



HAL
open science

Bactériémies chez l'allogreffé de moelle sous corticoïdes : intérêt des hémocultures systématiques

Marie-Alice Bustarret Colombier

► **To cite this version:**

Marie-Alice Bustarret Colombier. Bactériémies chez l'allogreffé de moelle sous corticoïdes : intérêt des hémocultures systématiques. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01117055

HAL Id: dumas-01117055

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01117055v1>

Submitted on 16 Feb 2015

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Université Paris Descartes

Faculté de médecine

ANNEE 2014

N°138

Bactériémies chez l'allogreffé de moelle sous
corticoïdes. Intérêt des hémocultures
systématiques.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par **Bustarret Colombier, Marie-Alice**

Née le 20/12/1983 aux Ulis

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de médecine de
Paris Descartes,

le 3/10/2014

Dirigée par Dr, Lafaurie, Matthieu, P.H

Devant un jury composé de :

M. Le Professeur Molina, Jean-Michel, P.U.P.H Président

M. Le Professeur Socie, Gérard, P.U.P.H

M. Le Docteur Resche-Rigon, Matthieu M.C.U.P.H

M. Le Docteur Donay, Jean-Luc P.H



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Merci au Pr Jean-Michel Molina d'avoir accepté de présider le jury de la thèse et d'avoir, par ses conseils et sa disponibilité, permis à ce projet d'arriver à son terme.

Merci au Dr Matthieu Lafaurie, mon maître en antibiothérapie, avec qui j'ai passé les meilleurs six mois de mon internat, pour le temps et les efforts consacrés à ce travail et pour son amitié.

Merci au Dr Matthieu Resche-Rigon pour sa participation au projet et son aide précieuse pour l'analyse statistique.

Merci au Pr Gérard Socié et au Dr Jean-Luc Donay, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci au Dr Flore Sicre de Fonbrune et à Rémi Flicoteaux pour leur implication dans ce projet.

Merci aux médecins qui ont marqué mon externat et mon internat et qui restent pour moi un exemple de compétence et de bienveillance ; en particulier aux Pr Olivier Lortolary, Pascal Corlieu, Bruno Fantin, Agnès Lefort et Marie-Laure Raffin Sanson, aux Dr Jean-Emmanuel Kahn, François Lhote, Xavier Lescure, Richard Boiteau, Yann Abadie et Virginie Zarrouk. Merci à tous mes chefs de clinique pour leur encadrement et leur disponibilité ; notamment Dimitri, Lamia, Ludovic, Pierre, Félix, Anne-Sophie, Ariane, Nadine, Yanis, Laurent, Anne-Lise, Tiphaine et Raphael.

Merci à tous mes co-internes et aux infirmières et aides-soignantes pour les bons moments passés à l'hôpital et pour leur soutien dans les moments difficiles.

Merci à mes parents et beaux parents pour leur affection et leurs attentions.

Merci à ma famille et à mes amis, pour tout ce qu'ils représentent pour moi.

Merci à toi, Brice, pour ton amour, ton écoute et pour avoir partagé toutes ces années d'étude avec confiance et soutien.

Merci à mes deux princesses, Clémence et Marion, d'avoir supporté une maman un peu moins disponible ces derniers temps et pour tout le bonheur qu'elles nous donnent.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| TABLE DES MATIERES | 3 |
| INTRODUCTION..... | 5 |
| ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 6 |
| I. Généralités autour de la greffe de cellules souches hématopoïétiques | 6 |
| 1. Indications et définitions..... | 6 |
| 2. Données épidémiologiques françaises | 9 |
| 3. Principales complications après allogreffe | 11 |
| II. Bactériémies chez l'allogreffé | 13 |
| 1. Incidence | 13 |
| 2. Mortalité..... | 14 |
| 3. Epidémiologie | 14 |
| 4. Résistance bactérienne | 15 |
| 5. Facteurs de risque de bactériémie | 16 |
| 6. Lien avec la GVH | 18 |
| 7. Infections liées aux cathéters veineux centraux..... | 18 |
| III. Corticoïdes et risque infectieux | 19 |
| IV. Significativité des hémocultures positives | 20 |
| 1. Cas particulier des hémocultures à SCN..... | 21 |
| 2. Aide à l'interprétation d'une hémoculture positive | 21 |
| 3. Impact des contaminations..... | 22 |
| V. Intérêt des hémocultures réalisées sous antibiothérapie | 23 |
| VI. Hémocultures systématiques | 24 |
| 1. Définition | 24 |
| 2. Intérêt des hémocultures systématiques..... | 24 |
| OBJECTIFS DE L'ETUDE | 32 |
| I. Objectif principal..... | 32 |
| II. Objectifs secondaires | 32 |
| MATERIEL ET METHODES | 33 |
| I. Type d'étude..... | 33 |
| II. Analyse des hémocultures prélevées sur un an..... | 33 |
| III. Critères d'inclusion..... | 34 |

| | |
|--|----|
| IV. Définitions | 34 |
| VI. Description de la prise en charge des patients dans le service d'allogreffe de moelle... 37 | 37 |
| VII. Recueil de données..... | 38 |
| 1. Données à l'inclusion..... | 38 |
| 2. Données au cours du suivi | 39 |
| VIII. Analyse statistique | 40 |
| RESULTATS | 41 |
| I. Analyse des hémocultures sur l'année 2013 | 41 |
| 1. Analyse quantitative (figure 4) | 41 |
| 2. Epidémiologie | 44 |
| 3. Distribution des hémocultures systématiques et des hémocultures diagnostiques chez les patients allogreffés sous corticoïdes..... | 46 |
| II. Analyse du premier épisode d'hémoculture positive chez les patients allogreffés traités par corticoïdes..... | 47 |
| 1. Caractéristiques des patients | 47 |
| 2. Caractéristiques des hémocultures index positives..... | 50 |
| 3. Devenir des patients | 54 |
| 4. Détails des infections | 56 |
| 5. Détail des contaminations | 62 |
| III. Etude cas-témoin | 63 |
| 1. Analyse des facteurs associés aux hémocultures positives..... | 63 |
| 2. Analyse de la survie et des facteurs associés aux bactériémies vraies..... | 65 |
| DISCUSSION | 68 |
| I. Difficultés de définition d'une bactériémie..... | 69 |
| II. Rentabilité des hémocultures systématiques..... | 71 |
| II. Comparaison des épisodes infectieux diagnostiqués sur une hémoculture systématique versus hémoculture diagnostique..... | 71 |
| IV. Etude des facteurs associés aux bactériémies..... | 72 |
| V. Limites de l'étude | 72 |
| VI. Perspectives | 73 |
| CONCLUSION | 74 |
| BIBLIOGRAPHIE | 75 |
| RESUME..... | 84 |

INTRODUCTION

Les bactériémies constituent une complication fréquente après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et sont associées à une mortalité élevée. Il paraît alors indispensable d'élaborer une stratégie pour permettre leur diagnostic précoce et faciliter la mise en route rapide d'une thérapeutique efficace.

Les corticoïdes, utilisés notamment pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, compliquent le diagnostic de bactériémie puisqu'ils ont pour conséquence de masquer les signes inflammatoires associés au processus infectieux.

Il paraît alors indispensable d'élaborer une stratégie pour permettre leur diagnostic précoce et faciliter leur prise en charge thérapeutique efficace rapide. La réalisation d'hémocultures systématiques (de surveillance) chez des patients allogreffés sous corticoïdes pourrait permettre cette approche interventionniste. Cependant, des contaminations pourraient entraîner la surprescription d'antibiotiques et ainsi majorer le risque d'effets indésirables médicamenteux, d'interactions médicamenteuses, de prolongation de durée de séjour, et surtout avoir un impact écologique majeur sur la flore des patients, avec un risque d'émergence de multirésistance.

Il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature d'étude prospective évaluant l'intérêt des hémocultures systématiques dans une population ciblée de patients allogreffés sous corticoïdes.

Dans une première partie, nous aborderons quelques points concernant l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, puis la problématique des bactériémies chez l'allogreffé et du risque infectieux sous corticoïdes. Nous reviendrons ensuite sur la significativité des hémocultures positives et tenterons enfin de résumer les données de la littérature concernant les hémocultures systématiques, en particulier chez les patients d'hématologie.

Dans un deuxième temps, nous décrirons les objectifs et la méthodologie de notre travail, puis nous exposerons les résultats obtenus et les discuterons.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités autour de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

1. Indications et définitions

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est l'administration de cellules souches hématopoïétiques à un patient qui a reçu une chimiothérapie habituellement myéloablatrice. On parle d'allo (à partir d'un donneur) ou d'autogreffe (cellules prélevées chez le patient) selon la source des progéniteurs hématopoïétiques.

Au cours des dernières décennies, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'est développée et fait partie du traitement de nombreuses hémopathies malignes ou non.

Les principales indications actuelles de l'allogreffe sont les leucémies aiguës myéloblastiques et lymphoblastiques, les syndromes myélodysplasiques, les leucémies myéloïdes chroniques mal contrôlées par les inhibiteurs de tyrosine kinase, les lymphomes après échec de l'autogreffe, les myélomes, les aplasies médullaires ne répondant pas à un traitement immunosuppresseur chez l'adulte, ou en première intention chez l'enfant, les hémoglobinopathies (thalassémie majeure, drépanocytose...), certaines maladies métaboliques (adrénoleucodystrophie...) et déficits immunitaires sévères (DICS...).

Les différents types de greffons sont la moelle, les cellules souches périphériques (CSP) et le sang de cordon.

Une allogreffe géno-identique est possible quand il existe un donneur intrafamilial HLA identique dans la fratrie. Une allogreffe phéno-identique est une greffe à partir d'un donneur extrafamilial HLA compatible.

La compatibilité HLA minimale requise pour permettre l'allogreffe est de 9/10. On parle soit de match (compatibilité complète) soit de mismatch 9/10^{ème}. Les modalités de choix du donneur sont synthétisées dans l'algorithme représenté figure 1.

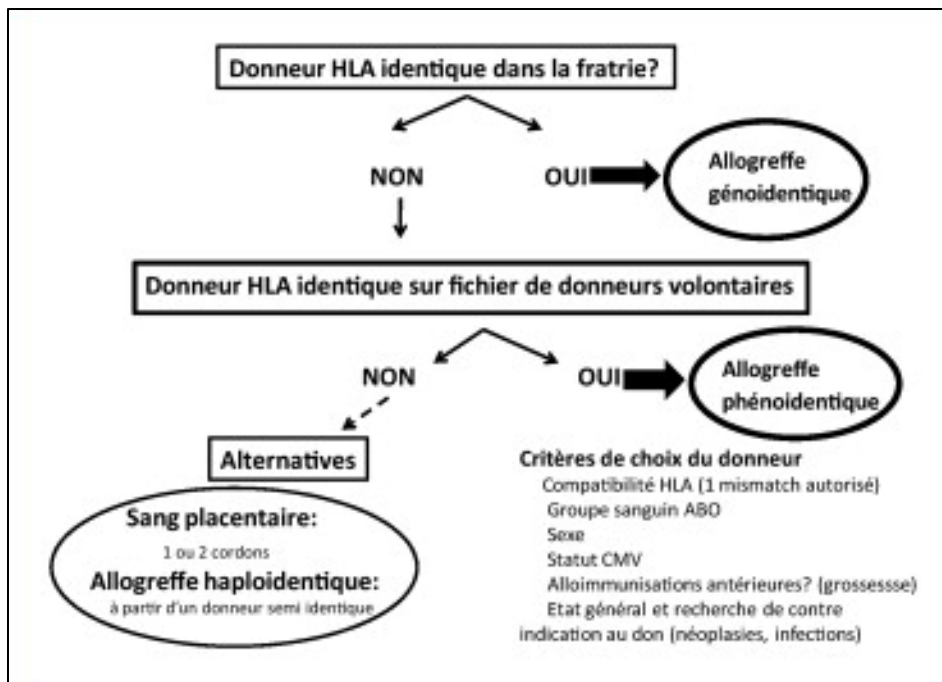


Figure 1 : Algorithme concernant le choix du donneur (1)

La préparation à la greffe est appelée le conditionnement. Il peut être myéloablatif ou non. Un conditionnement myéloablatif représente le conditionnement standard. Il est réservé en principe aux patients de moins de 45 à 50 ans et est essentiellement de deux types : du cyclophosphamide associée à une irradiation corporelle totale ou à du busulfan. Les effets de ce conditionnement sont d'une part une cytoréduction importante des cellules tumorales et d'autre part le contrôle antitumoral immunologique assuré par les cellules lymphocytaires T du greffon appelé effet "Graft Versus Leukemia" (GVL). La cytotoxicité de ce conditionnement participe de façon notable à la toxicité de l'allogreffe, au premier rang desquelles les complications infectieuses de l'aplasie.

Le conditionnement non myéloablatif ou à intensité réduite a été introduit dans les années 1990. Il est utilisé pour les sujets âgés ou les patients dont l'état général ne permet pas l'utilisation d'un conditionnement myéloablatif et combine la fludarabine à une irradiation corporelle totale ou à du busulfan, associé ou non à du sérum antilymphocytaire, ou à du cyclophosphamide. L'essentiel de l'effet thérapeutique alors escompté repose sur l'effet GVL.

Les différents conditionnements sont repris dans le tableau 1.

| | Modalités | Posologie | Durée |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Conditionnement myélo-ablatif Cyclophosphamide-TBI | Cyclophosphamide | 60 mg/kg/j | j-6, j-5 |
| | TBI | 2-2,4 Gy (2/j) | j-3, j-2, j-1 |
| Busulfan-cyclophosphamide | Busulfan | 4 mg/kg/j | j-9, j-8, |
| | per os ou Busilvex IV | per os mg/kg IV | j-7, j-6 j-5, j-4, |
| | Cyclophosphamide | 50 mg/kg/j | j-3, j-2 |
| Conditionnement non myélo-ablatif TBI-fludarabine | Fludarabine | 30 mg/m ² /j | j-4 à j-1 |
| | TBI | 2 Gy | j-0 |
| Busulfan-SAL-fludarabine | Busulfan | 4 mg/kg/j | 2 j |
| | SAL | 2,5 mg/kg/j | 2 j |
| | Fludarabine | 30 mg/m ² | (j-1 et j-2) |
| | | | 5-6 j |

Tableau 1 : Les différents conditionnements avant allogreffe de CSH (1)

On distingue plusieurs phases de reconstitution immunitaire à partir du système immunitaire du donneur en post-transplantation (2,3) :

- la phase avant prise de greffe, qui dure en général trois semaines, pendant laquelle les deux facteurs de risque majeurs d'infection sont la neutropénie prolongée et la rupture de barrière cutanéomuqueuse secondaire au conditionnement et aux dispositifs intravasculaires fréquemment utilisés.
- la deuxième phase, après prise de greffe, qui va jusqu'à 100 jours post transplantation, est associée à un défaut d'immunité cellulaire, souvent du fait du traitement d'une maladie du greffon contre l'hôte ou Graft-Versus-Host Disease (GVHD)
- la dernière phase (> 100 jours), caractérisée par un déficit d'immunité cellulaire et humorale et une dysfonction du système réticulo-endothélial, chez les patients atteints d'une GVHD chronique ou ayant bénéficié d'une greffe à partir d'un donneur non apparenté, ou de sang de cordon, ou d'une greffe géno-identique avec mismatch.

2. Données épidémiologiques françaises

En 2012, 1 721 greffes de CSH allogéniques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées chez 1 686 patients. Il s'agissait de 710 greffes à partir d'un donneur apparenté et de 1011 greffes avec un donneur non apparenté (4). L'évolution du nombre de greffes (allo et auto) depuis 2003 est représenté dans le tableau 2.

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Nombre de greffes autologues | 3095 | 3176 | 3121 | 2949 | 2860 | 2951 | 2675 | 3047 | 3003 | 2766 |
| Nombre de greffes allogéniques | 973 | 982 | 1205 | 1252 | 1379 | 1472 | 1538 | 1672 | 1769 | 1721 |
| <i>dont greffes non apparentées</i> | <i>308</i> | <i>311</i> | <i>513</i> | <i>623</i> | <i>765</i> | <i>841</i> | <i>901</i> | <i>949</i> | <i>1021</i> | <i>1011</i> |
| Nombre total de greffes | 4068 | 4158 | 4326 | 4201 | 4239 | 4423 | 4213 | 4719 | 4772 | 4487 |

Source : déclarations d'activité des centres de greffe

Tableau 2: Evolution du nombre de greffes de CSH (4)

Au total, 53,6% de ces greffes étaient réalisées avec un conditionnement non myéloablatif. La source principale de greffons allogéniques était le sang périphérique (56,8%). Puis venaient les greffons médullaires (31,7%) et les greffes de sang placentaire (11,4%). La répartition des indications des allogreffes à partir de donneurs apparentés et non apparentés en 2012 sont représentés dans la figure 2.

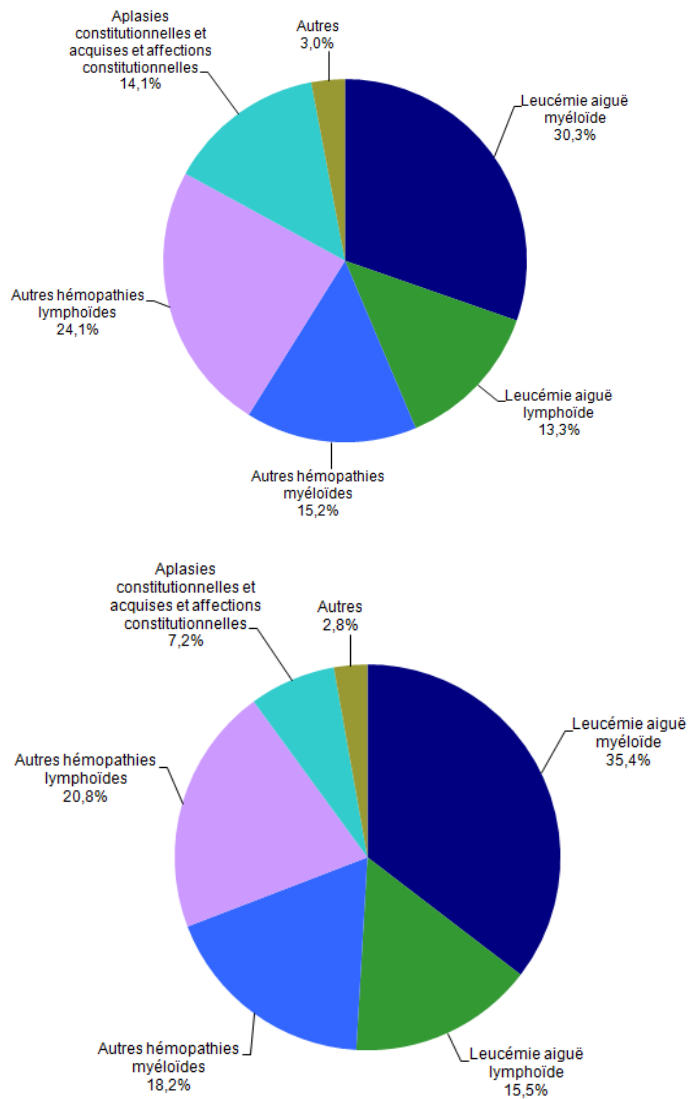


Figure 2 : Répartition des indications en 2012 des allogreffes apparentées (n=669 patients) et non apparentées (n=856 patients) (4)

3. Principales complications après allogreffe

A. Le risque infectieux

- Infections bactériennes à Gram positif et à Gram négatif, puis plus tardivement spécifiquement à bactéries encapsulées
- Infections virales, notamment à cytomégalovirus (CMV), mais aussi liées à l'herpes simplex virus 1 et 2 (HSV1 et 2), au virus de la varicelle et du zona (VZV), à l'adénovirus, à l'human herpesvirus de type 6 (HHV-6) et à Epstein-Barr virus (EBV)
- Infections fongiques, notamment les infections à *Candida* et à *Aspergillus*
- Infections parasitaires, notamment la toxoplasmose.

Les complications infectieuses après greffe de cellules souches hématopoïétiques sont fréquentes et constituent une des principales causes de morbi-mortalité chez ces patients (5). La chronologie de ces complications en fonction du délai par rapport à la greffe est représentée dans la figure 3.

