



Gestion de la voie veineuse: le point de vue de l'infectiologue

A. Lefort

Service de Médecine Interne,
Hôpital Beaujon, Clichy

Remerciements: Dr V. Zarrouk, Dr D. Lebeaux

Prévention des infections

Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux

Recommandations professionnelles
par consensus formalisé d'experts

Promoteur : SF2H

Mars 2012

Prise en charge des infections

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Clin Infect Dis 2009

Leonard A. Mermel,¹ Michael Allon,² Emilio Bouza,⁹ Donald E. Craven,³ Patricia Flynn,⁴ Naomi P. O'Grady,⁵ Issam I. Raad,⁶ Bart J. A. Rijnders,¹⁰ Robert J. Sherertz,⁷ and David K. Warren⁸

- Diagnostiquer l' infection
- Traiter l' infection:
 - Traitement anti-infectieux systémique
 - Gestion du cathéter: verrous vs traitement conservateur

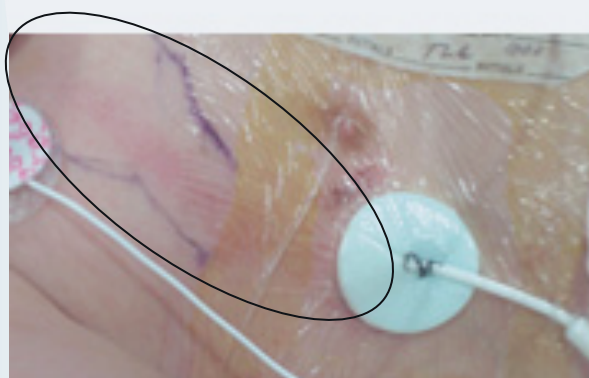
Diagnostic de l'infection de KTC

Diagnostiquer l'infection: clinique

Signes généraux: fièvre, frissons, peu spécifiques → AB probabiliste
 Signes locaux : plus spécifiques mais inconstants



Infection site de sortie



Tunnelite



Infection de loge

Retrait matériel

Diagnostiquer l'infection: microbiologie

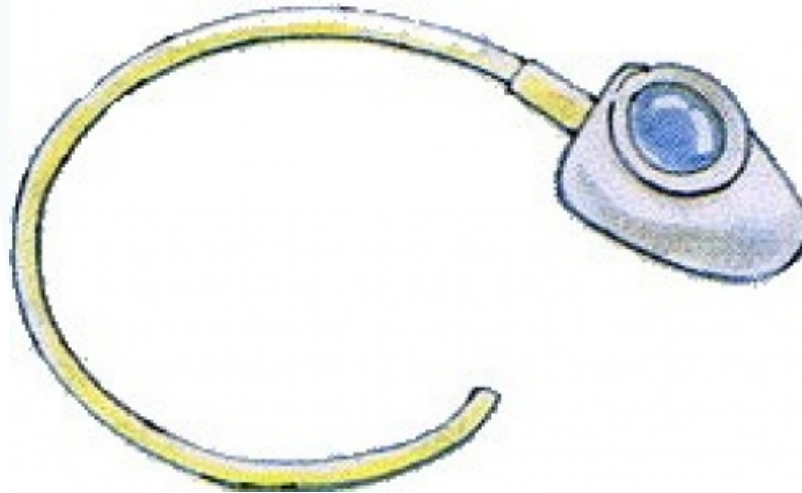
- si retrait du cathéter: culture (culture quantitative $>10^2$ UFC/mL)
- sans retrait du cathéter: hémocultures

Hémocultures:

- **avant toute antibiothérapie**
- **au moins 2 hémocultures** prélevées **simultanément** (max 10 min d'écart):
 - une KTC
 - une périphérique
- **quantité de sang importante** : 10 ml par flacon
- quantité de sang **équivalente dans hémocultures centrale et périphérique** +++
- **préciser site de ponction** sur la demande d'examen

Hémocultures centrale et périphérique positives (au même germe)

Point de départ KTC?

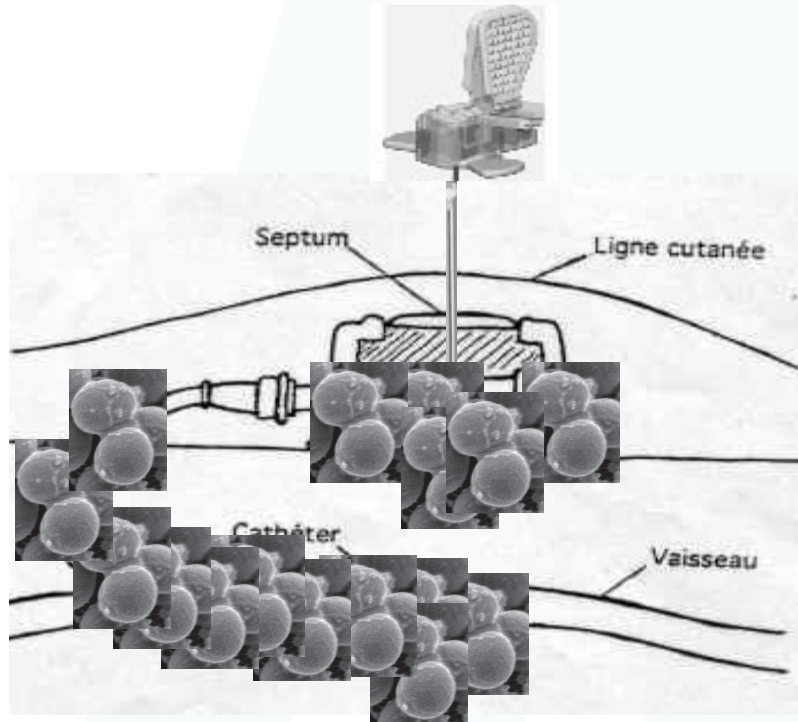


Hémocultures
quantitatives couplées

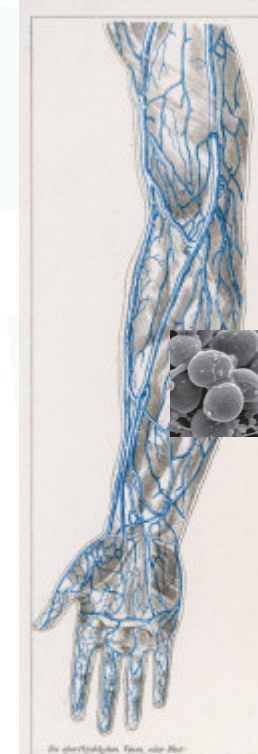
Hémocultures
couplées

Différentiel
de pousse

Principe des hémocultures couplées



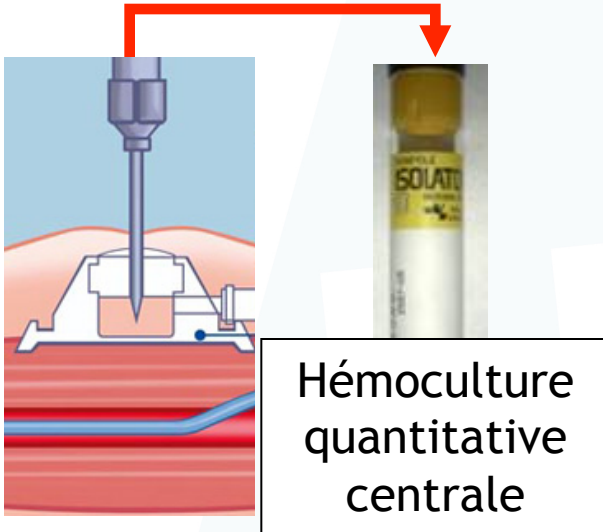
Hémoculture centrale
 Positivité plus précoce
 Quantification supérieure



