour juguler l'infection [3]. La gentamicine a été incorporée à des perles en polyméthylméthacrylate adsorbant et placée au niveau de sites opératoires directement au contact des prothèses. Cette technologie a connu un certain succès après l'ablation d'implants infectés en chirurgie orthopédique et même dans certains cas d'infections vasculaires périphériques localisées superficiellement. La procédure secondaire nécessaire à l'extirpation de perles qui seraient placées dans le rétro péritoine a considérablement limité l'attrait et le développement de cette approche pour les IPA [7].

Divers autres concepts ont été expérimentés, visant en particulier à imprégner directement en antibiotiques les matériaux de reconstruction vasculaire. Les prothèses en polytétrafluoroéthylène microporeux (ePTFE), immergées dans des solutions antibiotiques, n'ont montré aucune capacité à capter ces antibiotiques en l'absence de traitement spécifique préalable. Des antibiotiques comme l'Oxacilline ou la Cefoxitine chargées négativement ont pu être liés de manière non covalente aux prothèses en ePTFE après traitement au benzalkonium ou à la glucosaminoglycane-kératine [7]. Ce traitement permettait notamment d'amener à la surface de ces prothèses des charges positives en vue de l'établissement des liaisons non covalentes. Ces prothèses en ePTFE modifié ont montré une certaine efficacité dans plusieurs modèles animaux d'infection vasculaire. Elles ont été presque immédiatement abandonnées, largement à cause des meilleurs résultats et du développement rapide de prothèses en polyester (Dacron[®]) imprégnées d'antibiotiques [7].

Les prothèses en polyester sont en général très poreuses et historiquement avaient besoin pour être étanches d'une étape de « pré-caillotage » utilisant le plasma sanguin du receveur [8]. L'adjonction de rifampicine à ce plasma a permis pendant 24 heures une libération *in situ* d'antibiotiques comme démontré dans des conditions expérimentales *in vitro* [7]. Ce temps d'éluion était jugé néanmoins insuffisant pour espérer une quelconque efficacité clinique dans le traitement des infections vasculaires. Aussi, depuis les travaux publiés en 1986 par Quinones-Baldrich *et al* [9], les prothèses en polyester sont-elles étanchéifiées par une matrice protéique (« coating ») à base de collagène, de gélatine ou d'albumine. Cette trame protéique a la particularité de se résorber en 4 à 12 semaines après l'implantation prothétique, laissant ainsi la place pour l'incorporation du polyester aux tissus de l'hôte [10]. De plus, cette trame chargée négativement peut emprisonner dans sa matrice ou établir des liaisons ioniques avec des antibiotiques cationiques comme la rifampicine, l'amikacine, la néomycine ou le chloramphénicol. Les antibiotiques emprisonnés sont libérés plus ou moins rapidement au fil de la biodégradation de la matrice après l'implantation prothétique.

La rifampicine a une activité anti staphylococcique très marquée et, liée aux prothèses vasculaires, a été démontrée supérieure au chloramphénicol et à l'amikacine en termes d'efficacité antibactérienne et surtout de durée d'action : 3 semaines pour la première vs. 1,8 et 1 jour respectivement pour les secondes [7]. L'imprégnation des prothèses, étanchéifiées au collagène ou à la gélatine, peut être réalisée pendant 15 à 20 minutes dans une solution de rifampicine à 60mg/ml. Ces prothèses imprégnées de rifampicine se sont montrées efficaces dans plusieurs modèles canins d'infections prothétiques à *S. aureus* ou à *S. epidermidis* [11-13].