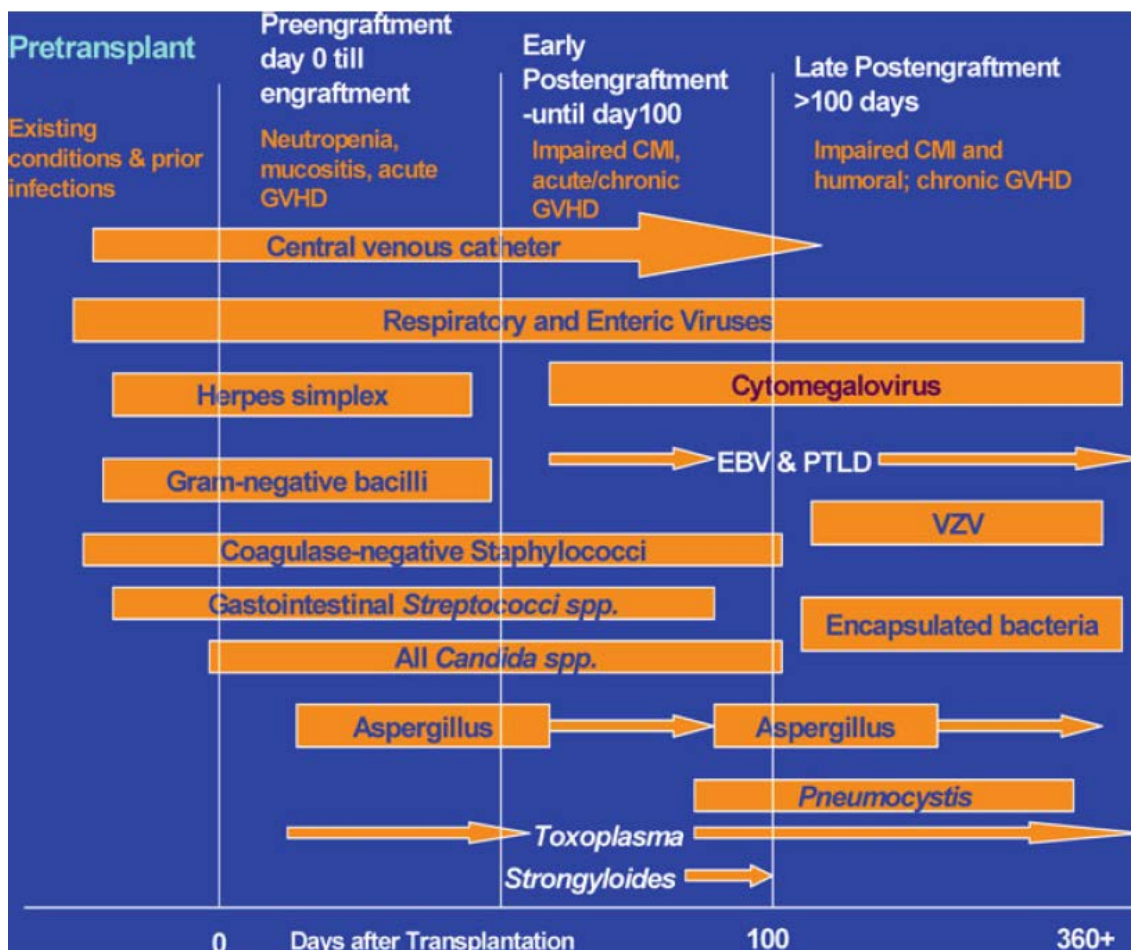


Figure 3 : Chronologie du déficit immunitaire et des complications infectieuses après allogreffe de CSH (3)

Plusieurs stratégies ont été développées pour diminuer le risque infectieux, comme l'utilisation de chambres à flux laminaires et d'une alimentation stérile (2), la systématisation d'une antibioprofylaxie et l'emploi d'une antibiothérapie probabiliste en cas de suspicion d'infection (6), ou l'utilisation de conditionnements non myéloablatifs (7).

B. La maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte ou Graft-Versus-Host Disease (GVHD) est la complication principale de l'allogreffe. Elle survient chez environ 70% des patients (1). La GVHD aigue peut entrainer de la fièvre, une altération de l'état général, des signes cutanés, digestifs ou une atteinte hépatique. Sur le plan physiopathologique, elle est initiée pendant le conditionnement du fait des lésions tissulaires, les lymphocytes T du donneur reconnaissent alors les antigènes majeurs et mineurs d'histocompatibilité comme étrangers, ce qui entraine une activation de cellules effectrices et de cytokines proinflammatoires aboutissant à des lésions d'organe (8). Les stades de GVH aigue, en fonction des organes touchés et de la sévérité des lésions, et les grades en résultant sont mentionnés dans le tableau 3.

| Stade clinique | Peau | Tube digestif | Foie (bilirubine mg/dl) |
|----------------|---------------------------|---|-------------------------|
| 1 | < 25% SC | nausées/vomissements/diarrhées <500ml/j | 2-3 |
| 2 | 25-50% | diarrhées 500-1000ml/j | 3-6 |
| 3 | érythrodermie généralisée | diarrhées 1000-1500ml/j | 6-15 |
| 4 | bulles/desquamation | diarrhées >1500ml/j | >15 |

| Grade | Peau | Foie | Tube digestif |
|-------|------|------|---------------|
| I | 1-2 | 0 | 0 |
| II | 1-3 | 1 | 1 |
| III | 2-3 | 2-3 | 2-3 |
| IV | 2-4 | 2-4 | 2-4 |

Tableau 3 : Stades et grades de GVHD aigue (selon Weisdorf D. (9))

La GVHD chronique survient plus tardivement, en général après J100, et peut entraîner des manifestations cutanées, digestives, pulmonaires, hépatiques et ophtalmologiques.

C. Les autres complications

- la non prise de greffe, définie par la persistance d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles sous le seuil de $0,5 \times 10^9/l$ après J28 voire J45 pour les greffes de sang de cordon.
- le rejet de greffe, exceptionnel après conditionnement myéloablatif, doit être évoqué devant la réapparition de cytopénies et confirmé par l'étude du chimérisme (% cellules autologues vs cellules du donneur).
- la rechute de la maladie ayant conduit à l'allogreffe.

II. Bactériémies chez l'allogreffé

1. Incidence

Les bactériémies sont la complication infectieuse la plus fréquente après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et concernent 13 à 60% des patients (10–18). La grande variation des taux d'incidence rapportés dans la littérature pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des types d'études et de patients étudiés, la variabilité dans les définitions de bactériémie, et la variabilité d'autres facteurs, comme le conditionnement, le type de greffe, l'antibioprophylaxie et la durée de suivi des patients (15,19).

Les bactériémies surviennent principalement durant la période qui précède la prise de greffe, période généralement comprise dans les 30 jours suivant la greffe (15,17), et particulièrement pendant la période de neutropénie (5), mais elles peuvent également concerner le post-greffe plus tardif (12,19,20).

2. Mortalité

Les bactériémies chez les patients neutropéniques ou greffés de cellules souches sont associées à des complications telles que le choc septique ou la défaillance multiviscérale, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital (21).

L'impact des bactériémies sur la mortalité est cependant difficile à préciser, les données de la littérature étant encore une fois très hétérogènes et discordantes. La mortalité globale liée à cette infection est difficile à interpréter puisque de nombreux facteurs indépendants de la bactériémie interviennent. Néanmoins, il semblerait que les bactériémies après allogreffe de cellules souches soient associées à une augmentation de la durée de séjour (14,22) et à une surmortalité (11,13,14,19,22). La mortalité attribuable varie de 3,3% à 22,6% selon les études et le délai de survenue de la bactériémie par rapport à la greffe (12,19,23).

Des taux de mortalité plus élevés, de l'ordre de 30 à 40%, sont associés, pour certains auteurs, aux bactériémies secondaires aux bacilles à Gram négatif et à *Candida* sp (13,15,16,19,24).

Le retard à l'initiation d'un traitement antibiotique adapté (c'est-à-dire comportant au moins un antibiotique actif sur le germe incriminé) dans la population générale et en particulier chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients neutropéniques est associé à une plus grande mortalité (13,25,26). Lin et al (26) ont montré qu'un délai supérieur à 24 heures dans l'instauration d'un traitement antibiotique adapté chez des patients neutropéniques était associé à une surmortalité (OR à 18, IC 95% (2,84 ;114,5), p<0,01). Dans l'étude de Mikulska et al (13), les mortalités comparées à J30 de patients allogreffés étaient de 21% pour les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie adaptée versus 64% pour ceux ayant reçu une antibiothérapie inadaptée (p 0,02).

3. Epidémiologie

Dans la plupart des études récentes, les principaux agents responsables de bactériémie chez l'allogreffé sont les bactéries à Gram positif, qui représentent de 65,2 à 74,8% des isolats (10,12,15,16,19). Les principales bactéries à Gram positif impliquées sont les staphylocoques à coagulase négative (14 à 57% selon les études) (10,12,15,20), les streptocoques du groupe viridans (8 à 15% selon les études) (10,12,13,15) et les entérocoques (7 à 36,2%) (10,15).

Certains auteurs suggèrent une émergence des bactériémies à Gram négatif (16,22,24), qui peuvent concerner plus de 50% des patients (22). Mais ces données restent limitées à un petit nombre d'études.

4. Résistance bactérienne

Le lien entre consommation d'antibiotiques et développement de résistance aux antimicrobiens est largement décrit dans la littérature (27–29).

Chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques, la généralisation de l'antibioprophylaxie et l'utilisation d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre a contribué à l'émergence d'infections à germes multirésistants.

Des isolats de bactéries à Gram négatif multirésistantes incluant notamment des entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) étaient responsables de 22% des bactériémies chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques. (30)

Des données récentes suggèrent aussi l'émergence d'infections liées à des entérobactéries productrices de carbapénèmase. (31)

Concernant les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), ils étaient responsables de 19% des bactériémies dans une population d'allogreffés (32). Cette proportion augmentait parmi les patients recevant une antibiothérapie large spectre ; les bactériémies à ERV représentant respectivement 55% et 81% des bactériémies chez des patients recevant de la tazocilline ou du meropénème et chez des patients recevant de la vancomycine.

Une étude (18) a comparé les phénotypes de résistance des germes responsables de bactériémie chez des patients allo et autogreffés de cellules souches à des isolats bactériens obtenus pendant la même période (2005-2010) chez des patients hospitalisés non greffés. Pour la période 2009-2010, il y avait significativement plus de résistance à la ceftazidime (>30% chez les greffés vs 20% chez des patients non greffés), à la gentamicine (>40% vs 25%) chez les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et plus de résistance à la ceftazidime (15% vs 0%), à l'association piperacilline-tazobactam (20% vs 5%) et à la lévofloxacine (>60% vs <20%) chez les souches de *Escherichia coli* isolées chez les patients greffés, comparativement aux patients non greffés. Les souches de staphylocoques à coagulase négative isolées chez les

greffés étaient également plus souvent résistantes à la lévofloxacine (>90% vs 50%) et les souches d'entérocoques plus souvent résistantes à l'ampicilline (85% vs 15%), à la lévofloxacine (>90% vs 40%) et à la vancomycine (80% vs 5%).

Mikulska et al (24) retrouvaient, parmi les isolats prélevés chez des patients allogreffés entre 2004 et 2007 des taux très élevés de résistance : 44% d'entérobactéries productrices d'une BLSE et 25% de résistance aux carbapénèmes, plus de 75% de résistance à l'ampicilline, plus de 15% de résistance à la vancomycine chez *Enterococcus* sp, et plus de 60% de résistance à la pénicilline chez *Streptococcus viridans*.

L'impact de la résistance bactérienne sur la mortalité de ces infections est controversé, certains auteurs trouvant une association avec une surmortalité (33,34), notamment chez les patients d'onco-hématologie, greffés ou non (32,35–37), les patients neutropéniques (38), d'autres non (39,40). Elles sont associées de manière plus consensuelle à un retard dans l'administration d'une antibiothérapie adaptée. (33,34,38)

Cette augmentation du nombre d'infections liées à des germes multirésistants après greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue donc une vraie problématique du fait des possibilités thérapeutiques limitées. Des recommandations de prise en charge des infections liées à des bactéries multirésistantes chez les patients d'hématologie ont été récemment publiées et précisent l'utilisation des quelques antibiotiques restant actifs. (41)

5. Facteurs de risque de bactériémie

De nombreux facteurs de risque sont décrits dans la littérature, de manière parfois discordante, ce qui rend difficile leur analyse. Les principaux facteurs cités sont le type d'hémopathie sous-jacente, la nature des chimiothérapies antérieures, la rupture d'intégrité des barrières anatomiques, la neutropénie secondaire au conditionnement, la présence d'un cathéter veineux central, le déficit d'immunité cellulaire et humorale, la GVHD, et le traitement immunosuppresseur utilisé dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte. (42)

La neutropénie est un facteur de risque de bactériémie reconnu. (6,43,44) Durant la phase de neutropénie, les altérations des muqueuses secondaires au conditionnement et la présence d'un cathéter veineux central augmentent le risque pour les bactéries d'atteindre la circulation systémique, leur persistance étant rendue possible par l'absence de polynucléaires neutrophiles, aboutissant à la bactériémie. (13)

Le sexe pourrait également constituer un facteur de risque, une prédominance masculine étant rapportée par plusieurs auteurs (5,13). Le type d'hémopathie sous-jacente et le statut de la maladie au moment de la greffe semblent jouer un rôle, étant le plus souvent la traduction d'une immunodépression plus sévère des patients. Le fait d'avoir une hémopathie active ou en rechute au moment de la greffe est ainsi associé pour certains auteurs au risque de développer une bactériémie. (5,7) Dans d'autres études, le principal facteur associé à la survenue d'une bactériémie est la transplantation à partir d'un donneur non apparenté ou à partir d'un donneur apparenté avec mismatch HLA, ce qui peut être expliqué par le plus grand déficit immunitaire observé chez ces patients. (14,15,19).

Citons également la maladie veino-occlusive décrite de manière plus anecdotique dans la littérature, comme facteur de risque (44).

D'autre part, on sait depuis longtemps que la colonisation des patients peut être un indicateur prédictif du risque infectieux. (20,45–47), Cohen et *al* ont ainsi montré que le fait d'être colonisé à certains germes comme *Staphylococcus aureus* ou à entérobactéries était associé à un risque relatif de bactériémie de l'ordre de 17 à 174. (46) Les cultures de surveillance de certains sites, comme les coprocultures, ont une très bonne valeur prédictive négative de l'ordre de 92 à 94% de l'absence d'infection (infections périanales et bactériémies). (45,48) Des travaux récents ont montré que la période post transplantation était aussi associée à une perte de la diversité bactérienne du microbiote intestinal (49), particulièrement chez les patients recevant une antibiothérapie par métronidazole ou par β -lactamines et à l'installation d'une domination intestinale par un genre bactérien donné, qui varie sous l'influence de différents paramètres, notamment l'antibiothérapie. Cette domination précède souvent la survenue de la bactériémie, ce qui a été notamment démontré pour les bactériémies à ERV. (49,50). Pour Taur et *al*, une domination intestinale par les *Proteobacteria* (bacilles à Gram négatif, l'un des principaux constituants du microbiote intestinal) était associée à la survenue de bactériémie à bacilles à Gram négatif (HR 5,46, IC 95% (1,03 ;19,91), p 0,047) et une

domination intestinale par le genre *Enterococcus* aux bactériémies à ERV (HR 9,35 ; IC 95% (2,43 ;45,44), p 0,001). Ce microbiote intestinal constitue également un lieu de sanctuaire pour les bactéries multirésistantes. (49)

6. Lien avec la GVH

Plusieurs études récentes ont retrouvé une association statistiquement significative entre la présence d'une GVH aigüe de stade 3-4 et la survenue de bactériémies chez l'allogreffé et réciproquement. (7,11,12,18). Ce lien est cependant débattu. (17)

Sur le plan physiopathologique, l'association infection-GVH peut être conceptualisée comme ceci : des composants bactériens des micro-organismes du tractus gastro-intestinal, comme le lipopolysaccharide, du fait des altérations tissulaires liées au conditionnement, pénètrent la circulation systémique et via les cellules présentatrices d'antigène, participent à l'activation des lymphocytes T du donneur, favorisant le développement de la GVH aigüe (11). Le lien entre la GVH et la survenue d'une bactériémie est beaucoup plus intuitif, d'une part du fait de l'immunosuppression entraînée par la GVH et son traitement (51) et d'autre part, parce que la GVH est pourvoyeuse de potentielles portes d'entrée infectieuses cutanées et digestives (11).

7. Infections liées aux cathéters veineux centraux

L'utilisation de cathéters tunellisés est fréquente au moment de la greffe de cellules souches et permet la réalisation de prélèvements sanguins itératifs en post greffe et l'administration de produits sanguins labiles et autres thérapeutiques intraveineuses.

L'une des principales problématiques liées à l'utilisation des cathéters veineux centraux est celle du risque infectieux inhérent à leur utilisation, ce risque étant majoré chez les patients greffés de cellules souches (44,52)

La définition d'une infection liée au cathéter habituellement utilisée dans les études est celle du NHSN (National Healthcare Safety Network) (53) et associe au cathéter toute bactériémie qui n'est pas secondaire à l'infection d'un autre site. On voit bien les problèmes posés par cette définition large et non restrictive.

Des auteurs ((54,55) suggèrent que certaines bactériémies considérées comme des infections sur cathéter selon cette définition sont en fait le reflet d'une translocation bactérienne à travers une muqueuse altérée. Les principaux germes concernés semblent être *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* et les staphylocoques à coagulase négative (54)

L'autre problème pour définir une infection de cathéter est lié à la fréquence des contaminations des prélèvements sur cathéter. La probabilité de contamination d'une hémoculture est en effet plus importante quand elle est prélevée à partir d'un cathéter veineux central. Elishoov et al (44) trouvaient au cours du suivi prospectif sur 5 ans de 257 allogreffés de CSH 161 épisodes d'infection de cathéter parallèlement à 300 épisodes considérés comme des contaminations, soit 65% du total des épisodes.

III. Corticoïdes et risque infectieux

Les corticoïdes sont fréquemment utilisés après allogreffe de cellules souches dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte et parfois en prophylaxie. Ils ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs non spécifiques et augmentent la susceptibilité aux infections, particulièrement pour des posologies supérieures à 10 mg par jour (61) Ils agissent à différentes étapes de la réaction inflammatoire. Ils augmentent la perméabilité capillaire et bloquent la synthèse de certaines cytokines, molécules d'adhésion et certaines enzymes clés dans l'initiation et le maintien de la réponse inflammatoire de l'hôte (62). Ils entraînent une inhibition de la phospholipase A2 et réduisent ainsi la production de prostaglandine E2 et inhibent la synthèse d'ARNm de cytokines pyrogéniques (63). Ils entraînent également un blocage de la cascade d'activation lymphocytaire T, en bloquant l'activation de l'IL-1 (64) et de l'IL-6, inhibent l'expression des antigènes HLA de classe II et ont un impact sur la différenciation de certaines cellules du système immunitaire (62). Ils altèrent la capacité migratoire des monocytes et des polynucléaires neutrophiles et la capacité de réponse des polynucléaires neutrophiles aux agents infectieux. (51,62).

Ainsi, les corticoïdes peuvent masquer les signes inflammatoires liés au sepsis, parmi lesquels la fièvre et les frissons pouvant alors entraîner un délai diagnostique et thérapeutique parfois préjudiciable pour les patients.

Si la corticothérapie constitue un facteur de risque d'infection fongique invasive et d'infection virale, notamment de réactivation CMV, chez les patients d'hématologie (3,20,65–69), la relation corticothérapie-risque infectieux bactérien est plus difficile à préciser.

Dix et *al* (70) ont montré une association statistiquement significative entre la durée d'exposition aux corticoïdes et la survenue d'une bactériémie (OR 1,06 IC 95% 1,04-1,09, $p < 0,0001$) et de décès d'origine infectieuse (infections bactériennes et fongiques, OR 1.05 IC 95% 1.02-1.08, $p = 0.001$) dans une population pédiatrique de leucémie aigue myéloblastique.

Les données concernant le risque infectieux exclusivement chez l'allogreffé sous corticoïdes sont plus parcellaires (12,51,71). Sayer et *al* (51) retrouvaient une association significative entre l'exposition aux corticoïdes et la survenue de bactériémies. Almyroudis et *al* (12) montraient, en analyse univariée uniquement, une association entre l'utilisation de corticostéroïdes et la survenue de bactériémies après prise de greffe (OR 3,2, $p < 0,0001$).

IV. Significativité des hémocultures positives

L'hémoculture est un outil diagnostique majeur pour le clinicien et constitue la technique de référence dans le diagnostic des bactériémies, puisqu'elle permet la détection de micro-organismes circulant dans le sang. Selon des recommandations internationales, plusieurs paires d'hémocultures doivent être prélevées en cas de fièvre, de frissons ou d'autre signe de sepsis. (72–74)

Cependant, comme pour tout outil diagnostique, des faux positifs peuvent compliquer l'interprétation des résultats. Ainsi la positivité d'une hémoculture peut être uniquement le reflet d'une contamination ou du passage transitoire d'un micro-organisme dans le sang. (25). Une contamination survient quand des micro-organismes n'étant pas présents dans la circulation sanguine poussent dans les flacons d'hémoculture.

