



Infections sur cathéters veineux: quand peut-on traiter en gardant le matériel?

O Lesens



du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

Intérêts financiers : participation financière de Cubist pour l'étude Activity of ethanol and daptomycin lock on biofilm generated by an in vitro dynamic model using real subcutaneous injection ports

- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : aucune rémunération**
- **Intérêts indirects : PHRC inter-régional Ethalock**



Plan

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



1. Qui?

- a. Quels patients ? **Sélectionner les patients**
- b. Quels critères ?
- c. Quels types d'infections ?

2. Comment?

- a) **Faire le choix d'une technique** technique
- b) (Pertusion continue)



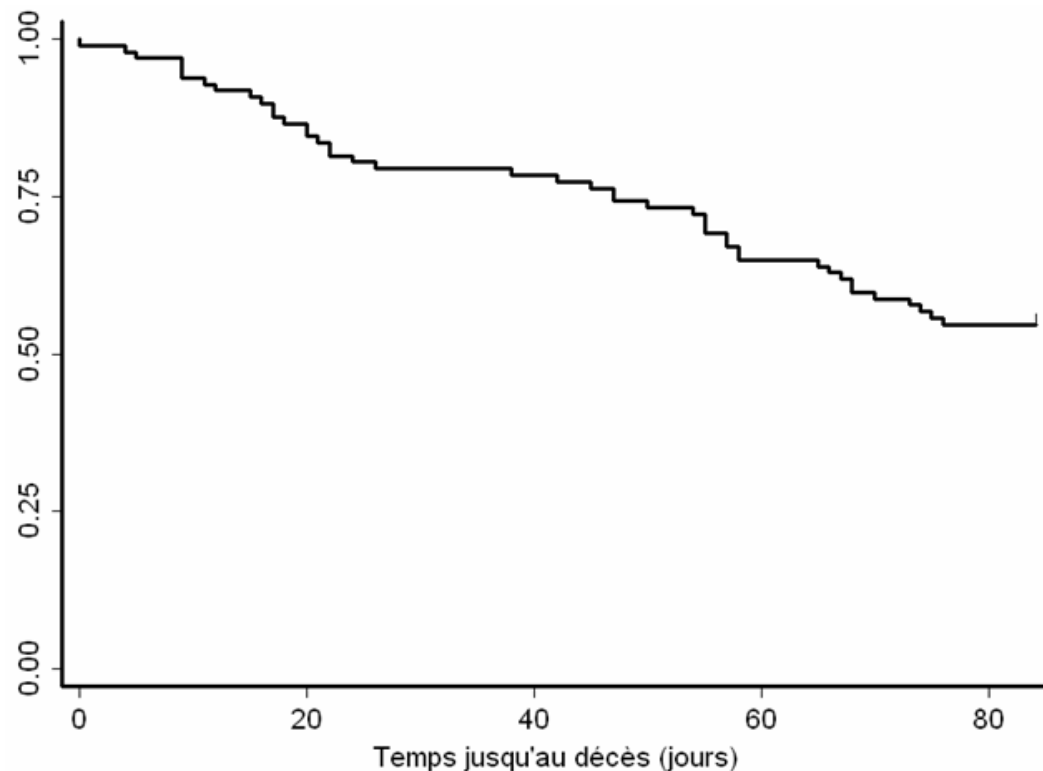
Quels patients? Contexte de l'infection

- ❑ Absence de matériel exposant à une métastase septique secondaire
 - ✓ Principalement: prothèses valvulaires, matériel récemment implanté (?)
 - ✓ Prendre en compte la durée des symptômes avant traitement
- ❑ L'accès veineux est précieux
 - ✓ Plus d'autres voies d'accès veineux
 - ✓ Préservation pour un cathéter de dialyse
- ❑ Refus du patient
 - ✓ «je ne veux plus qu'on me touche », infection perçue comme une nouvelle épreuve



Quels patients? Contexte de l'infection

- ❑ Soins palliatifs
- ❑ Svt pour les CIP:
 - ✓ cancer,
 - ✓ mortalité élevée dans les semaines qui suivent
 - ✓ Il s'agit d'une bonne indication



Survenue des décès au cours du temps chez 97 patients ayant eu une infection de CIP (CHU Clermont-Ferrand)



Type de cathéters

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



❑ Cathéter veineux périphérique: retrait systématique

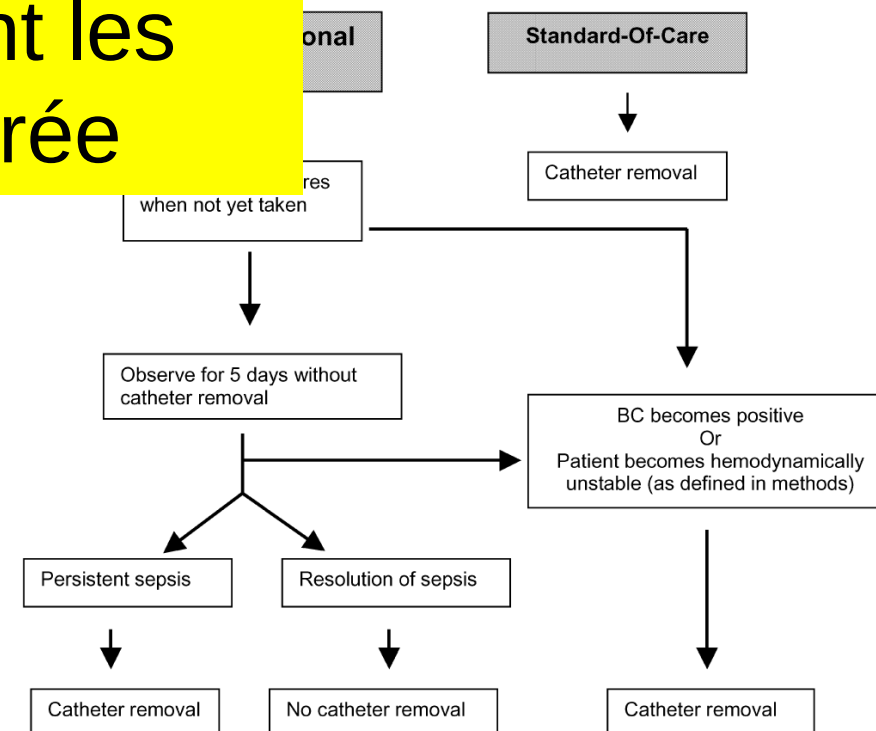
❑ Bactériémie
Picclines:

- ✓ Le retrait e
- ✓ En cas de
- documente

**Le traitement conservateur
concerne essentiellement les
cathéters de longue durée**

Table 1 Percentage of confirmed CRBSI (after tip culture became available) of all catheters removed for suspected CRBSI

Catheters	Confirmed	%	Reference
Removed	CRBSI		
n=68	n=6	9%	[1]
n=85	n=19	22%	[25]
n=72	n=21	29%	[26]
n=50	n=25	50%	[27]
n=27	n=14	52%	[28]





Quel type d'infection?

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



- Il doit s'agir d'une infection endoluminale

– Cathétérisme de longue durée

Infection

Eviter le traitement conservateur si:

- A - Infection survenant peu de temps après la pose (15 jours?)

– Diagnostic tardif

– Complication locale ou générale

- Augmentation du biomim

- ↗ risque de localisation secondaire, y compris avec les staphylocoques coagulase négative

**Infection
endoluminale**



Quel type d'infection?