En pratique clinique, les prothèses imprégnées de rifampicine apparaissaient idéales pour la prévention primaire des IPA dont la majorité jusque-là étaient dues à des bactéries gram positif comme le *S. epidermidis* ou le *S. aureus* sensible à la méthicilline. Leur résistance à la contamination bactérienne avait même été démontrée dans un modèle canin de pontage aortique soumis à des bactériémies provoquées expérimentalement par injection intra-veineuse de SARM [14]. Deux études clini-

ques européennes prospectives et randomisées ont cependant rapporté des résultats contradictoires sur la prévention primaire des IPA par les prothèses imprégnées de rifampicine. Les résultats divergent notamment sur l'incidence des IPA en présence ou en l'absence d'imprégnation prothétique à la rifampicine : [3.19 % vs 5.03 % (P<0.005)] pour l'étude multicentrique française, belge et allemande (2 610 malades) [15] ; tandis que l'étude italienne (600 malades), au terme d'un suivi moyen plus important, ne rapporte pas de différence significative (1.7 % vs 2.3 % ; P=NS) entre les deux groupes [16].

En termes de prévention secondaire, les prothèses imprégnées de rifampicine ont été utilisées avec succès, dans quelques courtes séries, pour traiter les infections vasculaires à germes de faible virulence. Les résultats sont dramatiquement différents quand les IPA sont causées par des germes plus virulents. Le tableau 1 montre les résultats des principales séries cliniques d'IPA avérées et traitées par des prothèses imprégnées de rifampicine. Pour un suivi moyen allant d'un an à un peu plus de trois ans, il y avait documentées dans ces séries jusqu'à 22 % de réinfections, souvent fatales, chez les survivants de la période péri opératoire [17-20]. La principale limitation résulte de la diversité écologique des IPA. Les études bactériologiques retrouvent de plus en plus d'IPA polymicrobiennes, avec des germes naturellement résistants à la rifampicine ou susceptibles de le devenir par sélection de souches résistantes [21]. L'intérêt d'utiliser des prothèses imprégnées de la seule rifampicine dans des infections vasculaires, en particulier à SARM ou à bactéries gram-négatif, semble être remis en cause par les données cliniques et expérimentales les plus récentes [7, 22]. Javerliat *et al* ont investigué des prothèses étanchéifiées à la gélatine et imprégnées d'une association de rifampicine et de tobramycine [13]. Des résultats favorables ont été obtenus *in vivo* avec cette nouvelle formule après contamination bactérienne directe par une souche de SARM sensible à la rifampicine : 83 % d'infections pour les prothèses standard (témoins) vs 0 % pour les prothèses imprégnées (P=0.0192) [13]. L'absence d'un groupe témoin imprégné de la seule rifampicine fait néanmoins défaut dans cette étude et empêche d'apprécier la valeur ajoutée de la tobramycine. De même, l'efficacité de cette formule contre des bactéries gram positif résistant à la rifampicine ou contre des bactéries gram négatif n'a pas été pour l'heure encore évaluée à notre connaissance.

PROTHÈSES VASCULAIRES IMPRÉGNÉES D'ARGENT

Les protéines de revêtement (albumine, gélatine ou collagène) des matériaux synthétiques de reconstruction vasculaire peuvent aussi emprisonner dans leur matrice des antiseptiques comme le triclosan, des sels d'argent ou de l'argent élémentaire [23, 24]. Les prothèses imprégnées en acétate d'argent ou en argent élémentaire ont, en particulier, atteint depuis plusieurs années maintenant le stade d'application clinique. Les propriétés bactériostatiques ou bactéricides de l'argent sont bien connues et ont été mises à profit pour améliorer la résistance à l'infection de divers

dispositifs médicaux [25]. L'argent inhibe la réplication de l'ADN empêchant par ainsi la division des bactéries. Il inhibe la synthèse de protéines essentielles à la fonction bactérienne en altérant la transcription de l'ARN messager par les ribosomes. Les ions argent provoquent également des destructions membranaires en se liant aux protéines intégrées à la couche phospholipidique de la membrane cytoplasmique des bactéries. Ce qui perturbe le fonctionnement des transports actifs trans-membranaires provoquant un déséquilibre ionique à l'intérieur de la cellule bactérienne puis sa destruction [25]. Les résultats favorables obtenus *in vitro* avec des PIA ont déterminé plusieurs auteurs à préconiser leur usage clinique en prévention primaire des IPA [24]. Jusqu'à date, il n'existe pas d'essai clinique prospectif randomisé sur l'efficacité réelle des prothèses imprégnées d'argent dans la prévention primaire des IPA. Une seule étude rétrospective comparative a porté sur 913 malades en incluant des cas d'implantations aortiques et vasculaires périphériques [26]. Il n'a pas été objectivé, au bout d'un suivi moyen de 321 jours, de différences significatives dans la survenue des infections [7.4 % (32 cas) vs 5.5 % (27 cas) respectivement ; $P = 0.28$] entre les prothèses imprégnées d'argent ($n = 430$) et les prothèses standard ($n = 483$). Les résultats restèrent aussi identiques quand seulement le sous-groupe des prothèses implantées en position aorto-fémorale fut considéré. Le taux d'infections dans ce sous-groupe était de 1.1 % (1/93) pour les prothèses imprégnées d'argent vs 4.1 % (6/146) pour les prothèses standard ($P = 0.28$) [26].

