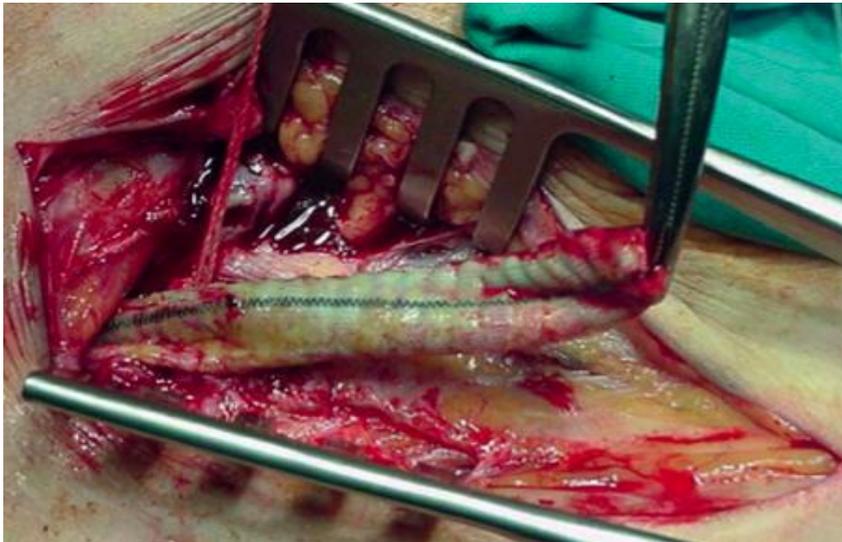


# Prothèses imprégnées et infections en chirurgie vasculaire



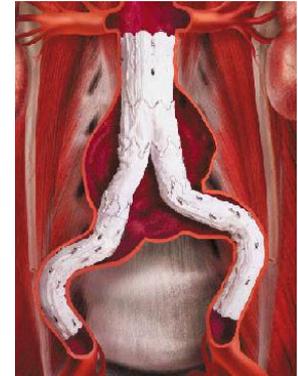
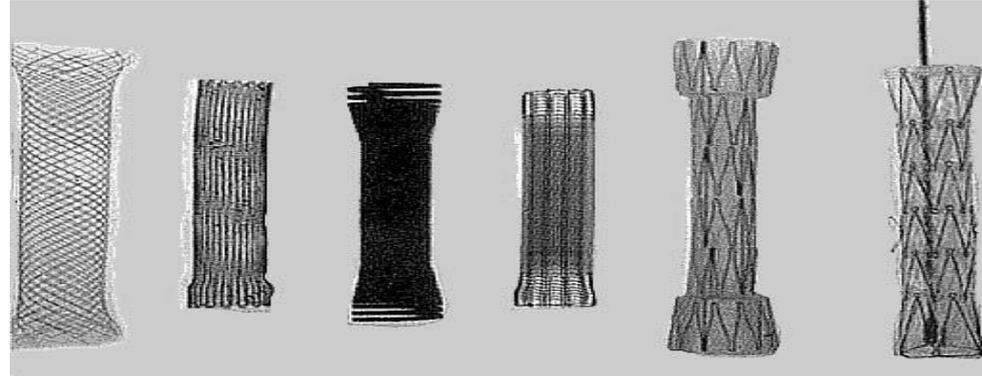
Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur

J Sobocinski, S Haulon  
Service de Chirurgie Vasculaire,  
Hôpital cardiologique, CHRU Lille  
Inserm U1008  
13 Octobre 2011



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

# Implants vasculaires

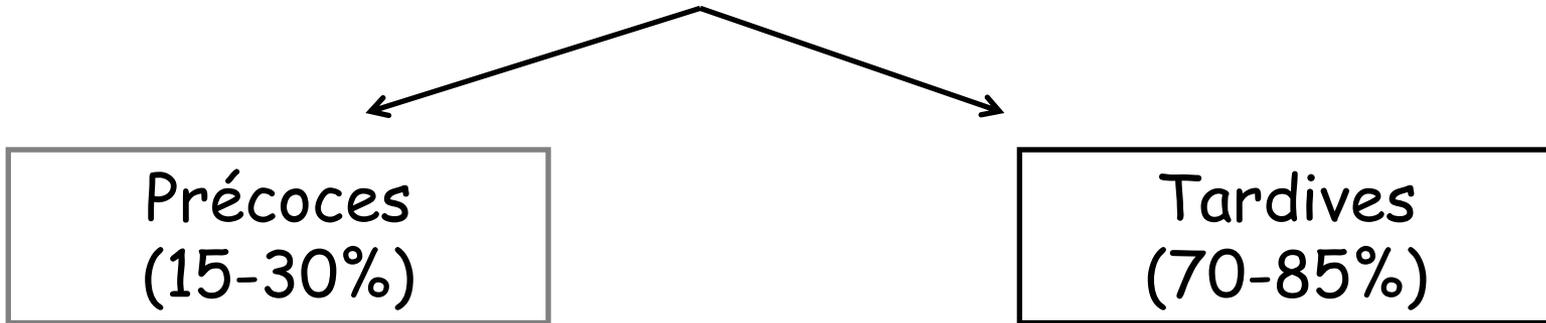


Complications:

- Resténose / Thrombose
- Infection



# Infections des prothèses vasculaires



**<4 mois**

Germes virulents:

- S. Aureus + BGN

Signes cliniques francs

Cultures positives

Germes moins virulents :

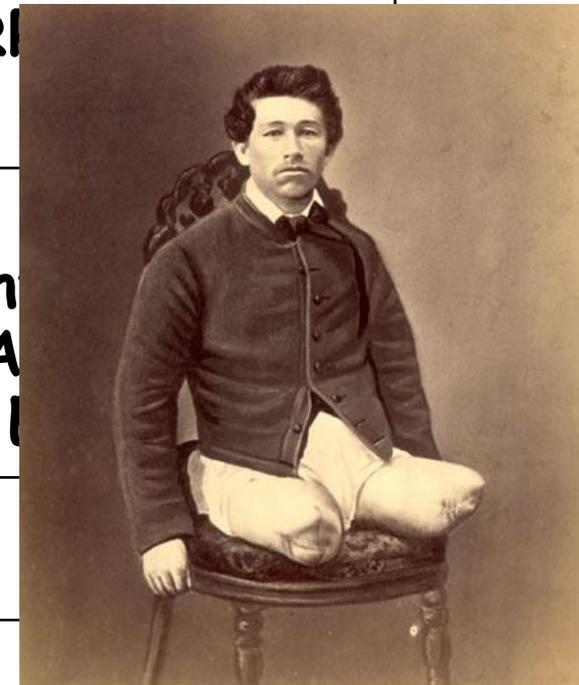
- SCN

**Slime** (biofilm glycocalix)

Clinique frustrée

Cultures négatives

	Membres inférieurs	Aorte	EDP
Ir	3%	0 à 1,3%	%
€	s +++ inosa	En A S.I	m
AMP	1%		
MORTALITE	10-30%	20-30%	25%



Bandyk DF In: Rutherford. Vascular surgery, Saunders, Philadelphia 733-751, 2000

Hennes N et coll. Chirg 1996

Cernorhorsky JVS 2011



# Imagerie / moyens diagnostics



# Greffons veineux autogènes

- Taux de perméabilité : 83% à 5 ans
- **VSI et Veine fémorale superficielle ++**

Le substitut artériel idéal n'existe pas!



Le substitut artériel idéal n'existe pas!



## Allogreffes artérielles

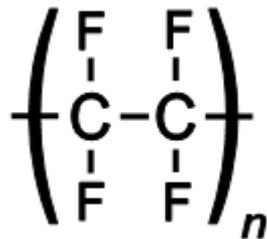


Le substitut artériel idéal n'existe pas!

