



# Peut-on éradiquer le biofilm par une solution verrou dans les infections de chambre implantable?

O Lesens, M Vidal, O Traore, C Forestier, J Beytout, C Aumeran



JNI 2012, T<sup>1</sup>ours

# Conflits d'intérêt

Contrat de partenariat  
avec Novartis pour cette  
étude



# VVC = CIP?

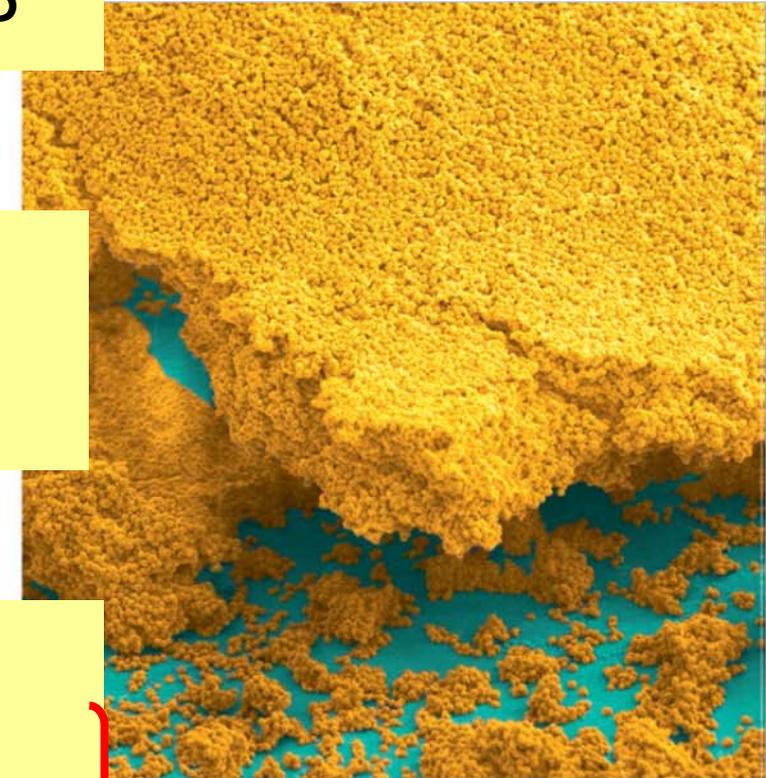


■ Moins d'infection avec les CIP

■ Récurrence de bactériémie avec dispositif laissé en place: CIP > VVC (stt si SCN)

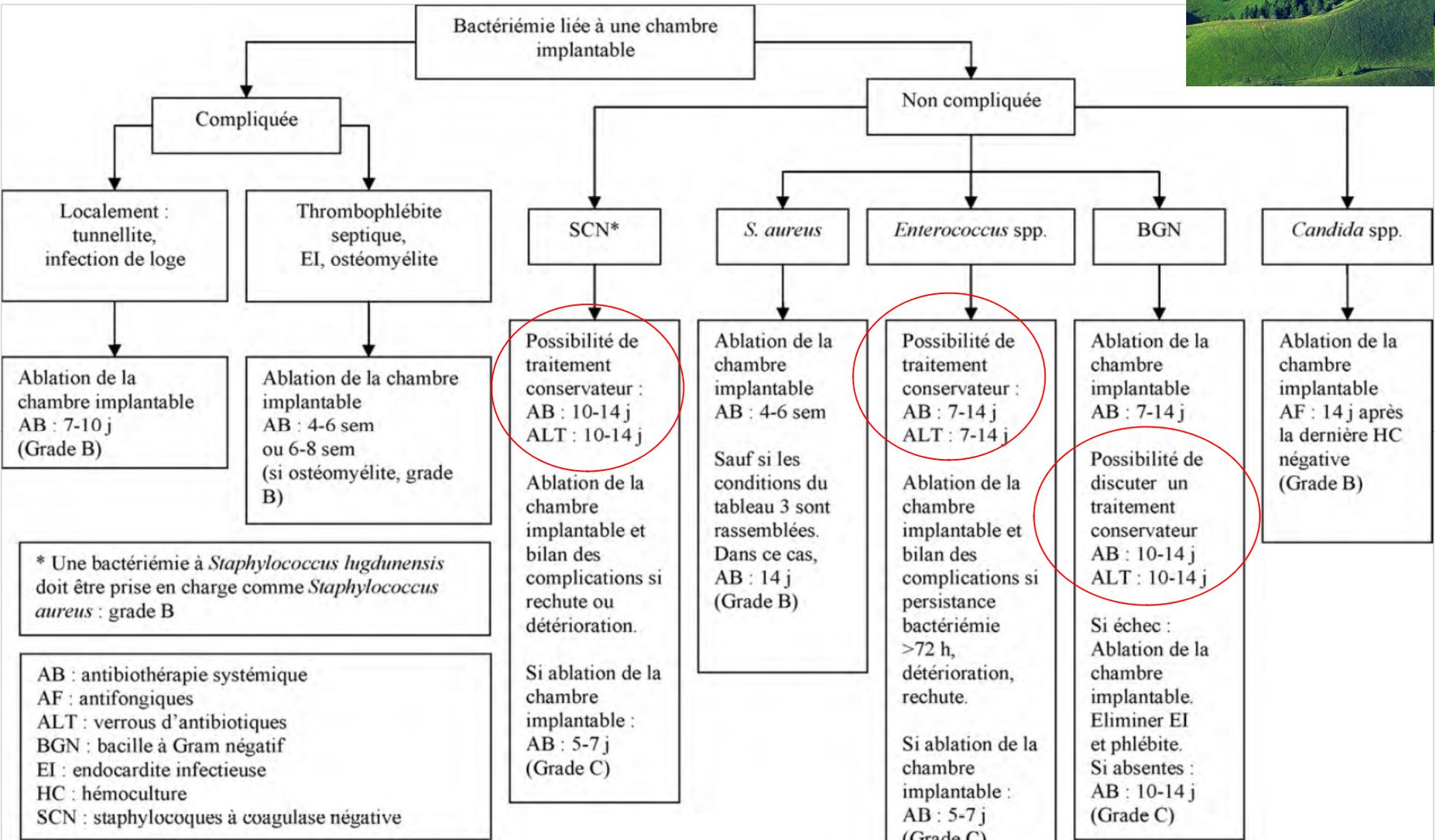
■ Pourquoi?

