HAL
open science

Évaluation de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux : impact du suivi des recommandations sur le pronostic

Claire Wintenberger-Guillet

To cite this version:

Claire Wintenberger-Guillet. Évaluation de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux : impact du suivi des recommandations sur le pronostic. Human health and pathology. 2012. dumas-00667363

HAL Id: dumas-00667363

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667363

Submitted on 7 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE
UFR MEDECINE

Année 2012 N°

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES BACTÉRIÉMIES LIÉES AUX DISPOSITIFS VEINEUX CENTRAUX : IMPACT DU SUIVI DES RECOMMANDATIONS SUR LE PRONOSTIC.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Claire WINTENBERGER-GUILLET
Née le 19/01/1984 à St Martin d'Hères, Isère.

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le 23 janvier 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL
Membres du jury : Madame le Docteur Patricia PAVESE, directrice de these,
Monsieur le Docteur Jacques CROIZE
Monsieur le Professeur Eric FONTAINE
Monsieur le Professeur Patrice FRANCOIS

Université Joseph Fourier – Grenoble
UFR de Médecine

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
2011-2012

NOM	PRENOM	INTITULE DE LA DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie – réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie, radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique, Médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du développement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie

DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et Médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et Médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Éric	Nutrition
FRANÇOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé, prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique et reconstructrice et esthétique
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie – réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile

PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Émile	ORL
RIGHINI	Christian	ORL
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	ORL
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie

Maîtres de Conférence des Universités - Praticiens Hospitaliers
2011-2012

NOM	PRENOM	INTITULE DE LA DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Biologie et pathologie de la cellule
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie
BRIOT	Raphaël	Cancérologie et hématologie
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie, transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-Virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE
UFR MEDECINE

Année 2012 N°

EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES BACTÉRIÉMIES LIÉES AUX DISPOSITIFS VEINEUX CENTRAUX : IMPACT DU SUIVI DES RECOMMANDATIONS SUR LE PRONOSTIC.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Claire WINTENBERGER-GUILLET
Née le 19/01/1984 à St Martin d'Hères, Isère.

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Le 23 janvier 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Paul STAHL
Membres du jury : Madame le Docteur Patricia PAVESE, directrice de these,
Monsieur le Docteur Jacques CROIZE
Monsieur le Professeur Eric FONTAINE
Monsieur le Professeur Patrice FRANCOIS

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je voudrais remercier les **membres du Jury** de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail :

Monsieur le **Professeur Jean-Paul Stahl**, Président de thèse,
Merci de la confiance et du soutien que vous me témoignez depuis le début de mon internat. Merci de m'avoir sensibilisée aux enjeux de santé publique que revêt la médecine en générale, et les Maladies Infectieuses en particulier. Merci de votre enthousiasme à partager vos nombreuses passions, qu'elles soient médicales ou non.

Madame le **Docteur Patricia Pavese**, directrice de thèse,
Merci de ton soutien et de ton aide, pour ce travail et pour tant d'autres choses. Merci de ta présence et de ton écoute, à tout moment, depuis de nombreuses années déjà… Merci d'exercer la médecine tel que tu le fais quotidiennement, auprès des patients, des étudiants et de tes collègues : merci du modèle que tu nous donnes. Avec toute mon admiration et mon amitié, j'espère que ce travail en commun n'est que le premier d'une longue liste.

Monsieur le **Docteur Jacques Croizé**,
Merci de m'avoir initiée, avec passion, au monde de la microbiologie. Merci du plaisir communicatif que vous avez à enseigner les mystères de la bactériologie et de l'hygiène.

Monsieur le **Professeur Eric Fontaine**,
Votre compétence dans le domaine de la nutrition artificielle permet un regard complémentaire sur ce travail. Merci de la disponibilité et de la pédagogie dont vous avez fait preuve à chaque fois que je vous ai sollicité.

Monsieur le **Professeur Patrice François**,
Merci de m'avoir guidée et aiguillée pour la relecture de ce travail. Vos compétences méthodologiques ont permis son aboutissement.

Merci à l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du **service de Maladies Infectieuses du CHU de Grenoble** : grâce à vous, j'ai choisi une spécialité qui me passionne et j'ai appris et apprends toujours une médecine humaine, respectueuse et engagée :

Jean-Paul Brion,
Vous incarnez toutes ces valeurs. Merci de votre soutien réconfortant et à toute épreuve.

Olivier,
Merci d'avoir été mon premier « chef de clinique » : tu as mis la barre très haut pour les suivants !

Martine, Mélanie et **Pascale**,
Parce que vous êtes les piliers d'une équipe paramédicale impliquée et avec laquelle c'est un plaisir de travailler.

Merci à Monsieur le **Professeur Patrice Morand**, pour votre confiance, vos conseils et votre soutien. Merci de faciliter, de par votre compétence et vos convictions, la coopération entre microbiologistes et cliniciens.

Merci **à tous** : médecins, internes, externes, pharmaciens, infirmiers, aides soignants, secrétaires, patients… que j'ai pu croiser depuis le début de mon externat, et plus particulièrement (mais j'en oublie !) aux Oliviers de neurologie, au Pr Baguet, au Pr Kahane et au Dr Minotti et Vercueil, à Joanna, Manu et Aurélie, à toute l'équipe de réanimation médicale du CHU de Grenoble, à Annick, Barbara et l'équipe du 3èC, à l'équipe du CISIH, et à tous mes co-internes… Grâce à chacun d'entre vous, j'ai appris et apprends tous les jours ce que soigner veut dire.

Merci à la **faculté de Médecine de Grenoble**, de permettre, par sa politique active et volontaire, l'accès à tous à des études médicales de qualité et centrées sur le patient.

Merci à mes **parents** et **grands-parents**, de m'avoir inculqué la curiosité et le plaisir d'apprendre. Merci Papa et Maman de m'avoir initiée à l'abstraction des mathématiques, et de m'avoir laissée y échapper !!!
Merci à **Olivier** de me supporter comme sœur…

Merci à **Benoît** d'être présent à mes côtés : tu es essentiel à mon équilibre.

Merci à **Margot** et au (à la) **futur**(e) : vous m'apprenez tous les jours à être Maman…

Et à tous ceux que j'ai pu oublier…

Un immense MERCI !!!

Claire

TABLE des MATIERES

Liste des abréviations…...……...6

Introduction générale – Rationnel de l'étude……7

Titre……9
Abstract 10
Article:
- Introduction 11
- Patients and Methods 12
- Results 15
- Discussion 18

Figure 1: Local guidelines for CRB management. 22
Table I: Population description: 91 catheter-related bacteraemia cases in 80 patients. 23
Table II: Patient management. 24
Table III: Outcomes. 25

Conclusion……26

Références……...27

Annexes……31

LISTE des ABREVIATIONS

ALT: Antibiotic Lock Therapy

CoNS: Coagulase Negative Staphylococci

CRB: Catheter-Related Bacteraemia

IDSA: Infectious Diseases Society of America

MSSA: Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*

INTRODUCTION GENERALE – RATIONNEL DE L'ETUDE

De nombreuses situations cliniques requièrent l'utilisation de dispositifs veineux centraux, que ce soit à court terme (réanimation par exemple), mais aussi à moyen ou long terme (nutrition parentérale, chimiothérapie anti-cancéreuse, antibiothérapie longue durée…). Ces cathéters sont pourvoyeurs d'une iatrogénie non négligeable, avec, en premier lieu, des complications infectieuses et thrombotiques[1-5]. L'incidence des bactériémies secondaires aux infections de dispositifs veineux centraux « longue durée » est ainsi estimée entre 2,8 et 14 épisodes/1 000 jours de cathéters[4].