Hémoculture
 périphérique

Inoculum différentiel

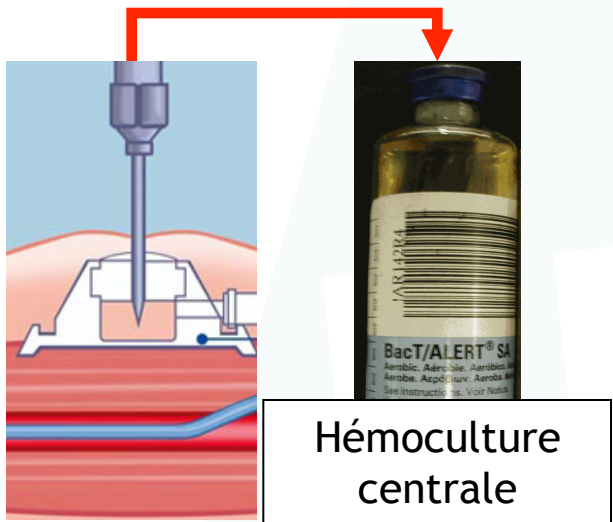
Les hémocultures quantitatives couplées



Quantification des cultures centrale et périphérique

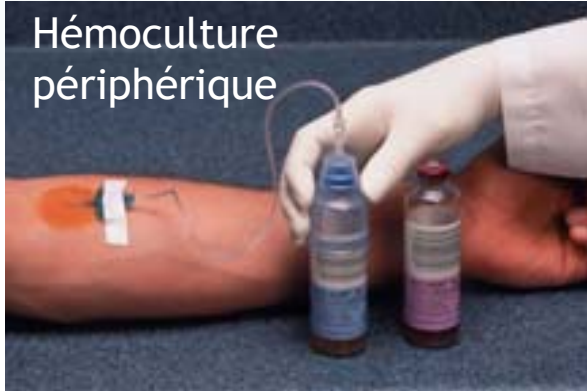
Ratio Central / Périphérie > 3

Le « différentiel de pousse »

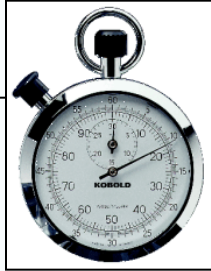


Hémoculture centrale

Au même moment
flacons étiquetés
(origine, heure)



Hémoculture
périphérique



>2 heures

« Délai
différentiel
de positivité »

+

+

93 cathéters dont
9 chambres
implantables

spécificité=91%, sensibilité=94%

Blot F, Lancet 1999

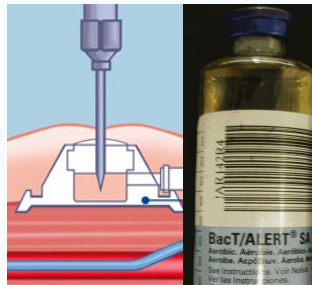
Ininterprétables si antibiothérapie mise en route
(locale ou systémique)

~~Les hémocultures couplées~~

Non validées pour infections fongiques

Bouza, Clin Microbiol Infect 2013

Hémoculture centrale positive isolée



Hémoculture
centrale +

Pas d'hémoculture
périphérique prélevée

Hémoculture périphérique négative

Faire hémocultures
couplées
centrale + périphérique

Suspicion d'infection systémique
(signes de sepsis, sy inflammatoire...)

oui

non

Refaire
hémocultures,
à considérer comme
**infection systémique
liée au KTC**

1 flacon ou
une paire isolée à
*SCN, Bacillus sp.,
Micrococcus sp.,
Corynebacterium sp.,
Propionibacterium sp.....*

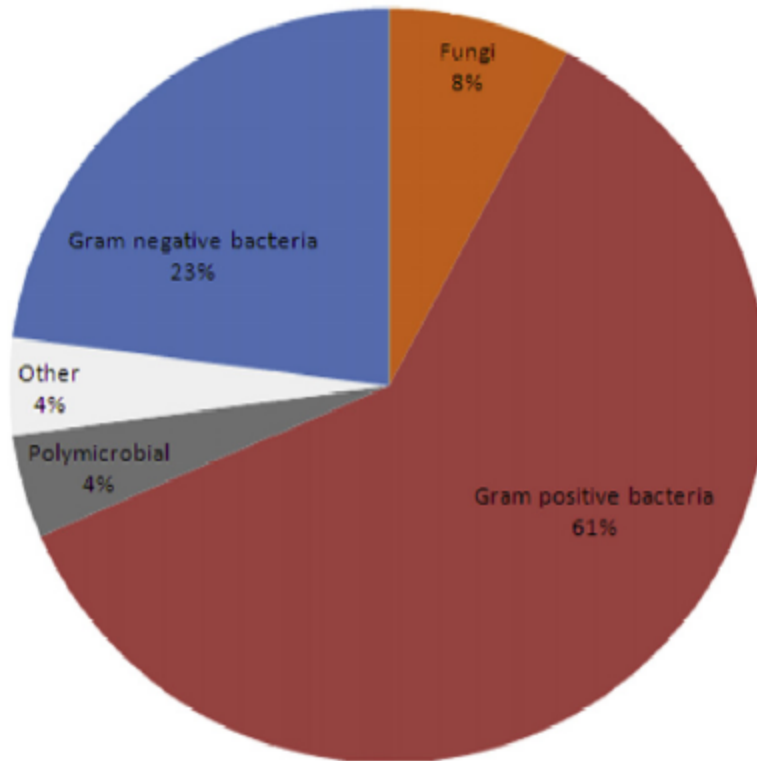
1 flacon unique + à germe
non contaminant
2 paires centrales +
(même germe)
Colonisation du cathéter

Contamination possible
Refaire hémocultures

Traitement de l'infection de KTC

Connaître l'épidémiologie

Revue littérature, 1970-2012, adultes,
nutrition parentérale à domicile



Gram positive bacteria	Absolute number
Staphylococcus epidermidis	193
Staphylococcus aureus	42
Staphylococcus species (not further specified)	120
Coagulase negative staphylococcus (not further specified)	65
Other gram positive bacteria	61
Gram negative bacteria	Absolute number
Klebsiella pneumonia	43
Escherichia coli	26
Pseudomonas species	25
Enterobacter species	11
Streptococcus group D	9
Acinetobacter species	1
Other gram negative bacteria	68
Fungi	Absolute number
Candida parapsilosis	10
Candida albicans	3
Candida species (not further specified)	36
Torulopsis glabrata	4
Fungi (not further specified)	9

Fig. 3. Pathogens (absolute numbers) causing catheter-related sepsis in home parenteral nutrition patients.