La source la plus fréquente de contamination d'un prélèvement veineux périphérique est la peau du patient au site du prélèvement. En ce qui concerne les prélèvements sur cathéter, le résultat positif d'une hémoculture peut être la traduction soit d'une vraie bactériémie, soit la contamination du flacon d'hémoculture par la flore cutanée du patient ou enfin d'une colonisation du cathéter, les germes alors isolés dans l'hémoculture étant ceux présents à la surface du cathéter.

Le nombre de contaminations semble en augmentation (25,60), avec des taux variables, selon les études, de 7 à 41,5% (25,58). Les explications possibles sont d'une part l'amélioration des techniques de détection de croissance de micro-organismes, même quand ceux-ci sont présents en petite quantité, d'autre part la généralisation de l'utilisation des cathéters veineux centraux.

1. Cas particulier des hémocultures à SCN

Le SCN représente le micro-organisme le plus fréquemment isolé dans une hémoculture (25,75), mais seule une faible proportion (12 à 35%) de ces hémocultures positives est considérée comme significative de bactériémie vraie (25,76–78).

Néanmoins, rappelons l'importance grandissante des bactériémies vraies à staphylocoque à coagulase négative de manière générale et plus particulièrement chez les patients d'hématologie (25), notamment du fait de l'utilisation fréquente de cathéters veineux centraux et du profil de résistance de ces bactéries.

2. Aide à l'interprétation d'une hémoculture positive

Pour guider l'interprétation d'une hémoculture positive, l'identification du germe isolé est un excellent indice orientant ou non vers une contamination. Bates et *al* ont montré qu'elle était le meilleur facteur prédictif dans un modèle visant à différencier contaminations et bactériémies (79). En s'appuyant sur les résultats d'une étude portant sur 843 hémocultures positives, Weinstein et *al* (25,60) ont suggéré que certains organismes, quand ils étaient isolés dans une hémoculture, devaient toujours être considérés comme responsables de bactériémie ou de fongémie. Il s'agit de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et les autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans*. A l'opposé, certains micro-organismes sont fréquemment responsables de contaminations, comme les staphylocoques à coagulase négative (SCN), *Corynebacterium* sp (autres que *C. jeikeium*), *Bacillus* sp (autres que *B. anthracis*), *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus* sp, les streptocoques du groupe viridans, les entérocoques et *Clostridium perfringens*.

Néanmoins ces germes peuvent être à l'origine d'authentiques bactériémies, et la non reconnaissance d'un épisode bactériémique peut entraîner une augmentation de la morbidité et de la mortalité.

Les autres outils pour guider l'interprétation d'une hémoculture positive à SCN ou à un autre germe contaminant potentiel sont :

- le rapport du nombre d'hémocultures positives (au moins ≥ 2) sur le total d'hémocultures réalisées (60,76).
- l'analyse du phénotype de résistance aux antibiotiques qui permet d'approcher le caractère clonal ou non des souches isolées (80,81) les données cliniques (fièvre, frissons...), notamment la présence de signes évocateurs de SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique), qui ont été validés dans une étude prospective récente (78) pour le diagnostic de bactériémie à SCN, et les données biologiques (hyperleucocytose...)

D'autres outils sont moins validés comme le délai de pousse du micro-organisme, le nombre de flacons positifs et l'utilisation d'hémocultures quantitatives. (60)

3. Impact des contaminations

L'une des conséquences des contaminations est le surcout (79) significatif engendré, puisqu'elles entraînent des tests additionnels de laboratoire, une prolongation de la durée d'hospitalisation et l'utilisation non justifiée d'antibiotiques. (58,76).

Les hémocultures contaminées sont fréquemment traitées à tort, ceci concernerait environ 40% des prélèvements contaminés dans la littérature (77,82). Ceci a un impact écologique important. L'autre conséquence est financière. Souvenir et *al* (77) ont ainsi montré que le surcout estimé par le traitement des patients ayant des hémocultures contaminées était de 1000 dollars par patient.

Dans les recommandations concernant la prévention et la prise en charge des infections sur cathéter (83), éditées en 2009 par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), plusieurs mesures ont été proposées pour prévenir les infections sur cathéter. L'application d'une stratégie interventionniste de prévention du risque infectieux lié au cathéter a en effet permis

dans l'expérience de Chaberny et *al* (52) une réduction de 35,8% du nombre de bactériémies liées aux cathéters pour 1000 jours de neutropénie. Ces mesures de l'IDSA peuvent également être appliquées pour limiter le risque de contaminations des prélèvements. Elles sont principalement :

- l'intervention d'une équipe dédiée d'infirmières pour le prélèvement (« phlebotomy team »), quand celle-ci existe,
- une préparation cutanée soignée avec le choix d'un antiseptique adéquat, notamment en préférant l'utilisation d'alcool, de teinture d'iode ou de chlorhexidine alcoolique (>0,5%) à la polyvidone iodée. Celle-ci requiert en effet 1,5 à 2 minutes de temps de contact pour produire son effet antiseptique maximal, alors que la teinture d'iode requiert environ 30 secondes (60),
- un contact prolongé de l'antiseptique avec la peau puis un temps de séchage suffisant,
- dans le cas d'un prélèvement sur cathéter, le nettoyage de l'embout du cathéter avec les solutions citées ci-dessus.

Privilégier l'abord veineux périphérique quand celui-ci est possible, est une autre solution pour diminuer le risque de contamination (60).

V. Intérêt des hémocultures réalisées sous antibiothérapie

L'antibioprophylaxie et l'antibiothérapie probabiliste administrée chez les patients greffés de CSH lors d'un épisode fébrile, notamment durant la période de neutropénie, diminuent la rentabilité des hémocultures prélevées ultérieurement. (84–86)

Grace et *al* (84) ont ainsi montré que sur 139 hémocultures réalisées chez des patients fébriles recevant une antibiothérapie au moment où les hémocultures étaient faites, seule une hémoculture isolait un nouvel agent pathogène (0,72%), 26 retrouvaient le même germe identifié sur une hémoculture réalisée avant l'antibiothérapie et les 83 restantes étaient négatives. Dans l'étude de Serody et *al* (86), portant sur 154 greffés de CSH (dont 34 allogreffes (22,1%)), la probabilité d'isolement d'un nouvel agent pathogène, à partir du deuxième jour d'antibiothérapie chez des patients bactériémiques, était nulle.

Ces données illustrent la faible rentabilité des hémocultures réalisées sous antibiotiques.

VI. Hémocultures systématiques

1. Définition

La surveillance (87) est définie comme la collecte, l'analyse et l'interprétation continue et systématique de données en santé essentielles à la planification, la mise sur pied, et l'évaluation des pratiques sanitaires, intimement intégrées avec la diffusion en temps opportun de ces données à ceux qui ont besoin de cette connaissance.

2. Intérêt des hémocultures systématiques

Des stratégies de prévention et de traitement préemptif des bactériémies chez le patient allogreffé peuvent inclure la réalisation d'hémocultures de surveillance (HS) ou hémocultures systématiques, c'est-à-dire prélevées à un rythme préalablement déterminé en l'absence de signe clinique d'infection. La détection précoce de bactériémies et l'obtention rapide du phénotype de sensibilité des micro-organismes responsables pourraient en effet améliorer la prise en charge thérapeutique de ces complications infectieuses potentiellement sévères.

Néanmoins, l'efficacité de ces hémocultures sur la prise en charge des patients et la réduction de morbidité et/ou mortalité liée aux bactériémies n'a pas été démontrée. De plus, le risque de contamination d'un prélèvement systématique par rapport à un prélèvement cliniquement indiqué pouvant ainsi entraîner un traitement antibiotique « indu » (comportant des risques d'effets secondaires, d'hospitalisation prolongée et de sélection de germes résistants) a été démontré (88,89). Lepeule et *al* mettaient ainsi en évidence que le caractère systématique de l'hémoculture était un facteur prédictif de contamination (OR 4,5 IC 95% (1,71 ;11,8), p 0,002) (89).

Dans une étude portant sur des patients de réanimation et n'ayant pas de pathologie hématologique, Levin et *al* (88) concluaient à l'inutilité d'hémocultures de surveillance hebdomadaires quant à l'introduction d'une antibiothérapie appropriée et la prévention d'un épisode septique sévère. La positivité de ces hémocultures de surveillance étaient en effet dans 64% des cas le reflet d'une colonisation de cathéter ou d'une contamination, le surcoût engendré étant par ailleurs de l'ordre de 10500 dollars par an.

A. Revue de la littérature chez les patients d'hématologie

Les études s'intéressant à la pratique des hémocultures de surveillance sont hétérogènes, considérant la fréquence de prélèvement, la population concernée et l'attitude adoptée suite à une hémoculture positive.

Elishoov et *al* (44) ont analysé prospectivement des hémocultures systématiques quotidiennes prélevées sur cathéter chez 242 patients greffés de CSH (dont 173 allogreffés, 71,5%). Il y avait au total 161 infections sur cathéter. Chez 34 patients (14%), elles montraient une colonisation du cathéter, une proportion importante de ces patients (41,2% (14 patients/34) ; soit 5,8% du total de la population étudiée) développait ensuite une infection sur cathéter pendant la période de neutropénie. Notons que la définition d'une infection sur cathéter retenue dans cette étude était peu restrictive, puisqu'elle n'incluait pas les signes cliniques.

Kanathezath et *al* (42) ont étudié de manière rétrospective une population de 191 enfants (dont 153 (80,1%) allogreffés) pendant 8 ans (2000-2008) et n'ont pas mis en évidence d'intérêt d'hémocultures systématiques prélevées sur cathéter à l'admission dans le service avant le conditionnement pour la prédiction du risque de bactériémie. Les HS étaient positives chez 3,7% des patients (7/191) et les HS positives représentaient 2,9% du total des HS (7/238). Parmi ces HS positives, une seule était finalement prédictive de bactériémie (bactériémie à SCN à point de départ du cathéter), alors que le coût total engendré par les HS était de 75135 dollars. Le fait d'avoir une HS positive n'était pas associé significativement avec la survenue de bactériémie (OR 0,208 IC 95% 0,024-1,810).

Dans l'étude rétrospective de Rigby et *al* (90) portant sur 41 enfants greffés, incluant 77% de patients allogreffés non neutropéniques suivis sur 6 ans (1999-2005), il y avait 3 hémocultures de surveillance positives réunissant les critères de bactériémie sur les 43 hémocultures de surveillance de l'étude (7%), dont 2 chez des allogreffés. Le coût estimé associé à ces hémocultures était de 27 989 dollars sur toute la période de l'étude. Le faible effectif de cette étude et les caractéristiques pédiatriques de la population, pour laquelle le risque infectieux diffère de celui de l'adulte, empêchent de tirer des conclusions claires.

Dans le recueil rétrospectif de Frere et *al*, (20) sur une période de 19 ans (1982-2001), les cultures de surveillance de 622 patients (dont 41% allogreffés et 59% autogreffés), prélevées deux fois par semaine et incluant des hémocultures et d'autres prélèvements (selles, gorge, crachats...) ont été analysées. Elles permettaient l'isolement des micro-organismes

responsables ultérieurement de bactériémie dans 50% des cas de bactériémies précoces (109/218 bactériémies survenant avant J60). Elles étaient particulièrement intéressantes pour la prédiction de bactériémie à Gram négatif et de fongémie, puisque le micro-organisme était mis en évidence auparavant sur une culture de surveillance dans 28 cas sur les 62 bactériémies à Gram négatif (45,2%) et 6 cas sur 10 fongémies (60%) respectivement. Mais la part des hémocultures dans ces prélèvements de surveillance prédictifs n'est pas précisée, d'où la difficulté de conclure précisément sur leur intérêt dans cette étude.

Penack et al (21) ont effectué une étude prospective sur 18 mois (2005-2006), pour étudier spécifiquement les bactériémies survenant durant la phase de neutropénie. Cent patients ont été inclus, qui recevaient soit une chimiothérapie inductrice de neutropénies de longue durée (neutropénies prévisibles de plus de dix jours), soit une greffe de CSH (dont 22 allogreffes (22% des patients)). Trois hémocultures de surveillance par semaine étaient prélevées pendant la période de neutropénie. Au total, 71 hémocultures étaient positives durant le suivi, chez 45 patients, dont 23 hémocultures systématiques (32,4%) et 48 hémocultures diagnostiques (hémocultures cliniquement indiquées (fièvre...); 67,6%). Les hémocultures de surveillance positives représentaient 3% du total d'hémocultures de surveillance prélevées (23/773), alors que les hémocultures diagnostiques positives représentaient 26,1% des hémocultures diagnostiques prélevées (48/184), indiquant une rentabilité plus importante des hémocultures cliniquement indiquées. Chez 18 des 42 patients bactériémiques (42,9%), le micro-organisme était isolé avant l'apparition de fièvre sur les hémocultures de surveillance. Les germes isolés de ces hémocultures de surveillance étaient un SCN chez 15 patients (83,3%), *Acinetobacter lwoffii* chez un patient, *Enterococcus faecium* chez un patient et *Candida albicans* chez un patient. Dans cette étude, la valeur prédictive positive et la spécificité des hémocultures de surveillance pour la prédiction de bactériémie étaient de 94,7 et de 98,3%, mais la sensibilité et la valeur prédictive négative étaient seulement de 42,9 et 70,4% respectivement.

L'intérêt des hémocultures de surveillance était également l'obtention d'une apyrexie plus rapide, puisque que les patients bactériémiques diagnostiqués sur une HS avait un délai médian d'apyrexie de 1,5 jours, significativement plus court comparativement aux patients dont le diagnostic était fait en présence de fièvre (3,5 jours, $p=0,004$).

Dans cette étude, on peut noter que les antibiotiques n'étaient administrés qu'en présence de signes infectieux, adaptés au germe isolé des hémocultures de surveillance dans les cas d'hémocultures positives. Il n'y a pas de donnée concernant la mortalité dans cette étude. Son

originalité est d'être la première étude prospective sur le sujet des hémocultures de surveillance.

Nesher et *al* (91) ont étudié pendant 2 ans une population de 752 allogreffés. Au total, la rentabilité des hémocultures de surveillance prélevées de façon hebdomadaire était faible, puisque 3,11% des hémocultures de surveillance étaient positives (211/6773, soit 187 patients sur 752, 24,9%) et seulement 0,59% des hémocultures (40/6773) après exclusion des hémocultures potentiellement en rapport avec des contaminations. Ces hémocultures positives étaient dans seulement 6,2% des cas à l'origine d'hospitalisations ou de modifications thérapeutiques, telles qu'une ablation de cathéter dans 9% des cas et un changement d'antibiotiques dans 21% des cas. Il n'y avait par ailleurs aucun décès en lien avec une cause infectieuse.

Dans l'étude rétrospective de cohorte de Ghazal et *al* (92), portant sur 205 patients greffés de CSH sur une période de 17 mois (2010-2011), 3507 hémocultures ont été analysées, dont 1033 hémocultures diagnostiques (signes systémiques d'infection ; 29,5%) et 2474 hémocultures de surveillance prélevées de manière hebdomadaire (70,5%). Parmi ces hémocultures, 158 étaient positives (4,5%), représentant 84 épisodes d'hémoculture positive. 29 épisodes remplissaient les critères de bactériémie (34,4%), définis dans cette étude sur la base d'au moins une hémoculture positive associé à des critères cliniques et entraînant une antibiothérapie systémique d'une durée d'au moins 5 jours. Aucune bactériémie n'était détectée par une hémoculture systématique. Vingt et un patients recevaient une antibiothérapie « non justifiée », puisque classés rétrospectivement dans le groupe « non infection ». Le nombre d'hémocultures positives par épisode ne semblait pas influencer le diagnostic final. Les auteurs concluaient que cette pratique des hémocultures systématiques n'était pas utile dans la détection précoce des bactériémies. La proportion des patients recevant des corticoïdes n'était pas mentionnée.

B. Cas des patients d'hématologie sous corticoïdes

Joosten (63) et *al* ont étudié rétrospectivement pendant 3 ans (2006-2009) une population de 215 patients d'hématologie sous corticoïdes, dans le cadre d'une chimiothérapie intensive pour une hémopathie maligne ou pour le traitement d'une GVHD. Des hémocultures de surveillance étaient prélevées de manière quotidienne et des antibiotiques introduits

immédiatement en cas de positivité des hémocultures. Les hémocultures systématiques étaient positives dans 4,9% des cas (186/3821), et concernaient 24,2% des patients (52/215). Une bactériémie diagnostiquée sur une hémoculture de surveillance et considérée comme avérée était notée chez 15,8% de ces patients (34/215 patients, dont 12 allogreffés). Parmi ces 34 patients, 24 étaient apyrétiques au moment de la pousse de l'hémoculture (soit 11,2% de patients présentant une bactériémie occulte), et celle-ci était le seul motif d'introduction des antibiotiques pour 22 patients (64,7%).

Chizuka (71) et *al* ont étudié de manière rétrospective 69 patients allogreffés sous corticoïdes pendant une période de quatre ans (1998-2002). Les hémocultures de surveillance étaient prélevées chaque semaine, mais n'étaient pas différenciées des hémocultures cliniquement indiquées (fièvre...). La proportion totale d'hémocultures positives était de 11,4% (110/968 hémocultures). Au total, 86 hémocultures sur 110 hémocultures positives (78,2%) étaient considérées comme significatives (c'est-à-dire en excluant les germes contaminants potentiels isolés sur une hémoculture unique) et représentaient 40 bactériémies (25 patients), principalement à SCN (20%). Pour 15 de ces 25 patients (60%) la bactériémie était mise en évidence par une hémoculture de surveillance (bactériémie occulte). Quatre de ces patients initialement asymptomatiques restaient apyrétiques au décours, la positivité de l'hémoculture de surveillance étant le seul motif d'introduction des antibiotiques. La mortalité directement attribuable à la bactériémie était de 20%, soit un peu plus élevée que les données habituelles dans cette population et la mortalité des bactériémies occultes de 8%. Bien que la population ciblée soit intéressante, il paraît difficile de conclure dans cette étude, puisque les hémocultures de surveillance n'étaient pas clairement identifiables.

Le tableau 4 synthétise les données de la littérature concernant la pratique des hémocultures de surveillance chez les patients d'hématologie.

| Auteur (réf) | Type d'étude | Population étudiée | Durée de l'étude | Modalités et rythme des HS | Résultats | Ratio d'HC indicatives de bactériémies/total des HC positives | Ratio d'HC indicatives de bactériémies/total des HC | Conclusion des auteurs |
|------------------------|--------------|--|--------------------|--|--|---|---|--|
| Elishoov (44) | prospectif | 242 greffés | 5 ans (ND) | HS quotidiennes sur cathéter | 161 infections sur KT; 14% des patients : colonisation du KT, dont 41,2% évoluent vers l'infection pendant la période de neutropénie | ND | ND | Prédiction du passage colonisation - infection sur cathéter |
| Kanathezath(42) | rétrospectif | 191 enfants greffés (80,1% allogreffe) | 8 ans (2000-2008) | HS prélevées sur cathéter à l'admission avant le conditionnement | HS positives pour 3,7% des patients et 2,9% des HS; prédiction d'une seule bactériémie | 1 HS/7 (14,3%) | 1 HS/238 (0,4%) | Rentabilité faible, surcoût |
| Rigby (90) | rétrospectif | 41 enfants (77% allogreffe) | 6 ans (1999-2005) | HS hebdomadaires | 3 bactériémies détectées par les HS | ND | 3/43 (7%) | Rentabilité faible, surcoût |
| Frere (20) | rétrospectif | 622 greffés (41% allogreffe) | 19 ans (1982-2001) | cultures de surveillance bihebdomadaires (dont hémocultures) | 404 bactériémies/fongémies chez 248 patients; 50% des agents responsables de bactériémies sont détectés sur les cultures de surveillance | ND | ND | Intérêt des cultures de surveillance. Part des hémocultures? |

| | | | | | | | | |
|---------------------|--------------|---|---------------------|----------------------------------|--|----------------------------|-----------------------------|---|
| Penack (21) | prospectif | 100 patients neutropéniques | 18 mois (2005-2006) | HS trihebdomadaires sur cathéter | 42 patients bactériémiques HS positives : 3% des HS; 42,9% de bactériémies détectées par les HS | 18 HS/23 | 18 HS/773 (2,3%) | Bonne VPP et bonne spécificité; coût-efficacité à déterminer |
| Nesher (91) | ND | 752 allogreffés | 2 ans (2009-2011) | HS hebdomadaires | HS positives pour 24,9% des patients et 3,1% des HS. | 40 HS/211 (19%) | 40 HS/6773 (0,6%) | Rentabilité faible vu la faible prévalence de détection de potentiels pathogènes |
| Joosten (63) | rétrospectif | 215 patients d'hématologie sous corticoïdes | 3 ans (2006-2009) | HS quotidiennes | HS positives: 24,2% des patients et 4,9% des HS; 15,8% des patients ont une bactériémie diagnostiquée sur HS; dont 70,6% ont une bactériémie occulte | ND | ND | Incidence élevée de bactériémies occultes détectées par les HS (11,2% des patients) |
| Chizuka (71) | rétrospectif | 69 allogreffés sous corticoïdes | 4 ans (1998-2002) | HS hebdomadaires | 25 patients bactériémiques (40 épisodes) dont 60% détectées sur HS | 86/110 (78,2%) | 86/968 (8,9%) | Pratique intéressante et rentable vu la proportion de bactériémies occultes |
| Ghazal (92) | rétrospectif | 205 greffés | 17 mois (2010-2011) | HS hebdomadaires | 29 bactériémies, dont aucune détectée par une HS | 29 bactériémies/84 (34,5%) | 29 bactériémies/3507 (0,8%) | HS inutiles dans détection de bactériémies; risque surtraitement |

Tableau 4 : Synthèse des données de la littérature concernant les hémocultures de surveillance chez les patients d'hématologie. HS : hémoculture de surveillance ; HC : hémoculture ; ND : no data

Ces études sont donc très hétérogènes, puisque les populations étudiées varient (allogreffés ou population plus large de patients d'hématologie, traitement par corticoïdes ou non), le type d'étude et les objectifs diffèrent aussi d'un travail à l'autre.