- Surface disponible
- Fibrines, débris de coagulation dans la chambre



Biofilm

# Recommandations



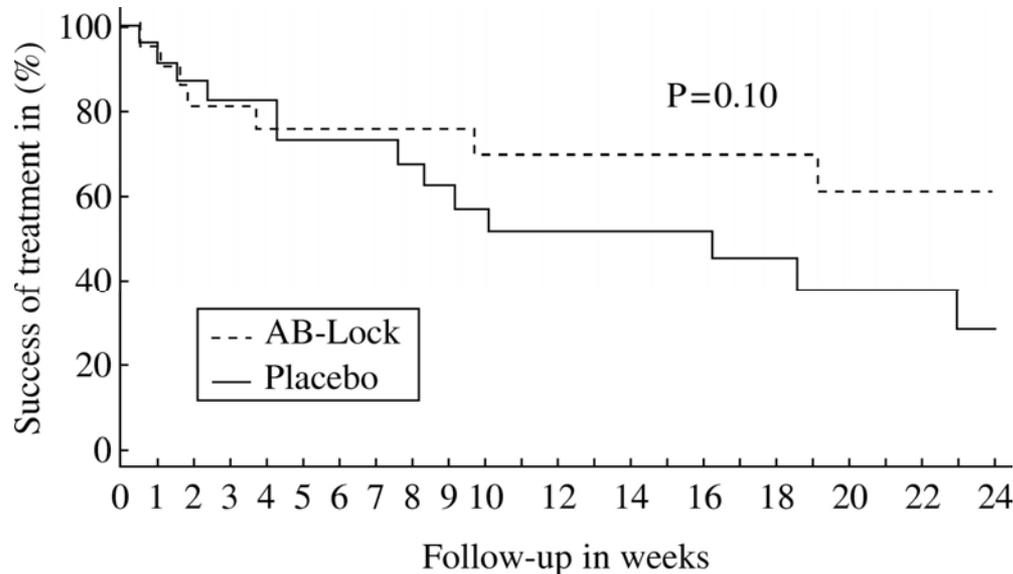


# Nature des verrous

<b>Vancomycine</b>	<b>5mg/mL</b>	<b>Héparine, 2500U/mL</b>
<b>Ceftazidime</b>	<b>0,5 mg/mL</b>	<b>Héparine, 100U/mL</b>
<b>Céfazoline</b>	<b>5 mg/mL</b>	<b>Héparine, 2500U/mL</b>
<b>Ciprofloxacine<sup>a</sup></b>	<b>0,2 mg/mL</b>	<b>Héparine, 5000U/mL</b>
<b>Gentamycine</b>	<b>1mg/mL</b>	<b>Héparine, 2500U/mL</b>
<b>Amoxicilline</b>	<b>10 mg/mL</b>	<b>Héparine, 2500U/mL</b>
<b>Ethanol<sup>b</sup></b>	<b>70%</b>	<b><sup>b</sup>Non recommandé; données insuffisantes</b>

<sup>a</sup>Précipitation à plus forte concentration

# Solution verrou: une seule RCT



- Héparine vs héparine/vanco ou cefta
- 44 cas analysables dont 40 CIP
- 29 CNS
- Le verrou diminue l'échec de 57 à 33% ( $p=0.1$ ) et les rechutes durant le suivi (3/21 vs 9/23,  $p=0.06$ )

# Modèle expérimental



## ■ Objectifs

- ✓ Comparer l'action de la daptomycine, de la vancomycine et de l'éthanol comme solution verrou sur le biofilm bactérien.
- Modèle dynamique in vitro d'infection du CIP permettant la formation et l'évaluation d'un biofilm bactérien à *S. epidermidis*