- **Selon l'évolution**

- Poursuite du sepsis après 72h

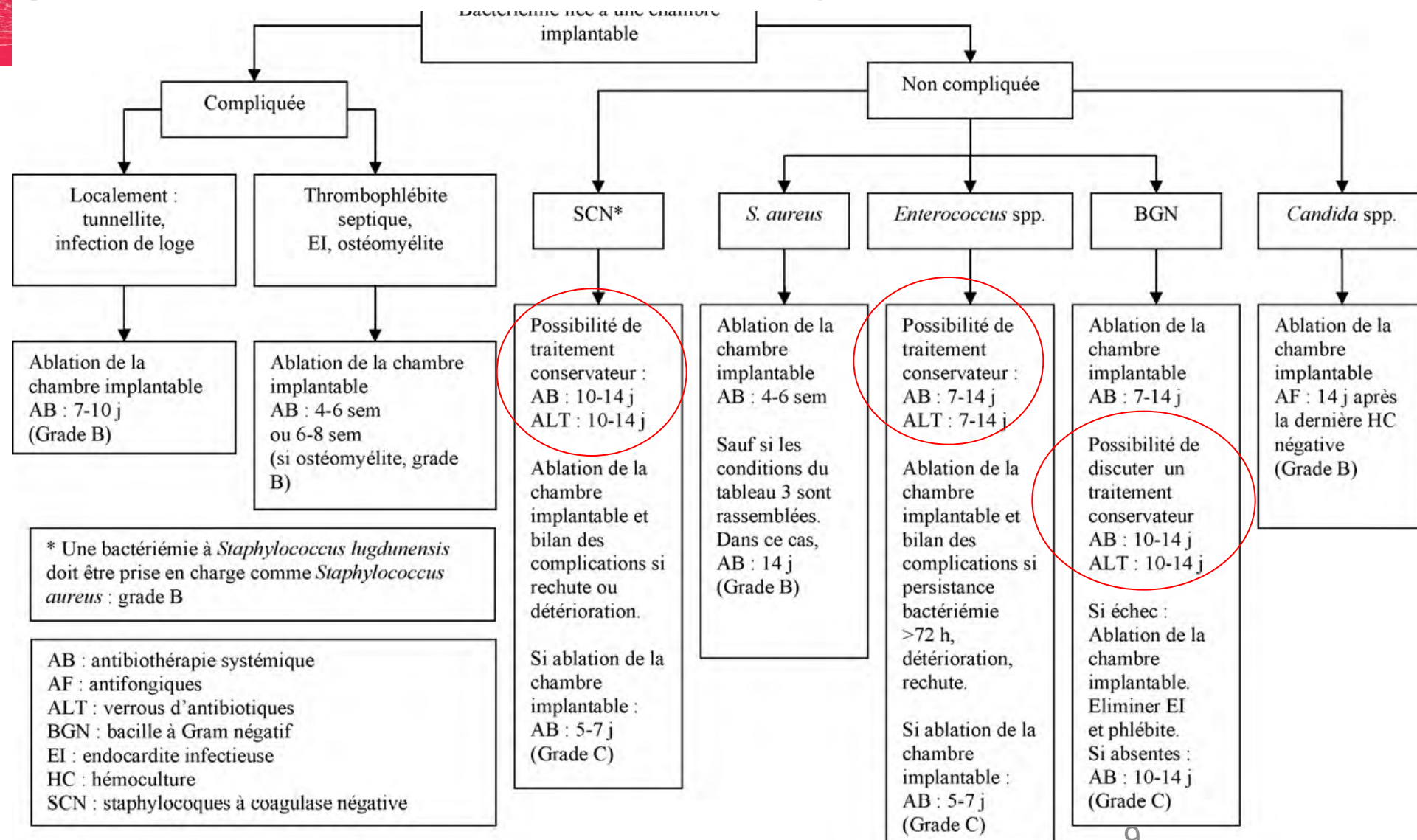
- Indication de traitement conservateur:
 - Surtout Staphylocoques coagulase négative
 - Evt: BGN (sauf pyo), entérocoque
- Quelque soit le germe, ablation si évolution défavorable

- *S. lugdunensis* = *S. aureus*



Prise en charge des infections bactériémiques pour les cathéters de longue durée

2 juin 2015
Centre Prouvé
& Événements





Alternative au verrou: antibiothérapie via le cathéter



❑ Recommandation

CIII (M)
CID 20

❑ 1 étude
rétrospective
o 13 e

o 69% succès:
clinique, hc nég
(quand?), pas de
récidive à un mois

- Pourquoi pas mais faible niveau de preuve
- Sélection des patients

TABLE I. Patients' Characteristics, Etiology, Treatment, and Outcome of Tunnel Gram-Positive Bacterial Infections

								atment	Outcome
									Failure
									Failure
									Failure
									Failure
									Success
									Success
									Success
									Success
9	3 years	ALL	NO	NO	<i>S. aureus</i>	Vancomycin	12		Success
10	4 years	ALL	NO	NO	CNS	Vancomycin	11		Success
11	14 years	NHL	YES	YES	<i>S. aureus</i>	Vancomycin	14		Success
12	7 years	Neuroblastoma	NO	NO	<i>S. epidermidis</i>	Vancomycin	14		Success
13	2 months	RMS	NO	NO	<i>S. aureus</i>	Vancomycin	14		Success

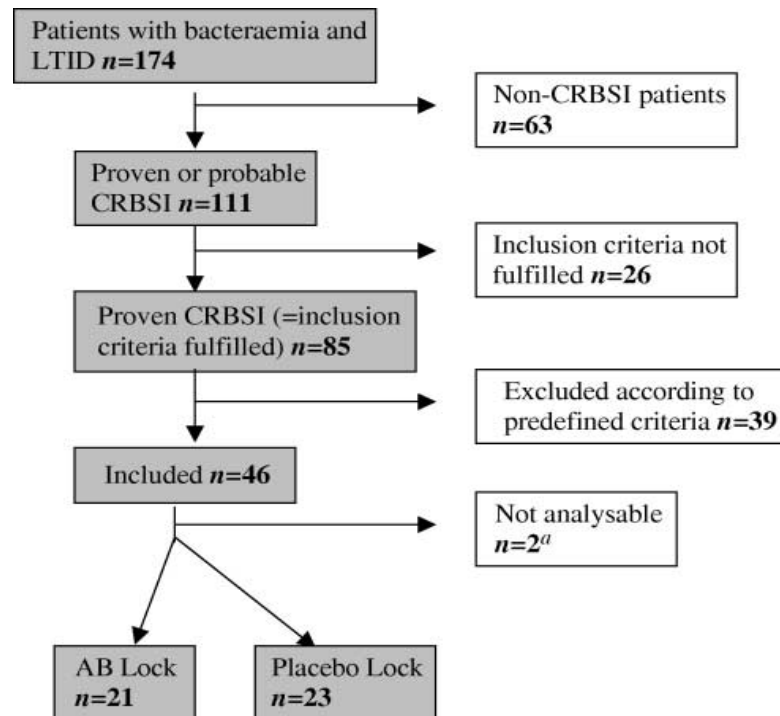
HSCT, hematopoietic stem cell transplant; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloblastic leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; RMS, rhabdomyosarcoma; CNS, coagulase-negative staphylococci.



