

Quels verrous en nutrition parentérale chez l'enfant ... en ville et à l'hôpital?

Dr Cécile Lambe

Service de Gastroenterologie et Nutrition pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris Cité

Centre labellisé de Nutrition Parentérale à Domicile pédiatrique

Centre de Référence Maladies Rares Digestives de l'Enfant



3 grandes problématiques: verrous - NP

- Traitement des infections
- Prévention des infections
- Occlusion du cathéter

Infections

- Prévalence

Intra-hospitalière: élevée

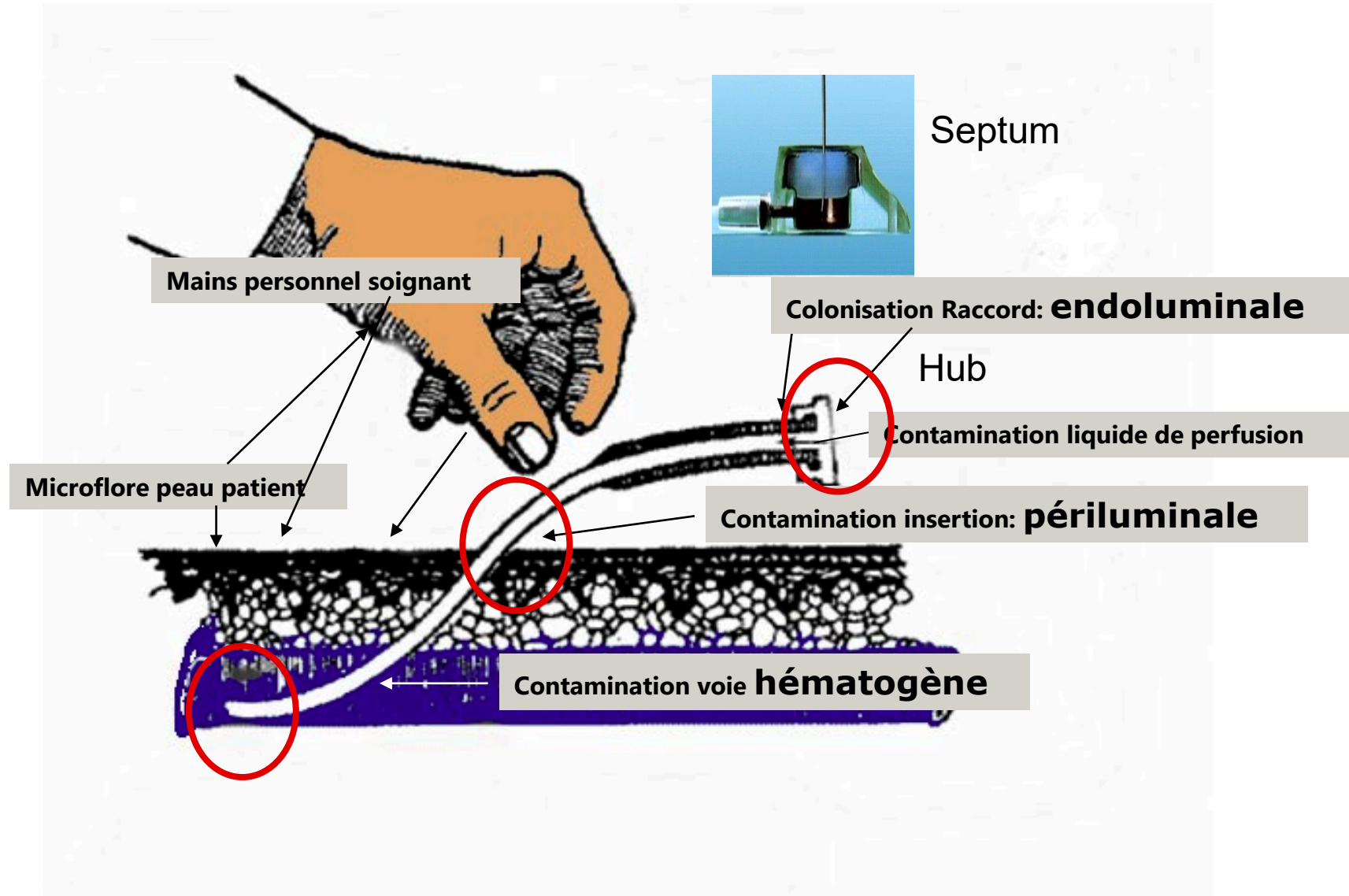
En ville: variable selon les centres de NPAD, exprimée en nombre d'infections/jour cathéter

Necker de 2002 à 2011: 2 infections/1000 jours cathéter

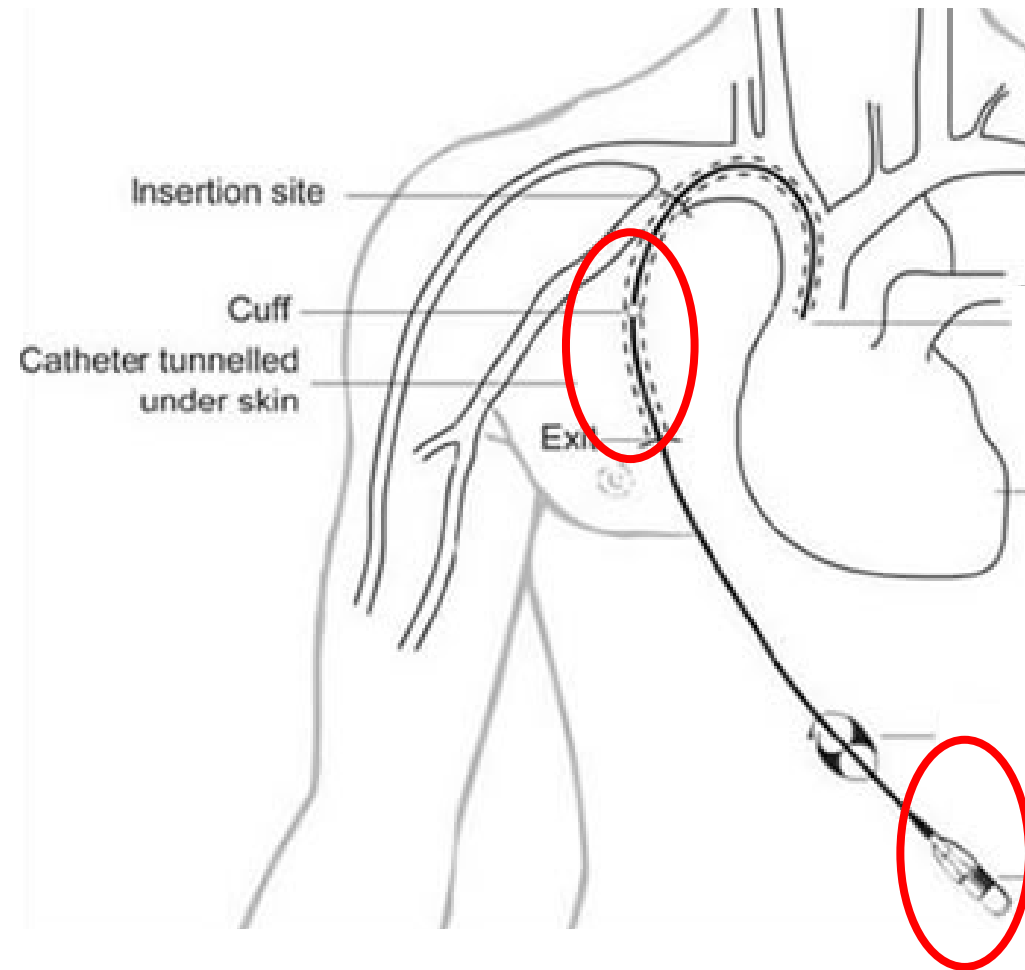
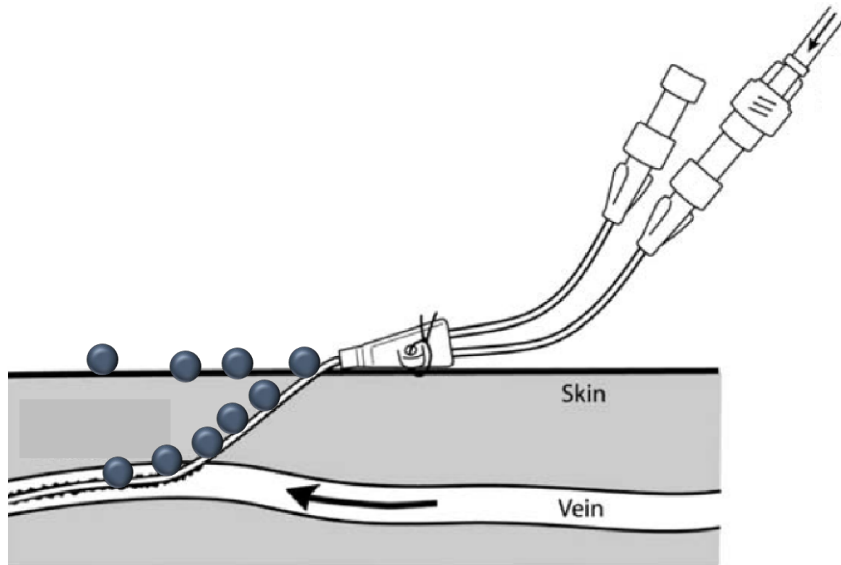
de 2012 à 2022: 0.6 infections/1000 jours cathéter

