



HAL
open science

Évaluation d'un protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge chirurgicale des infections de prothèses aortiques : étude rétrospective monocentrique

Maxime Poteau

► To cite this version:

Maxime Poteau. Évaluation d'un protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge chirurgicale des infections de prothèses aortiques : étude rétrospective monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02088229

HAL Id: dumas-02088229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088229>

Submitted on 2 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Évaluation d'un protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge chirurgicale des infections de prothèses aortiques : étude rétrospective monocentrique

Maxime Poteau

► **To cite this version:**

Maxime Poteau. Évaluation d'un protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge chirurgicale des infections de prothèses aortiques : étude rétrospective monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02088229>

HAL Id: dumas-02088229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088229>

Submitted on 2 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

Thèse N° 3146

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2018

Par **Maxime Poteau**

Né le 3 octobre 1987 à Tergnier (02)

**Évaluation d'un protocole anti-infectieux probabiliste
au cours de la prise en charge chirurgicale
des infections de prothèses aortiques
Étude rétrospective monocentrique**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Laurent Stecken

Rapporteur de thèse

Madame le Docteur Sabine Pereyre

Membres du jury

Monsieur le Professeur Didier GRUSON

Président

Monsieur le Professeur Xavier BERARD

Juge

Monsieur le Professeur Charles CAZANA VE

Juge

Monsieur le Professeur Philippe REVEL

Juge

Madame le Docteur Sabine PEREYRE

Juge

Monsieur le Docteur Laurent STECKEN

Juge

Remerciements

A Monsieur le Professeur Didier GRUSON, Président du jury

Didier, tu me fais l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail venant clôturer 5 ans de formation d'internat. Merci pour tes enseignements au lit du malade, riche en pédagogie, l'implication que tu mets dans la formation des internes et des externes et ce, toujours dans la bonne humeur. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me permettant de rejoindre ton équipe en novembre. Sache que je ferais tout pour être à la hauteur. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sabine Peyrere, Rapporteur de thèse et Membre du jury

Vous me faites l'honneur de rapporter et juger ce travail. Votre expertise en bactériologie est un atout considérable pour juger ce manuscrit. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et ma considération.

A Monsieur le Professeur Xavier Bérard, Membre du Jury

Vous me faites l'honneur de juger aujourd'hui ce travail. Votre expertise de chirurgien vasculaire, référent dans la prise en charge des infections de prothèse vasculaire est un réel atout pour juger ce manuscrit. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma considération.

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE, Membre du jury

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'y apporter votre regard critique d'expert en infectiologie dans la prise en charge des infections prothèses vasculaires. Un grand merci pour le temps que vous y avez consacré. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et ma considération.

A Monsieur le Professeur Philippe REVEL, Membre du jury

Merci beaucoup d'accepter de juger ce travail. En tant qu'ancien anesthésiste-réanimateur en chirurgie vasculaire, votre expérience est un réel atout pour juger ce manuscrit. Vos qualités humaines avec les patients et leur famille sont pour moi un motif d'inspiration. Recevez toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Laurent STECKEN, Directeur de thèse et membre du jury

Je te remercie tellement d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse sur un sujet qui te tient particulièrement à cœur et dont tu es l'un des experts au sein du CHU. Je te remercie pour ta confiance, ta disponibilité, ta présence et l'encadrement que j'ai reçu pour mener à bien ce travail. Tu dois probablement le savoir mais travailler à tes côtés est un véritable plaisir. L'étendue de tes connaissances en réanimation traumatologique, ton sens clinique, ton souci du détail, ton humanisme avec le patient, ton management des équipes, forcent mon admiration. J'aimerais tellement te ressembler dans mon exercice futur. Je reconnais la chance que j'ai eue d'avoir été ton interne. Sois assuré de mon profond respect et de toute ma considération.

A toutes les personnes qui m'ont aidé à apprendre, à progresser, à avancer tout au long de l'internat et aux côtés desquelles j'ai adoré travailler

Monsieur le docteur **KUTZ et l'équipe d'anesthésie de Bayonne** pour m'avoir accueilli dans la spécialité comme « bébé interne qui ne sert à rien » sans jamais ne me l'avoir fait sentir.

Monsieur le docteur **GADREY et l'équipe d'anesthésie de Libourne**, que je surnomme toujours « le paradis de l'anesthésie ». Ce stage a confirmé l'intérêt que je porte à l'anesthésie, m'a permis de prendre confiance et m'autonomiser. L'apprentissage par l'exemple et la confiance dans une ambiance chaleureuse auront fait de ce stage une période marquante de mon internat.

Madame le docteur **SAN MIGUEL et l'équipe d'urologie-vasculaire**, pour l'accueil que j'ai reçu, l'autonomie accordée et ce fameux café du « 5^{ième} » moment de convivialité que j'ai rarement retrouvé ailleurs.

Messieurs les **Dr COCHART, Dr PETIT, Dr WINNOCK, Dr COTTENCEAU, Madame le Dr LAFITTE** merci pour ce stage qui m'a passionné.

Madame le docteur **DEGRYSE et l'équipe d'orthopédie** pour la bonne ambiance que j'y ai trouvée. Je remercie tout particulièrement le docteur **MICHEL** pour m'avoir permis de me perfectionner en ALR à ses côtés et le docteur **DUCOMBS** pour la gentillesse et la sympathie qu'il a toujours eue à mon égard.

Toute l'équipe de la réanimation digestive, les **Dr FLEUREAU, JOANNES BOYAU, NAPOLITANO, DEWITTE, CARLES, PRIEM** pour ce super semestre passé avec vous.

Je remercie également le Professeur **HILBERT** et l'équipe de la réanimation médicale de Pellegrin, notamment l'aile 1, le **Pr BOYER**, le **Dr CLOUZEAU**. J'ai découvert chez vous une nouvelle spécialité que j'ai adorée et suis honoré de venir garnir vos rangs dès le mois de novembre prochain.

Merci au **Dr SIMONNET et toute l'équipe du SAMU 33**, aussi bien les médecins que les ambulanciers en passant par les IDE et les IADE qui m'ont réservé un accueil remarquable. J'ai toujours eu l'impression de faire partie des vôtres. C'est sur je vais continuer les gardes chez vous. Merci à **Loïc BACUET** pour ces sorties en hélico pendant lesquelles j'avais vraiment l'impression d'être un privilégié.

Vous avez également une part de responsabilités dans l'anesthésiste-réanimateur que je vais devenir : Les **Dr JOUBERT, BALLEAU, PLANTADE, BAZIN, MBAYE, HEIN, RAVEAU. Pascale, Nadia et Pierre** tout particulièrement, Merci à vous.

Un immense merci au docteur **MESLI, Rani...** Bien plus qu'un sénior en garde tu auras été pendant mon internat une sorte de « papa », un confident. Je te remercie pour la gentillesse et la bienveillance que tu as toujours eue envers moi. Je serais ravi de pouvoir continuer à travailler ensemble en garde. Je crois que nous pouvons dire que nous sommes devenus amis aujourd'hui.

Je remercie également **l'ensemble des infirmiers de réanimation (tout particulièrement ceux de la réanimation médicale), de bloc opératoire, l'ensemble des infirmiers anesthésistes et l'ensemble des aides-soignants** des services dans lesquels j'ai travaillé et sans qui on ne serait rien.

Aux chefs de cliniques et aux assistants qui m'ont formé,

Tout particulièrement le **Dr Marie MOISAN**, tu auras été pour moi une source d'inspiration durant mon internat. Tes qualités de « trauma leader », ton flegme et ton incroyable rigueur forcent mon admiration. Tu as eu l'immense courage de diriger mon mémoire de DES et de supporter quelqu'un comme moi dans la réalisation de celui-ci et je t'en remercie. Je suis ravi de savoir que, même si ce n'est pas dans le même service, nous allons continuer à travailler ensemble.

Je remercie également le **Dr Thomas LATERRADE**. Tu es le chef de clinique de réanimation médicale auquel j'aimerais ressembler. Tu sembles à l'aise dans toutes les situations, tes connaissances et compétences sont un véritable atout pour l'encadrement des internes et externes du service. Tu m'as montré la voie, je vais bientôt prendre ton bureau et j'espère que je serais à ta hauteur.

Merci aux **Dr Charlotte GUESDON, Hélène PERFETTI et Elsa CAYROL**. Je suis ravi de rejoindre votre équipe dans quelques jours.

Merci aux **Dr Lucie CATIMEL, Anne PAYAN, Cécile JEANDET, Elsa DELOGE, Pierre-Emmanuel MEYNIEU** (quelle semaine à Dax), **Simon MONZIOLS, Enio FURUDOI et Yann HAMONIC** pour leur compagnonnage durant les stages.

A mes cointernes,

Rabia, la seule fille de notre team « Rabzouz ». Je crois qu'on se ressemble un peu tous les deux. Quel bonheur d'avoir partagé mon internat avec quelqu'un comme toi, profondément gentille et compétente. Tu es un modèle pour tout ceux de notre promo.

De Rotchild, je t'adore profondément. A mes yeux tu es une véritable machine de guerre. Réaliser thèse, mémoire, ton boulot en stage et un mariage (et quel mariage !!!) en 1 ans reste un exploit qui ne sera jamais plus égalé. Moi aussi j'aimerais travailler un jour à tes côtés.

Marshall JackS, j'ai été ravi de réaliser la moitié de mon internat à tes côtés. Les visites sans toi ne seront jamais plus les mêmes. Comme Rabia et Juliette, tu as une place particulière pour moi. Comme Rabia et Juliette tu as fait le choix de t'éloigner de moi et de partir bosser

au Sud : Tant pis pour vous ! Tous mes vœux de bonheur pour ce qui vous attend JB et toi.

Yassine et Kheir, je suis heureux de faire partis de vos amis. Vous avez été tous les 2 des piliers de mon internat et je vous en remercie. Puisse notre amitié et notre collaboration perdurer malgré nos orientations professionnelles différentes.

Julien et Quentin, nous n'avons fait qu'un semestre ensemble, mais quel semestre. Je regrette que nous n'ayons pas pu en partager d'autres. Je suis néanmoins ravi de vous savoir pas loin pour la suite.

Le reste de la promo 2013 (je reste persuadé que nous sommes de loin la meilleure promo de DESAR de Bordeaux des 20 dernières années et des 20 prochaines) avec notamment **Marianne** pour ce super semestre passé à tes côtés, **Cécile, Eva, Déborah, Delphine, Joris, Philippe, Pierre, Julien G. et Nicolas**. Merci à tous pour votre sympathie et votre simplicité.

Une pensée également pour tous mes cointernes des promos du dessus et qui sont désormais chefs maintenant, en particulier **Louis P.de.M** pour sa disponibilité, sa bonne humeur et pour m'avoir aidé dans les stats de mon mémoire, **Pierre L., Julien I., Eline B. Victoria D. Florent V. Chloé V. et Karim F.** Je n'oublierai jamais **Amandine B. Juliette L.** qui furent mes mamans lors de mon premier et deuxième semestre. Également un petit mot pour les internes des promos du dessous : **Laura L., Émilie L.** (encore merci pour ces gardes reprises), **Guillaume B., Jonathan N., Kevin B.** (mon sparring partner de tennis), **Florian P, Olivier S, Jeremy H. et Maeva S.** Tout particulièrement **Thibaud B.** que j'apprécie énormément pour son humour, ses compétences et avec qui j'ai passé un semestre de rêve à Magellan (fais le bon choix dans le choix de ton aile en novembre). Je dois également citer **Tiphaine B.** et **Stéphanie R.** mes 2 poulains en qui je crois beaucoup et que j'aurais plaisir à retrouver dans le futur. **Erwan** mon pioupiou, je suis fier d'avoir été ton tuteur pour tes débuts dans l'internat de réanimation et ce même si tu es un MIR (de jour ...)

Enfin une pensée pour **Benjamin D.** parti bien trop tôt

A mes amis d'externat

Ils sont peu, **Rony, Simon, Cléa, Aymeric et Baptiste**. Merci pour ces années, ces sous colles et cette entraide dans la dure préparation de l'internat.

A mes amis Bordelais,

A Marie-lou : Quelle belle rencontre à Royan il y'a 5 ans. Je te souhaite beaucoup de bonheur à toi, **Mathieu** et **Tom**.

A Adrien « Coucou » et Jennifer la futur cadre de santé. J'ai rapidement su que l'on deviendrait ami. Chaque soirée passée en votre compagnie est une soirée réussie. Je suis content de savoir que je vais bientôt travailler avec toi Adrien (mais pour combien de temps encore ?).

A Micka et Hélène

A Jonathan, notre meilleur IADE. Nos parcours de vie se ressemblent. Nous nous sommes rapprochés dans un moment difficile pour moi et je te remercie d'avoir été là. Je sais que je peux toujours compter sur toi comme tu peux toujours compter sur moi.

A mon ami d'enfance, Alexis : Tu vis des moments compliqués et j'en suis désolé. Sache que tu peux compter sur moi et que malgré le temps que cela prendra, tu sauras te reconstruire.

A ma famille

A mes parents, votre amour et votre soutien sans faille depuis toujours m'ont permis de devenir qui je suis. Si je suis prêt à devenir médecin, c'est en grande partie grâce à vous. Je n'ai jamais manqué de rien et je suis bien conscient des sacrifices que vous avez dû faire. Ma réussite c'est aussi la vôtre et je suis fier d'être votre fils. Je vous aime profondément.

A mon frère Clément, tu as toujours cru en moi je le sais. Je suis fier que tu sois le parrain de Jules. Merci de me faire autant rire lors de mes retours dans le « ch' nord ».

A mon frère Julien, Merci pour ton soutien durant ces années. Tu as failli suivre mes pas, tu t'es égaré certes, mais je suis persuadé que tu feras un grand docteur en orthodontie.

