► La présence de biofilms fongiques associés aux surfaces de dispositifs médicaux implantés, tels que les cathéters, représente un facteur de risque majeur de développer une candidémie. De plus, les levures de ces biofilms ont une sensibilité diminuée aux antifongiques. Depuis peu, une nouvelle approche thérapeutique a émergé, la *lock therapy* ou « traitement verrou », qui repose sur l'utilisation de solutions antimicrobiennes à forte concentration, instillées dans la lumière du cathéter et laissées en place pendant 8 à 12 h. Des travaux, réalisés *in vitro* ou *in vivo*, ont porté sur l'évaluation de l'efficacité de verrous antifongiques utilisant l'amphotéricine B, un azolé ou des échinocandines. Les résultats, prometteurs pour certaines molécules, permettront de discuter la pertinence de l'utilisation de cette technique. ◀

Candida species est le plus souvent considéré comme le quatrième microorganisme responsable d'infections systémiques nosocomiales et la cause la plus commune d'infection fongique chez les sujets immunodéprimés [1]. Ces vingt dernières années, l'augmentation de la fréquence des candidoses nosocomiales a entraîné un excès de mortalité chez les patients atteints et un allongement du temps d'hospitalisation. De plus, l'utilisation de thérapeutiques antifongiques onéreuses qu'elle requiert a contribué à l'augmentation des dépenses de santé [1, 2]. Chez les patients souffrant d'hémopathie maligne, de cancer, ayant subi une transplantation, ou encore hospitalisés en service de soins intensifs, plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de l'augmentation des candidoses : l'utilisation fréquente de traitements antibiotiques et immunosuppresseurs, mais également l'emploi de dispositifs médicaux implantés (DMI) tels que les cathéters, sondes, etc.

La formation de biofilms sur les DMI est reconnue comme un facteur de risque majeur des candidémies¹ [3]. Des études réalisées *in vitro* montrent que les biofilms fongiques, au même titre que ceux formés par les bacté-

Candidoses associées aux cathéters

Quelle place pour les verrous antifongiques ?

Estelle Cateau, Marie-Hélène Rodier, Christine Imbert

Laboratoire de parasitologie-mycologie médicale, université de Poitiers, UMR CNRS 6008, bâtiment urgence et biologie médicale (UBM), 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers Cedex, France. estelle.cateau@chu-poitiers.fr

ries (→) sont particulièrement résistants aux thérapeutiques usuelles [4-6, 37], et représentent donc une source potentielle d'échec thérapeutique et de récurrences de l'infection. Lorsqu'un biofilm s'est ainsi développé, la seule issue reste bien souvent le retrait du dispositif implanté [2]. Des travaux *in vitro* et *in vivo* ont été menés depuis quelques années pour étudier l'intérêt de verrous antimicrobiens qui aideraient au maintien des DMI chez les patients pour lesquels un abord veineux reste indispensable.

(→) Voir la Synthèse de D. Lebeaux et J.M. Ghigo, page 727 de ce numéro

Les biofilms de *Candida*

D'après Donlan et Costerton [7], un biofilm est une « structure complexe caractérisée par des cellules irréversiblement attachées à une interface, enchevêtrées dans une matrice polymérique extracellulaire qu'elles ont produite, et exprimant un phénotype en accord avec leur croissance et leur transcription génomique ». Bien d'autres définitions ont été proposées mais les fondements restent les mêmes, à savoir une structure complexe de cellules incluses dans une matrice extracellulaire (MEC) [37] (→).

Parmi les différentes espèces de *Candida* impliquées dans la formation de biofilms, *C. albicans* est l'espèce qui a fait l'objet des études les plus nombreuses [8, 9]. Elle est également l'espèce la plus fréquemment impliquée en cas de candidémie avec une fréquence qui varie, selon les régions géographiques, de 37 % en Amérique latine à 70 % en Norvège [1, 10].

(→) Voir la Synthèse de D. Lebeaux et J.M. Ghigo, page 727 de ce numéro

¹ Les candidémies sont définies comme des infections à levures prouvées avec présence d'une (ou plusieurs) hémoculture positive à *Candida*.

Photo ci-dessus : biofilm de *Candida* (microscopie confocale) (© Estelle Cateau).