En prévention secondaire, nous avons, avec d'autres, utilisé hors protocole des prothèses imprégnées d'argent pour traiter des IPA avérées [27-30]. Les résultats de ces principales séries cliniques sont rapportés dans le tableau II. Le taux de réinfection à moyen terme chez les survivants de la période péri-opératoire (Tableau II) avoisinait les 16 % dans notre expérience [27] mais pouvait aller jusqu'à 22 % dans l'expérience rapportée par Bisdas *et al.* [28]. Ces derniers auteurs ont aussi rapporté à titre comparatif les résultats obtenus dans une cohorte parallèle de 22 malades ayant des IPA et traités par allogreffes artérielles cryopréservées. La mortalité opératoire était comparable dans les 2 groupes [14 % (3/22) vs 18 % (2/11) ; $P > 0.99$], mais il y avait à moyen terme chez les survivants 5 % de dégénérescence anévrysmale dans le groupe des allogreffes et les 22 % de réinfections mentionnés plus haut dans le groupe des prothèses imprégnées d'argent [28]. À noter dans la littérature le taux de réinfection des allogreffes artérielles cryopréservées au bout de périodes de recul variables va de 0 % à 13 % [28, 31].

Il n'existe pas actuellement d'études cliniques comparatives entre les prothèses imprégnées d'argent et les prothèses imprégnées de rifampicine. Goeau-Brissonière *et al.* ont rapporté 83 % d'infections avec les prothèses imprégnées d'argent contre 0 % d'infection avec les prothèses imprégnées de rifampicine dans une étude comparative chez des chiens exposés à des bactériémies expérimentales par *S. aureus* [12]. La nature du germe en cause semble avoir eu toute son importance. Schmachet *et al.* ont quant à eux démontré, dans un modèle canin similaire d'IPA, l'inefficacité contre le SARM à la fois des prothèses imprégnées de rifampicine et de celles imprégnées d'argent [32].

Tableau I. — Résultats cliniques des prothèses imprégnées de Rifampicine dans le traitement des infections de prothèse aortique.

Auteurs	N	Suivi (mois)	Mortalité opératoire (%)	Amputation (%)	Réinfection ¹ (%)
Hayes P.D. [18]	11	31	18.2	0.0	22
Bandyk D.F. [17]	27	17	8.0	0.0	8.0
Oderich G.S. [39]	52	40	9.0	0.0	10.0
Torsello G. & Sandmann W. [20]	12	33	0.0	0.0	8.3

TABLEAU II. — Résultats cliniques des prothèses imprégnées d'argent dans le traitement des infections de prothèse aortique

Auteurs	N	Suivi moyen (mois)	Mortalité opératoire (%)	Amputation (%)	Réinfection (%)
Zegelman M. [29]	44	11	6.5	NA	6.5
Batt M. [27]	24	32.5	21.0	4.0	15.7
Pupka A. [30]	27	23	11.0	4.0	4.0
Bisdas T. [28]	11	18	18.0	0.0	22.0