Classiquement, le traitement des infections de dispositifs veineux centraux nécessite l'ablation de ce dernier. Mais cette ablation présente de multiples inconvénients : manque d'accès veineux, morbidité non négligeable (notamment en cas de chambre implantable, car l'ablation est une procédure chirurgicale), coût lié à l'ensemble des procédures de retrait et au remplacement du dispositif notamment. Inversement, la conservation du cathéter pose le problème de sa stérilisation, difficile à obtenir avec une antibiothérapie systémique seule. En effet, sur matériel étranger, les bactéries adoptent un métabolisme particulier avec une phase de croissance stationnaire et la création de biofilm ; or l'efficacité des antibiotiques dans ces conditions est moindre, et de plus fortes concentrations sont nécessaires à la bactéricidie. Partant de ce principe, Messing et al.[6] ont proposé, en 1998, un traitement conservateur associant une antibiothérapie systémique à un verrou local d'antibiotique, permettant d'augmenter la concentration locale d'antibiotique et le temps de contact avec le catheter infecté. Depuis, de nombreuses équipes ont utilisé cette technique en pratique clinique quotidienne, et, malgré l'absence d'études cliniques de grande ampleur évaluant leur efficacité, les

traitements conservateurs figurent dans les recommandations internationales récentes sur la prise en charge des infections de dispositifs veineux centraux[1, 2, 7].

Malgré la fréquence et la gravité des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux de longue durée, relativement peu d'études cliniques évaluent leur prise en charge en situation clinique quotidienne ; les etudes évaluant l'efficacité et la sécurité des traitements conservateurs associant une antibiothérapie systémique à un verrou local d'antibiotiques sont encore plus rares.

Les objectifs de ce travail étaient donc: (1) d'évaluer la conformité aux recommandations de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux dans la pratique clinique quotidienne, et notamment la pertinence de l'utilisation de traitements conservateurs avec verrou local d'antibiotique, et (2) d'analyser le pronostic de ces épisodes infectieux en fonction de la conformité de la prise en charge aux recommandations.

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

C. Wintenberger[1], O. Epaulard[1], V. Hincky-Vitrat[1], J.P. Brion[1], C. Recule[2], P. François[3], J.P. Stahl[1], P. Pavese[1]

[1] Infectious Diseases Department, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

[2] Department of Microbiology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

[3] Quality of Care Unit, Grenoble University Hospital, Grenoble, France and TIMC, UMR 5525 CNRS University Joseph Fourier, Grenoble, France.

(Article accepté pour publication dans « Journal of Hospital Infection »)

ABSTRACT

Background: Infection is a major complication associated with the use of central venous catheters. Guidelines for medical management of catheter-related bacteraemia have been published, but no study has assessed the appropriateness of physician practices.

Methods: The medical practices in cases of catheter-related bacteraemia (CRB) were investigated in a university hospital over a period of 12 months and their management was evaluated. All cases of positive blood cultures based on central venous catheter sampling were analysed, and episodes of CRB were determined in this group of patients. Medical management and patient outcome were analysed independently by two physicians.

Results: 187 cases of positive blood culture were recorded and 91 cases of CRB were analysed. Systemic antimicrobial therapy was optimal in 56% of the episodes. In 51 episodes, catheter salvage was attempted, for 29 with an indication in agreement with the guidelines but without antibiotic lock therapy in 20 episodes. The overall medical management was appropriate in 41.8% of the episodes. The overall cure rate was 72.5%. CRB-related death occurred in 5.5% of the episodes. Cure was associated with compliance to the guidelines ($p = 0.03$) and with adaptation of the systemic antimicrobial therapy ($p < 0.01$). Conservative treatment success was associated with compliance with the guidelines for the indication ($p = 0.01$).

Conclusion: Medical management of CRB did not closely adhere to the international guidelines. CRB outcome was associated with the appropriateness of this management, particularly when conservative treatment was attempted.

Keywords: central venous catheter, catheter-related bacteraemia, conservative therapy, antibiotic-lock therapy.

INTRODUCTION

An increasing number of patients require central venous catheters for a short or long period of time. However, catheter use may be subject to complications, notably thrombosis and infections [1-5]. The incidence of long-term catheter-related bacteraemia (CRB) is estimated at 2.8–14 episodes/1000 catheter days [4, 8-12].

Despite this high frequency of CRB and the high morbidity of these infectious complications[13-15], only a few clinical studies with a small number of patients have focused on the management of long-term CRB. Therefore, international guidelines[1, 7] were established with a weak strength of recommendation, notably for the modality of conservative treatment.

CRB usually requires catheter removal, but the loss of an access vein, the need for a new procedure to replace the catheter, and the cost of catheter replacement all argue in favour of conservative therapy of infected lines when possible. However, catheter sterilisation without removal is difficult to obtain. In 1988, Messing et al. [6] described a conservative treatment for CRB associating systemic antimicrobial therapy and antibiotic-lock therapy (ALT). Several studies [16-19] reported the use of ALT in daily clinical practice, and recent guidelines for the management of CRB [1, 2, 7] suggest using ALT in several situations. However, the clinical evidence supporting ALT use remains fragmentary.

The aims of this study were (1) to investigate the appropriateness of CRB management, in particular the use of ALT in daily clinical practice, and (2) to analyse the outcome of CRB according to compliance with the established guidelines.

PATIENTS and METHODS

Study setting:

The study was conducted at the Grenoble University Hospital, a 2200-bed teaching hospital, with approximately 105,000 admissions per year. Medical prescriptions are individual and computerised in most departments, except the emergency and intensive care units where prescriptions.

The local antimicrobial commission has produced local guidelines for CRB management (Figure 1), based upon recently published international guidelines [1, 2, 7]. These local guidelines are available on the hospital intranet. Practical details of ALT prescription have been entirely included in the prescription software to ensure optimal therapy prescription. Antibiotic-lock solutions consist of 5 mg/ml vancomycin in NaCl 0.9 g/l. A fibrinolytic solution (urokinase) at a concentration of 5000 IU/ml is added for implantable ports[20].

Study design and patients:

This was a retrospective observational study. All episodes of positive cultures (bacterial and fungal) of blood sampled on venous central catheters and implantable ports at our hospital were analysed between 1 January 2007 and 31 December 2007. Infections of dialysis catheters were excluded, because there were different local guidelines for their management.

Data collection:

For each case identified, data were collected on the patient and the septic episode, including the patients' medical history and specifically assumed risk factors for CRB[4]: immunosuppression, solid cancer, haemopathy, parenteral nutrition or abdominal surgery. We also collected any previous episodes of CRB. The type of central venous system and the date of and reason for its

implantation were noted. For each septic episode, all the microbiological and clinical features and the paraclinical examinations carried out were analysed. Information on the patients' medical management, in particular systemic antimicrobial therapy, the use of an ALT and the modalities of conservative treatment if provided; catheter removal and its reason were also collected, as was the clinical and microbiological outcome up to the study end date (1 November 2009).