## Matériaux prothétiques

### ePTFE (GoreTex®)

- Inerte
- Biocompatible
- Résistance mécanique
- Coef frottement faible



### PET (Dacron®)

- Inerte
- Biocompatible
- Résistance mécanique
- Souple, élastique



# Matériaux prothétiques

Amélioration des performances

Infection  
Resténose / thrombose

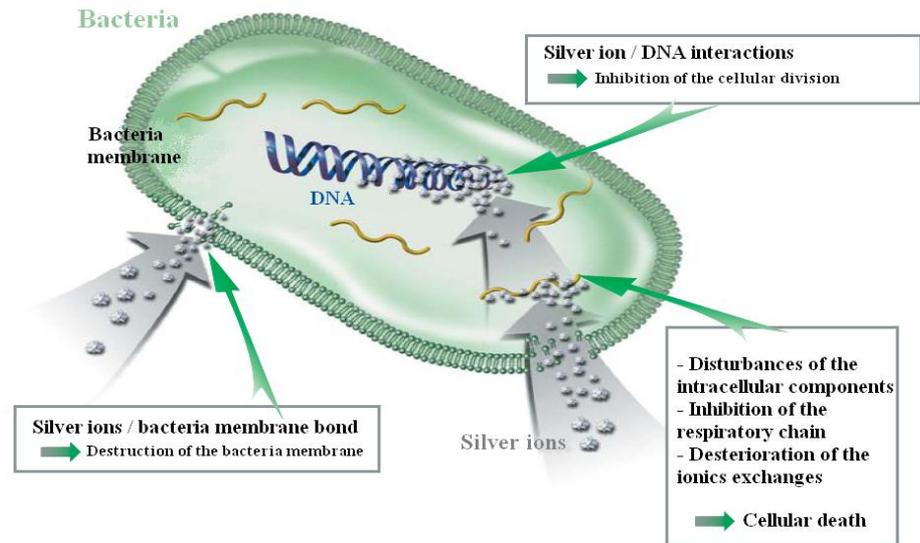
Fonctionnalisation



# Quelles solutions contre les infections prothétiques?

## Silver coating

- Large spectre d'activité
- pas de résistance microbienne
- Efficace contre SARM
  
- Inactivation de la réplication de l'ADN et de la  $\Sigma$  des protéines bactériennes
- Destruction de la membrane bactérienne



J.M. Schierholz. et al., J. Hosp. Inf., **40**:257-262, 1998

M.Batt et al., J. Vasc. Surg., **38**: 983-989, 2003

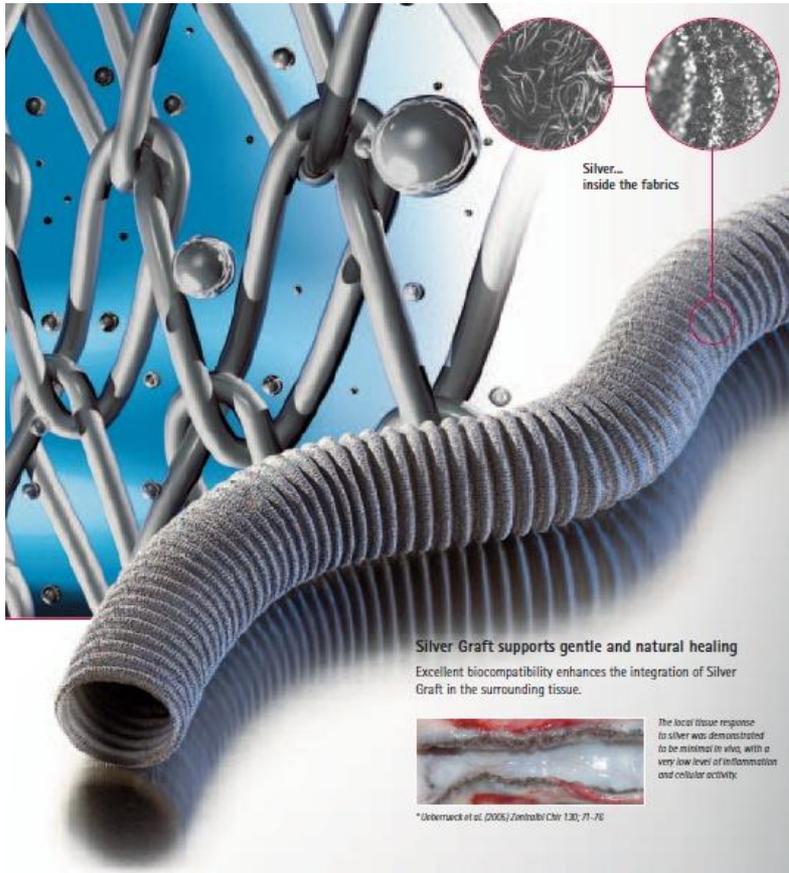
Strathmann et Al. Intern. J. Antimicrobial Agents, **24**:234-240, 2005

## ACTION PREVENTIVE



# Exemples d'applications du revêtement d'argent

**Silver Graft**  
Silver embedded vascular prosthesis



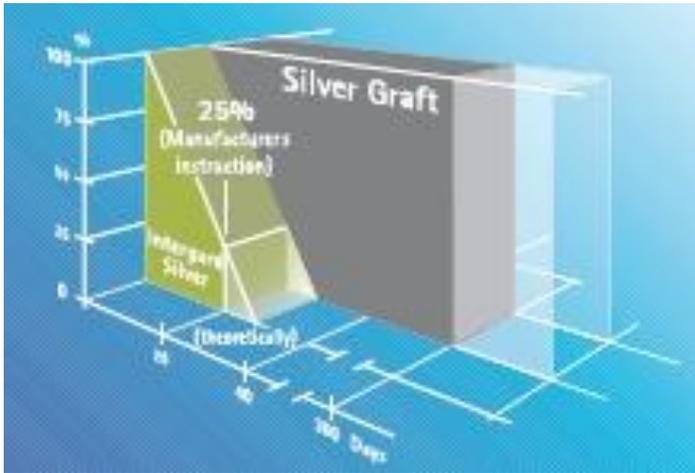
## Prothèse *Silvergraft*® B-Braun

- Prothèse vasculaire tissée ou tricotée
- L'argent est intégré à la fibre
  - 0.07 - 0.16 mg/cm<sup>2</sup>
- Revêtement gélatine
  - 3.4-6.5 mg/cm<sup>2</sup>
- Imperméabilité de la prothèse
  - 1900 mL/min/cm<sup>2</sup> → 0 mL/min/cm<sup>2</sup>
- Revendications
  - Réduit significativement l'adhésion des microorganismes notamment le SARM
  - Permet une protection à long terme grâce à un ancrage de l'argent dans la fibre

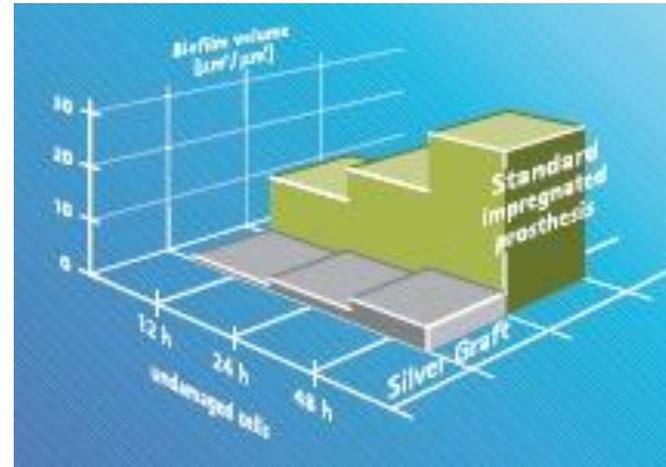


# Exemples d'applications du revêtement d'argent

## Etude de Strathmann et Wingender en 2004



*Temps d'action antibactérienne de Silvergraft® vs InterGard® Silver*



*Taille du biofilm au cours du temps sur Silvergraft® vs InterGard® Silver*

- Présence de l'argent sur la Silvergraft® après 100 jours
- Taille du biofilm réduite avec Silvergraft® vs Intergard® Silver