Solution verrou: une seule RCT

credi 10 au vendredi 12 juin 2015

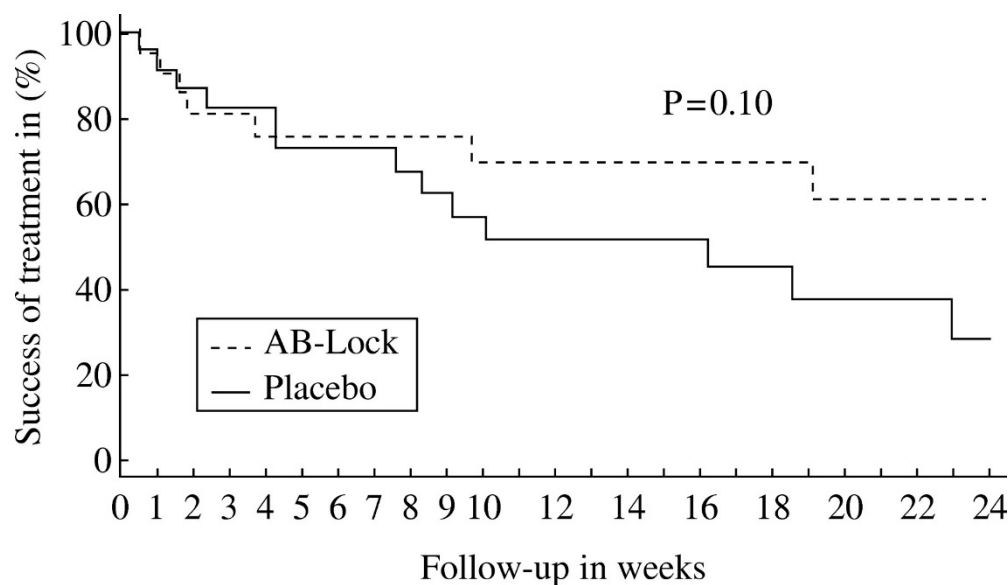
Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



- Héparine vs héparine/vanco ou cefta
- 46 patients inclus dont 44 analysables
- 40 CIP; 6 cathéters tunnelisés
- 29 CNS



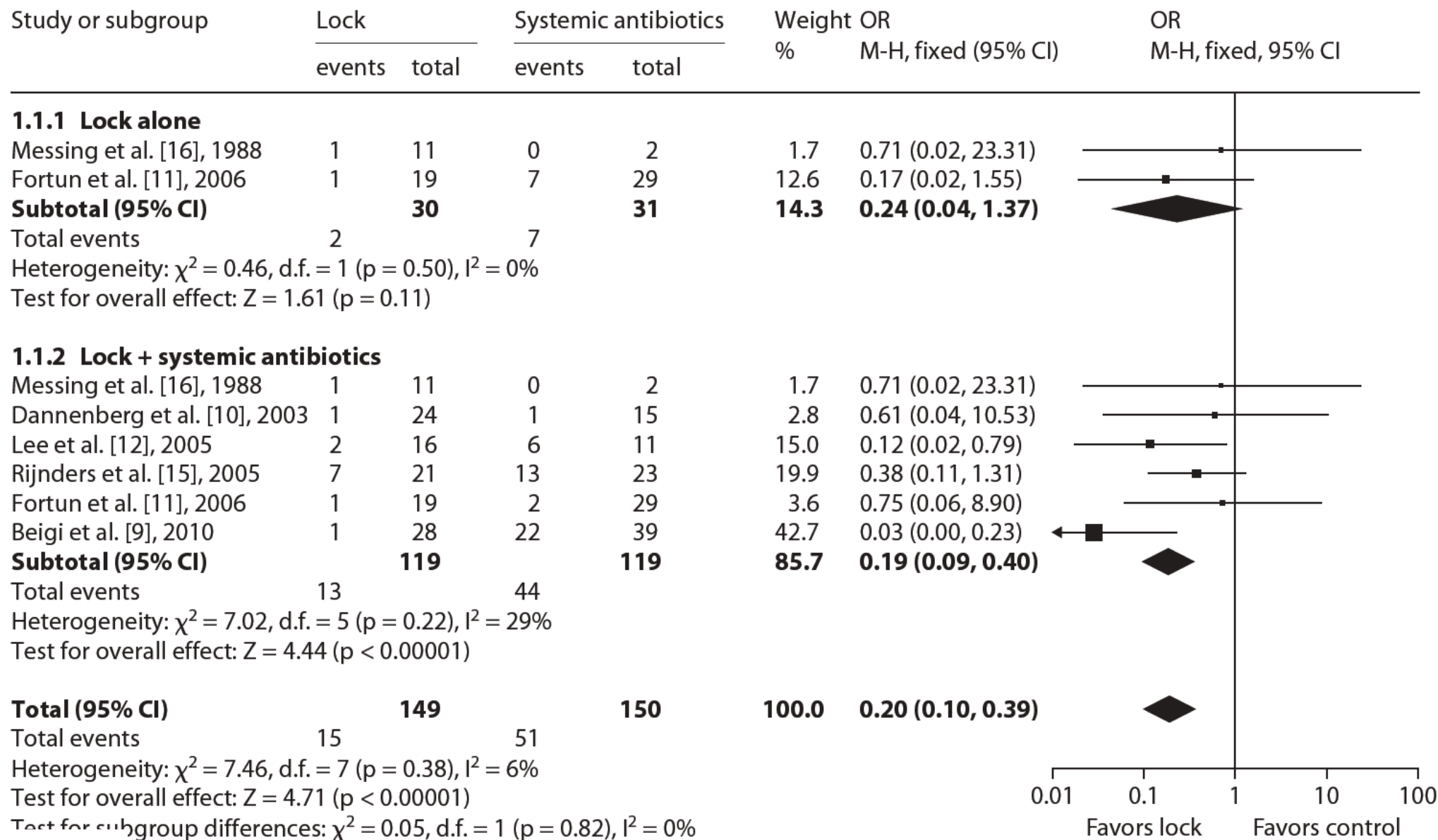
Solution verrou: une seule RCT (2)



- Le verrou diminue l'échec de **57 à 33%** ($p=0.1$) et les rechutes durant le suivi (3/21 vs 9/23, $p=0.06$)
- Pas de résultats significatifs mais tendance idem études observationnelles