Infectious record assessment:

Two local infectious disease specialists analysed the data collected and determined the cases of CRB among all bacteraemia cases. The Grenoble University Hospital microbiological laboratory did not perform CRB diagnostic procedures such as quantitative blood cultures or the differential time to positivity [2, 7, 21]. Therefore, the diagnosis of CRB was retained if all of following criteria were present: (1) positive blood culture in the central venous system, (2) clinical (fever) or biological (increasing level of inflammatory markers) signs of sepsis, (3) compatible clinical history and outcome, and (4) absence of other septic sites.

For each episode of CRB, the medical management, from diagnosis to therapy, was analysed, specifically the adjustment of the theoretical indication for conservative treatment (in compliance with local guidelines). The systemic antimicrobial therapy was considered optimal when the treatment used, the posology and the duration agreed with the guidelines. When only posology and/or duration were clinically acceptable, the antibiotic therapy was considered sub-optimal. Other prescriptions were considered inappropriate. A conservative therapy was defined by catheter preservation, with or without ALT.

Cure was defined as both clinical and bacteriological improvement: no further fever or septic signs, negative culture of a blood sample from the central venous system (when it was not removed) and of a peripheral blood sample, and the absence of relapse. Cure with catheter preservation was defined by the association of cure and catheter salvage. Failure was defined by

the primary non-control of the infection (persistent fever, septic signs or positive blood culture despite treatment). Relapse was defined as reappearance of bacteraemia caused by the same organism with exactly the same antibiotic susceptibilities up to the study end date. When a patient died up to the study end date, we looked for CRB involvement.

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed using Statview® software (copyright© 1998, SAS Institute Inc., USA). The chi-square test (or the Fisher exact test) was used to compare the distribution of categorical variables. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Population

We collected 187 episodes of bacteraemia in 165 patients. A diagnosis of CRB was retained for 93 episodes (in 82 patients). Clinical and treatment data were missing for two episodes; consequently, 91 episodes (80 patients) were included in this study. Fifty-one (56%) involved implantable ports and 39 (42.9%) central venous catheters.

Central venous systems were mainly implanted for chemotherapy (64.8%) and parenteral nutrition (13.2%). Most patients had CRB risk factors: 70.3% had solid cancer or haemopathy, 49.5% were immunocompromised, 40.7% were receiving parenteral nutrition and 38.5% had recently undergone abdominal surgery (Table I).

Infectious episode

Fever was the most frequent clinical feature (72.5%). Local signs (such as pain, erythema or pus discharge at the catheter site) were observed in only 8.8% of the episodes. In three (3.3%) episodes, no fever or local signs were present.

Seventy-four episodes (81.3%) involved only one pathogenic agent, 12 (13.2%) two, and five (5.5%) three. The most common pathogenic agents were coagulase-negative *Staphylococcus* species (CoNS), which accounted for 54.9% of the pathogenic agents, with a high rate of methicillin resistance (79% of the CoNS). *Staphylococcus aureus* accounted for 8% of the pathogenic agents and none was resistant to methicillin. The other pathogens involved were Enterobacteriaceae (22.1%), *Candida* species (8%), nonfermentative Gram-negative bacilli (4.4%), *Streptococci* spp. (1.8%) and Gram-positive bacilli (0.8%).

Assessment of medical management:

As for diagnosis management, peripheral blood cultures were performed in 75 of the 91 episodes (82.4%).

Systemic antimicrobial therapy was optimal in 56% of the episodes and inappropriate in 12.1%. Sixty-eight (74.7%) episodes were treated with an association of antimicrobial treatments. In four episodes, no systemic therapy was administered.

Conservative therapy was indicated in 37 episodes (40.7%). Catheter salvage was attempted in 51 episodes: without meeting the full criteria for 22. Twenty (39.2%) conservative treatments were administered without ALT.

Thirty-one ALTs were administered, including 25 (80.6%) for implantable port infections. Of the 37 episodes where conservative treatment was indicated, only 19 (51.4%) had a conservative therapy with ALT. In 12 of the 31 episodes treated with ALT, conservative treatment was not indicated.

Overall medical management (systemic antimicrobial therapy and ALT as per the guidelines) was adapted in 38 episodes (41.8%) (Table II).

Outcomes:

Cure was obtained in 72.5% of all cases. The overall mortality rate up to the end study date was 29.7%; the mortality rate due to the CRB analysed was 5.5%. Relapse was observed in seven patients (7.7%), all immunocompromised and affected by solid cancer or haemopathy. Cure was associated with the adaptation of overall medical management ($p = 0.03$) and with the adaptation of the systemic antimicrobial therapy (both empirical treatment and adapted therapy after bacteriological results) ($p < 0.01$).

Three cases of catheter infection thrombosis were observed: one associated with a *S. aureus* infection and two with a CoNS infection. One case of infection-related pulmonary embolism due

to *S. aureus* was noted. Three patients presented with infectious endocarditis: two due to *Candida* species and one due to *S. aureus*; all died despite appropriate therapy.

In the 51 episodes in which catheter salvage was attempted, the cure rate was 62.7% and the cure rate with catheter preservation was 35.3%. We noted six relapses (11.8%) and four deaths due to CRB (7.8%). Catheter removal up to the end of episode was associated with cure ($p < 0.01$), and initial catheter preservation was associated with relapse ($p < 0.01$).

When ALT was administered, the overall cure rate was 71%. When conservative treatment was indeed indicated, cure was obtained in 78.9% (15/19) of the cases. Cure with catheter preservation was observed in only eight episodes: in all of them, conservative treatment was indicated. When conservative treatment was not indicated, cure was obtained in seven episodes (58.3%), but the catheter was finally removed in all cases. We noted one relapse and one death due to the CRB among the 12 episodes where ALT was administered but not indicated: both of these episodes involved methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) species.

In the 31 episodes treated with ALT, cure with catheter preservation was associated with compliance with the guidelines for the indication ($p = 0.01$).

DISCUSSION

To our knowledge, this series of 91 CRB cases was the first study evaluating the appropriateness of CRB management in daily clinical practice and the largest study on the long-term outcome of CRB. Indeed, with an original design, nearly 2 years of data were available to analyse the patient outcome. In addition, most of the earlier studies on CRB focused on one population of patients: intensive care unit patients[22], onco-haematologic patients[23, 24], children[25], patients with acquired immunodeficiency syndrome[26], or patients with parenteral nutrition[27-29]. Here, the clinical management of CRB was studied from a global point of view: all cases of CRB in the hospital were investigated, for all uses and types of central venous catheter. With the inclusion criterion, very few cases of CRB in which a central blood culture was not taken were not included.

This retrospective series highlights the frequent inappropriateness of the CRB management in our hospital. First, for the diagnostic procedure, peripheral blood cultures were missing in 16 (17.6%) episodes. Furthermore, the microbiological laboratory did not use reference CRB diagnostic methods[1, 2, 7, 21] such as quantitative blood cultures or the differential time to positivity at the time the study was conducted. The diagnosis of CRB was retained if several biological and clinical arguments where present. Thus, CRB could have been misdiagnosed, either under- or over-diagnosed. Since the end study date, the laboratory has begun using the differential time to positivity analysis. Secondly, despite local guidelines available on the hospital intranet, the medical decision for catheter salvage or removal did not closely adhere to these guidelines: when conservative treatment was given, it was not indicated in 43.1% of the cases (22/51), and it was administered without ALT in 39.2% of the cases (20/51). Furthermore, despite a single management charter for the hospital, great variation was noted in the practice patterns of conservative treatment: this finding is in accordance with a recent survey of physicians[30]. Thirdly, the choice of the systemic antimicrobial therapy was optimal in only 56% of the

episodes, despite a hotline for infectious diseases consultations available to all physicians[31]. Finally, the overall medical management followed the guidelines in only 38 of the 91 episodes (41.8%). This poor adherence to the guidelines might explain the poor clinical outcome in this series: although the overall cure rate was 72.5%, in compliance with recently published clinical studies [9, 16-18], we observed cure with catheter salvage in only a few episodes (35.3%). This real-life cure rate with catheter salvage is lower than what has most frequently been reported[9, 18, 19, 32], but in accordance with another recent study[25], which found 30% catheter salvage. Most of the previous studies were conducted with non-neutropenic patients and were short term (1 or 3 months of follow-up) and had a success rate between 70 and 85%, but these studies did not take place in a real-life setting. In the present study, the frequent inappropriateness of medical management probably explains part of the poor outcome.

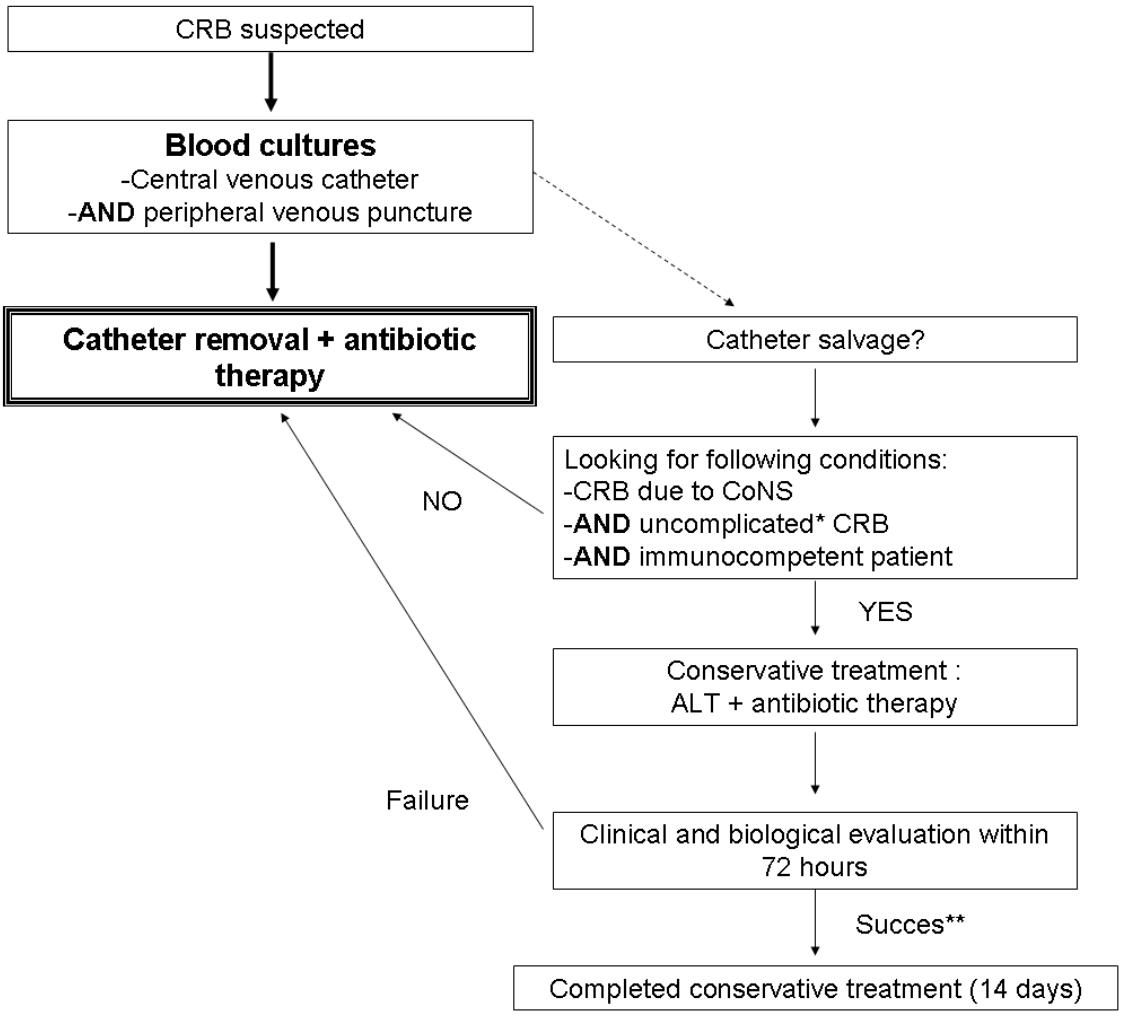
Conservative treatment decreased morbidity due to catheter replacement. Despite the lack of prospective studies[4], it is clear that catheter removal is associated with delayed treatment such as chemotherapy, replacement procedure complications and finally high cost. These all argue in favour of conservative therapy of infected lines whenever possible. However, catheter sterilisation without removal is difficult to obtain. Several mechanisms may explain conservative therapy failures, such as local modification of the bacterial metabolic state and biofilms[33]. In these conditions, antimicrobial activity is less effective[34] and higher concentrations of antimicrobial agents are required to achieve a bactericidal effect[35]. With this in mind, in 1988 Messing et al.[6] proposed a conservative treatment for CRB associating systemic antimicrobial therapy and ALT, which can reach extremely high antibiotic concentrations within the catheter for a prolonged period. Since this study, although conservative treatment with ALT was commonly administered in CRB management, only a few clinical studies have supported this practice. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines, published in 2001[7], recognised the possibility of conservative treatment with ALT in specific indications, but the

strength of the recommendation was weak (grade B or C), and these guidelines did not describe the practical modalities of ALT adequately: indeed, uncertainties remain concerning the preferred antimicrobial, the duration of ALT treatment, and the use of heparin or a fibrinolytic agent. There are few clinical trials (no randomised clinical trial as of 2001, when these guidelines were published), and these trials used highly variable ALT procedures. Since 2001, two controlled trials [18, 19] have been published, both with no statistically significant results because of a small number of patients included. In the only randomised study[19], comparing 21 CRB patients treated with ALT with 23 CRB patients treated with placebo-based ALT, the failure rate was higher in the placebo arm (57% vs 33%, $p = 0.10$). A controlled but non-randomised trial[18] compared 19 CRB cases treated with ALT associated with systemic antimicrobial therapy and CRB treated only with systemic antibiotics. The cure rate was higher in the ALT arm (84% vs 65%; $p = 0.27$). Several recent prospective cohorts[9, 16, 19, 27, 36, 37] showed favourable results in terms of the effectiveness and safety of conservative treatment with ALT in various clinical settings (chemotherapy, parenteral nutrition, hemodialysis, paediatric cases, etc.), with the cure rate ranging from 80% to 90%. However, two of these series [9, 37] showed poor outcome when CRB was caused by *S. aureus*. Thus, new guidelines for the management of CRB [1, 2] were published in 2007 and 2009, which limited indications for conservative treatment when CRB stems from *S. aureus*, but further details on the practical management of ALT were lacking. Only one study [17] prospectively compared the effectiveness of two different ALTs (vancomycin vs teicoplanin) in the treatment of CoNS CRB. Although teicoplanin seemed to be more effective (cure rate, 100% vs 81.5%), the result was not statistically significant. Given the high success rate in these studies, ALT seemed to be effective and safe in treating CoNS CRB. However, a more recent series[25] of 23 ALT treatments administered for CoNS CRB in children yielded only a 30% success rate, probably because of longer follow-up (3 months) and more vulnerable patients. In the present study, a high rate of conservative treatment failure was observed when it

was non-indicated but finally attempted. We noted four deaths due to CRB among the 51 episodes managed with conservative treatments: in three, catheter salvage was not recommended because of the microbial (two MSSA species) or clinical (one infection thrombosis) situation, which provided a CRB-related mortality rate of 13.6% among the 22 "non-indicated conservative treatment" patients. On the other hand, when a conservative treatment was administered wisely and with ALT and an optimal systemic antibiotic therapy, catheter salvage was achieved in 42.1% of the cases. These results highlight both the utility and effectiveness of ALT and the potential risk of catheter preservation during CRB as well as the need to respect the established guidelines.

Several limitations in this study should be pointed out: firstly, this study was retrospective and conducted in a single centre, but these limitations are true of most of the previous studies[6, 9, 18] . Secondly, when choosing the original inclusion criteria, great variation was found among the patients' medical conditions. Finally, the hospital's microbiological laboratory did not perform reference CRB diagnostic methods, which can induce a selection bias. This was one of the main inappropriate practices of the diagnosis management of CRB during the study. This has been improved and the laboratory now provides the differential time to positivity of blood cultures. This study attempted to limit this selection bias with a double analysis of each episode, performed by two independent infectious diseases specialists.

In conclusion, the practical management of CRB in our hospital did not closely follow the guidelines. Conservative treatment with ALT seemed to be effective when administered according to these guidelines, but possibly dangerous in the other cases. Physician education may be useful, and further studies are needed to better target clinical situations for which conservative treatment is possible and the best modalities for ALT treatment. Morbidity and mortality due to both failures of conservative treatment and catheter removals that are not required can then be improved.



* Uncomplicated CRB : no local complication, no intravascular hardware, no endocarditis, no suppurative thrombophlebitis

**Resolution of bloodstream infection and fever within 72 h.

Figure 1: Local guidelines for CRB management.

Table I: Population description: 91 catheter-related bacteraemia cases in 80 patients.

Patients	80	
Age (years): median (range)	59 (5; 84)	
Sex (male/female)	1.2 (49/42)	
CRB	*N*=91	%
Hospitalisation unit		
Onco-haematology	34	37.3
Medicine	26	28.6
Surgery	11	12.1
Intensive care unit	12	13.2
Outpatient hospitalisation	6	6.6
Paediatrics	2	2.2
Risk factors of CRB		
Cancer or haemopathy	64	70.3
Immunosuppression	45	49.5
Parenteral nutrition	37	40.7
Abdominal surgery[a]	35	38.5
None	13	14.3
Type of central venous system[b]		
Implantable port	51	56
Central venous catheter	39	42.9
Reasons for central venous system implantation[b]		
Chemotherapy	59	64.8
Parenteral nutrition	12	13.2
Intensive care	10	11
Systemic antibiotic therapy	4	4.4
Other	5	5.5

a: excluding appendicectomy and hernia treatment.
b: one missing datum.

Table II: Patient management:

	N=91	%
Diagnosis management		
Catheter blood culture performed (inclusion criteria)	91	100
Peripheral blood culture performed	75	82.4
Systemic antimicrobial therapy		
None	4	4.4
Association of antibiotics	68	74.7
Appropriateness of systemic antimicrobial therapy[a]:		
- optimal	51	56
- sub-optimal	25	27.5
- inappropriate	11	12.1
Conservative treatment		
Indication for conservative treatment	37	40.7
Conservative treatment administered	51	56
- indicated	29/51	56.9
- not indicated	22/51	43.1
Conservative treatment without ALT	20/51	39.2
ALT:	31	34.1
- indicated	19/31	61.3
- not indicated	12/31	38.7
Global medical coverage adaptation	38	41.8

ALT = antibiotic-lock therapy
a: four missing data

Table III: Outcomes

	All episodes *N*=91 (%)	**Conservative treatment** *N*=51 (%)	**ALT** *N*=31 (%)	**ALT indicated** *N*=19 (%)
Cure	66 (72.5)	32 (62.7)	22 (71.0)	15 (78.9)
Catheter preservation	24 (26,4)	24 (47.1)	14 (45.2)	8 (42.1)
- Cure with catheter preservation	18 (19.8)	18 (35.3)	8 (25.8)	8 (42.1)
Relapses	7 (7.7)	6 (11.8)	4 (12.9)	3 (15.8)
Deaths	27 (29.7)	14 (27.5)	6 (19.4)	3 (15.8)
- Deaths due to CRB	5 (5.5)	4 (7.8)	1 (3.2)	0

Thèse soutenue par : **Claire WINTENBERGER-GUILLET**

Titre : **Evaluation de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux : impact du suivi des recommandations sur le pronostic.**

CONCLUSION

La prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux dans notre établissement ne suit que peu les recommandations internationales et locales, tant au niveau des procédures diagnostiques qu'au niveau des decisions thérapeutiques. Les traitements conservateurs associant une antibiothérapie générale et un verrou local d'antibiotique semblent efficaces lorsqu'ils ont réalisés dans le cadre des indications retenues dans les recommandations, mais aussi potentiellement dangereux dans les autres cas.

Une éducation ciblée de l'ensemble des praticiens prenant en charge des patients porteurs de dispositifs veineux centraux semble nécessaire pour améliorer le pronostic de ces bactériémies. Des études cliniques permettant de cibler au mieux les indications et non indications des traitements conservateurs permettraient par ailleurs de faire diminuer la morbi-mortalité liée aux échecs des traitements conservateurs, mais aussi à l'ablation des catheters si elle n'est pas requise.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 9/1/2012

CHU de Grenoble
Pôle Médecine Aigüe & Communautaire
Clinique Infectiologie Hospitalisation
Pr J.P. STAHL
n° RPPS 10002978798

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

Mr le Pr J.P. ROMANET

Mr le Pr J.P. STAHL

REFERENCES

1. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. 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;49:1-45.

2. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. Lancet Infect Dis 2007;7:645-57.

3. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. Ann Oncol 2008;19:9-15.

4. Lebeaux D, Zarrouk V, Leflon-Guibout V, Lefort A, Fantin B. [Totally implanted access port-related infections: features and management]. Rev Med Interne;31:819-27.

5. Leonidou L, Gogos CA. Catheter-related bloodstream infections: catheter management according to pathogen. Int J Antimicrob Agents;36 Suppl 2:S26-32.

6. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1988;12:185-9.

7. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J Intraven Nurs 2001;24:180-205.

8. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003;31:481-98.

9. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. J Antimicrob Chemother 2006;57:1172-80.

10. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ, Corey GR, Schwab SJ, Kirkland KB. Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. Ann Intern Med 1997;127:275-80.

11. Rotstein C, Brock L, Roberts RS. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16:451-8.

12. Stevenson KB, Adcox MJ, Mallea MC, Narasimhan N, Wagnild JP. Standardized surveillance of hemodialysis vascular access infections: 18-month experience at an outpatient, multifacility hemodialysis center. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:200-3.

13. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK, Jr., et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia. Crit Care Med 2008;36:385-90.

14. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. Medicine (Baltimore) 2007;86:54-60.

15. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. J Clin Oncol 2005;23:2655-60.

16. Del Pozo JL, Alonso M, Serrera A, Hernaez S, Aguinaga A, Leiva J. Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63:208-12.

17. Del Pozo JL, Garcia Cenoz M, Hernaez S, et al. Effectiveness of teicoplanin versus vancomycin lock therapy in the treatment of port-related coagulase-negative staphylococci bacteraemia: a prospective case-series analysis. Int J Antimicrob Agents 2009;34:482-5.

18. Fortun J, Grill F, Martin-Davila P, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. J Antimicrob Chemother 2006;58:816-21.

19. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother 2005;55:90-4.

20. Brion JP. Place du verrou antibiotique dans le traitement des infections de chambre à cathéter implantable. Médecine et Maladies Infectieuses 1998;28:7.

21. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. Lancet 1999;354:1504-7.

22. Timsit JF, Dubois Y, Minet C, et al. New challenges in the diagnosis, management, and prevention of central venous catheter-related infections. Semin Respir Crit Care Med;32:139-50.

23. Chaftari AM, Kassis C, El Issa H, et al. Novel approach using antimicrobial catheters to improve the management of central line-associated bloodstream infections in cancer patients. Cancer.

24. Sanchez-Munoz A, Aguado JM, Lopez-Martin A, et al. Usefulness of antibiotic-lock technique in management of oncology patients with uncomplicated bacteremia related to tunneled catheters. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24:291-3.

25. Megged O, Shalit I, Yaniv I, Fisher S, Livni G, Levy I. Outcome of antibiotic lock technique for persistent central venous catheter-associated coagulase-negative Staphylococcus bacteremia in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis;29:157-61.

26. Longuet P, Douard MC, Arlet G, Molina JM, Benoit C, Leport C. Venous access port--related bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome or cancer: the reservoir as a diagnostic and therapeutic tool. Clin Infect Dis 2001;32:1776-83.

27. Cuntz D, Michaud L, Guimber D, Husson MO, Gottrand F, Turck D. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26:104-8.

28. Reimund JM, Arondel Y, Finck G, Zimmermann F, Duclos B, Baumann R. Catheter-related infection in patients on home parenteral nutrition: results of a prospective survey. Clin Nutr 2002;21:33-8.

29. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. Am J Infect Control 2008;36:S173 e5-8.

30. Polgreen PM, Beekmann SE, Diekema DJ, Sherertz RJ. Wide variability in the use of antimicrobial lock therapy and prophylaxis among infectious diseases consultants. Infect Control Hosp Epidemiol;31:554-7.

31. Gennai S, Francois P, Sellier E, Vittoz JP, Hincky-Vitrat V, Pavese P. Prospective study of telephone calls to a hotline for infectious disease consultation: analysis of 7,863 solicited consultations over a 1-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis;30:509-14.

32. Korbila IP, Bliziotis IA, Lawrence KR, Falagas ME. Antibiotic-lock therapy for long-term catheter-related bacteremia: a review of the current evidence. Expert Rev Anti Infect Ther 2007;5:639-52.

33. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of Staphylococcus epidermidis to smooth surfaces. Infect Immun 1982;37:318-26.

34. Ramirez de Arellano E, Pascual A, Martinez-Martinez L, Perea EJ. Activity of eight antibacterial agents on Staphylococcus epidermidis attached to Teflon catheters. J Med Microbiol 1994;40:43-7.

35. Guggenbichler JP, Berchtold D, Allerberger F, et al. In vitro and in vivo effect of antibiotics on catheters colonized by staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:408-15.

36. De Sio L, Jenkner A, Milano GM, et al. Antibiotic lock with vancomycin and urokinase can successfully treat colonized central venous catheters in pediatric cancer patients. Pediatr Infect Dis J 2004;23:963-5.

37. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1237-44.

ANNEXES

Procédure Intranet pour la réalisation des verrous locaux d'antibiotiques.

Fiche de recueil de données de l'étude.

Poster présenté aux Journées nationales d'infectiologie – Juin 2009.

CHU GRENOBLE	*Commission des Anti-Infectieux*	**ATB-PRO-008**
	VERROU LOCAL ANTIBIOTIQUE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS DE CHAMBRE A CATHETER IMPLANTABLE	

Date de diffusion : Version : 6 du 29/01/2008 Nombre de pages : 3	Rédigé par : P Pavese ; L Foroni Vérifié par : J-P Brion, D Barnoud, E Fontaine Approuvé par : Commission des anti-infectieux

1. DEFINITION

Toute fièvre chez un patient porteur de chambre à cathéter implantable doit faire évoquer une infection de cette chambre.

Certains signes sont particulièrement évocateurs : fièvre ou frissons au moment d'une perfusion, douleur ou érythème au site de la chambre.

Toute infection de chambre est une infection associée aux soins qui doit être déclarée à l'UMAGRIS

2. Conserver une chambre implantable infectée constitue un risque pour un patient.

Le traitement optimal de ce genre de situation associe l'ablation du matériel infecté et une antibiothérapie systémique.

3. Les situations suivantes constituent des **CONTRE-INDICATIONS FORMELLES** au traitement local par verrou antibiotique, le cathéter doit être enlevé :

Infection au site d'insertion : pus, écoulement, inflammation…

Thrombophlébite suppurée

Choc septique, sepsis sévère

Echec du traitement antibiotique local et/ou systémique à 72 heures

Aplasie sauf avis spécialisé

Foyer infectieux actif en plus de l'infection sur cathéter

Infection à ***Candida spp, S aureus, P aeruginosa et autres bacilles Gram négatif***

4. En dehors de ces situations, on peut concevoir un traitement conservateur par verrou local antibiotique.

- Ce verrou est réalisé sur prescription médicale NOMINATIVE
- Chaque verrou doit pouvoir être tracé dans le dossier de soins, la feuille de température ou tout autre support spécifique de service
- Ce verrou local associe

  un antibiotique : **VANCOMYCINE 1 mg/ml** ou **AMIKACINE 1,5 mg/ml**

  un fibrinolytique : **UROKINASE 5000 UI/ml**

5. PREPARATION du VERROU

VERROU VANCOMYCINE-UROKINASE

- Diluer 125 mg de vancomycine dans 12,5 cc d'eau ppi (ce qui réalise une concentration de 10 mg/ml)
- Prélever 0,4 ml de cette solution
- Diluer 1 flacon d'urokinase Actosolv® 100 000 UI dans 2 ml d'eau ppi
- Prélever 0,4 ml de cette solution (soit 20 000 UI d'urokinase)
- Préparer le verrou en ajoutant vancomycine et urokinase
- Compléter jusqu'à 4 ml avec du Nacl 0.9%

VERROU AMIKACINE-UROKINASE

- Diluer 250 mg d'amikacine dans 25 cc d'eau ppi (ce qui réalise une concentration de 10 mg/ml)

- Prélever 0,6 ml de cette solution

- Diluer 1 flacon d'urokinase Actosolv® 100 000 UI dans 2 ml d'eau ppi

- Prélever 0,4 ml de cette solution (soit 20 000 UI d'urokinase)

- Préparer le verrou en ajoutant amikacine et urokinase

- Compléter jusqu'à 4 ml avec du Nacl 0.9%

6. ADMINISTRATION du VERROU

- La chambre implantable ne doit pas être utilisée pendant la mise en place du verrou
- Injecter la quantité nécessaire de la solution préparée.
    - CCI+gripper : 1 ml
    - CCI avec aiguille de Hubert et prolongateur : 2 ml
- Les précautions d'hygiène pour injecter le verrou sont les mêmes que pour toutes les manipulations de chambre implantable.
- Laisser le verrou en place 12 heures
- Retirer le verrou avant utilisation du système
- Réaliser 2 verrous par jour pendant 5 jours (verrou en place pour 12 h)
- Puis 1 verrou par jour pendant 10 jours (verrou en place pour 24 h)

7. SURVEILLANCE du VERROU

- Discuter SYSTEMATIQUEMENT un traitement antibiotique systémique
- Réaliser des hémocultures de contrôle systématiques sur le cathéter et en périphérique à 48h puis 2 fois par semaine pendant toute la durée du traitement, à arrêter si 2 hémocultures successives sont négatives.
- Réaliser un doppler de la chambre implantable à la recherche de thrombophlébite

8. Cas particulier de l'infection sur voie veineuse centrale (cathéter simple)

De façon exceptionnelle, les infections sur voie veineuse centrale peuvent aussi bénéficier d'un traitement antibiotique local.

- les recommandations sont les mêmes que pour le traitement local des chambres implantables
- dans cette indication, le traitement local ne nécessite pas d'associer des anti-fibrinolytiques.
- On recommande d'utiliser les concentrations antibiotiques suivantes

  VANCOMYCINE 1 mg/ml ou **AMIKACINE 1,5 mg/ml**

  Le volume à injecter pour les Cathéters classiques est de 1 ml (injection directe dans l'embase du KT).

9. REFERENCES

- JP Brion. Méd Mal Infect. 1998 ; 28 : 461-8
- D Cuntz. J Parent Enter Nutr. 2002 ; 26 : 104-8
- CLIN-PRO-010-4. Pose et entretien d'une chambre à cathéter implantable

Infection VVC et PAC et verrou local d'antibiotique

Fiche de recueil des données

PATIENT

Sexe : ☐ M ☐ F
Date de naissance : ……/……/……

• **Hospitalisation** :
- Service ……
- date d'entrée ……
- date de sortie ……
- motif ……

• **ATCD** :
☐ Nutrition parentérale. Si oui ancienneté ……
☐ Chirurgie abdominale. Si oui date et type : ……
……
☐ Cancer ou hémopathie. Si oui type : ……
☐ Autres : ……

• **Immunodépression ?**
☐ Oui (préciser) : ……
☐ Non

• **ATCD d'infection de VVC ou PAC ?**
☐ Oui : préciser
- date
- germe en cause
- traitement
- retrait du cathéter Oui / Non

☐ Non

✂ ----------

N°fiche :

Date de la 1ère hémoc + : ……/……/……

Patient

N° d' hospitalisation: ……
Nom : ……
Prénom : ……

CATHETER CENTRAL (VVC ou PAC)

Date de pose : .....
.....

Type :
☐ VVC :
- non tunnélisée
- tunnélisée

☐ PAC :

Motif de pose :.....
.....

Structure d'utilisation :
☐ hospitalisation conventionnelle
☐ HAD
☐ IDE au domicile
☐ SSR

Utilisation :
- motif : .....
- nombre d'ouverture par mois : .....

INFECTION VVC ou PAC

Signes cliniques d'infection :
☐ Fièvre
☐ Frissons
☐ Signes locaux : préciser
- rougeur
- douleur
- écoulement

☐ Autres : .....

Diagnostic posé sur :
☐ Hémocultures périphériques : si oui, nombre + / total .....
☐ Hémocultures sur cathéter central : si oui, nombre + / total .....
☐ Cultures du cathéter
☐ Autres l

Germe en cause :.....
☐ Cocci +
- staph. Aureus
- staph coag neg
- autres

☐ BGN
☐ levures

Autres examens :
☐ Doppler PAC/VVC, si oui : thrombose OUI / NON
☐ ETT/ETO, si oui : EI OUI / NON
☐ Autre et résultats ……

TRAITEMENT de l'Infection

Ablation cathéter :

☐ Oui : pourquoi
- à visée diagnostique
- en 1ère intention : préciser cause
  - thrombose
  - choc septique
  - foyer septique à distance au moment du diagnostic (à préciser) ……
    ……
  - autre ……
- échec ttt conservateur : préciser
  - persistance fièvre
  - persistance hémocultures +
  - thrombose
  - foyer septique à distance ……..
- cathéter ne servant plus
- autre ……

☐ Non

Traitement systémique ?

☐ Oui : détailler

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	DUREE

☐ Non

Traitement local ?

☐ Oui : détailler

Type verrou (avec détail fabrication).	Nombre total de verrous.	Rythme des verrous.	Dates de mise en place.

☐ Non

EVOLUTION

• **Durée avant négativation des hémocultures** :
……..

• **Guérison :**
☐ Oui : préciser conservation du cathéter central OUI / NON
☐ Non : préciser :
- décès
- persistance fièvre
- persistance hémocultures +
- thrombose
- foyer septique à distance
  - endocardite infectieuse
  - autre ……..

• **Récidive (même germe) jusqu'à la date de fin d'étude :**
☐ Oui : préciser délais entre récidive et
- début du 1er épisode infectieux ……
- fin de l'antibiothérapie systémique …….. / verrou local ……..

☐ Non

Poster présenté aux Journées nationales d'infectiologie – Juin 2009.

I-03

Evaluation de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux : place des traitements conservateurs avec verrou local d'antibiotique.

C. Wintenberger[1], O. Epaulard[1], V. Hincky-Vitrat[1], J.P. Brion[1], C. Recule[2], P. François[3], J.P. Stahl[1], P. Pavese[1]

[1] Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU Grenoble, France ; [2] Département des Agents Infectieux, Bactériologie, CHU Grenoble, France
[3] Unité de Qualitique et d'Evaluation Médicale, CHU Grenoble et TIMC, UMR 5525 CNRS Université Joseph Fourier, Grenoble, France.

Introduction :

Les bactériémies sur dispositifs veineux centraux (BDVC) sont fréquentes et génèrent une morbi-mortalité non négligeable. Leur traitement nécessite souvent l'ablation du matériel infecté, avec un impact fort sur la prise en charge des patients : report de chimiothérapie, non administration d'une nutrition parentérale ou coût de la procédure de remplacement notamment. Pour éviter cette ablation, un traitement conservateur associant un verrou local d'antibiotique (VLA) à une antibiothérapie systémique est parfois possible.

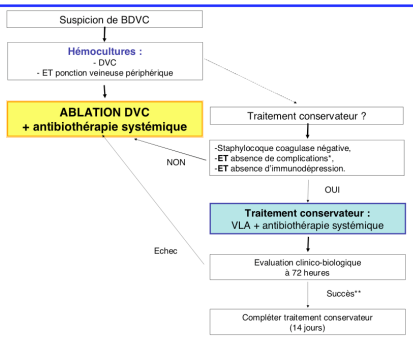
Les modalités de prise en charge des BDVC sont bien codifiées dans les recommandations des sociétés savantes (*Mermel et al., J Intraven Nurs 2001 actualisées par Mermel et al., CID 2009*), reprises dans nos procédures locales. Dans cette étude, nous avons évalué, au regard de ces recommandations, la prise en charge (PEC) effective des BDVC au CHU de Grenoble sur une période de 12 mois ; et analysé le devenir des patients en fonction des modalités du traitement de la BDVC.

