HAL
open science

Infections à Pseudomonas aeruginosa chez des enfants et adolescents atteints d'une tumeur solide : étude rétrospective de 11 ans à l'Institut Gustave Roussy

Maryline Chomton

▶ **To cite this version:**

Maryline Chomton. Infections à Pseudomonas aeruginosa chez des enfants et adolescents atteints d'une tumeur solide : étude rétrospective de 11 ans à l'Institut Gustave Roussy . Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01470254

HAL Id: dumas-01470254

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01470254

Submitted on 17 Feb 2017

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES | USPC Université Sorbonne Paris Cité

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 PARIS DESCARTES

Année 2012 N° 121

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Infections à *Pseudomonas aeruginosa* chez des enfants et adolescents atteints d'une tumeur solide : étude rétrospective de 11 ans à l'Institut Gustave Roussy

Présentée et soutenue publiquement
le 2 Octobre 2012

Par

Maryline CHOMTON

Née le 28 juillet 1981 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Nathalie Gaspar

Jury :

M. Le Professeur Stéphane Blanche …… Président
M. Le Professeur Edouard Bingen
M. Le Professeur Joël Gaudelus
Mme Le Docteur Juliette Saulpic

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

Remerciements

A Monsieur le Président du Jury,
Monsieur le Professeur Blanche, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre confiance en m'offrant bientôt la chance de rejoindre votre équipe.

A Monsieur le Professeur Bingen, pour votre générosité à partager et transmettre votre savoir. Merci de m'avoir accueillie dans votre service durant mon année de DEA au sein d'une équipe motivée.

A Monsieur le Professeur Joel Gaudelus, d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. Je n'ai pas eu la chance de passer dans votre service, mais je suis admirative devant l'enthousiasme avec lequel vous enseignez la pédiatrie.

A Madame le Docteur Saulpic, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le Docteur Nathalie Gaspar pour m'avoir proposé ce travail, soutenue et dirigée. Merci pour ton aide, ta patience et ton dynamisme.

A Madame le Docteur Dominique Valteau et Madame le Docteur Elisabeth Chachaty pour leurs conseils avisés.

Je tiens à remercier les Dr Gaspar Nathalie, Dr Solesne Papillard, Dr Mariana Marcu Marin, Dr Alexandre Barbier, Dr Anne Laure Sellier, Dr Fabien Touzot, Dr Pierre Frange, Dr Sophie Aizenfisz, Dr Philippe Sachs, Dr Christelle Madr ,Dr Martin Chalumeau, Dr Stéphane Bonacorsi, Dr Patricia Mariani, le Professeur Bingen et le Professeur Dauger que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mes études et qui ont pris le temps de m'enseigner avec enthousiasme et passion leur discipline. Je tiens à souligner leur investissement et leur compétence tant professionnelle qu'humaine.

Remerciements

A ma famille,
A mes parents pour votre amour et votre bienveillance. Merci de m'avoir inculqué le respect et le courage, et la soif de connaissance.
A ma sœur, et sa petite tribu, pour sa bonne humeur et ses précieux conseils.
A ma grand-mère, qui fut la première à croire en moi. Merci pour ton affection. Nos discussions me manquent.

A mon ami, Guilhem pour son amitié, son humour et son soutien. Nous avons traversé l'internat ensemble et très bientôt le clinicat.

A mes amis, Florence, Valentine, Audrey, Charlotte, Perrine, Aurélia, Nadège, Mélanie, Ouidad, Gaelle, Pierrick, Guillaume pour leurs encouragements et leur amitié qui m'est chère.

A mes co-internes devenus amis, Claire, Marlène, Aurélia, Emmanuelle, Lucile, Thomas et Romain avec qui j'ai partagé de dures heures de travail mais toujours dans la bonne humeur.

Table des matières

Abréviations 5
I. Généralités 7
1. Infections à *Pseudomonas aeruginosa* 7
1.1. Agent pathogène 7
1.2. Types d'infections 8
1.3. Épidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa 10
1.4. Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa/ Profil de résistance 10
2. Infections nosocomiales 11
2.1 Définitions 11
2.2 Prévalence- Incidence des infections nosocomiales en France 14
2.3 Infections nosocomiales en pédiatrie et en oncologie pédiatrique 15
3. Les cathéters centraux 16
3.1. Généralités 16
3.2. Facteurs de risque infectieux liés aux cathéters centraux 17
II. Matériel et Méthode 19
1. Définition de la population étudiée et méthodologie 19
2. Définition des cas de colonisation, de bactériémie et d'infections à Pseudomonas aeruginosa 20
3. Stratégie antibiotique et de prise en charge des infections à *P. aeruginosa* dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent 27
4. Statistiques 28
III. Résultats 29
1. Epidémiologie descriptive des infections invasives à *Pseudomonas aeruginosa* 29
2. Bactériémies et ILC à *P. aeruginosa* 33
2.1. Présentation clinique, traitement et évolution des bactériémies et ILC 33
2.2. Diagnostic bactériologique 39
2.3. Prise en charge des ILC 41
2.4. Evolution 44
2.5. Facteurs de risques d'ILC et de bactériémie 44
3. Les autres localisations d'infections à *P. aeruginosa* 46
IV. Discussion 51
V. Bibliographie 62

Abréviations

BGN : Bacilles à gram négatif

CDC : Center for Disease Control

CGP : Cocci gram positif

CCLIN : Centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales

CLIN : Centre de lutte contre les infections nosocomiales

CTINILS : Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins

CVC : cathéter veineux central

ECBU : examen cytobacteriologique des urines négatif

EORTC: European organisation for research and treatment of cancer

GB: globules blancs

IAS : Infection associée aux soins

IC : Infection cutanée

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IGR : Institut Gustave Roussy

ILC : infection liée au cathéter central

IN : Infection nosocomiale

InVS : Institut de veille sanitaire

IU : Infection urinaire

LAL : Leucémie aigue lymphoblastique

LCR : Liquide céphalorachidien

MNG : Méningite

OMA : Otite moyenne aigue

PAC : Port à cathéter = chambre implantable

PNP : Pneumopathie

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

RIFHOP : Réseau Ile de France d'hémato-oncologie pédiatrique

SCN : Staphylocoque coagulase négative

SPIF : Société de Pneumologie d'Ile de France

VVC : voie veineuse centrale

UFC : Unité formant colonie

Dans les services de cancérologie et d'hématologie adultes et pédiatriques, les équipes médicales sont confrontées tout au long de la prise en charge de la pathologie tumorale, à la gestion de complications infectieuses dans un contexte d'immunodépression liée soit à la pathologie elle-même, soit aux thérapeutiques utilisées (chimiothérapie induisant des neutropénies). Ces infections (bactériémies, pneumopathies, infections urinaires, cutanées,…) sont pourvoyeuses d'une morbi-mortalité importante. Beaucoup d'épisodes infectieux restent non documentés. Parmi les épisodes documentés, la prévalence du staphylocoque coagulase négative (SCN) n'a cessé d'augmenter ces dernières années, mais les bacilles à gram négatif (BGN), notamment le *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), représentent encore des agents infectieux redoutables, responsables d'infections sévères. Les dispositifs extracorporels (tels que cathéters centraux, sondes urinaires, dérivations cérébrales ou sondes d'intubation) nécessaires pendant la totalité ou une partie du traitement, constituent des portes d'entrée pour ces infections appelées nosocomiales. Malgré l'amélioration des thérapeutiques en hémato-cancérologie pédiatrique, la gestion des épisodes infectieux reste donc un enjeu majeur.

Le travail présenté pour cette thèse de médecine a été initié devant la constatation de la survenue de plusieurs infections liées au cathéter (ILC) sévères à *P. aeruginosa*, sur une période courte de 3 mois (mai à juillet) en 2010 dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent de l'Institut Gustave Roussy (IGR). Devant l'absence de cause épidémique et de déviation majeure des pratiques notamment de manipulation de cathéters veineux centraux (CVC), nous avons été amenés à nous interroger sur l'évolution dans le temps de ce type d'infections dans notre département.

L'objectif de l'étude était d'analyser les cas de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa* survenues dans une population d'enfants et d'adolescents pris en charge pour une tumeur solide (exclusion des hémopathies malignes autres que les lymphomes). Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive, sur une période de 11 ans s'étendant de 1999 à 2010, monocentrique dans le département d'oncologie de l'enfant et de l'adolescent de l'IGR, et analysé la présentation clinico-microbiologique, la prise en charge thérapeutique et le devenir de tous les enfants et adolescents ayant présenté un prélèvement positif à *P. aeruginosa*. Un intérêt plus particulier a été porté aux infections liées aux cathéters centraux dont l'évolution peut être particulièrement sévère. L'objectif final était d'évaluer la nécessité éventuelle de modification des pratiques de prise en charge de ces infections à *P. aeruginosa.*

Ce travail comprend différentes parties : un chapitre de généralités sur les infections à *P. aeruginosa,* les infections nosocomiales et les voies veineuses centrales, puis la présentation de l'étude proprement dite avec un chapitre « matériel et méthode », un chapitre « résultats » et un chapitre « discussion ».

I. Généralités

1. Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

1.1. Agent pathogène

P.aeruginosa est un bacille gram négatif appartenant au groupe non fermentaire aérobie strict, peu exigeant et de croissance rapide [1].

Il s'agit d'une bactérie ubiquitaire largement répandue dans l'environnement, elle survit et se multiplie dans les milieux hydriques.

En milieu hospitalier, les réservoirs potentiels de bactéries sont nombreux tels que [2] :

- les siphons des douches, baignoires ou lavabos des services
- le matériel humide ou insuffisamment séché comme les nébulisateurs, les endoscopes ou les jouets de bain [3].

Le mode de contamination peut être endogène (par patient lui-même) ou exogène (par transmission manuportée responsable d'une transmission croisée ou par le matériel ou l'eau).

L**a colonisation** est définie par la détection de *P. aeruginosa* dans un site qui en est normalement exempt (selles, urines, trachée, orifice de gastrotomie, prélèvement cutané), en l'absence de symptôme associé.

La pathogénicité du *P. aeruginosa* est complexe mais elle repose sur les nombreux facteurs de virulence dont dispose cette bactérie.

Ces facteurs sont extracellulaires comme

- l'exotoxine A responsable de la nécrose tissulaire,
- la phospholipase responsable de la destruction du surfactant pulmonaire,
- des protéases responsables de la destruction du collagène et de l'inactivation du complément

et intracellulaires comme le lipide A qui a une activité endotoxinique et qui est responsable des manifestations cliniques comme la fièvre, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire aigu ou encore la coagulation intravasculaire disséminée présente dans les infections sévères [4]. L'importance de 4 autres facteurs de virulence a été soulignée par Veesenmeyer et al [5] :

- des toxines extracellulaires récemment identifiées (Exo S, ExoT, ExoU et ExoY) qui sont injectées directement dans la cellule hôte par l'intermédiaire d'un système de

sécrétion de type III. Ces toxines vont venir interagir avec le cytosquelette de la cellule hôte, empêcher la phagocytose et conduire à la mort cellulaire.

- le « quorum sensing » correspond à un mécanisme de synchronisation de l'expression (ou de la répression) de gènes particuliers, au sein d'une population bactérienne et en fonction de la densité de cette population. Cela signifie que les bactéries ont la capacité de communiquer entre elles via des signaux moléculaires appelés « autoinducer ». Si la densité de bactéries est importante, le « quorum sensing » permet aux bactéries de réagir comme une colonie cohérente, de coordonner la sécrétion de facteurs pathogènes, de se multiplier et de former le biofilm [6].
- le biofilm ou slim est constitué de protéines, lipides, polysaccharides et d'acide hyaluronique formant une matrice à la surface des bactéries. Ce biofilm constitue une protection des bactéries contre les attaques par les cellules de défense de l'organisme et assure une adhésion bactérienne importante notamment sur les corps étrangers (cathéter, sonde d'intubation, sonde urinaire).
- le flagelle permet d'assurer la mobilité de la bactérie et les pili jouent un rôle important dans l'adhésion et la prolifération au sein du biofilm produit par les bactéries.

P. aeruginosa est rarement responsable d'infection chez le sujet sain. L'infection par *P. aeruginosa* est favorisée par une altération ou une diminution des défenses immunitaires notamment la neutropénie sévère (<500 /mm 3), la diminution du nombre de macrophages et la dysfonction de l'immunité humorale [4].

1.2. Types d'infections

Les sites d'infections à *P. aeruginosa* chez le patient atteint d'un cancer sont nombreux.

- Les bactériémies et infections liées au cathéter central

Le *P. aeruginosa* est l'un des principaux germes responsables de bactériémie (6.4%) après *Escherichia coli* (18,3%), *Staphylococcus epidermidis* (16.8%) et *Staphyloccocus aureus* (16.3%) [7] en France et est responsable d'une importante mortalité de près de 30% à 40% dans des études récentes chez l'adulte [8,9 ,10].

Chez l'enfant, le taux de mortalité lié aux bactériémies à *P. aeruginosa* est très variable d'une étude à l'autre et semble en décroissance dans le temps (70% [11], 31% [12],11.4% [13]). La diminution de la mortalité s'explique probablement en partie par une meilleure prise en

charge des aplasies fébriles avec la mise en place d'une antibiothérapie empirique à large spectre active sur les bacilles gram négatif (BGN) dont *P. aeruginosa*.

- Les infections cutanées

L'ecthyma gangrenosum est une infection cutanée évoluant très rapidement (24 à 48h) d'une macule vers une papule entourée d'un halo inflammatoire, puis une bulle hémorragique pour aboutir à une ulcération nécrotique. Ces lésions siègent principalement au niveau de la région périnéale ou des aisselles [14].

La cellulite gangreneuse est caractérisée par la progression rapide voire fulminante d'un érythème diffus avec le développement d'une nécrose gangreneuse des tissus sous cutanés [4].

P. aeruginosa est le deuxième germe isolé dans les infections cutanées et des tissus mous en France (15.4% derrière le *Staphylococcus aureus* 47.1%) [7].

- Les infections urinaires

Le tractus urinaire est un site privilégié pour les infections à *P. aeruginosa* du fait de la proximité de la région anale. Ces infections sont favorisées par la présence de matériel étranger dans les voies urinaires (sonde urinaire, sonde urétérale, pyélostomie). Les pili et la formation de biofilm confèrent au *P. aeruginosa* les atouts majeurs à sa prolifération dans les voies urinaires. *P. aeruginosa* est la 3ème cause d'infection urinaire nosocomiale en France (7.6% derrière *Escherichia coli* 46.2% et les enterocoques 9.2%) [7].

- Les infections respiratoires

Le *P. aeruginosa* est le BGN le plus communément isolé dans les infections pulmonaires nosocomiales (20.6%)[7]. Le tableau clinique associe un syndrome fébrile, une toux, une dyspnée, un foyer pulmonaire clinique et radiologique. Les cas les plus sévères évoluent vers une détresse respiratoire et un choc septique. Dans un contexte d'immunodépression, il s'agit le plus souvent d'infection pulmonaire par diffusion hématogène [15]. La radiographie révèle le plus souvent un infiltrat diffus et bilatéral. La mortalité des infections pulmonaires à *P. aeruginosa* est importante plus de 50% pour la plupart des études [15].

- Les infections digestives

Les infections digestives se caractérisent par des colites nécrosantes associant un syndrome fébrile, des douleurs abdominales, une diarrhée et une distension abdominale importante dans

un contexte d'aplasie le plus souvent. Une bactériémie peut être associée. Des infections péri rectales sont également décrites, responsables également de bactériémies [4].

- Les infections cérébrales

Les méningites et les abcès cérébraux à *P. aeruginosa* sont rarement spontanés et surviennent le plus souvent après une intervention chirurgicale d'exérèse tumorale ou de dérivation (dérivation ventriculopéritonéale, réservoir) dans les tumeurs cérébrales ou la pose de matériel [16,17].

- Les infections ORL / ophtalmiques

P. aeruginosa est responsable de 70% des otites externes, définies par une otalgie, un conduit auditif externe œdémateux avec un exsudat purulent verdâtre sans atteinte du tympan. Le traitement local par goutte auriculaire antibiotique permet une évolution favorable [4,14].

1.3. Épidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa

Une revue de la littérature de 2000 sur les infections à *P. aeruginosa* chez des patients atteints d'un cancer [18] montre que *P. aeruginosa* est responsable selon les études de 3 à 12% des bactériémies, 25 à 35% des épisodes fébriles documentés chez les patients neutropéniques, avec des hémocultures positives dans 5 à 17% et une mortalité attribuable de 38%.
Les particularités des infections à *P. aeruginosa* résident dans leur rapidité d'installation, 35 à 50% des décès surviennent dans les premiers jours de l'infection.
Le pronostic des bactériémies à BGN et notamment à *P.aeruginosa* a été considérablement amélioré à partir du début des années 80 grâce à la mise sur le marché de bêta-lactamines très actives sur les BGN et *P. aeruginosa* en particuliers [19].

1.4. Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa/ Profil de résistance

P. aeruginosa présente une résistance primaire à de nombreux antibiotiques dont la plupart des bêta-lactamines (à l'exception des carboxy et ureido penicillines, la ceftazidime, le céfépime, l'aztréonam et l'imipenem), les quinolones de 1ère génération, les cyclines, la kanamycine et la rifampicine [20]. En effet *P. aeruginosa* dispose de nombreux mécanismes de résistance naturels : faible perméabilité membranaire, production d'une céphalosporinase chromosomique et système d'efflux.

De plus *P. aeruginosa* possède une grande facilité d'acquisition de mécanismes de résistances :

- vis-à-vis des bêtalactamines, de façon isolée ou croisée (mécanisme d'efflux, perte de porine, acquisition de pénicillinases, de bêtalactamases à spectre étendu, acquisition de carbapénémases),
- vis-à-vis des aminosides (mécanisme d'efflux, modification enzymatique de l'antibiotique)
- et vis-à-vis des fluoroquinolones (mécanisme d'efflux, mutation chromosomique diminuant l'affinité de la cible bactérienne, imperméabilité) [21].

Le traitement des infections à *P. aeruginosa* repose donc sur une bithérapie, synergique et bactéricide en attendant l'antibiogramme. Les antibiotiques pouvant être utilisés pour traiter ces infections sont ticarcilline-acide clavulanique, piperacilline-tazobactam, ceftazidime, céfépime, imipénème associé à un aminoside ou une fluoroquinolone (ciprofloxacine). La tobramycine est l'aminoside le plus actif sur *P. aeruginosa* [6].

2. Infections nosocomiales

2.1 Définitions

Une infection est dite **infection associée aux soins (IAS)** si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection. Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

Le critère principal définissant une IAS est constitué par la délivrance d'un acte ou d'une prise en charge de soins au sens large (à visée diagnostique, thérapeutique, de dépistage ou de

prévention primaire) par un professionnel de santé ou le patient ou son entourage, encadrés par un professionnel de santé.

L'infection nosocomiale (IN) est désormais intégrée dans les IAS (R6111-6 du code de la santé publique) mais elle se caractérise par le fait d'être "contractée dans un établissement de santé" [22].