Dreesen, Clinical Nutrition 2013

Connaître l'évolution de l'épidémiologie

Connaître l'épidémiologie récente

Danemark, 225 épisodes d'infections liées au KTC, 97 patients nutrition parentérale

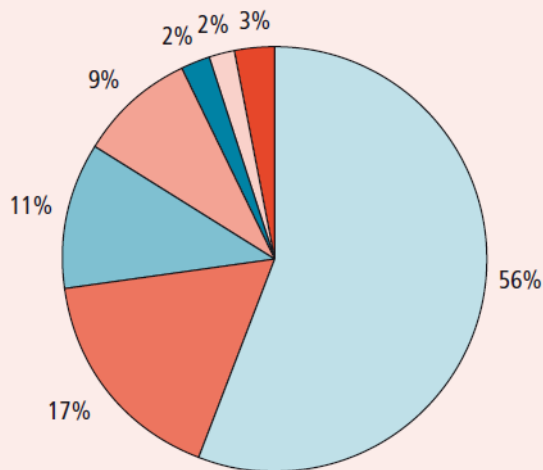
Pathogènes	Episodes with Certain Pathogen in Number (%)			
	2002	2003	2004	2005
<i>S. aureus</i>	5 (12.1)	6 (13.0)	2 (4.4)	5 (5.4)
CoNS	8 (19.5)	12 (25.5)	21 (46.7)	41 (44.6)
<i>Enterobacteriaceae</i>	17 (41.4)	19 (40)	12 (24.4)	29 (31.5)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (4.9)	5 (10.6)	3 (6.7)	12 (13.0)
<i>Candida albicans</i>	1 (2.4)	2 (4.2)	1 (2.2)	5 (5.4)
<i>Candida non albicans</i>	5 (12.1)	2 (4.2)	2 (4.4)	8 (8.7)
Total CRBSI episodes (number)	41	47	45	92

Nielsen, *Open Microbiol J* 2012

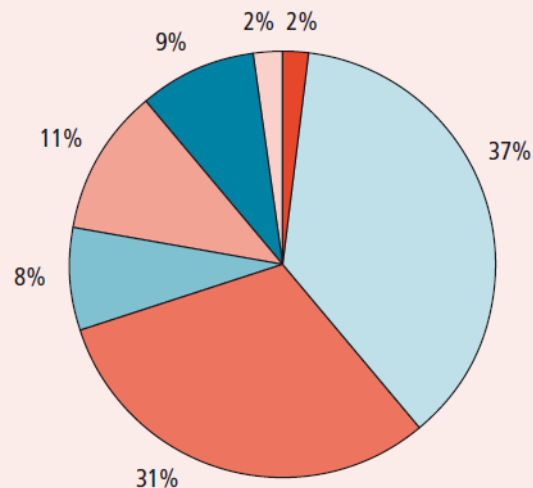
Epidémiologie *Candida sp.* et influence traitement antifongique préalable

Figure Répartition des espèces de *Candida* non rares responsables d'un premier épisode de fongémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n=135), à la caspofungine (n= 53) ou à aucun antifongique (n=2 383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 / **Figure** Distribution of non-rare species of *Candida* responsible for incident fungemia according to the lack (n=2,383) or the presence of pre-exposure to fluconazole (n=135) or caspofungin (n=53), YEASTS program, Paris area, France, October 2002-September 2010

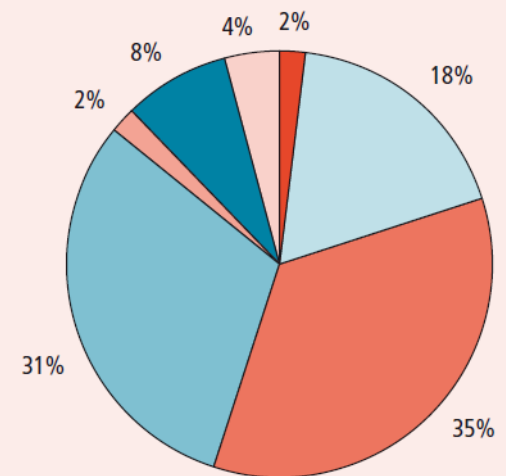
Pas de pré-exposition à un antifongique



Pré-exposition au fluconazole



Pré-exposition à la caspofungine



■ *C. albicans*
■ *C. glabrata*
■ *C. parapsilosis*
■ *C. tropicalis*
■ *C. krusei*
■ *C. kefyr*
■ Infection mixte