# Matériel et méthode



## *S. epidermidis*

- oxaR
- S↓  
téicoplanine.
- CMI vanco = 2  
mg/l
- CMI dapto =  
0.38 mg/l

- **Vanco** (5mg/mL)/héparine  
(2500UI/mL)

- **Daptomycine** (5mg/mL)/Ringer  
Lactate (50 mg de Dapto dilué dans  
10mL)

- **Ethanol 40%/enoxaparine**

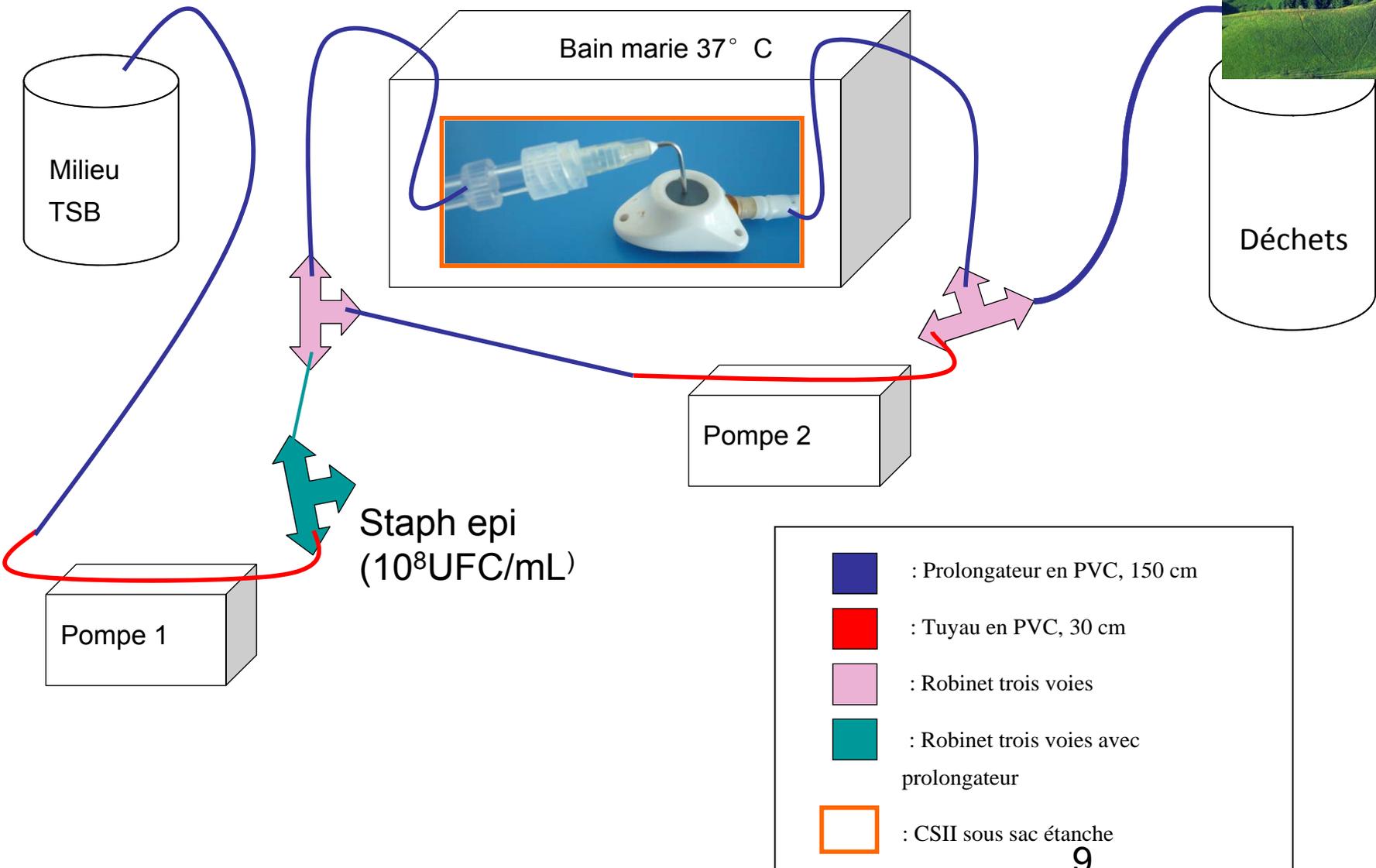
- **Témoins**

- ➔ Héparine 2500UI/mL/sérum  
physiologique

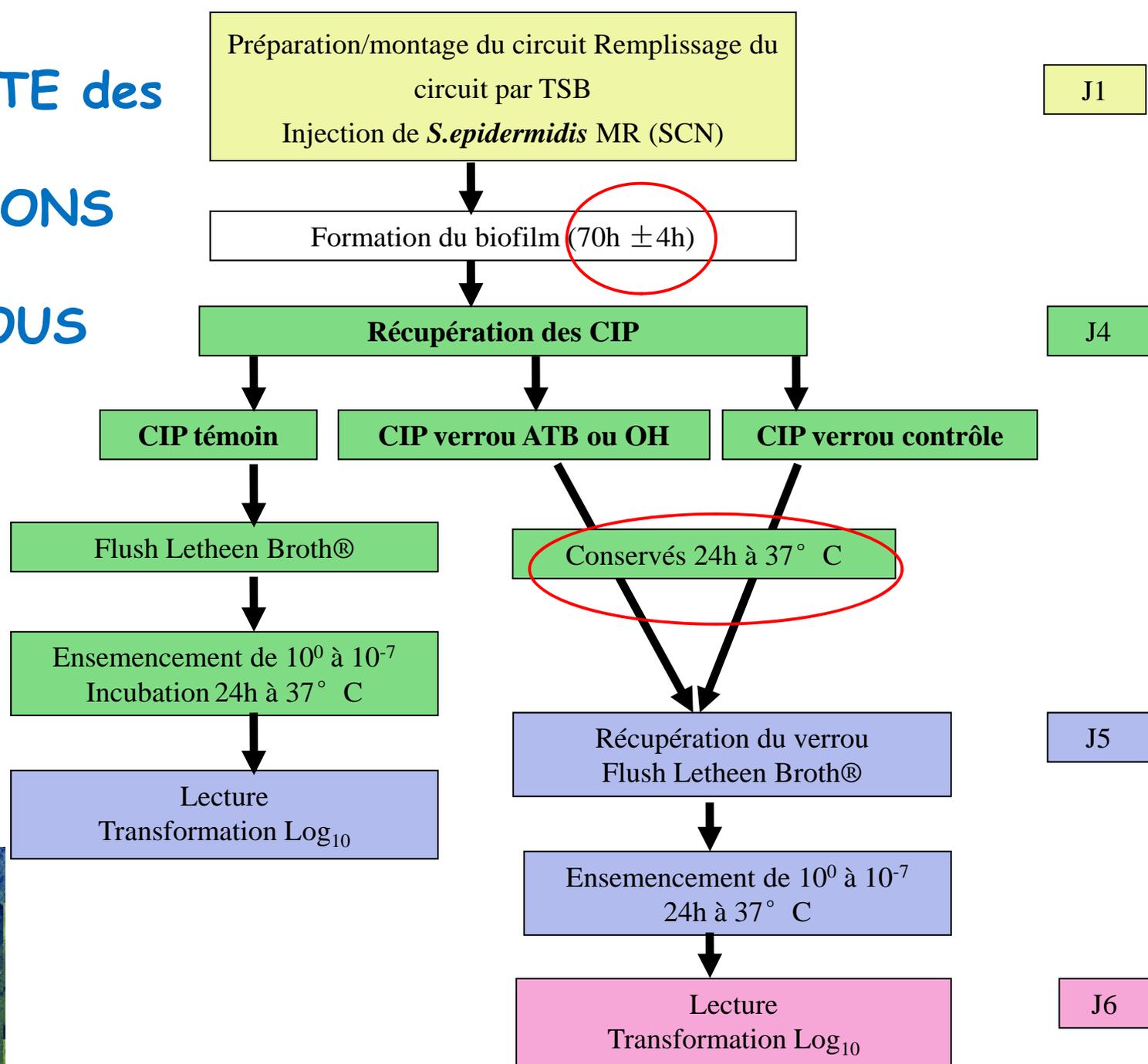
- ➔ Ringer Lactate

- ➔ Enoxaparine/sérum physiologique

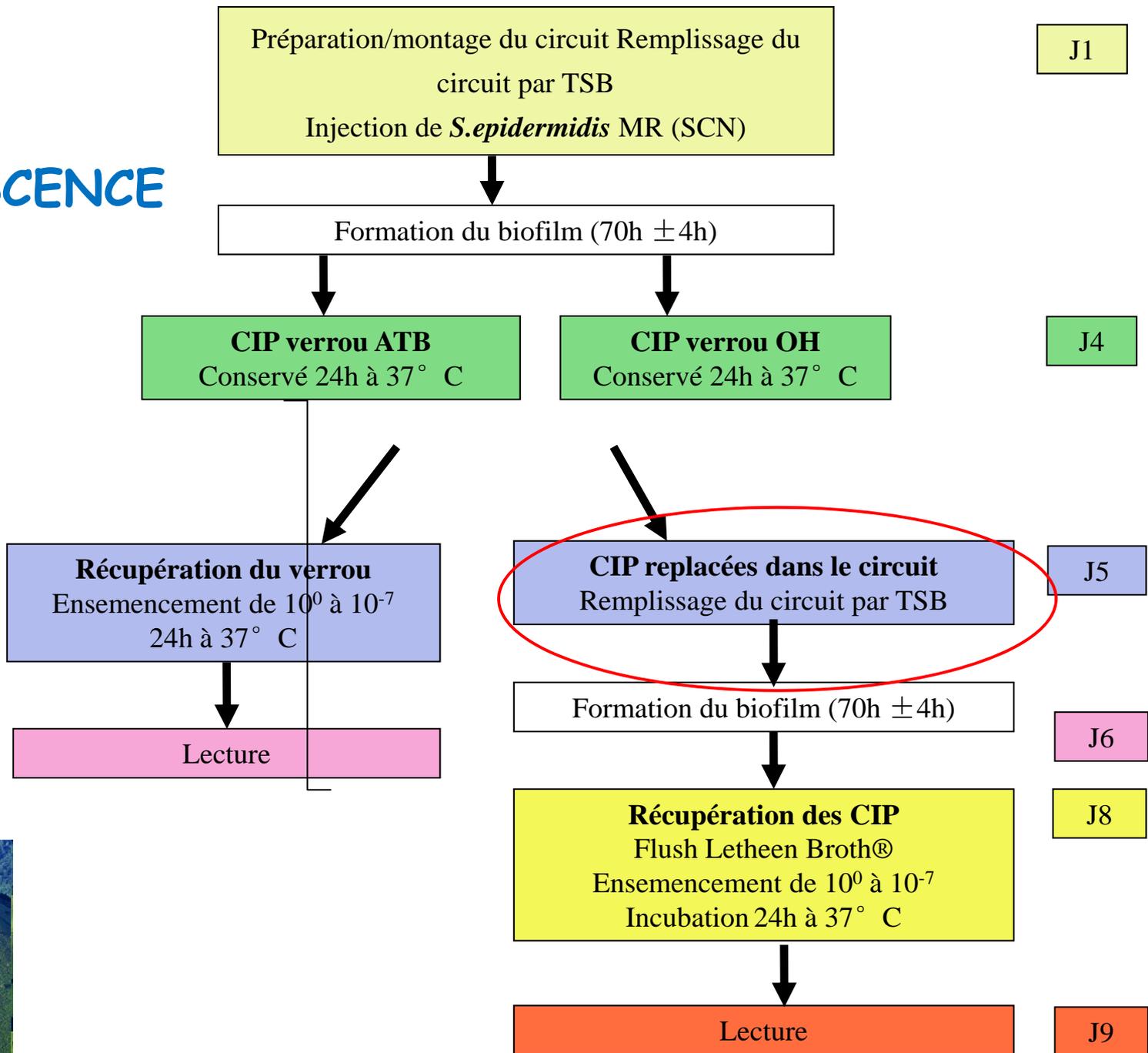
# Modèle expérimental

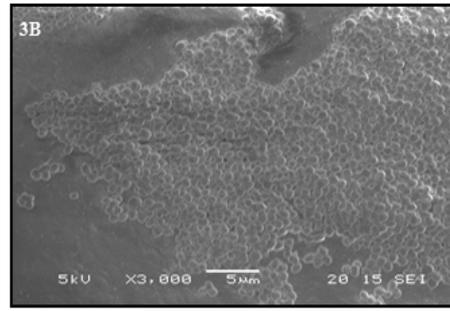