- Certains enfants = 0 infection, d'autres plusieurs par an
- Écologie bactérienne variable: SCN 70%, *s. aureus*, BGN

Modes de contamination



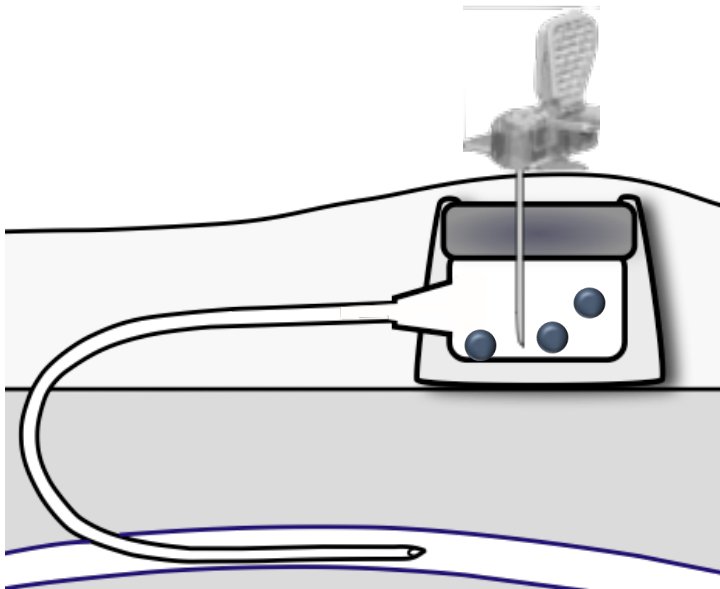
Cathéter per-cutanés vs. tunnellisés manchonnés



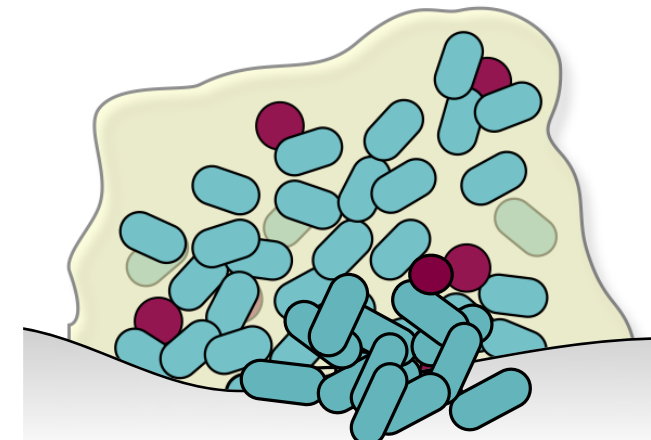
Trajet sous-cutané → réduit le risque infectieux depuis la flore cutanée

Complication: contamination et formation du biofilm

Contamination
intraluminale des cathéters
de longue durée



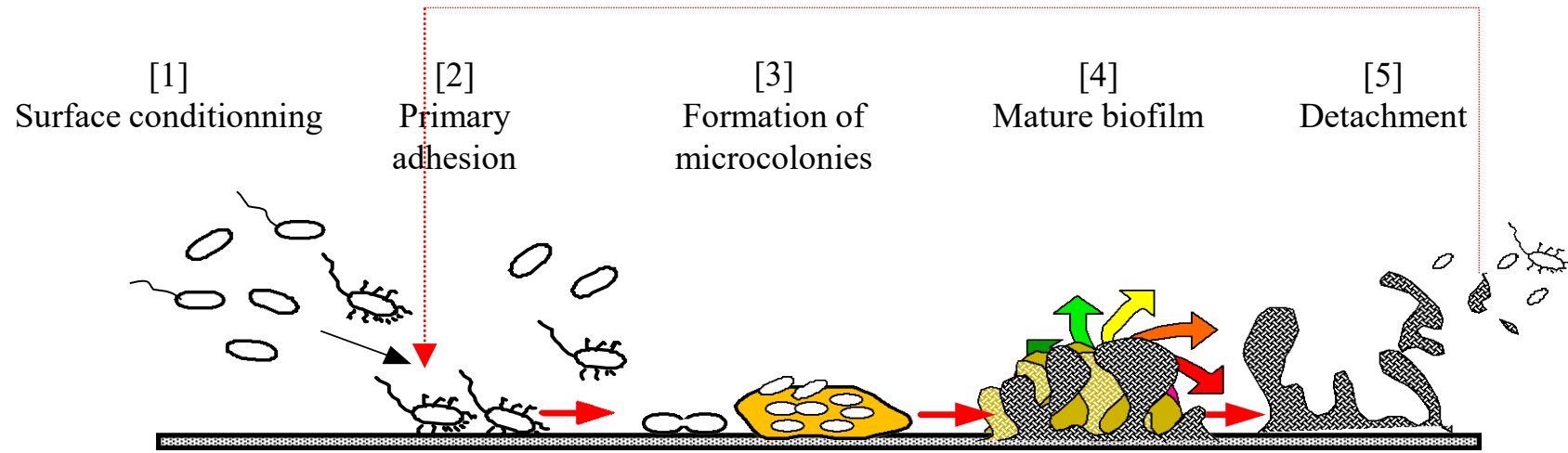
Raad, I. *et al* Lancet Infect Dis 2013 / Raad, I. *et al* J Infect Dis 1993