FONCTIONNALISATION DES PROTHÈSES VASCULAIRES PAR LES CYCLODEXTRINES

Des recherches visant à développer des prothèses vasculaires dotées d'un système de libération prolongée d'agents antimicrobiens à partir d'une matrice polymérique d'hydroxypropyl- β -cyclodextrine ont été effectuées ces dernières années [33]. Les cyclodextrines (CDs) sont une famille d'oligosaccharides issus de la dégradation enzymatique de l'amidon [34, 35]. Le concept développé consiste à fonctionnaliser les fils de prothèses vasculaires en polyester par l'adjonction d'un polymère d'hydroxypropyl-cyclodextrine. Il s'agit d'une réaction de polyestérification utilisant l'hydroxypropyl-cyclodextrine, un catalyseur et les fonctions carboxyliques de l'acide citrique (CTR) comme agent réticulant [36]. Le poly-CTR-HP β CD adhère à la structure moléculaire du polyester par interactions physiques, par liaisons hydrogène, ioniques et Van der Waals [3]. Le polymère formé autour des fils du polyester pourra ensuite être chargé extemporanément par un agent thérapeutique (principe actif) pour rendre la prothèse bioactive (**Figure 1**). Une fois la prothèse implantée, le principe actif (drug) est libéré progressivement [36].

¹ Taux de réinfection chez les survivants à la période péri opératoire.

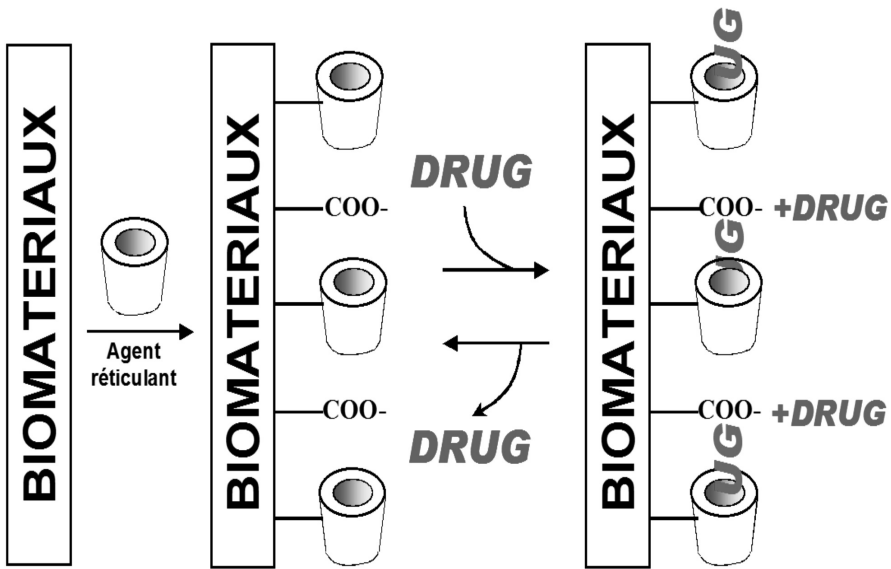


FIGURE 1. — Concept de fonctionnalisation d'un biomatériau par les cyclodextrines pour la délivrance d'un médicament (DRUG)

Dans le cadre du traitement ou de la prévention des IPA par exemple, les agents thérapeutiques peuvent être des antibiotiques (seuls ou combinés) ou des antifongiques adaptés [10]. Ces agents pourront ainsi être libérés par le dispositif (prothèse ou endoprothèse) à des concentrations plusieurs fois multiples de la concentration minimale inhibitrice [33]. La fonctionnalité du poly-CTR-HP β CD pour libérer des principes actifs à partir de la surface du polyester a été démontrée *in vitro* [37]. Des prothèses en polyester fonctionnalisées par le poly-CTR-HP β CD (PLM-CD) et en polyester standard (PLM) ont été imprégnées dans une solution de vancomycine (VCY) ou de ciprofloxacine (CFX) à 2 g/L. La libération en milieu aqueux de chacun des antibiotiques a été évaluée quotidiennement par spectrophotométrie UV visible.