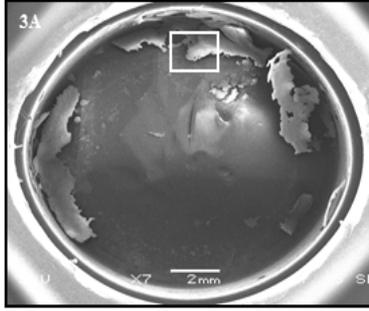


# EFFICACITE des SOLUTIONS VERROUS

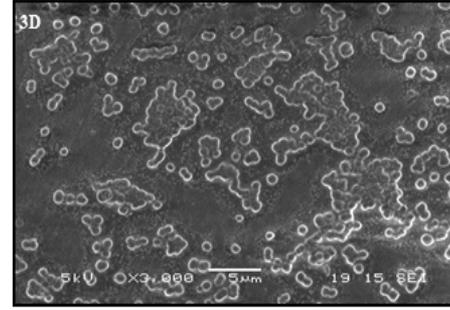
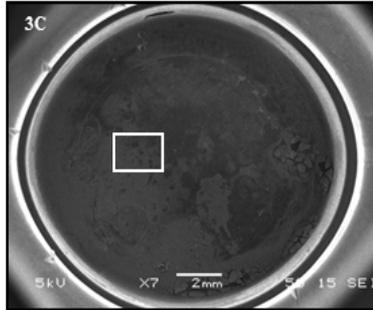


# REVIVISCENCE

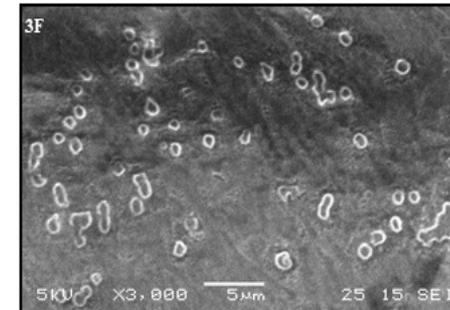
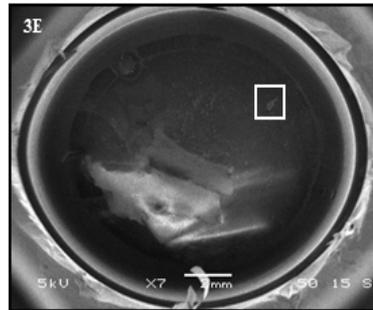