Mature biofilm
(Matrix production / QS signals)

Safdar, N. *et al* Int Care Med 2004 / Costerton, J.W. *et al* Science 1999

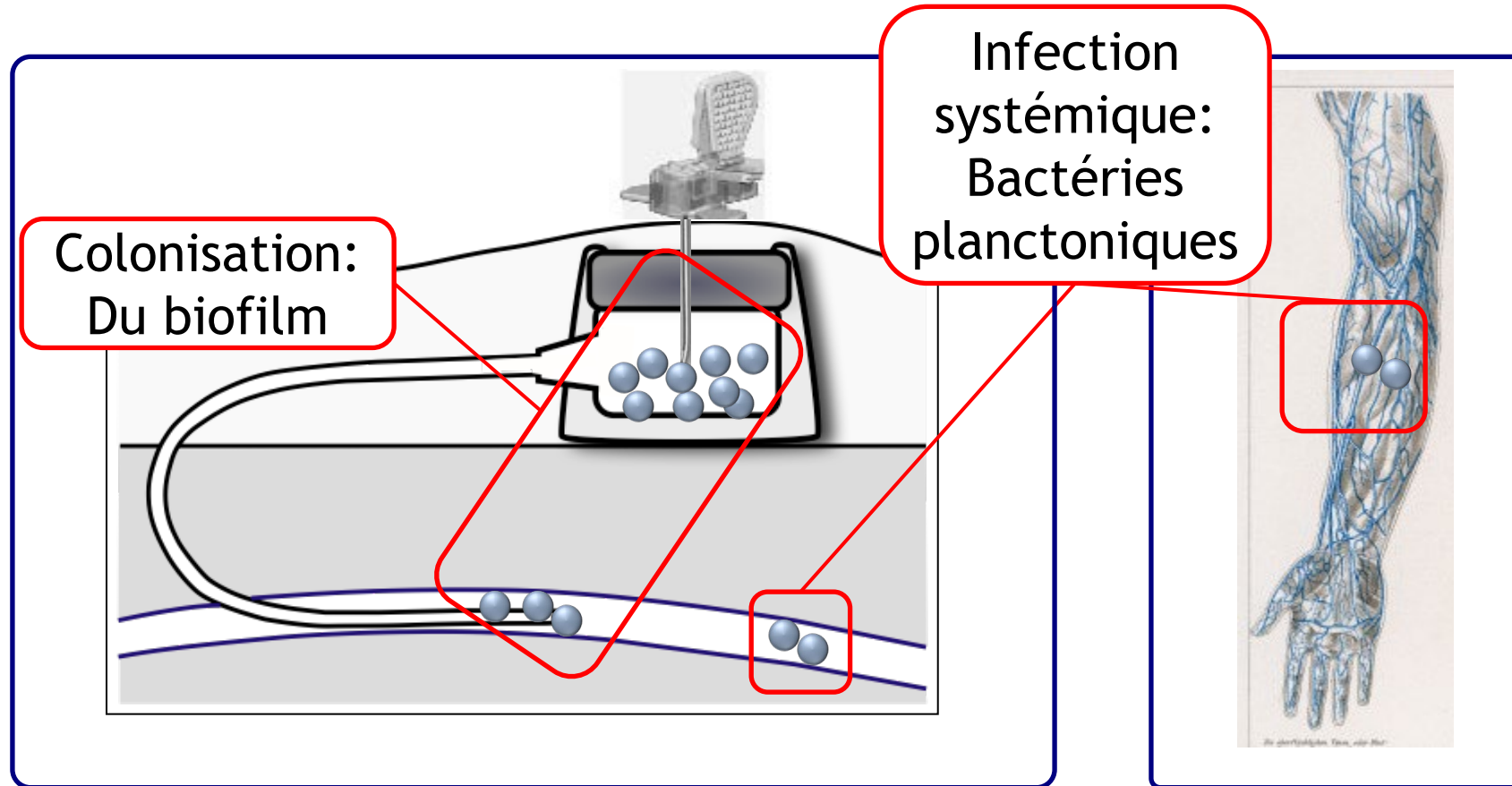
Le Biofilm : réservoir bactérien (infections chroniques et récidivantes)



- **développement dynamique.** Adhérence initiale conditionnée par pp physico-chimiques (adhesines de l'enveloppe, polysaccharides de la matrice, diGMP-c)
- **Croissance tri-dimensionnelle,** siège de gradients inverses en nutriments et en déchets (environnement hétérogène)
- **Communauté de micro-organismes** (Coopération, collaboration, compétition, communication) sous-populations physiologiquement et biologiquement distinctes. Multiplication bactérienne interrompue et bactéries en dormance.
- **Dispersion active (planctonique) et passive**
- **Echec de l'antibiothérapie** (inhibition prolifération cellules mononuclées, augmentation CMI et CMB des antibiotiques, d'où la nécessité de concentrations élevées d'antibiotiques)