A ma sœur Camille, la plus discrète. Je ne te le dis jamais, mais comme tes frères, je t'aime fort. **Clément D.** prend bien soin d'elle et bon courage pour la maison.

A mes grands-parents, j'aurai aimé qu'ils soient là aujourd'hui, je pense qu'ils auraient été contents.

A la famille Poteau

A Juliette, pour avoir été là pendant mes études de médecine et pour m'avoir donné un si beau bébé

A Lyse, Lucile, Guillaume, Jean-Noël et ma filleule Chloé, bien que les circonstances font qu'on se voit moins, vous ferez toujours partis de ma famille.

A Clémence, ta rencontre est la plus belle chose qu'il me soit arrivée ces derniers temps. Tu auras été présente tout au long de la rédaction de ce travail et je te remercie de ton soutien. A notre avenir, de tout mon cœur.

Et enfin, à Jules, mon trésor. Tu auras animé la majeure partie de mon internat. Tu es un petit garçon formidable, et je suis fier d'être ton papa. Un lien si fort nous unit. « Je t'aime pour la vie »

Table des matières

Index des tableaux.....	9
Index des figures.....	9
Abréviations :	10
Résumé :	11
I. Introduction.....	12
1. Épidémiologie	12
2. Classification.....	12
3. Prise en charge chirurgicale	14
4. Données bactériologiques.....	15
5. Antibiothérapie.....	16
6. Complications	17
7. Rationnel de l'étude.....	17
II. Article original en cours de soumission	20
ABSTRACT	23
INTRODUCTION	24
METHODS	25
RESULTS	29
DISCUSSION.....	33
CONCLUSION.....	36
III. Discussion.....	44
IV. Conclusion	50
V. Bibliographie.....	51
VI. Serment d'Hippocrate.....	59

Index des tableaux

Table 1: Demographic and clinical characteristics.....	37
Table 2: Microbiological and bacterial data.....	38
Table 3: Major complications in ICU and additional surgical procedures.....	39
Table 4: Intra-operative and surgical characteristics of patients.....	40
Table 5: Factors associated with ICU mortality, univariate analysis.....	40

Index des figures

Figure 1: Microorganisms identified in aortic graft infection.....	38
--	----

Abréviations :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

BGN : Bacille Gram Négatif

BMR : Bactérie Multi-Résistante

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

CGP : Cocci Gram Positif

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

E-BLSE : Entérobactéries Productrices de Béta-Lactamases à Spectre Étendu

IPV : Infection de Prothèse Vasculaire

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistants à la Méricilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline

SCN : Staphylocoque Coagulase Négative

SMR : Staphylocoque Résistant à la Méricilline

Résumé :

Introduction : Les infections de prothèses aortiques sont rares mais associées à de sévères complications et un taux de mortalité élevé. L'anesthésiste est régulièrement amené à débiter une antibiothérapie probabiliste en pré ou per-opératoire sans qu'il n'existe aucun consensus sur celle-ci. L'objectif de cette étude est de déterminer l'épidémiologie bactérienne, l'incidence et les facteurs de risque de mortalité des infections de prothèses aortiques en unité de soins intensifs dans le but de valider notre protocole d'antibiothérapie probabiliste.

Méthodes : Il s'agit d'une analyse rétrospective menée de Mars 2008 à Mars 2018 qui a inclus tous les patients admis en unité de soins intensifs pour une suspicion d'infection de prothèse aortique. Deux groupes furent définis, le groupe 1, regroupant les patients admis avant Mars 2011 et pour lesquelles aucun protocole anti-infectieux n'était formalisé. Après Mars 2011, les patients du groupe 2 étaient traités par un protocole incluant une carbapénème associée à un anti-SARM. Un antifongique de type echinocandine était ajouté en cas de suspicion de fistule aorto-digestive. Le caractère approprié de l'antibiothérapie probabiliste était défini comme critère de jugement principal, la mortalité à J30 et la mortalité intra-hospitalière comme critères de jugement secondaire.

Résultats : Deux cent cinquante-deux microorganismes ont été obtenus sur les 552 prélèvements effectués chez les 118 patients inclus dans l'étude. Les cocci gram plus sont les bactéries les plus fréquemment isolés (n=104) avec dans l'ordre, streptocoques (n=39), entérocoques (n=21) et staphylocoques (n=18 dont 8 SARM). Ensuite on retrouve les entérobactéries (n=59) avec principal *Escherichia coli* (n=30) et *Enterobacter spp.* (n=11). 40 levures ont été isolées chez 34 patients. L'antibiothérapie était adaptée chez 96 patients (81%), 19 dans le groupe 1 (70%) et 77 dans le groupe 2 (85%). Parmi les bacilles gram négatives, 24% des souches testées étaient résistantes ou intermédiaires à la Pipéracilline/Tazobactam. 6 béta-lactames à spectre étendu ont été retrouvées. L'association mérépénème et anti-SARM permettait de couvrir 99% des bactéries impliquées. Les taux de mortalité à J30 et intra-hospitalier était respectivement de 24 et 37%. Soixante-dix fistules aorto-digestives ont été observées (59%).

Conclusion : Les infections de prothèses aortiques sont pourvoyeuses d'une importante morbi-mortalité en réanimation. Nous recommandons l'utilisation d'une carbapénème et d'un anti-SARM comme traitement de première ligne des infections de prothèse aortique, associé à une echinocandine si une fistule aorto-digestive est diagnostiquée.

I. Introduction

1. Épidémiologie

Les premiers succès d'implantation de prothèses vasculaires textiles chez l'animal ont été rapportés en 1952 et considérés comme un succès chez 12 des 15 chiens implantés [1]. Dès lors le nombre d'implants vasculaires utilisés dans le traitement des pathologies athéromateuses oblitérantes et anévrismales n'a cessé d'augmenter. Plus de 30 000 pontages artériels ont été réalisés en France en 2010 et 90 000 endoprothèses aortiques, rénales, iliaques ou fémorales ont été implantées [2].

Les infections de prothèse vasculaire (IPV) représentent l'une des plus redoutables complications de cette chirurgie. Ces infections sont rares avec une incidence globalement stable depuis 50 ans de 1,5 % [3]. La probabilité d'infection dépend en premier lieu de la localisation de la prothèse : moins de 1 % pour l'aorte abdominale, 1,5 à 2% si prothèse aorto-fémorale et jusqu'à 6 % pour les localisations sous inguinales [4]. Ces infections sont responsables de lourdes conséquences vitales et fonctionnelles. Dans les IPV périphériques, une morbidité de 40 % à un an a été rapportée (principalement des amputations) avec une mortalité de 18% [5]. Tandis que dans les IPV aortiques, le taux de mortalité à un an est de 37 % et le taux de survie à 36 mois de 57 % [6]. On définit les IPV aortiques comme les infections des prothèses ayant au moins une anastomose aortique. Les principaux facteurs de risque de mortalité hospitalière sont l'âge supérieur à 70 ans et donc aussi les infections de greffon aortique [7]. Selon les séries, la mortalité à 5 ans des IPV aortiques est de 64% [8].

2. Classification

Il existe plus de 10 classifications des IPV dans la littérature selon la présentation clinique, la localisation anatomique ou le délai de survenue par rapport à la chirurgie, le microorganisme responsable. La classification la plus souvent utilisée est celle de Bunt modifiée en 1994. Elle distingue 4 types d'IPV :

P0 : IPV profondes (intra-cavitaires) aortiques abdominales et thoraciques (y compris les infections de stents endovasculaires intra-cavitaires aortiques et coronariens)

P1 : IPV superficielles exclusivement extra-cavitaires (y compris les infections de stents endovasculaires extra-cavitaires et les infections de fistules artério-veineuses prothétiques)

P2 : IPV superficielles (portions extra-cavitaires) des prothèses intra-cavitaires aortiques abdominales et thoraciques, principalement au niveau du triangle de Scarpa pour les pontages aorto-bifémoraux

P3 : IPV de patches d'angioplastie

On définit également une différence entre les infections dites endocavitaires impliquant une prothèse implantée au niveau aortique et les infections extracavitaires dites périphériques, impliquant une prothèse infra-inguinale.

On classe également les IPV selon leur délai de survenue par rapport à la chirurgie avec une distinction entre les IPV « précoces » : infection survenant dans les 4 mois suivant la chirurgie et les IPV « tardives » pour les infections apparaissant au-delà. Cette limite de 4 mois est la plus fréquemment utilisée mais elle reste arbitraire et ne repose sur aucune considération clairement établie. En effet les différences en termes de physiopathologie, de germes responsables et de pronostic entre IPV précoce et tardive sont discutables et controversées [9]. Le délai moyen de survenue d'une IPV aortique est de 51 mois pour 12 mois pour les IPV périphériques [10].

Seule la présentation clinique semble se différencier avec dans les IPV « précoce » un tableau bruyant : le patient présente une fièvre élevée, une hyperleucocytose et des signes infectieux locaux (inflammation, écoulement purulent). Un dysfonctionnement de prothèse peut également apparaître à type de thrombose, hémorragie de l'anastomose. La présentation des infections tardives est plus fruste avec des signes et symptômes le plus souvent aspécifiques. La fièvre est inconstante (53% des patients dans l'étude de Legout et al. contre 77% dans les infections précoces) [10]. Les patients vont présenter une altération de l'état général et des signes de complications à type de faux anévrisme, fistule prothéto-digestive résultant de l'érosion de la prothèse dans le tractus gastro-intestinal.

L'infection de prothèse est habituellement la conséquence d'une contamination par contiguïté avec 2 possibilités : contamination directe peropératoire ou péri-opératoire au travers

de la peau non encore totalement cicatrisée, contamination directe par une fistule prothéto-digestive ou contamination par voie hématogène avec ensemencement de la prothèse à l'occasion d'une bactériémie. Le diagnostic d'IPV est généralement posé sur l'association de signes cliniques, radiologiques et de données microbiologiques. Il n'existe à ce jour aucune donnée validée pour confirmer un diagnostic d'IPV. La classification la plus utilisée pour établir le diagnostic est celle de FitzGerald [9].

3. Prise en charge chirurgicale

Le traitement des IPV doit être médico-chirurgical et pluridisciplinaire. Le *gold standard* du traitement d'une IPV est principalement chirurgical, avec l'exérèse de l'intégralité de l'implant infecté associée à une excision large des tissus avoisinants, infectés et nécrosés. Un traitement conservateur peut être retenu en cas de germes peu virulents ou lorsque le patient est jugé trop fragile. Un parage de l'abcès périprothétique, ou l'exclusion d'une fistule sera néanmoins nécessaire tout comme la mise en place d'une antibiothérapie suppressive à vie [11]. La revascularisation *in situ* (respect du trajet anatomique) est généralement préférée. Elle est associée à moins de complications (rupture de moignons aortiques, thromboses de pontages et amputation de membres inférieurs) et n'est pas plus associée à des récurrences infectieuses sur le substitut vasculaire implanté [12]. Cette revascularisation est préférée même en cas d'existence de fistule prothéto digestive, la réparation de cette fistule devant être faite avant la mise en place du nouveau substitut vasculaire. La présence d'un abcès retro-péritonéal imposera la réalisation d'un pontage extra-anatomique du fait d'un risque de réinfection immédiate trop important en cas de reconstruction *in situ* [13]. Concernant le type de matériel de substitution, les prothèses semblent moins performantes contre l'infection que les autogreffes ou allogreffes artérielles ou veineuses, même si ces dernières sont pourvoyeuses de dégénérescence anévrismale et d'occlusion. Des recherches sont actuellement en cours sur l'utilisation de prothèses à libération d'agents anti-infectieux (ions argents) ou antibiotiques [14]. Il n'y a pas d'argument fort pour préférer l'utilisation d'un biomatériau vis-à-vis d'un autre et le choix se fera au cas par cas.

4. Données bactériologiques

L'autre versant du traitement est l'antibiothérapie. Toutefois du fait d'une grande disparité concernant les informations disponibles dans la littérature et de l'absence d'importantes séries multicentriques traitant de la question, il est difficile d'obtenir des données précises sur l'épidémiologie microbiologique des IPV. De plus le diagnostic microbiologique est souvent rendu difficile par le fait que les bactéries incriminées proviennent d'espèces très variées et d'autre part éventuellement de la flore commensale cutanée. Certaines d'entre elles présentent une croissance lente et/ou difficile en raison de leur état métabolique dû à la présence du matériel ou physiologique du fait de l'existence d'une antibiothérapie préalable. Toutefois, de la littérature ressort que : - 75 à 90 % des IPV sont documentées et 14 à 33 % sur plurimicrobiennes [9] [15] [7]. *Staphylococcus aureus* est le microorganisme le plus fréquemment rencontré, responsable dans 20 à 53% des cas. Les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* sont souvent regroupés en un ensemble commun et représentent 14 à 41 % des cas avec dans cet ensemble, $\frac{3}{4}$ des cas liés aux entérobactéries. Les staphylocoques à coagulase négative sont responsables quant à eux dans 15 à 20% des IPV. Viennent ensuite les entérocoques et streptocoques, eux aussi regroupés (13%). Les bactéries anaérobies strictes, jamais isolées, sont retrouvées dans 4,5% des cas. Des levures sont retrouvées dans 3% des cas [16].

On observe une modification de la microbiologie des IPV au cours du temps avec actuellement une prévalence accrue de micro-organismes résistants aux antibiotiques. La prévalence des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) passe de 4 à 63 % entre 1994 et 2000 [17]. Ces derniers représentent 60 % des *Staphylococcus aureus* [18] et sont associés à un risque plus élevé d'amputation et de séjour prolongé à l'hôpital [19]. La probabilité d'infection à staphylocoques résistant à la méticilline (SMR) a fait l'objet d'une étude française de Legout et al. Dans celle-ci on retrouve que les IPV à SMR représentaient 16% de l'ensemble des IPV et que parmi les IPV à staphylocoques, 34 % étaient dues à des SMR (24% des IPV à *Staphylococcus aureus* et 61 % des IPV à Staphylocoque coagulase négative (SCN)) [20]. De ce travail ressort comme facteur de risque de méticillino-résistance l'hypertension artérielle sans qu'aucun lien ne puisse être établi.