Ces infections peuvent être directement liées aux soins dispensés au patient ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical. Il existe plusieurs types d'infections nosocomiales relevant de **modes de transmission différents** :

- les infections d'origine "endogène" : le malade s'infecte avec ses propres micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière ;
- les infections d'origine "exogène" : les micro-organismes ont pour origine les autres malades (transmission croisée entre malades par l'intermédiaire des mains du personnel soignant ou du matériel de soin), le personnel soignant ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, alimentation ...).

Il a été établi par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) des définitions précises de ces IN selon le site considéré.

La bactériémie/fongémie sont définies par la positivité d'au moins une hémoculture (réalisée suite à des signes cliniques) sauf pour les microorganismes comme les staphylocoques à coagulase négative, *Bacillus spp* (sauf *B.anthracis*), *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium spp*, *Micrococcus spp* (ou autres microorganismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable) pour lesquels 2 hémocultures positives au même microorganisme, prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents et dans un intervalle rapproché (≤ 48h) sont exigées.

La **bactériémie** est **primaire** si aucune porte d'entrée n'est trouvée.

La **bactériémie** peut être **secondaire** lorsqu'une porte d'entrée est mise en évidence, par exemple bactériémie secondaire à une infection liée au cathéter central (ILC).

La **bactériémie/fongémie liée au cathéter veineux central** (CVC) est définie par :

- l'association d'une bactériémie/fongémie survenant dans les 48 h encadrant le retrait du cathéter veineux central (ou la suspicion diagnostique d'infection de cathéter si celui-ci n'est pas retiré d'emblée)

Et :

- soit une culture positive avec le même micro-organisme sur l'un des prélèvements suivants : culture du site d'insertion ou culture du CVC ≥ 10^3 UFC/ml soit des hémocultures périphérique et centrale positives au même micro-organisme avec un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture périphérique > 5 ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique > 2 h, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale.

Des infections liées au cathéter **ILC sans bactériémie** sont possibles et définies comme suit :

- Infection liée au cathéter, **locale** :
  - culture de CVC ³ ≥103 UFC/ml
  - et purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnélite,
- Infection liée au cathéter, **générale** :
  - culture de CVC ³ ≥103 UFC/ml
  - et une régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48 h suivant l'ablation du cathéter.

- **L'infection urinaire** est caractérisée par au moins un des signes suivants : fièvre (> 38°C), impériosité mictionnelle, pollakiurie, brûlure mictionnelle, ou douleur sus-pubienne, en l'absence d'autre cause, infectieuse ou non.

Et :

- Sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie (≥ 10^4 leucocytes/ml) **et** uroculture positive (≥ 10^3 micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents,
- Avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents : uroculture positive (≥ 10^5 micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents.

L'infection pulmonaire se définit par une hyperthermie > 38°C sans autre cause et une leucopénie (<4000 GB/mm3) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm3) associée à **au moins un des signes suivants :**

- apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- toux ou dyspnée ou tachypnée
- auscultation évocatrice

- aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

et enfin des **signes radiologiques :**

- deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie,
- en l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacente, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Une documentation microbiologique est fortement recommandée, comme une bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil > 10^6 UFC/ml.

2.2 Prévalence- Incidence des infections nosocomiales en France

Depuis 1999, les établissements de santé doivent mettre en place une surveillance des IN. Le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des IN (RAISIN), en partenariat avec l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les Centres de coordination de lutte contre les IN (CCLIN), a été créé en mars 2001 afin d'harmoniser au plan national les méthodes de surveillance des IN et coordonner les actions des CCLIN en matière d'alerte et de surveillance.

L'enquête nationale de prévalence 2006 a documenté les caractéristiques de 358 353 patients dont 10% étaient immunodéprimés [7]. Avec une couverture globale représentant 95% des lits d'hospitalisation en France, elle est proche de l'exhaustivité et constitue la plus importante enquête de ce type jamais réalisée. Elle constitue une référence utile pour identifier les infections les plus fréquentes et les groupes de patients les plus exposés au risque nosocomial, et prioriser les mesures de prévention tant au niveau local que national.

Il s'agissait d'une enquête de prévalence un jour donné, incluant tous les services d'hospitalisation et tous les patients hospitalisés depuis au moins 24heures.

La **prévalence globale des IN était de 5,4% (en diminution par rapport à 2001), de 6.8% chez les patients de moins de 18 ans et de 10% chez les patients immunodéprimés**. Aucune analyse spécifique n'a été réalisée chez la population immunodéprimée et pédiatrique. Le taux de prévalence en France est dans les limites basses des prévalences mesurées lors d'enquêtes similaires réalisées en Europe depuis 2000 (Italie, 2000 : 4,9% ; Suisse, 2004 : 7,2% ; Finlande, 2005 : 8,5% ; Angleterre, 2006 : 8,2%) [7].

Les infections urinaires sont les IN les plus fréquentes (30%), suivies par les pneumopathies et les infections du site opératoire (respectivement 14%) ; les bactériémies représentent 6% des IN et les infections sur cathéter central 2%.

Au moins un micro-organisme était isolé pour 70% IN, les plus fréquents étaient *E.coli* (24%), *S. aureus* (19%) et *P. aeruginosa* (10%). Il n'y a pas de données concernant les germes responsables d'ILC mais pour les septicémies/bactériémies les germes retrouvés sont *E. coli* (18.3%), *staphylocoque à coagulase négative* (16.8%), *S. aureus* (16.3%) et *P. aeruginosa* (6.4%). Les IN sur cathéter central et périphérique ont diminué de 36% entre 2001 et 2006 avec des variations concernant les germes responsables de ces IN sur cathéter central ou périphérique avec une diminution de 21% lié à *S. aureus*, mais une augmentation de respectivement de 51% et 18% pour *E. coli* et *P. aeruginosa*.

2.3 Infections nosocomiales en pédiatrie et en oncologie pédiatrique

Les études d'incidence des IN en pédiatrie sont rares [23] et mélangent souvent différents types de pathologies.

Seule l'enquête de prévalence de 2001 a bénéficié d'une analyse précise de la population pédiatrique [24] (Tableau I.1). La population pédiatrique représentait 21596 enfants de moins de 18 ans dont 42.3% de nouveau-nés (< 28 jours) et 57.7% de patients âgés de plus de 29 jours et de moins de 18 ans. Le taux d'IN globale était de 2.4%. Dans la population pédiatrique d'onco-hématologie, le taux d'infection nosocomiale, le nombre de CVC et d'ILC était plus important que dans la population pédiatrique globale (>29 jours et < 18ans). La comparaison avec d'autres pays est difficile devant des méthodologies et définitions différentes.

Quelques études récentes [25–27] se sont intéressées spécifiquement aux IN en oncohématologie pédiatrique intégrant dans leur analyse des patients porteurs de tumeurs solides, d'hémopathies (Leucémie aigue lymphoblastique, LAL) et de patients bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse. Les bactériémies constituaient la majorité des IN (43 à 58% selon les études) dont 89% liées à une CVC, avec une prédominance comme agent pathogène du SCN dans toutes les études.

Tableau I.1 : Description des infections nosocomiales en Pédiatrie dans la population globale (>29jours et < à 18ans) et en onco-hématologie. Enquête de prévalence nationale de 2001 des infections nosocomiales [24]**.**

Type de population	*Durée de séjour*	*IN*	*CVC*	*ILC*	*Immunodépression*
>29 jours -<18ans	14.7 j	3.3%	7.5%	9.6%	6.6%
Hémato-oncologie	23.5 j	13.2%	87.1%	19.6%	83.6%

3. Les cathéters centraux

3.1. Généralités

Situations nécessitant la présence d'une voie veineuse centrale ?

En cancérologie et réanimation ainsi que dans le cadre de pathologies graves ou chroniques, la pose d'un cathéter central s'avère souvent indispensable, en particulier devant la nécessité de réaliser certaines thérapeutiques veino-toxiques itératives telles que des chimiothérapies, transfusions, nutrition parentérale, associées à des examens biologiques sanguins répétés.

Qu'est-ce qu'une voie veineuse centrale ?

Une voie veineuse centrale (VVC) ou un cathéter veineux central (CVC) est un dispositif tubulaire, introduit par voie percutanée ou chirurgicale dans un gros tronc veineux. L'extrémité distale du cathéter peut être positionnée dans la veine cave supérieure à l'entrée de l'oreillette droite ou plus rarement dans la veine cave inférieure. Ces cathéters peuvent être mono ou multi lumières (2 à 3 lumières).

Différents types de dispositifs existent :

- Cathéter tunnellisé : Le cathéter est introduit dans la veine sous-clavière par voie transcutanée puis tunnellisé à la face antérieure du thorax. L'orifice externe est muni d'un dispositif de type " switch " permettant une occlusion facile et sûre du cathéter. La fixation du cathéter à la peau est assurée par des " stéri-strips ". Dans la mesure où il n'y a pas de fixation par fils, le risque de retrait accidentel n'est pas négligeable. En revanche, en cas de problème, il peut être retiré très facilement en tirant simplement dessus, sans risque et sans douleur pour l'enfant.
- Cathéter de type Broviac : A la différence du cathéter tunnellisé simple, le cathéter de type Broviac possède, à proximité de l'orifice de sortie, sur le trajet de tunnellisation, un manchon autour duquel se crée une réaction de fibrose permettant de solidariser le cathéter aux plans sous-cutanés environ 2 semaines après la pose. De ce fait, les risques de retrait accidentel sont nettement moindres, nécessitant une traction importante et douloureuse pour l'enfant : si on se trouve dans l'obligation de retirer le cathéter (infection par exemple), ceci nécessitera donc au minimum une anesthésie locale.
- Cathéter implantable (PAC ; Figure I.1) : Contrairement aux systèmes précédents, le dispositif de perfusion est dans ce cas entièrement placé sous la peau : le cathéter est introduit dans une veine jugulaire puis relié à une chambre de perfusion implantée en sous-cutané et

accessible par l'intermédiaire d'une " aiguille de Huber ". De ce fait, le risque de retrait accidentel est nul et le risque infectieux théoriquement moindre. Néanmoins, la pose de la perfusion nécessite une ponction trans-cutanée réalisée après application, pendant un minimum d'une heure, de crème Emla®.

Parmi les avantages du site implantable on peut retenir la possibilité pour l'enfant de conserver toutes ses activités y compris la baignade et d'éviter les risques d'arrachage du cathéter. Parmi ses inconvénients, il faut noter la nécessité d'une pose et d'un retrait chirurgical (donc plus lourd) , le risque d'extravasation des antimitotiques (déplacement de l'aiguille) susceptible de provoquer des nécroses cutanées et sous-cutanées gravissimes [28] et la présence de dépôts dans la chambre surtout après nutrition parentérale et transfusion de produits sanguins pouvant constituer un site de fixation des bactéries [29].

Complications liées à la présence d'une voie centrale

Les complications précoces sont dues à la pose et peuvent être de type hémorragique, la constitution d'un pneumothorax, la survenue de troubles de rythme cardiaque ou encore des infections locales. L'utilisation de ces dispositifs médicaux à long terme prédispose à des complications secondaires : thrombose, dysfonctionnement avec absence de reflux, déplacement du matériel, extravasation, phlébite mais surtout des complications infectieuses.

3.2. Facteurs de risque infectieux liés aux cathéters centraux

Différents facteurs ont été identifiés dans la survenue d'infection des cathéters.

La **flore cutanée** joue un rôle important qu'elle soit **transitoire**, c'est-à-dire récupérée à la surface des mains lors des soins et des contacts entre le patient et l'environnement (il s'agit essentiellement d'entérobactéries , *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida albicans*) ou qu'elle soit **commensale**, propre au patient, tapie dans l'épaisseur de l'épiderme comme les staphylocoques à coagulase négative , les microcoques ou les corynébatéries [28].

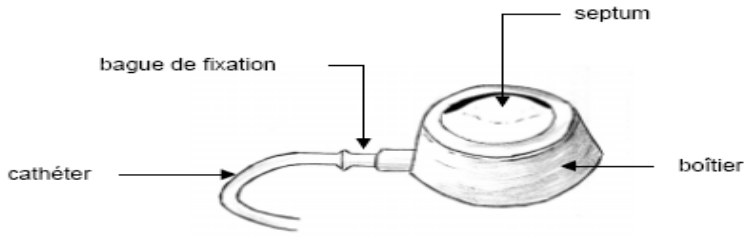
Il est décrit **plusieurs modes de contamination** :

- la contamination **extraluminale** par la flore cutanée à partir du point d'insertion lors de la pose ou secondairement lors des manipulations (Figure I.2)
- la contamination **intraluminale** lors des manipulations à partir des connexions, robinet, rampes de branchements, injections
- enfin la contamination **hématogène** qui se fait à partir d'un foyer profond à distance (translocation digestive, pyélonéphrite, pneumopathie…)

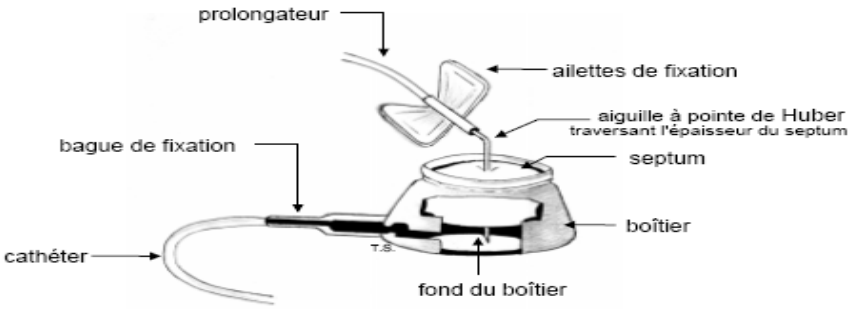
L’**état du patient** en particulier la présence de lésions cutanées sévères, de foyers infectieux à proximité (trachéotomie), bactériémie préalable, hygiène corporelle précaire, l’état immunitaire favorisent le survenue des infections du cathéter.

Les **conditions de pose et de manipulation de la voie veineuse centrale** : pose programmée ou en urgence, site d’insertion du cathéter, défaut d’asepsie, durée du cathétérisme, défaut ou rupture du système clos et nombre d’interventions sur la voie veineuse sont des facteurs de risque d’infection.

Enfin il est à noter que des **phénomènes d’adhérence bactérienne au biomatériel** du cathéter conduisent à la formation de biofilm, qui est une communauté de micro-organismes établie dans une matrice polysaccharidique produite par ces micro-organismes.



D'après la plaquette : "Dispositifs intraveineux de longue durée : sites implantables - cathéters à émergence cutanée" Juin 1995 AP- HP



D'après la plaquette : "Dispositifs intraveineux de longue durée : sites implantables - cathéters à émergence cutanée" Juin 1995 AP- HP

Figure I.1 : Visualisation d’une chambre implantable ou PAC [28]

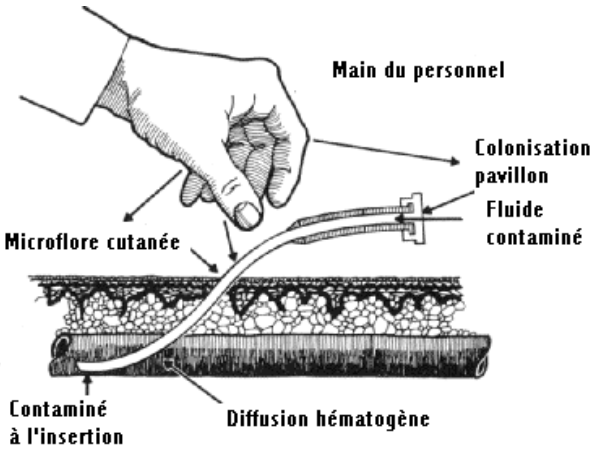


Figure I.2 : Physiopathologie de la contamination des cathéters

II. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les cas de colonisation et d' infection à *P. aeruginosa* survenues chez des enfants et adolescents suivis pour une pathologie tumorale solide dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent de l'IGR du 01-01-1999 au 31-12-2010.

1. Définition de la population étudiée et méthodologie

Nous avons extrait de la base de données informatisées du laboratoire de microbiologie de l'IGR, tous les prélèvements positifs à *P. aeruginosa* chez des enfants et adolescents pris en charge dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent de l'IGR, pendant la période du 01-01-1999 au 31-12-2010. Sur cette période de 11 ans, 309 patients présentaient un ou plusieurs prélèvements positifs à *P. aeruginosa*.

Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été recueillies dans les dossiers médicaux de chacun de ces 309 patients, afin de réaliser une étude descriptive des cas de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa* (épidémiologie, présentation clinique, diagnostic bactériologique et facteurs de risques associés), leur mode de prise en charge thérapeutique et leur évolution sous traitement.

2. Définition des cas de colonisation, de bactériémie et d'infections à Pseudomonas aeruginosa

Nous avons utilisé les critères et définitions de la CTINILS [22] pour classer les cas de colonisation et d'infections liées au cathéter central (ILC) dues à *P. aeruginosa* (Tableau II.1). Les critères et définitions de la CTINILS ont également été utilisés pour les infections urinaires (IU), infections cutanées (IC), pneumopathies (PNP) (Tableau II.2). Les critères de définition des méningites (MNG) et des infections digestives (ID) sont précisés dans le paragraphe correspondant.

2.1 Colonisation

L**a colonisation** est définie par un prélèvement positif à *P. aeruginosa* dans un site qui en est normalement exempt (selles, urines, trachée, orifice de gastrotomie, prélèvement cutané), en l'absence de symptôme associé.

Dans le cas des **colonisations sur VVC** la définition est différente. La colonisation sur VVC est définie par l'isolement de la bactérie soit au niveau de l'extrémité distale du cathéter soit au niveau des dépôts du réservoir ($\geq 10^3$ UFC/ml), quelle que soit la clinique [22]. La colonisation sur VVC peut donc être isolée ou associée à une ILC.

2.2 Bactériémie

La **bactériémie** correspond à la présence d'au moins une hémoculture positive à *P.aeruginosa* prélevée dans un contexte de fièvre, quels que soient les autres signes cliniques.

- La **bactériémie** est **primaire** si aucune porte d'entrée n'est trouvée.
- La **bactériémie** peut être **secondaire** lorsqu'une porte d'entrée est mise en évidence, dans le cas par exemple d'une bactériémie secondaire à une ILC.

2.3 Les infections liées au cathéter veineux central (ILC)

Les infections liées à un CVC peuvent se présenter avec ou sans une bactériémie associée. Les définitions et critères diagnostiques sont listés ci-dessous et dans le Tableau II.1.

2.3.1. Les ILC avec bactériémie

- l'association d'une bactériémie survenant dans les 48 h encadrant le retrait du CVC (ou la suspicion clinique d'infection de cathéter si celui-ci n'est pas retiré d'emblée)

Et :

- soit une culture positive avec le même micro-organisme sur l'un des prélèvements suivants : culture du site d'insertion ou culture du CVC $\geq 10^3$ UFC/ml
- soit des hémocultures périphérique et centrale positives au même micro-organisme avec un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture périphérique > 5 ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique > 2 h, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale.