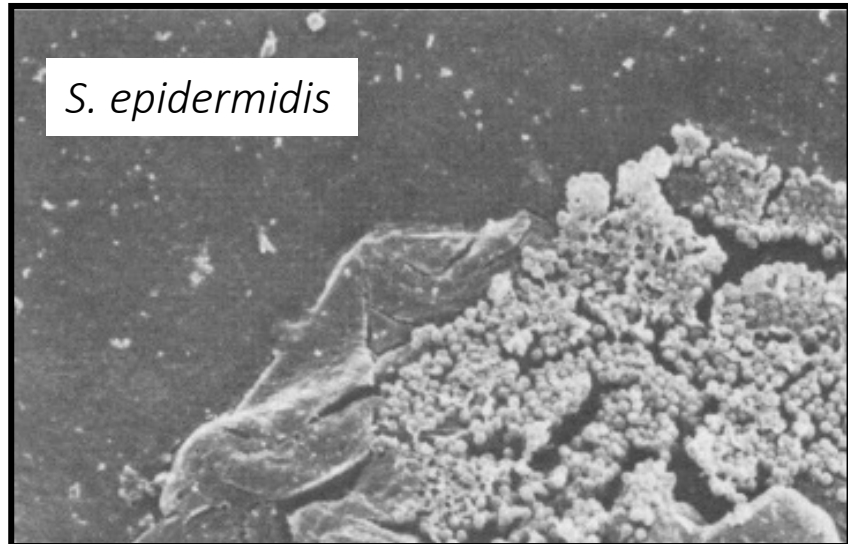
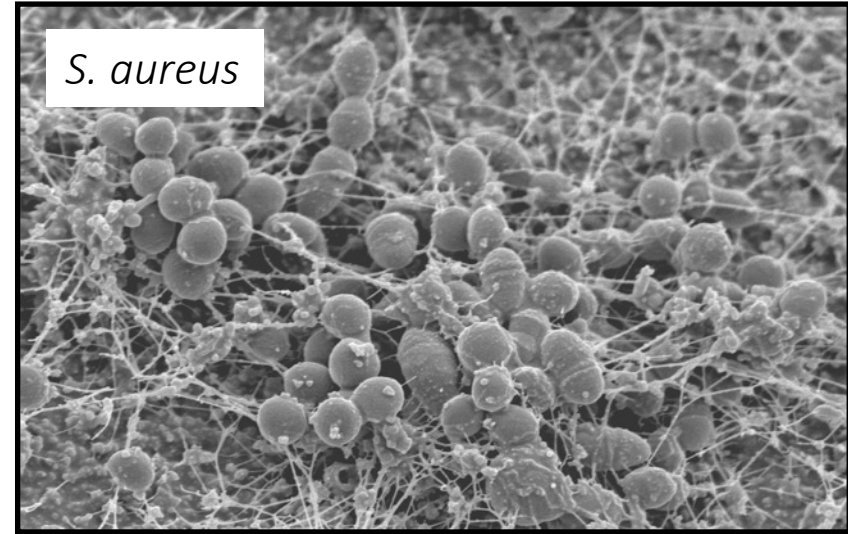
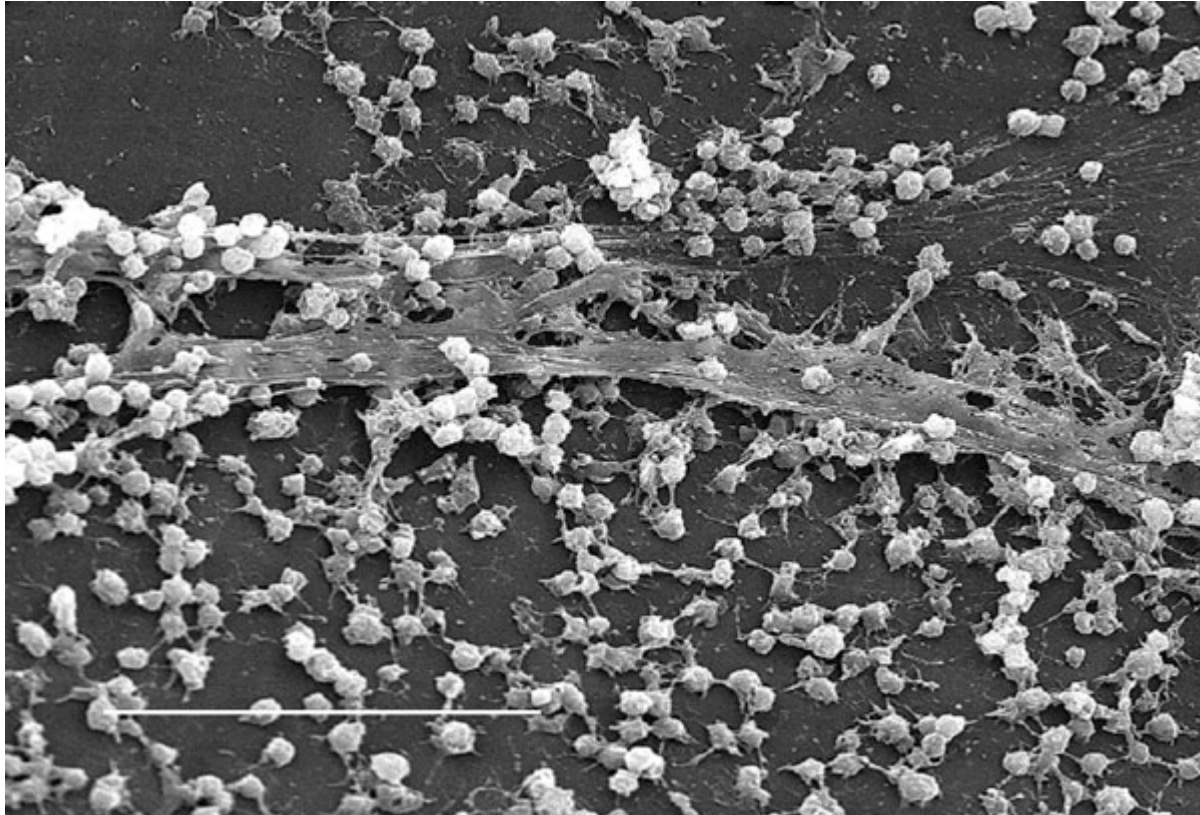
Infection liée au cathéter central



Education thérapeutique des parents : soins stériles chez l'enfant

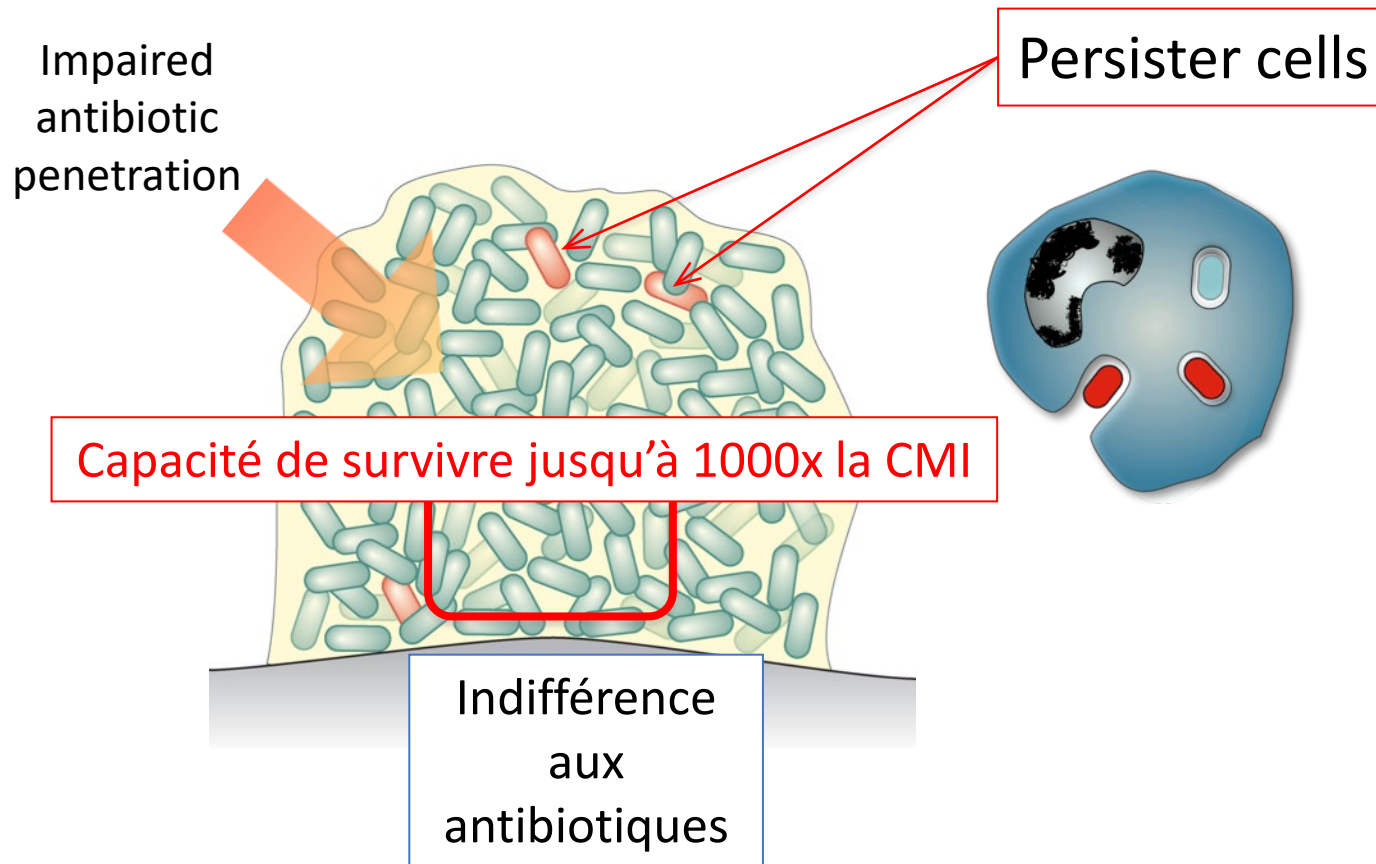


L'ennemi: le biofilm...