L'étape préalable à la colonisation est représentée par l'adhérence des blastospores à la surface des biomatériaux recouverts d'un film glycoprotéique provenant de l'hôte [11, 12]. Cet attachement initial est très rapidement suivi du développement fongique [13]. Chandra *et al.* [9] ont décrit le déroulement de la formation du biofilm de *C. albicans* en distinguant trois phases : la phase précoce, la phase intermédiaire et la phase de maturation.

La phase précoce concerne les onze premières heures du développement. Des blastospores de *Candida* adhèrent à la surface d'un dispositif puis forment des microcolonies.

La phase intermédiaire, entre 12 et 30 h d'évolution du biofilm, est caractérisée par la synthèse d'une MEC qui, par son aspect de « brouillard », vient recouvrir les colonies fongiques.

Au cours de la phase de maturation (environ 38 à 72 h), la MEC s'épaissit et finit par englober complètement les éléments fongiques. À ce stade, il n'est quasiment plus possible de distinguer les blastospores, tandis que le mycélium et le pseudomycélium restent visibles dans la matrice.

Le processus de dissémination de la levure est ensuite déclenché par le détachement de fragments du biofilm [14, 15]. Cette chronologie laisse finalement apparaître deux couches distinctes dans l'architecture du biofilm fongique : une couche basale de blastospores d'une épaisseur de 10–12 µm qui constitue la couche d'ancrage au support, surmontée d'une couche plus aérée composée d'hyphes et de MEC, d'une épaisseur d'environ 450 µm [9].

Cependant, la formation de telles structures dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels la nature du substrat. Des substrats rugueux, comme le latex et le PVC, ont tendance à favoriser le développement d'un biofilm. Des surfaces plus lisses permettent une adhérence initiale uniforme, la matrice produite est régulière et homogène et les deux couches du biofilm bien discernables. C'est le cas du polyuréthane et du silicone 100 %, beaucoup moins propices à la formation d'un biofilm « solide » et utilisés dans la fabrication des cathéters [16].

Biofilms, candidoses et résistances

Les DMI, tels que les cathéters, constituent donc d'excellents substrats pour le développement de microorganismes. Au sein de ces biofilms, les levures deviennent résistantes à la fois aux antifongiques et aux mécanismes de défense de l'hôte [5–7]. Les biofilms constituent ainsi une source continue d'infection [4].

La résistance intrinsèque des biofilms fongiques aux agents antimicrobiens est un phénomène multifactoriel impliquant notamment : l'importance de la densité cellulaire à l'intérieur du biofilm ; le rôle et l'épaisseur de la MEC ; le taux de stérols de la membrane fongique ; un ralentissement de la croissance fongique et une pénurie en nutriments ; et l'expression de gènes de résistance, en particulier ceux codant pour des pompes à efflux et la présence de cellules « persistantes » [14, 17, 18, 37].

En cas de traitement systémique, la molécule antifongique agit sur les cellules détachées, et potentiellement sur celles de la périphérie du biofilm sans parvenir à atteindre les levures situées dans l'épaisseur

de la structure ; ceci peut expliquer la réponse négative possible des hémocultures alors que le biofilm persiste. Les infections fongiques sur DMI (cathéter notamment) étant ainsi particulièrement difficiles à traiter [4, 6], elles restent un problème majeur pour la thérapeutique antifongique. Les dernières recommandations de l'IDSA (*Infectious diseases society of America*) en 2009 sont de procéder au retrait du cathéter pour enrayer l'infection [2]. Cependant, chez certains patients (instables cliniquement, recevant une nutrition parentérale au long cours, disposant de voies veineuses difficiles d'accès, etc.), une alternative au retrait du cathéter s'avère nécessaire [19–21].

Verrous antifongiques

Une approche thérapeutique différente, appelée « traitement verrou » ou *lock therapy* peut, dans certains cas, être envisagée. Son principe repose sur le remplissage *in situ* de la lumière du cathéter par un faible volume d'une solution très concentrée en agent antimicrobien (100–1000 fois la concentration minimale inhibitrice [CMI]) laissée en place pendant quelques heures à quelques jours. La solution concentrée joue alors un rôle de « verrou » sur la lumière du cathéter [22–24].