*Strathmann and Wingender, Intern J Antimicrobial Agents 2004;24:234-240*



# Exemples d'applications du revêtement d'argent



International Journal of Antimicrobial Agents 24 (2004) 36–42

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
Antimicrobial  
Agents

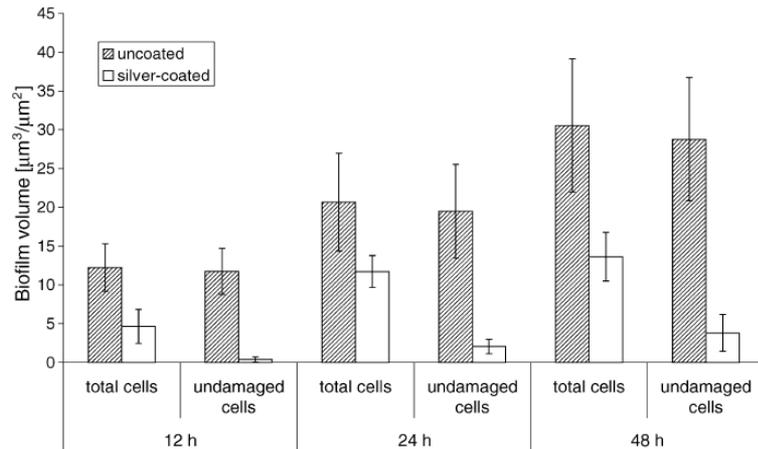
www.ischemo.org

Use of an oxonol dye in combination with confocal laser scanning microscopy to monitor damage to *Staphylococcus aureus* cells during colonisation of silver-coated vascular grafts

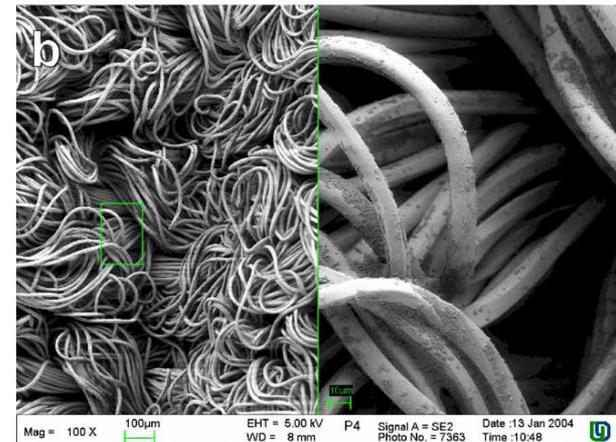
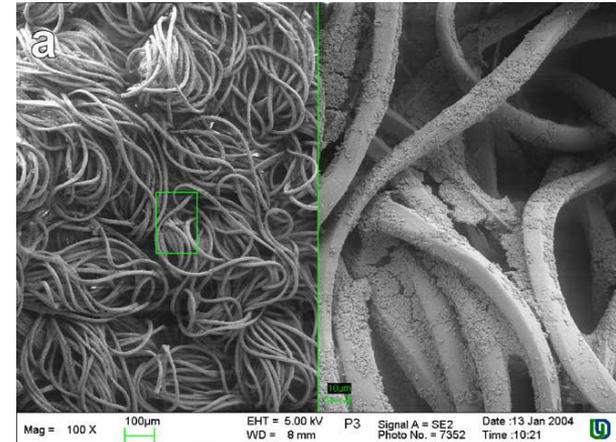
Martin Strathmann, Jost Wingender\*

Department of Aquatic Microbiology, Institute for Interface Biotechnology, University of Duisburg-Essen, Geibelstrasse 41, 47057 Duisburg, Germany

Received 22 December 2003; accepted 10 March 2004



Mesure du nombre de bactéries endommagées en fonction du temps de contact avec les prothèses



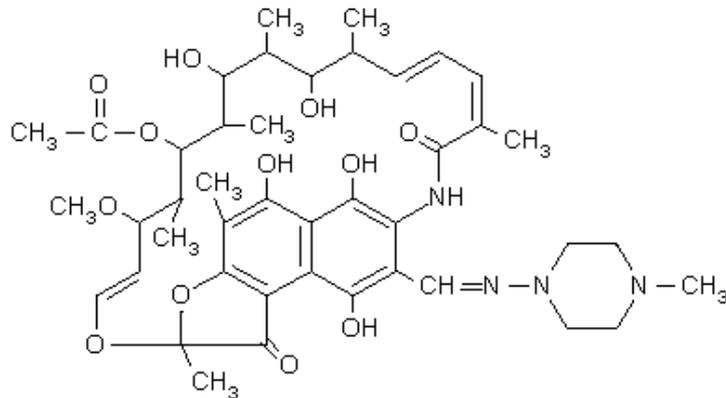
Observation au MEB du biofilm (SARM) sur une prothèse témoin (a) et sur la Silvergraft®



# Gélatine modifiée + Antibiotique (RFD)

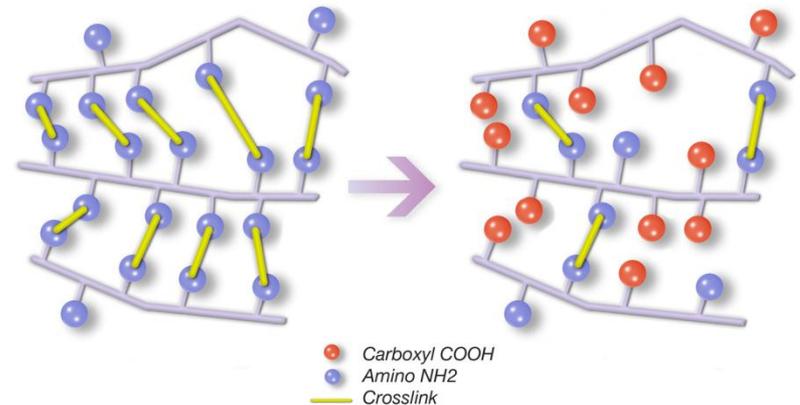
*Gelseal®*, Vascutek

➤ Gélatine modifiée pour avoir des interactions ioniques avec la rifampicine



- Risque de résistance bactérienne
- Effet bactéricide

**Gelatin modification  
controls chemical crosslink density**



*O. Goeau-Brissonniere et al., J Vasc Surg., 35:1260-1263, 2001*

*T. Hernandez et al., Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 26: 550-557, 2003*

**ACTION CURATIVE**



# Etude comparative Argent vs Gélatine + RFD (1)

**JVS 2002; 35: 1260**

Comparison of the resistance to infection of rifampin-bonded gelatin-sealed and silver/collagen-coated polyester prostheses

Olivier A. Goëau-Brissonnière, MD, PhD,<sup>a</sup> Dominique Fabre, MD,<sup>a</sup> Véronique Leflon-Guibout, MD,<sup>b</sup> Isabelle Di Centa, MD,<sup>a</sup> Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, MD, PhD,<sup>b</sup> and Marc Coggia, MD,<sup>a</sup>  
*Boulogne-Billancourt and Paris, France*

**EJVS 2003;26: 550**

**Rifampin and Triclosan but not Silver is Effective in Preventing Bacterial Infection of Vascular Dacron Graft Material**

T. Hernández-Richter,<sup>1\*</sup> H. M. Schardey,<sup>1</sup> F. Wittmann,<sup>1</sup> S. Mayr,<sup>1</sup> M. Schmitt-Sody,<sup>1</sup> S. Blasenbreu,<sup>2</sup> M. M. Heiss,<sup>1</sup> C. Gabka<sup>1</sup> and M. K. Angele<sup>1\*</sup>