Il serait intéressant de savoir s'il existe des différences en termes d'épidémiologie microbiologique selon la localisation de l'IPV. Cependant les données de la littérature sont assez

pauvres sur ce sujet et contradictoires. En effet pour la plupart, il semble qu'il n'existe pas de réelle divergence en termes de microorganismes responsable d'IPV aortiques et d'IPV périphériques [7]. Il est ainsi difficile d'orienter l'antibiothérapie probabiliste en fonction de la localisation de l'IPV. D'autres travaux en revanche, plaident pour une plus grande imputabilité de *Staphylococcus aureus* et surtout *Staphylococcus epidermidis* dans les infections de prothèses périphériques [6]. A l'inverse, dans leur partie intra-abdominale, les prothèses sont souvent infectées à l'occasion de fistules aorto-digestives par des germes d'origine intestinale, parmi lesquels on retrouve *Escherichia coli*, des *Streptocoques B et D*, *Lactobacillus sp.*, *Candida sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

5. Antibiothérapie

On assimile parfois les IPV aux endocardites infectieuses sur valves prothétiques. Il s'agit en effet d'infections survenant sur du matériel endovasculaire, à forte morbi-mortalité. Sur le plan microbiologique, elles se caractérisent par l'association de bactériémies à fort inoculum et par la production d'un biofilm au sein duquel les micro-organismes sont en phase de croissance stationnaire et présentent un métabolisme ralenti. Il s'agit donc de condition propice à l'émergence précoce de résistances, notamment pour les antibiotiques qui y sont le plus sensibles (bêta-lactamines et glycopeptides). Cependant les données issues de la littérature concernant l'antibiothérapie des IPV sont excessivement pauvres. Bien que la littérature soit riche sur le sujet des IPV, celle-ci traite essentiellement des aspects chirurgicaux de leur prise en charge. Il n'existe aucune harmonisation dans les protocoles infectieux, que ce soit en terme de choix d'antibiothérapie, de posologie ou de voie d'administration. De même les durées sont variables, s'étendant de 2 semaines [21] [22] à 6 mois après la chirurgie [23], voir à vie.

Au cours de l'intervention, la mobilisation du substitut infecté peut être responsable d'un véritable choc septique peropératoire. Le recours à un traitement anti-infectieux initial sera donc probabiliste, en tenant compte de la localisation de la prothèse, de la sévérité du tableau septique et du délai de prise en charge chirurgicale. Ce traitement doit être parentéral, à dose élevée, à large spectre, bactéricide avec une bonne pénétration dans le biofilm. Il doit être idéalement instauré dès qu'il existe une suspicion clinique d'infection de prothèse vasculaire, soit en per opératoire après les prélèvements microbiologiques, soit avant la chirurgie et après réalisation d'hémocultures en cas de sepsis sévère ou de choc septique [24]. Cependant de

nombreuses suspicions d'IPV sont prises en charge sans connaître l'identité et/ou la sensibilité du ou des micro-organisme(s) responsable(s), soit parce que les prélèvements appropriés n'ont pas été obtenus, soit parce qu'un traitement anti-infectieux a été débuté avant les prélèvements microbiologiques. Nous sommes face à une pathologie rare, nécessitant des gestes chirurgicaux très hétérogènes. La pratique d'études randomisées bien conduite est difficile et les études de cohorte sont difficilement comparables. De fait très peu d'informations peuvent être tirées de la littérature quant au traitement antibiotique à administrer en cas d'IPV. Malgré ce manque de certitude, des propositions de traitement pour l'ensemble des IPV ont été publiées dans l'international *Journal of Antimicrobial Agents* en 2015 [16].

6. Complications

Les IPV aortiques sont grevées d'une importante morbi-mortalité : mortalité globale de 43 % dans l'étude de Yaeger et al [25], 45 % en cas de fistule prothéto-digestive associée [26], et jusqu'à 64% à 5 ans [8] selon Batt et al. Les complications représentent le fardeau de la maladie avec :

- Les hémorragies digestives secondaires à une fistule prothéto-digestive, sont retrouvées dans 2 à 61 % des cas et aggravent considérablement le pronostic [27] [28].
- Les embols et ischémie des membres inférieurs qui surviennent dans 0 à 29% des cas et peuvent être responsables d'amputation des membres inférieurs chez 13 % des patients [29] [28].

7. Rationnel de l'étude

Au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux, une analyse rétrospective d'une base de données des patients ayant bénéficiés d'une dépose de dispositif vasculaire pour IPV entre Mars 2008 et Mars 2011 a abouti à la mise en place d'un protocole anti-infectieux en cas d'IPV aortique par carbapénèmes + anti-SARM (vancomycine ou linézolide ou daptomycine) associée à une echinocandine (capsosfungine ou mycafungine) en cas de fistule prothéto-digestive associée. En effet l'utilisation de carbapénème associée à un anti-SARM permettait de cibler plus de 98% des bactéries incriminées dans les IPV aortiques.

Cependant on peut se poser la question de savoir s'il est licite d'utiliser en probabiliste un traitement par carbapénème pour toutes les IPV aortiques, notamment dans un climat actuel prônant plutôt une stratégie d'épargne de cette classe de bêta-lactamines. En effet la multirésistance potentielle des entérobactéries productrices de Bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) a mis sur le devant de la scène les carbapénèmes, notamment en cas d'infections sévères, dans la mesure où l'inadéquation du traitement empirique est un facteur de risque de mortalité [30] [31]. Les carbapénèmes demeurent le traitement de référence de ces infections. Ils ont en effet montré de meilleurs résultats en termes de survie et d'éradication bactérienne, si bien que face aux infections dues à une E-BLSE, le réanimateur n'avait pas vraiment d'alternative. L'interprétation précautionneuse de l'antibiogramme rendait « résistante » la souche à toutes les céphalosporines et aux associations pénicillines-inhibiteurs de Bêta-lactamases, notamment pipéracilline-tazobactam, quelle que soit la concentration minimale inhibitrice (CMI). Cette lecture interprétative et le principe de précaution imposaient le traitement par carbapénème, aussi bien en situation probabiliste qu'en situation documentée. Mais, selon le rapport de l'AFSAPS, la consommation de carbapénèmes a doublé en 10 ans dans les hôpitaux français [32]. Les carbapénèmes sont certainement passés du statut de favori efficace à celui de fausse bonne solution en termes de pression de sélection. Au même moment une émergence de la résistance à ces antibiotiques est apparue [33]. L'émergence des carbapénémases fait malheureusement entrevoir l'impasse thérapeutique. C'est donc dans ce contexte que nous avons souhaité réévaluer notre protocole anti-infectieux probabiliste des IPV aortiques.

Objectif de l'étude :

La plupart des études traitant des IPV ne font pas de distinction entre les IPV aortiques/périphériques, IPV précoces/tardives. Cependant il semble exister des différences sur le plan des micro-organismes en cause et de l'évolution de ces infections. Au vu de l'importante morbidité des IPV aortiques, nous avons décidé de nous concentrer sur ce type d'infection. Dans la littérature, il existe très peu d'études uniquement consacrées aux IPV aortiques. Il s'agit pour la plupart d'études de cohorte de faible effectif apportant peu ou pas de données sur l'écologie bactérienne, les profils de résistance des bactéries incriminées, les traitements entrepris et les modalités de suivi.

Pour toutes les raisons détaillées ci-dessus, il nous est apparu opportun de réaliser une étude sur les IPV aortiques prises en charge au CHU de Bordeaux sur les 10 dernières années.

Cette étude a ainsi pour principal objectif de déterminer l'épidémiologie microbiologique des IPV aortiques afin de réévaluer notre protocole anti-infectieux probabiliste initié en Mars 2011.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient, d'évaluer l'incidence, les facteurs de risque de mortalité, l'incidence des complications post-opératoires et étudier les profils de résistance des germes incriminés.

II. Article original en cours de soumission

Empirical anti-microbial treatment in aortic graft infection

Authors: MAXIME POTEAU*¹, LAURENT STECKEN, M.D.¹, SABINE PEREYRE, PharmD. PhD², PHILIPPE REVEL, M.D Ph.D. ³, CHARLES CAZANAVE, M.D Ph.D.⁴, DIDIER GRUSON, M.D Ph.D. ⁵, and XAVIER BERARD, M.D Ph.D. ⁶

Address and Affiliation:

1. Anesthesiology and Critical Care Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
2. Bacteriology Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
3. Emergency Departement, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
4. Infectious disease Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
5. Intensive care medicine Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
6. Vascular surgery Department, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

Email:

- maxime.poteau@chu-bordeaux.fr
- laurent.stecken@chu-bordeaux.fr
- sabine.pereyre@chu-bordeaux.fr
- philippe.revel@chu-bordeaux.fr
- charles.cazanave@chu-bordeaux.fr
- didier.gruson@chu-bordeaux.fr
- xavier.berard@chu-bordeaux.fr

(*) Corresponding author

Maxime Poteau, Medical Intensive Care Unit, Hopital Pellegrin CHU Bordeaux

Place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

Abbreviation list:

AEF = Aorto-Enteric Fistula

AGI = Aortic Graft Infection

ASA = American Society of Anesthesiologists

BLBLI = β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor

ESBLE = Extended-Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae

GNB = Gram Negative Bacilli

GPC = Gram Positive Cocci

ICU = Intensive Care Unit

MRB = Multi-Resistant Bacteria

MRSA = Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

PTZ = Piperacillin-tazobactam

PVGI = Prosthetic Vascular Graft Infection

SAPS 2 = Simplified acute physiology score 2

ABSTRACT (306 words)

Background: Aortic graft infections (AGI) are rare but often associated with severe complications with a high death rate (37%). If not previously started, an antimicrobial therapy must be started intra-operatively but there is not consensus about the ideal empirical treatment. The aim of this study was to analyze and report the bacterial epidemiology and prognosis of AGI in the intensive care unit (ICU) in order to reassess this empirical therapy.

Study Design: retrospective clinical study

Methods: Between March 2008 and March 2018, all consecutive patients treated for suspected aortic graft infection were included. There were two groups, group 1 referring to the first study period, before March 2011 in which patients were treated without an empirical per-operative anti-infectious protocol and group 2 with patients who have to be treated with carbapenem and anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as first line antibiotherapy. Echinocandin was added if aorto-enteric fistula (AEF) was suspected. Primary outcome was the appropriateness of antibiotherapy. Thirty-day and in-hospital mortality were defined as secondary outcome.

Results: During the study period, 118 patients were admitted to our university hospital for AGI. Gram positive cocci (GPC) were the most commonly implicated (n=104), with streptococci (n=39), enterococci (n=21) and staphylococci (n=18 with 8 methicillin resistant), followed by enterobacteria (n=59) including *Escherichia coli* (n=30) and *Enterobacter* spp. (n=11). Forty yeasts were isolated in 34 patients. Adequate antimicrobial therapy was performed in 96 patients (81%), 19 in group 1 (70%) and 77 in group 2 (85%). Regarding Gram negative bacilli (GNB), 24% were resistant or intermediary to piperacillin-tazobactam (PTZ). Using a combination of carbapenem with anti MRSA as initial empirical treatment, we would achieve 99% coverage with the first line treatment. Thirty-day mortality rate was 24% and in hospital mortality rate was 37%.

Conclusion: Aortic graft infection carries high morbidity and mortality rates. We recommend the use of carbapenem with anti-MRSA as first line antibiotherapy in AGI, with echinocandin in case of AEF.

INTRODUCTION

Prosthetic AGI represent a major diagnostic and therapeutic challenge. AGI are complicated by infection in 0.5-2% of cases [1] and are associated with considerable morbidity and mortality: 37% after one year [2]. These infections require a medico-surgical treatment. Prosthetic AGI are treated with graft excision and *in situ* replacement with cryopreserved allografts, autologous vascular conduits, prosthetic grafts or axillo-femoral bypass grafting followed by excision of the infected graft when infection is due to high virulence organisms [3,4].

Anti-infective therapy is an imperative adjunct to surgical treatment. Nevertheless, the nature and the duration of the antimicrobial therapy to prescribe as empirical or definitive treatment remains unclear. Its choice mainly relies on expert recommendations [5]. Staphylococci species are the most commonly implicated causative organisms [6], *Staphylococcus aureus* are more likely implicated in early-onset infection and coagulase negative staphylococci such as *Staphylococcus epidermidis* in late-onset infection [7]. Gram negative bacilli (GNB) and Enterococci are regularly isolated from cultures as anaerobes and fungi. Moreover, a majority of prosthetic AGI, are polymicrobial [8]. So, a broad-spectrum combination of antibiotics with beta-lactams, anti-MRSA and aminoglycoside is usually proposed.

In Bordeaux, a multidisciplinary group including vascular surgeons, infectious diseases physicians, microbiologists, anesthesiologists and intensivists, was created in March 2011 to improve the management of patients with prosthetic vascular graft infections (PVGI). This group is taking care a growing number of patients coming from hospitals and clinics of the South-West of France. This high number of patients treated for an AGI in our referral center gives us the opportunity to study the bacterial epidemiology, the variables associated the fatal outcome. In 2011, an epidemiologic retrospective study conducted in our center leads to set up an antibiotics protocol to treat prosthetic AGI with carbapenem + anti-MRSA and antifungal if an aorto-enteric fistula was associated. Nevertheless, in the interest of avoiding the carbapenem class of antibiotics, we wanted to revalue our practices.

The aim of this study was to analyze and report the bacterial epidemiology and prognosis of AGI in order to reassess our empirical therapy.

METHODS

1. Population and settings

The study was conducted at the University Hospital of Bordeaux which is a referral center for vascular prosthetic infections in South West France. Over a 10-years period (March 2008 to March 2018), all consecutive patients admitted for a prosthetic AGI were included in an observational cohort study.