La libération de la VCY et de la CFX à partir de prothèses vasculaires fonctionnalisées par les cyclodextrines (PV-CD) était constante pendant plus de 30 jours à un taux respectivement de 0.49 mg/g/jour et de 0.64 mg/g/jour. A l'inverse, la prothèse collagène standard (sans cyclodextrine) imprégnée dans la VCY ou dans la CFX libéra en une heure toute sa charge d'Antibiotiques [37]. Cette expérience a été reconduite en milieu plasmatique humain non seulement avec la VCY et la CFX mais aussi avec la Rifampicine [38]. Leur libération *in situ* devrait entre autres contribuer à résoudre le problème de l'inaccessibilité de certaines bactéries protégées des antibiotiques systémiques par le biofilm qu'elles constituent autour de la prothèse [33].

L'action attendue des agents antimicrobiens libérés est d'inhiber la croissance et la prolifération des microorganismes au contact de la prothèse. Nous avons évalué l'efficacité anti-microbienne, des prothèses fonctionnalisées par les cyclodextrines et chargées en rifampicine, ciprofloxacine ou avec l'association rifampicine-ciprofloxacine contre une bactérie gram-positif (SARM) et contre une bactérie gram-négatif (*E. coli*). La désorption des échantillons de prothèses était réalisée dans le plasma humain pendant 7 jours consécutifs [10]. Les résultats ont confirmé l'efficacité du poly-CTR-HP β CD présent sur PLM-CD comme système de libération prolongée de ces molécules. Tout au long de la période de désorption, l'activité antibactérienne était maintenue contre SARM seulement pour les prothèses chargées avec la rifampicine, contre *E. coli* seulement pour les prothèses chargées avec la ciprofloxacine et contre les deux espèces bactériennes à la fois pour les prothèses chargées avec l'association rifampicine-ciprofloxacine [10]. Nous avons aussi démontré chez l'animal que ce système était sûr, biocompatible et efficace pour offrir éventuellement cette possibilité unique d'adapter le traitement local péri-prothétique en fonction des données épidémiologiques ou des résultats bactériologiques d'un malade particulier [10].

CONCLUSION

Plusieurs approches ont été investiguées pour développer des matériaux vasculaires résistants à la contamination bactérienne. La technologie applicable cliniquement qui est actuellement la plus avancée repose sur l'emprisonnement d'agents antiseptiques ou antibiotiques au sein du polymère d'étanchéification des prothèses vasculaires en polyester. Il est impossible de contrôler la libération ni de choisir les molécules thérapeutiques piégées via de tels systèmes. La libération peut se faire plus ou moins rapidement dans le temps en des proportions variables car dépendant du processus de dégradation du polymère et de ses affinités chimiques avec la structure moléculaire en question. Les prothèses vasculaires fonctionnalisées par les cyclodextrines ont démontré des résultats prometteurs. Elles ont permis de libérer divers antibiotiques à des concentrations plusieurs fois multiples de la concentration minimale inhibitrice, ouvrant la perspective unique de fonctionnaliser les matériaux de reconstruction aortique en fonction des données épidémiologiques ou des résultats bactériologiques d'un malade particulier.

Lexique

CDs = cyclodextrines ;

CFX = ciprofloxacine

ePTFE = polytétrafluoroéthylène microporeux ;

IPA = infections de prothèse aortique ;

PLM = prothèses en polyester standard

PLM-CD : prothèses en polyester fonctionnalisées par le poly-CTR-HP β CD ;
poly-CTR-HP β CD = polymère d'hydroxypropyl-cyclodextrine ;
SARM = *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ;
VCY = vancomycine