Nous avons considéré comme **ILC probables** les patients porteurs d'une VVC présentant des signes cliniques évocateurs d'ILC (présence d'un choc septique ou de fièvre avec résolution des symptômes à l'ablation de la VVC ou tunnélite) et bactériemie (au moins une hémoculture positive), mais sans documentation bactériologique complète : couples hémocultures centrales/périphériques non faits (le plus souvent l'hémoculture périphérique étant manquante) et l'absence de mise en culture de la VVC ou culture de la VVC négative mais après avoir reçu des antibiotiques anti-*P. aeruginosa*.

2.3.2. ILC sans bactériémie

Les ILC sans bactériémie comprennent :

- les ILC **locales** :
  - culture de CVC ³ ≥103 UFC/ml
  - **et** purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnelite,

- les ILC **générale** :
  - culture de CVC ³ ≥103 UFC/ml
  - **et** une régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48h suivant l'ablation du cathéter.

***Tableau II.1 : Définitions des colonisations, bactériémies et infections liées au cathéter (ILC)**, selon le CTINLS* [22].**Nous avons créé cette catégorie « ILC Probable » quand tous les critères d'ILC avec bactériémie n'étaient pas réunis pour affirmer le diagnostic ILC mais que celui-ci était fortement probable.*

Type d'infection	Signes cliniques	Données bactériologiques	
Bactériémie Primaire	Syndrome infectieux	Bactériémie = Hémoculture positive	Pas de porte d'entrée retrouvée
ILC avec Bactériémie Ou Bactériémie secondaire à une ILC	Syndrome Infectieux	Bactériémie survenant dans les 48 h encadrant le retrait de la CVC (ou la suspicion clinique d'infection de cathéter si celui-ci n'est pas retiré d'emblée) **Et**	-Soit Culture du site d'insertion Ou culture de CVC ≥10^3 UFC/ml avec même microorganisme -Soit Hémoculture quantitative centrale/périphérique >5 Ou délai de positivité des hémocultures centrale/périphérique> 2h (avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale)
ILC probable*	Syndrome infectieux	Bactériémie Et	-Absence d'hémoculture périphérique ou de culture de la CVC -Négativité des hémocultures périphériques ou de la CVC mais après début des antibiotiques -Culture de la CVC positive à d'autres germes (ex Staphylococcus aureus ou epidermidis) MAIS Résolution des symptômes après ablation de la CVC
ILC Générale	Syndrome infectieux	Pas de bactériémie Culture CVC ≥10^3 UFC/ml Et	Régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48h suivant l'ablation du cathéter central
ILC Locale	Purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou une tunnelite Et	Pas de bactériémie Culture CVC ≥10^3 UFC/ml	
Colonisation	Pas de syndrome infectieux général ou local	Pas de bactériémie Culture de la CVC<10^3UFC/ml	

2.4 Les infections urinaires

Les infectons urinaires sont définies par la présence de fièvre (>38°C), d'impériosités mictionnelles, de pollakiurie, de brûlures mictionnelles ou de douleur sus pubienne en l'absence d'autre cause infectieuse ou non

Et

- en l'absence de sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire : une leucocyturie ($\geq 10^4$ globules blancs/ml) et une uroculture positive ($\geq 10^3$ microorganisme/ml) et au plus 2 microorganismes différents. A noter que les patients en aplasie ne présentent en général pas de leucocyturie mais seulement une uroculture positive.
- en présence d'un sondage vésical et/ou d'autre abord de l'arbre urinaire : une uroculture positive $\geq 10^5$ micro-organisme/ml et au plus 2 microorganismes différents

2.5 Les infections cutanées

La peau est constituée de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. L'hypoderme est délimité dans sa partie profonde par le fascia superficialis et plus profondément par l'aponévrose superficielle, siège de la nécrose dans la fasciite. (Figure II.1)

Les infections de la peau et de tissus mous se caractérisent d'une part, selon le niveau d'atteinte des téguments [30,31] et de la localisation (Figure II.1).

- l'impétigo est une inflammation de l'épiderme
- la dermo-hypodermite ou cellulite est caractérisée par une lésion rouge, œdémateuse et tendue qui atteint l'épiderme et le derme
- les abcès se présentent sous la forme de collection dans le derme et les tissus plus profonds, inflammatoire, rénitente parfois surmontée d'une pustule
- le fasciite nécrosante est caractérisée par une infection des tissus sous cutanés, elle peut atteindre le muscle donnant une myosite. Les abcès et les fasciites nécrosantes peuvent diffuser par voie hématogène et entrainer une bactériémie associée.

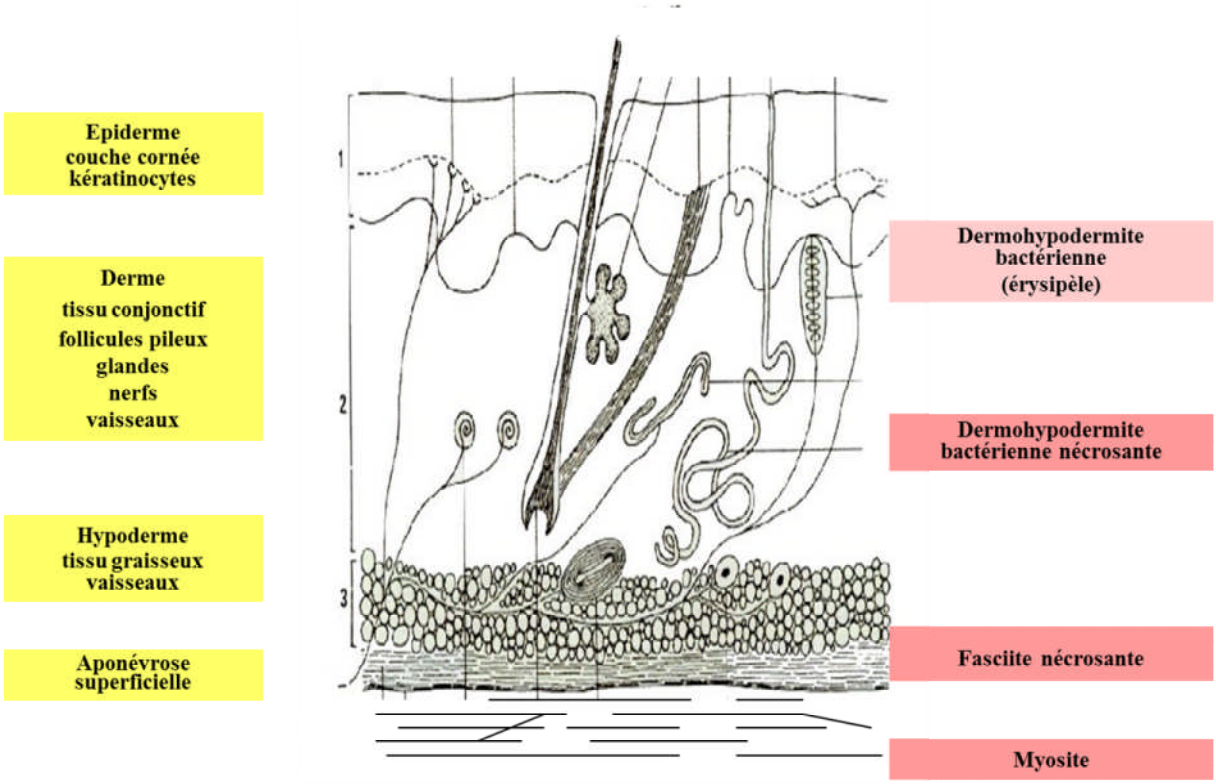
En outre, ces infections cutanées sont considérées comme liées aux soins si elles répondent à la terminologie d'infection du site opératoire superficielle ou profonde [22].

- les infections superficielles sont définies comme des infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention et affectant la peau, les tissus sous cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement diagnostiquées par :

- un écoulement purulent ou un micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct ou l'ouverture de l'incision par le chirurgien
- Et la présence d'une douleur ou sensibilité à la palpation, une tuméfaction localisée, rougeur, chaleur
- Et un micro-organisme isolé à la culture ou culture non faite

- les infections profondes sont des infections survenant dans les 30 jours ou dans l'année suivant la mise en place de matériel, affectant les tissus ou organes situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement caractérisées soit
  - par un écoulement purulent provenant d'un drain placé dans le site chirurgical
  - la déhiscence spontanée de l'incision effectué par le chirurgien associée à de la fièvre, une inflammation et l'isolement d'un micro-organisme.
  - abcès observés lors de la réintervention chirurgicale ou sur des examens d'imagerie.

Figure II.1 : Anatomie de la peau et infections cutanées, *selon « Skin and soft tissue infection : classifying and treatin a spectrum »*,[30]



-

2.6 Les infections pulmonaires

L'infection pulmonaire se définit par une hyperthermie > 38°C sans autre cause ou une leucopénie (<4000 GB/mm3) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm3) associée à
au moins un des signes suivants [22] :

- apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- toux ou dyspnée ou tachypnée
- auscultation évocatrice
- aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire
- et enfin des signes radiologiques :
    - deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie,
    - en l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacente, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Une documentation microbiologique est fortement recommandée, comme une bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil > 10^6 UFC/ml.

2.7 Les méningites

Les méningites bactériennes communautaires sont définies par l'existence d'un syndrome infectieux avec à l'examen du liquide céphalorachidien (LCR) la présence d'une bactérie ou d'anomalie évocatrice de cette étiologie [32].
Les méningites nosocomiales sont définies par la présence d'un syndrome méningé fébrile après une procédure neurochirurgicale (craniotomie) ou après l'implantation de matériel en intracérébral (cathéter de dérivation externe/interne) avec une ponction lombaire révélant un LCR avec hyperproteinorachie, hypoglycorachie, hypercellularité et la présence de germe à l'examen direct avec une culture positive [16].

2.8 Les infections digestives : diarrhée infectieuse

Les infections digestives à type de diarrhée infectieuse ont été définies par l'élimination d'une quantité anormale de selles et d'eau (> 300g /jour) [33]. Elles ont été attribuées à *P. aeruginosa* en cas d'isolement de la bactérie et après exclusion de tout autre cause de diarrhée.

***Tableau II.2 : Définitions des infections autres que ILC**, selon les définitions IDSA et CTINILS pour les infections cutanées*[22,31], *CTINILS pour les infections pulmonaires*[22], *SPILF pour les méningites*[32] , *selon le Pilly pour les infections digestives* [33].

Type d'infection	**Signes cliniques**	**Données bactériologiques**	**Particularités**
Infection urinaire	Syndrome Infectieux Signes fonctionnels urinaires	-en l'absence de sondage urinaire leucocyturie≥ 10^4 /ml et uroculture ≥ 10^3 CFU/ml -en présence de sondage urinaire uroculture ≥ 10^5 CFU/ml	Chez les patients en aplasie : pas de leucocyturie
Infection cutanée			
Infection superficielle (Impétigo,dermo-hypodermite)	-Ecoulement purulent + tuméfaction	**Micro-organisme isolé**	Spontané ou du site opératoire
Infection profonde (Abcès, fasciite nécrosante)	-Collection, infection des tissus sous cutanés	**Micro-organisme isolé et parfois bactériémie associée**	
Infection pulmonaire	Fièvre> 38°C + leucopénie (< 4000 GB/mm3) ou hyperleucocytose (>12 000/mm3) Sécrétion purulente / Toux, dyspnée/auscultation évocatrice/besoin en oxygène Foyer radiologique	Culture quantitative >10^6 CFU/ml	
Méningite	Syndrome méningé fébrile Hyperproteinorrachie/ Hypoglycorachie / Hypercellularité	Culture du LCR positif	Après une procédure neurochirurgicale/ implantation de matériel
Infection digestive	Syndrome infectieux Diarrhée (>300g/j)	Coproculture positive	

3. Stratégie antibiotique et de prise en charge des infections à *P. aeruginosa* dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent

La prescription des antibiotiques repose sur des procédures dont les modalités dépendent des situations et ont évolué avec le temps.

La **prise en charge des aplasies fébriles** repose sur les recommandations de l'EORTC et de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) [19,34] (Tableau II.3). Le tableau II.3 illustre les différents protocoles « Aplasies fébriles » utilisés en fonction des périodes. Depuis 1999, l'antibiothérapie probabiliste repose sur une bêta lactamine à large spectre et active sur les BGN, associé à un aminoside s'il existe des signes de gravité et un glycopeptide s'il existe des signes cutanés. De 1999 à 2006, l'aminoside pouvait être poursuivi pendant 7 jours. A partir de 2006, l'administration d'aminoside a été limitée à 48h. Depuis 2009, l'aminoside n'est administré 48h que s'il existe des signes de gravité ou une suspicion d'infection de CVC et cette administration est prolongée à 5 jours s'il existe une infection à *P. aeruginosa.*

La **prise en charge des infections de CVC** repose sur les recommandations du CTINILS 2007 et de l'IDSA [22,35]. Le tableau II.4 illustre les différents protocoles « Infections de CVC » utilisés en fonction des périodes. En cas d'ILC avec signe de gravité (état de choc ou sepsis sévère, hypotension/bradycardie à la manipulation de la CVC, écoulement purulent ou tunellite), une antibiothérapie sur voie veineuse périphérique (pour une durée de 14 jours) et une ablation de la VVC sont réalisés en urgence. En cas d'ILC sans signe de gravité avec ILC prouvée à *P. aeruginosa*, une antibiothérapie pendant 14 jours et le retrait de la CVC après l'identification du germe sont préconisés. En cas de colonisation de la CVC, il est réalisé des verrous d'amikacine en cas de BGN pendant 10-14 jours (1er en place pour 48h puis changement toutes les 24h).

Pour les patients recevant une chimiothérapie à hautes doses suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues, une antibioprophylaxie était débutée de façon protocolaire le lendemain de la fin de la chimiothérapie associant ceftazidime et vancomycine et en cas de fièvre, l'amikacine était ajouté ainsi que du fluconazole au bout de 5 jours de fièvre.

Tableau II.3 : Protocole d'antibiothérapie probabilistes des aplasies fébriles de 1999 à 2010

Année	Protocole	Signe de gravité et/ou suspicion d'infection à P. aeruginosa ou colonisation à BGN multirésistant
1999- 2006	Céfepime ou Ceftazidime + amikacine pdt 7 jours	
2006- 2009	Piperacilline + Tazobactam	+ Amikacine pdt 48H
2009-2010	Piperacilline + Tazobactam Changement pour l'imipenem, en fonction de la sensibilité du germe de colonisation	+ Amikacine pdt 48h si signe de gravité + Amikacine pdt 5 jours si P. aeruginosa

Tableau II.4 : Protocoles de prise en charge des infections de CVC de 1999 à 2010

Année	Signe de gravité (état de choc ou sepsis sévère, hypotension/ bradycardie à la manipulation de la CVC, écoulement purulent ou tunellite)	ILC à P. aeruginosa sans signe de gravité	Colonisation de CVC (hémoculture systématique sur la CVC sans signe clinique)
	En URGENCE		
2009-2010	Antibiothérapie IV sur veineuse périphérique (14 jours) Ablation de la CVC	Antibiothérapie IV (14 jours) Ablation de la CVC à l'identification du germe	Verrou d'amikacine (10-14 jours : 1er changement à 48h puis toutes les 24h)

4. Statistiques

Les durées ou les délais ont été exprimées en médiane (minimale- maximale).

La comparaison des données a été réalisée par le logiciel Prism® en utilisant un test de Kruskal-Wallis.

III. Résultats

1. Epidémiologie descriptive des infections invasives à *Pseudomonas aeruginosa*

Durant la période 01 Janvier 1999 et 31 Décembre 2010, 309 patients (pts) ont été identifiés grâce au registre informatique de bactériologie de l'IGR comme porteurs d'un prélèvement positif *à P. aeruginosa*, soit **une incidence annuelle moyenne de 26 patients par an.**
Trois patients dont les dossiers étaient incomplets ont été exclus de l'analyse, qui porte donc sur 306 patients pour lesquels les données bactériologiques ont été étudiées (Figure III.1). Soixante-dix-huit de ces patients (25%) présentaient une infection invasive à *P. aeruginosa* sans colonisation, 30 patients (10%) une infection invasive à *P. aeruginosa* associée à une colonisation et 198 (65%) patients étaient colonisés sans infection.

Le nombre de colonisation avec et sans infection a augmenté depuis 2005 avec un doublement du nombre de colonisation en 2010 (41 patients colonisés versus 15 à 18 les 4 années précédentes). **Le nombre médian d'infection à *P. aeruginosa* était de 7 par an** (6-21) sur les 11 ans d'observation : en 1999, 21 cas ont été observés puis de 2000 à 2010, 7 à 12 cas par an. Dans cette même période, le nombre de séjours annuels moyens dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent était de 1229 (+/- 110) pour les séjours de plus d'un jour en hospitalisation conventionnelle et de 2045 hospitalisations (+/- 527) pour les séjours en hôpital de jour. Le nombre d'infections rapporté au nombre de jours d'hospitalisation est lui en décroissance avec un pic à 1% en 1999 puis 0.3% pour la période 2000-2006 et 0.17% pour la période 2007-2010.