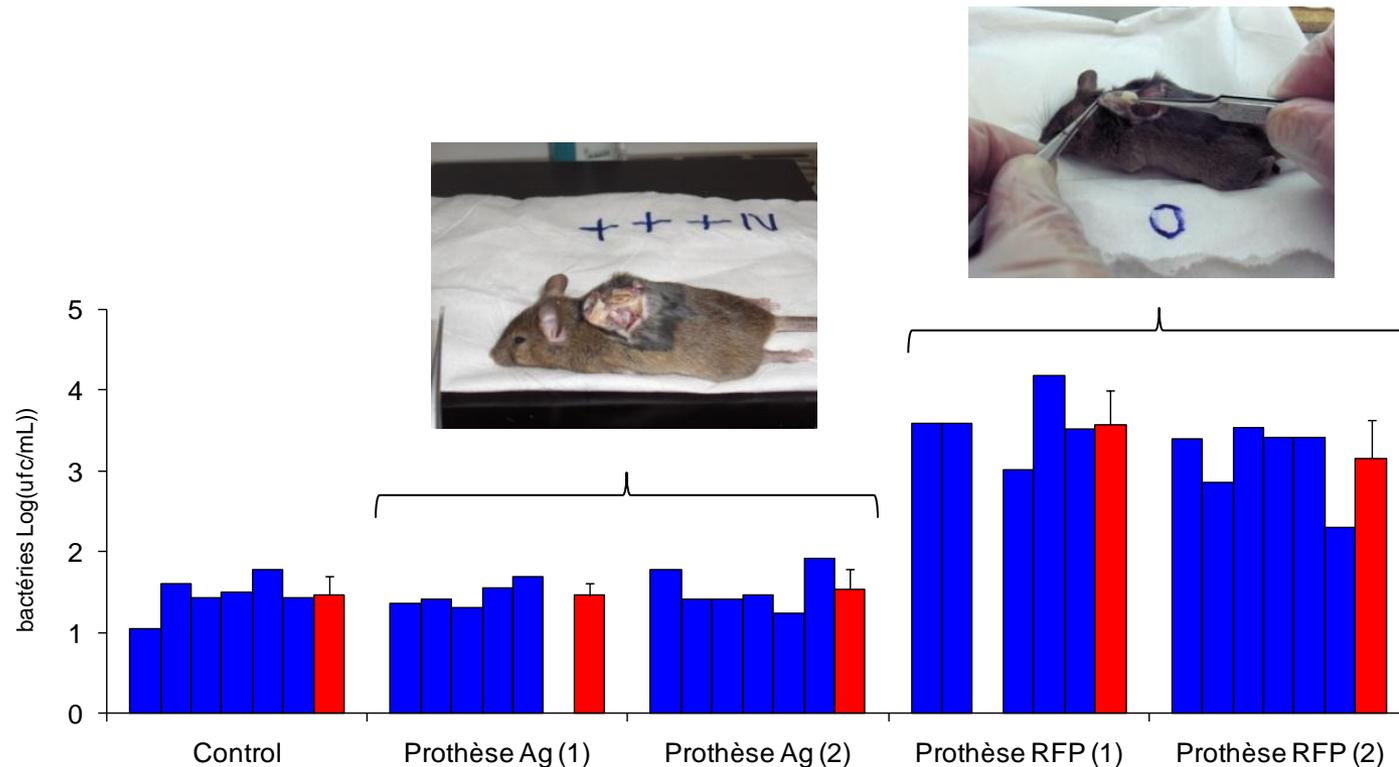
<sup>1</sup>Chirurgische Klinik und Poliklinik and <sup>2</sup>Institut für Pathologie, Klinikum Großhadern, Ludwig Maximilians-University, Munich, Germany



**Prothèses argents moins efficaces que prothèse imprégnée de rifampicine**

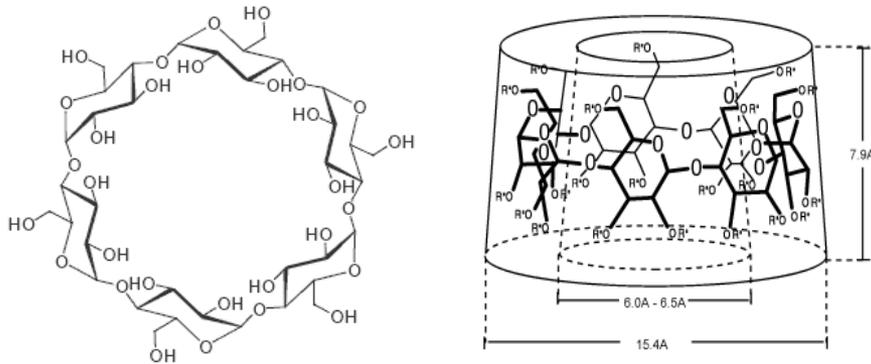


# Etude comparative Argent vs Gélatine + RFD (2)



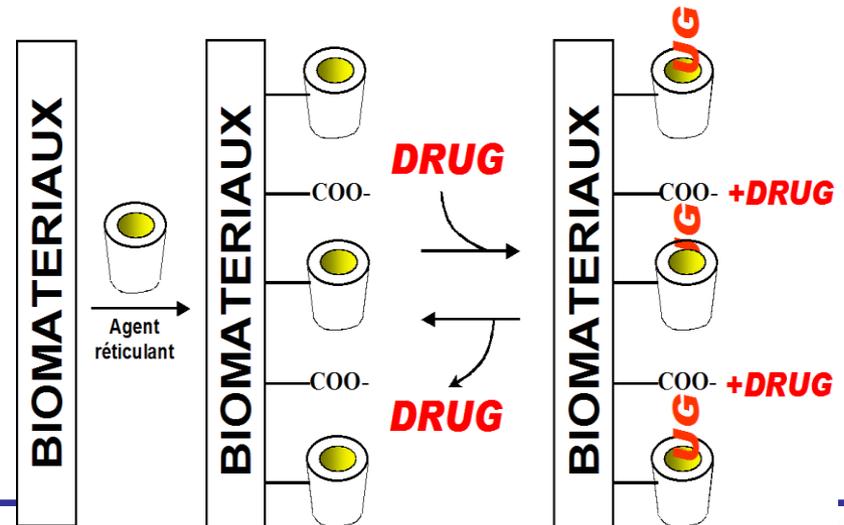
**Activité des prothèses imprégnées de rifampicine mais pas d'activité des prothèses imprégnées d'argent**

# Notre concept: Fonctionnalisation par des cyclodextrines



- oligomères cycliques à 6-8 unités de glucose
- Forme conique pour encapsulation
- Partie interne hydrophile et partie externe hydrophobe

ACTION PREVENTIVE  
et CURATIVE?



# Materiel et Méthode

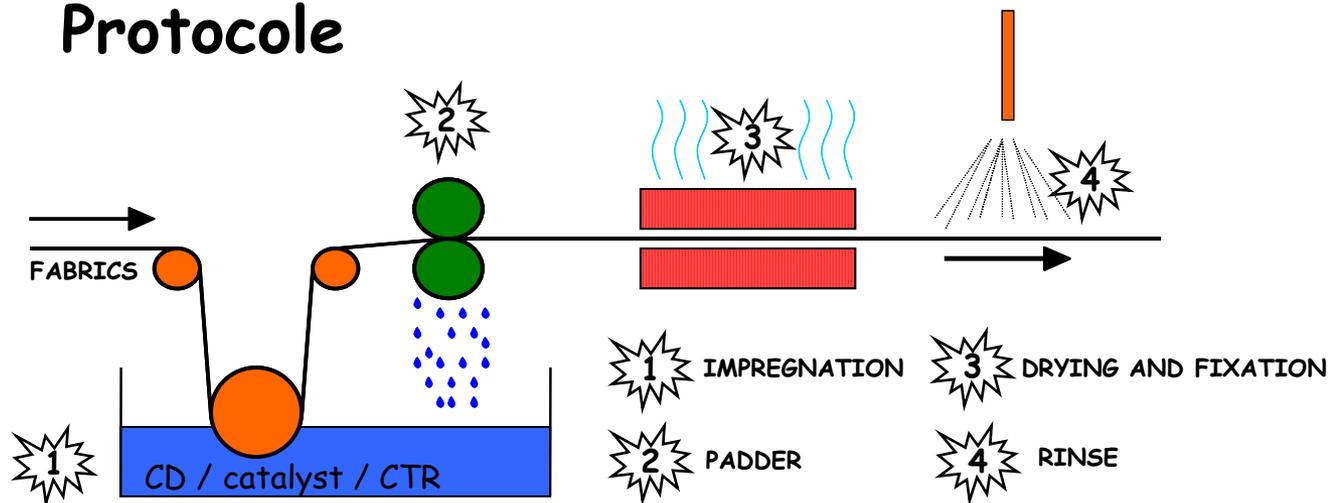
## Prothèses

- Polythèse® (Laboratoire Pérouse - France)
- Woven polyester (133 g/cm<sup>2</sup>)

## Solution

- Citric acid (Sigma Aldrich) : 80 g/L
- NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, xH<sub>2</sub>O (Sigma Aldrich) : 10 g/L
- HPb-CD (Roquette - France) : 100 g/L