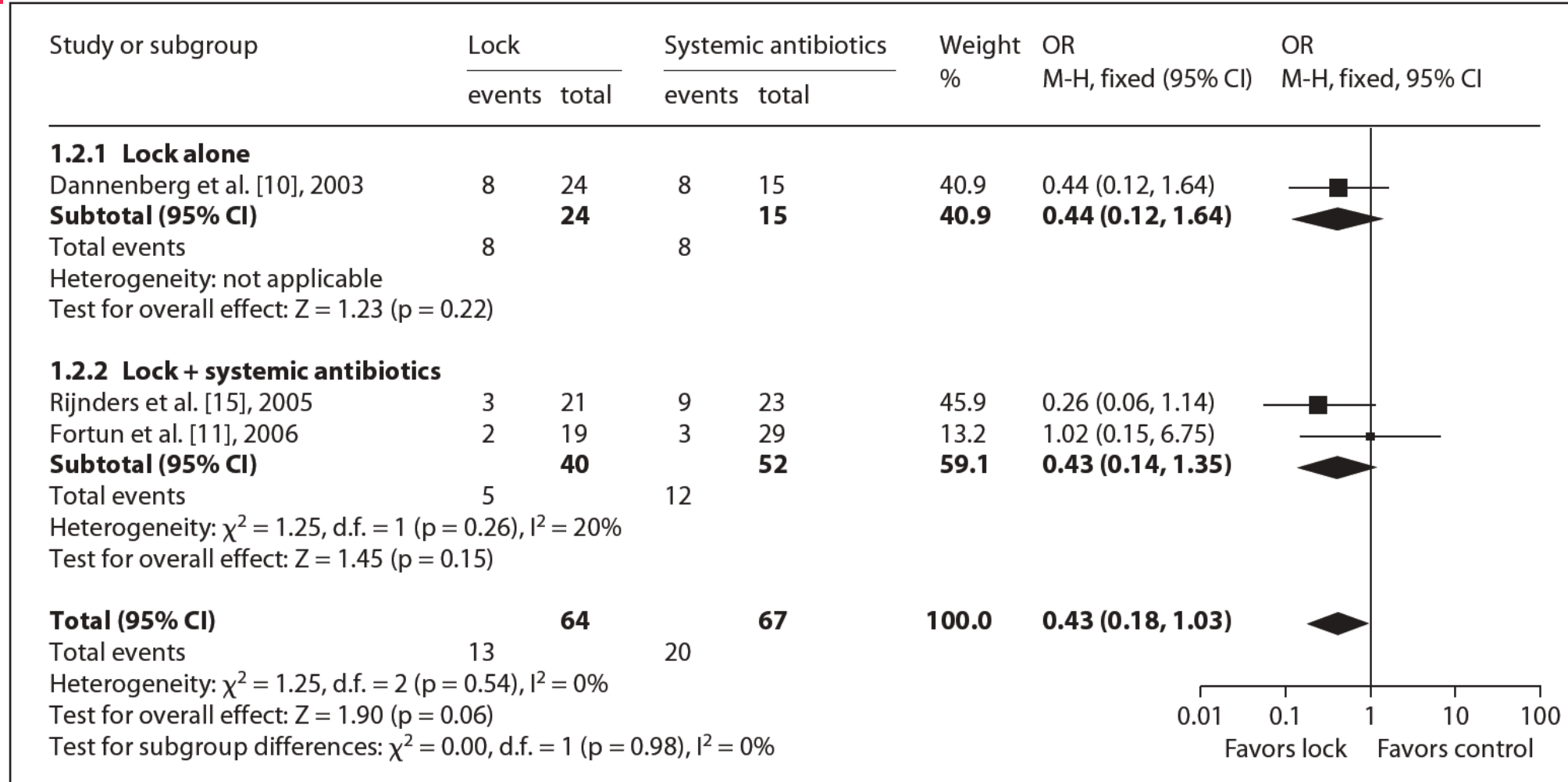


Incidence des changements de cathéters





Incidence des récurrences



Faible niveau de preuve chez les patients non dialysés

- Pas de standardisation (molécule, concentration, durée...)
- Evaluation de l'efficacité (clinique, hc, durée de suivi)
- Etudes rétrospectives
- ESI?
- Probables biais de non publication pour défaut de résultat

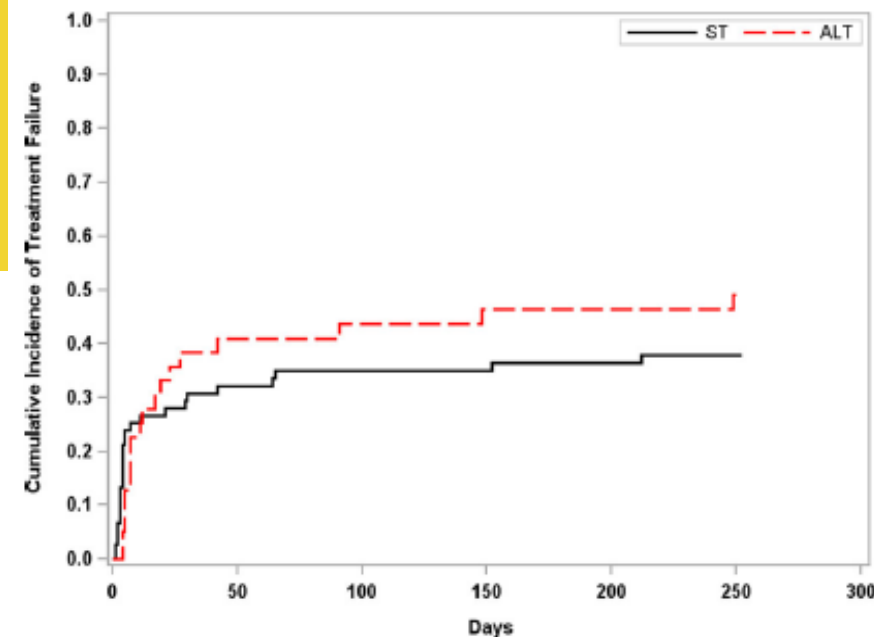


Fig. 1. Cumulative incidence of treatment failure by study cohort. ST, standard therapy; ALT, antibiotic lock therapy.

TABLE IV. Controlled Studies of Antibiotic Lock Therapy as Adjunctive Treatment of CRBSI in Non-Dialysis Patients

Study	Study design	Population	n (ALT vs. ST)	ALT agents	Treatment failure (ALT vs. ST)	
Rjinders et al. [23]	Prospective RCT	All CRBSI	23 vs. 21	Vancomycin or ceftazidime	33% vs. 57%	$P = 0.14$
Fortun et al. [29]	Retrospective chart review	Adult TPN and oncology	19 vs. 29	Vancomycin, gentamicin or ciprofloxacin	16% vs. 34%	$P = 0.20$
Present study	Retrospective chart review	Pediatric hematology/ oncology	38 vs. 73	Vancomycin, meropenem, gentamicin, ceftazidime or ceftriaxone	50% vs. 38%	$P = 0.24$

ALT, antibiotic lock therapy; ST, standard therapy; P -value calculated by two-sided Fisher's exact test for all studies.



Solutions verrous

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Vancomycine	5mg/mL	Héparine 2500U/mL
Ceftazidime	0,5 mg/mL	Héparine 100U/mL
Céfazoline	5 mg/mL	Héparine 2500U/mL
Ciprofloxacin ^a	0,2 mg/mL	Héparine 5000U/mL
Gentamycine	1mg/mL	Héparine 2500U/mL
Amoxicilline	10 mg/mL	Héparine 2500U/mL
Ethanol ^b	70%	-

Autres ALT proposées

- Daptomycine
- Tigecycline
- Linézolide
- Taurolidine

Vassalo M et al. Infection 2015

^aPrécipitation à plus forte concentration

^b**Non recommandé;
données insuffisantes**

Mermel LA, et al. Clin Infect Dis 2009

Qualités requises pour la solution verrou

Propriétés de la SV

☐ Efficacité

- o Sur les germes en cause
- o Diffusion et efficacité dans le biofilm
- o De la solution dans son ensemble
- o In vitro/animal/homme

☐ Faible émergence des résistances

☐ Pharmacologie

- o Stabilité
- o Compatibilité avec héparine ou edta

Tolérance

☐ Toxicité potentielle

- Stt si flush, population pédiatrique
- Eg aminosides, anticoagulants

☐ Complications mécaniques

☐ Altération du cathéter

Coût

☐ linézolide, daptomycine

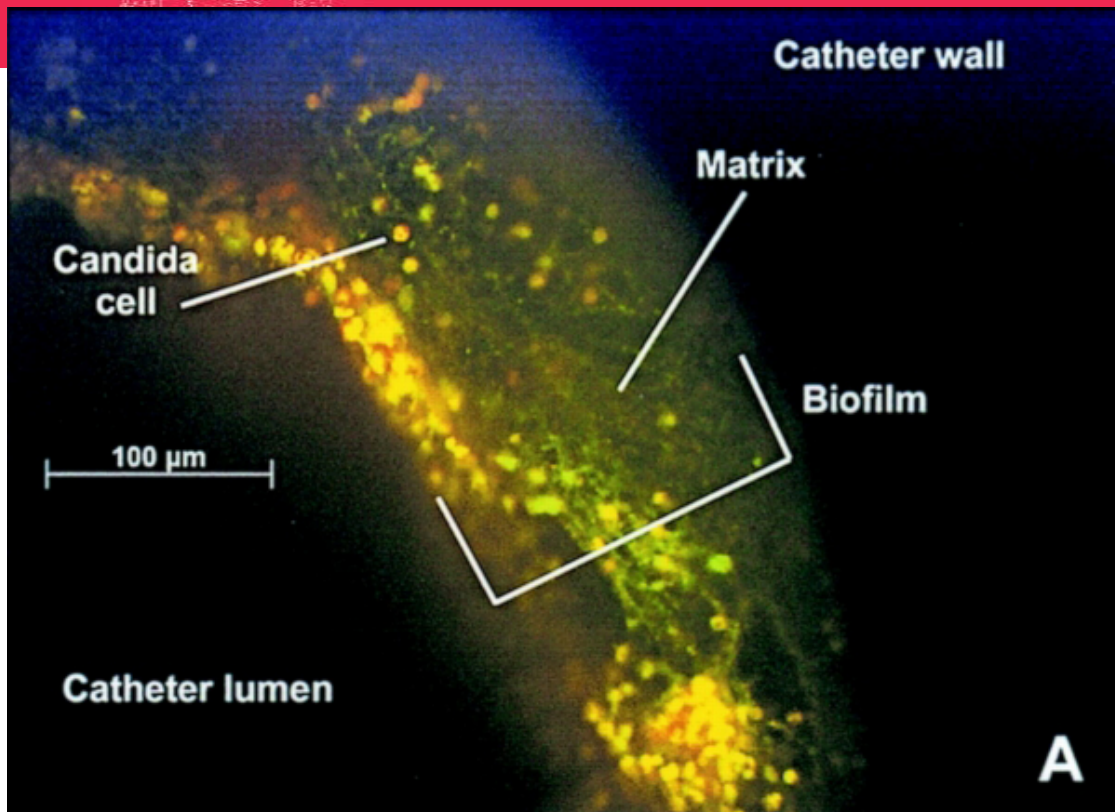
☐ Pas de solutions commerciales prêtes à l'emploi