Verrous fongiques : modèles et efficacité

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont été publiées sur la technique des verrous antibiotiques, mais les données de la littérature concernant l'efficacité des verrous antifongiques sont moins nombreuses [25]. L'équipe de Ko [26] et celle d'Oncu [27] ont réalisé des études *in vitro* sur des modèles de cathéters infectés. Les biofilms fongiques âgés de 5 jours étaient traités par des verrous antifongiques (amphotéricine B, caspofungine, azolés, etc.) à des concentrations n'excédant pas 1 g/l pendant 1, 3, 5 ou 7 jours. L'équipe d'Oncu a pu confirmer ainsi l'activité de l'amphotéricine B et de la caspofungine utilisées en verrous sur des biofilms de *C. albicans* ou *C. parapsilosis*. Cependant, contrairement à la majorité des résultats publiés, l'équipe de Ko a mis en évidence la supériorité d'action des azolés pour le traitement des biofilms à *C. albicans*, *C. glabrata* ou *C. tropicalis* sur cathéter par rapport à l'amphotéricine B et à la caspofungine.

Schinabeck *et al.* [28] ont utilisé un modèle expérimental d'infection à *C. albicans* sur cathéter chez le lapin. L'efficacité *in vivo* de verrous antifongiques par l'amphotéricine B liposomale utilisée à 10 g/l et laissée en place 8 h/j pendant 7 jours a été évaluée par la numération des levures après mise en culture du cathéter.

En 2006, l'équipe de Shuford [29] a démontré, avec le même modèle animal, que l'action conjointe d'un traitement systémique et d'un verrou antifongique (7 j) par la caspofungine (6,7 g/l) ou l'amphotéricine B déoxycholate (3,3 g/l) pouvait stériliser la surface d'un cathéter infecté par *C. albicans*.

Dans les études de Ko, Oncu et Shuford [26, 27, 29], les cathéters étaient « verrouillés » durant une journée au minimum et sept jours au maximum. Or, l'intérêt des verrous antimicrobiens repose sur le maintien du cathéter chez les patients, nécessaire à l'administration de médicaments ou en cas de nutrition parentérale. Les modèles de traitement verrou des cathéters dont la durée excède une journée ne présenteraient donc qu'un intérêt limité en pratique clinique.

Enfin, en 2009, Mukherjee *et al.* [30] ont montré l'efficacité *in vivo* (mise en culture du cathéter), chez le lapin, de verrous utilisant l'amphotéricine B lipidique à la concentration de 5 g/l et laissée en place 4 ou 8 h/j pendant 7 jours, sur un modèle expérimental de biofilms fongiques associés à des cathéters.

Les rares expériences cliniques publiées sur les verrous antifongiques sur cathéter utilisent un protocole de traitement n'excédant pas 8 h/j. Les équipes d'Angel-Moreno [31], de Castagnola [20] et de Buckler [21] ont ainsi traité des infections sur cathéter à *C. albicans* [21], *C. glabrata* [21, 31], *C. parapsilosis* [20, 21] ou *C. guilliermondii* [21], par des verrous utilisant l'amphotéricine B (déoxycholate ou

liposomale) à des concentrations comprises entre 2,7 et 5 g/l en association à un traitement systémique par le fluconazole [31] ou l'amphotéricine B [20, 21].

Selon Schinabeck *et al.* [28], l'intérêt des traitements verrous est de lutter contre la résistance croissante des microorganismes se développant au sein d'un biofilm, d'éviter la toxicité des molécules utilisées dans le traitement systémique et ainsi de s'affranchir des dosages plasmatiques de ces molécules et, finalement, d'éviter la dissémination des microorganismes en verrouillant le cathéter.