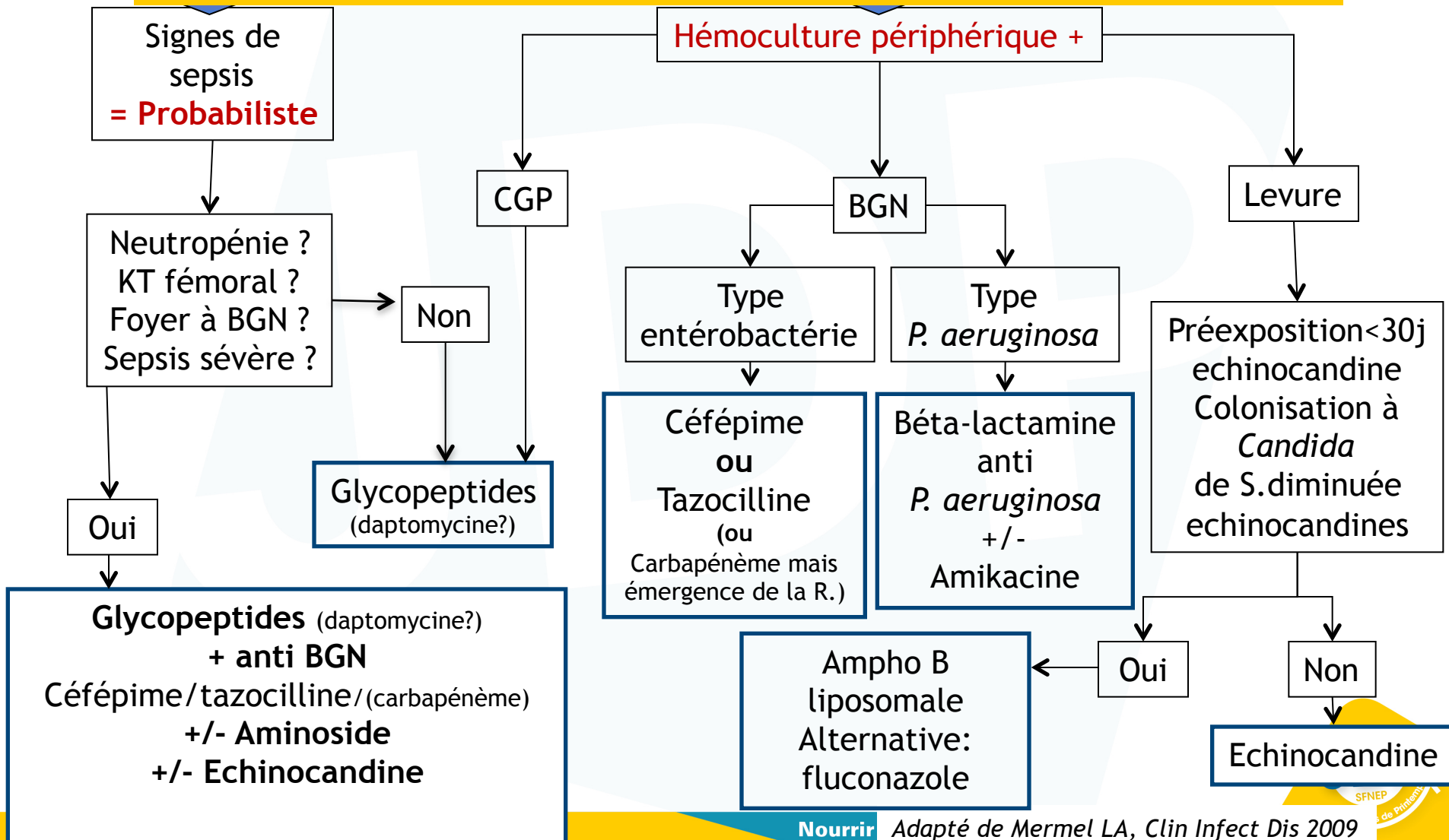
**Candidémies en Île-de-France :
données de l'Observatoire des levures (2002-2010)**

BEH 12-13 / 16 avril 2013

Charlotte Renaudat¹, Karine Sitbon¹, Marie Desnos-Ollivier¹, Arnaud Fontanet^{2,3}, Stéphane Bretagne¹, Olivier Lortholary¹, Françoise Dromer (francoise.dromer@pasteur.fr)¹ pour l'Observatoire des levures*

Traitement anti-infectieux systémique

Adapter l'antibiothérapie aux résultats de l'antibiogramme



Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials

David R. Andes,¹ Nasia Safdar,¹ John W. Baddley,² Geoffrey Playford,⁶ Annette C. Reboli,³ John H. Rex,⁴ Jack D. Sobel,⁵ Peter G. Pappas,² and Bart Jan Kullberg⁷ for the Mycoses Study Group^a

Table 4. Multivariate Analysis of Host, Disease, and Treatment Factors and Outcome in Patients With Invasive Candidiasis

Organisms ^a	Factor	Mortality			Success			
		<i>P</i>	OR	95% CI	Factor	<i>P</i>	OR	95% CI
All organisms (n = 978)	Age	.02	1.01	1.00–1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93–.96
	APACHE II score	.0001	1.11	1.08–1.14	<u>Echinocandin</u>	.01	2.33	1.27–4.35
	Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18–2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23–2.33
	<i>Candida tropicalis</i>	.01	1.64	1.11–2.39	Study	NS		
	<u>Echinocandin</u>	.02	0.65	.45–.94				
	CVC removed	.0001	0.50	.35–.72				
	Study	NS						

Andes, *Clin Infect Dis* 2012

Candida parapsilosis et echinocandines

Species	Antifungal agent	No. of isolates tested	No. of isolates with MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:											
			0.007	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	>8	
<i>C. albicans</i>	Anidulafungin	4,283	338	1,278	1,542	896	216	12			1			
	Caspofungin	4,283	92	1,181	2,037	898	68	6	1					
	Micafungin	4,283	608	2,952	625	90	5	1	1					
<i>C. glabrata</i>	Anidulafungin	1,236		7	161	715	320	26	2	2	2	1		
	Caspofungin	1,236		132	731	329	26	8	7	1				2
	Micafungin	1,236	208	935	71	12	4	2	1	2	1			
<i>C. tropicalis</i>	Anidulafungin	996	41	254	493	173	24	7	1		3			
	Caspofungin	996	17	318	482	161	12	4		1				1
	Micafungin	996	46	400	375	149	17	6	1	2				
<i>C. krusei</i>	Anidulafungin	270		4	159	91	14	1	1					
	Caspofungin	270		1		140	79	40	8	2				
	Micafungin	270		4	28	211	21	6						
<i>C. kefyr</i>	Anidulafungin	61		1	6	31	23							
	Caspofungin	61	8	47	6									
	Micafungin	61		4	27	30								
<i>C. lusitaniae</i>	Anidulafungin	99				5	14	33	43	4				
	Caspofungin	99			3	2	42	46	4	2				
	Micafungin	99	1		4	9	52	31	1	1				
<i>C. parapsilosis</i>	Anidulafungin	1,238			1	2	1	1	14	49	319	765	86	
	Caspofungin	1,238			2	5	31	126	545	399	113	16	1	
	Micafungin	1,238			2	2	1	10	66	261	676	220		
<i>C. guilliermondii</i>	Anidulafungin	88				1	5	7	5	31	32	7		
	Caspofungin	88			1	10	7	21	32	12	1			4
	Micafungin	88		2		5	8	16	31	23	2			1



Gestion du KTC

KTC: ablation obligatoire

Bactériémie liée à un KTC :
ablation si

Complication

Locale

Tunnellite
Infection
de loge

Loco-régionale
et à distance

Thrombophlébite
septique
Endocardite
Ostéomyélite
Abscess profond...

Sepsis sévère
choc septique

En fonction
du germe

Ablation :

S. aureus, S. lugdunensis
P. aeruginosa
Candida sp.
Mycobactéries, Nocardia
Bactérie multi-résistante?
Bacillus sp., *Micrococcus* sp.,
Propionibacterium sp.?