Importance du biofilm

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



D. Andes, *et al.* Development and Characterization of an *In Vivo* Central Venous Catheter *Candida albicans* Biofilm Model. *Infection and Immunity*, 72(10):6023-6031

- Tolérance accrue aux antibiotiques
- Persistance chez l'hôte malgré le système immunitaire
 - Infection chronique
 - Récurrence
- Emboles septiques



Modèles in vitro

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements

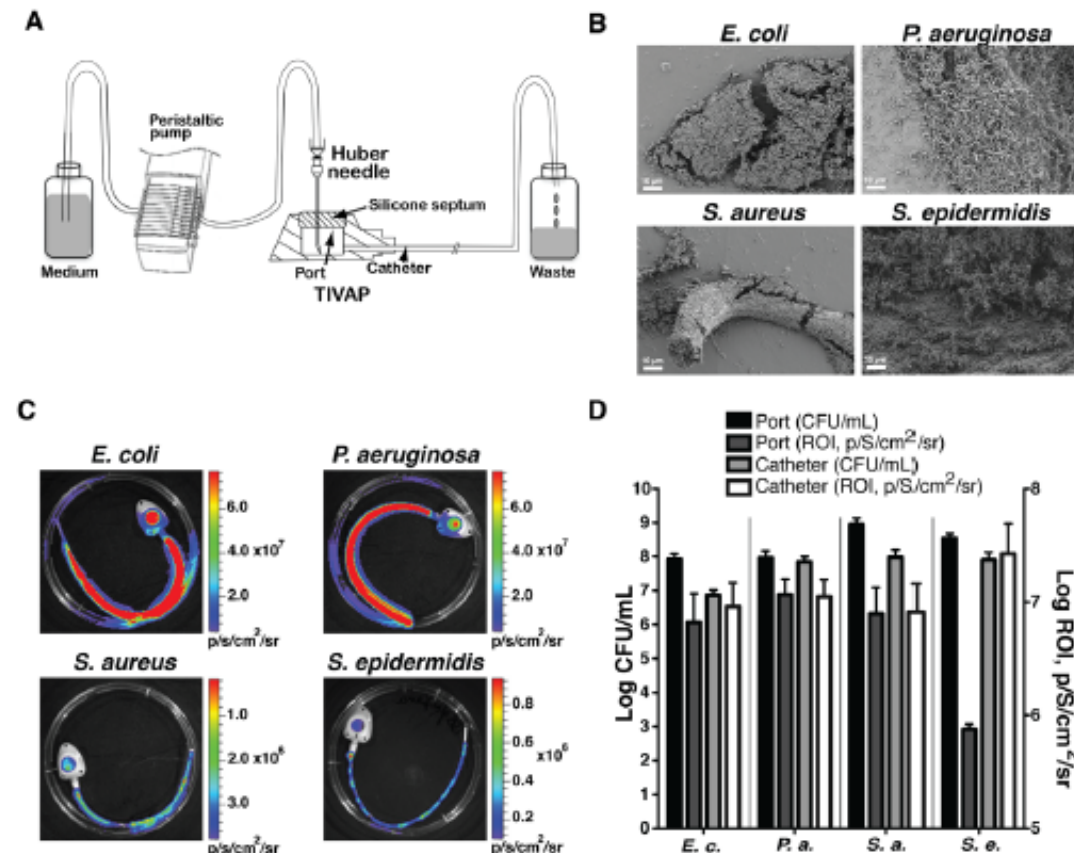
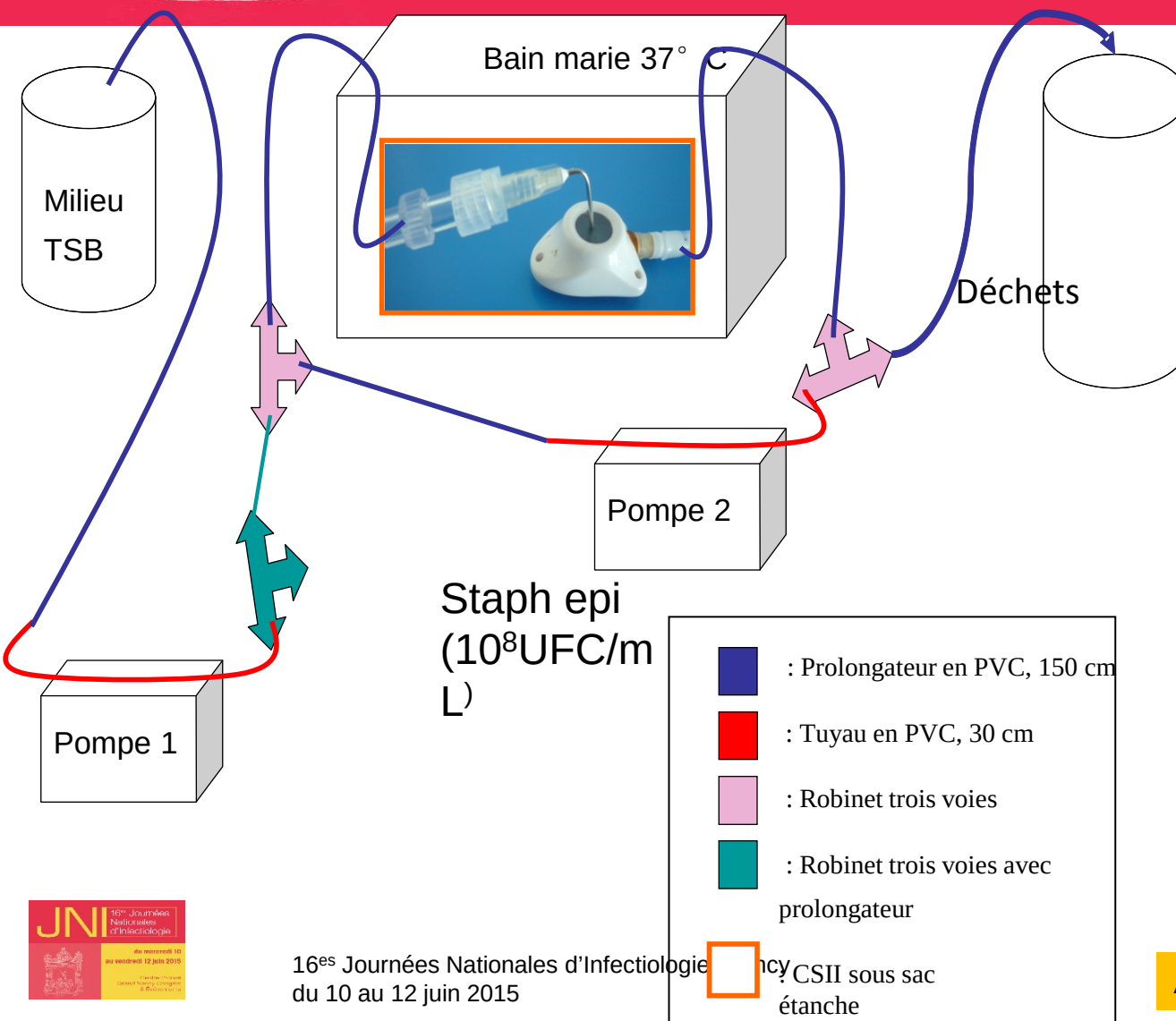