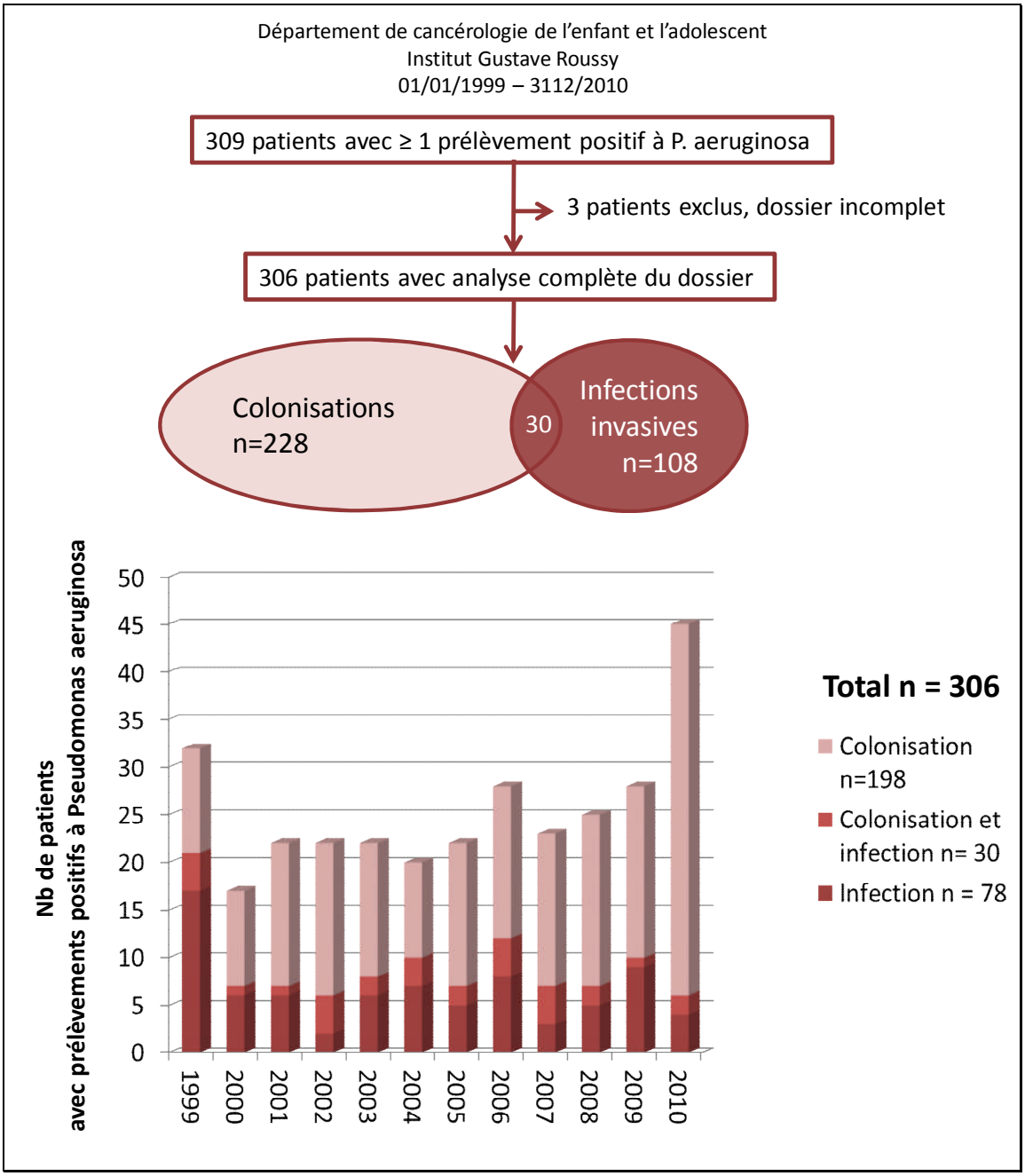


Figure III.1 : Epidémiologie annuelle des colonisations et infections à P. aeruginosa. *Nombre de cas de colonisations et /ou d'infection à P. aeruginosa observées chez les 306 enfants et adolescents avec prélèvements positifs à P. aeruginosa traités de 1999 à 2010 dans le département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent de l'Institut Gustave Roussy.*

1.1. *Colonisations à P. aeruginosa*

Sur 11 ans, 228 patients étaient colonisés à *P. aeruginosa* c'est-à-dire porteurs de *P. aeruginosa* dans des sites normalement exempts de la bactérie. Parmi ces patients, 198 (87%) présentaient une colonisation non symptomatique et 30 patients (13%) une colonisation concomitante (17/30) ou précédant une infection à *P. aeruginosa* (13/30).

Les sites les plus fréquemment colonisés étaient les urines (29%) et les selles (25%), avec pour 9% des patients une colonisation simultanée des selles et des urines (Figure III.2 A). Les autres sites de colonisation étaient les parties molles (11%), les voies aero-digestives supérieures (10%), les orifices de cathéters centraux (5%), la trachée (4%) et d'autres sites (5% ; orifice de gastrostomie …).

Sur les 228 patients colonisés à *P. aeruginosa*, seulement 30 patients (13%) ont présenté une infection invasive à ce même germe. Ces infections se répartissaient de la façon suivante (Figure III.2B): 2/3 d'infections liées au cathéter central (21 patients/30) associées dans ¾ des cas à une colonisation urinaire ou digestive, 6 infections urinaires , une méningite, une pneumopathie, une otite moyenne aigue (OMA) et une infection digestive. Ces 30 patients présentant une infection invasive associée à une colonisation représentaient 27% de la population infectée.

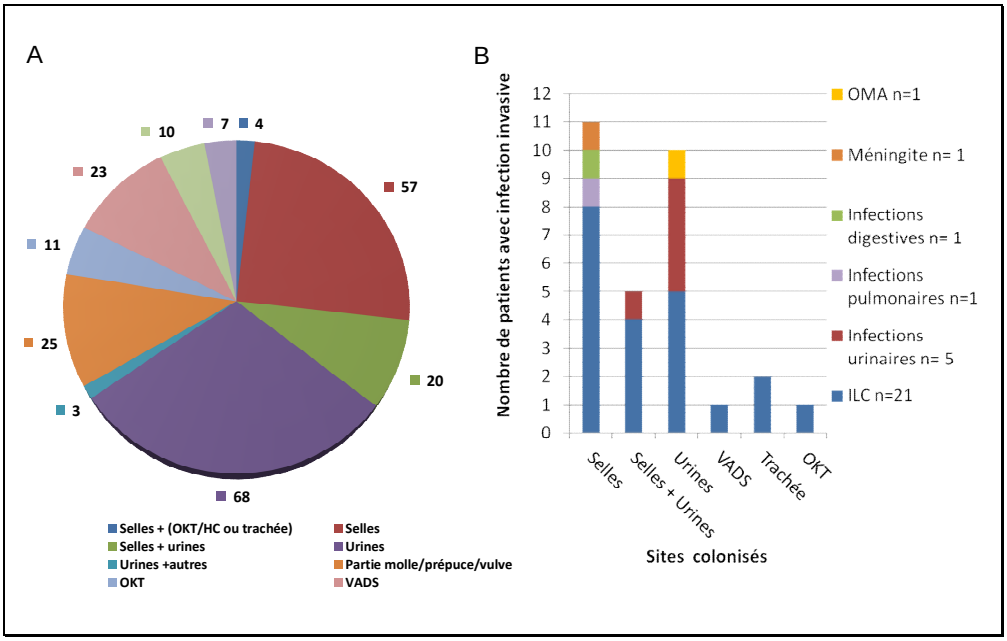


Figure III.2 : Description des 228 patients colonisés à P. aeruginosa. A- *Sites des colonisations (n=228); B- Répartition des 30 infections invasives en fonction du site de colonisation (13%)*

1.2.*Les infections invasives à P. aeruginosa*

Sur 11 ans, 108 infections invasives à *P. aeruginosa* ont été diagnostiquées dont 73% n'étaient pas associées à une colonisation.

La **population des patients présentant une infection à *P. aeruginosa*** (108 patients) était constituée d'une majorité de garçons (65 garçons ,60%) et l'âge médian était de 8.4 ans (1 à 22 ans). Tous ces patients étaient atteints d'une pathologie tumorale solide en cours de traitement curatif ou palliatif : tumeurs cérébrales (34 patients), lymphomes (25 patients), sarcomes dont rhabdomyosarcomes, ostéosarcomes, fibrosarcomes (24 patients), neuroblastomes (15 patients), néphroblastomes (4 patients), autres comprenant hépatoblastome, adénocarcinomes, carcinome, dysgerminome, tératome (6 patients). Le point d'appel infectieux principal était la fièvre dans 78% de cas et seul 44% patients étaient en aplasie.

La majorité de ces infections invasives étaient des ILC avec et sans bactériémie et des bactériémies primaires (65%), suivies des infections cutanées (16%) et des infections urinaires (14%) et enfin très peu d'infections pulmonaires, 1% ; de méningite, 2% ; d'OMA et d'infection digestive, 1% chacune) (Figure III.3).

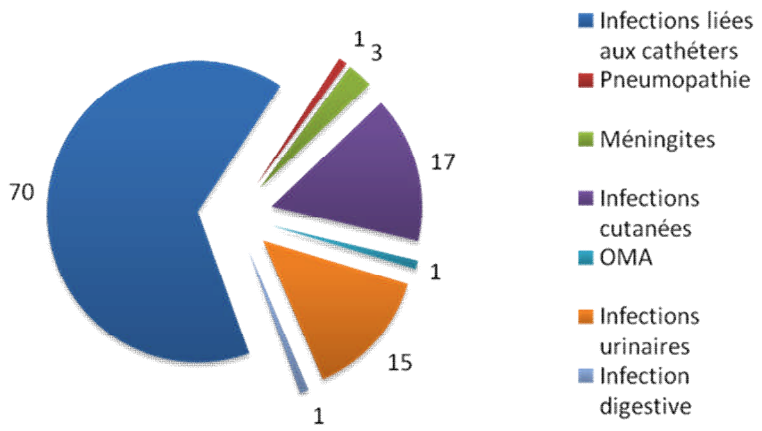


Figure III.3: Répartition des infections invasives à P. aeruginosa

2. Bactériémies et ILC à *P. aeruginosa*

Elles représentaient la majorité des infections à *P. aeruginosa* (65%). En se référant aux définitions préalablement décrites dans le matériel et méthodes, ces bactériémies et/ou ILC étaient réparties en deux groupes distincts (Figure III.4):

- les **bactériémies** (n=55, 79%) comprenant les bactériémies primaires (n=6 ; sans porte d'entrée retrouvée) et les bactériémies secondaires aux ILC, ces dernières constituant la majorité de notre population (70%) avec 45 ILC avec bactériémie et 4 ILC probables
- les **ILC sans bactériémie** (n=15) étaient moins nombreuses (21%) comprenant les ILC générales (n=5), locales (n=9) et les colonisations (n=1).

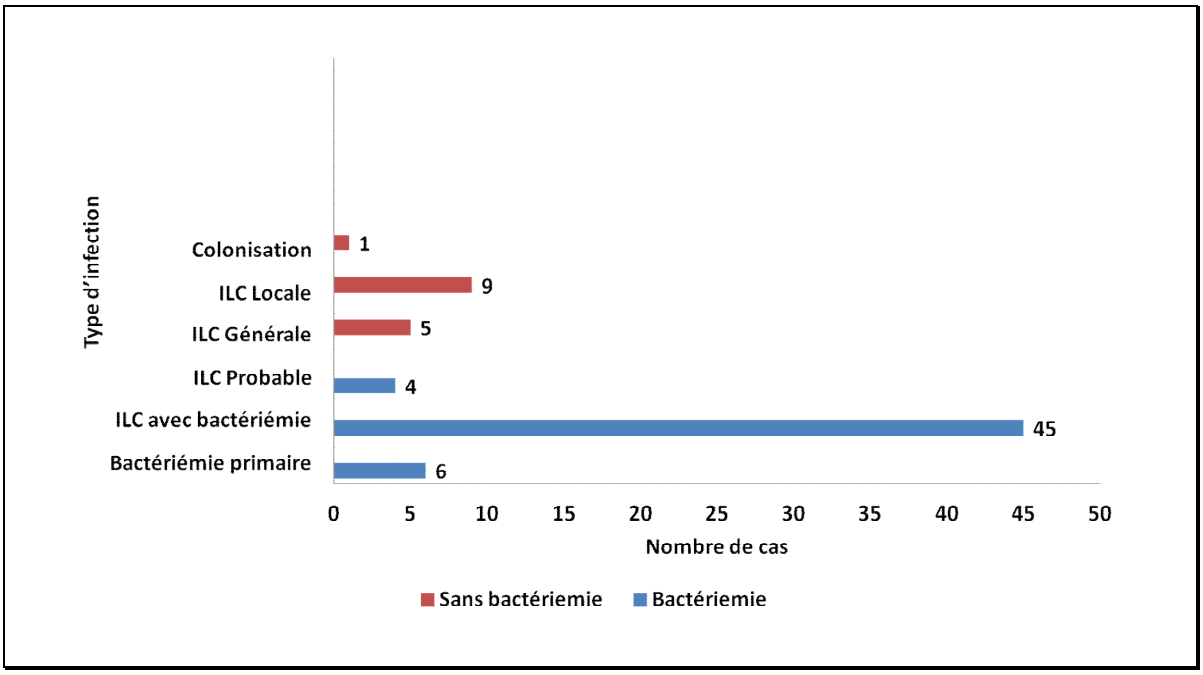


Figure III.4: Bactériémie et ILC à P. aeruginosa : nombre de cas en fonction du type d'infection par sous-groupe avec Bactériémie (n=55) et sans Bactériémie (n=15)

2.1. Présentation clinique, traitement et évolution des bactériémies et ILC

Le point d'appel principal était la fièvre (n=59/70, 84%) avec un sepsis dans 30% des cas évoluant vers un choc septique dans la moitié des cas (soit 14% de l'ensemble des patients). Dans la moitié des cas, le point d'appel diagnostique était la présence de signes locaux (tunnelite, n=25/70, 35%). Seuls 37 % des patients étaient en aplasie.

2.1.1. Bactériémies primaires

Six patients (8%) avaient une bactériémie primaire, caractérisée par des hémocultures positives à *P. aeruginosa* sans porte d'entrée identifiée. Par définition tous les patients présentaient un tableau fébrile dont un s'est compliqué de sepsis. Seulement 2 patients étaient en aplasie. La prise en charge de ces patients était très disparate (Tableau III .1) : 4 patients ont reçu une antibiothérapie intraveineuse, les deux autres un verrou d'amikacine. L'ablation de la CVC n'a été réalisée que chez 2 patients au 3ème et 4ème jour des symptômes avec une culture des CVC négatives, alors que les patients avaient déjà reçu 3 jours d'antibiothérapie.
L'apyrexie a été obtenue après une durée médiane de 1 jour (0-15) par rapport au début des symptômes (un patient a présenté de la fièvre pendant 10 jours sans documentation bactériologique retrouvée avant d'avoir une hémoculture positive) et 3 jours (0-9) par rapport au début de l'antibiothérapie. Aucun patient n'a présenté de foyer infectieux secondaire.

2.1.2. Bactériémies secondaires à une ILC

Elles constituent la principale forme de présentation des infections à *P. aeruginosa* (n=45/70 64%). Le principal signe clinique des ILC avec bactériémie était la fièvre 44/45 patients. Un sepsis (réponse systémique avec fièvre et tachycardie) est survenu dans 44% des cas (20/45pts), avec une évolution rapide vers un choc septique pour la moitié d'entre eux (choc hypovolémique malgré deux remplissages vasculaires nécessitant un passage dans une unité de réanimation pour la poursuite de la prise en charge) soit dans 22% des ILC avec bactériémie à *P. aeruginosa*. Quatre patients ont présenté un tableau de décharge bactériémique lors du branchement sur le cathéter central (8%) évoluant pour 2 d'entre eux vers un choc septique. Les signes locaux à type de tunnelite étaient présents chez 25% des patients.
Seul un tiers des patients était en aplasie (n= 16). Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse de type bi antibiothérapie débutée dans les heures suivant les symptômes, pour une durée médiane de 8 jours (2-47) avec un relais par voie orale pour 22 patients.
La CVC a été retirée chez 44/45 patients avec un délai médian de retrait de la CVC de 1 jour (0-4) par rapport à la 1ère hémoculture positive. Sur les 42 CVC mises en culture (2 non mises en culture), 76% étaient positives à *P. aeruginosa*, 1 positive à SCN et 1 à staphylocoque doré. L'apyrexie était obtenue rapidement après le retrait de la CVC.

Sept patients ont présenté des foyers secondaires concomitant ou compliquant l'ILC majoritairement de type pneumopathie (n=6) et une infection digestive. Les patients avec un foyer secondaire restaient fébriles plus longtemps (4 jours) que ceux sans foyer secondaire et avaient une durée d'antibiothérapie médiane prolongée (13 jours [12-26])

2.1.3. ILC probables

Les ILC probables au nombre de 4 se sont toutes présentées par de la fièvre. Aucun des patients ne présentait de signes cliniques ou de prélèvements bactériologiques en faveur d'un autre foyer infectieux. Deux patients étaient en aplasie. Une antibiothérapie intraveineuse a été instaurée pour les 4 patients et tous ont eu une ablation de la CVC. Sur les 3 CVC mises en cultures, seule 1 CVC était positive à SCN. Le délai médian de retrait de la CVC était de 3 jours (2-4) et le délai d'amendement des symptômes de 8 jours. Aucun patient n'a présenté de foyer secondaire.

2.1.4. ILC générales

Les ILC générales (n=5) observées se présentaient à la fois par un tableau de fièvre (5/5) et de tunnélite (4/5). Seulement 2 patients étaient en aplasie. Tous les patients ont bénéficié d'une ablation de la CVC avec un délai médian d'ablation de 0 jour (0-2) et la culture était positive à *P. aeruginosa* pour toutes les CVC retirées.
Quatre patients ont été traités par une antibiothérapie intraveineuse, un patient a été traité par l'ablation de la CVC uniquement.
Un foyer secondaire a été noté à type d'abcès au niveau de la CVC. L'évolution a été favorable pour tous les patients avec une durée médiane d'obtention de l'apyrexie de 3 jours (1-6) par rapport au début de l'infection.

2.1.5. ILC locales

Les ILC locales (n=9) se sont révélées essentiellement par une tunnélite sans signe systémique. Deux patients étaient en aplasie durant cet épisode. Pour tous, l'ablation de la CVC a été réalisée mais seulement sept CVC ont été mises en culture et étaient positives à *P. aeruginosa*. Le délai médian d'ablation de la CVC par rapport au début des signes cliniques était de 1 jour (0-16). Un seul patient en aplasie a bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse de 6 jours. Les autres patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie mais seulement

des soins locaux après ablation de la CVC. Le délai médian d'amélioration des signes cliniques locaux était de 4 jours (2-19) par rapport au début des signes cliniques.

2.1.6. Colonisation

Un cas de colonisation a été identifié. Il s'agit d'une hémoculture positive à *P. aeruginosa* faite de façon systématique après que le pansement du cathéter ait été souillé. La culture du cathéter après retrait était positive à 3 germes différents (*Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumanii* et *P. aeruginosa*) témoignant d'une colonisation de la CVC.

2.1.7. Description des patients présentant un choc septique

Dix patients ont présenté un choc septique à *P. aeruginosa* dans un contexte d'ILC avec bactériémie dont la moitié était en aplasie. Le délai médian de survenue du choc septique par rapport au J1 de la chimiothérapie de 10 jours (1-40 jours) était non significativement différent des ILC avec bactériémie sans choc (p=0.9). L'ablation de la CVC a été réalisée chez les 10 patients dans un délai médian de 2 jours après le début de l'infection (le choc septique pouvant survenir au cours de la prise en charge) et après 2 jours d'antibiothérapie. La culture était positive pour 8 patients à *P. aeruginosa*. Tous les enfants ont été traités par voie systémique avec un relais per os par ciprofloxacine pour 5 patients.

Le délai médian d'obtention de l'apyrexie par rapport au début des symptômes et de l'antibiothérapie était de 3.5 jours (1-19 jours) non significativement différent des ILC avec bactériémie sans choc (p=0.4).

Trois patients étaient colonisés à *P. aeruginosa* dans les selles avant ou au moment de la survenue de l'infection.