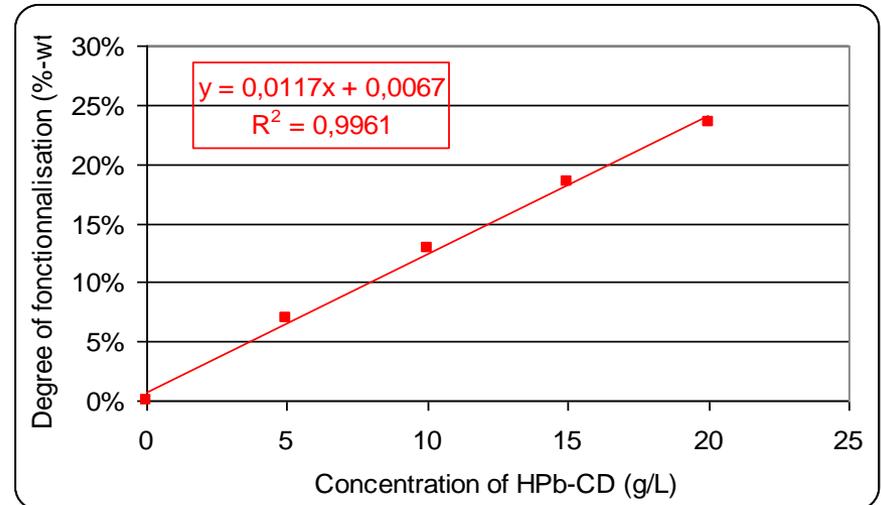
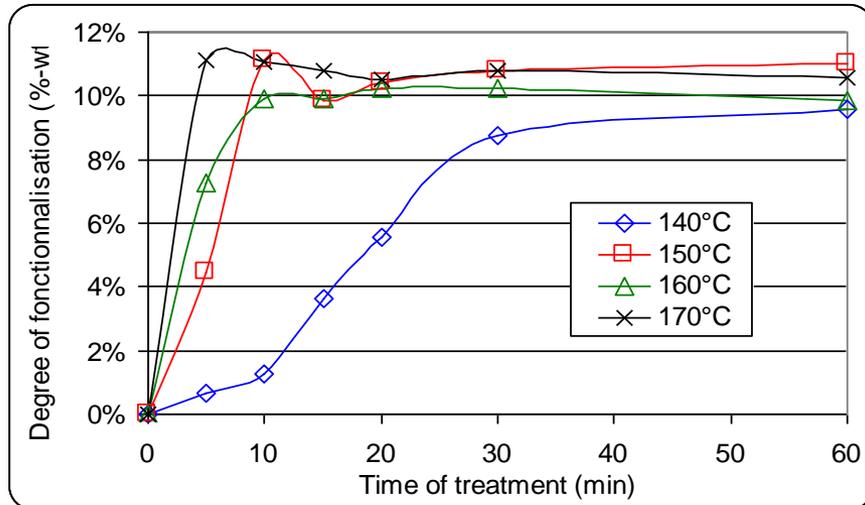
## Protocole



# Fonctionnalisation par les Cyclodextrines

Temps: 0 - 60 minutes  
Température : 140- 160°C  
HPb-CD concentration: 100 g/L

Temps: 30 minutes  
Température: 150°C  
HPb-CD concentration: 0-200 g/L

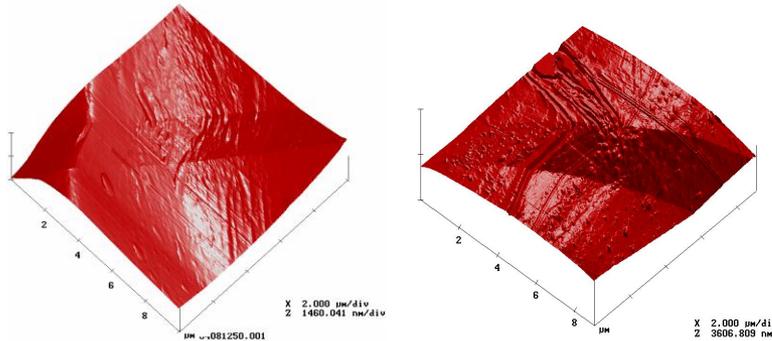
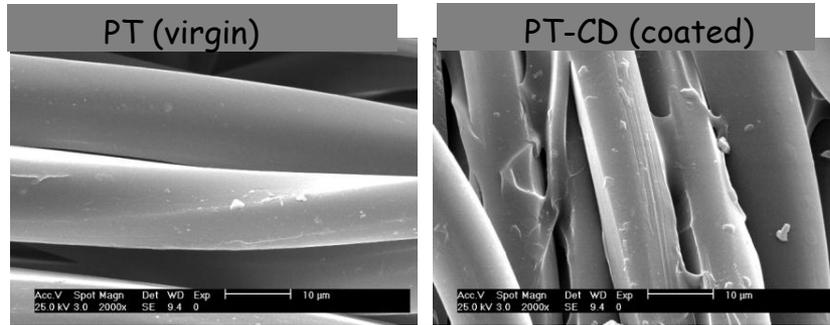


- Fonctionnalisation dépend de la température et du temps
- Conditions: 150°C, 30 minutes

- ↑ linéaire de la fonctionnalisation selon concentration
- Condition: 7%-wt → souple et flexible



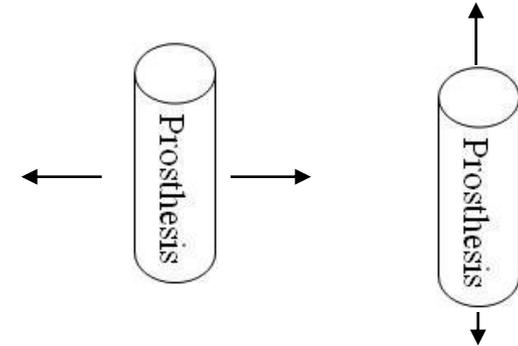
# Caractérisation



MEB & AFM: Augmentation de la rugosité des fibres due à la fixation du polymère de cyclodextrine

PT et PT-CD enduites de collagène pour être étanches (PT-IC and PT-CD-IC)

# Propriétés mécaniques

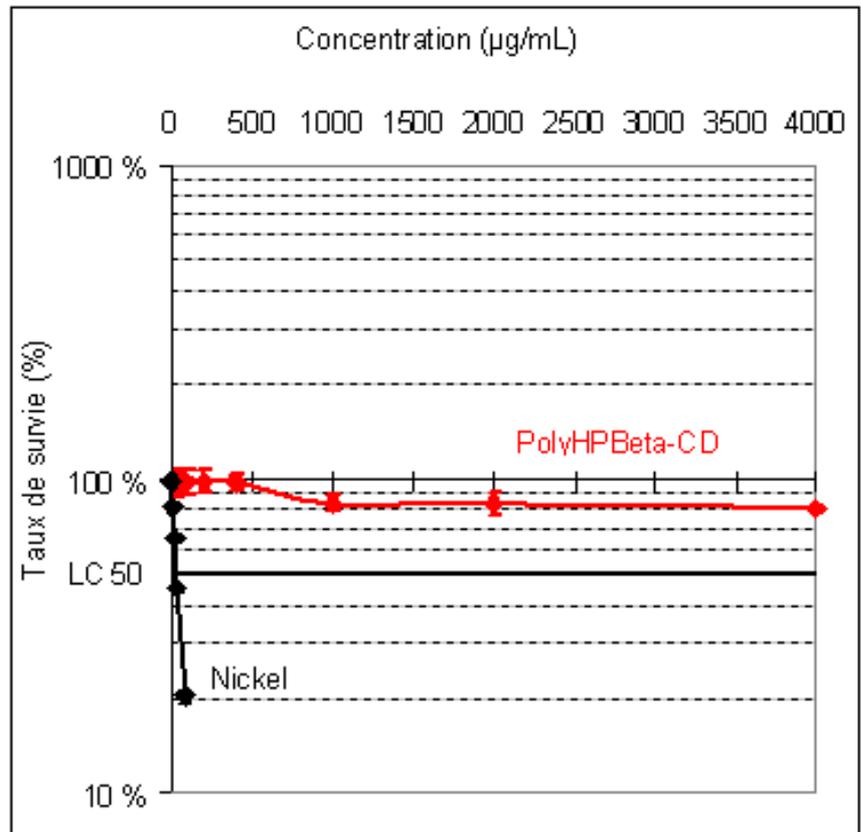
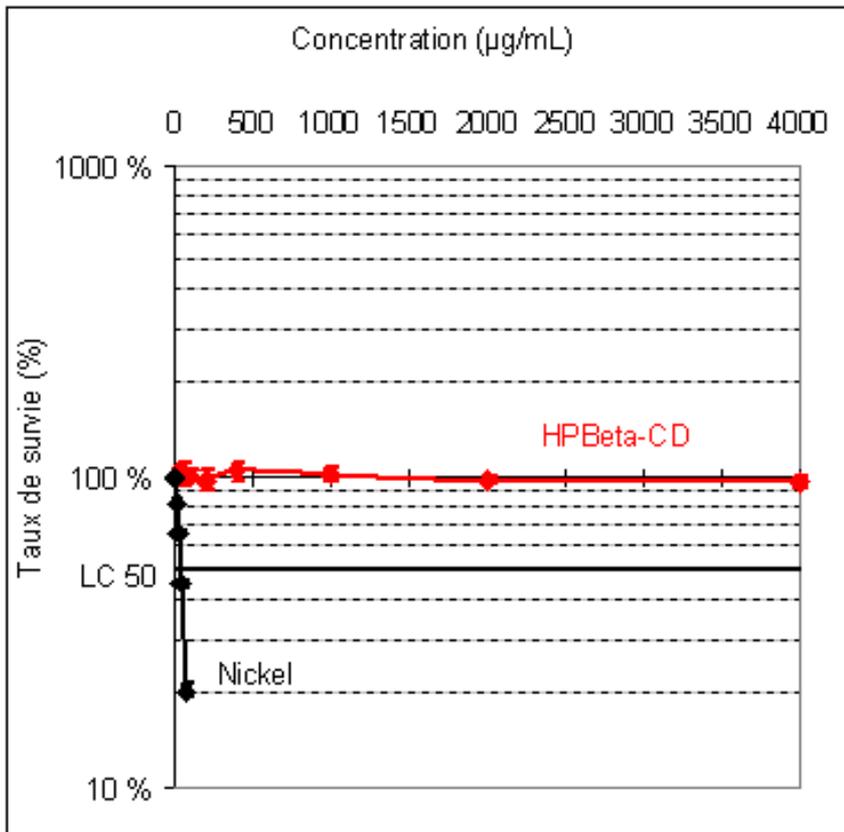