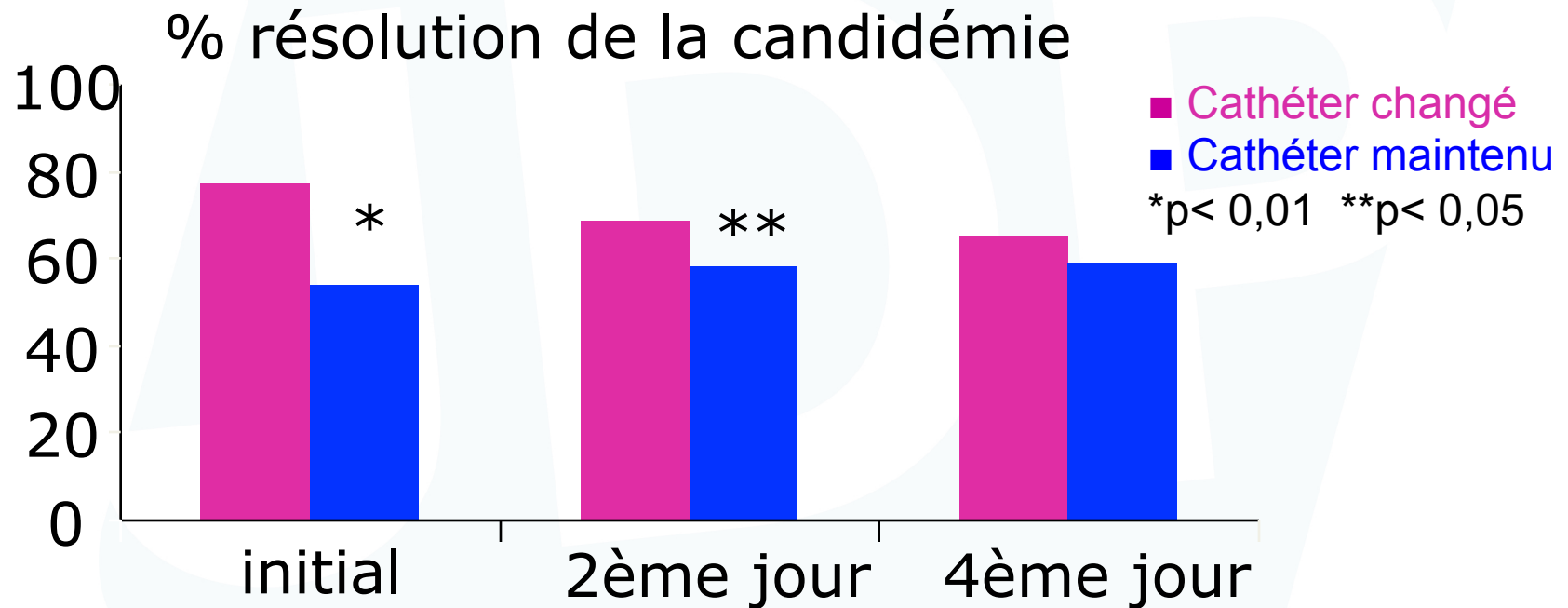
Echec du
Ttt conservateur:
Persistance
de la
bactériémie
à H72, rechute

Autres cas: tenter traitement conservateur avec verrous

Mermel, Clin Infect Dis 2009

Retrait « microbiologique »: *Candida sp.*

491 candidémies, revue rétrospective



Retrait « microbiologique »: *S. aureus*

Table 1. Characteristics of 324 patients with intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia.

Characteristic	Patients with uncomplicated bacteremia (n = 282)	Patients with hematogenous complications (n = 42)	Relative risk (95% CI)	OR (95% CI)	P
Age, median years (IQR)	53 (41–68)	58 (47–68)20
Male sex	127 (45)	17 (40)62
White race	155 (55)	16 (38)	0.55 (0.31–0.99)047
Community-onset of infection	117 (41)	27 (64)	2.25 (1.24–4.07)007
Hemodialysis dependence	90 (31.9)	29 (69.0)	3.84 (2.08–7.10)	...	<.001
Current diagnosis of cancer	41 (14.5)	3 (7.1)23
Diabetes mellitus	70 (25)	17 (40)	1.85 (1.05–3.26)04
Duration of symptoms, median days (IQR)	1 (1–2)	2 (1–4)	...	1.14 (1.06–1.2) per day	<.001
Time to effective antibiotic therapy, median days (IQR)	0 (0–1)	0 (0–0)11
Failure to remove catheter after positive blood culture result	29 (10)	10 (24)	2.28 (1.22–4.27)012
Time from onset of symptoms to catheter removal, median days (IQR)	2 (1–4)	5 (3–7.5)	...	1.13 (1.06–1.21) per day	<.001
Permanent foreign body ^a					
Any	133 (50)	33 (80)	4.02 (1.74–9.27)	...	<.001
Chronic intravascular catheter ^b	130 (46)	31 (74)	2.85 (1.49–5.48)001
Pacemaker ^c	5 (3)	4 (11)	2.97 (1.33–6.60)04
Prosthetic heart valve ^d	3 (2)	2 (6)	2.56 (0.84–7.83)19
Orthopaedic metalwork	4 (1)	1 (2)	1.56 (0.26–9.19)50
Synthetic vascular graft ^e	30 (10.6)	3 (7.14)60
Other	16 (5.7) ^f	2 (4.8) ^g	1.0
Surgery in the 30 days before onset	35 (12)	1 (2)	0.20 (0.03–1.38)06
APACHE II score					
Overall, mean (95% CI)	15.5 (14.7–16.3)	18.0 (16.2–19.9)	...	1.06 (1.01–1.11) per point	.02
Acute physiology, median (IQR)	9 (5–13)	9 (6–13.5)18
Chronic illness, median (IQR)	5 (2–5)	5 (5–5)02
Age, median (IQR)	2 (0–5)	3 (2–5)15
WBC count, median cells × 10 ⁶ /μL (IQR)	12 (7.3–17)	12 (10–15)83
Hematocrit level, median % (IQR)	31 (27–36)	30 (27–35)56

Fowler, Clin Infect Dis 2005

Nourrir l'Homme malade

Bactériémies à *S. aureus*

Table 2. Outcomes of 724 Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Outcome	No. (%)
Complicated <i>S aureus</i> bacteremia*	310 (43)
Complicated infection present at the time of the initial hospitalization	228 (74)†
Infective endocarditis	89 (39)
Septic arthritis	54 (24)
Deep tissue abscess	41 (18)
Vertebral osteomyelitis	22 (10)
Epidural abscess	18 (8)
Septic thrombophlebitis	17 (8)
Psoas abscess	13 (6)
Meningitis	12 (5)
Other complications‡	16 (7)
Attributable mortality	86 (28)
Recurrent <i>S aureus</i> infection§	70 (23)
Recurrent <i>S aureus</i> bacteremia	49 (16)
<i>S aureus</i> isolated only from sterile body site other than blood	21 (7)
Embolic stroke	18 (6)
No complications due to <i>S aureus</i> bacteremia	412 (57)
Uncomplicated <i>S aureus</i> bacteremia	341 (47)
Death due to causes other than <i>S aureus</i> bacteremia¶	71 (10)
Outcomes missing	2 (<1)