Efficacité d'un verrou antifongique unique

Notre équipe a mis au point un modèle *in vitro* de biofilms pour étudier l'activité, d'une part, de deux échinocandines (caspofungine et micafungine) connues pour leur activité antibiofilm [6, 32], et d'autre part d'un azolé récent (posaconazole), utilisé individuellement en verrou [33]. Ces molécules ont été testées à une concentration correspondant à 100-200 ou 500 fois la CMI des souches étudiées, conformément aux travaux publiés en 2005 par Lepape [22], soit 5 et 25 mg/l pour la caspofungine, et 5 et 15 mg/l pour la

Candida spp	Délai post-verrou (h)	Pourcentages d'inhibition de l'activité métabolique des levures (± écart-type)				
		Caspofungine		Micafungine		Posaconazole
		5 mg/l	25 mg/l	5 mg/l	15 mg/l	10 mg/l
Biofilms jeunes						
C. albicans	24	81,3 ± 8,8	76,9 ± 12	75,1 ± 14,1	70,7 ± 11,3	54,2 ± 6
	48	76,8 ± 12,4	78,6 ± 11,1	77,7 ± 14,4	65,4 ± 18,3	49,7 ± 12
	72	78,6 ± 17,4	79,5 ± 8,3	81,2 ± 9,3	74,8 ± 13,3	41,3 ± 7,9
C. glabrata	24	76,7 ± 10,1	NE	92,7 ± 0,4	NE	Ø
	48	55,8 ± 16,7	NE	91,6 ± 20,7	NE	Ø
	72	42,8 ± 19,1	NE	92,4 ± 0,8	NE	Ø
Biofilms matures						
C. albicans	24	84,1 ± 7	75,2 ± 15,3	71,7± 15,3	66,4 ± 13,3	57,6 ± 3,5
	48	80,4 ± 11,1	81,5 ± 8,5	78,7 ± 16,1	75,9 ± 18,3	48,4 ± 6,8
C. glabrata	24	77,7 ± 10,6	NE	87,5 ± 11,9	NE	Ø
	48	44,4 ± 18,5	NE	90,3 ± 4,3	NE	Ø

Tableau I. Pourcentages d'inhibition de l'activité métabolique des levures d'un biofilm jeune ou mature de *Candida* 24, 48 ou 72 h après l'arrêt d'un traitement verrou. Les moyennes des pourcentages d'inhibition sont calculées pour chacune des espèces (10 souches de *C. albicans* et 6 souches de *C. glabrata*) ; ces moyennes sont présentées pour chaque concentration d'antifongique testée (5 et 25 mg/l pour la caspofungine, 5 et 15 mg/l pour la micafungine et 10 mg/l pour le posaconazole) et pour chaque délai post-verrou (24 h, 48 h ou 72 h). NE : non étudié ; Ø : aucune inhibition mesurée.

micafungine. Chaque molécule a été testée sur 2 souches de référence de *C. albicans* et 14 souches cliniques de *C. albicans* et de *C. glabrata*. Les biofilms ont été formés sur des sections de cathéters en silicone (100 %) pendant 12 h (biofilm jeune) ou 5 jours (biofilm mature), puis traités pendant 12 h par un verrou antifongique. L'évaluation du biofilm persistant après traitement a été réalisée par mesure de l'activité métabolique des levures reposant sur la réduction de sels de tétrazolium (XTT) [34]. Cette mesure était effectuée 24 h, 48 h ou 72 h après l'arrêt du verrou pour les biofilms jeunes, et 24 h ou 48 h après l'arrêt du verrou pour les biofilms matures (les recommandations de la société française d'hygiène hospitalière sont de remplacer les cathéters veineux périphériques toutes les 96 h).

Nous avons ainsi montré que la caspofungine et la micafungine utilisées sous forme de verrou présentaient une activité inhibitrice (comprise entre 65 et 81 %) sur les biofilms de *C. albicans*, qu'ils soient jeunes

ou matures, rémanente jusqu'à 2 jours pour les biofilms matures ou 3 jours pour les biofilms jeunes après l'arrêt du verrou (Tableau I). Nous n'avons cependant pas mis en évidence de différence significative d'activité entre les deux concentrations d'échinocandine étudiées (100-200 fois la CMI ou 500 fois la CMI). Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'effet de croissance paradoxale décrit par Melo et son équipe en 2007 [35]. En effet, ces auteurs retrouvent un regain de croissance des levures du genre *Candida* (planctoniques ou organisées en biofilm) lorsqu'elles sont traitées par la caspofungine à des concentrations supérieures à la CMI (à partir de 16 mg/l, notamment pour les biofilms de *C. albicans*).

Par ailleurs, des travaux similaires utilisant uniquement la plus faible concentration en échinocandine (5 mg/l)

		Pourcentages d'inhibition de l'activité métabolique des levures (± écart-type)				
	Durée du verrou (h)	Délai post-verrou (h)	Biofilm jeune		Biofilm mature	
			L-AmB 0,2 g/l	L-AmB 1 g/l	L-AmB 0,2 g/l	L-AmB 1 g/l
<i>Candida albicans</i>	4	24	89 ± 2,8	86,5 ± 0,7	73,5 ± 17,7	83,5 ± 3,5
		48	84 ± 2,8	86,5 ± 0,7	76 ± 5,7	80 ± 8,5
	12	24	91,5 ± 3,5	89 ± 2,8	86,5 ± 0,7	84,5 ± 2,1
		48	91 ± 4,2	88,5 ± 2,1	87,5 ± 2,1	87,5 ± 2,1
	24	24	79,5 ± 4,9	84,5 ± 2,12	81,5 ± 0,7	83,5 ± 3,5
		48	86 ± 1,4	84,5 ± 2,1	82 ± 2,8	81 ± 1,4
<i>Candida glabrata</i>	4	24	75,5 ± 7,8	84,5 ± 4,9	83 ± 8,5	86 ± 4,2
		48	80 ± 7,0	86,5 ± 0,7	87,5 ± 3,5	87 ± 2,8
	12	24	93 ± 0	88 ± 0	89,5 ± 3,5	89,5 ± 0,7
		48	91 ± 2,8	88,5 ± 3,5	88,5 ± 4,9	87 ± 0
	24	24	77,5 ± 0,7	85 ± 1,4	85 ± 0	84 ± 0
		48	81,5 ± 0,7	85,5 ± 2,1	83,5 ± 2,1	88,5 ± 0,7
<i>Candida parapsilosis</i>	4	24	85,5 ± 9,2	83 ± 9,9	71,5 ± 20,5	77,5 ± 3,5
		48	86 ± 7	80,5 ± 7,8	41,5 ± 48,8	62 ± 18,4
	12	24	88,5 ± 6,4	86 ± 5,7	73 ± 18,4	76 ± 9,9
		48	87,5 ± 9,2	88,5 ± 4,9	55,5 ± 40,3	78 ± 11,3
	24	24	83,5 ± 10,6	86,5 ± 3,5	82,5 ± 0,7	81,5 ± 0,7
		48	83,5 ± 7,8	85 ± 4,2	64 ± 22,6	77,5 ± 4,9

Tableau II. Pourcentages d'inhibition de l'activité métabolique des levures d'un biofilm jeune ou mature de *Candida* spp 24 ou 48 h après l'arrêt d'un traitement verrou par de l'amphotéricine B liposomale (L-AmB). Les moyennes des pourcentages d'inhibition sont calculées pour chacune des espèces *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. parapsilosis* ; ces moyennes sont présentées pour chaque concentration de L-AmB testée (0,2 et 1 g/l), pour chaque durée de traitement (4 h, 12 h ou 24 h) et pour chaque délai post-verrou (24 h ou 48 h).

ont été menés sur *C. glabrata* et ont montré que la durée d'action de la caspofungine était plus réduite que celle de la micafungine, quel que soit le stade de maturité du biofilm (Tableau I).

Au regard de ces résultats, les verrous de posaconazole ont uniquement été testés à la concentration la plus basse (100-200 fois la CMI) soit 10 mg/l. Cet antifongique a montré une activité inhibitrice (d'environ 50 %) moins élevée que celle des échinocandines sur les biofilms de *C. albicans* jusqu'à 2 ou 3 jours après l'arrêt du verrou, et ne présentait aucune activité inhibitrice sur les biofilms de *C. glabrata*, connue pour sa sensibilité diminuée aux azolés même sous forme planctonique [36].