BIBLIOGRAPHIE

- [1] O'BRIEN T., COLLIN J. — Prosthetic vascular graft infection. *Br. J. Surg.*, 1992, 79(12), 1262-7.
- [2] JEAN-BAPTISTE E., BATT M., BRIZZY S., MOUSNIER A., DECLÉMY S., HASSEN-KHODJA R. — Dealing with vascular graft infection, including aortic enteric fistulas. In: Jacobs M. Prevention and management of vascular complications. Milan, 2011, 81-96.
- [3] JEAN-BAPTISTE E. — Amélioration des propriétés antibactériennes et anticoagulantes des prothèses vasculaires en polyester par immobilisation et libération contrôlée de principes actifs [Doctoral dissertation]. Lille: Université de Lille Nord de France, 2012.
- [4] WALKER W.E., COOLEY D.A., DUNCAN J.M., HALLMAN G.L. JR., OTT D.A., REUL G.J. — The management of aortoduodenal fistula by *in situ* replacement of the infected abdominal aortic graft. *Ann. Surg.*, 1987, 205(6), 727-32.
- [5] SANTINI C., BAIOCCHI P., VENDITTI M., *et al.* — Aorto-femoral graft infections: a clinical and microbiological analysis. *J. Infect.*, 1993, 27(1), 17-26.
- [6] BATT M., JEAN-BAPTISTE E., O'CONNOR S., FEUGIER P., HAULON S. — Contemporary management of infrarenal aortic graft infection: early and late results in 82 patients. *Vascular*, 2012, 20(3), 129-37.
- [7] LEW W., MOORE W. — Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction. *Semin. Vasc. Surg.*, 2011, 24(4), 211-9.
- [8] 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, 8(1), 48-52.
- [9] QUINONES-BALDRICH W.J., MOORE W.S., ZIOMEK S., CHVAPIL M. — Development of a "leak-proof," knitted Dacron vascular prosthesis. *J. Vasc. Surg.*, 1986, 3(6), 895-903.
- [10] JEAN-BAPTISTE E., BLANCHÉMAIN N., MARTEL B., NEUT C., HILDEBRAND H.F., HAULON S. — Safety, healing, and efficacy of vascular prostheses coated with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin polymer: experimental *in vitro* and animal studies. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2012, 43(2), 188-97.
- [11] COGGIA M., GOEAU-BRISSENNIÈRE 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, 15(4), 421-9.
- [12] GOEAU-BRISSENNIÈRE O.A., FABRE D., LEFLON-GUIBOUT V., DI CENTA I., NICOLAS-CHANOINE M.H., COGGIA M. — Comparison of the resistance to infection of rifampin-bonded gelatin-sealed and silver/collagen-coated polyester prostheses. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35(6), 1260-3.
- [13] JAVERLIAT I., GOEAU-BRISSENNIÈRE 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, 46(5), 1026-31.
- [14] GOEAU-BRISSENNIÈRE 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, 5(5), 408-12.

- [15] GOEAU-BRISSENIÈRE O., JAVERLIAT I., KOSKAS F., COGGIA M., PÉCHÈRE J.C. — Rifampin-bonded vascular grafts and postoperative infections. *Ann. Vasc. Surg.*, 2011, 25(1), 134-42.
- [16] 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, 4(2), 200-4.
- [17] BANDYK D.F., NOVOTNEY M.L., JOHNSON B.L., BACK M.R., ROTH S.R. — Use of rifampin-soaked gelatin-sealed polyester grafts for *in situ* treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections. *J. Surg. Res.*, 2001, 95(1), 44-9.
- [18] 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, 30(1), 92-8.
- [19] ODERICH G.S., BOWER T.C., CHERRY K.J. Jr., *et al.* — Evolution from axillofemoral to *in situ* prosthetic reconstruction for the treatment of aortic graft infections at a single center. *J. Vasc. Surg.*, 2006, 43(6), 1166-74.
- [20] TORSELLO G., SANDMANN W. — Use of antibiotic-bonded grafts in vascular graft infection. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1997, 14 Suppl A, 84-7.
- [21] BANDYK D.F. — Vascular surgical site infection: risk factors and preventive measures. *Semin. Vasc. Surg.*, 2008, 21(3), 119-23.
- [22] KOSHIKO S., SASAJIMA T., MURAKI S., *et al.* — Limitations in the use of rifampicin-gelatin grafts against virulent organisms. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35(4), 779-85.
- [23] UEBERRUECK T., ZIPPEL R., TAUTENHAHN J., GASTINGER I., LIPPERT H., WAHLERS T. — Vascular graft infections: *in vitro* and *in vivo* investigations of a new vascular graft with long-term protection. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2005, 74(1), 601-7.
- [24] RICCO J.B., ASSADIAN A., SCHNEIDER F., ASSADIAN O. — In vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of a new silver-triclosan vs a silver collagen-coated polyester vascular graft against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Vasc. Surg.*, 2012, 55(3), 823-9.
- [25] SCHIERHOLZ J.M., LUCAS L.J., RUMP A., PULVERER G. — Efficacy of silver-coated medical devices. *J. Hosp. Infect.*, 1998, 40(4), 257-62.
- [26] 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, 50(4), 790-8.
- [27] 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, 36(2), 182-8.
- [28] 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, 53(5), 1274-81 e4.
- [29] 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. *Vascular*, 2009, 17(4), 190-6.
- [30] 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, 41(1), 61-7.
- [31] GABRIEL M., KOSTRZEWA A., SOBIESKA M. — Immune response after cryopreserved aortic allograft replacement for major vascular infection. *Transplant. Proc.*, 2002, 34(2), 713-4.