La rentabilité des hémocultures systématiques pour le diagnostic de bactériémie est par ailleurs bien inférieure à celle des hémocultures diagnostiques (2,3% (18/773) versus 13% (24/184) dans l'étude de Penack et *al* (21) et 2,8% (29/1033) versus 0% (0/2474) dans l'étude de Ghazal et *al* (92)).

La conduite à tenir face à une hémoculture systématique positive n'est pas non plus consensuelle. Certains auteurs recommandent l'utilisation d'hémocultures de surveillance, non pour débiter une antibiothérapie sur la seule positivité des hémocultures, du fait de la possibilité de faux positifs, mais pour guider une antibiothérapie adaptée au micro-organisme identifié lors de l'installation des signes de sepsis (21,71,93). L'autre attitude, consiste en l'introduction de l'antibiothérapie dès la positivité de l'hémoculture, de façon à s'affranchir du retard thérapeutique ce qui pourrait permettre de diminuer la mortalité par infection, mais expose aussi au risque de surtraitement consécutifs aux prélèvements contaminés(63).

Au vu des données limitées (peu d'études, effectifs faibles) et hétérogènes de la littérature fournies par ces quelques études comprenant des effectifs faibles de patients, il n'est pas possible de conclure sur l'intérêt des hémocultures systématiques après allogreffe de cellules souches.

La validation de marqueurs prédictifs de bactériémie chez l'allogreffé est souhaitable mais les données de la littérature sur le sujet sont peu contributives. Une seule étude prospective, récente, souligne l'intérêt de l'ascension de la CRP pour l'aide au diagnostic de bactériémie chez l'allogreffé (94).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

I. Objectif principal

L'objectif principal de notre travail était de décrire l'incidence des bactériémies chez des patients allogreffés sous corticothérapie, ainsi que leur épidémiologie et les caractéristiques des patients concernés.

II. Objectifs secondaires

1. Etudier le pronostic des bactériémies
2. Etudier les facteurs associés aux bactériémies, par une étude cas/témoin
3. Essayer de préciser l'utilité des hémocultures de surveillance chez les patients allogreffés sous corticoïdes pour tenter de définir une stratégie optimale d'utilisation de cet outil.

MATERIEL ET METHODES

I. Type d'étude

Nous avons mené une étude prospective observationnelle dans le service d'allogreffe de moelle de l'hôpital St Louis, sur un an (du 1^{er} janvier au 31 décembre 2013) chez les patients allogreffés recevant une corticothérapie. L'hôpital St Louis est un hôpital universitaire de soins aigus d'une capacité d'environ 600 lits et affilié à l'université Paris VII.

Cette étude a été complétée par une étude cas-témoin, pour identifier les facteurs associés aux bactériémies chez les patients allogreffés sous corticoïdes.

II. Analyse des hémocultures prélevées sur un an

Nous avons analysé l'ensemble des hémocultures réalisées dans le service d'allogreffe de moelle au cours de l'année 2013, et distingué la part des hémocultures réalisées sous corticoïdes et la part des hémocultures réalisées chez les patients sans fièvre.

Les données microbiologiques nous ont été fournies par le laboratoire de microbiologie sous la forme d'un fichier Excel mentionnant le numéro de prélèvement de chaque hémoculture, la date de prélèvement, le patient correspondant, le résultat de la culture et l'identification du microorganisme quand celle-ci était positive.

Pour cette analyse, nous avons exclus les patients non allogreffés. Les critères suivants ont été analysés : corticothérapie, résultat de l'hémoculture, et en cas de positivité, identification du micro-organisme.

III. Critères d'inclusion

Les patients, screenés à partir des données fournies par le laboratoire de microbiologie, étaient inclus comme cas selon l'ensemble des critères suivants :

- allogreffé de plus de 15 ans
- traitement par corticoïdes par voie systémique en cours
- hospitalisation dans le service d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- hémoculture positive quel que soit le germe.

Pour chaque cas, deux témoins ont été sélectionnés selon les critères d'appariement suivant :

1. allogreffé de plus de 15 ans,
2. traitement par corticoïdes par voie systémique en cours
3. hospitalisé à la même date que le cas, ou à défaut à une date la plus proche possible que celle du cas
4. hémoculture négative le jour de l'inclusion du cas, ou à défaut à une date la plus proche possible de celle du cas.

Les témoins pouvaient par la suite être inclus comme cas si les critères de définition d'un cas étaient vérifiés.

Tout nouvel épisode d'hémoculture positive chez un cas n'entraînait en revanche pas de nouvelle inclusion.

IV. Définitions

Une hémoculture systématique (ou hémoculture de surveillance) était une hémoculture prélevée en l'absence de fièvre, la fièvre étant définie par une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à deux reprises en 24 heures ou une température mesurée une fois $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (44), en l'absence d'hypothermie, définie par une température $< 36^{\circ}\text{C}$, et en l'absence de signe clinique d'infection, ou de frissons.

Une hémoculture diagnostique était une hémoculture prélevée chez un patient fébrile ou hypotherme et/ou présentant des signes cliniques d'infection, en particulier des signes

respiratoires pouvant orienter vers une pneumopathie, des signes fonctionnels urinaires ou des signes inflammatoires locaux en regard du cathéter, comme une rougeur ou un écoulement purulent...

L'hémoculture pouvait être prélevée soit à partir du cathéter central soit par abord périphérique.

Bactériémie :

En l'absence de définition consensuelle concernant le diagnostic de bactériémie chez des patients sous corticoïdes, nous avons utilisé la définition suivante, adaptée à partir des critères des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (53), et prenant en compte uniquement le nombre d'hémocultures positives et les micro-organismes considérés, sans tenir compte des symptômes cliniques tels que la fièvre, les frissons et les signes inflammatoire locaux (infection sur cathéter), ceux-ci pouvant faire défaut chez des patients immunodéprimés et en particulier sous corticoïdes.

Une bactériémie était ainsi définie par :

1. une hémoculture positive (flacon aéro et/ou anaérobie) à un agent pathogène reconnu, comme les bacilles à Gram négatif (entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* ou les champignons,
2. ou deux (ou plus) hémocultures prélevées à 2 moments différents isolant un même **germe** (c'est-à-dire à phénotype de sensibilité comparable) **habituellement considéré comme un contaminant**, tel que les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques du groupe viridans, *Corynebacterium* spp (autre que *C. jeikeium*), *Micrococcus* spp, *Propionibacterium* spp., *Bacillus* spp. (autre que *Bacillus anthracis*).

Cette définition incluait les bactériémies secondaires à des infections d'organe, comme les pneumopathies ou infections de la peau et tissus mous par exemple.

Contamination :

Une hémoculture isolée à un germe habituellement considéré comme contaminant ou deux hémocultures positives à des microorganismes n'ayant pas le même phénotype de résistance étaient définis comme des contaminations.

Pour le staphylocoque à coagulase négative, la similitude entre deux souches était définie par l'absence de différence de sensibilité sur un antibiotique majeur, comme l'oxacilline, la pénicilline G, les aminosides, les glycopeptides et les fluoroquinolones, ou sur moins de trois antibiotiques mineurs, comme l'acide fucidique, la fosfomycine ou la rifampicine, selon l'expertise du microbiologiste de l'hôpital St Louis.

Nous avons choisi de ne pas utiliser le terme de colonisation du cathéter, cette entité étant difficile à différencier d'une infection vraie en l'absence de signe clinique évocateur d'infection de cathéter.

Les infections sur cathéter étaient classées en certaines si la culture de cathéter après ablation isolait le même germe que celui de l'hémoculture initiale ou en fonction d'autres arguments (doppler montrant une thrombose sur cathéter...). Dans les autres cas, l'infection sur cathéter était classée comme probable.

Un épisode était défini par la première hémoculture positive d'une série, ou par une nouvelle hémoculture positive plus de 7 jours après la première (12).

Seul le premier épisode par patient a été analysé.

La première hémoculture entraînant l'inclusion dans l'étude comme cas (hémoculture positive) ou témoin (hémoculture négative) était définie comme **l'hémoculture index**. Le jour du prélèvement de l'hémoculture index était défini comme J0.

Une leucopénie était définie comme un compte de globules blancs inférieur à $1 \times 10^9/l$, et une **neutropénie** comme un chiffre de polynucléaires neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/l$. Nous avons utilisé la définition de leucopénie, pour les patients pour lesquels on ne disposait pas de formule sanguine.

Un verrou d'antibiotique était l'administration locale d'une solution d'antibiotique à une concentration de 100 à 1000 fois la CMI du germe en cause dans un petit volume, pour traiter une infection endoluminale d'un cathéter ou d'une chambre implantable.

VI. Description de la prise en charge des patients dans le service d'allogreffe de moelle

Pendant chacune de leur hospitalisation dans le service, les patients étaient pris en charge dans des chambres seules à flux laminaire. Des paramètres de surveillance, incluant notamment la température corporelle étaient mesurés au minimum une fois par équipe infirmière, soit trois fois par jour. Un examen clinique quotidien était réalisé par l'équipe médicale. Des bilans biologiques étaient réalisés de façon régulière, avec des numérations formule sanguine (NFS) quasiment quotidiennes, et un dosage systématique de la CRP (C-reactive-protein) au moins deux fois par semaine, habituellement les lundis et jeudis. Selon l'état clinique du patient, d'autres examens complémentaires, notamment d'imagerie, pouvaient être prescrits.

Chez les patients qui recevaient des corticostéroïdes, des hémocultures de surveillance étaient prélevées quotidiennement sur cathéter central ou en périphérique en l'absence de cathéter, après purge du cathéter d'environ 6 ml, et antisepsie par de la Bétadine alcoolique. Pour chaque patient, un flacon aérobique et un flacon anaérobique étaient obtenus, avec un volume de sang prélevé pour chaque flacon de l'ordre de 5 à 10 ml. Les hémocultures étaient ensuite incubées à 37°C pendant 5 jours ou jusqu'à positivité, dans un système d'hémocultures automatisé (BACT/Alert). En cas de positivité, un examen direct sur lame était réalisé après coloration de Gram, et selon l'orientation donnée par le Gram, une culture sur milieux appropriés était effectuée. L'antibiogramme était réalisé selon les recommandations du CA-SFM (comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie).

Tous les patients allogreffés de CSH recevaient une antibioprofylaxie systématique par amoxicilline jusqu'à deux ans après la greffe, de l'ofloxacine était également administrée en post greffe immédiat. Une prophylaxie antifongique était systématique par fluconazole ou par posaconazole chez les patients recevant des corticoïdes pour une GVHD). En cas de GVH hépatique, de la caspofungine était administrée en prophylaxie antifongique en remplacement des azolés, pour s'affranchir de leur toxicité hépatique potentielle. En cas de neutropénie fébrile, une antibiothérapie probabiliste était initiée, dont le choix était laissé à l'appréciation du clinicien, mais consiste le plus souvent en une antibiothérapie par piperacilline-tazobactam ou par l'association de ceftazidime et de vancomycine. De l'amikacine était ajoutée en cas de

signes de gravité. En cas de positivité d'une hémoculture de surveillance, la conduite à tenir n'était pas codifiée et dépendait le plus souvent du microorganisme décrit à l'examen direct.

Les investigateurs n'intervenaient pas au niveau des prescriptions d'antibiotique, sauf sur demande des cliniciens, selon le fonctionnement habituel.

VII. Recueil de données

1. Données à l'inclusion

Pour chaque patient (cas ou témoin), les données suivantes étaient collectées à partir des dossiers médicaux, dossiers infirmiers ou pancartes :

A. Les variables de l'hôte

Les données suivantes étaient recueillies à l'inclusion : données démographiques (âge et sexe), poids du patient, maladie hématologique sous-jacente, statut de l'hémopathie à la greffe, existence ou non d'une colonisation (ou antécédent d'infection) à germe multirésistant (tels que les entérobactéries sécrétrices de BLSE, de céphalosporinase ou de carbapénémase et les staphylocoques dorés résistants à la méticilline).

Le statut de l'hémopathie était défini par une réponse complète, réponse partielle, par une maladie stable, évolutive ou une maladie en rechute.

B. Les variables concernant la greffe :

Étaient également recueillies le type de conditionnement (myéloablatif ou non), le type et la date de la greffe (moelle, CSP, cordon), le type de donneur (phéno ou géno-identique), l'existence ou non d'un mismatch HLA, la présence ou non d'un cathéter veineux central, son type et sa date de pose, l'existence ou non d'une GVH aigue ou chronique, sa date de début, son type et sa sévérité et le dosage de corticostéroïdes (converti en équivalent prednisone), le motif de prescription et la date d'introduction. Le stade et le grade de GVH aigue étaient

retenus selon les critères standards (95). Seule l'exposition à une corticothérapie par voie systémique a été retenue.

C. Les variables post-transplantation :

Les paramètres cliniques suivants étaient relevés : la température et la fréquence cardiaque au moment du prélèvement de l'hémoculture, la fréquence cardiaque 48 heures auparavant et la présence ou non des signes cliniques suivants : mucite, signes respiratoires, diarrhées, signes fonctionnels urinaires, signe inflammatoires en regard du cathéter.

Les paramètres biologiques recueillis étaient les suivants : la CRP la plus proche de l'hémoculture et la valeur précédente, le taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN) le jour de l'hémoculture et 48 heures auparavant.

L'antibiothérapie en cours le jour du prélèvement de l'hémoculture, sa date de début et son motif de prescription étaient également recueillis.

2. Données au cours du suivi

A. Les variables concernant l'hémoculture

Au cours du suivi, on notait le site de prélèvement de l'hémoculture (sur cathéter ou en périphérie), le caractère systématique ou diagnostique de l'hémoculture, le micro-organisme responsable et sa sensibilité aux antibiotiques, l'éventuelle positivité d'hémocultures prélevées ultérieurement dans les 7 jours suivant l'hémoculture index, l'existence d'arguments en faveur d'une bactériémie « vraie », selon la définition mentionnée ci-dessus et d'arguments microbiologiques (défini par un différentiel de pousse supérieur à deux heures entre l'hémoculture sur cathéter et l'hémoculture périphérique, au sein d'un couple d'hémocultures prélevé de manière concomitante), clinique ou morphologique en faveur d'une infection sur cathéter.

B. Les variables concernant la prise en charge

Les éléments suivants étaient consignés : la nécessité d'un transfert en réanimation, la date de transfert et son motif, le décès s'il y avait lieu, sa date et sa cause, les modifications éventuelles de l'antibiothérapie, les causes de modifications, notamment si celles-ci étaient en lien avec l'hémoculture, l'introduction d'un traitement local par verrou sur cathéter, l'éventuelle ablation du cathéter, et leurs motifs, le délai d'apyrexie si le patient était fébrile initialement, la date de sortie d'hospitalisation, la date des dernières nouvelles.

L'antibiothérapie était considérée comme adaptée si le micro-organisme identifié y était sensible. (25)

VIII. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des médianes assorties des minima et maxima et du premier et du troisième quartiles, et les variables qualitatives à l'aide des fréquences et pourcentages. Chaque cas a été apparié avec deux témoins, selon les critères d'appariement développés ci-dessus. Un cas et ses deux témoins définissaient une tierce. Les comparaisons entre cas et témoins ont été réalisées à l'aide de modèles logistiques conditionnels sur chaque tierce. La structure de l'enquête cas témoins était ainsi conservée dans l'analyse. La survie a été estimée par l'estimateur de Kaplan-Meier. Les différences entre la courbe de survie des cas et des témoins a été analysée en utilisant des tests du log-rank stratifiés sur les tierces. Tous les tests sont de formulation bilatérale au risque alpha 5%. Toutes les estimations sont données avec leurs intervalles de confiance à 95%. Les analyses ont été faites avec le logiciel R version 2. 15. 3 (disponible en ligne sur [http : //www.R-project.org](http://www.R-project.org)).

RESULTATS

I. Analyse des hémocultures sur l'année 2013

1. Analyse quantitative (figure 4)

Au total, 3591 hémocultures ont été prélevées dans l'unité d'hospitalisation de greffe de moelle durant l'année 2013. Cent trente-cinq hémocultures ont été prélevées chez 22 patients non allogreffés et donc exclues de l'étude. Les 3456 hémocultures restantes ont été prélevées chez 150 patients allogreffés. Deux cent cinquante-six étaient positives, soit 8% et 3192 hémocultures étaient négatives (92%).

Il n'a pas été possible de déterminer de manière stricte le caractère systématique ou non de chaque hémoculture, étant donné qu'il aurait fallu évaluer pour chaque patient et pour chaque prélèvement s'il y avait des signes infectieux au moment du prélèvement et que cette recherche n'a pas pu être faite de façon rétrospective. La température étant mentionnée sur la feuille de prélèvement microbiologique, nous avons pu cependant repérer les hémocultures prélevées chez des patients fébriles et chez les patients apyrétiques (chez qui les hémocultures étaient alors considérées comme systématiques).

Mille huit cent cinquante-sept hémocultures ont été réalisées chez 84 allogreffés sous corticoïdes, avec une médiane de 13 hémocultures réalisées par patient [Q1; Q3 : 4 ; 33] (min, max : 1 ; 106). Les données concernant la température au moment du prélèvement étaient disponibles pour 1752 hémocultures (données manquantes pour 105 hémocultures, soit 6% du total), dont 1467 (84%) réalisées en l'absence de fièvre et 285 en présence de fièvre ou d'hypothermie (16%).

Parmi les 1857 hémocultures réalisées chez des patients sous corticoïdes, 130 étaient positives, soit 7% du total des hémocultures, chez 38 patients, avec une médiane de 2,5 hémocultures positives par patient [Q1;Q3 : 1 ; 5] (min, max : 1 :14). Dans ce sous-groupe, 128 hémocultures positives correspondaient aux 37 patients inclus dans l'étude. Un patient n'a en effet pas pu être inclus, par défaut de screening. Les 1727 hémocultures restantes (93%) étaient négatives.

Les 1599 hémocultures réalisées en l'absence de corticothérapie, chez 118 patients, se répartissaient en 134 hémocultures (8,4%) positives et 1465 hémocultures négatives (92%).

La figure 4 reprend la répartition des 3591 hémocultures prélevées dans le service en 2013.

