

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Verrou antibiotiques curatifs Qui, quand et comment?

Alexandre Charmillon CHU Nancy

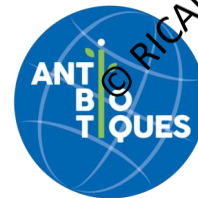
Au nom du groupe de travail: David Leberghien, Eric Bonnet, Bruno Cassard, Sylvain Diamantis, Bertrand Gachot,
Matthieu Lafaurie, Christophe Strady

Groupe de relecture multidisciplinaire Odile Albert, Cécile Chambrier, Nolwenn Lucas, Julie Toubiana



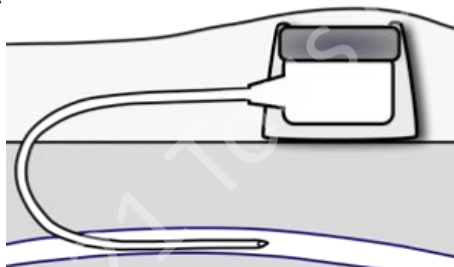
**BECOME AN
ANTIBIOTIC GUARDIAN**

Keep Antibiotics Working



ILS SONT
PRÉCIEUX,
UTILISONS-LES
MIEUX.

Infections liées aux cathéters de longue durée



Cathéters à chambres implantables (CCI)



- 382,000 nouveaux cas de cancer par an
- > 3500 patients en nutrition parentérale à domicile au long court (cathéters tunnellisés ou CCI)
- >5000 patients en hémodialyse sur cathéters

Infection chez 4 à 10% des patients

1-Institut National du Cancer – Rapport 2018

2-INCA 2010

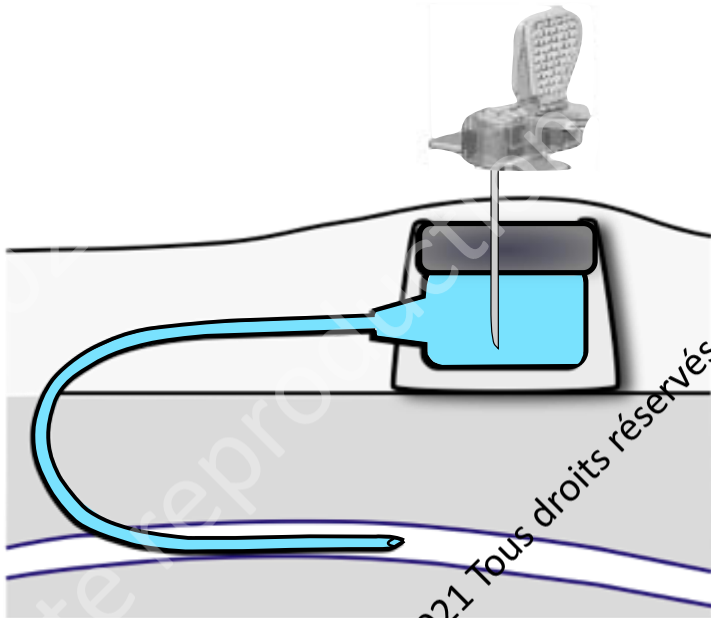
3- Haute Autorité de Santé Rapport NPAD 2021

4-Rapport 2016 Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation

Pourquoi envisager un traitement conservateur ?

- ❑ **Objectif** = traiter l'infection et éradiquer la colonisation du cathéter sans retirer le dispositif
 - ❑ Cathéters intraveineux de longue durée (CIVLD) = plus « précieux »
 - Besoin prolongé (plusieurs années)
 - Changements plus complexes (thromboses, troubles de l'hémostase)
 - ❑ Majorité de colonisation endoluminales
 - Accessible à un traitement local, à l'intérieur du cathéter
- Principe du verrou antibiotique

Principe du verrou antibiotique



- Distillation locale
- volume restreint (2 à 3 ml)
- solution antibiotique fortement concentrée (100 à 1000 x CMI)
- Maintenu en place >12 à 24h

Verrus ATB curatifs : pourquoi une reco ?

- ✓ Pratique répandue
- ✓ Mais modalités très hétérogènes (indications, molécules, durée,...)
- ✓ Problématique si mauvaise indication (*Staphylococcus aureus*, ...)
- ✓ Multiples services concernés
- ✓ Peu de conseils pratiques dans les recommandations et la littérature

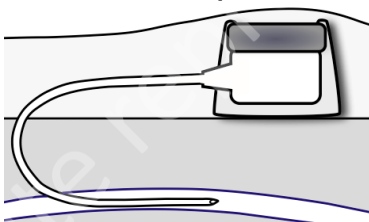
Méthodologie

❑ Peu/pas d'étude comparative

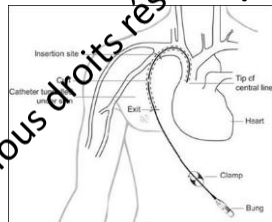
→ Niveau de recommandation = avis d'expert

❑ Champs d'application :

- Adulte et enfant
- **Curatif** (exclusion des verrous préventifs)

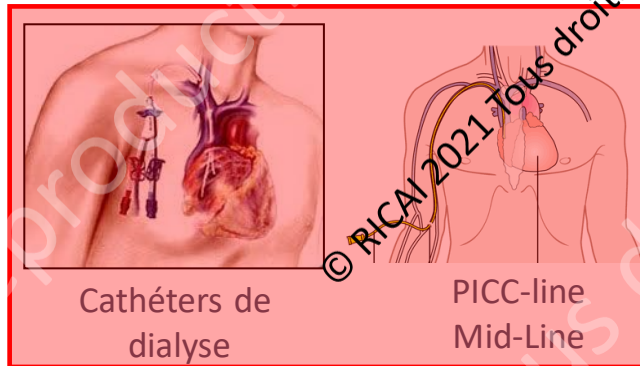


Cathéters à chambre implantables



Cathéters tunnellisés

Exclusion



Cathéters de dialyse

PICC-line
Mid-Line



Guidelines

Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020

Recommendation group of the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
French Infectious Diseases Society Members of the Sous les Verrous Study Group,
Odile Albert^a, Eric Bonnet^b, Bruno Cassard^c, Cécile Chambrier^d, Alexandre Charmillon^e,
Sylvain Diamantis^f, Bertrand Garnot^g, Mathieu Lafaurie^h, David Lebeauxⁱ,
Nolwenn Lucas^j, Christophe Strady^k, Julie Toubiana^l, Christophe Strady^{j,*}

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Me Graile 38 ans hospitalisée

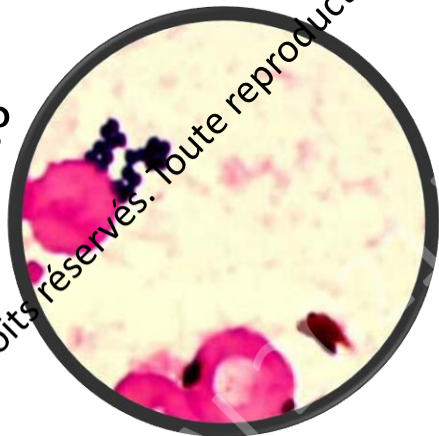


Syndrome du grêle court, avec nutrition parentérale
Ce week-end 38,2°C isolé, l'IDE à fait des hémocultures

❑ QUESTIONS à se poser

- Sur PAC ou en périphérie?
- Nombre de flacons + ?
- Délai de positivité ?
- Signes cliniques actuels ?

Généraux et locaux



❑ REPONSES

- Sur PAC + Périphérique -
- 4 flacons (aéro-anaérobie)
- PAC: aérobies 14h anaérobie 9h
- Asymptomatique

Importance des définitions

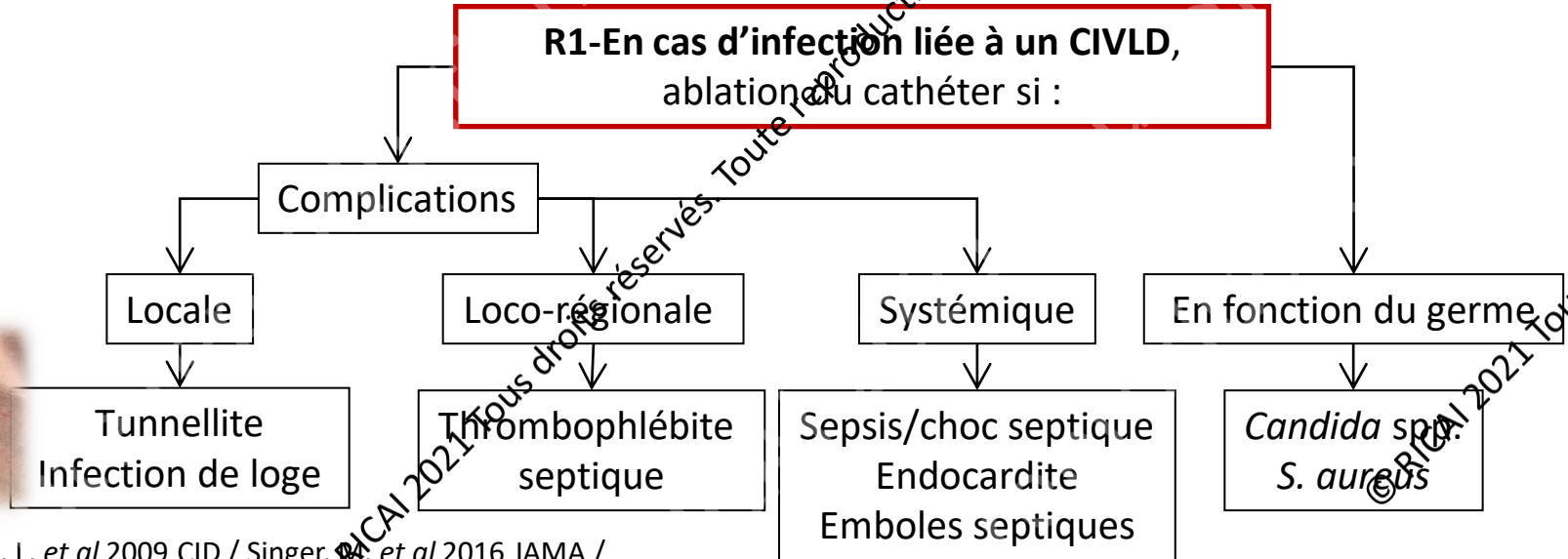
Définitions	Hémoculture sur le CIVLD	Hémoculture périphérique	Signes cliniques
Colonisation du CIVLD	Positive ¹	Négative	Absents

- 1) Pour les bactéries commensales, des hémocultures répétées positives sont nécessaires :
- au moins 2 hémocultures positives (au minimum un flacon sur les 2 prélevés par paire d'hémocultures)
 - au même germe (même espèce, même profil phénotypique de résistance aux antibiotiques).

2-Cette approche diagnostique peut être prise en défaut notamment pour *Candida spp.* et *S.aureus* (mauvaises valeurs prédictives négative et positive)

Non-indications des verrous curatifs

Le traitement de référence d'une infection liée au CIVLD est l'ablation du cathéter associée à une antibiothérapie systémique



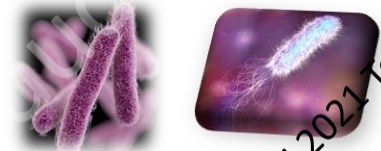
Mermel, L. et al 2009 CID / Singer, M. et al 2016 JAMA / Fernandez-Hidalgo, N. et al JAC 2006 / Maya ID, et al AJKD 2007 / Fowler VG, et al CID 2005

Indications des verrous curatifs

- **Est une option** pour traiter une infection liée à un CIVLD non compliquée à **staphylocoque à coagulase négative ou entérocoque**



- **Peut être envisagé** pour traiter une infection liée à un CIVLD non compliquée à **entérobactéries ou *Pseudomonas aeruginosa* associée à une ATB IV systémique** (réserve chez le neutropénique)



R5. Le verrou antibiotique ne doit pas être utilisé si la décision d'ablation du cathéter a été prise

Effectiveness of Antibiotic-Lock Therapy for Long-Term Catheter-Related Bacteremia Due to Gram-Negative Bacilli: A Prospective Observational Study



GNB etiologies

Single GNB microorganism, n (%)	36 (78)
<i>Pseudomonas</i> spp. ^b , n	11
<i>Escherichia coli</i> , n	6
<i>Enterobacter cloacae</i> , n	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n	4
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n	3
<i>Proteus</i> spp., n	3
Others ^c , n	3
Polymicrobial GNB in	

January 2004 – December 2009
Patients with GNB CRB n = 72

Catheter withdrawal n = 26

- Exit site infection n = 14
- Septic shock n = 2
- No further catheter need n = 10

Conservative treatment n = 46

<30 days follow-up n = 9

- No evidence of treatment failure during follow-up.

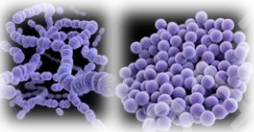
Conservative treatment n = 37

Deux études rétrospectives :
75 et 86% de guérison
 Freire, MP *et al* AAC 2018
 Zanwar S. *et al* Transpl Infect Dis. 2019

Overall successful treatment n = 37



Quelle solution antibiotique pour le verrou ?



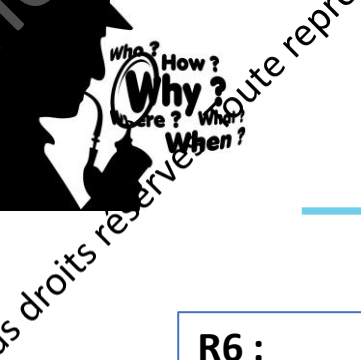
Examen Direct	Antibiotique	Solvant reconstitution	Solvant dilution	Concentration finale	Volume verrou*	Stabilité
Cocci à Gram positif	Vancomycine poudre 125 mg	10 mL NaCl 0,9 %		12,5 mg/mL	3 mL	48 h

R17. Intégration au sein du logiciel de prescription médicale, de protocoles spécifiques

*Préparation effectuée en extemporané (juste avant l'injection), le volume restant de la préparation ne sera pas conservé
Et volume à adapter en fonction des dispositifs utilisés (notamment en pédiatrie)

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



Quelles modalités pratiques ?

R6 :

- Le verrou antibiotique est changé **toutes les 24 à 48h**
 - **Le groupe d'experts** se positionne pour un changement **toutes les 48H**
- Le CIVLD ne doit **pas être utilisé pendant les 72 premières heures** et si possible pendant toute la durée du traitement
- **R9. Durée totale : 10 jours**

Les 3 types de verrou envisageables

Verrou continu

Mise en place, dans la lumière du cathéter, d'un antibiotique à forte concentration,
laissé en place 24 heures sur 24.

Le CIVLD n'est pas utilisé pendant toute la durée de traitement (10 jours)

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



Quelles modalités pratiques ?

R7. Verrou intermittent est possible après 72h de traitement

- ✓ En cas d'amélioration clinique
- ✓ CIVLD est l'unique abord vasculaire
- ✓ Usage indispensable

R11. La réalisation du verrou intermittent est la même que le verrou continu mais sa durée de maintien est réduite (12h au minimum sur 24h)

R8. Un verrou dynamique est envisageable si :

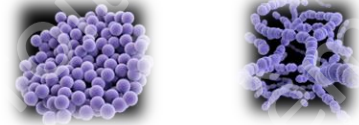
- ✓ traitement par vancomycine systémique nécessaire
- ✓ en l'absence d'autre abord vasculaire

R12. Un verrou dynamique :

- perfusion continue (VSE) sur le CIVLD de vancomycine à forte concentration
- concentration d'antibiotique supérieure à 100 fois la CMI (lumière interne du cathéter)

Quand associer une antibiothérapie IV au verrou?

R19. Infection liée au CIVLD probable, à **staphylocoque à coagulase négative** ou à **entérocoque** : **verrou antibiotique seul possible**



Néanmoins :

- En cas de neutropénie fébrile : panel d'experts en faveur de l'adjonction d'une antibiothérapie systémique
- En cas de persistance d'une fièvre à 48h de cette stratégie et/ou apparition d'hémocultures périphériques positives : adjonction d'une antibiothérapie systémique nécessaire

R20. Infection liée au CIVLD probable à **BGN** = traiter comme une bactériémie liée au CIVLD

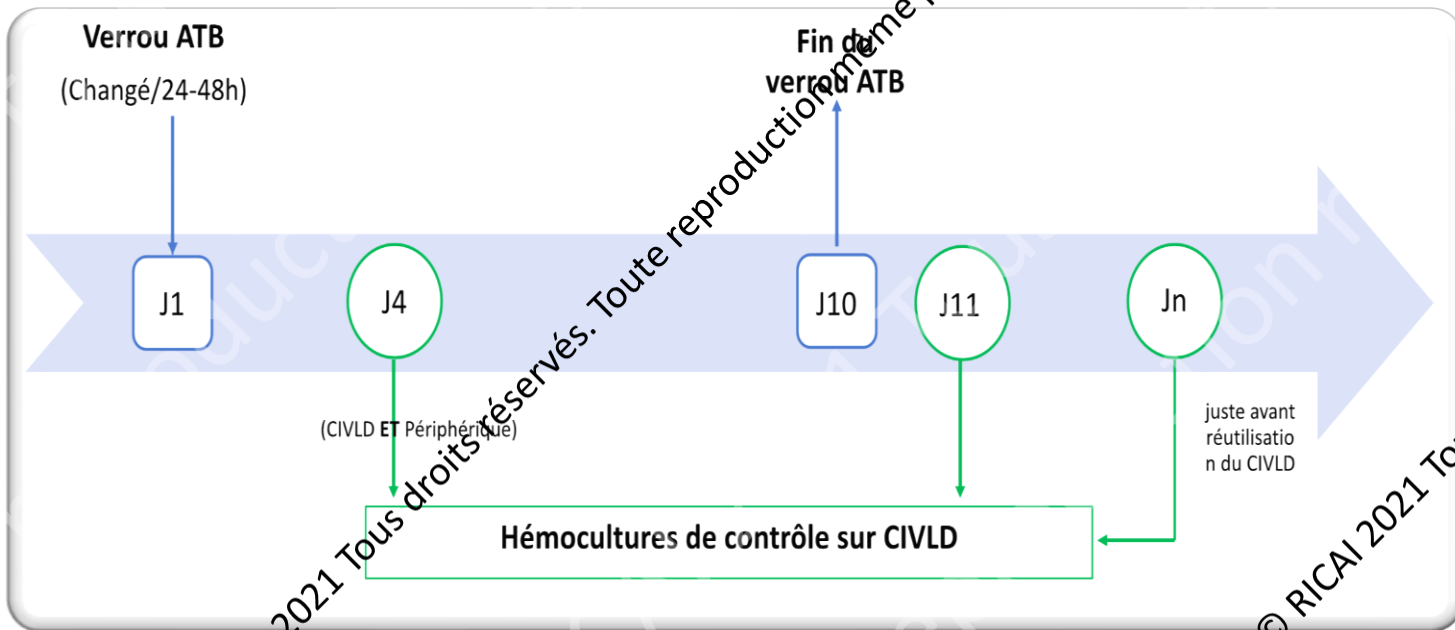
R21. Bactériémie liée au CIVLD = antibiothérapie systémique indispensable



Quelle surveillance?

Clinique : température, signes généraux d'infection, complications locales ou loco-régionale

Microbiologique:



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Critères d'échec d'un verrou curatif ?

1 seul des critères ci-dessous suffit à définir l'échec

- ❑ **≥ J4 du traitement par verrous :**
 - fièvre attribuée au CIVLD
et/ou
 - persistance d'hémoculture(s) positive(s), quel qu'en soit le site, au même microorganisme
- ❑ **≥ 24h après la fin du traitement par verrou: hémoculture(s) positive(s) au même microorganisme (même phénotype)**
- ❑ **Au cours ou décours du traitement par verrou: localisations septiques secondaires (endocardite, embols septiques...)**

Echec = ablation systématique du CIVLD



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Critères de réutilisation du CIVLD

- ✓ Apyrexie
- ✓ CIVLD propre, pas de signes locaux d'infection
- ✓ Hémoculture fin de traitement (J11), négative à 48 h (J13)



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Q1.

1. En cas de suspicion d'infection liée au CIVLD, un verrou probabiliste peut être fait dans l'attente des résultats des hémocultures

- **R4.** L'usage d'un verrou probabiliste (c'est à dire sans hémoculture positive) n'est pas recommandé

2. Un verrou ATB doit être d'environ 3mL associé à l'héparine

R16. Pas d'association d'héparine ou de citrate de sodium à la solution verrou

3. Une colonisation de CIVLD polymicrobienne peut être traitée par verrou seul 10 jours

- **R18.** En cas de colonisation du CIVLD, quel que soit le microorganisme identifié, il est possible de proposer un traitement par verrou antibiotique seul (c'est à dire sans antibiothérapie systémique) durant 10 jours.