ETO systématique obligatoire à la recherche d'une endocardite +++++

Autres complications:

A rechercher +++ si:

- point d'appel clinique
- HC + >72h, sy inflammatoire persistant

Fowler, Arch Intern Med 2003

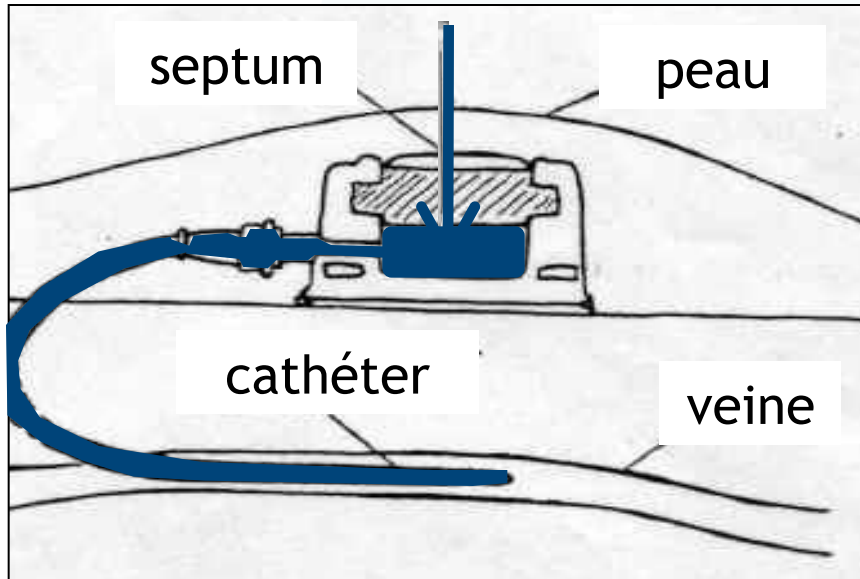
Echographie trans-oesophagienne

Indications	Modalités
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. aureus, Candida sp., S. lugdunensis</i> • Prothèse valvulaire, PM, défibrillateur implantable • Bactériémie/fongémie persistante (>72h après AB adaptée et ablation du KTC) • Suspicion d' EI (nouveau souffle, localisations secondaires septiques....) 	<ul style="list-style-type: none"> • Entre J5 et J7 si pas de signes cliniques évocateurs d' EI, pas de sepsis sévère (sinon: immédiate) • A répéter si forte suspicion d' EI et 1^{ère} ETO négative

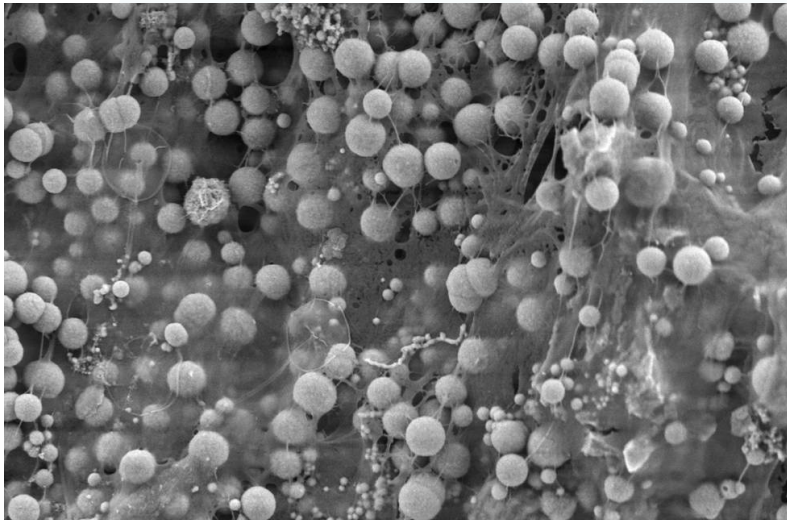


Adapté de Mermel LA, Clin Infect Dis 2009

Traitement conservateur = Verrous



- Concentration élevée d'antibiotiques
→ 100-1000 x CMI
- Activité sur les biofilms
- Activité bactéricide



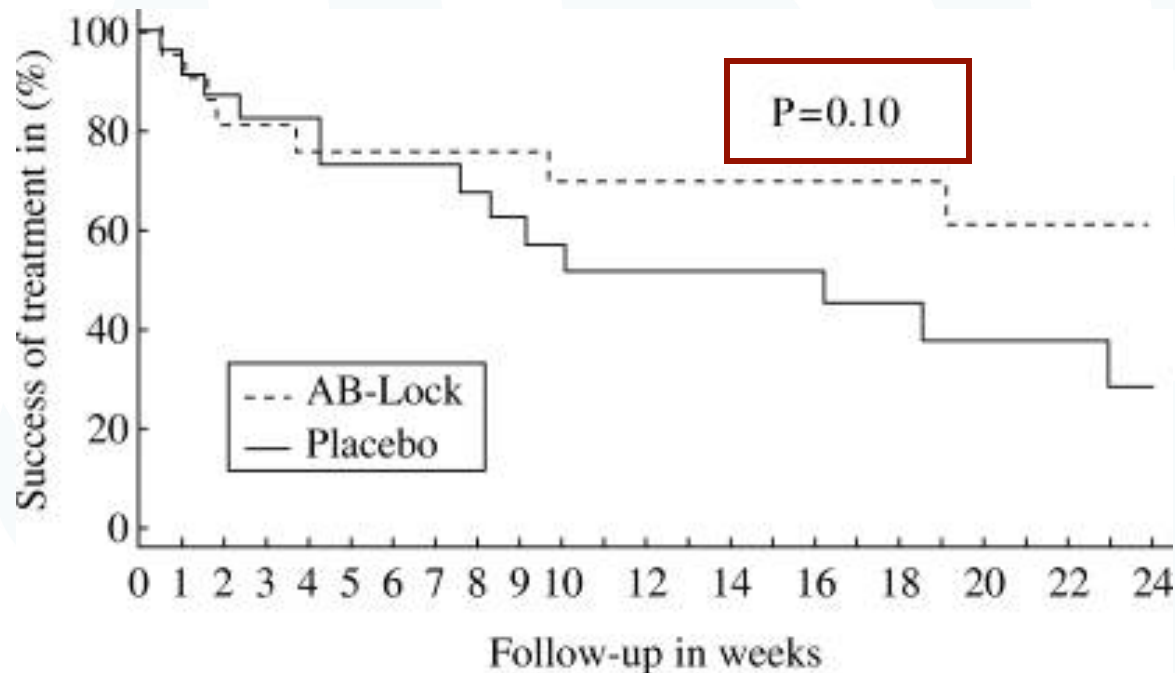
Volume total: 2-5 mL
 Contact prolongé 8-24h
 Changement <48h