	% dilatation	$Fr/\pi D$ (N.cm <sup>-1</sup> )
<b>PT</b>	<b>47,3 ± 2,0</b>	<b>240 ± 13</b>
<b>PT-CD</b>	<b>43,3 ± 1,8</b>	<b>206 ± 16</b>

Pas d'influence sur caractéristique mécanique

# Incidence biologique de cette modification

Viabilité des cellules L132 mise en contact avec la HP $\beta$ CD et son polymère (PolyCTR-HP $\beta$ CD)



**Pas de toxicité**



# Biocompatibilité

## Test d'hémocompatibilité

Prothèses 26 mm	Thrombose (/10)	Hémolyse (/10)	Plaquette Activation (/10)	Total (/65)
PT-IC	1 / 0	2 / 0	7 / 10	15 / 15
PT-CD-IC	0 / 0	3 / 1-2	2-3 / 4	5-6 / 5-6



## Evaluation histologique



0 - 2.9 : Non irritant  
 3 - 8.9 : Légèrement irritant  
 9 - 15 : Modérément Irritant  
 >15: Sévèrement irritant

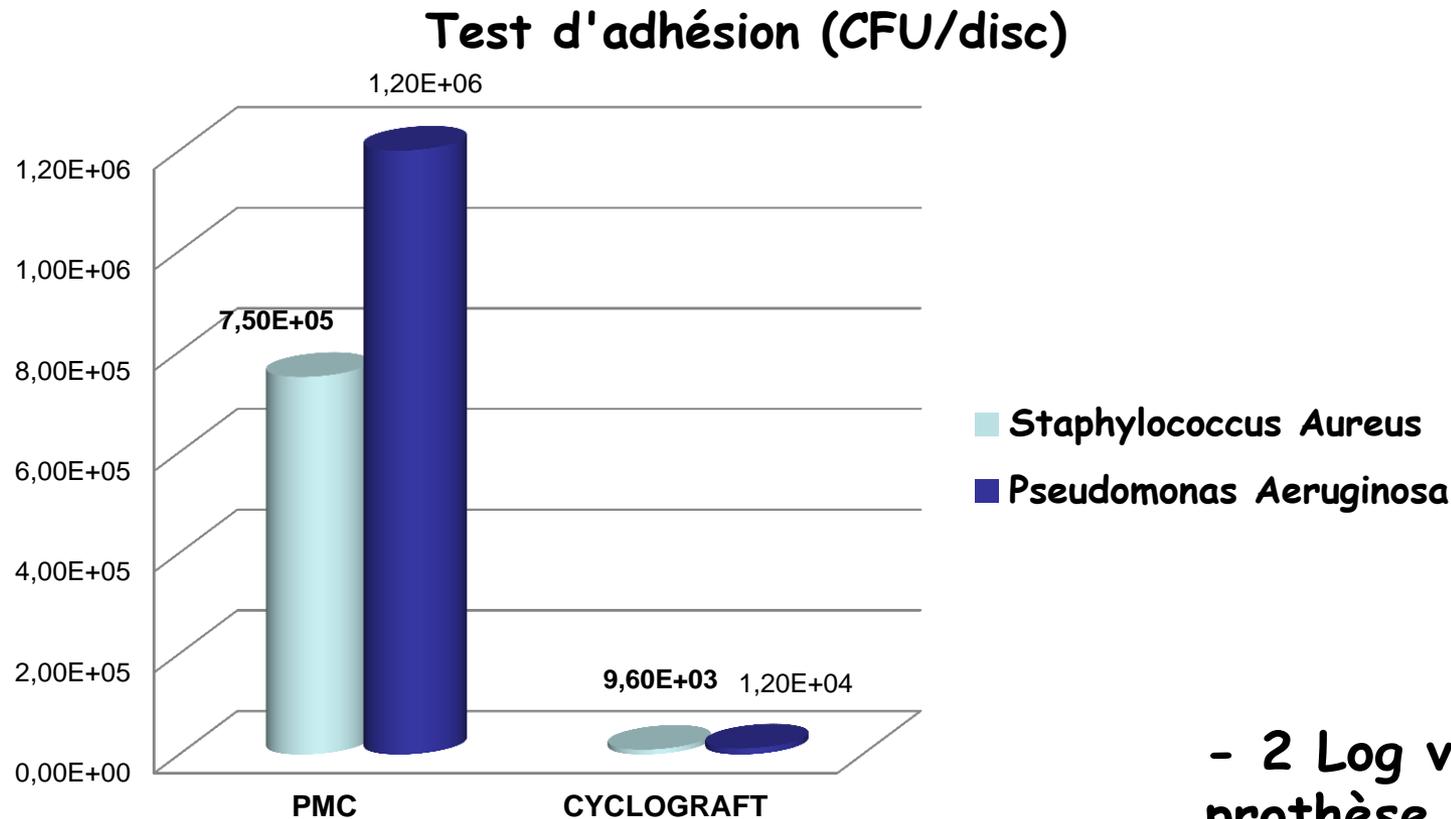
Temps	Prothèse	Neovascularisation	Dégradation	Inflammation	Fibrine	Fibrocyte	Encapsulation	Colonisation	Total
7 jours	PT-IC	0	1	1	2.7	0	0	0.9	8.4
	PT-CD-IC	0	1	1	1.7	0	0	1	9.4
14 jours	PT-IC	2.6	2	0	0	2.2	1.8	1.9	12.8
	PT-CD-IC	2.7	3.5	0	0	2.5	2	2.8	15.4

➤ Augmentation légère mais acceptable de l'irritation avec PT-CD-IC comparé à PT-IC