There were two groups, 1 and 2, referring to two study periods. The first one, between March 2008 and March 2011 in which patients were treated before the development of an anti-infective protocol, and the second one, after the redaction of an anti-infection protocol, between March 2011 and March 2018.

This observational, retrospective, single-center study was approved by the research in anesthesia-resuscitation ethics committee (SFAR, France, Number: IRB 00010254 - 2018 - 115) which waived the need for written consent.

2. Definitions

In the absence of universally accepted AGI criteria, we used those proposed by Fitzgerald *et al.* [6] : A patient was considered to suffer from a definite vascular graft infection if he fulfilled two of the following criteria :

- A positive bacterial culture on intra-operative samples (greater than two intra-operative specimens if the bacteria were commensal microorganisms, e.g. coagulase-negative *Staphylococcus*, *Propionibacterium acnes*)
- Clinical signs of infection in the area of prosthesis (e.g. inflammatory signs in the area of vascular graft, sinus tract of infection communicating with vascular graft, AEF, intra-operative gross purulence or failure of graft incorporation).
- Biological signs of infection or other radiological signs of infection (peri-graft air or fluid persistent for more than eight weeks postoperatively).

Prosthetic AGI were classified as early-onset infection when occurring within four months after surgery or as late-onset infection when occurring later than four months after surgery.

3. Microbiological technics and antibiotic therapy

As previously described [30], multiple intra-operative bacterial samples were collected and cultured on aerobic horse blood, polyvitex chocolate and anaerobic Schaedler agars. Isolated bacteria were identified according to standard laboratory, using Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrophotometry (MALDI-TOF-MS) (Brucker Daltonics, Bremen, Germany). Blood cultures were performed according to usual recommendations. Broad spectrum empirical antibiotherapy was begun in the operating room immediately after surgical sampling. If there was a severe sepsis or septic shock, blood cultures were performed, and antibiotic therapy was started before surgery. Antibiotic therapy was secondarily adapted to microbiological results. Susceptibility testing was performed and interpreted according to the recommendations of the Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology.

During the first period (March 2008 to March 2011), there was no per-operative empirical antibiotic protocol and the treatment was chosen by the clinicians. Since March 2011, a protocol was defined with the use of carbapenem + anti MRSA in case of prosthetic AGI. An antifungal agent was advocated in secondary aorto-enteric fistulae cases. Antibiotherapy was secondarily adapted to antibiograms and pursued at least 6 weeks. Long term suppressive antibiotic treatment could be administered in case of incomplete surgical treatment.

4. Aortic graft infection surgical management

All cases were managed by a multi-disciplinary team, meeting once a month to elaborate the best strategy. There were infectious disease physicians, vascular surgeons, anesthesiologists, intensive care physicians and bacteriologists. The treatment strategy consisted of complete removal of the infected graft, followed by extensive debridement of surrounding tissues and irrigation of the site with an antiseptic solution. To maintain or re-establish vascular flow to the lower limbs, *in situ* revascularizations were preferred to extra-anatomic bypasses. Depending their availability and the urge to perform the intervention, various conduits were used

comprising autologous femoral veins, cryopreserved arterial allograft or prosthetic grafts. In few cases, when collateral circulation was adequate with good peripheral perfusion, graft excision without arterial reconstruction was done.

5. Data collection and outcomes

The following variables were retrospectively collected in the ICU medical record: demographic data, medical status, comorbidities, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, severity of illness, Simplified acute physiology score 2 (SAPS2) and usual biochemical and hematological tests. Data about surgical management and intra-operative care were also collected, including type of graft, early-onset or late-onset infection, type of surgery, diagnostic circumstance, presence of aorto-enteric fistulae.

Primary outcome was the appropriateness of antibiotherapy. Antibiograms were carefully examined to identify the best empirical antimicrobial therapy. First line Antibiotic therapy was considered appropriate when all causative microbiological agents were *in vitro* susceptible to at least one antibiotic of the regimen. Then, for each patient we collected the bacterial coverage using a combination of piperacillin/tazobactam with anti-MRSA or carbapenem with anti-MRSA. Day 30 mortality and in-hospital mortality were evaluated and defined as secondary outcome.

Duration of mechanical ventilation, need for renal replacement therapy, use of vasoactive drugs, transfusion and antibiotic therapy during the ICU stay were also recorded. The length of stay in ICU and hospital were collated. Prognosis was analyzed according to two time periods: patients who were died at days 30 (n=30) and those who survived (n= 88).

6. Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm standard deviation or median (25% to 75% interquartile range) for continuous variables and as numbers (percentages) for categorical variables. Comparisons between continuous variables were performed using the Student t test or the Mann-Whitney test and categorical variables were compared using the chi-square test of Fisher's test as appropriate.

Univariate analysis was conducted to assess variables associated with mortality at day-30 and emergence of multi-resistant bacteria (MRB). Variables associated with a $p < 0.1$ in univariate analysis were assessed in multivariate analysis using a logistic regression model.

A p value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using P. Value.IO (<https://www.pvalue.io>).

RESULTS

1. Population

During the study period, 118 patients were admitted to our university hospital with an AGI. In the first time period, there were 27, treated between March 2008 and February 2011 and 91 in the second time period. All patients were admitted in ICU after surgery. Twenty-eight deaths (24%) occurred during the 30-day postoperative period, 4 (15%) in the group 1 and 24 (26%) in the group 2. In hospital mortality rate was 37%, with 41 deaths, 41% (11 deaths) in group 1 and 32% (29 deaths) in group 2. The median age was 66 [59-71] years and 92.4% of patients were male gender. Severity of illness was assessed by SAPS 2 score; the median was 38 [28-48]. Aorto-enteric fistula was diagnosed in 70 patients (59%).

The diagnostic of infection was associated at clinical presentation with a groin local complication (cicatricial disunion, pseudoaneurysm, abscess) (26.3 %) followed by gastrointestinal hemorrhage (25.4%), isolated infectious syndrom (22.9%), limb ischemia (14.4%) and abdominal pain (11%).

The median duration between index graft placement and the occurrence of graft infection was 60 [14-108] months. Eleven patients presented an early-onset infection and 117 late-onset infection. The most frequent type of infected vascular graft was aortobiiliac bypass (n=71), followed by aortobifemoral bypass (n=16) and aortic stent-graft. Demographic and clinical characteristics of patients are resumed **Table 1**.

2. Surgical and intra-operative care

The mean ASA score was ± 2 in 79 patients (67%). Treatment for too important comorbidities or surgical difficulties was only medical in 4 cases. In the other 114 cases, the treatment combined antimicrobial therapy and surgery: complex graft excision with vascular reconstruction (n=95), partial graft excision (n=19) and graft retention with local debridement in 3 cases. The majority of patients, 107 (90.7%) were treated with *in situ* reconstruction. Revascularization used prosthetic bypass in 64 patients, 25 cryopreserved allograft and 18 with autologous vascular conduct. Only 1 patient was treated with extra-anatomic bypass (axillofemoral bypass).

Surgery was practiced in emergency in 22 cases. During surgery, median blood loss was 1.6 L [1-2.5] and intraoperative blood transfusion used in 98 cases, a median of 3 red cells units [2-6] was transfused. Surgical data are reported in **Table 2**.

3. Microbiological data

Two hundred fifty-two microorganisms were identified among the 552 bacteriological samples from 118 patients. At least one positive microbiological culture specimen was obtained for 95 (80.5%) patients, which included explanted graft tissue and material aspirated from perigraft collection. Infection was monomicrobial in 26 cases and polymicrobial in 69 cases. Blood cultures were positive in only 23 (19%) patients.

The distribution of causative microorganisms is presented in **Table 3** and in **Figure 1**. GPC were the most frequently isolated, 104 times in 67 patients (56.8%). Streptococci species were the most commonly implicated causative organisms among GPC (n=39), followed by Enterococci (n=21), *Staphylococcus aureus* in 16 cases (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, n = 13, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* n=3), and *Staphylococcus epidermidis* in 11 cases (oxacillin sensitive n=6, oxacillin resistant n=5). Among BGN, *Enterobacteria* species were the most implicated causative germs (n=59) in 51 patients, *Escherichia coli* (n=30) and *Enterobacter* spp. (n=11) being the most common. The remaining pathogens were anaerobes (n=25) and Gram-positive bacilli (n=15). Moreover 40 yeasts were isolated in 34 patients. Among them, *Candida albicans* was the most found fungi (60%), followed by *Candida glabrata* (17.5%) and *Candida tropicalis* (10%). Among these 34 patients, an AEF was observed in 30 cases (88%) and among patients with AEF, yeasts were isolated in 49% of cases.

4. Antibiotic therapy

Antibiotic therapy was initiated prior to surgery in 55 cases (46.6 %) because of septic shock or severe sepsis. Forty-seven patients received antibiotics in the operating room after microbiological sampling. Adequate antimicrobial therapy was performed in 96 patients (81%), 19 (77%) in group 1 and 77 (85%) in group 2. Non-adequate anti-microbial therapies were due to resistant causative bacteria (n=6) or lack of anti-fungi therapy (n=16). In group 1 (without

protocol) the most common empirical treatment was a broad-spectrum beta-lactamine (piperacillin/tazobactam n=9, carbapenem=7, third generation cephalosporin n=5) combined with an anti-MRSA (n=9) glycopeptide or linezolid. In group 2, only 42 patients (46%) received carbapenem before surgery or in operating room despite the existence of a protocol. Similarly, only 60 patients in second time period were treated with anti-MRSA treatment (66%). The median duration of the antimicrobial therapy was 45 days [10-90].

The median time to obtain bacterial data with antibiogram was 147 hours [92-234]. Regarding Gram-negative bacilli susceptibility, 25% were susceptible to amoxicillin, 68% to cefotaxim, 76% to piperacillin/tazobactam, 97% to imipenem-cilastatin and 100 % to meropenem (Table 2). There were 8.6% Extended-Spectrum β -Lactamase enterobacteria (ESBLE) and 27.1% were qualified as multi-resistant bacteria. Regarding Gram positive cocci, 80% were sensitive to oxacillin, 98% to rifampicin and 99% to vancomycin and linezolid (Table 2). All Gram-positive bacilli and anaerobes were susceptible to amoxicillin-clavulanic acid, imipenem, meropenem ad rifampicin. Using a combination of piperacillin/tazobactam with anti MRSA as initial empirical treatment, we would achieve 81% coverage with the first line treatment. Combination of carbapenem with anti-MRSA would be effective in 99% bacterial found in AGI. Among fungi tested, 12 (50%) were resistant to fluconazole.

5. ICU Care and clinical outcome

Major complications occurring during ICU stay are reported in **Table 4**. Twelve patients (59%) experienced acute limb ischemia, 10 suffered from early bypass thrombosis. These complications required thrombectomy in 15 cases, lower limb amputation in 10 cases and new bypass in 4 cases. The amputation rate was 8.5%. Five patient experienced aorto-enteric fistula while in ICU. Mesenteric ischemia occurred in 10 patients requiring laparotomy in 8 cases. Sepsis-related complications included septic shock in 27 cases (22.9%).

Before surgery, the median preoperative creatinin level was 84 μ mol/L [23.8-164], and the median C-reactive protein was 82.2 [22.7-165] mg/L. Vasopressors > 24 hours were used in 82 cases (69.5%) and the median duration under vasopressor was 2 days [0-4]. The median duration of mechanical ventilation was 2 [0-5] days. Renal replacement therapy was performed in 20 patients (17%).

Median length of ICU stay was 7 [4-14] days and median length of hospital stay 25 [15-36] days. ICU and clinical outcome are reported in **Table 1**.

6. Factors associated with day 30 mortality

No significant difference in population characteristics, comorbidities was observed between survivors and non-survivors. Onset of infection, causative bacteria, bacteremia were quite similar. Similarly, there was no difference regarding the prescription of carbapenem or anti-MRSA. There was no difference about mortality at day-30 between patients belonging first and second time period. Interestingly the proportion of adequate initial antibiotic therapy was not significantly different between survivors and non-survivors.

Among ICU characteristics, SAPS 2 score was higher in non-survivors, just like numbers of patients concerning by renal replacement therapy or shock. Moreover, they were more emergency surgery and more AEF in non-survivors. By multivariate analysis, AEF was not associated with death in ICU (adjusted odds ratio 0.542 [0.210; 1.40] $p=0.21$). The results of comparison between survivors and non-survivors are represented in **Table 5**.

DISCUSSION

Prosthetic AGI represent a major diagnostic and therapeutic challenge. One hundred eighteen patients suffering from aortic graft infection were included in this study. Early mortality rate in hospital and perioperative morbidity remained acceptable compared with those reported by other authors. In our series, 24% died during first 30 days, and postoperative complications occurred in 59% of patients. Kiefer *et al.*, in a series of 179 consecutive surgery patients, observed a 20.1 % early postoperative mortality [9]. Batt *et al.* among 82 consecutive aortic graft infections, from 2000 to 2008, found a 33% early perioperative mortality rate [10]. In 2003, the same author reported a lower perioperative death rate of 15% [11]. Difference could be explained by differences between patients undergoing surgical procedures, particularly underlying diseases. Different characteristics such as obesity, advanced age, smoking and diabetes have proved to be risk factors for surgical site infection therefore increasing the risk of graft infection [12]. Only a few studies reported factors associated with prognosis of patients suffering from aortic graft infection. Kieffer *et al.* found septic shock, presence of aorto-enteric fistula, emergency surgery, surgical or medical complications and need for repeat surgery [9]. In our study we searched for pre, intra or postoperative factors associated with 30-day mortality rate. SAPS 2 score on ICU admission was higher in non-survivors than in survivors. Emergency surgery was the only significantly factor associated with mortality. Aorto-enteric fistulae seems to be associated with 30-day mortality but statistically non-significant. Garot *et al.* reported in their study [13] three preoperative factors, age > 70 years, creatinin > 12mg/L and C reactive protein > 50 mg/L were associated with prognosis and the combination of these 3 factors seems interesting since in hospital mortality rate was 91.6% when two or three factors were associated. We did not find this association with these 3 factors. It could be interesting to consider factors associated with mortality in preoperative to choose surgical approach of an aortic graft infection.