Par la suite, des travaux similaires ont été menés au sein de notre équipe, utilisant ce modèle *in vitro* de verrous sur cathéters, pour étudier l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale (0,2 ou 1 g/l) sur des biofilms jeunes (12 h) ou matures (5 j) de *C. albicans*, *C. glabrata* ou *C. parapsilosis*. Le verrou était appliqué pendant 4, 12 ou 24 h sur le cathéter infecté. L'activité métabolique des levures persistant au sein du biofilm était mesurée 24 ou 48 h après l'arrêt du verrou. Les résultats montrent que, quelles que soient la concentration d'amphotéricine B liposomale étudiée et la durée du verrou, les biofilms de *C. albicans* et *C. glabrata* étaient inhibés à plus de 70 % (Tableau II). Les biofilms matures de *C. parapsilosis* étaient significativement moins inhibés (activité et rémanence plus faibles) par les verrous à l'amphotéricine B liposomale utilisée à la concentration de 0,2 g/l (Tableau II).

Nos travaux renforcent ainsi l'intérêt potentiel des verrous antifongiques dans la prévention des biofilms à *Candida* liés aux cathéters, mais n'ont en revanche pas montré d'activité inhibitrice à 100 % de ces biofilms. Cependant, nos travaux évaluent l'efficacité d'un verrou unique. En pratique clinique, les verrous sont habituellement répétés laissant présager une meilleure efficacité cumulée et donc un intérêt potentiellement supérieur.

Les verrous antimicrobiens ne présentent d'activité que sur les microorganismes situés dans la lumière interne du cathéter. Les expériences cliniques rapportées sur l'utilisation de verrous antifongiques font d'ailleurs état d'une association à un traitement antifongique systémique [20, 21, 31]. Ainsi, il semble que c'est en les associant à un traitement systémique que l'emploi de verrous antifongiques pourrait s'avérer utile pour la prise en charge spécifique des candidoses chez certains patients porteurs de cathéter.

Il serait de surcroît nécessaire d'évaluer les conséquences, au plan économique et en matière de résistances, induites par l'utilisation de ces fortes concentrations d'antifongiques. ♦

SUMMARY

Could antifungal lock be useful in the management of candidiasis linked with catheters?

Fungal biofilms associated with inserted medical devices such as catheters, represent a major risk factor for candidemia. In addition, these biofilm yeasts show a decreased susceptibility to antifungal agents. Recently, a new therapeutic approach has emerged, the "lock therapy", based on the use of high concentrations of antimicrobials,

instilled into the lumen of the catheter and left in place for 8 to 12 h. *In vitro* or *in vivo* studies have evaluated the interest of antifungal locks using amphotericin B, an azole or echinocandins. The promising results will permit us to discuss the relevance of this technique. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007 ; 20 : 133-63.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009 ; 48 : 503-35.
3. Kulberg B, Filler S. Candidemia. In : Calderone RA, ed. *Candida and candidiasis*. Washington : ASM Press, 2002 : 327-40.
4. Baillie GS, Douglas LJ. Effect of growth rate on resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 1900-5.
5. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 2128-31.
6. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 1773-80.
7. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 167-93.
8. Baillie GS, Douglas LJ. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 46 : 397-403.
9. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, et al. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 2001 ; 183 : 5385-94.
10. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; 38 : 65-9.
11. Gristina AG, Hobgood CD, Webb LX, Myrvik QN. Adhesive colonization of biomaterials and antibiotic resistance. *Biomaterials* 1987 ; 8 : 423-6.
12. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999 ; 10 : 359-83.
13. Ramage G, Vandewalle K, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001 ; 18 : 163-70.
14. Seneviratne CJ, Jin L, Samaranyake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: a mini review. *Oral Dis* 2008 ; 14 : 582-90.
15. Uppuluri P, Chaturvedi AK, Srinivasan A, et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathog* 2010 ; 6 : e1000828.
16. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials *in vitro*. *Infect Immun* 1994 ; 62 : 915-21.
17. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003 ; 11 : 30-6.
18. Mukherjee PK, Chandra J. *Candida* biofilm resistance. *Drug Resist Updat* 2004 ; 7 : 301-9.
19. Gallien S, Sordet F, Enache-Angoulvant A. Treatment of catheter-related candidemia. *J Mycol Med* 2007 ; 17 : 42-9.
20. Castagnola E, Marazzi MG, Tacchella A, Giacchino R. Broviac catheter-related candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 747.
21. Buckler BS, Sams RN, Goei VL, et al. Treatment of central venous catheter fungal infection using liposomal amphotericin-B lock therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2008 ; 27 : 762-4.
22. Lepape A. Y a-t-il des spécificités dans la prise en charge des infections liées aux cathéters suivant la microbiologie ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 298-301.
23. Carratala J. The antibiotic-lock technique for therapy of 'highly needed' infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002 ; 8 : 282-9.