## PT-CD-IC est biocompatible



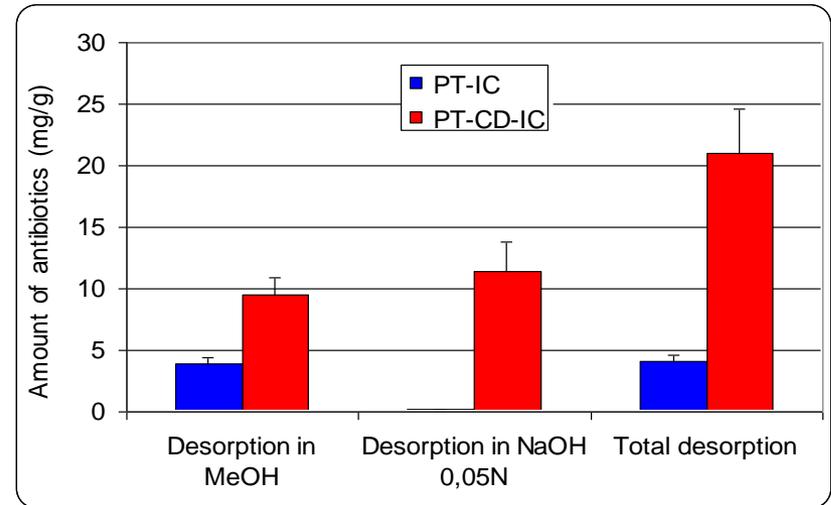
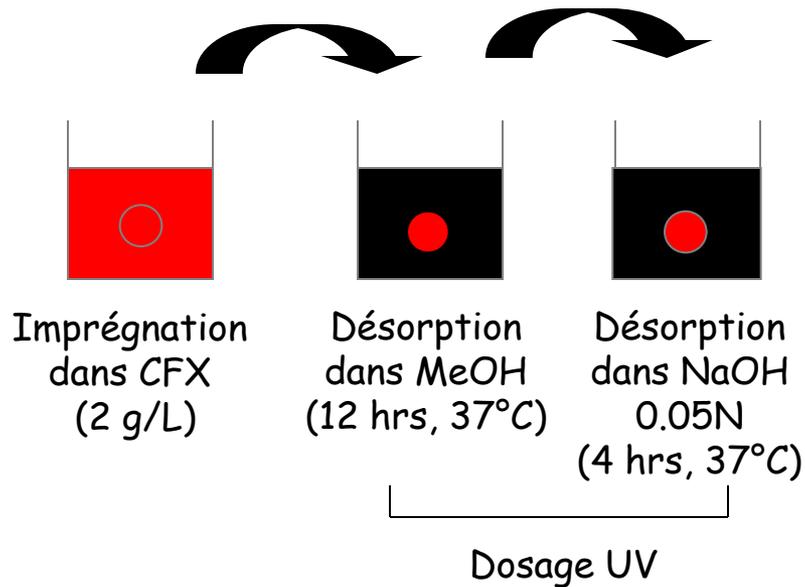
# Activité anti adhésion bactérienne intrinsèque de la CD



- 2 Log vs  
prothèse collagène



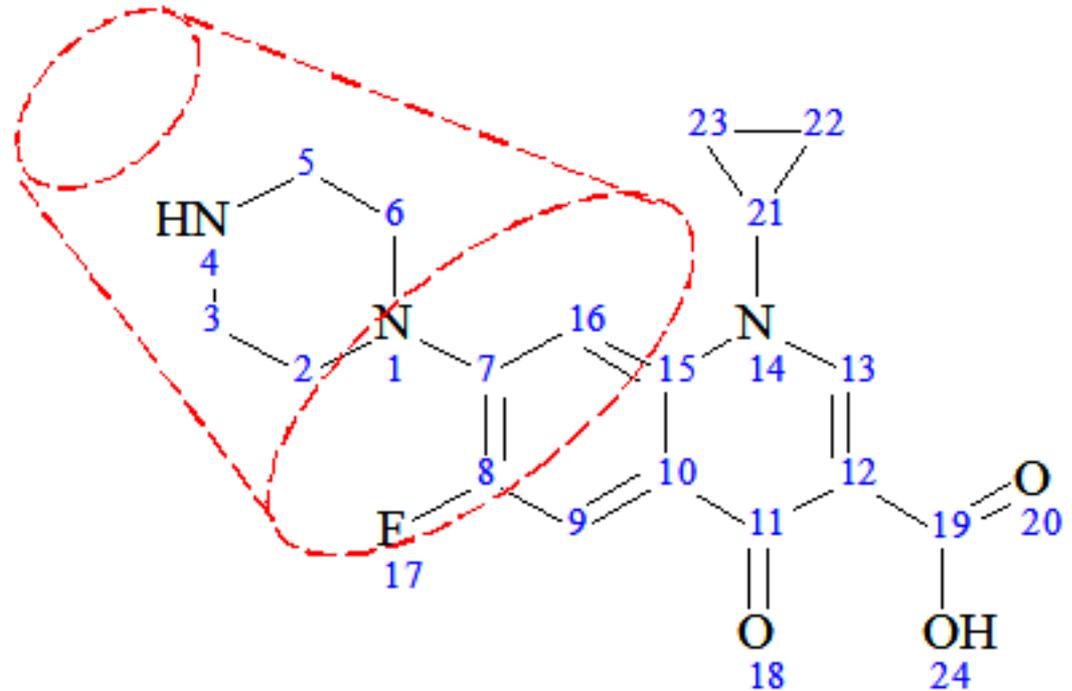
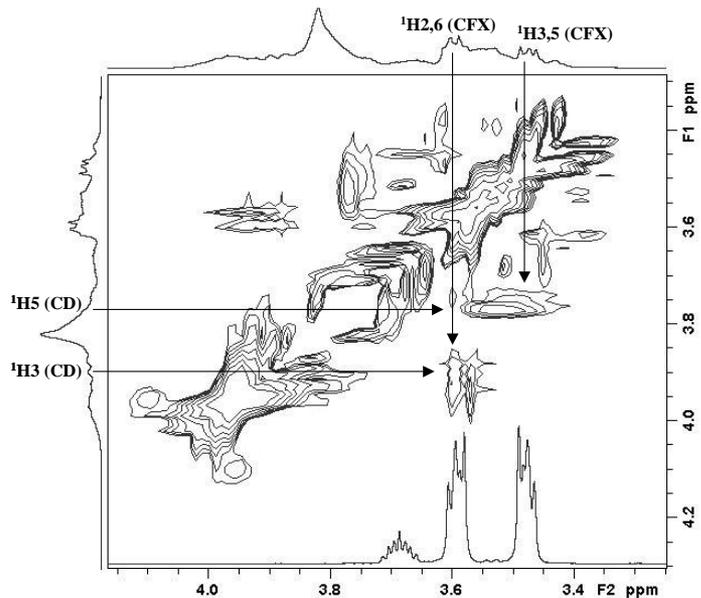
# Exemple d'adsorption sur les CD de la ciprofloxacine