Fortun JF, *J Antimicrob Chemother* 2006
 Rijnders BJ, *J Antimicrob Chemother* 2005
 Mermel LA, *Clin Infect Dis* 2009

Verrous dans la littérature

Peu de données comparatives

- Une étude prospective randomisée, 44 patients
- Verrous vancomycine (CG+) ou ceftazidime (BG-) vs placebo, 7-14j
- Guérison 67% (verrous) *versus* 58% (placebo) (NS)



Rijnders BJ, J Antimicrob Chemother 2005

Verrous utilisables en théorie

Gram+	Gram-	Champignons
Vancomycine Teicoplanine Daptomycine Gentamicine Ciprofloxacine Céfazoline Minocycline Linézolide??	Ciprofloxacine Amikacine Ceftazidime	AmB liposomale Echinocandines (si ablation KTC vraiment impossible)

Dilués dans sérum physiologique ou héparine (risque de précipitation)

Verrous: questions non résolues

- Ne plus utiliser le KTC pour éviter relargage bactérien dans la circulation?

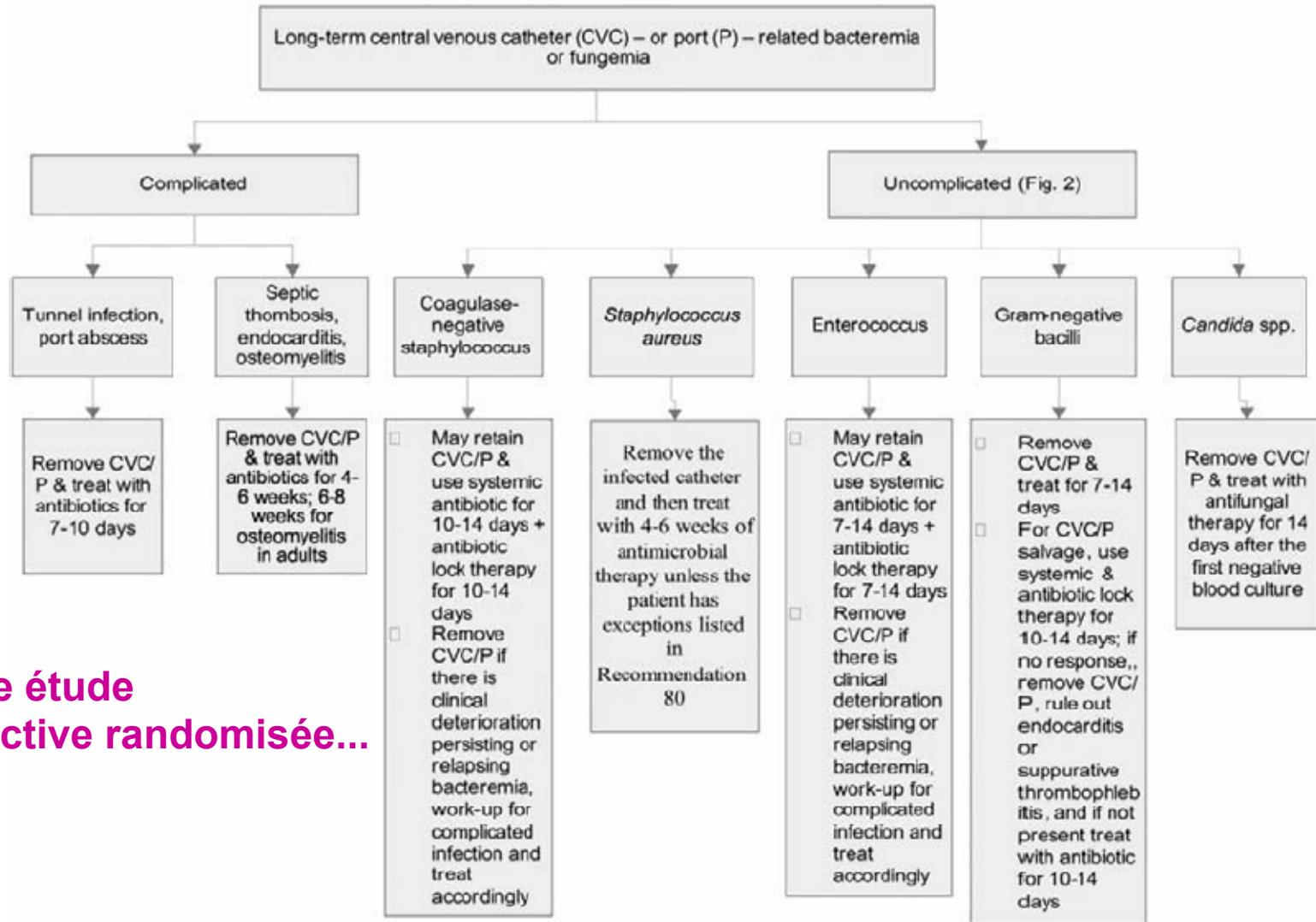
The maneuver of urgent but transient PN cessation on the central line for at least 36 h—not 12 h only^{13,17}—permitted in most of the cases abatement of fever by alleviating ongoing sepsis, and avoided possible bacterial release with endotoxemia through central in situ intermittent infusion.^{1,19}

Messing, Nutrition 1998

- **Durée????**
 - « au moins 8-12h par jour... »
 - 3 jours? 14 jours? 30 Jours???
 - Plutôt 14j dans les études...

Mermel, Clin Infect Dis 2009

Durées de traitement: verrous, AB systémique



Aucune étude prospective randomisée...

Conclusion

- Des recommandations incomplètes (faute d'études) mais sans doute pertinentes....

Outcome of central venous catheter-related bacteraemia according to compliance with guidelines: experience with 91 episodes

C. Wintenberger^{a,*}, O. Epaulard^a, V. Hincky-Vitrat^a, J.P. Brion^a,
C. Recule^b, P. François^{c,d}, J.P. Stahl^a, P. Pavese^a J Hosp Infect 2012

Cure was associated with guideline compliance ($P = 0.03$) and with adaptation of systemic antimicrobial therapy ($P < 0.01$).