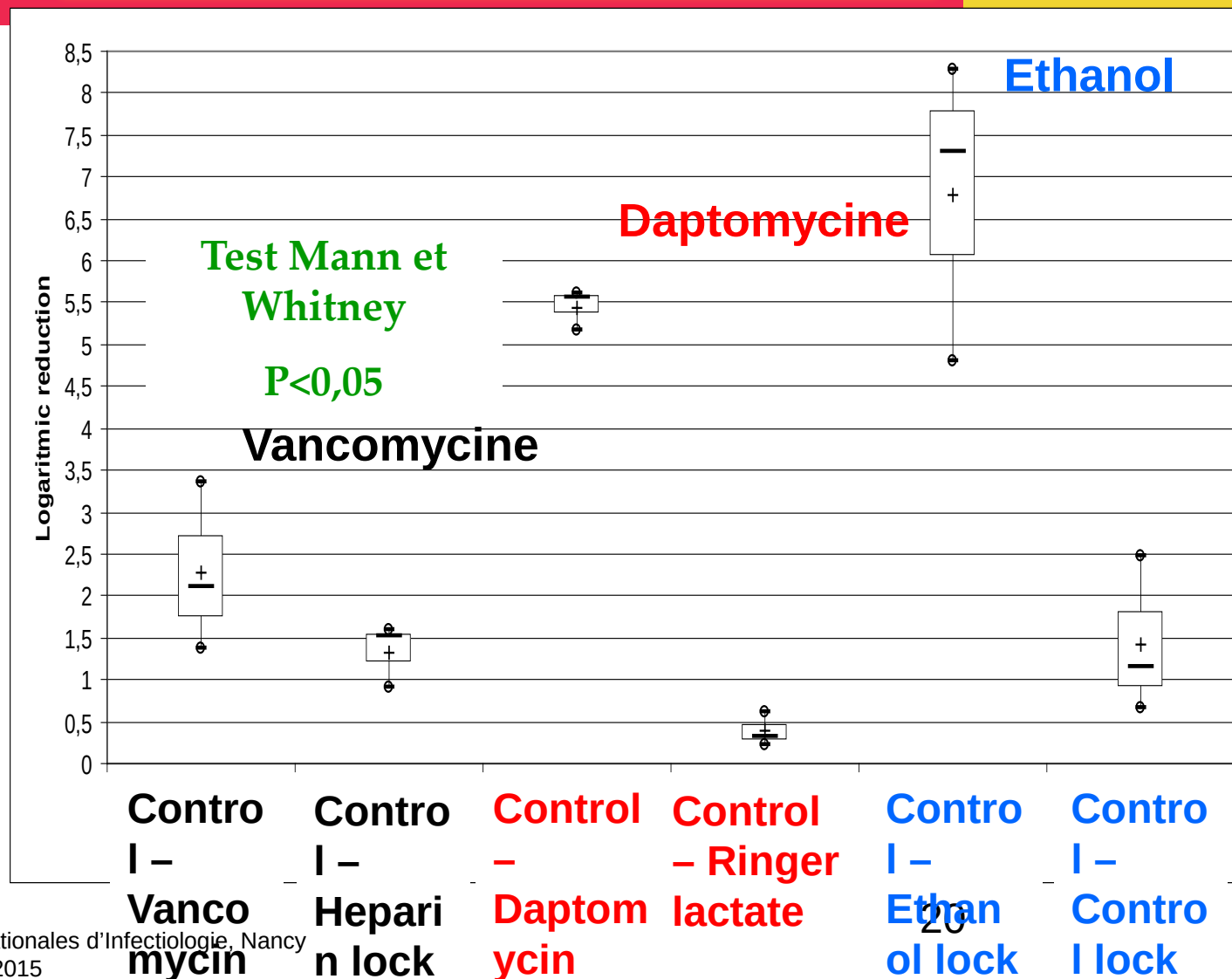
Figure 1. Monitoring of in vitro biofilm-forming capacity of clinically relevant strains. (A) *In vitro* continuous flow system to grow biofilms inside TIVAP. After 24 h biofilm formation in TIVAP was confirmed by scanning electron microscopy (SEM) for the four bacteria (B) and bioluminescence activity was acquired using an IVIS 100 camera (C). (D) Biofilm was analyzed by plating CFU/mL (n=3 for each bacteria) on LB agar (*E. coli*, *E. coli* or *P. aeruginosa*, *P. aeruginosa*) or TSB agar (*S. aureus* or *S. epidermidis*) plates. Relative luminescence was correlated with CFU/mL by quantitative analysis of luminescence signals in the port and catheters separately using Living Image software. doi:10.1371/journal.pone.0037281.g001