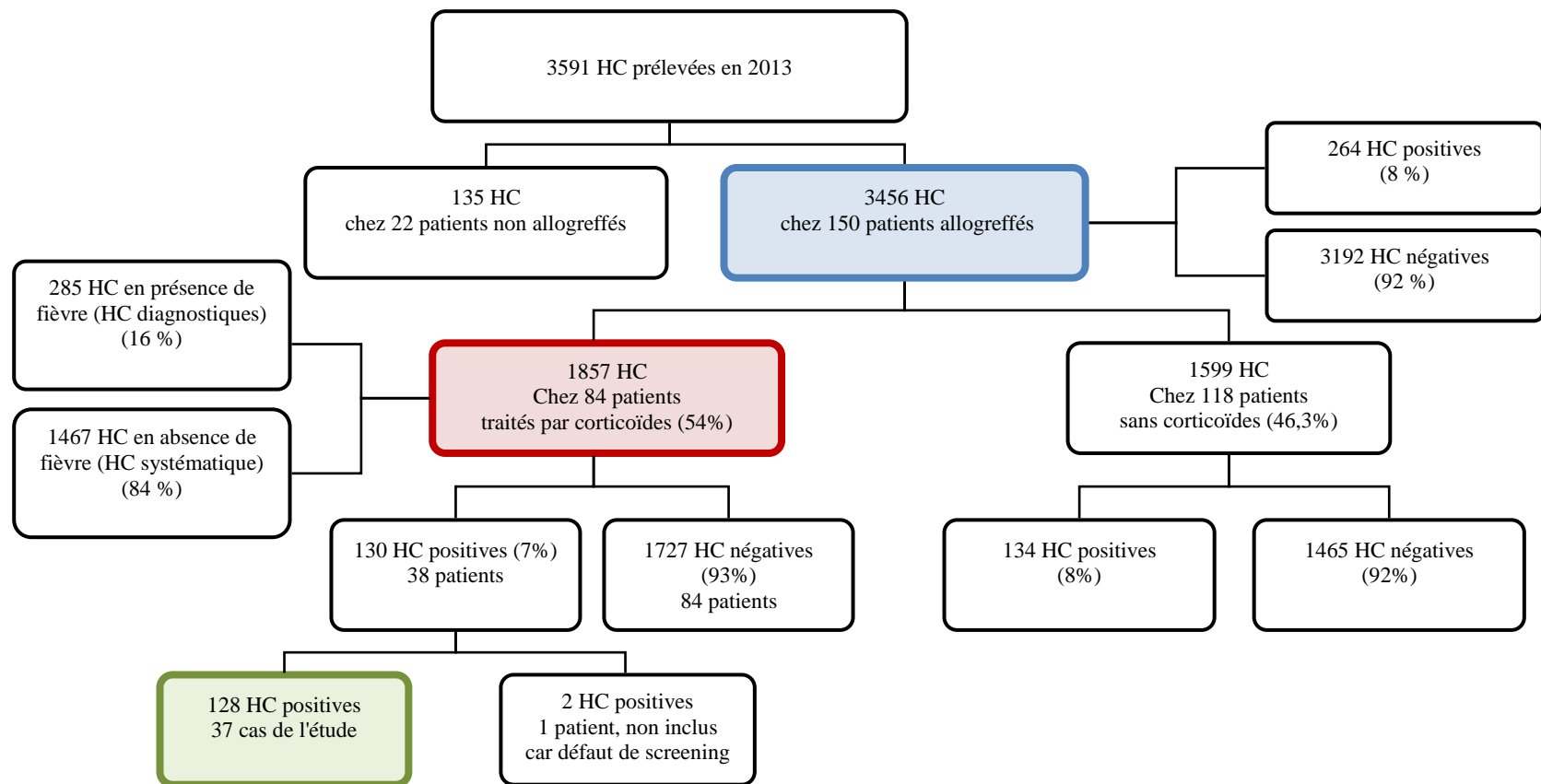


Figure 4 : Répartition des hémocultures prélevées dans le service de greffe de moelle en 2013. HC : hémocultures

2. Epidémiologie

Parmi les 130 hémocultures positives, 109 isolaient une bactérie à Gram positif (83% du total des hémocultures positives, n= 34 patients) et 21 une bactérie à Gram négatif (16%, n= 10 patients). Les germes considérés habituellement comme des contaminants (SCN, *Micrococcus* sp...) étaient majoritaires, retrouvés dans 95 hémocultures (soit 73%).

Les germes isolés étaient (par ordre décroissant):

- SCN : n= 79 hémocultures (61%)
- *Klebsiella pneumoniae* : n=8 hémocultures (6%)
- *Enterococcus faecium* : n=7 hémocultures (5%)
- *Micrococcus* sp : n=7 hémocultures (5%)
- *Staphylococcus aureus* : n=5 hémocultures (4%)
- *Streptococcus* du groupe viridans : n=5 hémocultures (4%), dont deux à *S. parasanguinis*, une à *S. mitis* et une à *S. salivarius*
- *Enterobacter cloacae* : n=4 hémocultures (3%)
- *Escherichia coli* : n=2 hémocultures (2%)
- *Bacteroides fragilis* : n=2 hémocultures (2%)
- *Bacteroides vulgatus* : n=2 hémocultures (2%)
- *Enterococcus faecalis* : n=2 hémocultures (2%)
- *Pseudomonas aeruginosa* : n=1 hémoculture
- *Pseudomonas oryzihabitans* : n=1 hémoculture
- *Acinetobacter lwoffii* : n=1 hémoculture
- *Bacillus* sp : n=1 hémoculture
- *Actinomyces* sp : n=1 hémoculture
- *Dermabacter hominis* : n=1 hémoculture
- *Dietzia cinnamea* : n=1 hémoculture

La figure 5 représente la répartition des germes isolés des hémocultures prélevées chez les patients sous corticoïdes. L'épidémiologie ne semble pas différer des micro-organismes isolés des hémocultures chez les patients sans corticoïdes. Le tableau 5 compare les micro-organismes isolés des hémocultures réalisées chez les patients avec et sans corticoïdes.

Répartition microbiologique des hémocultures positives chez les patients sous corticoïdes

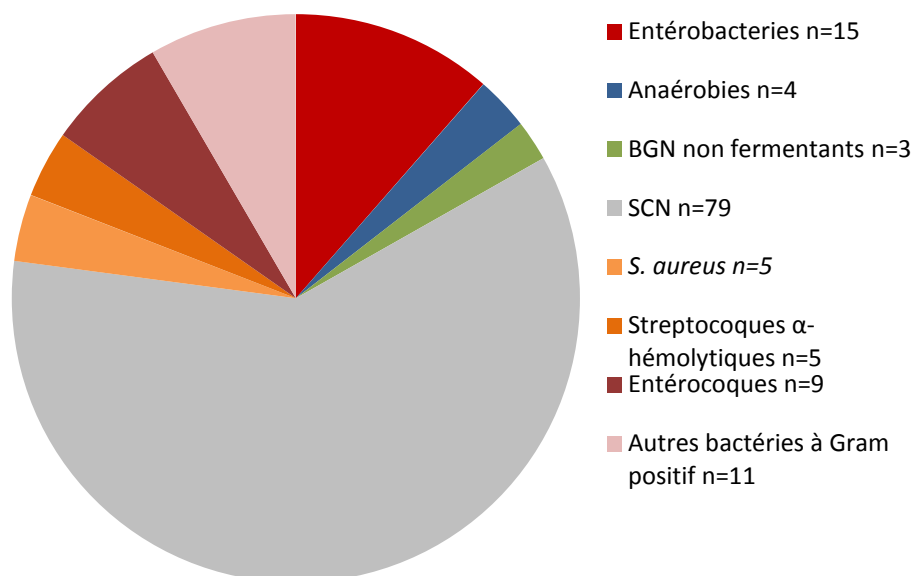


Figure 5 : Epidémiologie des 130 hémocultures positives prélevées chez les patients allogreffés sous corticoïdes en 2013

| Micro-organismes | Hémocultures positives sous corticoïdes (n=130) | Hémocultures positives sans corticoïdes (n=134) |
|------------------------------------|---|---|
| Gram positif | 109 | 109 |
| SCN | 79 | 95 |
| <i>S. aureus</i> | 5 | 0 |
| <i>Enterococcus</i> spp | 9 | 3 |
| <i>Micrococcus</i> spp | 7 | 6 |
| <i>Streptococcus</i> (gr viridans) | 5 | 1 |
| Autres | 4 | 4 |
| Gram négatif | 21 | 25 |
| Entérobactéries | 14 | 13 |
| <i>Bacteroides</i> spp | 4 | 2 |
| BGN non fermentants | 3 | 8 |
| Autres | 0 | 2 |

Tableau 5 : Comparaison des micro-organismes isolés des hémocultures chez les patients allogreffés avec et sans corticoïdes en 2013.

3. Distribution des hémocultures systématiques et des hémocultures diagnostiques chez les patients allogreffés sous corticoïdes.

La proportion d'hémocultures positives était de 7,3% parmi les hémocultures systématiques et de 6% parmi les hémocultures diagnostiques. Le tableau 6 reprend la distribution des hémocultures prélevées chez les patients sous corticoïdes.

| | Hémocultures systématiques | Hémocultures diagnostiques |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Total | 1467 | 285 |
| Hémocultures négatives | 1360 (92,7%) | 268 (94%) |
| Hémocultures positives | 107 (7,3%) | 17 (6%) |
| Germe pathogène | 33 (31%) | 6 (35%) |
| Germe contaminant | 74 (69%) | 11 (65%) |

Tableau 6 : Distribution des hémocultures systématiques et diagnostiques prélevées en 2013 chez des patients allogreffés sous corticoïdes, selon leur positivité et le type de micro-organisme isolé. Les germes contaminants étaient ceux cités dans la définition dans la section *Matériel et méthodes* (germe habituellement considéré comme contaminant)

II. Analyse du premier épisode d'hémoculture positive chez les patients allogreffés traités par corticoïdes

Au total 83 patients ont été inclus dans l'étude comprenant 37 cas et 74 témoins soit 111 épisodes. Vingt-huit patients témoins sont devenus des cas ultérieurement au cours de l'étude.

1. Caractéristiques des patients

A. Caractéristiques initiales

L'âge médian des patients inclus était de 51,3 ans [Q1;Q3 : 37,2 ; 59,8 ans] (min, max : 18,5 ; 71,1 ans), la population était en majorité à prédominance masculine (70%).

Une colonisation par une bactérie multirésistante (BMR) était retrouvée chez 16 patients, soit 19% de la cohorte. Il s'agissait de 11 colonisations à entérobactérie productrice d'une β -lactamase à spectre élargi (BLSE), quatre colonisations à entérobactérie productrice d'une céphalosporinase et une à entérobactérie productrice de carbapénèmase.

Les principales hémopathies ayant conduit à l'indication d'allogreffe étaient des leucémies aiguës (n=32, 39%), un syndrome myéloprolifératif (n=17, 21%) et un syndrome myélodysplasique (n=10, 12%). Venaient ensuite les lymphomes non hodgkiniens (n=8, 10%) et les myélomes (n=6, 7%). La grande majorité des patients était en rémission complète (n=46, 55%) ou partielle de leur hémopathie (n=13, 16%) au moment de l'allogreffe. Treize patients étaient stables (16%), sept étaient évolutifs (8%) et quatre en rechute (5%).

Le type de greffe prédominant était la greffe de cellules souches périphériques (CSP) (n=69, 83%), suivie de la greffe à partir de sang de cordon (n=9, 11%), puis de moelle (n=5, 6%). Parmi les greffes de CSP ou de moelle, 61% étaient des greffes phéno-identiques (n=45), dont 40% avec un mismatch 9/10^{ème} (n=18), et 39% des greffes géno-identiques (n=29). Le conditionnement était myéloablatif dans 28% des cas (n=23).

Soixante-sept patients (81%) étaient porteurs de dispositifs vasculaires ; cathéter avec manchon (n=53, 64%), chambre implantable (n=9, 11%) ou PICC-line (n=5, 6%). Le délai

médian entre la pose du dispositif vasculaire et la première hémoculture était de 64 jours [Q1 ; Q3 : 32 ; 152,5 jours] (min, max : 3 ; 1940 jours)].

La majorité des patients avaient une GVH (n=74%), le plus souvent aigüe (n=61, 84%). Parmi les GVH aigües, 63% étaient considérées comme sévères (grade \geq 2, n=52). Les localisations de la GVH étaient cutanées chez 52 patients (85%), digestives chez 38 patients (62%) et hépatiques chez 11 patients (18%).

La posologie médiane de corticoïdes était de 75 mg équivalent prednisone [Q1 ; Q3 : 45 ; 100 mg] (min, max : 5 ; 250 mg), 69 patients recevaient la corticothérapie par voie intraveineuse (62%), 42 par voie orale (38%). Le motif de prescription des corticoïdes était le traitement (n=69, 83%) ou la prophylaxie (n=8, 10%) de la GVH. Les autres motifs étaient le conditionnement (n=1), un syndrome de prise de greffe (n=1), un syndrome de rebond cytokinique (n=1), une pneumopathie organisée (n=1) ou hypoxémiante (n=1) et une transplantation hépatique préalable (n=1). La durée médiane de prescription des corticoïdes au moment de la première hémoculture positive était de 8 jours [Q1 ; Q3 : 3 ; 52] (min, max : 1 ; 1789).

B. Caractéristiques des patients au moment de l'hémoculture index

Les items suivants ont été analysés par épisode, donc 111, et non par patient, puisque ces items sont variables dans le temps et peuvent changer pour un même patient successivement témoin puis cas.

Le délai médian entre la greffe et la première hémoculture positive était de 56 jours [Q1 ; Q3 : 26 ; 164,5] (min, max : 3 ; 2519).

Une antibiothérapie était en cours au moment du prélèvement de l'hémoculture lors de 62 épisodes (56%), dans la moitié des cas deux antibiotiques étaient administrés (n=31, 52%). Les antibiotiques majoritairement prescrits étaient la vancomycine (n=22 prescriptions sur 93 prescriptions d'antibiotiques au total, 24%), l'imipénème-cilastatine (n=21 prescriptions, 23%), la tazocilline (n=20 prescriptions, 22%) et la ceftazidime (n=11 prescriptions, 12%). Les motifs de prescriptions étaient une fièvre ou un syndrome septique d'origine inconnue

(n=39, 63%), une infection microbiologiquement documentée (n=7, 11%), une infection cliniquement identifiée sans documentation microbiologique (n=14, 23%), dont 8 bronchopneumopathies (13%). Le délai médian de prescription d'antibiotiques au moment de l'hémoculture était de 4 jours [Q1 ; Q3 : 2 ; 10].

Signes cliniques

La température médiane des patients non fébriles au moment du prélèvement de l'hémoculture (n=102, 92%) était de 37°C [Q1 ; Q3 : 36,7 ; 37,2°C] (min, max : 36,1 ; 37,8°C). Parmi les 111 épisodes, 9 avaient lieu chez des patients fébriles (8%, range 38-40°C). La fréquence cardiaque médiane au moment du prélèvement de l'hémoculture était de 87 battements par minute (bpm) [Q1 ; Q3 : 76,5 ; 99] (min, max : 50 ; 146).

La fréquence cardiaque médiane était comparable entre cas (88 bpm [Q1 ; Q3 : 75 ; 99] (min, max : 50 ; 146)) et témoins (87 bpm [Q1 ; Q3 : 78 ; 98,3] (min, max : 53 ; 134)).

La fréquence cardiaque augmentait dans 43% des cas entre J-2 et le jour de l'hémoculture (n=46). La médiane d'augmentation était de 7 bpm [Q1 ; Q3 : 4 ; 12,75] (min, max : 2 ; 60).

Une mucite est mentionnée pour huit patients (7%), des signes respiratoires pour 21 (19%), des signes fonctionnels urinaires chez deux patients (2%) et des diarrhées chez 38 patients (34%). Il n'est retrouvé aucun patient présentant des signes inflammatoire locaux en regard du dispositif vasculaire.

Signes biologiques

Le taux de polynucléaires neutrophiles était disponible pour 43 patients au moment du prélèvement de l'hémoculture et pour 35 patients 48 heures auparavant.

Seulement 20 patients (18%) étaient neutropéniques ou leucopéniques lors de l'hémoculture.

Le taux médian de leucocytes, et la valeur médiane de la CRP le jour de l'hémoculture étaient respectivement de $5,49 \times 10^9/l$ [Q1 ; Q3 : 1,78 ; 8,39] (min, max : 0,1 ; 31,98), et de 12 mg/l [Q1 ; Q3 : 2 ; 50] (min, max : 2 ; 221).

Le taux médian de leucocytes et de polynucléaire neutrophiles chez les patients non neutropéniques était respectivement de $6,59 \times 10^9/l$ (Q1 ; Q3 : 4,145 ; 9,805) (min, max : 1,28 ; 31,98) et de $3,43 \times 10^9/l$ (Q1 ; Q3 : 2,52 ; 6,56) (min, max 0,52 ; 10,7).

Il y avait une ascension des leucocytes et de la CRP entre J-2 et le jour de l'hémoculture chez respectivement 69 (62%) et 35 (32%) patients (données disponibles pour 107 patients pour la fréquence cardiaque et 108 pour la CRP).

L'ascension médiane des leucocytes et de la CRP entre J-2 et le jour de l'hémoculture était respectivement de $0,96 \times 10^9/l$ [Q1 ; Q3 : 0,44 ; 2,48] (min, max : 0,01 ; 9,12) et de 24 mg/l [Q1 ; Q3 : 7 ; 41] (min, max : 1 ; 189).

2. Caractéristiques des hémocultures index positives

A. Chronologie sur 2013

La médiane d'hémocultures index positives était de 3 hémocultures par mois [Q1, Q3 : 1,74 ; 4] (min, max : 0 ; 7). La répartition sur l'année 2013 est représentée dans la figure 6.

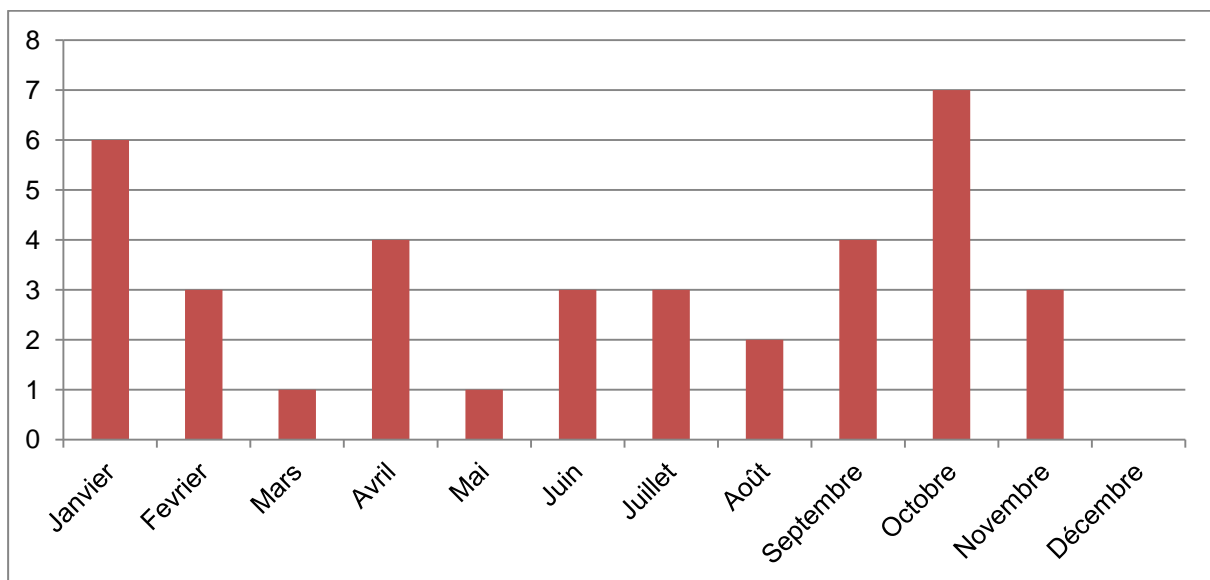


Figure 6 : Répartition chronologique des 37 hémocultures index

La grande majorité des hémocultures index a été faite sur cathéter (n=94, 85%).

B. Microbiologie

La plupart des micro-organismes isolés des hémocultures sont des germes habituellement considérés comme des contaminants (n=25, 68%), selon la définition rappelée dans la section *Matériel et méthodes*.

La majorité des épisodes sont liés à une bactérie à Gram positif (n=26, 70%) et 11 à une bactérie à Gram négatif (30%). Le germe principalement retrouvé est le staphylocoque à coagulase négative (n=20, 54%). Les autres espèces sont *Enterobacter cloacae* (n=3, 8%), *Bacteroides* sp. (n=3, 8%), *Micrococcus* sp. (n=3, 8%), *Klebsiella* sp. (n=2, 5%), *Acinetobacter lwoffii* (n=1, 3%), *Bacillus* sp. (n=1, 3%), *Escherichia coli* (n=1, 3%), *Enterococcus faecalis* (n=1, 3%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1, 3%) et *Streptococcus parasanguinis* (n=1, 3%).

C. Résistance

Une BMR était isolée dans une ou plusieurs hémocultures chez 3 cas sur 37 (8%). Il s'agissait de 3 entérobactéries productrices de β -lactamase à spectre élargi (2 *Enterobacter cloacae* et 1 *Klebsiella pneumoniae*). Pour le patient présentant une infection à *K. pneumoniae* BLSE, une colonisation antérieure à cette BMR avait été dépistée. Tous les staphylocoques à coagulase négative isolés étaient par ailleurs résistants à l'oxacilline. La seule souche de *Pseudomonas aeruginosa* isolée était résistante à l'imipénème-cilastatine, probablement par phénomène d'imperméabilité (résistance isolée à l'imipénème).