- [32] SCHMACHT D., ARMSTRONG P., JOHNSON B., *et al.* — Graft infectivity of rifampin and silver-bonded polyester grafts to MRSA contamination. *Vasc. Endovascular Surg.*, 2005, 39(5), 411-20.
- [33] JEAN-BAPTISTE E., BLANCHEMAIN N., NEUT C., MARTEL B., HILDEBRAND H.F., HAULON S. — Les prothèses vasculaires enrobées de cyclodextrines: Une alternative prometteuse dans le traitement des infections de prothèses vasculaires. In: Goeau-Brissonniere O, Ricco JB, Kieffer E. Infections artérielles en 2009. Neuilly-su-Seine: *Global média santé*, 2009,132-8.
- [34] FRENCH D. — The Schardinger dextrans. *Adv. Carbohydr. Chem.*, 1957, 12, 189-260.
- [35] SZEJTLI J. — Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem. Rev.* 1998, 98(5), 1743-54.
- [36] MARTEL B., MORCELLET M., RUFFIN D., DUCOROY L., WELTROWSKI M. — Finishing of polyester fabrics by cyclodextrins by using polycarboxylic acids as crosslinking agents. *J. Incl. Phen. Macr. Chem.*, 2002, 44, 443-6.
- [37] BLANCHEMAIN N., HAULON S., MARTEL B., TRAISNEL M., MORCELLET M., HILDEBRAND H.F. — Vascular PET prostheses surface modification with cyclodextrin coating: development of a new drug delivery system. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2005, 29(6), 628-32.
- [38] BLANCHEMAIN N., LAURENT T., CHAI F., *et al.* — Polyester vascular prostheses coated with a cyclodextrin polymer and activated with antibiotics: cytotoxicity and microbiological evaluation. *Acta Biomater.*, 2008, 4(6), 1725-33.
- [39] 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, 34(5), 900-8.

DISCUSSION

M. Yves CHAPUIS

Avez-vous observé des infections primitives d'anévrismes aortiques posant les mêmes problèmes sur le plan de la technique de rétablissement vasculaire que les prothèses infectées et dans ces conditions quel est le bon choix ? Pour ma part j'ai eu à traiter un patient en 1987 en rétablissant la circulation par une prothèse extra-anatomique axillo-bifémorale dont le bénéfice a été durable.

Peut-on affirmer que ce type de rétablissement est moins bon que celui de l'allo-greffe in situ alors que l'intensité de l'infection locale peut inciter à éloigner la prothèse du site infecté ?

Il existe effectivement des infections primitives d'anévrismes aortiques (anévrismes infectieux ou anévrismes mycotiques). Au niveau de l'aorte abdominale, le germe le plus souvent rencontré est Salmonella Typhi-Murium. La problématique du traitement des anévrismes infectieux de l'aorte est la même que celle des prothèses aortiques infectées.

Le pontage axillo-bifémoral associé à une ligature de l'aorte abdominale sous-rénale est une technique qui a été abandonnée par la plupart des équipes, du fait d'une mortalité élevée liée souvent à une rupture du moignon aortique. La plupart des auteurs préfèrent réaliser une revascularisation *in situ* en utilisant soit une allogreffe, soit une prothèse imprégnée d'antiseptique ou d'antibiotique, soit les veines fémorales.