Résultats

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements





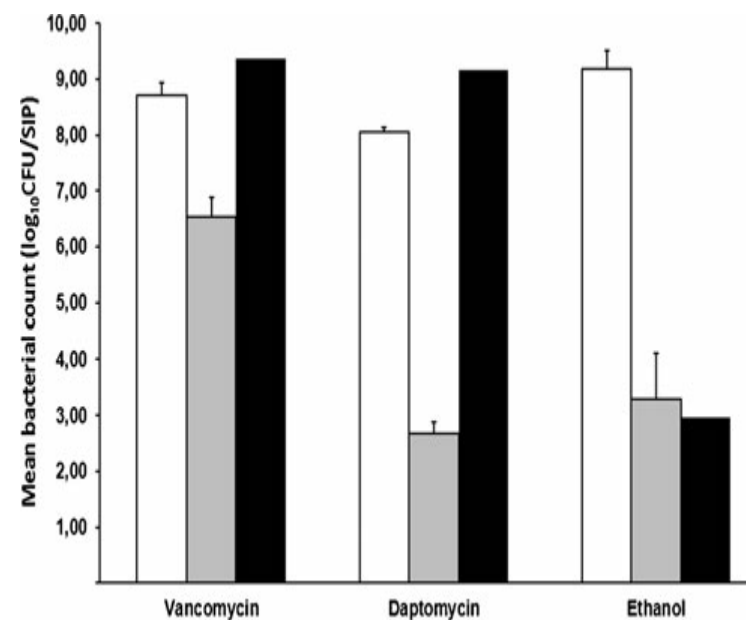
Reviviscence

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements

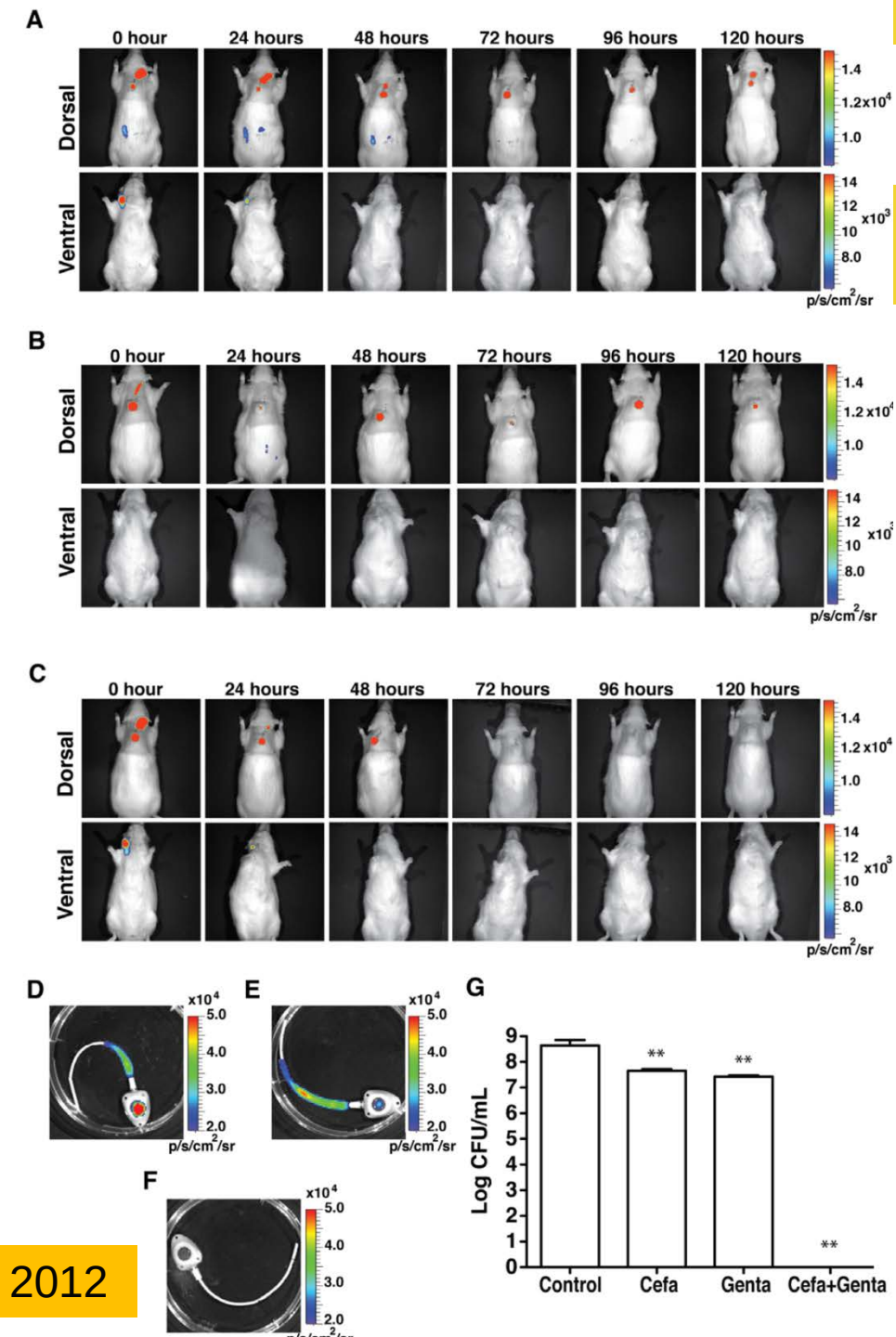


Reformation du biofilm
après 24h de verrou
(remise dans la CIP
dans le circuit pendant
72h)



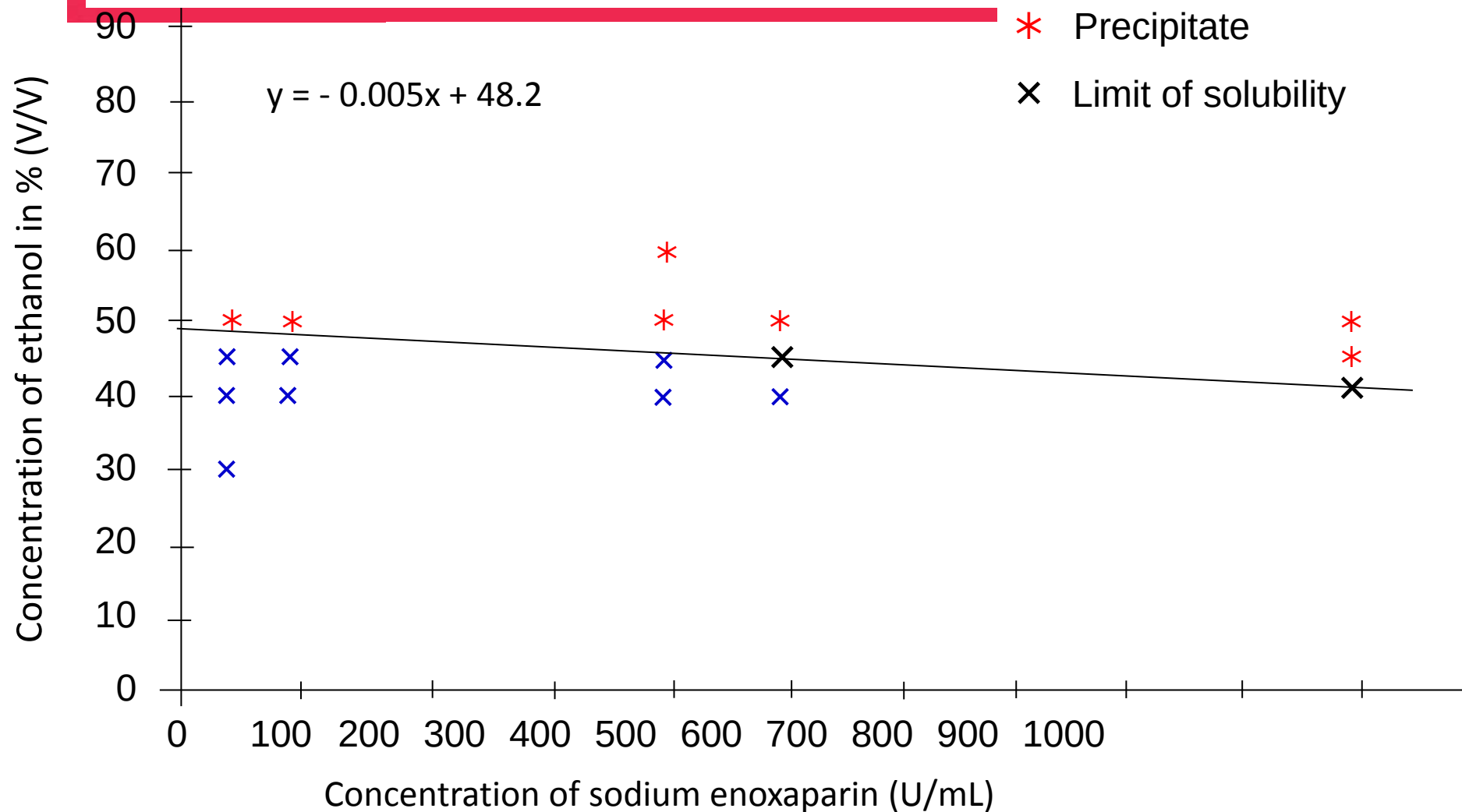
Modèle animal

- Infection de CIP à *S. aureus* chez le rat
- Etude de l'efficacité de 5j de SV par céfazoline, genta et céfazoline + genta
- SV seule: 30% de décès par infection
- Vanco systémique
 - + SV par céfazoline ou genta + héparine: pas d'éradication complète du biofilm
 - + SV par céfazoline/genta/héparine: éradication complète