As for prognosis factors, there are few data on the bacterial spectrum and antimicrobial agents used in AGI. In our study, GPC were the most frequently isolated bacteria, present in 39% of bacterial samples, followed by GNB in 28% of specimens. Saleem in 2010 [14] and Legout in 2011 [15] found the same bacterial distribution. Ali *et al.* in 187 cases of aortic graft infections, identified *Candida glabrata*, *Klebsiella pneumoniae* and *Bacteroides fragilis* as independent risk factors of death [16]. In case of AGI caused by organisms with low grade virulence like *Staphylococcus epidermidis*, in situ reconstruction was safe and durable [17]. But

in the Leicester series [18], MRSA AGI was associated with poor outcome. In our study, we did not find any impact on mortality or outcome of specific microorganisms.

A first-line empirical antimicrobial treatment could be administered in cases of severe sepsis, septic shock or mechanical complications. A broad-spectrum combination with anti-MRSA, beta-lactams and aminoglycoside is usually proposed. In our cohort, despite the existence of a protocol in the group 1, we observed very low adhesions to the protocol with only 46% patients who were treated in preoperative by carbapenem and 66% treated by anti-MRSA (glycopeptide or linezolid). We have no reason to explain this. In our study the proportion of adequate first line antibiotic therapy was better in group 2 but not significantly different (85% vs 70% $p=0.17$). The proportion of adequate initial antibiotic therapy was not significantly different between ICU survivors and non-survivors. It may be explained by the small number of patients treated with an inappropriate empirical antibiotic therapy. The majority of AGI was polymicrobial. To cover virulent organisms: gram-negative, (including EBLSE), anaerobic, MRSA and fungal, we proposed an empirical first line treatment AGI with carbapenem plus anti-MRSA (vancomycin or linezolid or daptomycin) plus echinocandin if AEF was suspected. Nevertheless, the increasing rate of carbapenem resistance necessitates to reconsider our prescription. Studies focused on surgical aspect of AGI but only few reported data on antimicrobial therapy but none of them mention the use of carbapenem in first line treatment. One strategy to reduce the global use of carbapenems could be to reevaluate alternative agents (ie, carbapenem-sparing regimens). β -Lactam/ β -lactamase inhibitor (BLBLI) combination antibiotics, such as piperacillin-tazobactam, have been considered a carbapenem-sparing option for treatment of ESBL producers. Some observational studies suggested that BLBLIs may be clinically effective for treating infections caused by ESBL producers: Tat Ming *et al.* [19] reported that piperacillin-tazobactam was not associated with increased 30-day mortality in ESBL bacteremia but may result in fewer multi-drug resistant and fungal infections. Nevertheless conflicting results have been reported: Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with ESBL producers for Tamma *et al.* [20]. More recently, Harris *et al.* [21] found in a non-inferiority randomized clinical trial that included 391 patients with *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance, the 30-day mortality rate for patients treated with piperacillin-tazobactam compared with meropenem was 12.3% vs 3.7%, respectively. In our study only 76% of GNB were susceptible to piperacillin-tazobactam. 100 % of GNB were susceptible to meropenem. Fifteen Gram negative bacilli were intermediary or resistant to piperacillin-tazobactam. Moreover, using a combination of

carbapenem with anti-MRSA as initial empirical treatment, we would achieve 99% coverage with the first line treatment. Thus, we recommend the use of carbapenems in empirical treatment for AGI. In 2015 French recommendations based on expert opinion were published. They proposed carbapenem as empirical treatment in case of AGI with severe sepsis or known colonization or history of EBLSE infection [22]. In our study, MRSA was diagnosed in 3 patients, in contrast with previous studies where *Staphylococcus aureus* seems to be the most frequent causative pathogen in AGI [23,24]. MRSA is one the most virulent pathogens and aortic infection associated with MRSA is life-threatening [25]. Legout *et al.* in a French retrospective study reported 26% MRSA among 65 vascular graft infections with *Staphylococcus aureus* [26]. Therefore, empirical antibiotic therapy must cover all the *staphylococcus* species.

Aminoglycosides are potent concentration-dependent antimicrobials which have synergistic activity with cell wall active antimicrobials *in vitro*. Lesens *et al.* found significant benefit of aminoglycosides in preventing septic shock in case of *Staphylococcus aureus* bacteremia [27]. Contrary to other studies and meta-analysis failed to prove an advantage of the addition of aminoglycosides to broad spectrum betalactams [28]. In our cohort, aminoglycosides were not associated with a favorable impact on mortality in ICU. Nevertheless, these results cannot justify stopping the use of short term, once daily aminoglycoside/beta-lactam combination therapy for severe bacterial infections.

Regarding the length of postoperative antibiotic therapy, no consensus exists because of studies reported variable duration. Lifelong suppressive antibiotic therapy is indicated by Baril *et al.* [29] and Oderich *et al.* [30]. But lifelong antibiotic therapy had several limitations including compliance, tolerance, organisms resistance and efficacy. Thus, the majority of experts suggest oral antibiotics for 6 weeks after surgery with intravenous antibiotic therapy for the first 15 days. In our study, the median length of postoperative treatment was 45 days.

Secondary aorto-enteric fistula is the most serious from of AGI and is not associated with higher mortality rate in ICU in our serie (18%). This rate remains acceptable when compared with the results of other contemporary series (13-57%). In a multicenter series, it was reported that different factors were associated with poor outcome: less stable condition of the patients as 54% ad to be treated in emergency with shock and without identification of the organisms responsible for infection, higher mean operative time and blood transfusion [31]. Surprisingly in case of AEF, gram-positive cocci were the specie most frequently implicated (35%) followed by gram-negative bacilli (31%), contrary to other studies who found gram-negative bacilli as the germs most frequently found [31].

Eighty-eight percent of isolated yeasts were isolated in case patients with AEF. Moreover, among patients with AEF, yeasts were found in 49%. Twenty-four yeasts were tested and 50% were resistant to fluconazole. A lipid formulation of amphotericin B associated or not with flucytosine or an echinocandin with high posology because of their good biofilm diffusion. After 10 days, if blood cultures were negative and yeast sensitive, an oral relay by fluconazole is possible. In our study, we suggest in first line treatment, use of echinocandin in case of AEF for 15 days minimum.

Our study suffers several limitations. It is retrospective and was performed in a single center. As in any observational study, bias could have reduced the strength of our observations. The low adherence to antibiotic therapy protocol is another limitation. Moreover, the study period, 10 years could affect results because of change in surgical modality of treatment of AGI. Although data collection was retrospective, it was exhaustive, and the number of patients included, 119, is higher than other studies. To our knowledge, this is one of the first study to assess bacterial spectrum and antibiotic therapy in critically ill patients suffering from aortic graft infection. Obviously, our results must be evaluated in a prospective and, ideally, multicenter study.

CONCLUSION

Aortic graft infection carries high morbidity and mortality rates. The management of AGI should be multidisciplinary with a completed removal of the infected graft and adequate antibiotic therapy. Bacterial spectrum must cover gram positive cocci, especially MRSA, gram negative bacilli, anaerobes and fungi if aorto enteric fistulae is suspected. The use of meropenem with anti-MRSA could be effective in 99% bacterial found in AGI. So we recommend this association as first line antibiotic therapy.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of our patients

	Total (n=118)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=91)	p
Characteristics				
Age (years)	66 [59-71]	64 [60-71]	66 [59-71]	0.87
Male sex (n)	109 (92.4)	25 (92.6)	84 (92.3)	1
Weight (kg)	70 [64-80]	72 [65-78.5]	70 [62.5-80.5]	0.43
Size (cm)	172 [168-177]	174 [170-176]	171 [167-176]	0.33
Body Mass index (kg/m2)	23.6 [21.9-26.8]	24.5 [22.4-26.3]	23.5 [21.7-26.9]	0.66
ASA Score	3 [2-3]	3 [2-3]	3 [2-3]	0.9
Arterial hypertension	82 (69)	18 (67)	64 (70)	0.9
Active smoking	32 (27)	5 (19)	27 (30)	0.37
Diabetes	16 (14)	3 (11)	17 (19)	1
ICU Care and clinical outcome				
SAPS 2	38 [28-48]	29 [26-44]	40 [29-49]	0.049
ICU length of stay (days)	7 [4-14]	8 [5-22]	6 [4-12]	0.13
Mechanical Ventilation (days)	2 [0-5]	2 [1-5,5]	2 [0-5]	0.45
Catecholamine (days)	2 [0-4]	2 [0-3,5]	1 [0-4]	0.71
Dialysis (n)	20 (17)	3 (11)	17 (19)	0.56
Hospital length of stay (days)	25 [15-36]	33 [21-50]	22 [14.5-35]	0.011
Death at D30 (n)	28 (24)	4 (15)	24 (26)	0.33
Death in Hospital (n)	41 (37)	11 (41)	29(32)	0.72
Preoperative creatinine (micromol/L)	79 [67.5-106]	84 [70.5-108]	79 [67-105]	0.52
Preoperative urea (mmol/L)	6.3 [4.8-8,3]	6.4 [5.5-8]	6.2 [4.8-8.3]	0.97
C-reactive protein (mg/L)	84 [23.8-164]	102 [57.5-204]	79 [20.4-147.1]	0.21
White blood count (/mm3)	10.4 [7.6-14.9]	8,9 [7-13.2]	10,7 [8.3-15]	0.095
Diagnostic circumstance				
Limb ischemia	17 (14,4)	5 (19)	12 (13)	0.47
Infectious syndrome (clinic/biologic)	27 (22,9)	6 (22)	21 (23)	0.36
Local complication (abscess/pseudoanevrism)	31 (26,3)	6 (22)	25 (27,5)	0.43
Gastrointestinal Haemorrhage	30 (25,4)	7 (26)	23 (25)	0.74
Abdominal pain	13 (11)	3 (11)	10 (11)	0.9
Time between surgery and infection (month)	60 [14-108]	72 [13.5-116]	55 [19.5-104]	0.58
Emergency surgery (<24h)	22 (18,6)	3 (11)	19 (21)	0.39
Early-onset infection (n)	11 (9.3)	0	11 (12)	<0.001
Late-onset infection (n)	107 (91)	27 (100)	80 (88)	0.067
Aorto-enteric fistulae (n)	70 (59)	17 (63)	53 (58)	0.83
Polymicrobial infection (n)	69 (58.5)	18 (67)	51 (56)	0.45

Results expressed as median [25% to 75% interquartile range] or number (percentage).

Table 2: Intra-operative and surgical characteristics of patients

	Total (n=118)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=91)	p
Time between surgery and infection (month)	60 [14-108]	72 [13-115]	55,5 [19-106]	0,58
Emergency surgery	22 (18,6)	3 (11)	19 (20,9)	0,39
Surgical Procedure	114 (96,6)	26 (96,2)	88 (96,7)	0,92
Local debridement / graft retention	5 (4,2)	2 (7,4)	3 (3,3)	0,32
Partial graft excision	18 (15)	7 (26)	11 (12)	0,12
Complete graft excision with vascular reconstruction	95 (81)	18 (67)	77 (85)	
Revascularization in situ	107 (90,7)	23 (85)	84 (92,3)	0,27
Cryopreserved allograft	25 (21)	25 (27)	0	<0,01
Autologous vascular conduit	18 (15)	1 (3,7)	17 (19)	0,07
Prothetic bypass	64 (54)	22 (81)	42 (46)	<0,01
Extra-anatomic bypass	1 (0,85)	0	1 (1,1)	1
Blood loss (L)	1,6 [1-2,5]	1 [0,6-2,1]	1,6 [1-2,9]	0,022
Red cells units transfused	3 [2-6]	2 [1-6]	3 [2-6]	0,23

Results expressed as median [25% to 75% interquartile range] or number (percentage).