Staphylococcal biofilm on the inner surface of an indwelling medical device

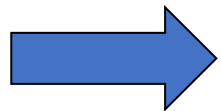
Les biofilms sont antibiotiques-tolérants



Les bactéries persistantes du biofilm ont un rôle clé dans les infections récurrentes

Stratégies pour prévenir la formation du biofilm et sa colonisation bactérienne

- Maintenir des concentrations élevées de substances actives en contact avec la surface interne des cathéter pendant des périodes prolongées
- Remplir la lumière interne du cathéter avec un agent antimicrobien +/- associé à une solution anti-coagulante

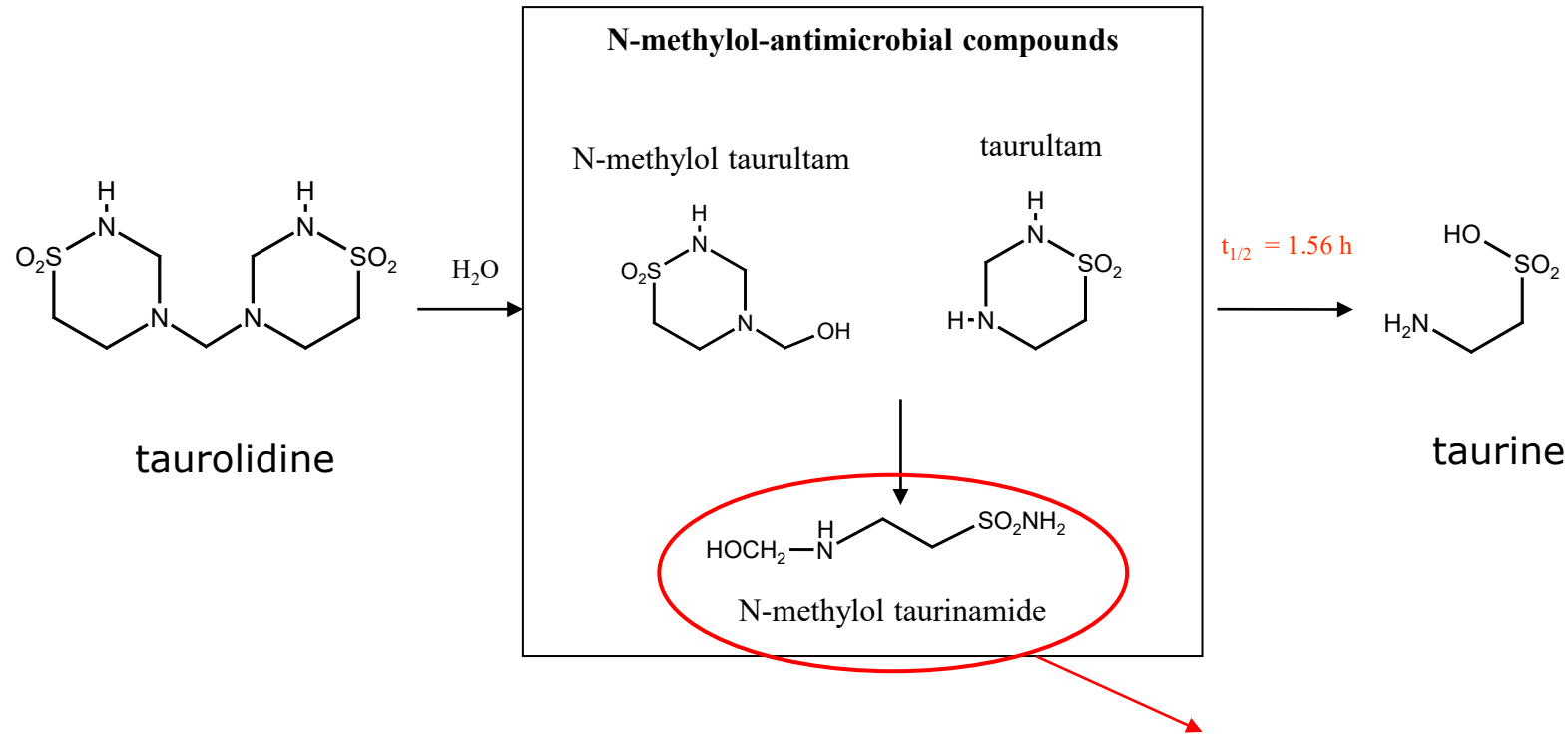


utilisation de verrous prophylactiques

Verrous sur cathéter

- **Verrous d'héparine** : éviter occlusion KTC
activité anti-microbienne limitée
- **Verrous d'antibiotiques**
+/- anticoagulants :
risque d'émergence de résistances
réactions d'hypersensibilité
- **Verrous antiseptiques**
Taurolidine, éthanol
En développement: Tétrasonium EDTA

Taurolidine : un agent antiseptique



Le groupe N-Methylol se lie avec la partie protéique de la paroi bactérienne– **réaction chimique** qui neutralise les endotoxines et prévient l'adhésion bactérienne aux surfaces biologiques

Historique

- Taurolidine a été synthétisée pour la première fois en 1972 dans les laboratoires de Geistlich Pharma AG, en Suisse
- Utilisation dans les péritonites: 1975
- Premières études in vitro: 1980: propriétés anti-adhérentes et anti-microbiennes
- Premières études cliniques chez les patients en dialyse sur des cathéters centraux de dialyse: 1995 - 2000

- Case reports d'utilisation de verrous de Taurolidine chez des patients adultes NPAD en 1993 et 1998. Etudes publiées en 2005 -2007.
- Chez l'enfant en 2011.