Evaluation du risque d'obstruction: précipitation





Précipitation avec les protéines plasmatiques

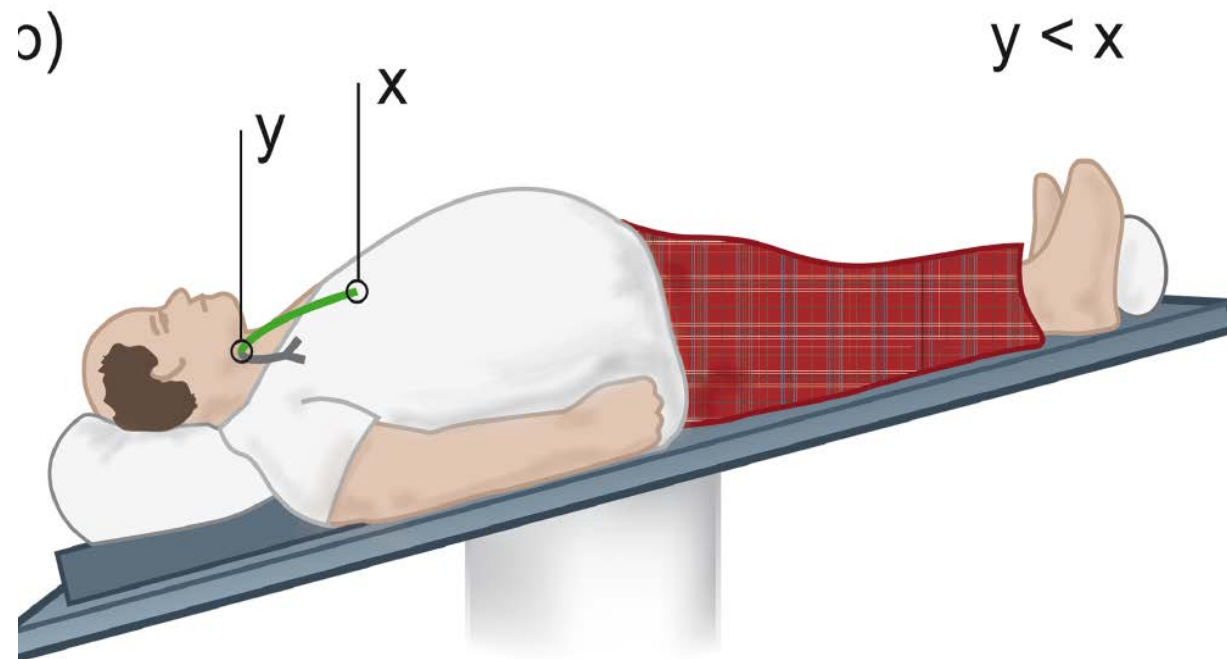
du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Ethanol Causes Protein Precipitation—New Safety Issues for Catheter Locking Techniques

- Précipitation de l'éthanol (sans héparine) avec des protéines du plasma jusqu'à [éthanol] 28%
- Non réversible avec urokinase



Adjunctive management of central line-associated bloodstream infections with 70% ethanol-lock therapy

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1665 – 1668

- 2ml éthanol 70% 4 à 12h/j pdt 5j
- 5 (11%) ont eu une bactériémie persistante
- 36% ablation de kt dans la semaine suivant le début du verrou
- 62% ont gardé leur kt sur une période médiane de 71 j
- Tolérance: aucune mais revue de dossier + les complications mécaniques ne sont manifestement pas prises en compte

Table 1. Patient, CVC and bloodstream infection characteristics of patients with CLABSI who received adjuvant 70% ELT

Characteristic	
Patients, n	45
Age (years), median (IQR; range)	53 (41 – 65; 21 – 90)
Female, n (%)	23 (51)
Malignancy, n (%)	34 (76)
Primary CVC indication, n (%)	
chemotherapy	25 (56)
total parenteral nutrition	9 (20)
other parenteral medications	6 (13)
blood product transfusions	3 (7)
haemodialysis	2 (4)
Type of CVC, n (%)	
tunnelled CVC (silicone)	30 (67)
implanted port (polyurethane)	10 (22)
PICC (polyurethane)	4 (9)
both implanted port and PICC	1 (2)
Causative pathogen, n (%)	
coagulase-negative staphylococci	20 (44)
Gram-negative bacilli ^a	10 (22)
<i>E. faecium</i>	3 (7)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (2)
<i>S. aureus</i>	1 (2)
<i>Candida</i> spp. ^b	2 (4)
<i>B. cereus</i>	1 (2)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1 (2)
polymicrobial bacteraemia ^c	6 (13)

Taurolidine

Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patients

M. Koldehoff^{a,*}, J.L. Zakrzewski^b

International Journal of Antimicrobial Agents 24 (2004) 491–495

❑ Etudes #1

- Prévention
donnée

**Pas d'argument pour utiliser la
taurolidine en curatif pour l'instant**

❑ Curatif: aucune indication pour l'instant

3 ml taurolidine-ringer 0,5%
6: 24h
2: 48h
3: 72h

Bonne évolution des symptômes

3 récurrences retraités



Finalelement, lequel choisir?

- ☐ Protocole à diffuser (quand faire un verrou)
- ☐ Contraintes techniques: faire ce qu'on a l'habitude de faire
- ☐ **Procédure à diffuser**
 - ✓ Staphylocoques: vancomycine, gentamycine, céfazoline
 - ✓ Gram-: Ceftazidime, gentamycine
 - ✓ Pour ceux qui en ont l'expérience: éthanol



ETHALOCK



du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements

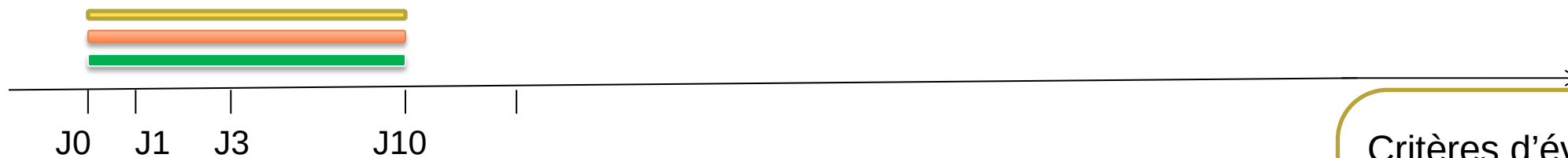


Infection CIP

SV éthanol 40%/enoxaparine 400 UI/ml

SV vancomycine 5%/héparine 2500U/ml

Ttt systémique si bactériémie



Ethanolémie

Hémocultures

Visites de suivi

Suivi téléphonique hebdo

Critères d'évaluation

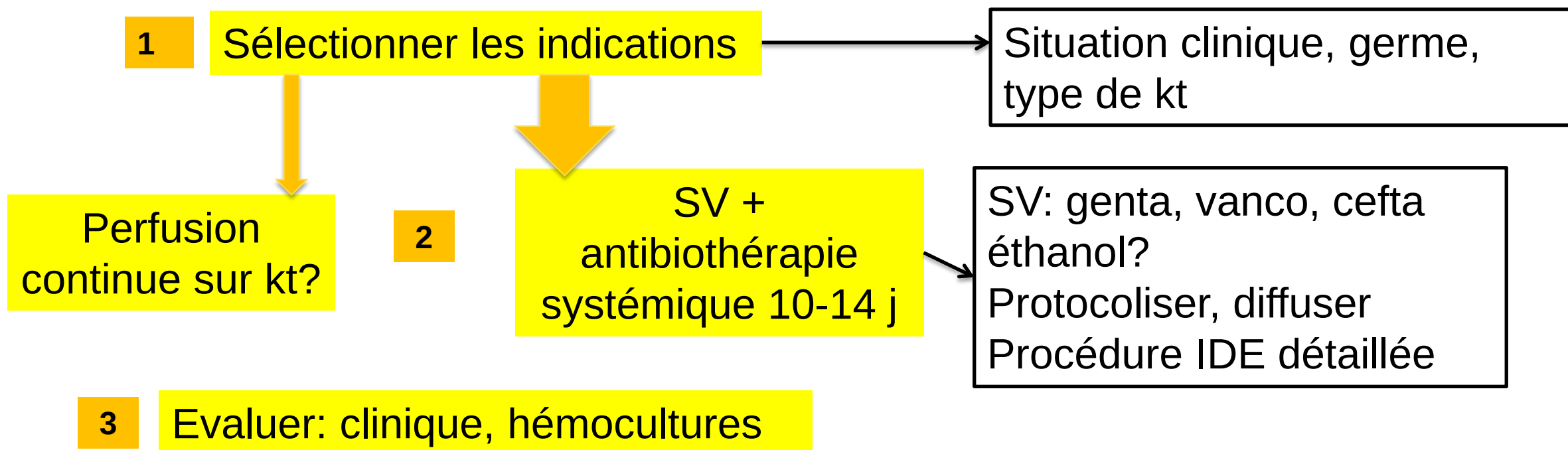
- Guérison à S14
- Evolution favorable jusqu'au dc ou ablation CIP pour fin de ttt



Conclusion

du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



Un gros travail de recherche clinique reste à faire