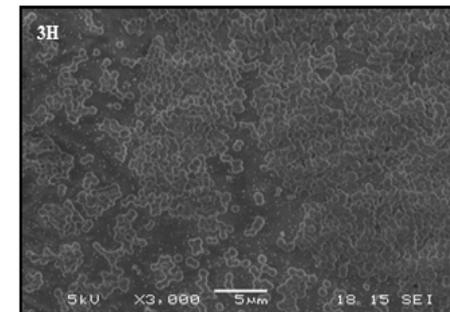
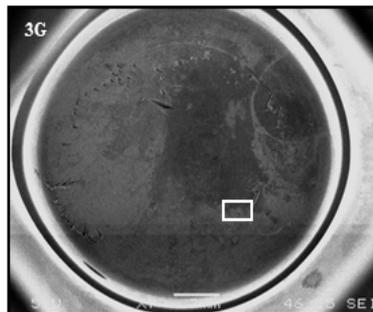
Témoin



vanco



Dapto



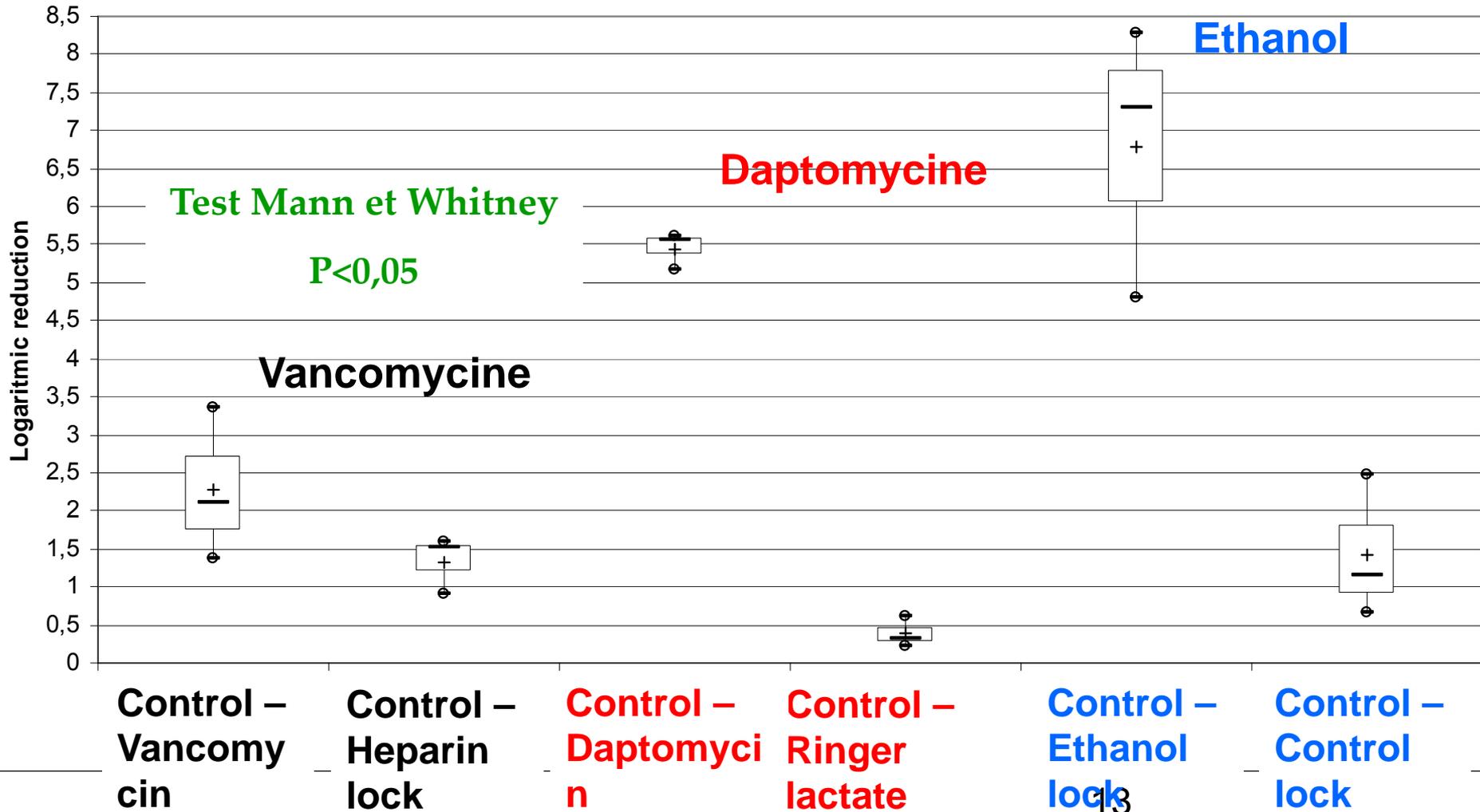
Ethanol

Figure 3 : Scanning Electron Microscopy (SEM) of injection ports

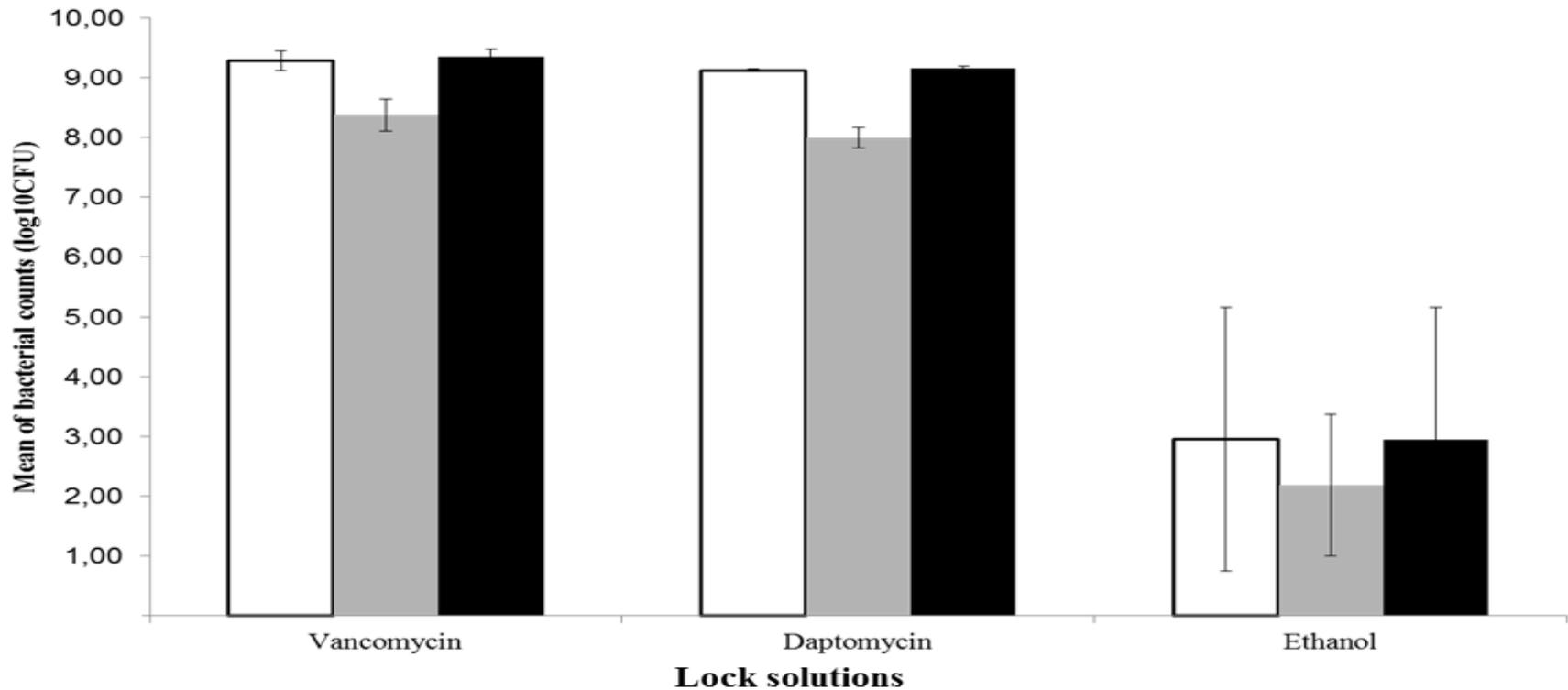