Dispositif médical

- Taurolidine = dérivé de l'acide aminosulfonique taurine

- TauroLock

Taurolidine 1.35% + Citrate 4%

- Taurosept

Taurolidine 2%

Activité anti-microbienne

CMI (mg/l) *13500-20000mg/l*

- *S. aureus*

270-675

- *S. epidermidis*

135-270

- *E. faecalis*

270-675

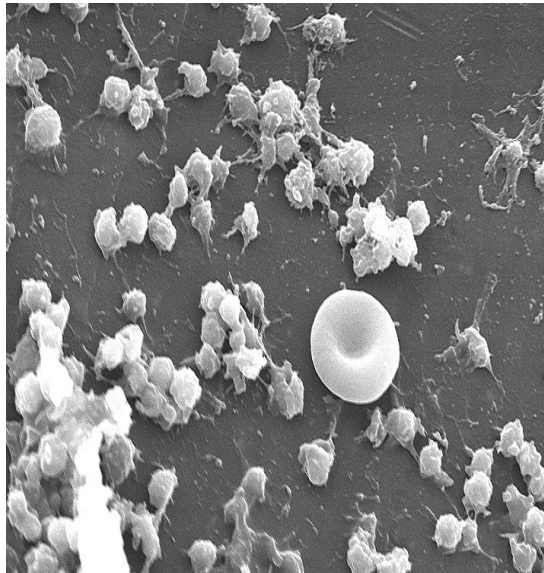
- *P. aeruginosa*

270-675

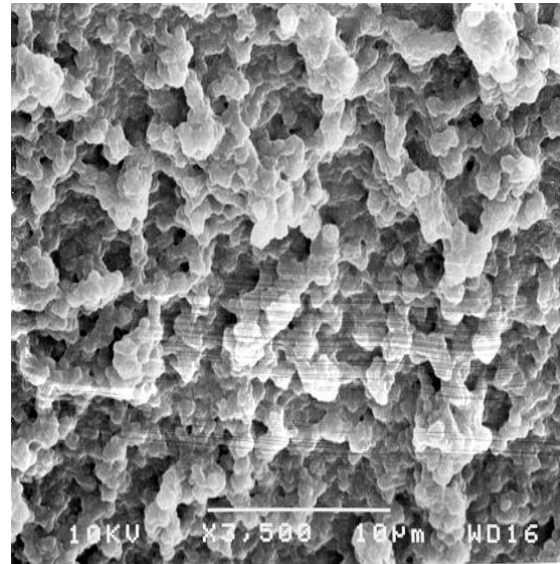
- *C. albicans*

> 2700

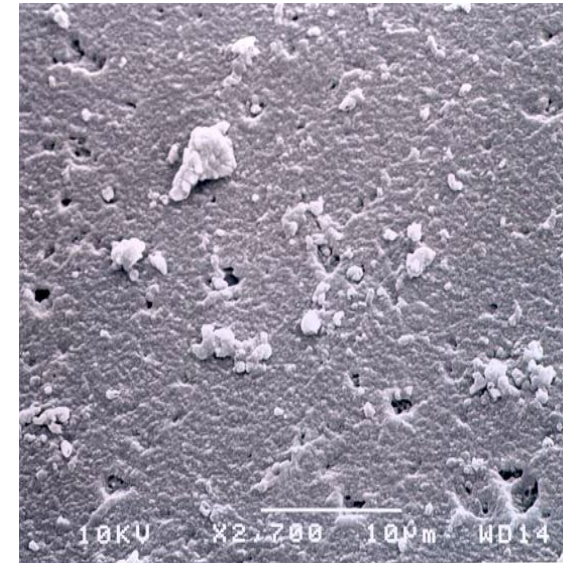
- Limitation de la formation du biofilm et sa colonisation
- Pas d'argument pour le développement de résistances
- La nature chimique de la réaction entre la taurolidine et la membrane cellulaire, empêcherait le développement d'une résistance.



Heparin Lock
Intraluminal biofilm
after 24 h



Heparin lock
Intraluminal biofilm
after 7 months
S. Epidermidis

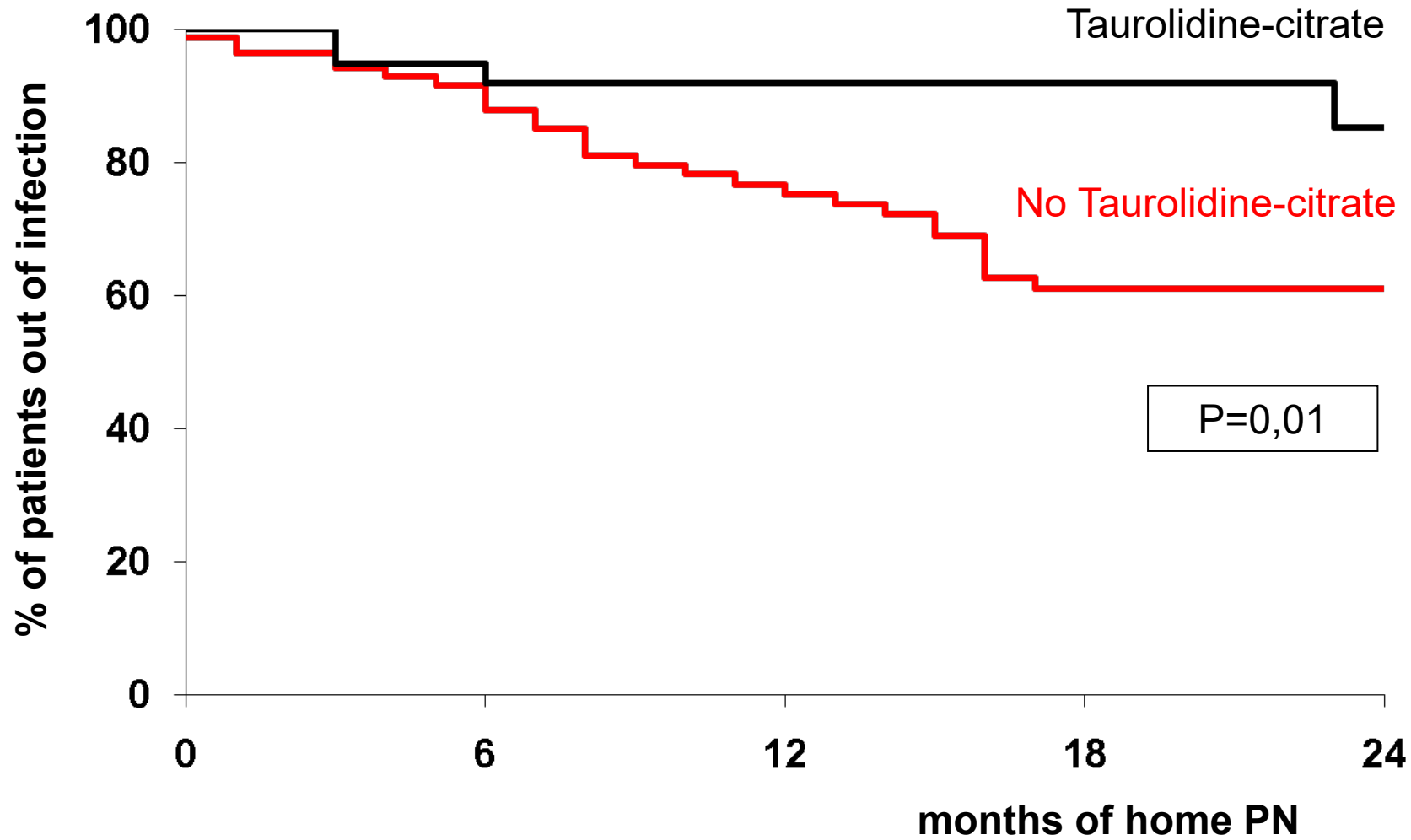


Taurolidine-citrate lock
no biofilm
After 5 months

Résultats

Sur l'ensemble de la cohorte de 2008 à 2014

année	Nb patients	Nb jours KTC	Infections	Incidence/1000 jours KTC
2008	93	25527	61	2.39
2009	93	28171	62	2.20
2010	94	29593	49	1.66
2011	95	27007	69	2.55
2012	97	29040	45	1.55
2013	96	30703	34	1.11
2014	105	33427	36	1.08



Survie sans infection 92% vs. 61%

Effets secondaires?

- Réactions allergiques?