Une grande majorité des cas (n=36, 97%) avaient au moins une hémoculture supplémentaire prélevée dans la semaine qui suit. Parmi eux, 19 (53%) avaient une hémoculture positive, retrouvant le même microorganisme dans 12 cas (63%).

D. Classification des hémocultures en hémocultures systématiques ou diagnostiques

La grande majorité des hémocultures étaient systématiques (n=99, 89%), les douze hémocultures restantes étant diagnostiques (11%). Le motif de réalisation de l'hémoculture diagnostique était la fièvre (n=10) ou des frissons (n=2). Parmi les patients chez qui ces hémocultures diagnostiques étaient prélevées, on comptait huit cas et quatre témoins.

E. Classification des épisodes

En considérant les définitions de bactériémie et de contamination mentionnées dans la section *Matériel et méthodes*, 20 épisodes étaient classés en bactériémies (54%), et 17 en contaminations (46%).

La figure 7 reprend de manière synthétique le flow chart de l'étude.

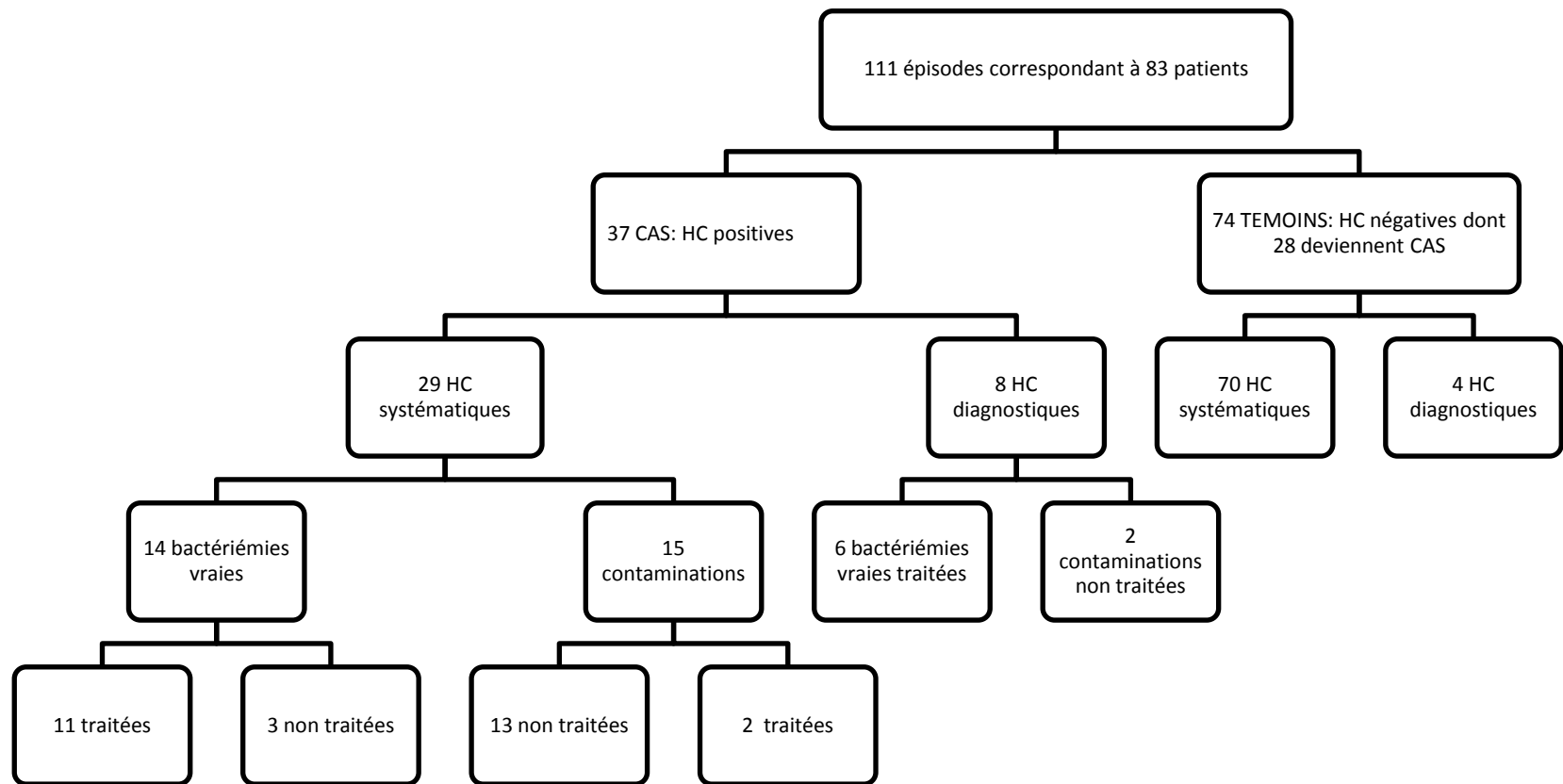


Figure 7 : Flow chart de l'étude indiquant la répartition *a priori* des 111 épisodes analysés dans l'étude

3. Devenir des patients

Quatre patients nécessitaient une prise en charge en réanimation (4%) au décours du prélèvement de l'hémoculture. Les motifs du transfert étaient une détresse respiratoire aiguë (n=2), un choc septique (n=1) et une suspicion de microangiopathie thrombotique (n=1). Pour un des cas transféré, le séjour en réanimation était directement lié à une cause infectieuse, en l'occurrence un choc septique survenant le jour du prélèvement de l'hémoculture diagnostique. Pour l'autre cas ayant nécessité un séjour en réanimation, le transfert en réanimation ne semble pas avoir de lien avec l'hémoculture prélevée 12 jours plus tôt isolant un staphylocoque à coagulase négative et considérée comme une contamination.

Parmi les 37 cas, il y a eu une modification de l'antibiothérapie chez 22 patients (60%) au décours de l'hémoculture, sans lien avec l'hémoculture dans 7 cas, la modification étant directement liée à l'hémoculture pour 15 patients (41%) et consistait en l'introduction (n=5, 33%), l'ajout (n=3, 20%) ou le switch d'un antibiotique (n=7, 47%).

La durée médiane d'hospitalisation après l'hémoculture était de 14 jours [Q1 ; Q3 : 10 ; 18].

Survie pour les 83 patients inclus

Il y avait 23 décès (28%) dans la population de l'étude. La survie à J7 était de 100%, la survie à J30 de 91% (IC 95% (86% ; 97%)) et la survie à J90 de 80% (IC 95% (73% ; 88%)).

La survie est donnée par les courbes de Kaplan-Meier suivantes (figure 8). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la survie des cas et celle des témoins.

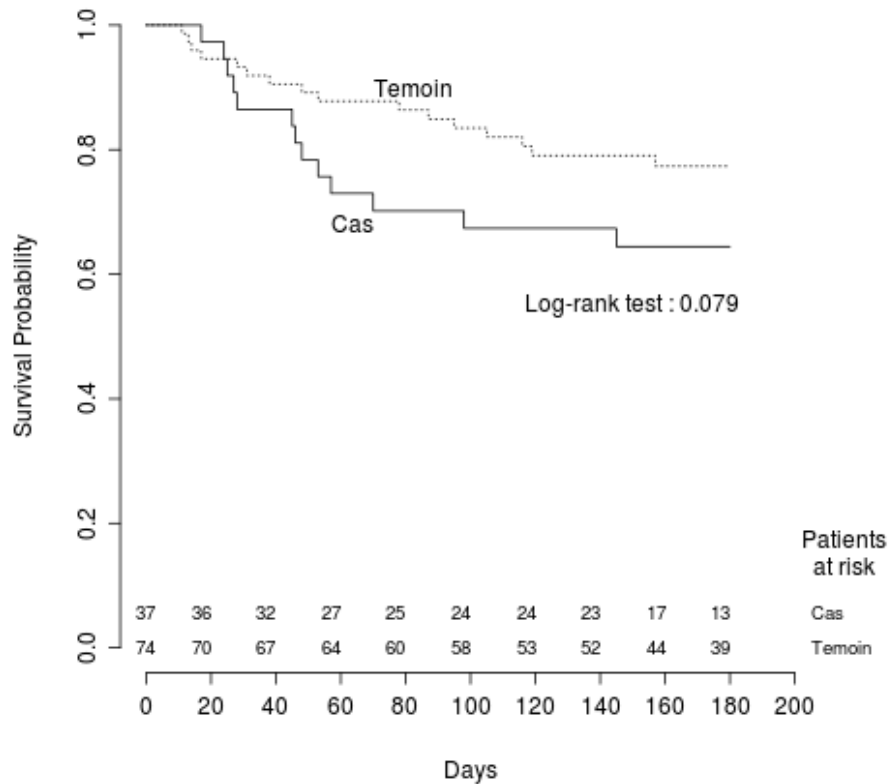


Figure 8 : courbes de survie comparatives des cas et des témoins

Les causes de décès étaient la GVH (n=16), le plus souvent réfractaire et corticorésistante, un sepsis (n=7) principalement d'origine pulmonaire ou une infection opportuniste (n=5) ; dont trois aspergilloses invasives, l'une étant associée à un lymphome T post transplantation EBV induit, une aspergillose sinusienne et une mucormycose. Le décès était d'origine multifactorielle dans huit cas (35%).

4. Détails des infections

Pour trois des épisodes classés comme bactériémie, les patients n'ont pas été considérés comme des bactériémies par les cliniciens et n'ont pas été traités. Il s'agissait de 3 épisodes d'hémocultures positives à SCN, avec respectivement 2 hémocultures positives sur 7 prélevées dans la semaine pour le premier patient, 2 hémocultures sur 5 pour le deuxième, et 2 hémocultures sur 3 pour le dernier patient. Ces 3 patients ne présentaient pas d'épisode fébrile au décours ni d'épisode infectieux ultérieur lié au SCN isolé sur l'hémoculture index.

Même si ces épisodes remplissaient les critères de bactériémie sur le plan microbiologique, leur évolution favorable en absence de traitement permettait de les classer rétrospectivement en contamination (n=2) ou en colonisation de cathéter (n=1).

En excluant ces trois épisodes, une bactériémie a donc été finalement diagnostiquée dans 17 cas sur 37 premiers épisodes d'hémocultures positives. Dans onze cas l'infection était liée à une bactérie à Gram négatif (65%), et dans six à une bactérie à Gram positif (35%), dont cinq infections à staphylocoque à coagulase négative.

Parmi ces bactériémies avérées, 11 ont été diagnostiquées par des hémocultures systématiques (65%) et six par des hémocultures diagnostiques (35%).

Le délai médian entre la greffe et la survenue de ces infections était de 62 jours [Q1 ; Q3 : 33 ; 137] (min, max : 7 ; 230).

Le tableau 6 récapitule les données cliniques, microbiologiques et l'évolution de ces 17 infections.

| NUMERO DU CAS | TYPE D'INFECTION | MICRO-ORGANISME | TYPE D'HEMOCULTURE | PRISE EN CHARGE | DEVENIR (motif si décès) |
|---------------|---|------------------------------|--------------------|---|--|
| 1 | Bactériémie liée au cathéter (certaine) | SCN | Systématique | Introduction d'antibiotiques | Décès (GVH) |
| 2 | Bactériémie liée au cathéter (probable) | SCN | Systématique | Verrou puis ablation du cathéter | Résolution |
| 3 | Bactériémie liée au cathéter (certaine) | SCN | Systématique | switch d'antibiotique et verrou puis ablation du cathéter | Décès (aspergillose) |
| 4 | Bactériémie liée au cathéter (probable) | SCN | Systématique | Verrou d'antibiotique | Résolution |
| 5 | Bactériémie liée au cathéter (probable) | SCN | Systématique | Verrou d'antibiotique | Résolution |
| 6 | Bactériémie liée au cathéter (probable) | <i>Acinetobacter lwoffii</i> | Systématique | Verrou d'antibiotique | Résolution |
| 7 | Fasciite des membres inférieurs | <i>Enterobacter cloacae</i> | Systématique | Ajout d'antibiotique | Décès (GVH) |
| 8 | Bactériémie sans porte d'entrée (colonisation connue) | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | Systématique | Introduction d'antibiotiques | Décès (choc septique d'une autre origine) |
| 9 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Enterococcus faecalis</i> | Systématique | Ajout d'antibiotique | Décès (pneumopathie multifactorielle) |
| 10 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Bacteroides vulgatus</i> | Systématique | Introduction d'antibiotiques | Résolution |
| 11 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Bacteroides fragilis</i> | Systématique | Introduction d'antibiotiques | Décès (pneumopathie à <i>P. aeruginosa</i> et encéphalopathie) |

| NUMERO DU CAS | TYPE D'INFECTION | MICRO-ORGANISME | TYPE D'HEMOCULTURE | PRISE EN CHARGE | DEVENIR (motif si décès) |
|---------------|---|-------------------------------|--------------------|--|--|
| 12 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Bacteroides fragilis</i> | Diagnostique | Switch d'antibiotique | Décès (GVH) |
| 13 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Diagnostique | Switch d'antibiotique | Décès (pneumopathie à <i>P. aeruginosa</i> et GVH) |
| 14 | Bactériémie sans porte d'entrée | <i>Escherichia coli</i> | Diagnostique | Switch d'antibiotique | Décès (GVH et encéphalopathie) |
| 15 | Infection urinaire | <i>Klebsiella oxytoca</i> | Diagnostique | Switch d'antibiotique | Résolution |
| 16 | Bactériémie liée au cathéter (certaine) | <i>Enterobacter cloacae</i> | Diagnostique | Ajout d'antibiotique et ablation de cathéter | Résolution |
| 17 | Choc septique sans documentation | <i>Enterobacter cloacae</i> | Diagnostique | Switch d'antibiotique | Résolution après séjour en réanimation |

Tableau 7 : Données cliniques, microbiologiques et évolution des 17 bactériémies vraies

A. Infections diagnostiquées sur les hémocultures systématiques (n=11)

Au total, 6 des bactériémies diagnostiquées par une hémoculture systématique étaient en lien avec une infection de cathéter à manchon probable ou certaine, dont 5 à staphylocoque à coagulase négative. Quatre de ces infections de cathéter évoluaient favorablement avec un traitement antibiotique local (n=4) ou une ablation du cathéter (n=1), sans nécessité de recours à une antibiothérapie systémique. Les deux autres requerraient une antibiothérapie systémique, associée pour l'un deux à un traitement local puis une ablation de cathéter.

Pour un autre patient, le site infectieux était une fasciite des membres inférieurs. Pour les quatre patients restants la porte d'entrée n'était pas déterminée. Ces cinq patients recevaient une antibiothérapie systémique. Aucun traitement chirurgical n'a eu lieu, y compris dans la prise en charge de la fasciite.

Les germes isolés des hémocultures systématiques permettant le diagnostic d'une bactériémie vraie étaient des SCN (n=5, 46%), une souche de *E. cloacae* BLSE, une souche de *K. pneumoniae* BLSE, un *Bacteroides fragilis* et un *Bacteroides vulgatus*, un *Acinetobacter lwoffii* et un *Enterococcus faecalis*.

Il n'y avait aucun transfert en réanimation. Six des onze patients décédaient au décours de la bactériémie. Un seul décédait dans le mois suivant l'hémoculture (J28) d'un choc septique attribuable en partie à une surinfection pulmonaire au même germe que celui identifié par l'hémoculture index. Les autres décès étaient plus tardifs, survenant de J46 à J57, et semblaient sans lien avec l'infection initiale (GVH ; n=2, sepsis sans lien avec l'hémoculture index et autre cause surajoutée ; n=3).

Au total, sept des 29 hémocultures systématiques positives (24%) signaient une infection certaine et systémique.

B. Comparaison des bactériémies diagnostiquées par une hémoculture systématique versus par une hémoculture diagnostique

Les données comparatives (caractéristiques initiales, données sur l'infection et prise en charge) sont présentées dans le tableau 7.

Le nombre de patients sous antibiothérapie au moment du prélèvement de l'hémoculture et le nombre d'hémocultures à Gram négatif étaient significativement plus importants chez les patients avec bactériémie diagnostiquée par une hémoculture diagnostique comparativement aux hémocultures systématiques (respectivement 100% vs 27%, p 0,009 ; et 100% vs 45,5%, p 0,04). La comparaison des autres caractéristiques n'est pas associée à une différence statistiquement significative. L'évolution des patients, en particulier, semblait similaire.

| Caractéristiques | Hémocultures systématiques (n=11) | Hémocultures diagnostiques (n=6) |
|-----------------------------------|--|---|
| Caractéristiques initiales | / | / |
| Hémopathie | SMP n=5 LA n=3 LH n=1 SMD n=1 MM n=1 | SMP n=1 LA n=2 LH n=1 SMD n=1 LNH n=1 |
| RC ou RP à la greffe | 6 (55%) | 4 (67%) |
| Type de greffe | CSP n=9 (82%) Cordon n=1 (9%) Moelle n=1 (9%) | CSP n=3 (50%) Cordon n=2 (33%) Moelle n=1 (17%) |
| Conditionnement myéloablatif | 7 (64%) | 2 (33,3%) |
| Présence d'un cathéter | KT manchon n=10 (91%) PAC n=1 (9%) | KT manchon n=4 (67%) PAC n=1 (17%) Piccline n=1 (17%) |
| GVHD aigüe sévère (grade ≥ 2) | 4 (36%) | 4 (66,7%) |
| Dose de corticoïdes (mg) | 75 | 60 |
| Leuco/neutropénie | 1 (9%) | 1 (17%) |
| Antibiothérapie préalable | 3 (27%) | 6 (100%) ** |
| Données sur l'infection | / | / |
| Délai greffe / infection (jours) | 65 | 54 |
| Microbiologie | GN n=5 (45,5%) GP n=6 (54,5%) dont 5 SCN | GN n=6 (100%) GP n=0 |
| Infection sur cathéter | 6 (55%) | 1 (17%) |
| Prise en charge | / | / |
| Type de traitement | Antibiothérapie n=7 (64%) Verrou n=4 (37%) Ablation KT n=2 (18%) | Antibiothérapie n=6 (100%) Ablation KT n=1 (17%) |
| Transfert en réanimation | 0 | 1 (17%, choc septique) |
| Evolution | Décès n=6 (54,5%) Résolution n=5 (45,5%) | Décès n=3 (50%) Résolution n=3 (50%) |

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques des bactériémies diagnostiquées par les hémocultures systématiques versus diagnostiques. SMP : syndrome myéloprolifératif, LA : leucémie aigüe, SMD : syndrome myélodysplasique, LH : lymphome de Hodgkin, LNH : lymphome non hodgkinien, MM : myélome multiple, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, CSP : cellules souches périphériques, KT : cathéter, GVHD : Graft-versus-host disease ; GN : Gram négatif, GP : Gram positif. * indique un p<0,05 ; ** indique un p<0,01.

5. Détail des contaminations

Deux épisodes de contaminations diagnostiquées sur des hémocultures systématiques (13 % des contaminations) ont conduit à un traitement antibiotique « indu ». En revanche, dans les 15 autres épisodes de contamination (établis par une hémoculture diagnostique dans 2 cas et par une hémoculture systématique dans 13 cas) aucun traitement antibiotique n'a été prescrit

Considérons les deux contaminations traitées.

Pour le premier patient, dont l'hémoculture index isolait un SCN résistant à l'oxacilline, une antibiothérapie par vancomycine était introduite à J4 devant l'apparition de fièvre et la positivité d'une deuxième hémoculture prélevée à J3. La vancomycine était stoppée rapidement, à J5, au vu de l'antibiogramme du deuxième SCN (sensible à l'oxacilline), donc différent du premier SCN isolé.

Chez le deuxième patient, une antibiothérapie par vancomycine était introduite devant une hémoculture positive à SCN. Une hémoculture prélevée à J7 isolait un SCN de phénotype de résistance différent (sur 4 antibiotiques mineurs : la clindamycine, la fucidine, la rifampicine et la fosfomycine). La vancomycine était maintenue de façon prolongée jusqu'au décès du patient (J24), le décès étant attribué à une GVH réfractaire et une aspergillose sinusienne.

III. Etude cas-témoin

1. Analyse des facteurs associés aux hémocultures positives

Les cas étaient plus souvent porteurs d'un cathéter comparativement aux témoins (97% vs 80%, p 0,044), et moins fréquemment sous antibiothérapie au moment du prélèvement de l'hémoculture par rapport aux témoins (62% vs 43%, p 0,037). On notait également une proportion d'hémocultures systématiques par rapport aux hémocultures diagnostiques significativement plus importante chez les témoins comparativement aux cas (95% vs 78%, p 0,013) et une modification de l'antibiothérapie au décours de l'hémoculture plus fréquente chez les cas (46% vs 22%, p 0,01).