d: lens distance; White bars represents scale; X7, X3000 : magnification; White square : magnified area

Fig 3A/B: control; Figure 3C/D: vancomycin lock; Figure 3E/F: daptomycin lock; Figure 3G/H: ethanol lock

# Résultats (2)



# Reviviscence

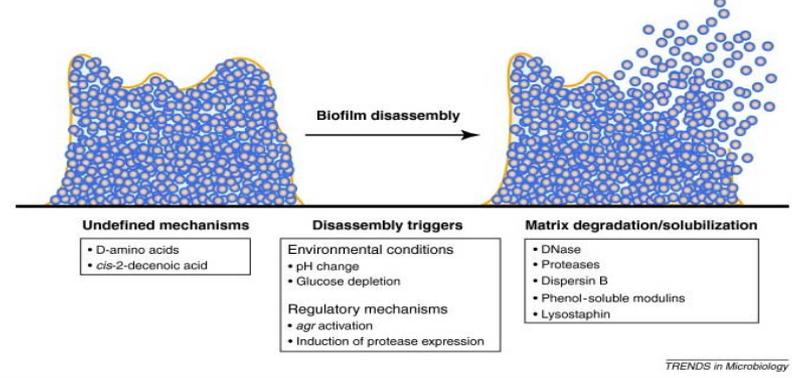
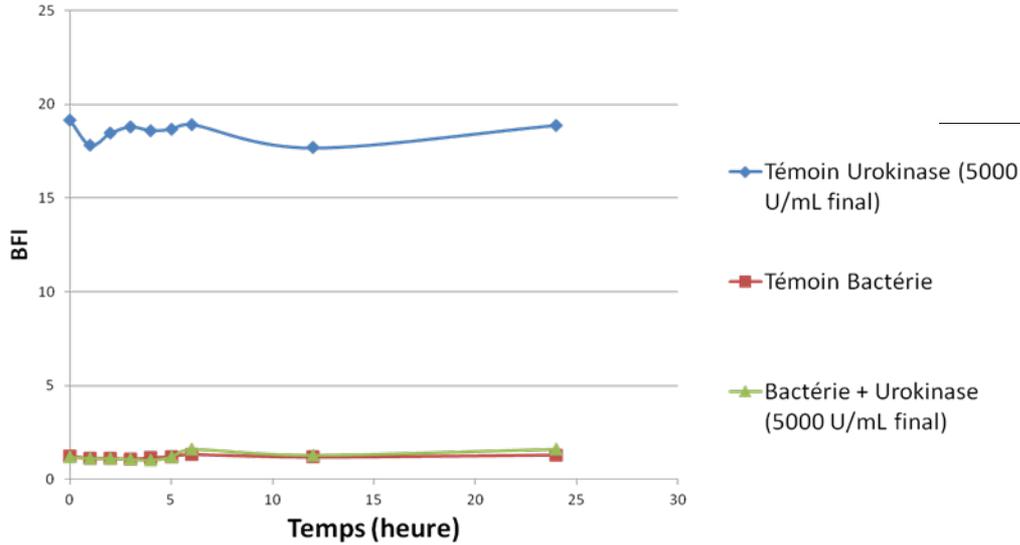