➤ 6 fois plus de CFX a été adsorbée par la prothèse PT-CD-IC par rapport à PT-IC

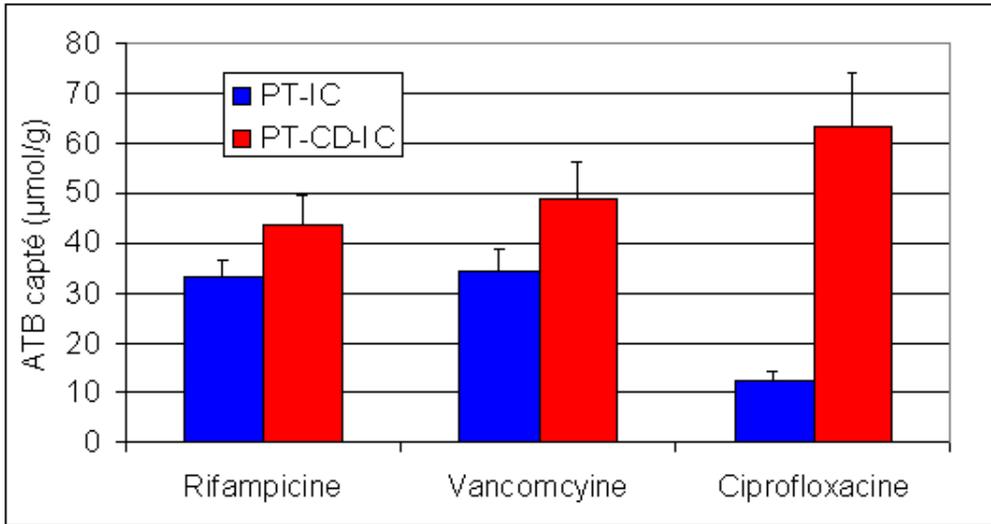


# Complexation de CFX RMN 2D - ROESY



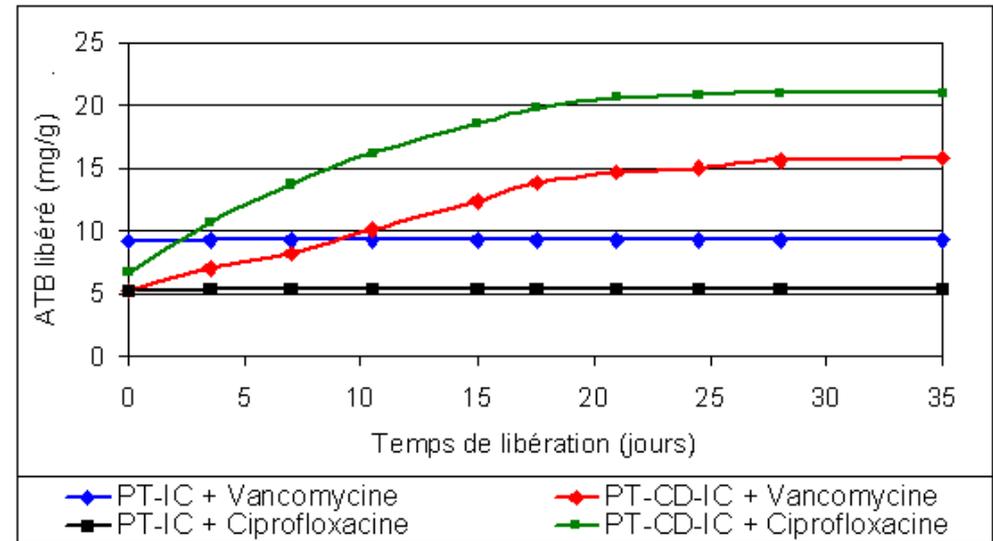
Géométrie de l'encapsulation de la ciprofloxacine dans la HPBCD



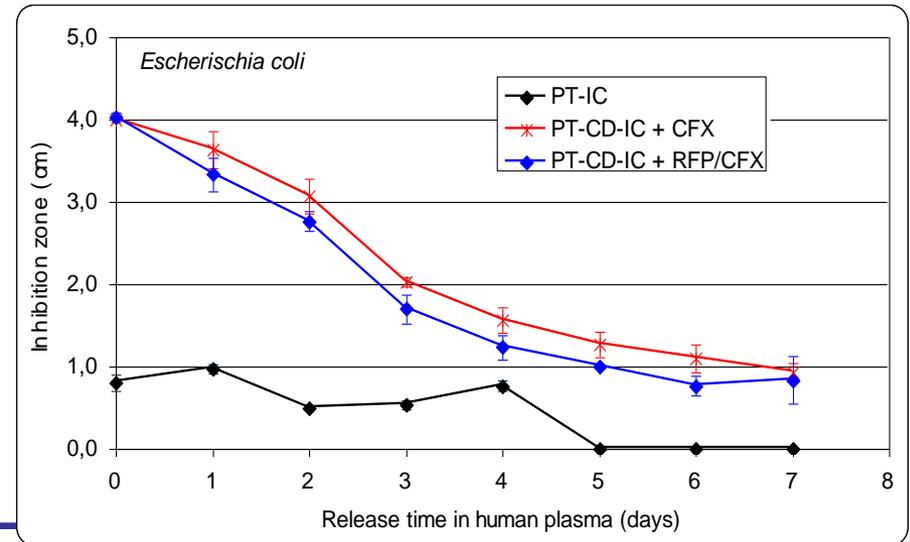
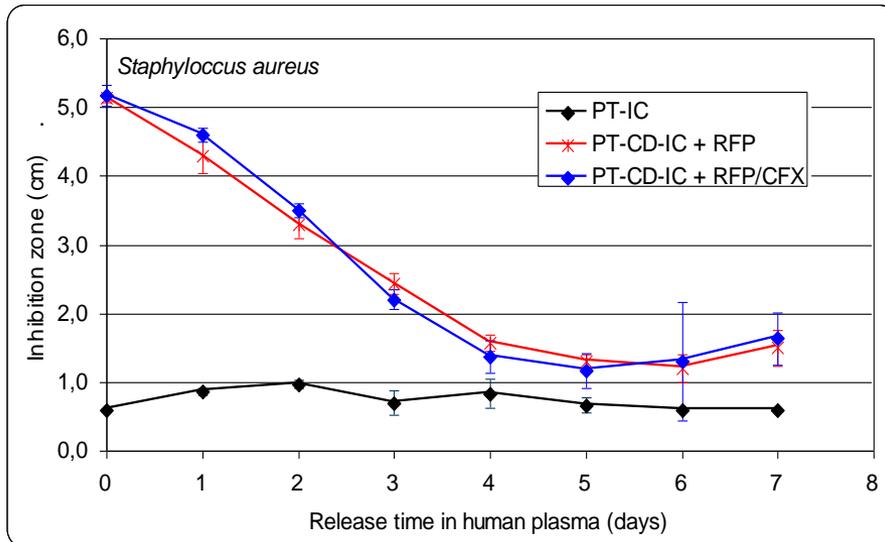
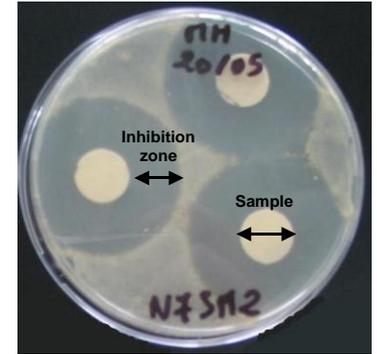
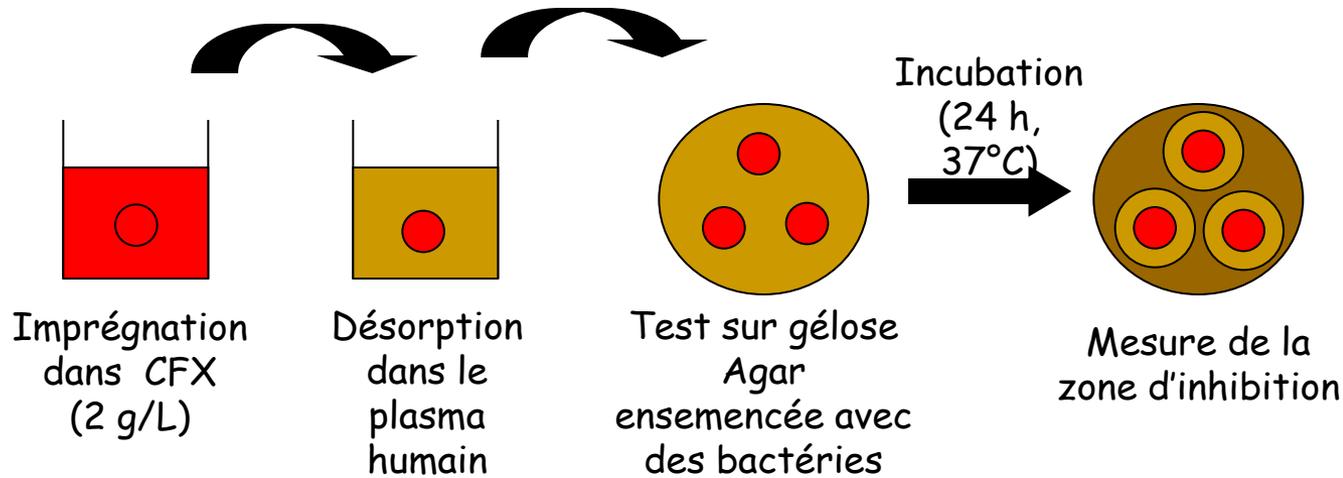


## Quantité d'ATB absorbée

## Cinétique de libération



# Essais microbiologiques *in vitro*



# PROTHÈSE VASCULAIRE ENROBÉE DE CD

- HÉMOCOMPATIBLE
- BIOCOMPATIBLE
- BIODÉGRADABLE
- LIBÉRATION PROLONGÉE DE PRINCIPES ACTIFS
  - 1 OU PLUSIEURS MOLÉCULES DE SON CHOIX

Actuellement en phase 3 **PEROUSE**  
MEDICAL



# Organisation lilloise

Pôle médico-chirurgical spécifique dédié aux infections prothétiques:

- Service réanimation et maladies infectieuses, CH Tourcoing (59), Drs E Senneville et O Leroy,
- Service de chirurgie vasculaire, CH Tourcoing (59), Drs PV d'Elia et B Sarraz-Bournet



# Conclusion

- Complication la plus redoutée en chirurgie vasculaire
- Morbi-mortalité importante (Aorte+++)
- Choix de la revascularisation et stratégies multiples
- Nouveaux matériaux en cours d'évaluation





**Merci !**



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille