



Verrous antibiotiques curatifs: indications et modalités

Dr Julia BROCHARD – LIBOIS

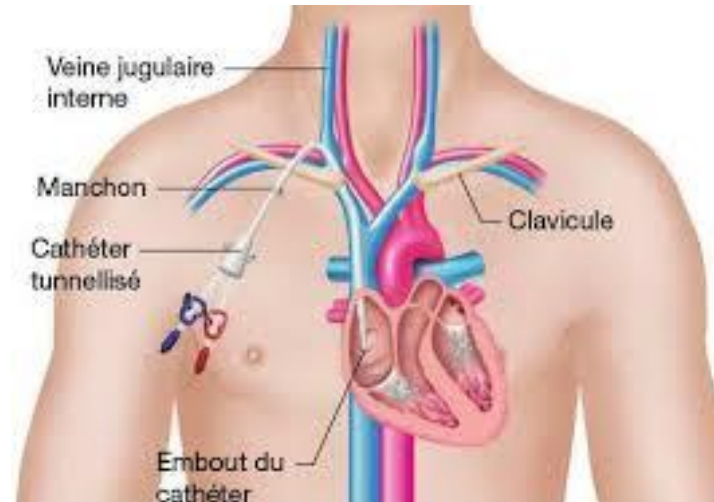
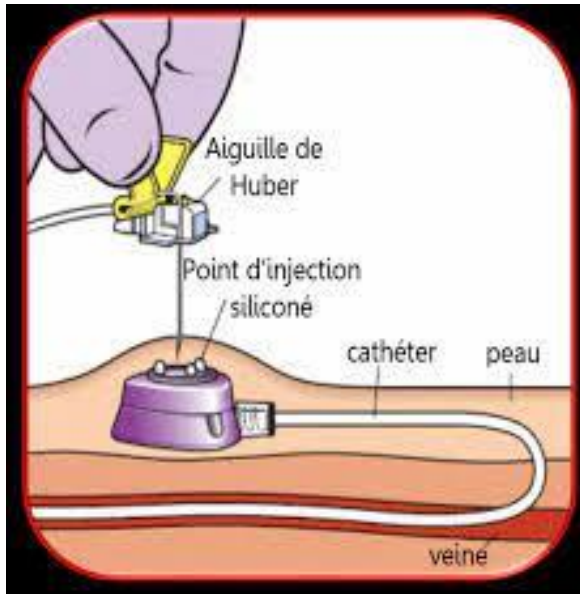
CH Saint-Nazaire

6ème Journée régionale des référents en antibiothérapie

Janvier 2022

De quoi parle-t-on ?

- Cathéters intra veineux de longue durée (CIVLD)
 - Cathéters tunnélisés
 - Chambres implantables



Fréquence et contexte

- 4 à 10% des patients
- Incidence entre 0.5 et 2/1000 jours de cathétérisation
- 4^e cause d'infection nosocomiale

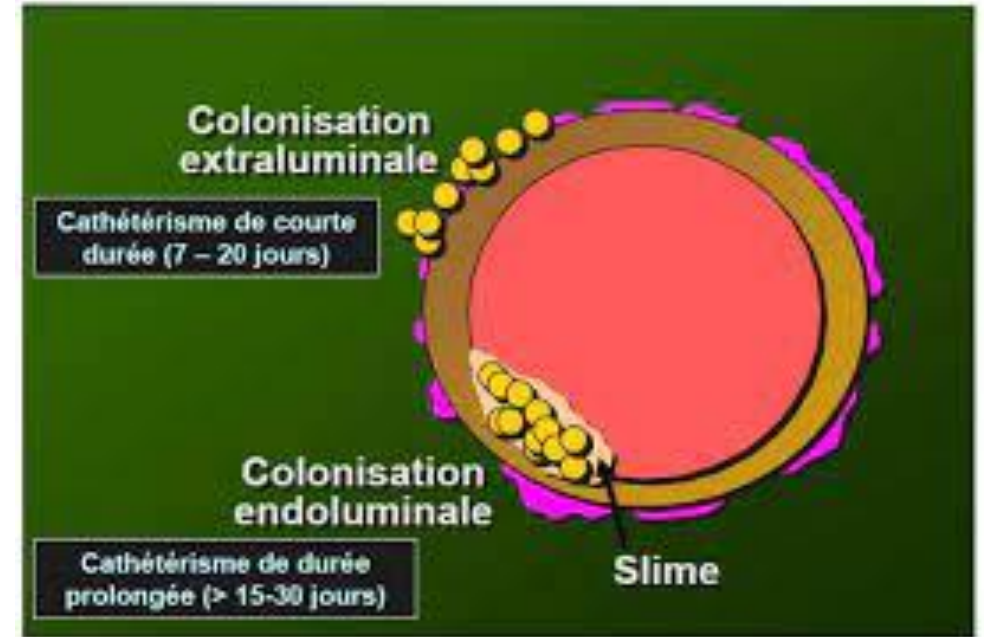
- Chimiothérapie ++
- Nutrition parentérale
- Dialyse

- Utilisation hors des établissements de santé

- Microbiologique : Staphylocoque coagulase négative ++

Physiopathologie

- Peu de colonisation extraluminale
- Colonisation endoluminale ++
- Formation de biofilm
- Risque dépendant
 - de la durée d'implantation du KT
 - de l'agent pathogène (Staph aureus, Candida ++)
- Principe du verrou : concentration locale d'antibiotiques $> 100 \times$ CMI





Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



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 Gachot^g, Mathieu Lafaurie^h, David Lebeauxⁱ,
Nolwenn Lucas^j, Christophe Strady^k, Julie Toubiana^l, Christophe Strady^{j,*}

- Traitement de référence = ablation du cathéter + antibiothérapie systémique
- Mais ...
 - Comorbidités ++
 - Capital veineux altéré
 - Nécessité d'une voie d'abord

Diagnostic

- **Hémocultures différentielles:**
- 1 paire d'HC (1 flacon aérobie et 1 flacon anaérobie) sur veine périphérique
- + 1 paire d'HC (1 flacon aérobie et 1 flacon anaérobie) sur CIVLD

- HC prélevées au même moment avec un volume similaire, supérieur à 7 ml (idéalement 10 ml), dans chaque flacon
- Traçabilité de l'heure et étiquetage du site de prélèvement+++
- Débuter par l'Hc périphérique pour adapter volume de l'Hc sur CIVLD

Définitions

| Définitions | Hémoculture sur le CIVLD | Hémoculture périphérique | Signes cliniques |
|---|-----------------------------|---|------------------|
| Colonisation du CIVLD | Positive¹ | Négative | Absents |
| Infection liée au CIVLD probable | Positive¹ | Négative | Présents |
| Bactériémie (ou fongémie) liée au CIVLD | Positive | Positive ($\Delta^2 \geq 2h$)³ | + ou - |

1- Pour les bactéries commensales : contrôle de l'HC sur CIVLD nécessaire pour différencier la colonisation de la CIVLD d'une contamination