En théorie impossible

Rôle du polyvinylpyrrolidone (PVP-17)

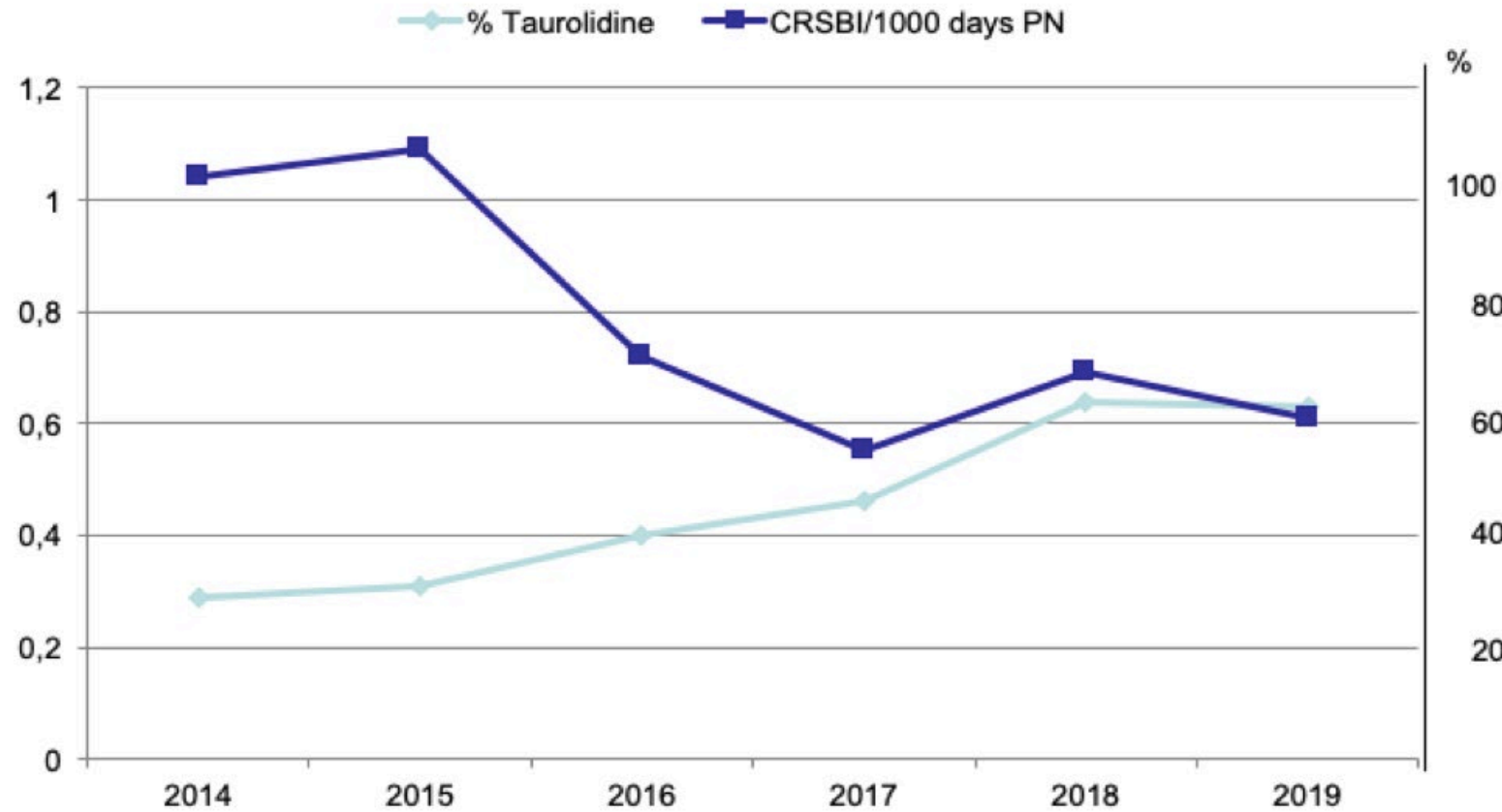
- Nausées, goût métallique

Lorsque le produit passe dans la circulation générale si produit non réaspiré

- A long terme?

Taurine, formaldéhyde, polyvinylpyrrolidone

La révolution Taurolidine



p<0.0001

Traitement infection du cathéter

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,*}

Members of the Sous les Verrous Study Group.
Infect Dis Now 2021; 51:236-246

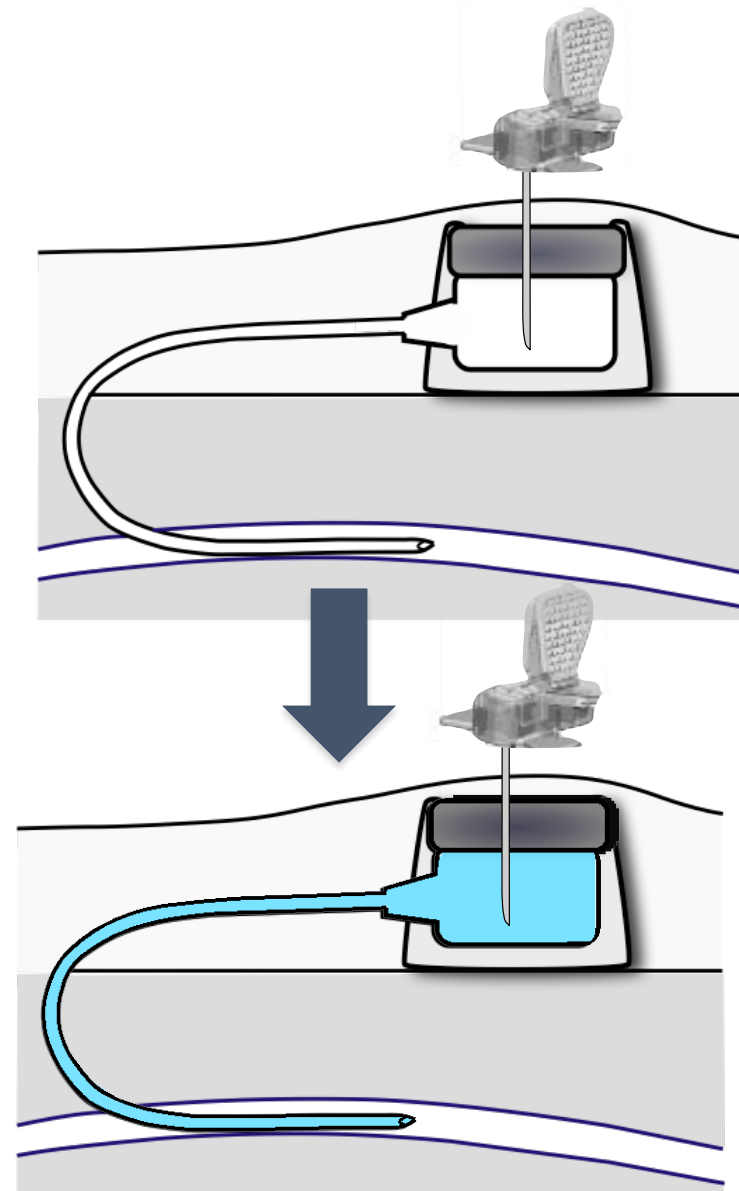
Verrous d'antibiotiques: antibiotic lock therapy (ALT)

Verrous d'antibiotiques
Pour les infections liées au
cathéter

Locale / haute concentration d'antibiotiques
(jusqu'à 1,000 x CMI)

Temps de contact long (12-24 hours)

Associés avec des antibiotiques systémiques



Pour cathéter de longue durée

Concentration des verrous antibiotiques

Tableau 1

R13. Choix antibiotique et modalités de préparation du verrou : Tableau 1.