***Tableau III.1: Description des 70 bactériémies et ILC** : **(A)** description clinique, thérapeutique, **(B)** description bactériologique et évolution. Les durées médianes sont exprimées en jour (minimale- maximale).*

A

	Bactériémie			Absecence de bactériémie		
Type d'infection	Bactériémie Primaire	ILC avec bactériémie	ILC probable	ILC générale	ILC locale	Colonisation isolée de la CVC
Nombre	6	45	4	5	9	1
Clinique						
Signes cliniques						
Fièvre	6	44	4	5		
Sepsis	1	20				
Choc septique		10				
Tunnellite		12		4	9	
Autres	3	12				
Pas de symptome						1
Traitement						
ATB intra-veineux						
Nb patients	4	45	4	4	1	0
Durée médiane (j)	6 (0-11)	8 (2-47)	8 (4- 11)	4 (0-14)	6	
ATB PO						
Nb patients	1	22	1	2	0	0
Durée médiane (j)	10	4 (2-22)	15	10	0	0
Verrou						
Nb patients	2	6	1	1	1	0
Durée médiane (j)	3.5 (3-4)	1(1-2)	1	5	6	
Type						
Amikacine	2	4	1		1	
Vancomycine		2		1		
Transfusion gb						
Nb patients	1	2	0	0	0	0
Durée médiane (j)	1	2				
Ablation CVC						
Nb patient	2	44	3	5	9	1
Delai début infection/ablation VVC	3.5 (3-4)	1 (0-4)	3 (2-4)	0 (0-2)	1 (0-16)	3.5

B

	Bactériémie			Absecence de bactériémie		
Type d'infection	Bactériémie Primaire	ILC avec bactériémie	ILC probable	ILC générale	ILC locale	Colonisation isolée de la CVC
Nombre	6	45	4	5	9	1
Bactériologie						
Culture CVC	2	42	3	5	7	1
CVC positive	0	34	1	5	7	1
Pseudomonas aeruginosa		32		5	7	1
Staphyloccocus aureus		1				
Staph coagulase négative		1	1			
CVC négative	2	8	2	0	0	1
Hemocultures différentielles Positives	0	30	0	0	0	0
Evolution Délai médian entre / en jours						
Infection/ Apyréxie	1 (0-15)	3 (1-19)	8 (2-16)	3 (1-6)	4 (2-19)	
Début ATB IV/ apyréxie	3 (0-9)	3 (0-19)	3 (2-5)	2 (1-6)		
Ablation CVC/ apyrexie	0	1 (-3 17)	1 (-1/4)	1 (0-6)	3 (1-4)	
Ablation CVC/ négativation HC	0 (-1/3)	0 (-1 6)	-1 (-2/-1)			
Apparition de foyer secondaire	0	7 (6 Pneumopathie 1 diarrhée)	0	1 abces	0	0

2.2. Diagnostic bactériologique

2.2.1 Méthodes diagnostiques

La documentation bactériologique témoignant d'une bactériémie secondaire à une ILC se répartissait de la façon suivante : 11 patients présentaient un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique > 2 h, 15 patients uniquement une culture positive de la CVC >10^3 UFC/ml ; 19 patients présentaient les deux critères. Dans la majorité des cas d'ILC, il n'existe qu'un seul couple d'hémoculture positif ou qu'une seule hémoculture sur CVC positive, parmi de nombreux prélèvements réalisés dans un contexte de fièvre et ceux parfois à quelques heures d'intervalle. Le nombre médian d'hémoculture prélevée par patient est de 4 (1-12) et le nombre médian d'hémoculture positive (sur CVC et en périphérie confondues) était de 2(1-7).

Le délai médian entre la première hémoculture positive et l'ablation du cathéter central était de 2 jours dans le groupe des hémocultures positives à *P. aeruginosa*, à *staphylocoque* comme dans le groupe de CVC avec une culture négative. Le délai médian d'ablation de la CVC était plus court pour les ILC certaines (ILC avec bactériémie, ILC générales et ILC locales) que pour les bactériémies et ILC douteuses (bactériémies primaires et les ILC probables) (p=0.09).

La négativation des hémocultures par rapport à l'ablation de la CVC était obtenue le plus souvent dès le retrait (délai médian de 0 jours (-1, 6).

Pour les ILC probables, le diagnostic bactériologique a été posé par la présence d'une hémoculture positive sur la CVC et la culture de la CVC à un seuil significatif.

Pour les ILC locales et générales, la culture de la CVC a permis d'établir le diagnostic.

2.2.2 Profil de résistance aux antibiotiques des souches isolées lors des bactériémies et des ILC.

A partir des antiobiogrammes réalisés, nous avons établi le profil de résistance sur 11 ans des souches de *P. aeruginosa* isolées dans les bactériémies primaires et secondaires ainsi que les ILC sans bactériémie (Figure III.5). Les souches de *P. aeruginosa* sont restées sensibles dans plus de 95% des cas à la ceftazidime, à la piperacilline+tazobactam et dans plus de 91% des cas à la ciprofloxacine avec des souches sporadiquement résistantes. Les souches présentaient une résistance à l'imipénème dans 10% des cas, avec une augmentation à 20% en 2005 et 2009 (Figure III.6). Les souches ont été évaluées pour leur sensibilité à la colistine dans 75%

des cas, elles étaient toujours sensibles. Comme attendu, les souches étaient sensibles à l'amikacine et la tobramicyne dans 95% des cas alors qu'elles étaient intermédiaires ou résistantes dans respectivement 65% et 10% des cas à la gentamycine.

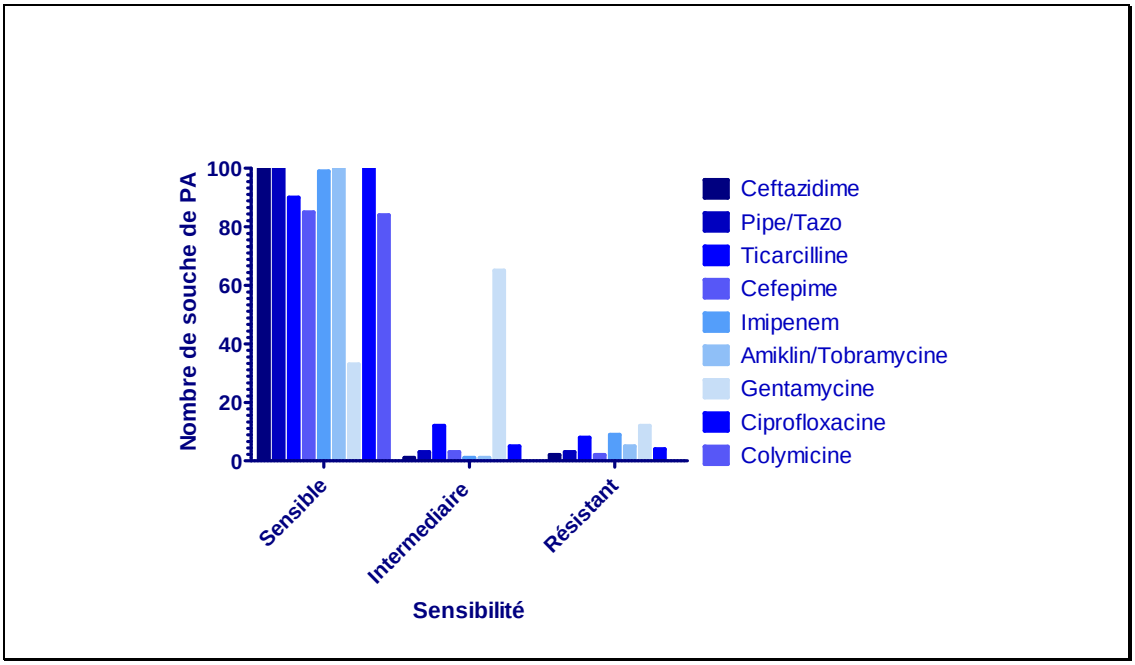


Figure III.5: Profil des antibiogrammes des souches de P. aeruginosa isolées lors des bactériémies, ILC avec bactériémie et ILC sans bactériémie (n=70).

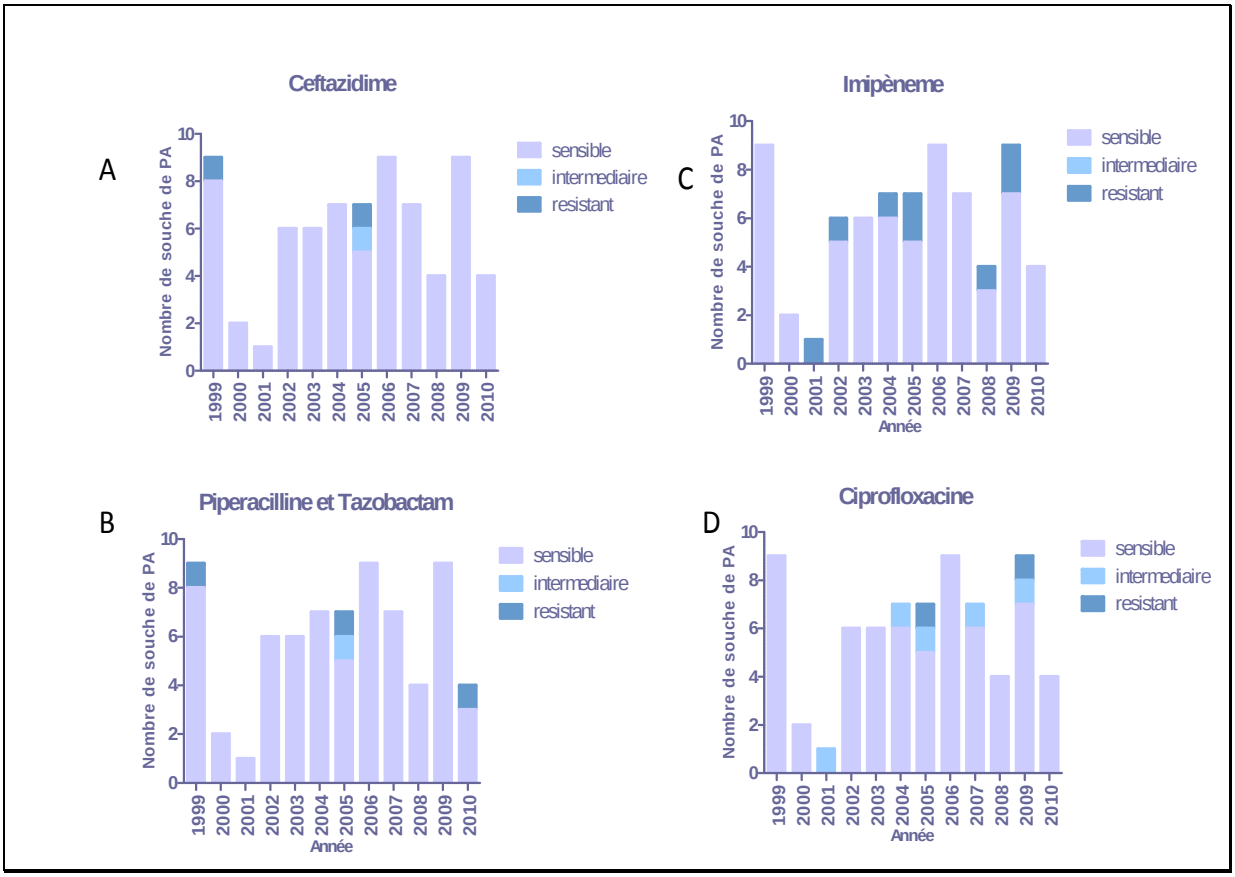


Figure III.6: Evolution des profils des antibiogrammes des souches de P. aeruginosa isolées lors des bactériémies et/ou ILC (n=70).
A- Ceftazidine, B- Piperacilline+tazobactam, C- Imipenème, D- Ciprofloxacine des profils des antibiogrammes des souches de P. aeruginosa isolées lors des bactériémies et/ou ILC (n=70). A- *Ceftazidine*, ***B-*** *Piperacilline+tazobactam*, ***C-*** *Imipenème*, ***D-*** *Ciprofloxacine*

2.3. Prise en charge des ILC

2.3.1. Ablation de la CVC

L'ablation de la CVC a été réalisée dans 97% des cas (61pts/63 ILC) avec une mise en culture pour la majorité (oubli de mise en culture de 3 CVC). Le *P. aeruginosa* a été identifié à la culture de la CVC dans 45 cas (73%), associé à d'autres germes (*Stenotrophomonas maltophilia et Acinetobacter baumani*) dans un cas. Dans 3 cas, la culture de CVC était positive à des germes différents: staphylocoques (*S.aureus* =1, *S.epidermidis*=1 et SCN=1) sans *P. aeruginosa* retrouvé et 13 cultures de CVC sont restées négatives (21%). Le délai

médian d'ablation de CVC à culture négative par rapport au début de l'antibiothérapie était de 2 jours et identique à celui des CVC avec culture positive.

Description des cas sans ablation de CVC

Nous avons recensé 6 patients dont la voie centrale n'a pas été retirée. Un de ces patients présentait une ILC avec bactériémie dans un contexte palliatif.

Quatre autres patients présentaient une bactériémie primaire avec un tableau clinique frustre (un pic fébrile isolé puis amendement des signes cliniques) ou de bactériémie par translocation digestive probable, toutes d'évolution favorable sous verrou d'amikacine ou antibiothérapie systémique sans récidive.

2.3.2. Antibiothérapie

58/70 patients ont été traités avec une antibiothérapie systémique intra-veineuse de type biantibiothérapie avec l'association d'une bêta lactamine à large spectre (21 piperacilline + tazobactam, 26 cefazidime, 13 céfépim, 14 imipénème) et d'un aminoside (52 amikacine). Le type d'antibiothérapie en première intention dépendait des périodes et des protocoles dans le service résumé dans le Tableau II.3 avec une réévaluation de cette antibiothérapie lors de l'obtention de l'antibiogramme.

La durée médiane de l'antibiothérapie systémique par voie intraveineuse était de 6 à 8 jours pour les bactériémies primaires et secondaires et de 3 jours pour les ILC générales.

Le délai médian d'apyrexie après l'initiation de l'antibiothérapie intraveineuse s'étendait de 1 à 8 jours pour les bactériémies primaires et secondaires (non significativement différents).

Un relais par voie orale a été réalisé principalement chez les ILC avec bactériémie (22/45) pour une durée médiane de 4 jours (2-22) .L'antibiothérapie per os instaurée était adaptée à l'antibiogramme et de type ciprofloxacine (n=22), amoxicilline + ciprofloxacine (n=2), amoxicilline et acide clavulanique (n=1), colistine (n=1).

Onze patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie systémique. Il s'agissait principalement d'ILC locales (8 patients) traitées par retrait seul de la CVC; les trois autres étaient une ILC générale dont la culture de la CVC retirée s'est révélée positive à *P. aeruginosa*; une colonisation avec une culture de la CVC après ablation positive à plusieurs germes dont *P. aeruginosa* et enfin une bactériemie traitée par verrous d'amikacine.

Aucune récidive ou séquelle n'a été notée chez ces 11 patients.

2 .3.3. Verrou antibiotique

Onze des 70 patients ont eu un verrou d'antibiotique avant l'identification de la bactérie incriminée pour une durée médiane de 2 jours, de type amikacine pour 8/11 et vancomycine pour 3/11, associée à une antibiothérapie systémique pour 9 patients. Les tableaux cliniques étaient variables: 1 ILC locale, 6 ILC avec bactériémie dont 3 chocs septiques survenant dans un délai de 48h après le début des symptômes, 1 ILC générale, 1 ILC probable et 1 bactériémie primaire. Deux patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie systémique en complément des verrous: une ILC locale d'évolution favorable après ablation de la CVC et une bactériémie d'évolution favorable sous verrou d'amikacine.

La CVC a été retirée pour 10 d'entre eux, lorsque le *P. aeruginosa* a été identifié sur une hémoculture. Le délai médian entre le début des verrous d'antibiotique et l'ablation de la CVC était de 2 jours (0-16 jours). Les cultures de 6/10 étaient positives (5 à *P. aeruginosa* et 1 à *Staphylococcus epidermidis*), 3/10 étaient négatives et une CVC n'a pas été mise en culture. La durée médiane de réalisation des verrous était de 1 jour dans le groupe des CVC positive en culture contre 2 jours dans le groupe des CVC négatives.

2 .3.4. Transfusion de Globules blancs

Trois patients dont 2 patients ayant reçu une chimiothérapie haute dose avec réinjection de cellules souches hématopoiétiques autologues (autogreffe) ont reçu au cours de bactériémie des transfusions de globules blancs (GB). Il s'agissait d'ILC avec bactériémie (n=2) caractérisées par un choc septique chez un patient en post autogreffe et une décharge au branchement dans un contexte d'aplasie pour l'autre, et d'une bactériémie primaire avec signes de sepsis chez un patient en post autogreffe. Aucun foyer secondaire ni aucune séquelle n'a été observé dans ces 3 cas.

Les 3 patients étaient en aplasie pour une durée prévisible encore longue > 10 jours compte tenu de la chimiothérapie reçue, motivant la réalisation de la transfusion de GB.

Les patients ont reçu des GB 1 à 2 jours. Le délai médian d'obtention de l'apyrexie était de 1 jour après le début des transfusions en globules blancs.

2.4. Evolution

L'évolution des ILC et des bactériemies a été favorable pour 69 patients, un seul patient est décédé avec une ILC à *P. aeruginosa* dans un contexte palliatif associée une infection disséminée et une pneumopathie. L'ablation de la CVC n'avait pas été réalisée pour des raisons de confort et d'administration d'antalgiques.

Les foyers secondaires ont été identifiés essentiellement chez les patients présentant une ILC avec bactériémie (7/8). La durée médiane d'antibiothérapie systémique des ILC avec bactériémie et développant un foyer secondaire n'était pas significativement différente des ILC avec bactériémie ne développant pas de foyer secondaire, 6 jours (3-26 jours).

2.5. Facteurs de risques d'ILC et de bactériémie

Nous avons recherché dans notre population pédiatrique avec tumeurs solides, les facteurs de risque de survenue d'une infection à *P. aeruginosa* décrits dans la littérature, principalement chez les adultes ou dans des populations comprenant des tumeurs solides et hémopathies malignes.

Sur les 70 patients (Tableau III.2), 56 ont eu une pose de voie centrale à l'IGR, 14 dans d'autres centres. Il s'agissait de 47 chambres implantables ou port à cath (PAC, principalement utilisé dans le département pour les tumeurs solides avec chimiothérapie prolongée), 11 cathéters type Broviac et 12 cathéters tunnélisés (utilisés quand la chimiothérapie prévue est de courte durée < 3mois). Le délai médian de survenue de l'ILC par rapport à la pose de la VVC variait selon le type de VVC et tendait à être plus court pour les cathéters tunnélisés (23 jours [4-345]) que les autres types de VVC (respectivement 63 jours pour les PAC [5-1210] et 65 pour les Broviac [11-218]). Dans 10 cas, le délai d'infection des CVC était particulièrement court entre 4 et 11 jours après la pose.

Le nombre médian de jour d'utilisation de la VVC depuis la pose jusqu'à l'infection est plutôt court (5 à 68 jours). Le délai médian de survenue de l'ILC par rapport à la pose de la VVC variait aussi selon les type d'ILC (19 à 172 jours), tendant à être plus court pour les ILC locales (19 jours) que pour les ILC générales avec ou sans bactériémie (environ 65 jours) et les ILC probables (172 jours).

Nous avons aussi mis en évidence une prédominance de ces infections aux printemps et en été (71% en printemps/été et 29% en automne/hiver).

L'aplasie était présente au moment de l'infection chez 26/70 patients (37%). Le délai médian de la survenue de l'ILC par rapport au J1 de la dernière chimiothérapie était de 9 jours (1-60). L'état nutritionnel était normal pour 45/70 patients (64%). 34% étaient dénutris et un support nutritionnel avait été institué pour la majorité de ces 24 patients dénutris (n=20/24 ; 83%), dont 7/70 par nutrition entérale et 13/70 par nutrition parentérale (4 patients n'ont pas reçu de support nutritionnel). Un patient était en surpoids majeur (Index de masse corporelle, IMC> 30).