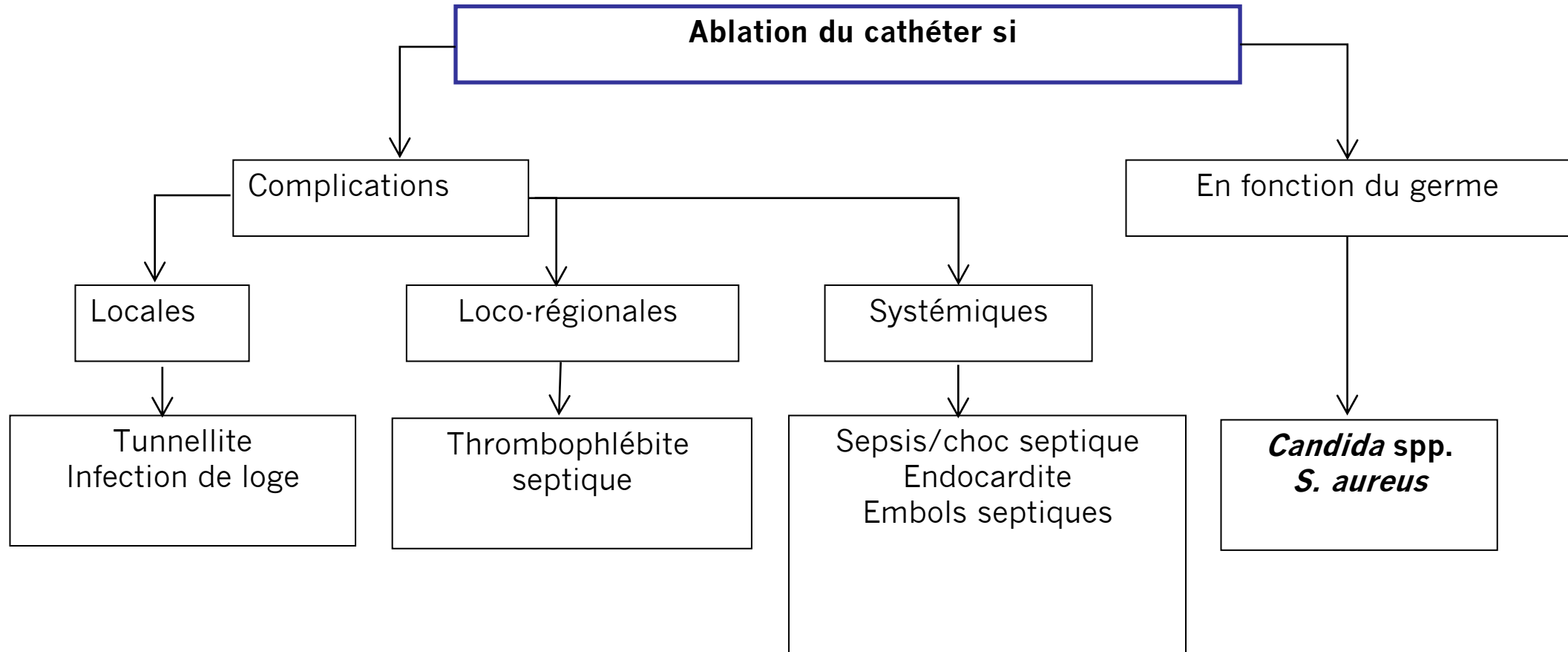
2-Delta: différentielle de délai de positivité entre HC prélevées sur CIVLD et périphérique

3-Approche diagnostique peut être prise en défaut pour Candida spp. et S.aureus (mauvaises valeurs prédictives négative et positive)

Différents types de verrous

| Verrou continu | Verrou intermittent | Verrou dynamique |
|---|--|--|
| <p>Antibiotique à forte concentration laissé en place dans la lumière du cathéter 24 h/24.</p> <p>Le CIVLD n'est pas utilisé pendant toute la durée du traitement (10 jours)</p> | <p>Après 72 h de verrou continu, si amélioration clinique, l'antibiotique n'est laissé en place dans la lumière du CIVLD que 12 h /24 (au minimum)</p> <p>Objectif = permettre d'administrer en alternance d'autres produits (nutrition parentérale, ...).</p> | <p>Perfusion continue à la seringue électrique sur le CIVLD de vancomycine à forte concentration.</p> <p>La lumière interne du cathéter est en contact continu avec une concentration de vancomycine > 100 CMI.</p> |

Indication d'ablation du cathéter



Indications des verrous

- **Option** pour traiter une infection non compliquée liée à un CIVLD, à **staphylocoque à coagulase négative** ou **entérocoque**.
- Un verrou curatif **peut être envisagé** pour traiter une infection non compliquée liée à un CIVLD à **entérobactéries** (avec réserve chez les patients neutropéniques) avec avis spécialisé.
- Un verrou curatif **peut être discuté au cas par cas** pour traiter une infection non compliquée liée à un CIVLD à ***Pseudomonas aeruginosa*** (avec réserve chez les patients neutropéniques) avec avis spécialisé.