- Nécessité d'études comparatives / nature, durée de l'antibiothérapie, qualité de vie, impact socio-économique.....
- Collaboration nutritionniste / infectiologue indispensable

Antifongiques et biofilms

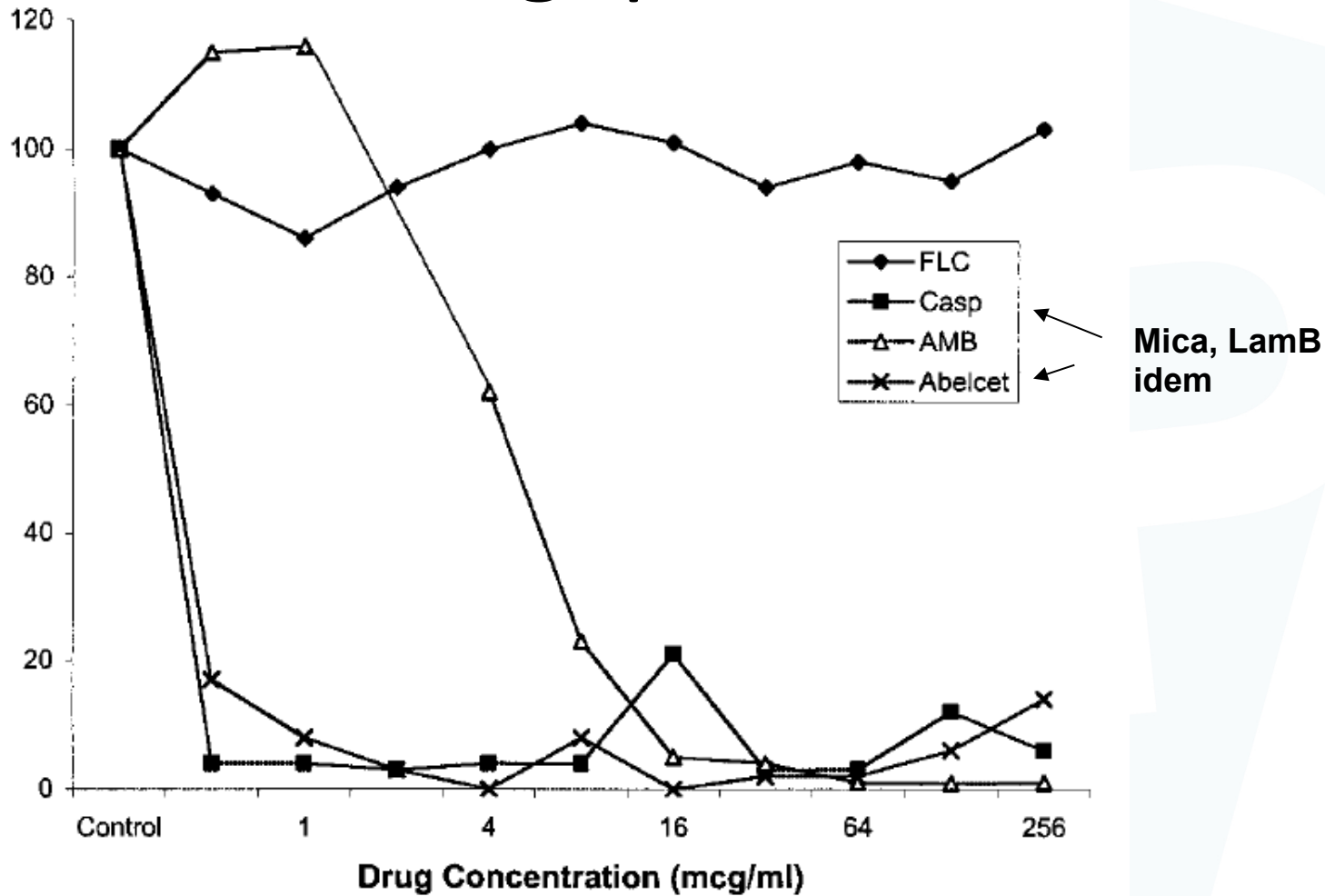


FIG. 1. Activities of different concentrations of various antifungal agents against *C. albicans* biofilms. Graph shows XTT activity of *C.*

Daptomycine et biofilms

Modèle de biofilms *in vitro*, *S. epidermidis* et *S. aureus*

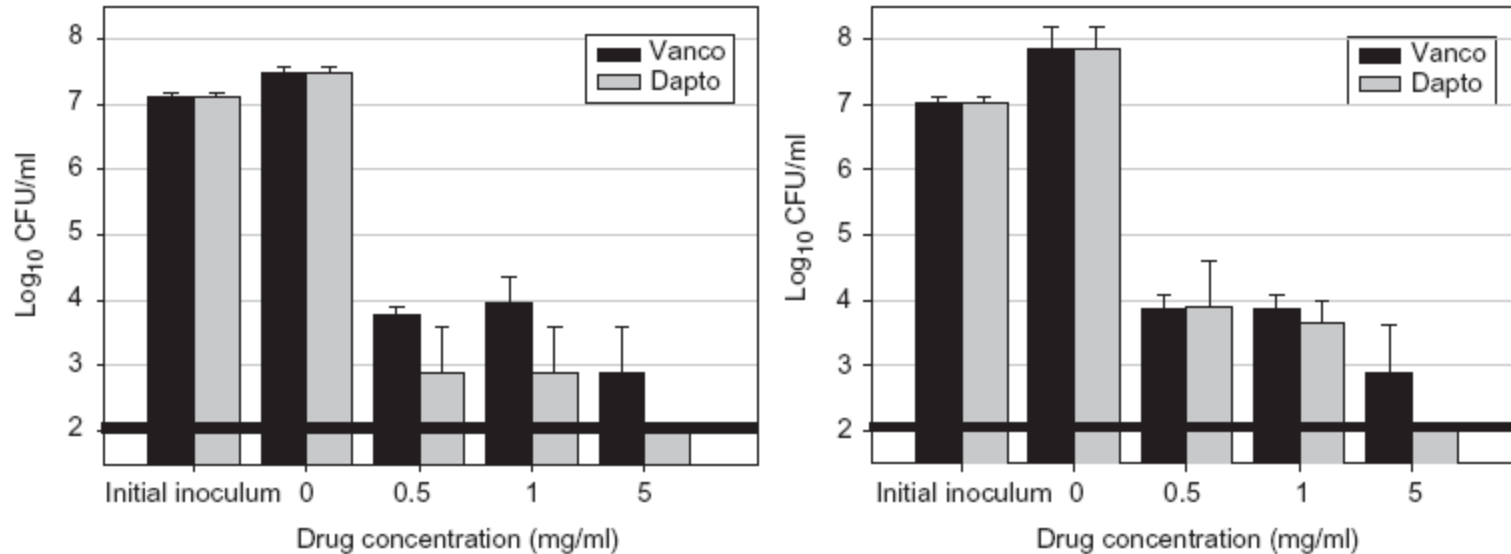


Fig. 2. Activity of daptomycin (plus calcium carbonate 50 mg/l) or vancomycin at initial, 0h inoculum and after a 72 h catheter lock solution of 0, 0.5, 1 and 5 mg/ml on biofilm-producing a) *S. epidermidis* (ATCC 35984) and b) *S. aureus* (ATCC 35556). Solid horizontal black bar indicates the 2.0 log₁₀ CFU/ml limit of detection.

LaPlante KL, Nephrol Dial Transplant 2007