Par ailleurs, 21 patients présentaient une colonisation (selles, urine, trachée) dont les 2/3 simultanément avec l'infection et seulement un tiers préalablement. Sur les 50 ayant eu une coproculture, *P. aeruginosa* a été trouvé dans les selles chez 14 patients. 28% des patients (20/70), n'avaient pas de coproculture réalisée avant ou au décours de la prise en charge.

Tableau III.2: Facteurs de risque de survenue des ILC

	Bactériémie			Absence de bactériémie		
Type d'infection	Bactériémie Primaire	ILC avec bactériémie	ILC probable	ILC générale	ILC locale	Colonisation de la CVC Isolée
Type de KTC						
PAC (n=47)	6	31	2	2	6	0
Broviac (n=11)	0	8	0	2	1	0
Tunélisé (n=12)	0	6	2	1	2	1
Délai median entre pose et infection	31 (5-590)	66 (11-1211)	172 (69-345)	65 (9- 174)	19 (7-214)	30 (17-44)
Nombre de jour d'utilisation KTC	5 (4-53)	22 (1-100)	68 (18-113)	21 (0-80)	12 (2-80)	21 (12-30)
Aplasie pendant ILC	2	16	2	2	3	1
Durée médiane entre J1 chimio et ILC	9 (3-14)	9 (1-44)	18 (2-60)	9 (3-15)	5 (1-14)	15 (5-25)
Etat nutritionnel						
-Normal	4	30		3	6	1
-Nutrition entérale	1	4	1	1	1	
-Nutrition parentérale	1	7	3	1		
-Dénutrition sans support		3			1	
- Obésité		1				
					(1 pas de donnée)	
Colonisation	0	16	1	3	1	0

3. Les autres localisations d'infections à *P. aeruginosa*

3.1.Les infections cutanées

Dix-sept infections cutanées (hors tunnelite qui sont des ILC locales) sont survenues en 11 ans, représentant 16% des infections à *P. aeruginosa*. Elles se manifestaient par de la fièvre (n=7/17, 41%), une inflammation cutanée et un écoulement purulent d'une cicatrice ou d'une plaie sous attelle (n=11), une fasciite nécrosante n=1, un ecthyma gangrenosum n=1 et une dermohypodermite (cellulite ; n=3) et enfin un abcès type bartholinite (n=1). Onze cas répondaient aux critères des infections superficielles liées aux soins après la réalisation d'une biopsie chirurgicale ou du site de l'exérèse de la tumeur. Les surinfections de cicatrice survenaient plutôt chez des adolescents (âge moyen 13 ans ; 8-17) alors que les infections cutanées plus profondes chez des enfants plus jeunes (âge médian 3.75 ans, 1-15).

Dans 9/17 cas, *P. aeruginosa* a été trouvé de façon isolée et dans les 8 autres cas des prélèvements multigermes avec l'identification de *Staphylococcus aureus* (n=4), d'*Escherichia coli* (n=2), autres germes (n=2) principalement dans les surinfections cutanées.

La majorité des patients ont bénéficié de soins locaux 15/17. Une antibiothérapie systémique a été instaurée essentiellement chez les patients présentant une infection profonde (n=-6) le plus souvent dans un contexte d'aplasie (n=7). Un patient avec une fasciite nécrosante en aplasie a reçu une transfusion de globules blancs. Les données concernant ces infections sont résumées dans les tableaux III.3 et III.4.

Tableau III.3 : Infections cutanées à P. aeruginosa de 1999-2010

Age	*Type de cancer*	*Type d'infection*	*Localisation*	*Aplasie*	*Traitement*
17	Lymphome	Surinfection cicatrice	Thoracoscopie	Non	Soins Locaux
3.5	Médulloblastome	Abcès	Bartholinite	Oui	ATB IV/PO
17	Sarcome	Surinfection cicatrice	Cuisse	Non	Soins locaux
13	Sarcome	Surinfection cicatrice	Dos	Oui	ATB IV
8	RMS	Surinfection cicatrice	Talon	Non	ATB IV/PO
13	Sarcome	Surinfection cicatrice	Cheville	Non	Soins Locaux
10	Ostéosarcome	Surinfection cicatrice	Genou	Non	Soins Locaux
13	Ostéosarcome	Surinfection cicatrice	Sacrum	Non	ATB IV
3	Osteosarcome	Surinfection cicatrice	Bassin	Non	Soins Locaux
11	Fibrosarcome	Surinfection cicatrice	Cuisse	Non	Soins Locaux
15	ATRT	Dermohypodermite	Cervicale	Oui	ATB IV/PO
17	Ostéosarcome	Surinfection cicatrice	Femur	Non	Soins Locaux
1	Teratome	Ecthyma gangrenosum	Vulve	Oui	ATB IV/PO
16	PNET	Dermohypodermite	Vulve	Oui	ATB IV/PO
11	Ostéosarcome	Surinfection cicatrice	Genou	Non	Soins locaux
4	RMS	Dermohypodermite	Vulve	Oui	ATB IV/PO
8	Medulloblastome	Fasciite nécrosante	Cuisse	Oui	ATB IV + GB

ATB : antibiothérapie ; IV intra-veineux ; PO per-os ; RMS rhabdomyosarcome ; ATRT : tumeur rhabdoide ; PNET peripheral neuroectodermic tumor ; GB Transfusion de globules blancs

3.2. Les infections urinaires

Sur 11 ans, nous avons dénombré 15 infections urinaires (14%) dont 5/15 (33%) en présence de matériel (sonde urinaire ou sonde de pyélostomie). Les signes cliniques comportaient essentiellement de la fièvre et peu de patients présentaient des signes fonctionnels urinaires (4/15). La plupart des patients (12/15) était en aplasie. Le diagnostic a été réalisé grâce à une uroculture > 10^3CFU/ml pour les patients sans sonde vésicale et une uroculture>10^5 CFU/ml pour les patients avec une sonde urinaire.

La majorité des patients 14/15 ont reçu une antibiothérapie systémique, de type biantibiothérapie avec association d'une beta lactamine à large spectre (piperacilline+ tazobactam n=5, ceftazidime n= 3, céfépime n=5, imipénème=3) et d'un aminoside type

amikacine (10/14) pour une durée médiane de 6 jours (2-14 jours). Un seul patient apyrétique a été traité seulement par l'ablation du matériel et une antibiothérapie per os de 10 jours.
Un tiers de patients était colonisé dans les selles par le même *P. aruginosa.* On a observé 2 récidives d'infection urinaire dont une chez un patient porteur d'une pyélostomie et une chez un patient présentant une diarrhée à *P. aeruginosa*.

3.3.Les méningites

Trois méningites à *P. aeruginosa* ont été dénombrée chez des enfants porteurs de matériel type dérivation ventriculopéritonéale (n=2) ou après une intervention neurochirurgicale d'exérèse tumorale. Les patients étaient âgés de 1 an, 2 ans et 7 ans et porteur de tumeurs cérébrales (Medulloblastome, PNET et gliome).
Les 3 enfants ont présenté de la fièvre avec un syndrome méningé, un sepsis pour 2 d'entre eux et un abcès cérébral.
Tous ont bénéficié d'une antibiothérapie systémique à large spectre (piperacilline + tazobactam, imipénème, amikacine 2/3). La durée médiane d'antibiothérapie était de 19 jours (9 -20). L'ablation du matériel a été réalisée pour les 2 patients porteurs d'une valve ventriculopéritonéale, et l'abcès a été drainé chirurgicalement.
Le délai médian entre la méningite et l'ablation du matériel était de 1 jour, et le délai entre l'ablation du matériel et l'apyrexie de 4 jours (4 - 12).
Un patient a présenté 2 récidives de méningite à *P. aeruginosa* avec le même antibiogramme malgré 2 changements de matériel.
Les coproculture étaient positives pour 2 des 3 enfants.

3.4.Autres types très rares d'infections à P. aeruginosa

Nous avons également constaté la survenue d'infections décrites ci-après:

- une **pneumopathie isolée** à *P. aeruginosa* chez un patient trachéotomisé pour une paralysie laryngée post exérèse d'une tumeur cérébrale (ATRT) traité par piperacilline+tazobactam initialement puis imipénème devant un patient restant fébrile à 3 jours de l'initiation de l'antibiothérapie dans un contexte d'aplasie. La durée de l'antibiothérapie a été de 16 jours. Par contre comme déjà discuté dans le chapitre bactériémie//ILC, les pneumopathies étaient les foyers infectieux de localisations

secondaires les plus fréquents avec 6 patients atteints. Les infections pulmonaires représentaient donc 6% des infections à *P. aeruginosa.*

- une **infection digestive** avec diarrhée et colite à *P. aeruginosa* dans un contexte d'aplasie traitée par ceftazidime, amikacine pendant 7 jours puis avec un relais per os par ciprofloxacine pour 13 jours.
- une **otite moyenne aigue** à *P. aeruginosa* chez un patient porteur d'un aérateur transtympanique. Il a présenté les signes cliniques d'une OMA fébrile avec un écoulement purulent dans un contexte d'aplasie. Un traitement de 7 jours par piperacilline+tazobactam a été réalisé, associé à une antibiothérapie par topique local sans ablation de l'aérateur transtympanique.

Tableau III.4 : Description des Infections cutanées, urinaires, méningites, pneumopathie, infection digestive et OMA : description clinique, thérapeutique, évolution et facteurs de risque.

Type d'infection	*Infections cutanées*	*Infections urinaires*	*Méningites*	*Pneumopathie*	*Infection digestive*	*OMA*
Nombre	17	15	3	1	1	1
Clinique						
Fièvre	7	13	3	1	1	1
Surinfection cicatrice	11					
Infection profonde	6					
SFU		4				
Sepsis			2			
Syndrome méningé			3			
Pneumopathie				1		
Diarrhée					1	
Othorée						1
Traitement						
ATB intra-veineux						
Nb patients	9	14	3	1	1	1
Durée médiane (j)	8 (4-14)	6(2-14)	19(9-20)	16	7	7
ATB PO						
Nb patients	6	1	0	0	1	1
Durée médiane (j)	7(4-11)	10			13	7
Soins locaux						
Nb patients)	15					0
Transfusion gb						
Nb patients	1	0	0	0		0
Durée médiane (j)	2					
Corps étranger	0	5	2	1	0	1
Ablation matériel		5	2	0		0
Evolution Délai médian entre/ en jours						
Infection/Résolution symptomes	6 (1-36)	5 (1-9)	6 (4-14)	9	7	3
Début ATB IV/Résolution symptomes	6 (1-12)	5 (1-8)	5 (4-13)	9	2	2
Facteurs de risque						
Aplasie	7	12	0	0	1	1
Durée médiane entre J1chimio et infection	10 (1-15)	9(1-15)	Pas de chimio	Pas de chimio	7	5
Colonisation	1	6	2	1	1	NF

IV. Discussion

Après le cancer lui-même, les complications infectieuses constituent la principale cause de morbidité chez les enfants atteints d'une tumeur maligne [36]. Cette susceptibilité aux infections nosocomiales est secondaire à la diminution des défenses immunitaires ainsi que la présence de corps étrangers tels que les CVC [24,36]. Les bactériémies, majoritairement secondaires à une infection de CVC [26,37], représentent la principale cause d'infection nosocomiale chez ces patients [25–27], dont l'agent infectieux le plus fréquemment identifié est le SCN [38,39]. Depuis la fin des années 90, 70% des bactériémies sont dues à CGP avec une nette diminution de celles liées aux BGN [18,26,384040–44]. Ce changement d'épidémiologie fait suite à l'évolution des chimiothérapies avec la survenue plus fréquente de mucite, l'augmentation de la durée d'aplasie, l'utilisation prolongée de CVC et enfin la mise en place d'une antibiothérapie empirique à large spectre ciblant les BGN [19]. Cependant les BGN restent des pathogènes redoutables, responsables d'ILC sévères en particulier *P. aeruginosa*, 3ème germe en cause après *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* [45,46] et représentant selon les études de 20% à 35% des bactériémies à BGN [27,36,47]. Les facteurs prédictifs de bactériémie à *P.aeruginosa* n'ont pas été complètement identifiés, cependant l'exposition à une antibiothérapie préalable, la présence de corps étrangers type CVC qui rompent l'intégrité des barrières physiologiques faciliteraient la colonisation puis l'infection de patients immunodéprimés [45,48].

Notre département assure le traitement des tumeurs solides et lymphomes de l'enfant et l'adolescent mais pas d'hémopathies malignes de type leucémies et ne réalise pas d'allogreffe de cellules hématopoïétiques. Les patients atteints d'hémopathies par rapport à ceux atteints de cancers solides semblent avoir un risque infectieux accru, notamment du fait de chimiothérapies intensives répondant à des critères de dose intensité provoquant des aplasies prolongées[49] . Néanmoins, l'évolution de l'oncologie pédiatrique, dans laquelle le département à une part active, s'est fait durant la période d'étude vers une intensification des traitements avec en particulier le développement de chimiothérapies plus intensives avec des neutropénies plus prolongées et des effets secondaires hématologiques (nécessité de transfusions), muqueux et nutritionnels plus marqués amenant à une plus grande nécessité d' utilisation des CVC (ex cures de VIDE dans les sarcomes d'Ewing depuis 1999 [50], chimiothérapies à haute dose avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les neuroblastomes et les tumeurs cérébrales, domaines dans lesquels le département a été

pionnier [51–53]. Cet état de fait avait amené à réaliser une 1ère étude sur les bactériémies survenant dans le département entre 2000-2007 : 43% de bactériémies étaient dues à CGP et 36% à un BGN, 16% étaient polymicrobiennes et dans 5% des cas il s'agissait d'une fongémie. *P. aeruginosa* représentait 25% des bactériémies à BGN et 9% des bactériémies totales, avec une incidence annuelle stable sur cette période.

Dans le travail actuel, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux cas de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa* toutes localisations incluses, du fait de la sévérité potentielle de ces dernières et plus particulièrement des ILC, pneumopathies et cellulites [15,54].

Dans notre département de cancérologie de l'enfant et l'adolescent, sur la période étudiée de 11 ans (1999-2010), le nombre de colonisation par le *P. aeruginosa* a augmenté à partir de 2005 pour doubler en 2010 (15 cas/an en 1999 ; environ 20 cas/ an en 2005-2009 et 41 cas/an en 2010). Les explications de cette augmentation peuvent être l'accroissement de l'activité du service (2143 hospitalisations en 1999 et 4056 en 2010) et la pression de sélection exercée par les antibiothérapies prolongées, notamment lors des aplasies fébriles, perturbant la flore intestinale. Dans la littérature, le taux de colonisation par *P. aeruginosa* chez des individus sains serait compris entre 4 et 12% et atteindrait 25 à 30% des patients atteints d'un cancer [4]. Les localisations principales des colonisations dans notre étude étaient les selles (25%), les urines (29%) ou les deux sites à la fois (9%). Les autres localisations plus rares (VADS, trachée, gastrostomie…) représentaient au total 46% des sites de colonisations. Plusieurs auteurs ont démontré que les patients colonisés présenteraient plus de risque de développer une infection à *P.aeruginosa* [4,36,55]. Dans notre étude, 13% des patients colonisés ont présenté une infection invasive à *P. aeruginosa*. Mais chez les patients avec une infection invasive à *P. aeruginosa,* un tiers était colonisé au même germe, soit préalablement (44%) soit simultanément (56%), au niveau des selles (35%) et/ou des urines (33%) ou autres sites (32%). Le ratio de patients colonisés parmi ceux présentant une ILC était similaire aux autres localisations (30%). Ceci confirme la nécessité de connaitre les germes pathogènes présents dans la flore digestive ou urinaire des patients d'oncologie pédiatrique pour adapter l'antibiothérapie probabiliste à la sensibilité des germes connus de colonisation pour chaque patient en attendant les résultats des prélèvements bactériologiques. Cependant dans notre département, malgré des recommandations de coproculture systématique, 28% des patients n'en avaient pas eue.

Malgré l'augmentation du nombre de colonisation à *P. aeruginosa*, sur cette même période de 11 ans, le nombre d'infections à *P. aeruginosa*, décroit depuis 11 ans (21 cas/an en 1999 à 6 cas/an en 2010) dans notre département. Ceci peut être dû à une prise en charge de certains patients dans des centres hors IGR (centres de proximité, ou centres de surspécialités pédiatriques), à l'utilisation prédominante de CVC de type chambre implantable et à un système de surveillance par les services d'hygiène de l'hôpital avec des contrôles des points d'eau et enfin la mise en place d'un système d'alerte de morbidité (bleumédi depuis 2009).

Les infections invasives à *P. aeruginosa* étaient dominées par les ILC avec bactériémie (45%) ou sans bactériémie (13%), en accord avec les données de la littérature adulte [18,45]. Les autres infections invasives à *P. aeruginosa* étaient des infections cutanées (16%) et urinaires (14%) et plus rarement des méningites (2%). Il est difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature car seule une étude pédiatrique en oncohématologie pédiatrique s'est intéressée à cette répartition et relatait une majorité d'infections urinaires [27].

Néanmoins, certaines caractéristiques de ces infections semblent proches de la littérature adulte.

Toutes ces infections avaient la caractéristique d'être en majorité des IAS. Un tiers des infections urinaires est survenu sur sonde urinaire ou pyélostomie. Les gestes chirurgicaux sur les voies urinaires [56] et la présence d'une sonde urétérale ou d'une sonde urinaire est en effet connue pour entrainer des lésions de l'épithélium de surface et faciliter ainsi une colonisation puis une infection à *P.aeruginosa* [57]. Deux tiers des infections cutanées survenaient en post-biopsie ou post-opératoire et correspondaient à des surinfections de cicatrice principalement chez des adolescents dans un contexte non neutropénique. De plus, environ un tiers des infections à *P. aeruginosa* survenait lors d'une aplasie post-chimiothérapie (37%), l'immunodépression étant un facteur décrit comme favorisant les infections à *P. aeruginosa* [57], en particulier certaines formes sévères.

Les infections invasives sévères à *P. aeruginosa*, tout comme dans la littérature [58], comprenaient des infections cutanées de type abcès, bartholinite, dermohypodermites et fasciites, se développant en contexte d'aplasie (85,7%), représentant 41,2% des infections cutanées et survenant principalement chez les jeunes enfants (âge moyen 3,8 ans, possiblement favorisées par le port de couches). En effet, dans la littérature, les infections cutanées à *P.aeruginosa* sont connues pour leurs présentations cliniques diverses et pour être pourvoyeuses d'une importante morbimortalité [54], surtout en période d'aplasie, justifiant un diagnostic rapide pour en améliorer le pronostic et parfois le recours à des transfusions de globules blancs en association avec l'antibiothérapie, comme dans le cas du patient de notre étude souffrant d'une fasciite nécrosante avec bactériémie. Les autres localisations graves

trouvées dans notre étude étaient très rarement des méningites, et surtout des ILC avec sepsis survenant pendant mais aussi en dehors des périodes d'aplasie, que nous détaillerons ultérieurement. Par contre, du fait des critères de sélection de la population (à partir de la base de données du laboratoire de bactériologie de l'IGR), une sous-représentation de certaines infections, notamment graves, peut exister dans notre étude. Ce qui semble être le cas pour les pneumopathies à *P.aeruginosa*. Contrairement à la littérature, nous avons observé peu de pneumopathies (6% dans notre étude versus 25% dans la littérature,[27] , dont la majorité (6/7) était des foyers infectieux secondaires à une ILC avec bactériémie. Le *P.aeruginosa* est le deuxième germe responsable d'infection pulmonaire [7]. Les infections pulmonaires à *P.aeruginosa* sont soit des infections invasives primaires (représentant 7.5% à 25% des infections à *P.aeruginosa*) [26,27,59] soit secondaires à une bactériémie (13% à 32% des infections à *P.aeruginosa*) chez les patients immunodéprimés [8,59]. La faible incidence des pneumopathies notamment secondaires, peut aussi s'expliquer par une meilleure gestion des ILC à *P. aeruginosa* (meilleure connaissance du problème, prise en charge précoce, retrait rapide de CVC).

Compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité potentielle, nous avons concentré la suite de notre étude sur l'analyse des ILC et/ou bactériémies à *P. aeruginosa*.

Dans notre étude, les ILC avec et sans bactériémie étaient les formes les plus fréquentes d'infection invasive à *P. aeruginosa* (63/108 patients infectés) et par définition sont des IAS. Le cathéter reste effectivement une porte d'entrée et un matériel de prédilection pour les bactéries.

Notre étude montre, sur 11 ans, que les infections à *P. aeruginosa* survenant dans la population d'enfants et d'adolescents suivis pour une tumeur solide étaient dominées par les bactériémies secondaires à une ILC (45/108). La majorité de ces infections étaient sévères. En effet, la moitié des ILC avec bactériémie se présentait sous la forme d'un sepsis évoluant dans la moitié des cas vers un choc septique, témoignant de la virulence du *P. aeruginosa*. Cette constatation est en accord avec les données de la littérature, où 33% des patients avec une ILC avec bactériémie présentaient un choc septique [60]. De nombreuses études relatent des taux de mortalité importants liés aux bactériémies à *P. aeruginosa* de 5% à 20% [13,61], ainsi que des infections pulmonaires (40 à 87%) [15] . Dans notre série, nous avons dénombré qu'un seul décès lié à une ILC à *P. aeruginosa* (soit 1%) chez un patient n'ayant pas eu d'ablation de la CVC dans un contexte palliatif. Ce faible taux de mortalité peut avoir plusieurs explications : la rapidité de prise en charge des patients avec un délai médian d'ablation de la CVC de 1 jour, le faible taux d'infections pulmonaires observé, habituellement pourvoyeuses

de grande mortalité et la population concernée, une population pédiatrique traitée pour des tumeurs solides et pas d'hémopathie maligne. En effet, la majorité des études concerne à la fois les tumeurs solides et les hémopathies malignes, avec possiblement un risque accrue pour ces dernières [49]. De plus, certains patients ayant été pris en charge directement en réanimation pédiatrique hors de notre institution ont pu échapper à notre sélection.

Le diagnostic d'une ILC avant retrait de la CVC est particulièrement important chez l'enfant. En effet, les axes vasculaires sont précieux dans cette population et le retrait d'une VVC peut entrainer des risques chirurgicaux lors de la pose du dispositif et retarder la chimiothérapie [62]. Ce retrait nécessite donc une confirmation diagnostic si possible avant le geste [63]. Le CTINILS [22], l'IDSA [35] ont défini des critères diagnostiques précis de bactériémie secondaire à une ILC par l'utilisation d'hémocultures différentielles, permettant de confirmer le diagnostic sans retirer les CVC pour de fausses indications [64,65]. Cette méthode récente est très bien corrélée avec les hémocultures quantitatives. Elle a été validée en 2003 par Gaur chez des enfants atteints de cancer avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 94% [62]. Dans notre étude, la confirmation bactériologique de l'ILC avec bactériémie a été obtenue dans 70% par des hémocultures différentielles avant retrait de la CVC et confirmée ensuite dans 2/3 de cas par la culture de la CVC. Cependant, en pédiatrie cette méthode présente quelques limites, notamment liées à la difficulté de prélèvement des enfants sur voie veineuse périphérique, dans un contexte septique [62] et un risque de contamination par les germes de la peau [66]. Dans notre étude, la réalisation d'hémocultures différentielles a pu être réalisée chez 2/3 des cas d'ILC avec bactériémie. Ce chiffre ne peut pas être comparé à la littérature car les études en pédiatrie sur les bactériémies secondaires à une ILC ne fournissent pas cette donnée. De plus, lors de l'analyse des dossiers de bactériologie, nous avons été frappés par la multitude d'hémocultures prélevées et la positivité d'une seule hémoculture ou d'un seul couple d'hémocultures (116 hémocultures positives sur les 259 prélevées au total, soit 44%, soit 0.6 hémocultures positives pour 2 hémocultures prélevées par patient). D'autre part, l'interprétation d'une hémoculture dépend de la taille de l'inoculum et donc de la quantité de sang prélevé et soumis à la culture. La quantité de sang prélevé pour les hémocultures chez l'enfant va de 3 à 5 ml et le seuil de positivité des hémocultures avec cette quantité de sang n'est pas très bien connu mais ≤ à 70% [63] pouvant expliquer la négativité des hémocultures même dans un contexte septique.

Dans 30% des cas, seule la culture de la CVC positive à *P. aeruginosa* a permis de faire le diagnostic d'ILC. Pour 4 patients, la CVC n'avait pas été mise en culture lors du retrait malgré les recommandations en place dans le département, soulignant la nécessité d'une

formation régulière du personnel. Pour 4 autres patients, les ILC avec bactériémie ont été considérées comme probables, certains critères diagnostiques manquants du fait du non retrait de la CVC, ou d'une culture de CVC négative mais après une durée d'antibiothérapie prolongée avant le retrait de la CVC ayant pu stériliser celle-ci (délai médian de retrait par rapport début de l'infection de 3 jours [2-4] contre 1 jour [0-4] pour les ILC avec bactériémie). Ces quatre cas témoignent de la difficulté dans certaines situations d'obtenir les données suffisantes pour établir le diagnostic d'ILC chez des enfants difficiles à prélever (difficulté technique de prélèvement chez des enfants en bas âge ou en choc) pouvant contribuer à un retard de prise en charge. Parmi les 45 CVC mises en culture, la culture de 10 CVC s'est révélée négative (22%). Le délai entre le début de l'antibiothérapie et le retrait de la CVC était identique dans les 2 groupes. L'antibiothérapie administrée avant le retrait de la CVC pourrait avoir négativé la CVC.

La prise en charge des patients souffrant d'une ILC avec bactériémie comprenait dans 91% des cas le retrait de la CVC et une antibiothérapie systémique pour tous. C'est le retrait de la CVC qui permet un amendement des signes cliniques. Les 9% des patients n'ayant pas eu d'ablation de la CVC avaient une bactériémie primaire ou une ILC probable.
L'ablation de la CVC a été réalisée dans 97% des cas d'ILC avec ou sans bactériémie, comme recommandé [35,67] Toutes les ILC avec bactériémie (vraies ou probables) ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste, à large spectre, active sur les BGN. Le type d'antibiothérapie était variable en fonction du protocole en vigueur dans le département au moment de l'infection. Une réadaptation de cette antibiothérapie était réalisée dans les 48h avec les résultats de l'antibiogramme. Les protocoles d'antibiothérapie de notre service à partir de 2006 comprenaient en première intention la piperacilline + tazobactam selon les recommandations de l'EORTC montrant une excellente activité de cette combinaison sur les BGN tout en couvrant les CGP et des résultats meilleurs que ceux obtenus avec l'association ceftazidime + amikacine [19,68]. Cela pourrait avoir joué un rôle dans la diminution du nombre d'infections à *P. aeruginosa* malgré une augmentation du nombre de colonisation. La combinaison de deux agents bactériens anti pseudomonas est recommandée dans les bactériémies à *P. aeruginosa* [69], le rationnel étant qu'une combinaison est essentielle pour réduire les risques de sélection de mutants résistants et exploiter le potentiel synergique de chaque agent antibactérien. La durée médiane d'antibiothérapie intraveineuse était de 6 à 8 jours. Il n'existe pas de durée optimale d'antibiothérapie intraveineuse en pédiatrie [35]. Le manque de recommandations sur la durée et les modalités d'antibiothérapie est illustré dans notre étude par les écarts importants de durée d'antibiothérapie intraveineuse (de 2 à 47

jours), l'administration d'antibiothérapie per os utilisée pour une durée variable. Les relais par antibiothérapie orale ont été faits chez des patients n'étant pas en aplasie ou avec de grandes difficultés d'abords veineux en l'absence cathéter.

Onze patients ont reçu un verrou d'antibiotique pour une durée médiane de 1 jour pour les ILC avec bactériémies et de 3.5 jours pour les bactériémies primaires. L'antibiotique utilisé était soit de la vancomycine soit de l'amikacine. L'administration d'un verrou d'antibiotique constitue une alternative de traitement le temps d'obtenir les résultats définitifs des hémocultures avec l'identification du germe. En effet, l'administration d'une dose d'antibiotique dans le cathéter pour quelques heures ou quelques jours, permet d'obtenir une concentration optimale d'antibiotique au sein du cathéter capable de détruire le biofilm. Plusieurs études ont montré une stérilisation des cathéters par l'administration de verrous. Cependant très souvent ces verrous sont associés à une antibiothérapie systémique pouvant biaiser les résultats. L'utilisation de verrous soulève plusieurs questions : la notion de moindre efficacité sur les chambres implantables, la méconnaissance de la durée optimale d'administration des verrous et le risque de récidive d'ILC [66]. Il n'existe aucune recommandation actuellement sur l'utilisation de verrous [70]. Néanmoins dans le département, ils sont recommandés quand on suspecte une colonisation de la CVC.

Pour contrôler une infection, les globules blancs et notamment les polynucléaires neutrophiles sont indispensables. Dans le contexte de neutropénie prolongée, la transfusion de GB semble logique et potentiellement efficace dans des infections sévères. Dans notre étude, seulement quatre patients ont reçu une transfusion de GB dans un contexte d'ILC avec sepsis (n=2), de bactériémie primaire avec sepsis (n=1) et de fasciite nécrosante (n=1) chez des enfants ayant reçu une chimiothérapie aplasiante pour une durée prolongée (> 10 jours). Pour tous ces patients, l'évolution a été rapidement favorable. Il n'existe pas de recommandation en pédiatrie quant à l'utilisation de la transfusion de GB. Plusieurs études relatent leurs expériences dans ce domaine [71–73] et mettent en évidence une utilisation de transfusion de GB principalement dans des infections à BGN et des infections fongiques (70%) [71,74], avec une amélioration clinique (guérison de cellulite, apyréxie) [75,76] et une bonne tolérance clinique des transfusions de GB ; cependant tous soulignent la difficulté à mettre en évidence un bénéfice vrai sur les autres thérapeutiques [74,77] et un manque de suivi permettant d'évaluer l'impact des transfusions de GB [72]. D'autre part les études parues sur la transfusion de GB concernent principalement des enfants atteints d'une hémopathie ou d'une granulomatose septique chronique rendant difficile la comparaison de nos données à celles de la littérature, en effet le nombre médian d'administration des GB était plus courte (1-2 jours) dans notre étude que dans la revue de 2007 qui rapporte 5.4 administrations.

Sur le plan bactériologique, les souches de *P. aeruginosa* isolées des bactériémies et ILC dans notre étude présentent une excellente sensibilité à la ceftazidime, la piperacilline-tazobactam et à la ciprofloxacine. Cette épidémiologie est en adéquation avec les données de la littérature de *Rossolini et al* qui a présenté les taux de susceptibilité des antibiotiques sur le *P. aeruginosa* en Europe, aux Etats-Unis, en Amérique latine et en Asie [69]. Cependant il existe une tendance à l'augmentation des résistances comme le souligne le rapport du réseau de surveillance européen [78] réalisé dans 23 pays européens : en 2007, la France présente des taux de résistance relativement haut : 31% des souches de *P.aeruginosa* sont résistantes aux aminosides, 18% aux carbapénèmes, 26% aux quinolones, 19% à la ceftazidime et 21% à la piperacilline. Ainsi, nous avons mis en évidence que près de 10% (entre 1999-2004) des souches étaient résistantes à l'imipénème avec des taux atteignant certaines années 20% (2007-2008) concomitant d'une utilisation plus fréquente de l'imipénème. Cette tendance à l'émergence de souches résistantes aux carbapénémes est également retrouvée dans la littérature [69]. Il semblerait qu'il y ait une forte association entre l'utilisation de carbapénème et la survenue de résistance [79]. La pression de sélection induite par une antibiothérapie préalable est un facteur de risque majeur de développement de résistance dont l'impact dépend du type et de sa durée [80]. Ces données rappellent combien il est important d'instaurer des antibiothérapies raisonnées tant en terme de molécule adaptée à l'antibiogramme de la bactérie incriminée que en terme de durée.

Les enfants atteints de pathologie tumorale ou d'hémopathie, du fait de leurs risques infectieux accrus reçoivent très souvent une antibiothérapie à large spectre. Hors comme le soulignent certaines études [26,27], les épisodes fébriles non documentés constituent une part importante des épisodes fébriles (16% à 64%) [25,26]. Une des stratégies soumises dans la littérature pour diminuer l'utilisation des antibiotiques dans ce type de pathologie consisterait à une meilleure discrimination des épisodes fébriles secondaires à une infection bactérienne. L'étude de Santolaya 2012 a montré qu'il était possible d'arrêter les antibiotiques après 3 jours de traitement chez des enfants en aplasie, stables hémodynamiquement, sans foyer clinique, ni bactériologique identifié et avec une CRP < 40mg/l sans risque de surinfection ou de surmortalité [81]. Cette stratégie isolée doit être confirmée par d'autres études mais elle permettrait d'éviter une exposition prolongée et inutile à des antibiothérapies à large spectre et ainsi éviter le développement de résistance.

Bien que la colistine ne soit pas toujours testée dans notre étude, elle représente la principale option de traitement des infections à *P. aeruginosa* multirésistants mais sa toxicité tubulaire peut constituer un frein à son utilisation [69,82,83]. .

Les facteurs de risque communément décrits dans la littérature représentaient dans notre population pour l'aplasie 37% des patients; les patients porteurs d'un cathéter central de type Broviac ou tunnelisé 33%; les patients avec colonisation à *P.aeruginosa* 30%. Cependant la variabilité du nombre de patients dans les différents groupes ne nous a pas permis de réaliser d'analyse univariée ou multivariée.

Si la **neutropénie** est un facteur controversé de survenue et de gravité des ILC à *P. aeruginosa* [26,27,61,84], sa durée plus que sa profondeur pourrait apparaitre comme facteur pronostique des infections à *P. aeruginosa*, notamment cutanées (comme aussi suggéré par notre étude) et pulmonaires [15,49,54]. Dans notre étude, seuls 37% des patients étaient en aplasie lors de la bactériémie primaire ou de l'ILC. Dans une étude antérieure sur l'ensemble des bactériémies survenues dans le département, *P. aeruginosa* était la 4ème cause d'ILC en aplasie après le SCN, infections polymicrobiennes et l'*Escherichia coli* comme décris dans la littérature. La vigilance par rapport aux ILC à *P. aeruginoas* ne doit donc pas être limitée à la période de neutropénie post-chimiothérapie [26].

Le **type de CVC** est un facteur de survenue d'ILC à *P. aeruginosa* mieux établi. Quel que soit le type de VVC, la présence d'un cathéter (corps étranger) est un facteur de risque d'ILC [25]. De plus, plusieurs études ont montré que les chambres implantables sont associées à un taux plus faible d'ILC que les cathéters type Broviac [39,85,86]. Dans notre étude, le délai de survenue des ILC apparait plus court pour les cathéters tunnélisés que pour les chambres implantables et les cathéters Broviac mais cette tendance est non significative du fait de la différence d'effectif dans chaque groupe. De part les pathologies prises en charge dans le service, nous utilisons majoritairement des chambres implantables, plus rarement des cathéters extériorisés avec dans ce cas une préférence pour les cathéters percutanés tunnélisés par rapport aux cathéters type Broviac. Ceci explique en partie que les ILC dans notre études étaient majoritairement à point de départ de chambres implantables (67%) et plus rarement de cathéters per-cutanés tunnélisés (17%) ou de type Broviac (16%). Ceci peut également expliquer des différences avec les séries de la littérature concernant généralement des patients avec également des hémopathies malignes pour lesquelles les chambres implantables sont souvent moins utilisées.

Les défauts d'asepsie lors des **manipulations des CVC** soit au moment de la pose soit lors d'utilisations ultérieures peuvent également être source d'infection à *P. aeruginosa* [87,88]. Dans notre étude, le délai minimale de survenue d'infection après la pose de la CVC constaté chez certains patients (5 à 11jours) et le faible nombre de jours d'utilisation du cathéter avant l'infection (5 à 22 jours) peuvent témoigner de la difficulté de suivi des règles d'hygiène par les familles dans ces premiers jours, notamment d'éviter de mouiller le pansement de cathéter

chez des enfants en bas âge. Nous avons aussi constaté que les bactériémies primaires et des ILC survenaient principalement en été et au printemps. Cette donnée n'a jamais été relatée dans d'autres études. Cela pourrait être dû à la transpiration ou à des épisodes de mouillage de pansement plus important en période de forte chaleur.

Les données concernant la **colonisation** à *P. aeruginosa* ont montré que seulement 30% des patients infectés avait une colonisation par le même *P.aeruginosa*, le plus souvent simultanée à l'infection. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteur de risque du fait du peu de patients.

La dénutrition toucherait près de 46% des enfants atteints d'un cancer secondaire dû soit à la tumeur elle-même soit aux traitements [89]. Il est reconnu que la dénutrition peut contribuer à diminuer les défenses immunitaires, modifier le métabolisme des médicaments et allonger la cicatrisation [90]. La malnutrition est définie par une perte de poids de plus de 5% de son poids [91]. Différents modes de support nutrionnel existent comme la nutrition entérale et la nutrition parentérale. La voie entérale est très souvent privilégiée pour des raisons de facilité, de maintien de trophicité gastrique mais également pour éviter les complications infectieuses et métaboliques liées à la nutrition parentérale [92,93]. En effet, l'administration de nutrition parentérale est un facteur de risque connu dans la littérature d'ILC [25,94,95]. Dans notre étude, nous n'avons pas recensé les pertes de poids des patients, mais nous avions une information sur le support nutritionnel apporté aux enfants. Nos patients présentant une ILC avaient dans 2/3 des cas un état nutritionnel normal avec un recours à la nutrition parentérale pour seulement 7 patients. Cela ne nous a pas permis de tirer des conclusions

En conclusion, notre étude est la première à notre connaissance relatant l'épidémiologie et les caractéristiques des colonisations et infections invasives à *P. aeruginosa* dans une population pédiatrique atteinte de tumeur solide (hémopathies malignes et allogreffes exclues). Dans ce contexte, les infections invasives à *P .aeruginosa* les plus fréquentes étaient les ILC avec bactériémies, les infections cutanées et les infections urinaires. La présentation était sévère dans 1/4 des cas (sepsis secondaires à une ILC, fasciite nécrosante, méningite), mais la prise en charge rapide (antibiothérapie et retrait de matériel étranger) a participé à un taux de mortalité faible. L'épidémiologie bactérienne montrait un profil de sensibilité conservé aux antibiothérapies habituellement utilisés dans notre service, cependant l'augmentation de résistance à l'imipénème observée ces dernières années, doit conduire à une vigilance accrue tant en terme d'indication que de durée d'antibiothérapie. Ceci fait actuellement partie des priorités du CLIN de l'IGR. Les recommandations mises en place dans le service semblent adaptées mais un rappel régulier de celles-ci, ainsi qu'une vérification de leur assimilation et application par l'ensemble du personnel est nécessaire. Cette étude souligne l'importance de réaliser des coprocultures systématiques, de multiplier les prélèvements en cas de fièvre (notamment les couples hémocultures périphériques/centrales pour permettre un diagnostic d'ILC avant ablation de la CVC) et ne pas retarder l'ablation de celle-ci. La formation des patients et de leurs familles sur les précautions lorsque l'on est porteur d'un cathéter en particulier en début de maladie est primordiale et a abouti à la mise en place de différents moyens d'éducation (1ère séance d'éducation avec l'infirmière en charge du patient, éducation lors de l'entretien de 1ère sortie avec un cadre infirmier du département, éducation renforcée depuis 2009 par la mise en place d'infirmières coordinatrices dans le cadre du RIFHOP allant à domicile après la 1ère sortie).