Contre-indications des verrous

- Ablation systématique du CIVLD en cas de:
 - *Staphylococcus aureus* ou *Candida spp.*
 - Complications locales, loco régionales et systémiques.
- L'usage d'un verrou probabiliste (c'est à dire sans hémoculture positive) n'est pas recommandé.
- **Le verrou antibiotique ne doit pas être utilisé si la décision d'ablation du cathéter a été prise.**
- **La présence de matériel prothétique nécessite un avis infectiologique.**

Modalités pratiques

- Changement du verrou toutes les 48 h pour réduire la fréquence des manipulations
- **Le CIVLD ne doit pas être utilisé pendant les 72 premières heures du verrou et idéalement pendant toute la durée du traitement.**
- Si le CIVLD est l'unique abord vasculaire, que son usage est indispensable et en cas d'amélioration clinique, un verrou intermittent est possible après 72h de traitement.
- En l'absence d'autre abord vasculaire, pour les ILC nécessitant une antibiothérapie systémique par vancomycine, un verrou dynamique de vancomycine peut être envisagé.
- **La durée totale du traitement par verrou est de 10 jours.**

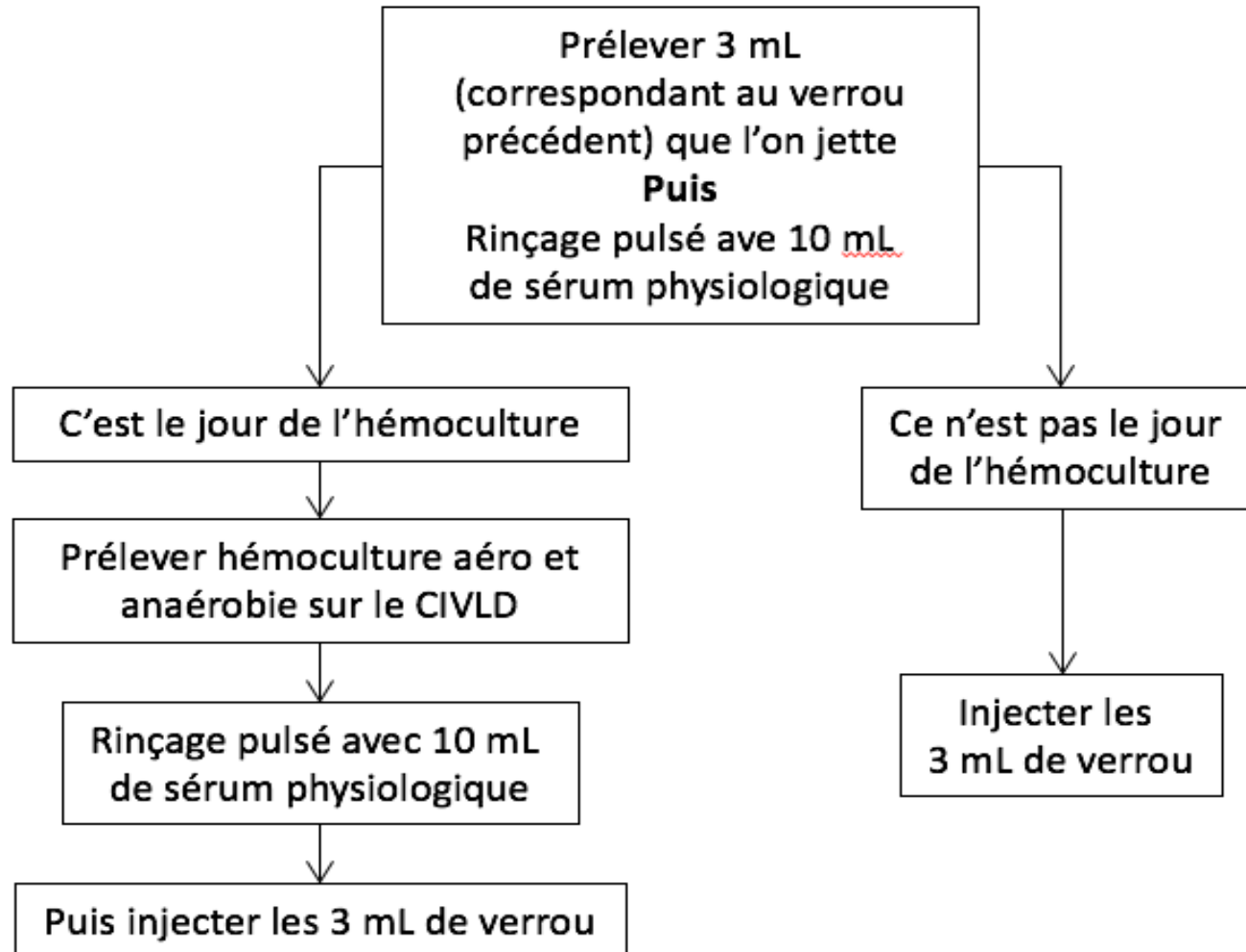
Préparation du verrou

| Examen Direct | Antibiotique | Solvant reconstitution | Solvant dilution | Concentration finale | Volume verrou* |
|-------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|----------------|