Patients et Méthodes :

Dans cette étude rétrospective monocentrique menée au CHU de Grenoble, nous avons analysé la **totalité des hémocultures positives sur DVC**, bactériennes et fongiques, entre le 1er janvier et le 31 décembre 2007. Parmi ces bactériémies, 2 experts infectiologues indépendant ont défini lesquelles correspondaient à des BDVC sur un faisceau d'argument clinico-biologiques.

Pour chaque épisode de BDVC, ces 2 experts ont analysé **l'adéquation de la PEC avec les recommandations locales** disponibles sur le réseau intranet de notre établissement (Figure 1). Le devenir des patients a été recueilli jusqu'au 1er novembre 2009.

La **guérison** est définie par la résolution de l'épisode septique, la négativation des hémocultures et l'absence de rechute. La **rechute** est définie par tout nouvel épisode bactériémique du au même germe (même identification et même antibiogramme) jusqu'à la fin de l'étude. En cas de **décès** avant la fin de l'étude, nous avons analysé l'implication de l'épisode de BDVC étudié.



* Complications : abcès ou suppuration locale, endocardite infectieuse, thrombaphlébite septique, sepsis grave.
** Négativation des hémocultures et absence de fièvre à 72 heures.

Protocole local de prise en charge des bactériémies sur DVC.

Résultats :

Cent quatre-vingt sept bactériémies ou fongémies ont été recueillis, chez 165 patients. Le diagnostic de BDVC a été retenu pour 93 épisodes chez 82 patients. Les données cliniques étant manquantes pour 2 épisodes, **91 BDVC** (80 patients) ont été inclues pour les analyses.

POPULATION ETUDIEE :

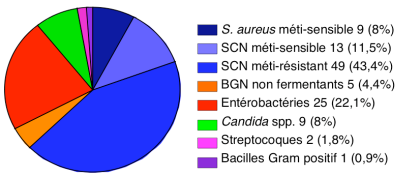
91 BDVC chez 80 patients.

Facteurs de risque de BDVC	*N*=91	%
Cancer ou hémopathies	64	70.3
Immunodépression	45	49.5
Nutrition parentérale	37	40.7
Chirurgie digestive[a]	35	38.5
Aucun	13	14.3
Type de dispositive veineux central[b]		
Chambre implantable	51	56
Cathéter veineux central	39	42.9
Motif de pose du DVC[b]		
Chimiothérapie	59	64.8
Nutrition parentérale	12	13.2
Soins intensifs/réanimation	10	11
Antibiothérapie intra-veineuse	4	4.4
Autres	5	5.5

a: appendicectomies et cures de hernies exclues.
b: 1 donnée manquante.

AGENTS PATHOGENES :

113 agents pathogènes pour 91 BDVC.



ADAPTATION de la PEC MEDICALE.

Prise en charge diagnostique	*N*=91	%
Réalisation hémoculture périphérique	75	82.4
Antibiothérapie systémique		
Aucune	4	4.4
Association d'antibiotiques	68	74.7
Adéquation de l'antibiothérapie systémique[a]:		
- optimale	51	56
- sub-optimale	25	27.5
- inappropriée	11	12.1
Traitement conservateur		
Indication de traitement conservateur	37	40.7
Traitements conservateurs réalisés	51	56
- indiqués	29/51	56.9
- non indiqués	22/51	43.1
Traitement conservateur sans VLA	20/51	39.2
VLA	31	34.1
- indiqué	19/31	61.3
- non indiqué	12/31	38.7
Adéquation de la prise en charge globale	**38**	**41.8**

a: 4 données manquantes

DEVENIR des PATIENTS

	Tous les épisodes *N*=91 (%)	Traitements conservateurs *N*=51 (%)	VLA *N*=31 (%)	VLA indiqués *N*=19 (%)
Guérison	66 (72.5)	**32 (62.7)**	22 (71.0)	**15 (78.9)**
Conservation DVC	24 (26,4)	24 (47.1)	14 (45.2)	8 (42.1)
- Guérison avec conservation DVC	18 (19.8)	18 (35.3)	8 (25.8)	**8 (42.1)**
Rechutes	7 (7.7)	6 (11.8)	4 (12.9)	3 (15.8)
Décès	27 (29.7)	14 (27.5)	6 (19.4)	3 (15.8)
- Décès dus à BDVC	5 (5.5)	**4 (7.8)**	1 (3.2)	0 (0)

Pour tous les épisodes, la **guérison** est plus fréquente si la PEC médicale suit le protocole local ($p = 0,03$), si l'antibiothérapie systémique est adaptée ($p < 0,01$) et si le DVC est enlevé d'emblée ($p < 0,01$). Les **rechutes** sont significativement plus fréquentes en cas de décision initiale de conservation du cathéter ($p < 0,01$).

Parmi les traitements conservateurs avec VLA, la **guérison** est associée à l'indication correcte du traitement conservateur ($p = 0,01$).

Conclusions :

Malgré un protocole local disponible sur le réseau intranet, la PEC des BDVC est **peu conforme** aux recommandations dans notre établissement, tant pour la démarche diagnostique que pour la décision de conservation du DVC ou le choix de l'antibiothérapie systémique.

Les **traitements conservateurs avec VLA**, permettant de s'affranchir de la morbidité liée à l'ablation du DVC, apparaissent efficaces si les indications sont conformes aux recommandations. En dehors de ces indications, ils peuvent s'avérer dangereux et sont associés à un risque accru de rechute.

C. Wintenberger – Service des Maladies Infectieuses
CHU Grenoble – BP 217 – 38 043 Grenoble

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Evaluation de la prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux : impact du suivi des recommandations sur le pronostic.

C. Wintenberger, O. Epaulard, V. Hincky-Vitrat, J.P. Brion, C. Recule, P. François, J.P. Stahl, P. Pavese

---

RESUME

Rationnel: Les infections sont une des complications majeures liées à l'utilisation de dispositifs veineux centraux. Des recommandations pour la prise en charge des bactériémies liées à ces dispositifs existent, mais peu d'études évaluent l'adéquation des pratiques cliniques à ces recommandations.

Méthodes: La prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux a été évaluée dans un centre hospitalier universitaire sur une période de 12 mois. Toutes les hémocultures positives prélevées sur dispositif veineux central ont été analysées puis les bactériémies liées au catheter central déterminées parmi ces épisodes. La prise en charge des épisodes infectieux et le devenir des patients ont été analysés indépendamment par deux infectiologues.

Résultats: 187 hémocultures positives ont été recensées, parmi lesquelles 91 bactériémies liées au cathéter veineux central. L'antibiothérapie systémique était optimale dans 56% des cas. Un traitement conservateur a été tenté dans 51 épisodes, avec une indication conforme aux recommandations dans 29 cas. La prise en charge globale suivait les recommandations dans 41,8% des épisodes. Le taux de guérison était de 72,5%, le taux de décès dus à la bactériémie de 5,5%. La guérison était associée au suivi des recommandations (p=0,03) et à l'adaptation de l'antibiothérapie systémique (p<0,01). Le succès du traitement conservateur était associé au suivi des recommandations pour l'indication (p=0,01).

Conclusion: La prise en charge des bactériémies liées aux dispositifs veineux centraux était peu conforme aux recommandations. Le pronostic de ces episodes était associé au suivi de ces recommandations, notamment lorsqu'un traitement conservateur était tenté.

Mots clés : cathéter veineux central, bactériémie liée au cathéter, traitement conservateur, verrou local d'antibiotique.