RÉFÉRENCES

24. Donlan RM. Biofilms on central venous catheters: is eradication possible? *Curr Top Microbiol Immunol* 2008 ; 322 : 133-61.
25. Tournu H, Van Dijk P. *Candida* biofilms and the host: models and new concepts for eradication. *Int J Microbiol* 2012 ; 2012 : 845352.
26. Ko KS, Lee JY, Song JH, Peck KR. *In vitro* evaluation of antibiotic lock technique for the treatment of *Candida albicans*, *C. glabrata*, and *C. tropicalis* biofilms. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 1722-6.
27. Öncü S. *In vitro* effectiveness of antifungal lock solutions on catheters infected with *Candida* species. *J Infect Chemother* 2011 ; 17 : 634-9.
28. Schinabeck MK, Long LA, Hossain MA, et al. Rabbit model of *Candida albicans* biofilm infection: liposomal amphotericin B antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 1727-32.
29. Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, et al. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. *J Infect Dis* 2006 ; 194 : 710-3.
30. Mukherjee PK, Long L, Kim HG, Ghannoum MA. Amphotericin B lipid complex is efficacious in the treatment of *Candida albicans* biofilms using a model of catheter-associated *Candida* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2009 ; 33 : 149-53.
31. Angel-Moreno A, Boronat M, Bolanos M, et al. *Candida glabrata* fungemia cured by antibiotic-lock therapy: case report and short review. *J Infect* 2005 ; 51 : e85-7.
32. Seidler M, Salvenmoser S, Muller FM. *In vitro* effects of micafungin against *Candida* biofilms on polystyrene and central venous catheter sections. *Int J Antimicrob Agents* 2006 ; 28 : 568-73.
33. Cateau E, Berjeaud JM, Imbert C. Possible role of azole and echinocandin lock solutions in the control of *Candida* biofilms associated with silicone. *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; 37 : 380-4.
34. Hawser SP, Islam K. Binding of *Candida albicans* to immobilized amino acids and bovine serum albumin. *Infect Immun* 1998 ; 66 : 140-4.
35. Melo AS, Colombo AL, Arthington-Skaggs BA. Paradoxical growth effect of caspofungin observed on biofilms and planktonic cells of five different *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 3081-8.
36. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. *In vitro* activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the Artemis global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004 ; 48 : 201-5.
37. Lebeaux D, Ghigo JM. Infections associées aux biofilms : quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 727-39.

TIRÉS À PART
E. Cateau

dépasser les frontières

[Le CNRS](#) | [Annuaire](#) | [Mots-Clefs CNRS](#) | [Autres sites](#)

CNRS Formation Entreprises

du 15 au 19 octobre 2012 à CLERMONT FERRAND (63)

PCR - Personne Compétente en Radioprotection
Module pratique - sources radioactives scellées et non scellées - secteur industrie / recherche

du 19 au 23 novembre 2012 à GIF SUR YVETTE (91)

Atelier de microscopie électronique en transmission pour la biologie cellulaire

du 19 au 23 novembre 2012 à PARIS (75)

Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique

du 19 au 23 novembre 2012 à MARSEILLE (13)

Connaissance de l'animal de laboratoire spécialisation chirurgicale

du 26 au 29 novembre 2012 à CLERMONT FERRAND (63)

PCR - Personne Compétente en Radioprotection
Renouvellement - sources radioactives scellées et non scellées - secteur médical

du 26 au 30 novembre 2012 à GIF SUR YVETTE (91)

Immunoprécipitation de la chromatine (ChIP)

du 3 au 7 décembre 2012 à BORDEAUX (33)

Imagerie par résonance magnétique de l'anatomie du cerveau humain

du 10 au 11 décembre 2012 à PARIS (75)

Bioinformatique : perfectionnement dans la recherche de similitudes entre séquences et identification de caractéristiques biologiques

Centre de ressources en formation
Un besoin de formation particulier ?
N'hésitez pas à nous consulter

Catalogue, programmes et inscriptions : 01 69 82 44 55 - <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>