V. Bibliographie

1. Infections à Bacilles gram négatif. in□: CMIT. ed.E.PILLY. 2003. p. 313–314.

2. Raymond J. [Pseudomonas aeruginosa and hospital-acquired infections]. Arch Pediatr. 2006 Oct;13 Suppl 1:S2–4. PMID: 17370388

3. Buttery JP, Alabaster SJ, Heine RG, Scott SM, Crutchfield RA, Bigham A, et al. Multiresistant Pseudomonas aeruginosa outbreak in a pediatric oncology ward related to bath toys. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998 Jun;17(6):509–513. PMID: 9655544

4. Rolston KV, Bodey GP. Pseudomonas aeruginosa infection in cancer patients. Cancer Invest. 1992;10(1):43–59. PMID: 1735012

5. Veesenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. Pseudomonas aeruginosa virulence and therapy: evolving translational strategies. Crit. Care Med. 2009 May;37(5):1777–1786. PMID: 19325463

6. Cohen R. [Antipyocyanic antibiotic therapy. Principles and efficacy factors]. Arch Pediatr. 2006 Oct;13 Suppl 1:S10–12. PMID: 17370390

7. InVS. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, France, Juin 2006 [Internet]. 2006. Available from: http://www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nosocomiales/enquete_prevalence_infections_nosocomiales_vol1.pdf

8. Parkins MD, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Laupland KB. Population-based study of the epidemiology and the risk factors for Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection. Infection. 2010 Feb;38(1):25–32. PMID: 20012908

9. Lodise TP Jr, Patel N, Kwa A, Graves J, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob. Agents Chemother. 2007 Oct;51(10):3510–3515. PMID: 17646415

10. Scheetz MH, Hoffman M, Bolon MK, Schulert G, Estrellado W, Baraboutis IG, et al. Morbidity associated with Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009 Jul;64(3):311–319. PMID: 19345039

11. Jackson MA, Wong KY, Lampkin B. Pseudomonas aeruginosa septicemia in childhood cancer patients. Pediatr Infect Dis. 1982 Aug;1(4):239–241. PMID: 7177913

12. Fergie JE, Shema SJ, Lott L, Crawford R, Patrick CC. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with a poor outcome. Clin. Infect. Dis. 1994 Mar;18(3):390–394. PMID: 8011821

13. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N, Berger H, Passwell JH, Barzilai A. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000 Oct;19(10):959–963. PMID: 11055596

14. Sarlangue J, Brissaud O, Labrèze C. [Clinical features of Pseudomonas aeruginosa infections]. Arch Pediatr. 2006 Oct;13 Suppl 1:S13–16. PMID: 17370391

15. Fujitani S, Sun H-Y, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. Chest. 2011 Apr;139(4):909–919. PMID: 21467058

16. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. N. Engl. J. Med. 2010 Jan 14;362(2):146–154. PMID: 20071704

17. Sahu RN, Kumar R, Mahapatra AK. Central nervous system infection in the pediatric population. J Pediatr Neurosci. 2009 Jan;4(1):20–24. PMID: 21887170

18. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of Pseudomonas aeruginosa infections in cancer patients in the 1990s. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2000 Dec;19(12):915–925. PMID: 11205628

19. Viscoli C. Management of infection in cancer patients:studies of EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). European Journal of Cancer. 2002;38:S82–S87.

20. Philippon A, Thabaut A, Névot P. P. aeruginosa et bêtalactamines. L'antibiogramme. Courvalain P, Goldstein F, Philippon A. Paris: MPC-videom. 1985. p. 103–10.

21. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. [Pseudomonas aeruginosa: resistance to antibiotics]. Arch Pediatr. 2006 Oct;13 Suppl 1:S5–9. PMID: 17370389

22. Direction générale de la santé. CTINILS- Définition des infections associées aux soins. 2007.

23. Sarlangue J, Hubert P, Dageville C, Boithias C, Gottot S. [Nosocomial infections in pediatrics. Epidemiologic studies, importance of research networks. Members of REAPED research]. Arch Pediatr. 1998;5 Suppl 2:191s–194s. PMID: 9759257

24. Branger B. [2001 national survey of nosocomial infection prevalence among newborns and under-eighteen children and adolescents in France]. Arch Pediatr. 2005 Jul;12(7):1085–1093. PMID: 15964523

25. Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. Am J Infect Control. 2004 Jun;32(4):205–208. PMID: 15175614

26. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel H-M, Schwamborn D, et al. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. BMC Infect. Dis. 2008;8:70. PMID: 18500998

27. Al-Tonbary YA, Soliman OE, Sarhan MM, Hegazi MA, El-Ashry RA, El-Sharkawy AA, et al. Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. World J Pediatr. 2011 Feb;7(1):60–64. PMID: 20549409

28. CLIN Paris-Nord. Le catheterisme veineux. Guide de bonnes pratiques. [Internet]. 2001. Available from: http://www.sfmu.org/documents/consensus/cclin_KT_reactu.pdf

29. Erbay A, Ergönül O, Stoddard GJ, Samore MH. Recurrent catheter-related bloodstream infections: Risk factors and outcome. Int. J. Infect. Dis. 2006 Sep;10(5):396–400. PMID: 16702008

30. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. Cleve Clin J Med. 2012 Jan;79(1):57–66. PMID: 22219235

31. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin. Infect. Dis. 2005 Nov 15;41(10):1373–1406. PMID: 16231249

32. SPILF. Prise en charge des méningites bactériennes aigues communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Médecine et maladies infectieuses. 2009;39:175–186.

33. Diarrhées infectieuses. In□: CMIT. ed. E.PILLY. 2003. p. 186–196.

34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. 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. 2011 Feb 15;52(4):e56–93. PMID: 21258094

35. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2009 Jul 1;49(1):1–45. PMID: 19489710

36. Paulus SC, van Saene HKF, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. Eur. J. Cancer. 2005 Sep;41(14):2132–2140. PMID: 16129600

37. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2002 Aug 9;51(RR-10):1–29. PMID: 12233868

38. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. Eur. J. Cancer. 2001 Dec;37(18):2413–2419. PMID: 11720836

39. Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006 Jan;28(1):23–28. PMID: 16394888

40. Castagnola E, Molinari AC, Giacchino M, Chiapello N, Moroni C, Caviglia I, et al. Incidence of catheter-related infections within 30 days from insertion of Hickman-Broviac catheters. Pediatr Blood Cancer. 2007 Jan;48(1):35–38. PMID: 16358302

41. Laws HJ, Schneider DT, Janssen G, Wessalowski R, Dilloo D, Meisel R, et al. Trends in infections in children with malignant disease in 2000: comparison of data of 1980/81. Pediatr Hematol Oncol. 2007 Aug;24(5):343–354. PMID: 17613879

42. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. Pediatr. Infect. Dis. J. 1995 Feb;14(2):140–143. PMID: 7746697

43. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin. Infect. Dis. 1999 Sep;29(3):490–494. PMID: 10530434

44. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. Br. J. Haematol. 1998 Sep;102(4):879–888. PMID: 9734634

45. van Delden C. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: how should we treat them? Int. J. Antimicrob. Agents. 2007 Nov;30 Suppl 1:S71–75. PMID: 17698326

46. Velasco E, Byington R, Martins CSA, Schirmer M, Dias LCM, Gonçalves VMSC. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. Clin. Microbiol. Infect. 2004 Jun;10(6):542–549. PMID: 15191383

47. Lai H-P, Hsueh P-R, Chen Y-C, Lee P-I, Lu C-Y, Lu M-Y, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2003 Sep;36(3):197–202. PMID: 14582565

48. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechère JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of Pseudomonas aeruginosa bacteremic isolates. Clin. Infect. Dis. 2001 Dec 1;33(11):1859–1864. PMID: 11692297

49. da Silva ED, Koch Nogueira PC, Russo Zamataro TM, de Carvalho WB, Petrilli AS. Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2008 Jul;30(7):513–518. PMID: 18797197

50. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2006 Jul;47(1):22–29. PMID: 16572419

51. Ridola V, Grill J, Doz F, Gentet J-C, Frappaz D, Raquin M-A, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. Cancer. 2007 Jul 1;110(1):156–163. PMID: 17541945

52. Valteau-Couanet D, Fillipini B, Benhamou E, Grill J, Kalifa C, Couanet D, et al. High-dose busulfan and thiotepa followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. Bone Marrow Transplant. 2005 Dec;36(11):939–945. PMID: 16184181

53. Grill J, Dufour C, Kalifa C. High-dose chemotherapy in children with newly-diagnosed medulloblastoma. Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):787–789. PMID: 17012036

54. Wu DC, Chan WW, Metelitsa AI, Fiorillo L, Lin AN. Pseudomonas skin infection: clinical features, epidemiology, and management. Am J Clin Dermatol. 2011 Jun 1;12(3):157–169. PMID: 21469761

55. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic

Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2012 Jul 20 [cited 2012 Aug 10]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718773 PMID: 22718773

56. Goldman M, Rosenfeld-Yehoshua N, Lerner-Geva L, Lazarovitch T, Schwartz D, Grisaru-Soen G. Clinical features of community-acquired Pseudomonas aeruginosa urinary tract infections in children. Pediatr. Nephrol. 2008 May;23(5):765–768. PMID: 18299898

57. Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Wolfs TFW, Kimpen JLL, Fleer A, Johansen U, et al. Pseudomonas aeruginosa diversity in distinct paediatric patient groups. Clin. Microbiol. Infect. 2008 Oct;14(10):935–941. PMID: 18752596

58. Touzot F, De Pontual L, Letamendia-Richard E, Fayad F, Nathanson M, Lachassinne E, et al. [Acute bartholinitis caused by Pseudomonas aeruginosa in an 18-month-old infant]. Arch Pediatr. 2004 Sep;11(9):1070–1072. PMID: 15350997

59. Hakki M, Limaye AP, Kim HW, Kirby KA, Corey L, Boeckh M. Invasive Pseudomonas aeruginosa infections: high rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007 Jun;39(11):687–693. PMID: 17401395

60. Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch. Intern. Med. 1985 Sep;145(9):1621–1629. PMID: 3927867

61. Aledo A, Heller G, Ren L, Gardner S, Dunkel I, McKay SW, et al. Septicemia and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric hematology-oncology service. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1998 Jun;20(3):215–221. PMID: 9628432

62. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. Clin. Infect. Dis. 2003 Aug 15;37(4):469–475. PMID: 12905129

63. Randolph AG, Brun-Buisson C, Goldmann D. Identification of central venous catheter-related infections in infants and children. Pediatr Crit Care Med. 2005 May;6(3 Suppl):S19–24. PMID: 15857552

64. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrède C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. J. Clin. Microbiol. 1998 Jan;36(1):105–109. PMID: 9431930

65. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. Lancet. 1999 Sep 25;354(9184):1071–1077. PMID: 10509498

66. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J Intraven Nurs. 2001 Jun;24(3):180–205. PMID: 11530364

67. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. Clin. Microbiol. Infect. 2006 Jul;12(7):606–620. PMID: 16774556

68. Cometta A, Zinner S, de Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Antimicrob. Agents Chemother. 1995 Feb;39(2):445–452. PMID: 7726513

69. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa. Clin. Microbiol. Infect. 2005 Jul;11 Suppl 4:17–32. PMID: 15953020

70. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology [Internet]. 2012 Jun 3 [cited 2012 Sep 9]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661169 PMID: 22661169

71. Seidel MG, Peters C, Wacker A, Northoff H, Moog R, Boehme A, et al. Randomized phase III study of granulocyte transfusions in neutropenic patients. Bone Marrow Transplant. 2008 Nov;42(10):679–684. PMID: 18695660

72. Atay D, Ozturk G, Akcay A, Yanasik M, Anak S, Devecioglu O. Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2011 Aug;33(6):e220–225. PMID: 21792027

73. Pham HP, Rogoza K, Stotler B, Duffy D, Parker-Jones S, Ginzburg Y, et al. Granulocyte Transfusion Therapy in Pediatric Patients After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A 5-Year Single Tertiary Care Center Experience. J. Pediatr. Hematol. Oncol. [Internet]. 2012 Jul 31 [cited 2012 Sep 9]; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858567 PMID: 22858567

74. van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, Caron HN, Kuijpers TW. Granulocyte transfusions in neutropaenic children: a systematic review of the literature. Eur. J. Cancer. 2007 Sep;43(14):2082–2092. PMID: 17761413

75. Al-Tanbal H, Al Humaidan H, Al-Nounou R, Roberts G, Tesfamichael K, Owaidah T. The value and practicality of granulocyte transfusion: a single oncology centre experience. Transfus Med. 2010 Jun;20(3):160–168. PMID: 20070613

76. Pflieger H, Arnold R, Bhaduri S, Bültmann B, Goldmann SF, Haghou F, et al. Beneficial effect of granulocyte transfusions in patients with defects in granulocyte function and severe infections. Scand J Haematol. 1979 Jan;22(1):33–41. PMID: 424696

77. Winston DJ, Ho WG, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. Ann. Intern. Med. 1982 Oct;97(4):509–515. PMID: 6751183

78. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill. [Internet]. 2008 Nov 20 [cited

2012 Feb 29];13(47). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021957 PMID: 19021957

79. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Högel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob. Agents Chemother. 2002 Sep;46(9):2920–2925. PMID: 12183248

80. Paramythiotou E, Lucet J-C, Timsit J-F, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet J-L, et al. Acquisition of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. Clin. Infect. Dis. 2004 Mar 1;38(5):670–677. PMID: 14986251

81. Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, Cofré J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. Clin. Infect. Dis. 1997 Jul;25(1):92–97. PMID: 9243041

82. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez Pseudomonas aeruginosa. médecine/sciences. 2010 Nov 15;26(11):960–968.

83. Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, Jiang Y, Boktour MR, Rjaili GA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in cancer patients. Antimicrob. Agents Chemother. 2007 Jun;51(6):1905–1911. PMID: 17387153

84. Engelhart S, Glasmacher A, Exner M, Kramer MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 May;23(5):244–248. PMID: 12026148

85. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, Chavez CM, Heideman RL, Overturf G, et al. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jul;51(1):53–58. PMID: 18266227

86. Cesaro S, Corrò R, Pelosin A, Gamba P, Zadra N, Fusaro F, et al. A prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related complications in pediatric patients affected by hematological and oncological diseases. Ann. Hematol. 2004 Mar;83(3):183–188. PMID: 15064868

87. Kerr KG, Snelling AM. Pseudomonas aeruginosa: a formidable and ever-present adversary. J. Hosp. Infect. 2009 Dec;73(4):338–344. PMID: 19699552

88. Crisinel M, Mahy S, Ortega-Debalon P, Buisson M, Favre J-P, Chavanet P, et al. [Incidence, prevalence and risk factors for a first infectious complication on a totally implantable venous-access port]. Med Mal Infect. 2009 Apr;39(4):252–258. PMID: 19108966

89. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. Adv Nutr. 2011 Mar;2(2):67–77. PMID: 22332035

90. Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. Nutrition. 1997 Jan;13(1):1–7. PMID: 9058439

91. Stevens MC, Booth IW, Smith DE. Malnutrition in children with cancer. Arch. Dis. Child. 1992 Oct;67(10):1318–1319. PMID: 1444541

92. Arends J, Zuercher G, Dossett A, Fietkau R, Hug M, Schmid I, et al. Non-surgical oncology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. Ger Med Sci. 2009;7:Doc09. PMID: 20049066

93. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, et al. Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. Ger Med Sci. 2009;7:Doc15. PMID: 20049070

94. Beghetto MG, Victorino J, Teixeira L, de Azevedo MJ. Parenteral nutrition as a risk factor for central venous catheter-related infection. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005 Oct;29(5):367–373. PMID: 16107600

95. Balboa Cardemil P, Castillo Durán C. [Risk factors of bloodstream infections associated with parenteral nutrition in pediatric patients]. Nutr Hosp. 2011 Dec;26(6):1428–1434. PMID: 22411392

Résumé

Les infections nosocomiales en oncologie pédiatrique sont responsables d'une importante morbidité. *Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène redoutable par la diversité des infections engendrées et la sévérité des tableaux cliniques.

Objectifs : Description et analyse des cas de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa* chez des enfants atteints d'une tumeur solide.

Méthode : Etude rétrospective de 1999 à 2010, à partir des 306 prélèvements positifs à *P. aeruginosa*, des données cliniques, thérapeutiques et bactériologiques des infections invasives.

Résultats : 198 patients (65%) étaient colonisés et 108 patients (35%) présentaient une infection dont un tiers était colonisé. Les sites les plus fréquemment colonisés étaient les urines (29%) et les selles (25%). Le nombre médian d'infection à *P. aeruginosa* était de 7 /an stable sur les 11 ans de recueil malgré une augmentation du nombre de colonisation. La majorité des infections à *P. aeruginosa* étaient des infections liées au cathéter veineux central (CVC) avec et sans bactériémie et des bactériémies primaires (65%) puis les infections cutanées (16%) et les infections urinaires (14%). La mortalité était de 1%. Les ILC avec bactériémie se présentaient par un sepsis sévère (44% des cas), associées pour la moitié à un choc septique. Le traitement a consisté en une antibiothérapie à large spectre associée à un retrait de la CVC. Les souches de *P. aeruginosa* isolées étaient sensibles à la ceftazidime et la piperacilline+tazobactam dans la majorité des cas.

Conclusion : Notre étude est la première donnant l'épidémiologie et les caractéristiques de la colonisation et des infections à *P. aeruginosa* en oncologie pédiatrique.

Titre en anglais

Pseudomonas aeruginosa infections in children with cancer : a retropective study

Mots clés: Pseudomonas aeruginosa, Colonisation, Infections liées au catheter central, Tumeurs solides, Enfant, Adolescent

Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris Cedex 06