Figure 1: Microorganisms identified in aortic graft infection specimens

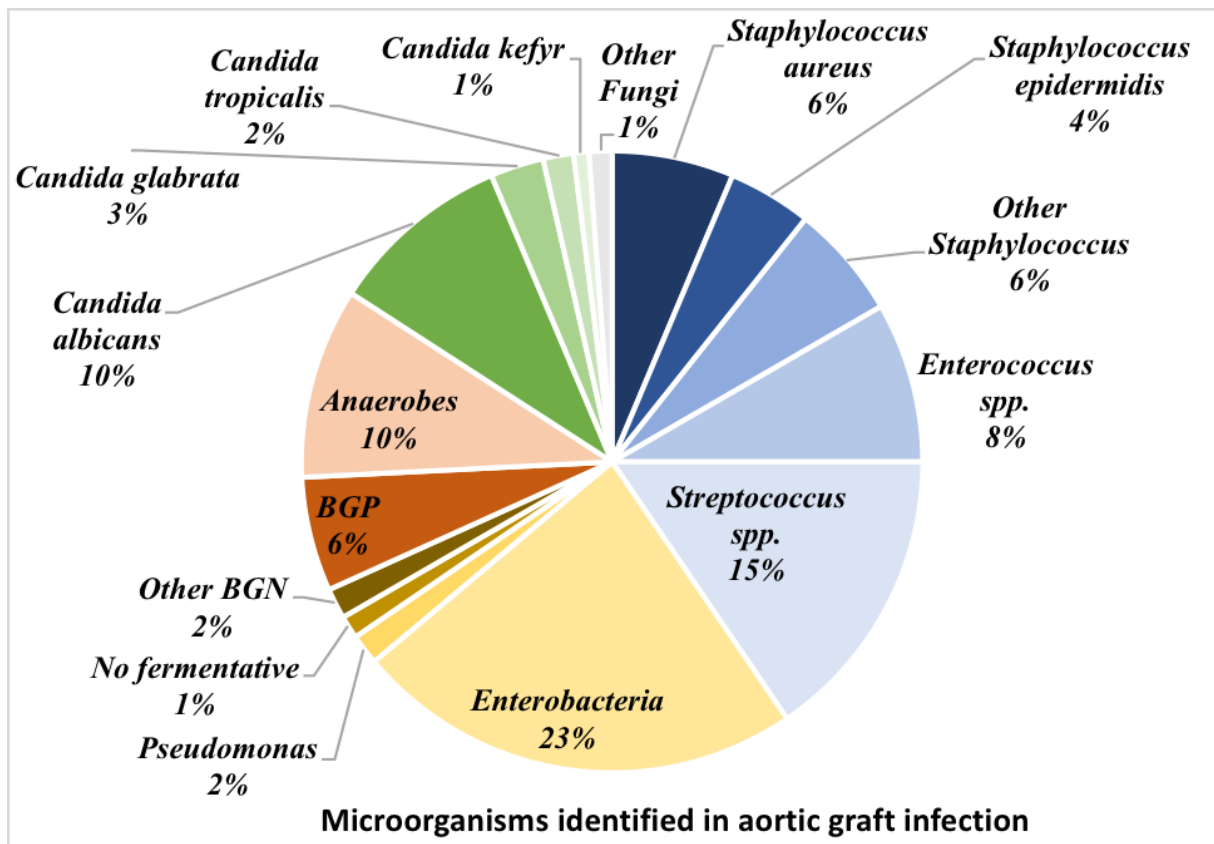


Table 3 : Microbiological data

	Total	Group 1	Group 2	p
Number of Microorganisms isolated :	252			
Gram-negative bacilli	75	18	57	0.23
<i>Enterobacteria</i>	59	13	46	
<i>Pseudomonas</i>	4	2	2	
<i>Non fermentative</i>	3	0	3	
<i>Other (Pasteurellaceae, Proteobacteria)</i>	4	0	4	
Gram-positive cocci	104	27	77	0.9
<i>Staphylococcus</i>	42	10	32	
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	7	9	
<i>Oxacillin Sensitive</i>	13	5	8	
<i>Oxacillin Resistant</i>	3	2	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	1	10	
<i>Oxacillin Sensitive</i>	6	0	6	
<i>Oxacillin Resistant</i>	5	1	4	
<i>Streptococcus</i>	39	10	29	
<i>Enterococcus</i>	21	7	14	
<i>Enterococcus faecalis</i>	16	5	11	
<i>Enterococcus faecium</i>	3	2	1	
Anaerobes	25	2	23	0.1
Gram-positive bacilli	15	4	11	0.22
Fungi	34	10	24	0.47
BGN piperacillin-tazobactam Resistant/Intermediate	15	6	9	0.072
ESBL	6	1	5	0.84
Use of carbapenem pre/per operative	47 (40)	5 (19)	42 (46)	0.019
Use of anti-MRSA pre/per operative	65 (55)	5 (19)	60 (66)	<0.001
MRSA Nasal carriage (Nb positive/ Nb sample)	4/65	1/11	3/54	0.93
EBLSE Rectal carriage (Nb positive/Nb sample)	8/64	0/11	8/53	0.14
Antibiotherapy duration (days)	45 [10-90]	54,5 [7,5-90]	45 [10-90]	0.46
Adequate antibiotherapy	96 (81)	19 (70)	77 (85)	0.17
Time to obtain bacterial data (hours)	147 [92-234]	167 [101-260]	90,5 [68-120.5]	<0.001
CGP Susceptibility (Susceptible strain/tested strain)				
Oxacillin	43/54 (80)	6/9 (67)	37/45 (82)	
Vancomycin	84/85 (99)	20/20 (100)	64/65 (98)	
Linezolid	76/77 (99)	15/15 (100)	61/62 (98)	
Rifampicin	54/55 (98)	9/9 (100)	45/46 (98)	
BGN Susceptibility (Susceptible strain/tested strain)				
Amoxicillin	16/63 (25)	4/14 (29)	12/49 (26)	
Amoxicillin-clavulanic acid	26/59 (44)	6/14 (43)	20/45 (44)	
Piperacillin-tazobactam	47/62 (76)	10/14 (71)	37/48 (77)	
Cefotaxim	19/28 (68)	10/14 (71)	9/14 (64)	
Cefepim	54/62 (87)	12/14 (86)	42/48 (88)	
Amikacin	56/62 (90)	14/14 (100)	42/48 (88)	
Imipenem	61/63 (97)	14/14 (100)	47/49 (96)	
Meropenem	39/39 (100)	2/2 (100)	37/37 (100)	

Results expressed as median [25% to 75% interquartile range] or number (percentage).

Table 4: Major complications in ICU and additional surgical procedures

	Total (n=118)	Group 1 (n=27)	Group 2 (n=91)	p
Complications				
Acute limb ischemia	12 (5,9)	0	7 (7.7)	0.33
Aorto-enteric fistula	5 (4.2)	2 (7.4)	3 (3.3)	0.32
Early bypass thrombosis	10 (8.5)	3 (11.1)	7 (7.7)	0.69
Hemorrhagic shock	6 (5)	1 (3.7)	5 (5.5)	1
Mesenteric ischemia	10 (8.5)	2 (7.4)	8 (8.8)	0.68
Septic shock	27 (22.9)	8 (29.6)	19 (20.9)	0.49
Additional surgical procedure				
Thrombectomy	15 (13)	4 (15)	11 (12)	0.74
Amputation	10 (8.5)	2 (7.4)	8 (8.8)	1
New bypass	5 (4.2)	0	5 (5.5)	0.59
Laparotomy	8 (6.8)	2 (7.4)	6 (6.6)	1

Results expressed as median [25% to 75% interquartile range] or number (percentage)

Table 5: Factors associated with ICU mortality, univariate analysis

	Survivors (n=90)	Non survivors (n=28)	p
Age	64,4 ± 9,2	67,5 ± 9,5	0,19
Age > 65 years	44 (49)	18 (64)	0,23
Male Gender	83 (92,2)	26 (92,9)	1
Overweight/obesity	36 (40)	10 (36)	0,85
Diabetes	13 (14)	3 (11)	0,76
HTA	59 (66)	23 (82)	0,15
Active smoking	29 (32)	3 (11)	0,046
SAPS2	35,3 ± 12,9	52,7 ± 16,8	<0,001
White blood count > 10/mm ³	45 (51)	16 (57)	0,57
C-reactive protein > 50 mg/L	36 (63)	13 (72)	0,67
Preoperative creatinin > 12 mg/L	17 (20)	9 (35)	0,2
Mechanical ventilation > 1 day	63 (70)	24 (86)	0,16
Catecholamine > 1 day	60 (37)	25 (89)	0,037
Renal replacement therapy	11 (12)	9 (32)	0,021
Adequate antibiotherapy	72 (80)	24 (86)	0,69
Carbapeneme pre/peroperative	38 (42)	9 (32)	0,47
Aminoglycoside pre/peroperative	23 (26)	6 (21)	0,85
Anti MRSA pre/peroperative	52 (58)	13 (46)	0,4
Polymicrobial aortic graft infection	51 (57)	18 (64)	0,62
Aorto-enteric Fistulae	49 (54)	21 (75)	0,087
Type of bacteria			
Gram positive cocci	49 (54)	18 (64)	0,48
Gram negative bacilli	35 (39)	16 (57)	0,14
Fungi	25 (28)	10 (36)	0,57
Group 2	67 (74)	24 (86)	0,33
Piperacillin/Tazobactam resistant BGN	9 (10)	4 (14)	0,5
Emergency surgery	12 (13)	10 (36)	0,017
Late-onset infection	81 (90)	26 (92,9)	1
Bacteriemia	16 (18)	8 (29)	0,33

Results expressed as median [25% to 75% interquartile range] or number (percentage).

References:

1. Seeger JM. Management of patients with prosthetic vascular graft infection. *Am Surg* 2000;66:166–77.
2. Chiesa R, Astore D, Frigerio S, Garriboli L, Piccolo G, Castellano R, *et al.* Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg* 2002;102:238–47.
3. Hayes PD, Nasim A, London NJ, Sayers RD, Barrie WW, Bell PR, *et al.* In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience (1992 to 1998). *J Vasc Surg* 1999;30:92–8.
4. Oderich GS, Bower TC, Cherry KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, *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;43:1166–74.
5. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:996–9.
6. O’Hara PJ, Hertzner NR, Beven EG, Krajewski LP. Surgical management of infected abdominal aortic grafts: review of a 25-year experience. *J Vasc Surg* 1986;3:725–31.
7. Valentine RJ. Diagnosis and management of aortic graft infection. *Semin Vasc Surg* 2001;14:292–301.
8. Sharp WJ, Hoballah JJ, Mohan CR, Kresowik TF, Martinasevic M, Chalmers RT, *et al.* The management of the infected aortic prosthesis: a current decade of experience. *J Vasc Surg* 1994;19:844–50.
9. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron M-H, Koskas F, Bahnini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004;39:1009–17.
10. 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;20:129–37.
11. Batt M, Magne J-L, Alric P, Muzj A, Ruotolo C, Ljungstrom K-G, *et al.* In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *J Vasc Surg* 2003;38:983–9.

12. Taylor MD, Napolitano LM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in vascular surgery: increasing prevalence. *Surg Infect* 2004;5:180–7.
13. Garot M, Delannoy P-Y, Meybeck A, Sarraz-Bournet B, d’Elia P, d’Escrivan T, *et al.* Intra-abdominal aortic graft infection: prognostic factors associated with in-hospital mortality. *BMC Infect Dis* 2014;14.
14. Saleem BR, Meerwaldt R, Tielliu IFJ, Verhoeven ELG, van den Dungen JJAM, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg* 2010;200:47–52.
15. Legout L, D’Elia PV, Sarraz-Bournet B, Haulon S, Meybeck A, Senneville E, *et al.* Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections. *Médecine Mal Infect* 2012;42:102–9.
16. Ali AT, Modrall JG, Hocking J, Valentine RJ, Spencer H, Eidt JF, *et al.* Long-term results of the treatment of aortic graft infection by in situ replacement with femoral popliteal vein grafts. *J Vasc Surg* 2009;50:30–9.
17. Bandyk DF, Novotney ML, Johnson BL, Back MR, Roth SR. Use of rifampin-soaked gelatin-sealed polyester grafts for in situ treatment of primary aortic and vascular prosthetic infections. *J Surg Res* 2001;95:44–9.
18. Hayes PD, Nasim A, London NJ, Sayers RD, Barrie WW, Bell PR, *et al.* In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: the Leicester experience (1992 to 1998). *J Vasc Surg* 1999
19. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, *et al.* Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PloS One* 2016;11:e0153696.
20. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, *et al.* Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015.
21. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, *et al.* Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:984–94.

22. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, *et al.* Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:254–65.
23. Lesèche G, Castier Y, Petit MD, Bertrand P, Kitzis M, Mussot S, *et al.* Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001;34:616–22.
24. Arbatli H, DeGeest R, Demirsoy E, Wellens F, Degrieck I, VanPraet F, *et al.* Management of infected grafts and mycotic aneurysms of the aorta using cryopreserved homografts. *Cardiovasc Surg Lond Engl* 2003;11:257–63.
25. Naylor AR, Hayes PD, Darke S. A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2001;21:289–94.
26. Legout L, D’Elia P, Devos P, Ettahar N, Sarraz-Bournet B, Haulon S, *et al.* Risk factors for methicillin-resistant staphylococcal vascular graft infection in an 11-year cohort study. *J Infect* 2012;64:441–4.
27. Lesens O, Brannigan E, Bergin C, Christmann D, Hansmann Y. Impact of the use of aminoglycosides in combination antibiotic therapy on septic shock and mortality due to *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Intern Med* 2006;17:276–80.
28. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;328:668.
29. Baril DT, Silverberg D, Ellozy SH, Carroccio A, Jacobs TS, Sachdev U, *et al.* Endovascular stent-graft repair of failed endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2008;22:30–6.
30. Oderich GS, Bower TC, Cherry KJ, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, *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;43:1166–74.
31. Batt M, Jean-Baptiste E, O’Connor S, Saint-Lebes B, Feugier P, Patra P, *et al.* Early and Late Results of Contemporary Management of 37 Secondary Aortoenteric Fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:748–57.
32. Puges M, Pereyre S, Bérard X, Accoceberry I, Le Roy C, Stecken L, *et al.* Comparison of Genus Specific PCR and Culture with or without Sonication for Microbiological Diagnosis of Vascular Graft Infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018.

III. Discussion

Malgré le fait que les infections de prothèses aortiques ne puissent être entièrement assimilées aux endocardites infectieuses sur valves prothétiques, ces deux types d'infections partagent des points communs. Il s'agit d'infections sur matériel endovasculaire à forte morbi-mortalité touchant principalement des patients âgés souffrant de nombreuses comorbidités. Microbiologiquement, ces infections se caractérisent par l'association de bactériémies à fort inoculum et par la production d'un biofilm au sein duquel les micro-organismes sont en phase de croissance stationnaire avec un métabolisme ralenti. La présence d'un biofilm et d'un inoculum microbien parfois élevé expose à l'émergence de résistances. Il est recommandé de limiter le recours à une antibiothérapie probabiliste aux seules situations d'infection de prothèse suspectée ou avérée pour lesquelles il ne semble pas raisonnable d'attendre l'identification bactérienne : sepsis sévère/choc septique, signes cliniques ou radiologiques évoquant une complication mécanique comme une rupture anévrysmale ou une désunion anastomotique. Cependant, dans notre étude, le délai médian d'obtention de l'antibiogramme de 147 heures rend difficilement possible de différer de 6 jours la mise en place d'une antibiothérapie. Les recommandations d'experts publiées en 2015, préconisent une combinaison de molécules bactéricides par voie parentérale, à fortes doses afin d'obtenir des concentrations suffisantes au niveau de l'interface matériel infecté/tissus péri-prothétiques, avec une bonne diffusion dans le biofilm. En cas d'infection de prothèse vasculaire avec sepsis et sans signe de sévérité ni colonisation connue, ni antécédent d'infection à BMR, le schéma conseillé est le suivant : pipéracilline-tazobactam + vancomycine ou daptomycine ± gentamicine. S'il existe des signes de gravité et/ou une colonisation connue et/ou un antécédent d'infection à BGN-BLSE, la pipéracilline-tazobactam est remplacée par une carbapénème [16].