**Figure 4: Bacterial revival after 24 hours of exposure to antimicrobial LS followed by 72 hours in the biofilm development system.** SIPs exposed to an antimicrobial LS (vancomycin, daptomycin or ethanol) were reconnected in the biofilm development system for a 72 hours period.

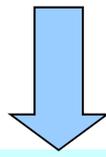
White bar: bacterial count of injection port; Grey bar: bacterial count of catheter; Black bar: bacterial count of SIP

Comparisons between groups were performed by a Student t test with a significance level set at 0.05. *P* of mean bacterial count of SIP: vancomycin LS versus daptomycin LS ( $p=0.13$ ); vancomycin LS versus ethanol LS ( $p=0.018$ ).

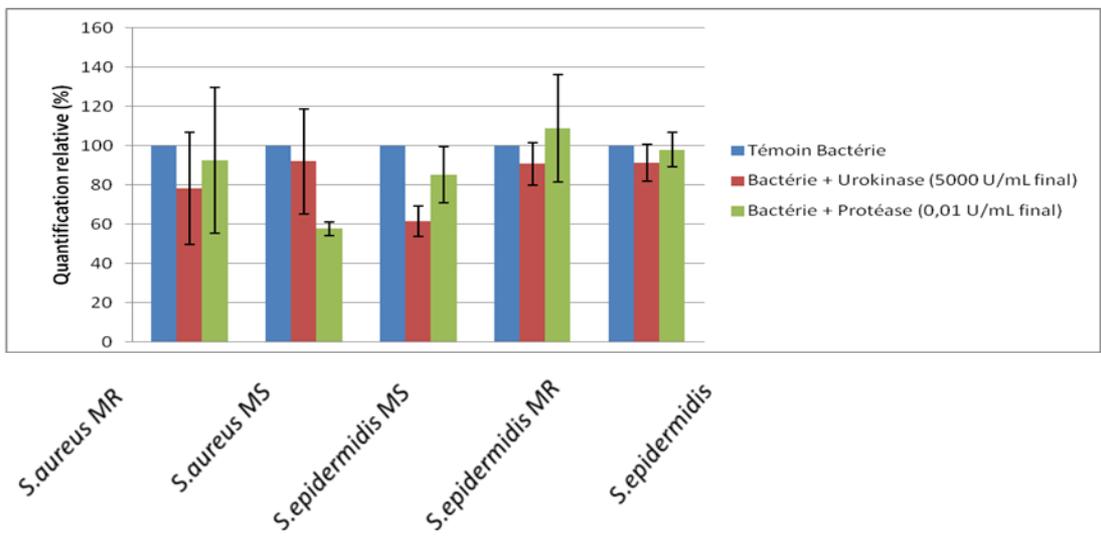
# Recherche d'un candidat disperseur



**Urokinase,  
Trypsine,  
Lysosyme,  
Protéase,  
Lipase**



**Pas d'effet  
disperseur**



# Limites



- Exposition au verrou dans un CIP hermétiquement fermé
- Modèle expérimental: inoculum très élevé, pas de débris de coagulation, fibrines...
- [C] verrou dapto  $>13000$  CMI
- [C] verrou vanco  $>2500$  CMI (CMI à 2mg/L)

# Conclusion



- Le verrou vancomycine semble peu efficace ce qui conforte l'impression clinique
- Verrou daptomycine et éthanol > verrou vancomycine
  - ✓ Néanmoins, efficacité sans doute insuffisante
    - Pour éviter toutes les récidence
    - Pour détruire la matrice → risque de ré-infection par un germe différent

# Conclusion



- Options à explorer
  - Associations
    - . Ethanol+ab
    - . Dapto+bactrim ou genta?
  - Traitements séquentiels?
- RCT