Bactéries	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
Bacilles à Gram négatif	Amikacine 50 mg/1 mL	-	1 mL dans 9 mL NaCl 0,9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h
Bacilles à Gram négatif amikacine résistants	Gentamicine 40 mg/2 mL	-	2 mL dans 6 mL NaCl 0.9 %	5 mg/mL	3 mL	48 h

* Préparation effectuée juste avant l'injection, le volume restant de la préparation ne sera pas conservé.

Traitement des infections

Recommandation :

- **R6.** Le verrou antibiotique est changé toutes les 24 à 48 h. Le groupe d'experts se positionne pour un changement toutes les 48 h pour réduire la fréquence des manipulations. A l'initiation des verrous, le CIVLD ne doit pas être utilisé pendant les 72 premières heures et si possible pendant toute la durée du traitement.

TIMELINE verrou continu

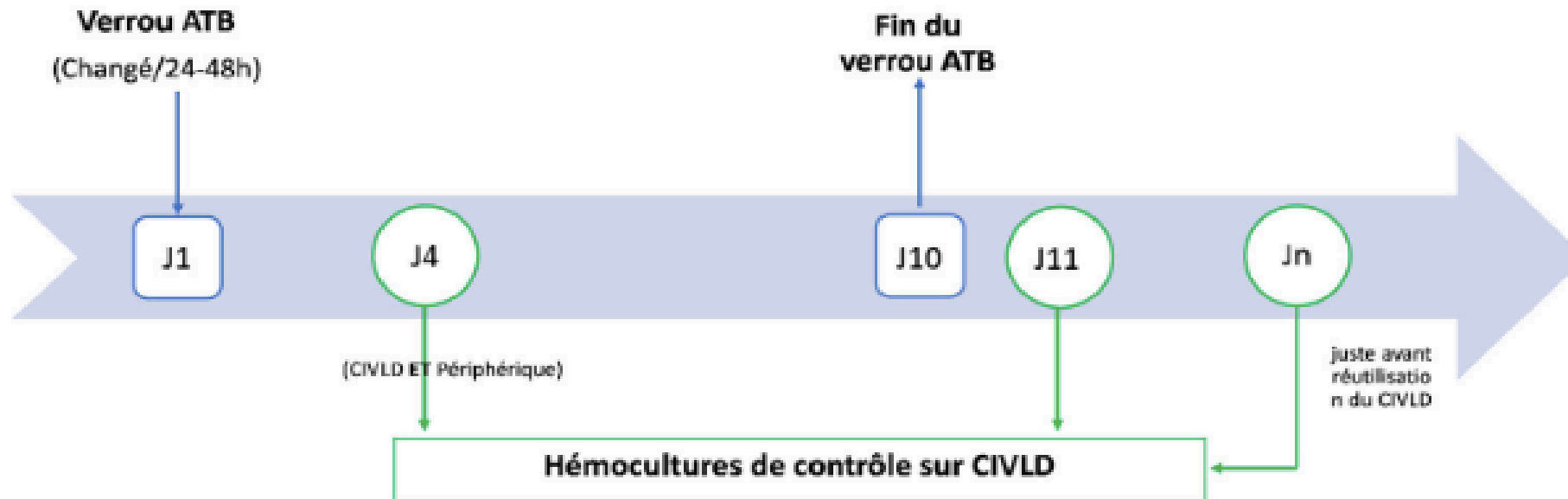


Fig. 2. Chronologie des hémocultures de contrôle sur le CIVLD.

Traitement de l'infection

- Chez l'adulte:
 - Fermeture du KTC sur 1 verrou 7 jours; ATB par voie périphérique; hydratation par voie périphérique si nécessaire
- Chez l'enfant:
 - Fermeture du KTC souvent impossible car difficulté voie d'abord et nécessité NP sur voie centrale; verrous possibles si perfusion < 12h et ATB en 2-3 injections

Occlusion du cathéter

Causes

- Cathéter déplacé
 - Rinçage insuffisant, pas assez pulsé
 - Cathéter peu utilisé (<3 fois/semaine)
-
- Verrou fibrinolytique Urokinase/Actosol/Actilyse
 - Kit cathéter

La révolution Taurolidine

- Changement des pratiques

Utilisation de chambres implantables

Utilisation de la taurolidine en prévention primaire:

- Insuffisance intestinale définitive
- Cathéter « précieux »
- Déficit immunitaire, infection sévère (*s. aureus*)

Moins d'infections systémiques mais plus de problèmes locaux

Problème cutanés



3 points fondamentaux

- 1) Le verrou antiseptique: prévention de l'infection intra-luminale
- 2) Utilisation en discontinu: limitant en hospitalisation
- 3) Les mesures d'éducation et les bonnes pratiques

Les verrous ne remplacent pas les bonnes pratiques

Flush : Rinçage pulsé

- Chasse des particules
- Prévenir « nutrition » du biofilm
- Prévenir dysfonction et éviter occlusion.
- Pression positive pour éviter reflux de sang distal.

Manipulation du cathéter en conditions de stérilité maximales



En conclusion

- Les verrous de Taurolidine +/- Citrate semblent efficaces / peu d'études randomisées vs. placebo
- Le recul est insuffisant pour s'assurer de sa complète innocuité à long terme: doit être réaspiré
- Complexifie les soins / prévention primaire
- Ils ne remplacent pas la nécessaire rigueur des soins qui doivent être faits dans des conditions d'asepsie par des soignants et/ou des parents formés au cathéter central
- Verrous antibiotiques en cas d'infection: efficace mais peu utilisables en pratique en pédiatrie
- Verrou fibrinolytiques rarement nécessaires en ville

Centre NPAD Necker-Enfants Malades

Gastro-entérologie et nutrition

Olivier Goulet
Cécile Lambe
Elise Payen
Cécile Talbotec

Infirmières coordinatrices Et formatrices

Karina Brion
Catherine Poisson
Amelia Rocha

Chirurgiens

Sabine Sarnacki
Carmen Capito
Christophe Chardot

Anesthésistes

Nadège Salvi
Federica Di Corte
Giorgia Orofino

Merci pour votre attention

cecile.lambe@aphp.fr

Groupe NPAD France, 30/03/2022

Une information que j'ai reçu hier d'une collègue anesthésiste et que je partage avec vous au cas où vous auriez d'autres informations :

- « J'ai été alertée, par la commerciale de VYGON, d'une rupture de stock de BROVIAC jusque fin 2023 !!!
- Cela en raison du marquage CE mais globalement un « nouveau » règlement européen oblige les constructeurs de dispositifs médicaux a un renforcement des exigences c'est pour cela que beaucoup arrêtent complètement de commercialiser certains DM car cela leur coûte beaucoup d'argent...
- Sur le marché il n'y a pas d'équivalent (Cook a arrêté sa gamme de CVC tunnalisé avec manchon pour ce problème de marquage CE) les autres cathéter sont avec une section/ connexion en proximal donc avec moins de sécurité sur le long terme »