Dans notre étude, l'antibiothérapie probabiliste était inadaptée (absence d'anti CGP méticilline-résistant ou d'antifongique) pour 33 patients (28%). Le schéma anti-infectieux préconisé dans le groupe B comprenait une carbapénème associée à un anti-SARM (glycopeptide ou linézolide ou daptomycine), associée à une echinocandine en cas de fistule aorto-digestive. Ce schéma permettait de cibler plus de 98% des bactéries incriminées dans les IPV aortiques. Nos résultats sont concordants avec ceux de Szczot et al. qui retrouvaient une couverture microbiologique de 89% lors de l'utilisation d'une antibiothérapie de première ligne par bêta-lactamine à large spectre et glycopeptide ou linézolide [34].

Dans notre essai, le profil microbiologique des IPV aortiques est dominé par les cocci gram positif, 104 soit 39% des germes isolés, avec au minimum un cocci gram positif isolé chez 57% des patients. Parmi eux, seuls 8 étaient méticilline-résistants soit 7,5%. Tous les CGP avaient une sensibilité conservée à la vancomycine et au linézolide. En ce qui concerne le traitement anti-SARM, celui-ci fait toujours débat.

Contrairement au continent américain, la prévalence globale des *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline en France continue de diminuer pour atteindre 15,2% en 2016 (versus 48,7% en 2004) et l'on peut observer 0,5% de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine [35]. Contrairement à notre étude, la prévalence des staphylocoques méticilline-résistants est plus importante dans le contexte des infections de prothèses vasculaires : Legout et al. en 2012 retrouvaient, parmi 65 IPV à *Staphylococcus aureus*, 26% de souches résistantes à la méticilline [20]. En ce qui concerne les staphylocoques à coagulase négative, la situation est différente avec une résistance aux glycopeptides et au linézolide qui augmente régulièrement [36]. Ainsi l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir systématiquement tous les types de staphylocoques, y compris les souches dont la concentration minimale inhibitrice CMI est supérieure à 1 mg/l avec un profil de toxicité rénale compatible avec les patients souffrant d'IPV.

La vancomycine, bactéricide, reste un des antibiotiques de référence mais diffuse mal dans le biofilm et pose le problème d'une moindre efficacité que l'oxacilline en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SAMS) [37]. La CMI est également nécessaire devant l'émergence de staphylocoques avec une sensibilité diminuée à la vancomycine (sensibilité conservée pour une CMI < 1-1,5mg/L) [38,39]. Chez les patients insuffisants rénaux, la vancomycine n'est pas néphrotoxique avant plusieurs jours d'utilisation sous réserve d'un monitoring biologique de la vancocinémie [40]. Le linézolide n'a qu'une activité bactériostatique vis-à-vis des SAMS et SAMR, et il ne peut être utilisé pour des traitements supérieurs à 4 semaines compte tenu du risque de toxicité médullaire dès J15. Aucun bénéfice n'a été montré quant à son utilisation chez le patient bactériémiques et/ou avec infection sévère. Son avantage réside dans sa biodisponibilité totale par voie orale et sa « non toxicité » rénale. Néanmoins au vu de ces éléments on peut se demander si le linézolide est adapté dans le traitement probabiliste des infections de prothèse aortique. Bien que non utilisée dans notre étude, la daptomycine présente un profil adapté à l'ensemble des prérequis des infections de prothèse vasculaire. Il s'agit d'un antibiotique concentration-dépendant dont la CMI, le pic et la vallée sont dosables, avec la preuve d'une non infériorité dans les infections à SARM vis-à-vis de la vancomycine [41,42]. Elle possède une très bonne diffusion tissulaire et

reste active dans le biofilm dont elle inhibe la production. Elle a une activité bactéricide rapide contre les CGP y compris méti-R. Elle nécessite une adaptation de la posologie à la fonction rénale en cas de clairance inférieure à 30 ml/min. Ainsi, elle pourrait représenter une bonne alternative à l'utilisation de la vancomycine et surtout du linézolide. La tigécycline ne semble pas adaptée du fait de son activité bactériostatique sur les CGP et son activité inférieure à la vancomycine dans les infections à SARM. Enfin la rifampicine ne devrait pas être instaurée au stade du traitement probabiliste afin de ne pas compromettre son pouvoir bactéricide et devrait être réservée aux IPV documentées à staphylocoques [43].

Les bacilles gram négatifs (BGN) représentent la seconde famille la plus fréquemment isolée avec 75 bactéries isolées et 51 patients (43%) avec au moins un BGN isolé. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste anti-BGN n'est pas aisé du fait de la diversité des espèces concernées, des mécanismes de résistance et de l'écologie du centre. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'entérobactéries, 59 dans notre étude avec une majorité d'*Escherichia coli*. En raison de la prévalence croissante de la résistance de cette espèce (>33%) [44], la prescription probabiliste d'amoxicilline-acide clavulanique n'est pas adaptée. Dans notre étude, seul 44% des BGN testés étaient sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique. L'association pipéracilline-tazobactam à l'avantage sur les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) de couvrir les anaérobies stricts y compris *Bacteroides fragilis*. Cependant parmi les souches d'entérobactéries, la résistance aux C3G a cessé d'augmenter mais reste élevée (28,4% en 2016 contre 17,8% en 2004) avec 16,8% de BLSE (9,9% en 2005) [45]. Cette progression d'entérobactéries productrices de BLSE est retrouvée au niveau national dans d'autres réseaux de surveillances de l'antibio-résistance et tous les secteurs d'activités sont concernés. Enfin 1,8% de souches d'entérobactéries sont observées intermédiaire/résistante aux carbapénèmes. Dans notre étude la prévalence d'entérobactéries BLSE est de 5% (6 patients infectés). Ainsi toutes ces données tendent vers l'utilisation de carbapénèmes mais l'augmentation des bactéries productrices de carbapénémases nécessite de restreindre l'usage de ces molécules [33]. L'émergence des carbapénémases fait entrevoir l'impasse thérapeutique et c'est cette entrevue pessimiste qui a motivé notre interrogation sur la prescription de carbapénème dans cette indication. Ainsi l'épargne de cette classe d'antibiotique est un sujet d'actualité. Diverses études ont été menées pour étudier l'efficacité de molécules connues vis-à-vis des entérobactéries BLSE, comme les céphalosporines de troisième et de quatrième génération anti-pseudomonas et des associations pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactames (pipéracilline-tazobactam). Certaines bêta-lactamines semblent stables à l'hydrolyse des BLSE et pourraient conserver une

efficacité dans ce type d'infection. Brun-Buisson et *al* rapportent déjà en 1987 la possibilité de succès thérapeutique avec la cefotaxime ou la ceftriaxone en cas d'infection urinaire à *Klebsiella pneumoniae* productrice d'enzyme de type SHV-2 [46]. Cependant le profil enzymatique CTX-M étant devenu prépondérant, la prescription de ces antibiotiques semble difficile, mettant en lumière d'autres céphalosporines comme la ceftazidime ou le céfépime. En 2007, 42 à 66% des souches d'*Escherichia coli* BLSE et 50 à 89% de *Klebsiella sp.* BLSE étaient rendues sensibles au céfépime [47]. Dans notre étude 87% des entérobactéries testées étaient rapportées sensibles au céfépime et 83% au ceftazidime. Néanmoins, il s'avère judicieux de prendre en compte la CMI de l'entérobactérie BLSE pour trancher. En effet plusieurs essais ont fait état de 23 à 80% d'échec thérapeutique quand le céfépime était utilisé sur des entérobactéries BLSE avec une CMI > 1mg/L [48,49]. Lee et *al* dans une étude rétrospective récente rapporte une surmortalité significative lors d'une bactériémie à BLSE traitée par céfépime comparé aux carbapénèmes [50]. Ainsi la prescription de céfépime semble possible lorsque la CMI de la souche E-BLSE isolée est inférieure à 1 mg/l, rendant ainsi possible son utilisation en traitement documentée d'une BLSE puisque sa prescription ne peut s'envisager qu'au regard de la CMI rendue par le laboratoire.

En ce qui concerne l'association pénicillines-inhibiteur de béta-lactamases dans le contexte d'E-BLSE, celle-ci reste controversée. L'étude de Vardakas et *al* n'a pas mis en évidence de différence de mortalité chez des patients atteints de bactériémies à E-BLSE traités par une carbapénème ou une pénicilline associée à un inhibiteur de béta-lactamase [51]. Il s'agit d'une méta-analyse regroupant plus de 30 essais comparant pipéracilline-tazobactam et carbapénèmes. Tat Ming et *al* [52] en 2016 n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la mortalité à J30 dans le traitement probabiliste des bactériémies à E-BLSE par pipéracilline-tazobactam versus carbapénème. A l'inverse, dans le même contexte, Tamma et *al* [53] font état d'une augmentation de la mortalité dans le groupe pipéracilline-tazobactam versus carbapénème. De même, Harris et *al* en septembre 2018, dans un essai contrôlé de non infériorité incluant 391 patients traités pour une bactériémie à *Escherichia coli* ou *Klebsiella pneumoniae* résistants à la ceftriaxone, une mortalité à J30 de 3,7% dans le groupe méropénème versus 12,3% dans le groupe pipéracilline/tazobactam. [54]. Il existe une importante hétérogénéité dans les études responsable d'une diminution de la pertinence de ces résultats. La littérature rapporte l'existence de nombreux résultats encourageants. Cependant, on ne peut se référer qu'à des études rétrospectives ou méta-analyses qui s'inscrivent souvent dans un contexte d'infection urinaire avec bactériémie à *Escherichia coli* (CTX-M+). En dehors de ce cas fréquent et souvent de bons pronostics, peut d'études ont été rapportées, notamment en cas

d'infection sévères. Dans notre étude, 15 entérobactéries étaient rendues intermédiaires/résistantes à la piperacilline-tazobactam (24%) chez 12 patients (10%). 11 de ces 12 présentaient un état de choc septique en préopératoire. 1 seul était connu porteur d'une BLSE rectale. Notre étude ne permet en aucun cas de conclure à une supériorité des carbapénèmes versus piperacilline-tazobactam dans le traitement probabiliste des infections de prothèses aortiques. Ainsi il semble risqué, sous couvert d'une volonté d'épargne des carbapénèmes, d'économiser cette classe de traitement en probabiliste et ainsi prendre le risque de ne pas couvrir les entérobactéries BLSE chez 1 patient sur 10. Les carbapénèmes restent donc pour le moment le traitement de référence des infections dues à E-BLSE. Mais sous couvert de la connaissance de la CMI de l'entérobactérie isolée, des alternatives aux carbapénèmes existent. Uniquement après documentation bactériologique et mesure de la CMI, le réanimateur peut inclure dorénavant les C3G-C4G et/ou association pénicillines-inhibiteurs de bêta-lactamase dans son escarcelle thérapeutique. De nouvelles molécules comme les associations ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, ceftaroline-avibactam et aztreonam-avibactam semblent prometteuses.

Concernant l'utilisation des aminosides afin de majorer la bactéricidie et réduire l'inoculum bactérien, elle expose à une néphrotoxicité. Lesens et *al* rapportent un bénéfice dans la prévention du choc septique en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*. [55]. Dans notre essai, l'utilisation d'aminoside n'était pas associée à une réduction de la mortalité. Sa prescription reste néanmoins justifiée en cas d'infection associée à un état de choc septique.

Il n'existe que très peu de données dans la littérature permettant de connaître la durée optimale du traitement antibiotique. En effet, les études traitent essentiellement d'aspects chirurgicaux, ne sont pas comparatives, utilisent des traitements et des durées variables, allant de 2 semaines à 6 mois voire plus. Par analogie avec les endocardites, il a été proposé une durée totale de traitement de six semaines après le geste chirurgicale curatif [16]. Il apparaît souhaitable que l'antibiothérapie soit administrée par voie intra-veineuse pendant au moins 15 jours. Après cela, un relai par voie orale peut être envisagé. En cas d'IPV due à *Candida spp*, la durée optimale de traitement est inconnue. Il est souvent proposé de le prolonger au-delà des six semaines postopératoires [56]. Concernant la durée de l'association des antibiotiques : pour les infections à staphylocoques, l'association paraît indispensable pendant les six semaines de la durée du traitement. Pour les infections à *Pseudomonas spp*, la durée préconisée de l'association est de trois semaines. Les germes anaérobies ne semblent pas requérir d'associations pour eux-mêmes, mais comme ils ne sont jamais isolés seuls, ce sont les pathogènes associés qui dictent la durée de l'association. Enfin, pour les autres germes causals

(entérobactéries, streptocoques, entérocoques), la durée optimale de l'association est inconnue. Il est simplement conseillé de ne pas poursuivre le traitement par aminoside au-delà de sept jours.