Le tableau 8 décrit les principales caractéristiques des 37 cas et des 74 témoins.

| Caractéristiques | Total n=83 | Cas n=37 | Témoins n=74 |
|---|--------------------|--------------------|-------------------|
| Age | 51,3 (38,1 ; 59,8) | 54,7 (37,2 ; 60,3) | 51 (37,3 ; 59,3) |
| Sexe masculin | 58 (70%) | 29 (78%) | 50 (68%) |
| Hémopathie | | | |
| leucémie aigue | 32 (39%) | 14 (38%) | 30 (41%) |
| syndrome myéloprolifératif | 17 (21%) | 9 (24%) | 14 (19%) |
| syndrome myéodysplasique | 10 (12%) | 4 (11%) | 9 (12%) |
| lymphome non hodgkinien | 8 (10%) | 4 (11%) | 5 (7%) |
| Rémission complète ou partielle à la greffe | 59 (71%) | 25 (68%) | 54 (73%) |
| Greffe de CSP | 69 (83%) | 28 (76%) | 61 (82%) |
| Conditionnement myéloablatif | 23 (28%) | 12 (32%) | 20 (27%) |
| Donneur phéno-identique | 45 (61%) | 21 (68%) | 39 (60%) |
| Mismatch 9/10 (sur total des greffes phéno-identiques) | 18 (40%) | 8 (38%) | 16 (41%) |
| Présence d'un cathéter central | 67 (81%) | 36 (97%) | 59 (80%) * |
| GVHD aigüe sévère (grade ≥ 2) | 52 (63%) | 27 (73%) | 47 (64%) |
| Posologie de corticoïdes (mg) | 75 (45 ; 100) | 75 (50 ; 100) | 88 (51,6 ; 130) |
| Colonisation à BMR | 16 (19%) | 9 (24%) | 13 (18%) |
| Neutropénie (PNN<500/mm³) | 14 (17%) | 5 (14%) | 15 (20%) |
| Délai greffe/hémoculture (jours) | 56 (26 ; 164,5) | 56 (32,3 ; 93,3) | 40 (21 ; 146) |
| Antibiothérapie préalable | 40 (48 %) | 16 (43%) | 46 (62%) * |
| Augmentation de la FC (entre J-2 et J0) | 46/107 (43%) | 16/33 (48,5%) | 30 (40,5%) |
| Augmentation de la CRP (entre J-2 et J0) | 35/108 (32%) | 11 (30%) | 24 (34%) |
| Augmentation des leucocytes (entre J-2 et J0) | 69 (62%) | 22 (65%) | 47/71 (64%) |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 14 (10 ; 18) | 15 (7 ; 39) | 13 (10 ; 20) |
| Transfert en réanimation | 4 (5%) | 2 (5%) | 2 (3%) |
| Modification antibiothérapie | 26 (31%) | 17 (46%) | 16 (22%) * |
| Décès | 23 (28%) | 13 (35%) | 18 (24%) |
| Proportion hémocultures systématiques/hémocultures diagnostiques | 99 (89%) /12 (11%) | 29 (78%)/8 (22%) | 70 (95%)/4 (5%) * |

Tableau 9: Comparatif des cas et des témoins.

CSP : cellules souches périphériques ; GVHD : graft-versus-host disease ; BMR : bactérie multirésistante ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; FC : fréquence cardiaque ; CRP : C-reactive protein. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs médianes, le 1^{er} et le 3^{ème} quartiles, les minima et les maxima, et les variables qualitatives par leurs fréquences et leurs pourcentages. * indique un p<0,05 . Les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus sont rapportées sur le nombre total de malades pour les caractéristiques initiales des patients ou sur le nombre total d'épisodes (n=111), pour les caractéristiques liées à l'hémoculture.

2. Analyse de la survie et des facteurs associés aux bactériémies vraies

Comme nous l'avons vu, les hémocultures positives (définissant les cas), ne sont pas toujours synonymes de bactériémies. Pour essayer de déterminer plus précisément les facteurs associés aux bactériémies et la survie après bactériémie dans notre population de patients, nous avons ciblé les 17 cas de vraie bactériémie et avons comparé leurs caractéristiques à leurs témoins.

La survie à J7 était de 100% pour les 17 cas de bactériémie et pour leurs témoins. La survie à J30 et à J90 étaient respectivement de 82% (IC 95% (66% ; 100%)) et 46% (IC 95% (28% ; 78%)) pour les 17 cas de bactériémies ; et de 97% (IC 95% (92% ; 100%)) et 91% (IC 95% (82% ; 100%)) pour leurs témoins. La survie différait entre les cas et les témoins, avec une mortalité significativement plus importante chez les cas. Les courbes de survie sont indiquées par les courbes de Kaplan et Meier suivantes (figure 9).

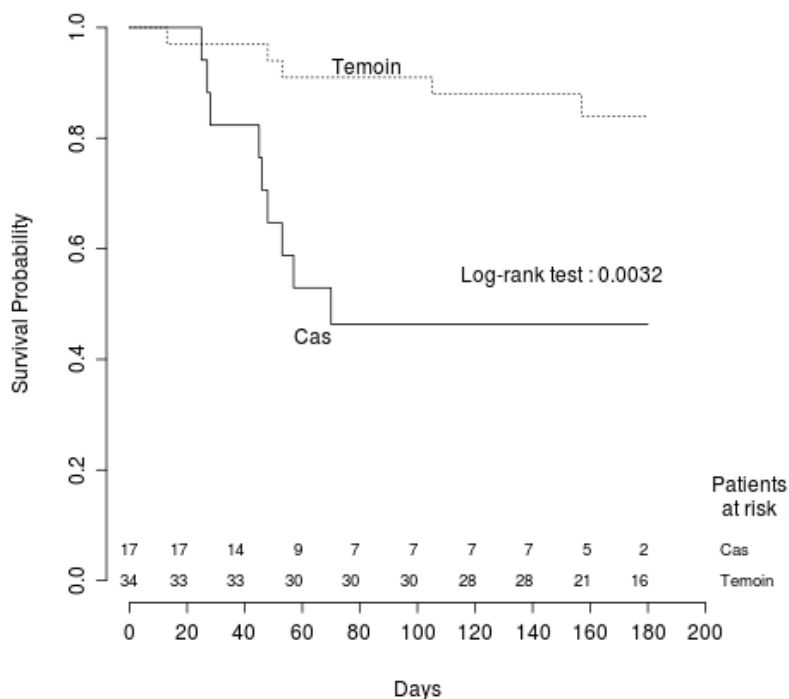


Figure 9 : courbes de survie comparatives des 17 patients bactériémiques et de leurs témoins.

Le tableau 9 reprend les principales caractéristiques des 17 cas de bactériémie avérée et de leurs 34 témoins.

La proportion d'hémocultures systématiques qui était significativement plus importante chez les témoins comparativement aux patients ayant présenté des bactériémies vraies (97% vs 65%, p 0,00059). Il y avait également une modification de l'antibiothérapie plus fréquemment chez les patients bactériémiques (77% vs 18%, p 0,0001).

| Caractéristiques | Total n=51 | Cas n=17 | Témoins n=34 |
|---|--------------------|------------------|--------------------|
| Age | 49,9 (37,3 ; 59,3) | 55 (33,8 ; 60,3) | 49 (33,5 ; 58) |
| Sexe masculin | 35 (69%) | 14 (82%) | 21 (62%) |
| Hémopathie | / | / | / |
| leucémie aigue | 22 (43%) | 5 (29%) | 17 (50%) |
| syndrome myéloprolifératif | 12 (24%) | 6 (35%) | 6 (18%) |
| Rémission complète ou partielle à la greffe | 37 (73%) | 10 (59%) | 27 (79%) |
| Greffe de CSP | 41 (80%) | 12 (71%) | 29 (85%) |
| Conditionnement myéloablatif | 21 (41%) | 9 (53%) | 12 (35%) |
| Donneur phéno-identique | 26 (59%) | 9 (64%) | 17 (57%) |
| Mismatch HLA 9/10 (sur total des greffes phéno-identiques) | 11 (42%) | 3 (33%) | 8 (47%) |
| Présence d'un cathéter | 45 (88%) | 17 (100%) | 28 (82%) |
| GVHD aigüe sévère (grade ≥ 2) | 30 (59%) | 13 (77%) | 17 (50%) |
| Posologie de corticoïdes (mg) | 75 (60 ; 100) | 70 (62 ; 80) | 86,3 (60 ; 109) |
| Colonisation à BMR | 14 (28%) | 7 (41%) | 7 (21%) |
| Neutropénie (PNN<500/mm³) | 8 (16%) | 2 (12%) | 6 (18%) |
| Délai greffe/hémoculture (jours) | 46 (26 ; 138) | 62 (33 ; 137) | 37 (25,3 ; 143,5) |
| Antibiothérapie préalable | 27 (53%) | 9 (53%) | 18 (53%) |
| Augmentation de la FC (entre J-2 et J0) | 20/48 (42%) | 7/14 (50%) | 13/34 (38%) |
| Augmentation de la CRP (entre J-2 et J0) | 19/50 (38%) | 7/17 (41%) | 10/33 (30%) |
| Augmentation des leucocytes (entre J-2 et J0) | 31 (61%) | 10/17 (59%) | 21/34 (62%) |
| Durée médiane d'hospitalisation (jours) | | 15 (10 ; 39) | 13 (4 ; 20) |
| Transfert en réanimation | 1 (2%) | 1 (6%) | 0 (0%) |
| Modification antibiothérapie | 19 (37%) | 13 (77%) | 6 (18%) |
| Décès | 14 (28%) | 9 (53%) | 5 (15%) |
| Proportion hémocultures systématiques/hémocultures diagnostiques | 44 (86%)/7 (14%) | 11 (65%)/6 (35%) | 33 (97%)/1 (3%) ** |

Tableau 10 : Comparaison des 17 cas de bactériémie vraie et de leurs témoins.

FC : fréquence cardiaque. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs médianes, le 1^{er} et le 3^{ème} quartiles, les minima et les maxima, et les variables qualitatives par leurs fréquences et leurs pourcentages. Le dénominateur est indiqué quand il n'est pas égal au nombre total de patients du fait de données manquantes. ** indique un p<0,01.

DISCUSSION

Au total, nous avons donc identifié 37 épisodes d'hémocultures positives chez des patients allogreffés sous corticoïdes sur une période de 12 mois. Nous n'avons pas pu calculer l'incidence des bactériémies dans cette population puisque seul le premier épisode d'hémocultures positives était analysé.

Parmi ces épisodes, 17 étaient en rapport avec des bactériémies vraies, selon la définition retenue, et après reclassification de 3 épisodes de bactériémie dans le groupe contamination au vu de l'évolution favorable de ces épisodes en l'absence de traitement. La population d'allogreffés sous corticoïdes étant de 84 patients, ce qui nous donne un ratio de 0,2 épisode de bactériémie/patient/an. Ces données semblent comparables à celles issues des études disponibles dans la littérature, dans lesquelles le nombre moyen de bactériémies, chez des patients de services d'hématologie, allogreffés ou non, varie de 0,03 à 0,28 épisodes/patient/an (20,21,44,71,89).

Ces bactériémies survenaient avec une médiane de 62 jours après la greffe, donc au-delà de la prise de greffe comme en atteste le faible nombre de patients alors en aplasie (n=2, 11,8%). Ceci est donc bien corrélé avec le délai habituel de mise en route de la corticothérapie chez les allogreffés, en lien le plus souvent avec une GVH (83% des patients de l'étude). La porte d'entrée de la bactériémie n'était pas retrouvé dans près de la moitié des cas (8/17, 47%), et aucun signe inflammatoire n'était noté dans les bactériémies associées au cathéter, suggérant le caractère paucisymptomatique de ce type d'infection chez l'allogreffé sous corticoïdes. L'épisode infectieux avait un impact négatif sur la survie des patients. Aucun décès n'était attribuable directement à la bactériémie, mais celle-ci contribuait à une mortalité plus importante, probable reflet d'une condition générale plus altérée, chez les patients bactériémiques comparativement à leurs témoins.

I. Difficultés de définition d'une bactériémie

L'une des difficultés majeures pour le diagnostic de bactériémie, et en particulier chez l'allogreffé de CSH, est bien l'importante prévalence d'hémocultures isolant des germes (potentiellement) contaminants, pour lesquelles la distinction entre infection et contamination est souvent difficile. Dans cette étude, les germes habituellement considérés comme des contaminants étaient responsables de près de la moitié des bactériémies diagnostiquées sur une hémoculture systématique.

Sur la base des résultats d'une étude ayant analysé 645 épisodes d'hémocultures positives à SCN, Elzi et *al* (78) ont proposé l'algorithme suivant (figure 8) pour essayer de discriminer entre bactériémie vraie et contamination.

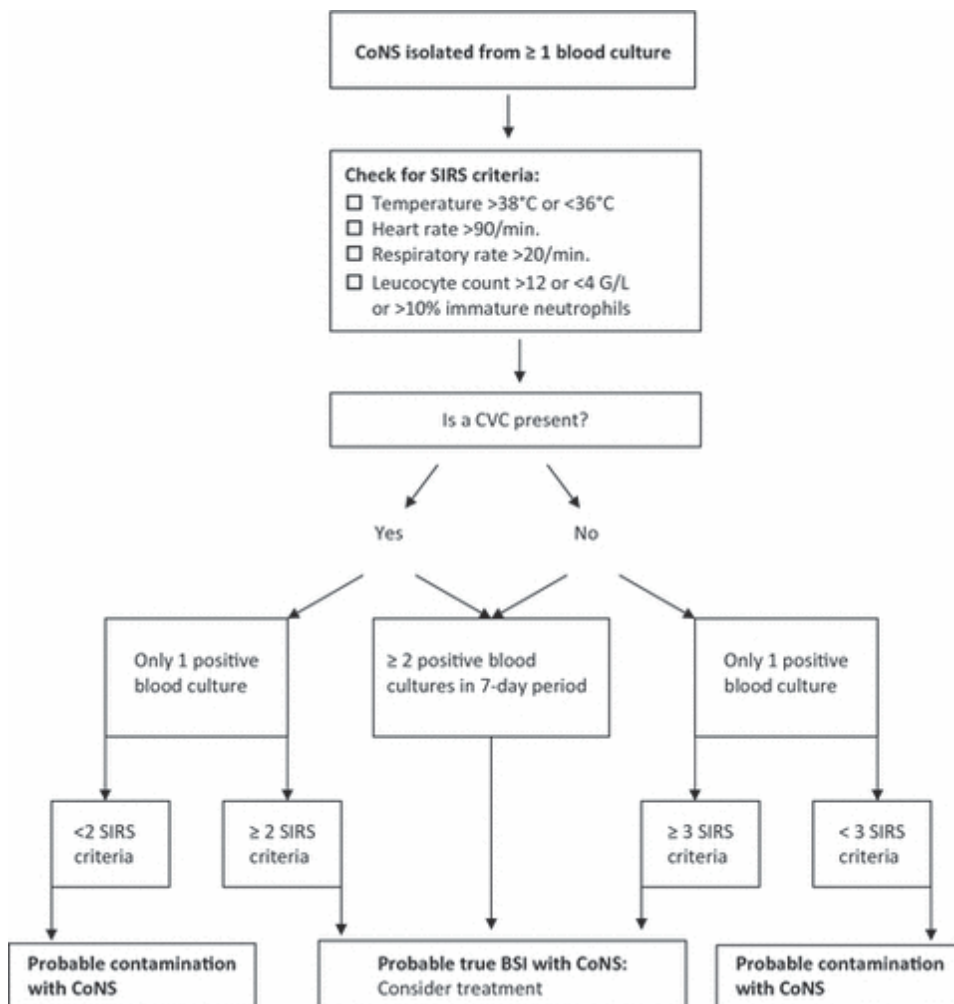


Figure 8: Algorithme pour évaluer la significativité Clinique d'une hémoculture positive à SCN (coagulase-negative staphylococci (CoNS)) isolée, basée sur la présence d'un cathéter veineux central (central venous catheter (CVC)) et des critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)). (Repris de Elzi et al, (78))

Cet algorithme, qui utilise le nombre de critères présents de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) combiné au nombre d'hémocultures positives à SCN pour discriminer entre bactériémie vraie à SCN et contamination, semble difficilement transposable à nos patients, puisque pour une certaine proportion d'entre eux, les signes de SRIS sont masqués par la corticothérapie.

La significativité d'une ou plusieurs hémocultures isolant un germe habituellement classé comme contaminant, et en particulier le SCN, reste donc toujours difficile à déterminer.

Par ailleurs, nous pensons, en accord avec certains auteurs ((25,96), que la significativité d'une hémoculture positive à entérocoque isolée, considérée selon les définitions usuelles comme révélant une bactériémie à entérocoque, est discutable. Pour Weinstein et *al* (25), seulement 70% des hémocultures positives à entérocoque étaient révélatrices d'une réelle infection. L'entérocoque doit donc bien être considéré comme un contaminant potentiel, même si dans une étude récente (97), plus de 46% des bactériémies à entérocoque était diagnostiquées sur une hémoculture isolée.

Nous ne pouvons exclure, au vu de ces considérations, que certains des épisodes classés bactériémies, notamment les cas d'infections sur cathéter à SCN, correspondent au final à des contaminations.

Par ailleurs, des données récentes (54,55) suggèrent que l'isolement de certains micro-organismes, comme les entérobactéries, les entérocoques ou certains anaérobies, comme les *Bacteroides* ou les *Clostridium*, en période de neutropénie, pourraient être le témoin d'une simple translocation, transitoire, à partir du tractus gastro-intestinal plutôt que d'une réelle bactériémie.

Malgré les difficultés de discriminer entre bactériémie et contamination, dans notre analyse, les contaminations n'ont finalement conduit à une antibiothérapie inutile que dans 5% des cas (1/20). Il n'y a eu en effet qu'un seul traitement antibiotique par excès, lors d'un épisode de contamination à SCN, ayant conduit à l'utilisation prolongée (plus de 3 semaines) de glycopeptides.

II. Rentabilité des hémocultures systématiques

Plus de la moitié des épisodes des bactériémies vraies (n=11, 64,7%) étaient diagnostiqués sur des hémocultures systématiques.

Par ailleurs, même en cas de positivité, les hémocultures systématiques ne sont que rarement le témoin d'une infection, puisque seulement 11 hémocultures sur 29 hémocultures systématiques positives étaient le témoin d'une infection (38%), et seulement 7 cas sur ces 29 signaient une infection systémique, ayant nécessité l'utilisation d'une antibiothérapie par voie générale. La proportion importante de contaminations (62%) parmi les hémocultures systématiques met en exergue le lien déjà noté antérieurement entre caractère systématique du prélèvement et risque de contamination (88,89).

Par ailleurs, si l'intérêt des hémocultures de surveillance est débattu et cette pratique non consensuelle, le rythme de ces hémocultures varie d'une étude à l'autre, d'un rythme hebdomadaire (90,91), voire bi (20) ou trihebdomadaire (21) à un rythme quotidien (44,63). Aucune donnée ne permet de dire quelle serait la meilleure stratégie.

II. Comparaison des épisodes infectieux diagnostiqués sur une hémoculture systématique versus hémoculture diagnostique

Les 6 bactériémies diagnostiquées par une hémoculture indiquée sur signes cliniques (hémoculture diagnostique) étaient liées à une bactérie à Gram négatif et principalement à une entérobactérie (n=4, 67%), alors que 6 des 11 bactériémies diagnostiquées par une hémoculture systématique (55%) étaient dues à une bactérie à Gram positif, dont 5 SCN. Par ailleurs, parmi les bactéries à Gram négatif responsables de bactériémies détectées sur des HS, on notait un isolat de *Acinetobacter lwoffii*, bactérie pouvant appartenir à la flore commensale cutanée, oropharyngée et périnéale chez l'individu sain (98), et dont le pouvoir pathogène est discutable, même s'il constitue un germe opportuniste potentiel. Dans une série rétrospective de 18 bactériémies à *A. lwoffii* chez des patients immunodéprimés (98), 89% des infections étaient des infections liées au cathéter et la mortalité attribuable était seulement de 5,6%.

Les bactériémies mises en évidence par une hémoculture systématique correspondaient en majorité à des bactériémies liées au cathéter (55%), alors qu'aucune porte d'entrée, en

particulier aucun foyer intra-abdominal, n'était retrouvée pour 67% des bactériémies à Gram négatif mises en évidence sur une hémoculture diagnostique.

Les bactériémies diagnostiquées sur une hémoculture de surveillance n'étaient par ailleurs jamais associée à un pronostic défavorable, puisqu'elles ne conduisaient à aucun transfert en réanimation, et qu'aucun décès parmi ces patients était attribuable à l'infection.