| Cocci à Gram positif | Vancomycine poudre 125 mg | 10 mL NaCl 0,9 % | NA | 12,5 mg/mL | 3 mL |
| Bacilles à Gram négatif | Amikacine 50 mg/1mL | NA | 1 mL dans 9 mL NaCl 0,9% | 5 mg/mL | 3 mL |
| Bacilles à Gram négatif | Gentamicine 40 mg/2mL | NA | 2mL dans 6 mL NaCl 0.9% | 5 mg/mL | 3 mL |

L'association d'héparine ou de citrate de sodium à la solution verrou n'est plus recommandée.

Autres options possibles : Cefazoline, Ceftazidime, Daptomycine

Modalités pratiques – Changement de verrou



Stratégies thérapeutiques

- Colonisation du CIVLD: traitement par verrou antibiotique seul durant 10 jours
- Bactériémie liée au CIVLD : verrou + antibiothérapie systémique pendant 10 jours
- Infection probable (Hc périph négatives mais fièvre sans autre point d'appel) à staphylocoque à coagulase négative ou à entérocoque: traitement par verrou antibiotique seul durant 10 jours. sauf si:
 - Neutropénie fébrile
 - Persistance d'une fièvre à 48h et/ou apparition d'hémocultures périphériques positives.
 - Dans ces deux situations, adjonction d'une antibiothérapie systémique active sur le microorganisme identifié.
- Infection probable à BGN: antibiothérapie systémique indispensable

Critères d'échec des verrous

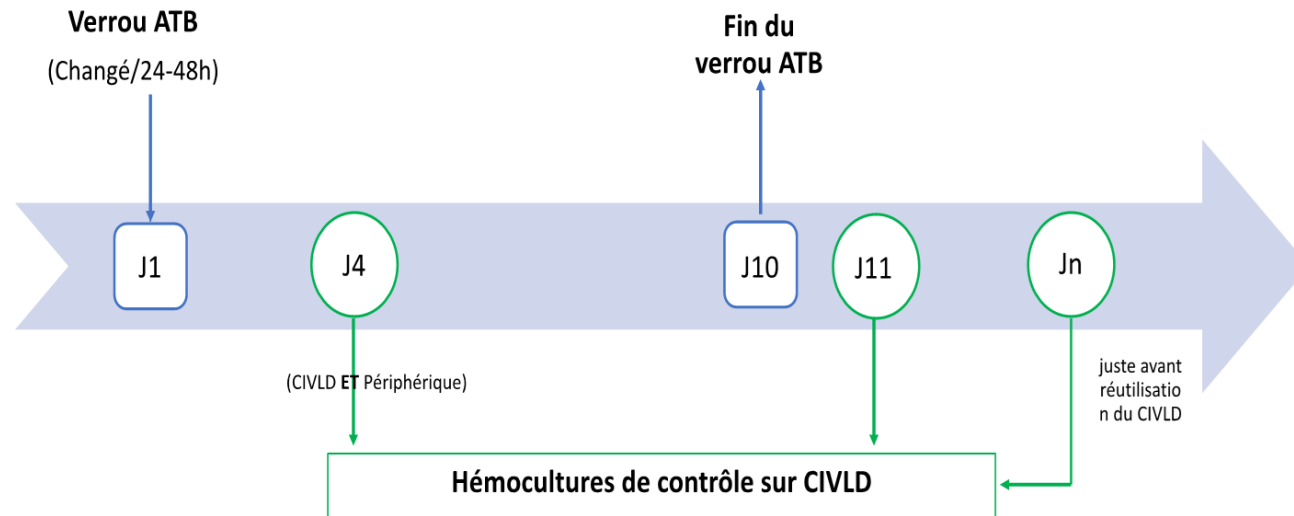
1 seul des critères ci-dessous suffit à définir l'échec