L'objectif de la chirurgie est d'éliminer au mieux la source de l'infection. Un traitement conservateur peut être retenu lorsque le patient est considéré comme trop fragile avec une prothèse difficile d'accès ou en cas de germes peu virulents. Dans ce cas, un parage de l'abcès périprothétique s'envisage néanmoins. Dans ce cas une antibiothérapie suppressive à vie est souvent discutée. Lorsqu'on décide de retirer tout ou une partie de la prothèse infectée, une reconstruction vasculaire in situ sera privilégiée. C'est le cas dans notre étude pour 91% des patients. En effet ce type de reconstruction semble offrir de meilleurs résultats que les reconstructions extra-anatomiques [57]. En effet, en cas de reconstruction extra-anatomique aortique via un pontage axillo-femoral, le risque d'infection est important et il existe un risque de lâchage du moignon aortique. Les prothèses sont en tout cas moins performantes contre l'infection que les autogreffes ou homogreffes artérielles ou veineuses. Cependant ces dernières posent le problème du risque de dégénérescence anévrysmale et d'occlusion. Plusieurs travaux de recherche sont en cours pour proposer des prothèses à libération d'agents anti-infectieux (ions argent) ou antibiotiques comme de la rifampicine et semble avoir un apport intéressant [58]. Leur utilisation en prévention primaire soulève le problème de résistance et leur efficacité en prévention secondaire n'est pas prouvée.

Bien sur cette étude présente plusieurs limites que nous devons considérer afin d'évaluer sa pertinence clinique. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée dans une population spécifique de patients. Du fait du design de l'étude avant/après non contrôlée, la période d'étude est relativement longue. Une évolution des pratiques notamment dans la prise en charge chirurgicale et réanimatoire peut avoir influencé nos résultats et ne peut pas être formellement exclue. Par ailleurs, le recrutement des patients a beaucoup augmenté après la mise en place du groupe de travail. Des patients plus fragiles et/ou plus graves ont été opérés. Il faut également souligner dans le groupe B la faible adhérence au protocole d'antibiothérapie avec seulement 46% de patients ayant reçu des carbapénèmes en préopératoire et seulement 66% ayant reçu un anti-SARM. Il s'agit néanmoins, à notre connaissance, d'une des premières études de large effectif à étudier l'écologie bactérienne et le traitement antibiotique des patients atteints d'infections de prothèse aortique.

IV. Conclusion

Les infections de prothèses aortiques restent lourdes de conséquences en ce qui concerne les difficultés de la prise en charge chirurgicale et le pronostic vital et fonctionnel. Comme suggéré par FitzGerald, les patients porteurs d'infections de prothèses vasculaires doivent être traités dans des centres de référence avec des équipes multidisciplinaires, comprenant des chirurgiens vasculaires, des anesthésistes réanimateurs, des radiologues, des microbiologistes et des spécialistes de maladies infectieuses afin de limiter les complications post-opératoires et le taux de mortalité péri-opératoire. L'antibiothérapie préventive et curative, fondée sur des données bactériologiques difficiles à obtenir fait davantage appel à des recommandations d'experts qu'à un véritable consensus tant l'absence de données est importante. L'utilisation en première ligne d'un carbapénème associé à un anti-SARM (vancomycine ou daptomycine) permet de cibler plus de 99% des bactéries incriminées dans les IPV aortiques. Bien qu'il existe un septicisme permanent quant à l'utilisation des carbapénèmes en probabiliste dans la prise en charge des IPV aortiques, devant les durées d'obtention de l'antibiogramme, de la CMI et le profil de résistances des entérobactéries, le maintien de ce protocole d'antibiothérapie nous semble justifié.

V. Bibliographie

1. Voorhees AB, Jaretzki A, Blakemore AH. The use of tubes constructed from vinyon “N” cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* 1952;135:332–6.
2. Commission Nationale d’évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis de la CNEDimTS 3/09/213 Rapport d’implants de pontage_vf HAS 2013
3. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–95.
4. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015–31.
5. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, Epstein AE, Ferrieri P, Gerber MA, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003;108:2015–31.
6. Chiesa R, Astore D, Frigerio S, Garriboli L, Piccolo G, Castellano R, et al. Vascular prosthetic graft infection: epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg* 2002;102:238–47.
7. Legout L, Sarraz-Bournet B, D’Elia PV, Devos P, Pasquet A, Caillaux M, et al. Characteristics and prognosis in patients with prosthetic vascular graft infection: a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2012;18:352–8.
8. 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;20:129–37.

9. FitzGerald SF, Kelly C, Humphreys H. Diagnosis and treatment of prosthetic aortic graft infections: confusion and inconsistency in the absence of evidence or consensus. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:996–9.
10. Anderson HL, Shapiro MB, Delius RE, Steimle CN, Chapman RA, Bartlett RH. Extracorporeal life support for respiratory failure after multiple trauma. *J Trauma* 1994;37:266–72
11. Murphy EH, Szeto WY, Herdrich BJ, Jackson BM, Wang GJ, Bavaria JE, et al. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;58:1179–85.
12. O’Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006;44:38–45.
13. Oderich GS, Bower TC, Hofer J, Kalra M, Duncan AA, Wilson JW, et al. In situ rifampin-soaked grafts with omental coverage and antibiotic suppression are durable with low reinfection rates in patients with aortic graft enteric erosion or fistula. *J Vasc Surg* 2011;53:99–106, 107.e1-7; discussion 106-107.
14. Jean-Baptiste E, Blanchemain N, Neut C, Chai F, Maton M, Martel B, et al. Evaluation of the anti-infectious properties of polyester vascular prostheses functionalised with cyclodextrin. *J Infect* 2014;68:116–24.
15. Antonios VS, Noel AA, Steckelberg JM, Wilson WR, Mandrekar JN, Harmsen WS, et al. Prosthetic vascular graft infection: A risk factor analysis using a case–control study. *J Infect* 2006;53:49–55.
16. Revest M, Camou F, Senneville E, Caillon J, Laurent F, Calvet B, et al. Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:254–65.

17. Nasim A, Thompson MM, Naylor AR, Bell PR, London NJ. The impact of MRSA on vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2001;22:211–4.
18. Naylor AR, Hayes PD, Darke S. A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* 2001;21:289–94. doi:10.1053/ejvs.2001.1311.
19. Cowie SE, Ma I, Lee SK, Smith RM, Hsiang YN. Nosocomial MRSA infection in vascular surgery patients: impact on patient outcome. *Vasc Endovascular Surg* 2005;39:327–34.
20. Legout L, D’Elia P, Devos P, Ettahar N, Sarraz-Bournet B, Haulon S, et al. Risk factors for methicillin-resistant staphylococcal vascular graft infection in an 11-year cohort study. *J Infect* 2012;64:441–4.
21. Matsuura JH, Rosenthal D, Wellons ED, Castronovo CS, Fronk D. Hemodialysis graft infections treated with cryopreserved femoral vein. *Cardiovasc Surg Lond Engl* 2002;10:561–5.
22. DiMuzio PJ, Reilly LM, Stoney RJ. Redo aortic grafting after treatment of aortic graft infection. *J Vasc Surg* 1996;24:328–35; discussion 336-337.
23. Darling RC, Resnikoff M, Kreienberg PB, Chang BB, Paty PS, Leather RP, et al. Alternative approach for management of infected aortic grafts. *J Vasc Surg* 1997;25:106–12.
24. Legout L, D’Elia PV, Sarraz-Bournet B, Haulon S, Meybeck A, Senneville E, et al. Diagnosis and management of prosthetic vascular graft infections. *Médecine Mal Infect* 2012;42:102–9.
25. Yeager RA, McConnell DB, Sasaki TM, Vetto RM. Aortic and peripheral prosthetic graft infection: differential management and causes of mortality. *Am J Surg* 1985;150:36–43.

26. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Saint-Lebes B, Feugier P, Patra P, et al. Early and Late Results of Contemporary Management of 37 Secondary Aortoenteric Fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:748–57.
27. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron M-H, Koskas F, Bahnini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004;39:1009–17.
28. Lesèche G, Castier Y, Petit MD, Bertrand P, Kitzis M, Mussot S, et al. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001;34:616–22.
29. Saleem BR, Meerwaldt R, Tielliu IFJ, Verhoeven ELG, van den Dungen JJAM, Zeebregts CJ. Conservative treatment of vascular prosthetic graft infection is associated with high mortality. *Am J Surg* 2010;200:47–52.
30. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1311–20.
31. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:320–6.
32. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Janvier 2017 ANSM
33. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791–8.

34. Szczot M, Meybeck A, Legout L, Pasquet A, Van Grunderbeeck N, Langlois J, et al. Vascular graft infections in the intensive care unit: Clinical spectrum and prognostic factors. *J Infect* 2011;62:204–11.
35. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte / 2018 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte> (accessed July 28, 2018).
36. Cremniter J, Slassi A, Quincampoix J-C, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Porcher R, et al. Decreased susceptibility to teicoplanin and vancomycin in coagulase-negative Staphylococci isolated from orthopedic-device-associated infections. *J Clin Microbiol* 2010;48:1428–31.
37. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1999;29:1171–7.
38. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;46:193–200.
39. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3315–20.
40. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138–44.

41. Holland TL, Arnold C, Fowler VG. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014;312:1330–41.
42. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653–65.
43. Legout L, Delia P, Sarraz-Bournet B, Rouyer C, Massongo M, Valette M, et al. Factors predictive of treatment failure in staphylococcal prosthetic vascular graft infections: a prospective observational cohort study: impact of rifampin. *BMC Infect Dis* 2014;14.
44. Statistiques de résistance dans des infections documentées et dans des contexte épidémiologiques, rapport ONERBA 2011
45. REA / Surveillance en incidence / Surveillance des infections associées aux soins (IAS) / Infections associées aux soins / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Surveillance-en-incidence/REA> (accessed July 28, 2018)
46. Brun-Buisson C, Legrand P, Philippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet Lond Engl* 1987;2:302–6.
47. Sader HS, Hsiung A, Fritsche TR, Jones RN. Comparative activities of cefepime and piperacillin/tazobactam tested against a global collection of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with an ESBL phenotype. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:341–4.

48. Labombardi VJ, Rojzman A, Tran K. Use of cefepime for the treatment of infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:313–5.
49. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3442–7.
50. Lee N-Y, Lee C-C, Huang W-H, Tsui K-C, Hsueh P-R, Ko W-C. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2013;56:488–95.
51. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2793–803.
52. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PloS One* 2016;11:e0153696.
53. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015.
54. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli*

or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:984–94

55. Lesens O, Brannigan E, Bergin C, Christmann D, Hansmann Y. Impact of the use of aminoglycosides in combination antibiotic therapy on septic shock and mortality due to *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Intern Med* 2006;17:276–80.
56. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62:e1-50.
57. Young RM, Cherry KJ, Davis PM, Gloviczki P, Bower TC, Panneton JM, et al. The results of in situ prosthetic replacement for infected aortic grafts. *Am J Surg* 1999;178:136–40.
58. Töpel I, Audebert F, Betz T, Steinbauer MG. Microbial spectrum and primary resistance to rifampicin in infectious complications in vascular surgery: limits to the use of rifampicin-bonded prosthetic grafts. *Angiology* 2010;61:423–6.

VI. Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Paris, le 10 septembre 2018

Monsieur Maxime POTEAU

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2018 - 115

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : **Réévaluation du protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge des infections de prothèses vasculaires aortiques.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour la recherche en Anesthésie-Réanimation

Pr. JE. BAZIN



SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris

www.sfar.org contact : cerar@sfar.org

Paris, 09-10-2018

Monsieur Maxime POTEAU

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2018 - 115

Sir,

You requested us about a project entitled : **Réévaluation du protocole anti-infectieux probabiliste au cours de la prise en charge des infections de prothèses vasculaires aortiques.**

The French law on biomedical researches (Article L.1121-1-1 and Article R.1121-3 of the public health code) does not apply to this retrospective and observational study, however, this one does not present particular ethical problem.

We call nevertheless your attention on the fact that, in this context, because of the recording of various data and informations, it is up to you to inquire about the obligations connected to the statements with the CNIL (NATIONAL COMMISSION FOR INFORMATION TECHNOLOGY AND CIVIL LIBERTIES).

Best Regards.

Le Responsable du Comité d'éthique pour la recherche en Anesthésie-Réanimation

Pr. JE. BAZIN



SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris

www.sfar.org contact : cerar@sfar.org

ABSTRACT

Background: Aortic graft infections (AGI) are rare but often associated with severe complications with a high death rate (37%). If not previously started, an antimicrobial therapy must be started intra-operatively but there is not consensus about the ideal empirical treatment. The aim of this study was to analyze and report the bacterial epidemiology and prognosis of AGI in the intensive care unit (ICU) in order to reassess this empirical therapy.

Study Design: retrospective clinical study

Methods: Between March 2008 and March 2018, all consecutive patients treated for suspected aortic graft infection were included. There were two groups, group 1 referring to the first study period, before March 2011 in which patients were treated without an empirical per-operative anti-infectious protocol and group 2 with patients who have to be treated with carbapenem and anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as first line antibiotherapy. Echinocandin was added if aorto-enteric fistula (AEF) was suspected. Primary outcome was the appropriateness of antibiotherapy. Thirty-day and in-hospital mortality were defined as secondary outcome.

Results: During the study period, 118 patients were admitted to our university hospital for AGI. Gram positive cocci (GPC) were the most commonly implicated (n=104), with streptococci (n=39), enterococci (n=21) and staphylococci (n=18 with 8 methicillin resistant), followed by enterobacteria (n=59) including *Escherichia coli* (n=30) and *Enterobacter* spp. (n=11). Forty yeasts were isolated in 34 patients. Adequate antimicrobial therapy was performed in 96 patients (81%), 19 in group 1 (70%) and 77 in group 2 (85%). Regarding Gram negative bacilli (GNB), 24% were resistant or intermediary to piperacillin-tazobactam (PTZ). Using a combination of carbapenem with anti MRSA as initial empirical treatment, we would achieve 99% coverage with the first line treatment. Thirty-day mortality rate was 24% and in hospital mortality rate was 37%.

Conclusion: Aortic graft infection carries high morbidity and mortality rates. We recommend the use of carbapenem with anti-MRSA as first line antibiotherapy in AGI, with echinocandin in case of AEF.