4. Il est possible de traiter une infection de CIVLD à SCN ou entérocoque par verrou seul (hors patient neutropénique)

Q2.

1. Il est envisageable de traiter une infection ou une bactériémie, liée au CIVLD à BGN, dont *Pseudomonas Aeruginosa*, par ATB IV associée à un verrou d'amikacine pendant 10J
2. En cas d'ablation prévue du CIVLD, un verrou antibiotique est utile

• **R5.** Le verrou antibiotique ne doit pas être utilisé si la décision d'ablation du cathéter a été prise.

3. Un verrou antibiotique se prescrit pour 10 jours et se change toutes les 48H
4. Les hémocultures de contrôles sur le CIVLD se prélèvent à J4, J11, et avant réutilisation du CIVLD
5. On peut réutiliser un CIVLD après 10 jours de verrou si les hémocultures de J11 ne poussent pas à 48H
6. Le traitement de référence d'une infection ou d'une bactériémie liée au CIVLD est l'ablation du cathéter associée à une antibiothérapie systémique

VERROU ATB CURATIF



❖ Importance du **DIAGNOSTIC nosologique** → **COLONISATION/ INFECTION/ BACTÉRIÉMIE liée au CIVLD?**

Définitions	Hémoculture sur le CIVLD	Hémoculture périphérique	Signes cliniques
Colonisation du CIVLD	Positive ¹	Négative	Absents
Infection liée au CIVLD probable	Positive ¹	Négative	Présents
Bactériémie liée au CIVLD	Positive	Positive ($\Delta 2 \geq 2h$)	+ ou -

❖ Quand peut-on faire un VERROU ?

1. Colonisation CIVLD (verrou seul & quel que soit le microorganisme)

2. Infection liée au CIVLD NON compliquée (pas si *s.aureus* ou *candida spp*):

- est une option si SCN +++ et entérocoques (+/- ATB IV si neutropénie fébrile ou fièvre à H48)
- est envisagée si Entérobactéries + ATB IV systématique (réserve chez le neutropénique)
- Au cas par cas si *Pseudomonas Aeruginosa* + ATB IV systématique (réserve chez le neutropénique)

3. Bactériémie liée au CIVLD = mêmes critères, mais ATB IV systématique

Le traitement de référence d'une infection ou d'une bactériémie liée au CIVLD est l'ablation du cathéter associée à une antibiothérapie systémique

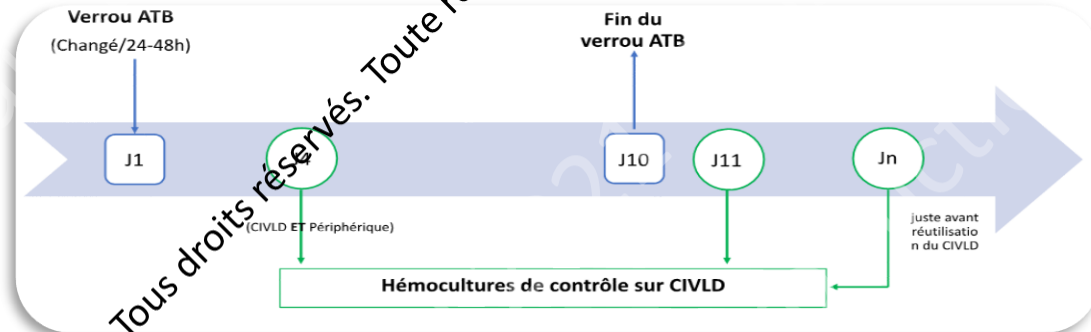
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

- **R4.** L'usage d'un verrou probabiliste (c'est à dire sans hémoculture positive) n'est pas recommandé.



☐ **TYPE : V. CONTINU** = Gold standard; **V. intermittent**, ou **V. dynamique** au cas par cas

☐ **DUREE** = 10 Jours (sauf échec avant) +/- ATB IV en fonction du diagnostic nosologique



Si échec = ablation systématique du CIVLD

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



ILS SONT PRÉCIEUX
UTILISONS-LES
MIEUX.



**BECOME AN
ANTIBIOTIC GUARDIAN**

Keep Antibiotics Working

© RICA 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2021 Tous droits réservés.