- \geq J4 du traitement par verrou : fièvre attribuée à l'ILC et/ou persistance d'hémoculture positive
- Hémoculture positive au même microorganisme $>$ 24h après la fin du traitement par verrou
- Au cours ou décours du traitement par verrou: localisations septiques secondaires (endocardite, embols septiques...).

Echec = ablation systématique du CIVLD

Surveillance systématique

- **Clinique** : signes généraux d'infection, complications locales ou loco-régionales
- **Microbiologique** :
 - une paire d'hémocultures sur CIVLD **et en périphérie** à **J4** du début du verrou
 - une paire d'hémocultures sur CIVLD à **J11** (lendemain de l'arrêt des verrous)
 - une paire d'hémocultures sur CIVLD **juste avant la réutilisation ultérieure du CIVLD**



Critères de réutilisation du CIVLD

- Apyrexie
- Pas de signes locaux d'infection
- Hémoculture fin de traitement (J11), négative à 48 h (J13)
- En cas de nécessité de verrou intermittent à partir de J4

Et ça marche ?

- Freire et al, AAC, 2018 : 75% de guérison
- Zanwar et al, Transpl Infect Dis, 2019 : 86% de guérison

- Poster RICAI 2018 E. Bonnet (Toulouse)
 - Rétrospectif sur 5 ans (2013-2018), 90 BLC, 53 ttt conservateurs
 - Suivi à 1 an : 98% de succès (échecs = nouvelles ILC avec bactérie différente)

- Données CLME St Nazaire :
 - 50 verrous sur PAC en 2018
 - 72% de succès

Pratico-pratique

- **VANCOMYCINE : 5 mg/ml (Rétrocédable)**
 - Utiliser 1 flacon de Vancomycine 500mg à reconstituer avec 10 ml d'eau PPI = 50 mg/ml
 - Prélever 1 mL de cette solution et diluer dans 9 mL de serum physiologique = 5 mg/mL
 - Injecter 3 mL de solution dans la chambre fermée
- **GENTAMICINE : 5 mg/ml (Disponible en ville)**
 - Utiliser 1 ampoule de Gentamicine 80 mg/2 ml = 40 mg/mL
 - Prélever 1 mL de Gentamicine à diluer dans 7 mL de serum physiologique = 5 mg/mL
 - Injecter 3 mL de solution dans la chambre fermée
- **CEFAZOLINE 5 mg/ml (Non rétrocedable – HAD)**
 - Utiliser 1 flacon de Cefazoline poudre 1g à reconstituer avec 5ml d'eau PPI = 200mg/mL
 - Prélever 1 ml de la solution à diluer dans 39ml de NaCl 0,9% = Céfazoline 5mg/ml
 - Injecter 3 mL de solution dans la chambre fermée
- **CEFTAZIDIME 5 mg/ml (Disponible en ville)**
 - Utiliser 1 flacon de Ceftazidime poudre 1g à reconstituer avec 10 ml d'Eau PPI = 100 mg/mL
 - Prélever 1 mL de cette solution et diluer dans 19 mL de serum physiologique = 5 mg/mL
 - Injecter 3 mL de solution dans la chambre fermée
- **AMIKACINE : 5 mg/mL (Disponible en ville)**
 - Utiliser 1 flacon d'Amikacine poudre 500mg à reconstituer avec 10 ml d'Eau PPI = 50 mg/mL
 - Prélever 1 mL de cette solution et diluer dans 9 mL de serum physiologique = 5 mg/mL
 - Injecter 3 mL de solution dans la chambre fermée