Ces résultats interrogent sur le rendement et aussi le rapport coût-efficacité de cette stratégie.

IV. Etude des facteurs associés aux bactériémies

Nous n'avons pas identifié de facteurs associés aux bactériémies vraies, à travers notre étude cas-témoins, possiblement du fait du petit effectif. Les cas présentaient cependant plus souvent, comparativement aux témoins, une maladie active ou en rechute au moment de la greffe (41% versus 15%), un conditionnement myéloablatif (53% versus 35%) et une GVHD aigüe sévère (77% versus 50%).

Par ailleurs, l'ascension de la CRP ne semble pas un élément pouvant orienter le clinicien sur la survenue d'une bactériémie, puisque la proportion de patients chez qui la CRP s'élevait entre J-2 et le jour de l'hémoculture était comparable chez les patients bactériémiques et leurs témoins (35% vs 39%, p 0,3).

La présence d'un cathéter et l'absence d'antibiothérapie au moment du prélèvement de l'hémoculture étaient associées au fait d'avoir une hémoculture positive, mais ces associations n'étaient pas retrouvées dans l'analyse portant spécifiquement sur les patients réellement infectés.

V. Limites de l'étude

Les principales limites de l'étude tiennent au caractère monocentrique et au petit échantillon de patients inclus, compliquant l'extrapolation de nos résultats à une population plus large d'allogreffés sous corticoïdes. Le fait qu'un grand nombre de témoins soient devenus des cas au cours de l'étude complique également l'interprétation des facteurs de risque. Nous n'avons étudié que le premier épisode d'hémocultures positives pour un patient donné et avons donc

largement pu sous-estimer la prévalence d'hémocultures systématiques positives, et leur utilité pour le diagnostic de bactériémie.

Un autre problème rencontré était celui de la définition de bactériémie, définition imparfaite, conduisant potentiellement au risque de classer à tort des épisodes de contamination, voire de colonisation du cathéter dans le groupe bactériémie. Le diagnostic de bactériémie sur cathéter n'était certain que dans moins de la moitié des cas, du fait de l'absence d'hémoculture périphérique concomitante et de mise en culture du cathéter quand celui-ci était maintenu en place.

VI. Perspectives

Cette étude ne permet donc pas de trancher sur la place précise des hémocultures de surveillance dans une stratégie interventionniste concernant les bactériémies chez l'allogreffé sous corticoïdes. L'attitude observée dans cette étude de ne pas traiter de manière systématique une hémoculture, et en particulier de surveillance, positive, notamment à un germe habituellement considéré comme contaminant (18/37 épisodes non traités), semble une approche raisonnable pour limiter les surtraitements. La grande proportion d'hémocultures systématiques négatives (92,7%) et d'hémocultures positives potentiellement en lien avec des contaminations (67% des hémocultures positives) incite à poursuivre la réflexion sur leur utilité et leur place dans la stratégie de prise en charge du risque infectieux chez l'allogreffé sous corticoïdes.

CONCLUSION

Les données de cette étude suggèrent que les bactériémies sont une complication fréquente chez les allogreffés traités par corticoïdes (plus de 20% de la population), sans cependant d'impact négatif démontré dans ce travail sur la survie des patients. Aucun facteur associé aux bactériémies n'a pu être identifié par une étude cas-témoin comparant les patients, traités par corticoïdes, ayant une ou plusieurs hémocultures positives à ceux n'en ayant pas à un instant donné.

Si déterminer la significativité d'une hémoculture positive en faisant la distinction entre bactériémies vraies et contaminations reste difficile, les contaminations n'ont conduit dans cette étude qu'à un faible nombre des prescriptions d'antibiotiques.

Les hémocultures systématiques prélevées quotidiennement, dans le but de diagnostiquer et traiter précocement des bactériémies occultes, ont permis le diagnostic de la majorité des bactériémies vraies observées en 2013 chez les patients allogreffés traités par corticoïdes. Cependant, elles étaient aussi associées dans plus de 60% des cas à des contaminations, ce qui peut questionner alors sur la pertinence de cette stratégie et le coût-efficacité de la procédure.

Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux préciser l'intérêt des hémocultures systématiques et chez quel type de patient elles seraient le plus bénéfique.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Michallet, M.** 2011. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transfus Clin Biol J.* 18:235-45.
2. **Dykewicz, C.A.** 2001. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 33:139-44.
3. **Ramaprasad C, Pursell KJ.** 2014. Infectious complications of stem cell transplantation. *Cancer Treat Res.* 161:351-70.
4. **Agence de la Biomédecine.** 2012. Activité nationale de greffe de CSH. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>.
5. **Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al.** 2007. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 39:173-8.
6. **Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, et al.** 1999. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis* 28:256-66.
7. **Junghanss C, Marr KA, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al.** 2002. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 8:512-20.
8. **Ferrara JL, Cooke KR, Pan L, Krenger W.** 1996. The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease. *Stem Cells* 14:473-89.
9. **Weisdorf D.** 2006. Graft versus Host Disease and how to report it; Disponible sur http://www.cibmtr.org/Meetings/Materials/CRPDMC/Documents/2006/november2006/Weisdorf2_RprtGVHD.pdf.
10. **Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al.** 2005. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect* 40:926-31.
11. **Poutsiaka DD, Munson D, Price LL, Chan GW, Snyderman DR.** 2011. Blood stream infection (BSI) and acute GVHD after hematopoietic SCT (HSCT) are associated. *Bone Marrow Transplant.* 46:300-7.

12. **Almyroudis NG, Fuller A, Jakubowski A, Sepkowitz K, Jaffe D, Small TN, et al.** 2005. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 7:11-7.
13. **Mikulska M, Del Bono V, Bruzzi P, Raiola AM, Gualandi F, Van Lint MT, et al.** 2012. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection*. 40:271-8.
14. **Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, et al.** 2001. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22:510-7.
15. **Cappellano P, Viscoli C, Bruzzi P, Van Lint MT, Pereira CAP, Bacigalupo A.** 2007. Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New Microbiol.* 30:89-99.
16. **Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R.** 2001. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 33:947-53.
17. **Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, et al.** 2001. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 33:41-7.
18. **Bock AM, Cao Q, Ferrieri P, Young J-AH, Weisdorf DJ.** 2013. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:102-8.
19. **Poutsiaka DD, Price LL, Ucuzian A, Chan GW, Miller KB, Snyderman DR.** 2007. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant.* 40:63-70.
20. **Frère P, Hermanne J-P, Debouge M-H, de Mol P, Fillet G, Beguin Y.** 2004. Bacteremia after hematopoietic stem cell transplantation: incidence and predictive value of surveillance cultures. *Bone Marrow Transplant.* 33:745-9.
21. **Penack O, Rempf P, Eisenblätter M, Stroux A, Wagner J, Thiel E, et al.** 2007. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol* 18:1870-4.
22. **Liu C-Y, Lai Y-C, Huang L-J, Yang Y-W, Chen T-L, Hsiao L-T, et al.** 2011. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 46:1231-9.
23. **Blennow O, Ljungman P, Sparrelid E, Mattsson J, Remberger M.** 2014. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis* 16:106-14.

24. **Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, et al.** 2009. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:47-53.
25. **Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al.** 1997. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 24:584-602.
26. **Lin MY, Weinstein RA, Hota B.** 2008. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 52:3188-94.
27. **Van den Bogaard AE.** 1997. Antimicrobial resistance--relation to human and animal exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 40:453-4.
28. **Hsueh P-R, Chen W-H, Luh K-T.** 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 26:463-72.
29. **Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M.** 2014. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 14:13.
30. **Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VMH, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, et al.** 2007. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 39:775-81.
31. **Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, et al.** 2013. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 54:799-806.
32. **Satlin MJ, Soave R, Racanelli AC, Shore TB, van Besien K, Jenkins SG, et al.** 2014. The emergence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Leuk Lymphoma.*
33. **Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Cisneros JM, Peña C, et al.** 2010. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 48:1726-31.
34. **Marchaim D, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, et al.** 2010. National multicenter study of predictors and outcomes of bacteremia upon hospital admission caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 54:5099-104.
35. **Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Cisnal M, Sánchez-Ortega I, et al.** 2011. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer

- patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 66:657-63.
36. **Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, et al.** 2010. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 95:1612-5.
 37. **Vydra J, Shanley RM, George I, Ustun C, Smith AR, Weisdorf DJ, et al.** 2012. Enterococcal bacteremia is associated with increased risk of mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 55:764-70.
 38. **Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cissal M, Duarte R, et al.** 2010. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 65:333-41.
 39. **García Hernández A, García-Vázquez E, Gómez Gómez J, Canteras M, Hernandez-Torres A, Ruiz Gómez J.** 2011. Predictive factors of ESBL versus non-ESBL *Escherichia coli* bacteraemia and influence of resistance on the mortality of the patients. *Med Clínica.* 136:56-60.
 40. **Denis B, Lafaurie M, Donay JL, Fontaine JP, Oksenhendler E, Raffoux E, Hennequin C, Allez M, Socie G, Maziers N, Porcher R, Molina JM.** Prevalence, risk factors and impact on clinical outcome of ESBL producing *Escherichia coli* bacteraemia: a 5 year study. Submitted.
 41. **Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, et al.** 2013. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica.* 98:1836-47.
 42. **Kanathezhath B, Shah A, Secola R, Hudes M, Feusner JH.** 2010. The utility of routine surveillance blood cultures in asymptomatic hematopoietic stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 32:327-31.
 43. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.** 1966. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 64:328-40.
 44. **Elishoov H, Or R, Strauss N, Engelhard D.** 1998. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore).* 77:83-101.
 45. **Daw MA, Munnely P, McCann SR, Daly PA, Falkiner FR, Keane CT.** 1988. Value of surveillance cultures in the management of neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:742-7.
 46. **Cohen ML, Murphy MT, Counts GW, Buckner CD, Clift RA, Meyers JD.** 1983. Prediction by surveillance cultures of bacteremia among neutropenic patients treated in a protective environment. *J Infect Dis.* 147:789-93.

47. **Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al.** 2012. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 40:613-9.
48. **Wingard JR, Dick J, Charache P, Saral R.** 1986. Antibiotic-resistant bacteria in surveillance stool cultures of patients with prolonged neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 30:435-9.
49. **Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al.** 2012. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 55:905- 14.
50. **Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, Equinda MJ, Son T, Samstein M, et al.** 2010. Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 120:4332-41.
51. **Sayer HG, Longton G, Bowden R, Pepe M, Storb R.** 1994. Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood*. 84:1328-32.
52. **Chaberny IF, Ruseva E, Sohr D, Buchholz S, Ganser A, Mattner F, et al.** 2009. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Ann Hematol*. 88:907-12.
53. **Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.** 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 36:309-32.
54. **See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND.** 2013. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:769-76.
55. **Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT.** 2013. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:171-5.
56. **Everts RJ, Vinson EN, Adholla PO, Reller LB.** 2001. Contamination of catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol*. 39:3393-4.
57. **McBryde ES, Tilse M, McCormack J.** 2005. Comparison of contamination rates of catheter-drawn and peripheral blood cultures. *J Hosp Infect*60:118-21.

58. **Alahmadi YM, Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, Darwish Elhajji FW, Magee FA, et al.** 2011. Clinical and economic impact of contaminated blood cultures within the hospital setting. *J Hosp Infect.* 77:233-6.
59. **Rodríguez L, Ethier M-C, Phillips B, Lehrnbecher T, Doyle J, Sung L.** 2012. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer* 20:3261-7.
60. **Weinstein MP.** 2003. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.* 41:2275-8.
61. **Stuck AE, Minder CE, Frey FJ.** 1989. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 11:954-63.
62. **Coutinho AE, Chapman KE.** 2011. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 335:2-13.
63. **Joosten A, Maertens J, Verhaegen J, Lodewyck T, Vermeulen E, Lagrou K.** 2012. High incidence of bloodstream infection detected by surveillance blood cultures in hematology patients on corticosteroid therapy. *Support Care Cancer* 20:3013-7.
64. **Knudsen PJ, Dinarello CA, Strom TB.** 1987. Glucocorticoids inhibit transcriptional and post-transcriptional expression of interleukin 1 in U937 cells. *J Immunol* 139:4129-34.
65. **Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al.** 2003. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood.* 102:827-33.
66. **Safdar A, Rodriguez GH, Mihu CN, Mora-Ramos L, Mulanovich V, Chemaly RF, et al.** 2010. Infections in non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation patients with lymphoid malignancies: spectrum of infections, predictors of outcome and proposed guidelines for fungal infection prevention. *Bone Marrow Transplant.* 45:339-47.
67. **Li L, Wang J, Zhang W, Yang J, Chen L, Lv S.** 2012. Risk factors for invasive mold infections following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center study of 190 recipients. *Scand J Infect Dis.* 44:100-7.
68. **Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JMY, Agarwal R.** 2005. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 36:621-9.
69. **Ng TT, Robson GD, Denning DW.** 1994. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiol* 140 :2475-9.
70. **Dix D, Cellot S, Price V, Gillmeister B, Ethier M-C, Johnston DL, et al.** 2012. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in

pediatric acute myeloid leukemia (AML): results from the Canadian infections in AML research group. *Clin Infect Dis* 55:1608-14.

71. **Chizuka A, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Hamaki T, et al.** 2005. Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 35:577-82.
72. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al.** 2011. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52:e56-93.
73. **O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al.** 2008. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* 36:1330-49.
74. **Wilson ML, Mitchell M, Morris AJ, Reimer LG, Reller LB, Towns M, Weinstein MP, Wellstood SA, Dunne WM, Jerris RC, Welch DL.** 2007. Principles and procedures for blood cultures; approved guideline. CLSI document M47-A. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, PA.
75. **Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D.** 1998. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:581-9.
76. **Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV.** 2005. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:559-66.
77. **Souvenir D, Anderson DE, Palpant S, Mroch H, Askin S, Anderson J, et al.** 1998. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antisepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol.* 36:1923-6.
78. **Elzi L, Babouee B, Vögeli N, Laffer R, Dangel M, Frei R, et al.** 2012. How to discriminate contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci: a prospective study with 654 patients. *Clin Microbiol Infect* 18:E355-61.
79. **Bates DW, Goldman L, Lee TH.** 1991. Contaminant blood cultures and resource utilization. The true consequences of false-positive results. *JAMA* 265:365-9.
80. **Khatib R, Riederer KM, Clark JA, Khatib S, Briski LE, Wilson FM.** 1995. Coagulase-negative staphylococci in multiple blood cultures: strain relatedness and determinants of same-strain bacteremia. *J Clin Microbiol.* 33:816-20.
81. **Kim SD, McDonald LC, Jarvis WR, McAllister SK, Jerris R, Carson LA, et al.** 2000. Determining the significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures at a community hospital: a role for species and strain identification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:213-7.

82. **Lee CC, Lin WJ, Shih HI, Wu CJ, Chen PL, Lee HC, et al.** 2007. Clinical significance of potential contaminants in blood cultures among patients in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* . 40:438-44.
83. **Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al.** 2009. 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* 49:1-45.
84. **Grace CJ, Lieberman J, Pierce K, Littenberg B.** 2001. Usefulness of blood culture for hospitalized patients who are receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 32:1651-5.
85. **McKenzie R, Reimer LG.** 1987. Effect of antimicrobials on blood cultures in endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 8:165-72.
86. **Serody JS, Berrey MM, Albritton K, O'Brien SM, Capel EP, Bigelow SH, et al.** 2000. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 26:533-8.
87. **Klaucke DN, Buehler JW, Thacker SB, Parrish RG, Trowbridge FL, Berkelman RL** and the Surveillance Coordination Group. 1988. Guidelines for Evaluating Surveillance Systems.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001769.htm>.
88. **Levin PD, Hersch M, Rudensky B, Yinnon AM.** 1997. Routine surveillance blood cultures: their place in the management of critically ill patients. *J Infect.* 35:125-8.
89. **Lepeule R, Lafaurie M, Donay JL, Cambau E.** 2009. Optimisation de la prescription d'antibiotiques liée aux hémocultures positives à staphylocoques à coagulase négative : intérêt d'une équipe mobile. Session d'affiches. RICAI. Paris, France. 3-4 décembre 2009.
90. **Rigby H, Fernandez CV, Langley J, Mailman T, Crooks B, Higgins A.** 2007. Routine surveillance for bloodstream infections in a pediatric hematopoietic stem cell transplant cohort: Do patients benefit? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 18:253-6.
91. **Nesher L, Mulanovich VE, Chitra H, Rolston K.** 2012. The Utility of Routine Surveillance Blood Cultures in Asymptomatic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. IDWeek 2012 Meeting. Oct 17-21 2012. San Diego, California.
Disponible sur: <https://idsa.confex.com/idsa/2012/webprogram/Paper36152.html>
92. **Ghazal SS, Stevens MP, Bearman GM, Edmond MB.** 2014. Utility of surveillance blood cultures in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Resist Infect Control.* 3:20.
93. **Penack O, Keilholz U, Thiel E, Blau IW.** 2005. Value of surveillance blood cultures in neutropenic patients--a pilot study. *Jpn J Infect Dis.* 58:171-3.
94. **Ram R, Yeshurun M, Farber L, Leibovici L, Herscovici C, Shpilberg O, Paul M.** 2012. Elevation of CRP precedes bloodstream infections in patients undergoing

hematopoietic cell transplantation. A case-control study. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, GA. Dec 8-11 2012.
Disponibile sur: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper47790.html>

95. **Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al.** 1995. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant.* 15:825-8.
96. **Freeman JT, Anderson DJ, Sexton DJ.** 2013. Enterococcus species and the central line-associated bloodstream infection surveillance definition: evaluating the importance of blood culture contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:762-3.
97. **Jindai K, Strerath MS, Hess T, Safdar N.** 2014. Is a single positive blood culture for Enterococcus species representative of infection or contamination? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*
98. **Ku SC, Hsueh PR, Yang PC, Luh KT.** 2000. Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Acinetobacter lwoffii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 19: 501-5

RESUME

Introduction

Les bactériémies sont une infection fréquente et sévère après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les corticoïdes, fréquemment prescrits dans cette population, peuvent masquer la réponse inflammatoire en cas de sepsis et retarder l'introduction de l'antibiothérapie. L'intérêt des hémocultures systématiques quotidiennes pour détecter des bactériémies occultes sous corticoïdes et débiter une antibiothérapie adaptée précoce est débattu dans la littérature et leur utilité dans ce contexte peu étudiée.

Objectifs

Principal : décrire les bactériémies survenant chez les allogreffés traités par corticoïdes.

Secondaires : étudier les facteurs associés à la survenue de bactériémie, évaluer le bénéfice des hémocultures systématiques dans ce contexte.

Matériel et méthodes

Etude prospective monocentrique sur 2013 chez des patients allogreffés de CSH, hospitalisés à l'hôpital St Louis, et recevant une corticothérapie. Les données des adultes ayant un 1er épisode d'hémoculture(s) positive(s) ont été analysées et comparées aux données de 2 témoins/cas ayant des hémocultures négatives prélevées au même moment. Les hémocultures étaient considérées comme systématiques quand prélevées chez des patients apyrétiques sans signe clinique infectieux. Une analyse statistique, utilisant un modèle de régression logistique multiple stratifié sur chaque tiercé (1 cas, 2 témoins), a été effectuée pour identifier des facteurs associés aux bactériémies.

Résultats

En 2013, sur 3456 hémocultures prélevées chez des allogreffés, 1857 hémocultures ont été prélevées chez 84 allogreffés de CSH sous corticoïdes, 130 (7%) étaient positives chez 38 patients. Trente-sept cas ont pu être analysés. Il y avait 17 épisodes de bactériémie vraie (46%), 6 à bactéries à Gram positif (35%) et 11 à Gram négatif (65%), incluant 7 bactériémies liées au cathéter et 8 bactériémies sans porte d'entrée retrouvée. Les 20 épisodes restants (54%) étaient classés en contamination. Les hémocultures systématiques (n=29) ont identifié 11 des 17 bactériémies et 18 des 20 contaminations. Aucun facteur associé aux hémocultures positives ou aux bactériémies vraies significatif n'a été mis en évidence dans notre étude.

Conclusion

Les hémocultures systématiques quotidiennes ont permis d'identifier la majorité des épisodes de bactériémie chez l'allogreffé sous corticoïdes. Cependant, les contaminations sont fréquentes et le caractère coût-efficacité de cette stratégie reste à évaluer précisément.

Discipline : Médecine interne, Maladies infectieuses

Mots-clés : hémocultures systématiques - allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - bactériémie - corticothérapie - Graft-versus-host disease

Adresse de l'UFR : Faculté PARIS DESCARTES, 15 rue de l'école de médecine, 75006 PARIS