

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2015

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS LIEES AU CATHETER
VEINEUX CENTRAL CHEZ LES ENFANTS EN NUTRITION
PARENTERALE A DOMICILE DU CENTRE AGREE DE LILLE :
EVALUATION DES PRATIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2015

Par Célestine Stoven- Meurisse

Jury

Président : Monsieur le Professeur F.GOTTRAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur D.SEGUY

Monsieur le Docteur F.DUBOS

Madame le Docteur D.GUIMBER

Directrice de thèse : Madame le Docteur D.GUIMBER

Table des matières

1. Introduction	3
2. Patients et Méthode	6
2.1. Patients	6
2.2. Méthode	6
2.2.1. Critères d'hospitalisation pour fièvre (Annexe 1)	6
2.2.2. Critères diagnostiques d'infection liée au cathéter	9
2.2.3. Recueil de données	9
2.3. Analyses statistiques	10
3. Résultats	10
3.1. Evaluation des pratiques du centre agréé lillois	10
3.1.1. Hospitalisations pour fièvre. Tableau I	10
3.1.2. Bilan biologique initial	10
3.1.3. Bilan bactériologique	10
3.1.4. Diagnostics établis après le bilan initial. Tableaux I et IV	12
3.1.5. Caractéristiques bactériologiques des infections liées au cathéter	14
3.1.6. Traitement probabiliste initial.	18
3.1.7. Adaptation secondaire des antibiotiques. Tableau X	19
3.2. Description des protocoles des centres agréés nationaux	20
3.2.1. Evaluation clinique initiale	20
3.2.2. Examens paracliniques initiaux. Tableau XI	21
3.2.3. Antibiothérapie probabiliste initiale. Tableau XII	24
3.2.4. Adaptation secondaire des antibiotiques. Tableau XIII	27
3.2.5. Verrous d'antibiotiques. Tableau XIII	30
3.2.6. Mesures associées	31
3.2.7. Surveillance biologique	33
4. Discussion	34
5. Conclusion	40
Annexes	41
Bibliographie	43

Lexique

ATB : antibiotique

BGN : bacille gram négatif

BMR : bactérie multi résistante

BU : bandelette urinaire

CRP : protéine C réactive

CVC : cathéter veineux central

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

IDSA : Infectious Diseases Society of America

ILC : infection liée au cathéter

IV : intra veineuse

IVL : intra veineuse lente

MétiS : sensible à la méthicilline

MétiR : résistant à la méthicilline

NFS : numération de formule sanguine

NP : nutrition parentérale

NPAD : nutrition parentérale à domicile

PCT : pro calcitonine

SCN : staphylocoque coagulase négative

Se : sensibilité

Sp : spécificité

SRLF : Société de réanimation de langue française

UI : unité internationale

UFC : unité formant colonie

VVP : voie veineuse périphérique

VVP : valeur prédictive positive

VVP : valeur prédictive négative

1. Introduction

La nutrition fait partie intégrante des fonctions vitales de l'organisme. Quand celle-ci est altérée, elle peut mettre en jeu à plus ou moins long terme le pronostic vital de l'enfant. Il existe actuellement plusieurs supports pour pallier à la dénutrition dont la nutrition parentérale.

La nutrition parentérale (NP) a un réel statut de médicament. C'est une méthode d'assistance nutritionnelle intra veineuse (IV) qui se substitue ou qui complète une alimentation orale et/ou entérale en cas d'insuffisance intestinale totale ou partielle. Elle fournit tout ou une partie des besoins en macro et micro éléments pour restaurer ou maintenir un bon état nutritionnel afin de permettre une croissance staturo pondérale satisfaisante et un développement normal de l'enfant. La NP doit couvrir les besoins de l'enfant et doit donc s'adapter qualitativement et quantitativement de manière individuelle.

Le premier succès du traitement par NP prolongée chez l'enfant eut lieu dans les années soixante en Pennsylvanie. La NP fut introduite en France en 1970 par le professeur C. Ricour. Initialement, elle était administrée en continu et progressivement l'administration d'une NP discontinue fut possible. Grâce à cette avancée, la nutrition parentérale à domicile (NPAD) fut initiée en 1984 afin de préserver au mieux le développement psycho affectif de l'enfant. La NPAD se fait actuellement sous la responsabilité unique de 7 centres agréés nationaux dont fait partie le service de gastroentérologie hépatologie et nutrition pédiatriques de l'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille depuis 1992.

En France, entre 250 et 300 enfants par an bénéficient d'une NPAD prolongée en raison d'une « insuffisance intestinale ». Cette dernière peut être liée à une pathologie digestive (76%) ou extra digestive (24%) (1). Parmi les pathologies digestives, 80% d'entre elles sont dues à un grêle court (<80cm) voir ultra court (<40cm) qu'il soit d'origine congénitale ou secondaire à une résection chirurgicale. Cette insuffisance intestinale peut également être secondaire à une malabsorption intestinale (10%), à un trouble de la motricité intestinale (10%), à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (10%) ou à une entéropathie exsudative ou post obstructive (10%).

Lors de la NPAD, la NP est administrée via un cathéter veineux central (CVC) allant jusqu'à la veine cave supérieure de l'enfant. Celui-ci est posé en milieu hospitalier spécialisé, par une équipe entraînée, dans des conditions d'asepsie rigoureuses. Actuellement, on utilise principalement deux types de dispositifs centraux pour la NP prolongée : les cathéters tunnés à embout externe avec manchon (figure 1) et les chambres implantables (figure 2).

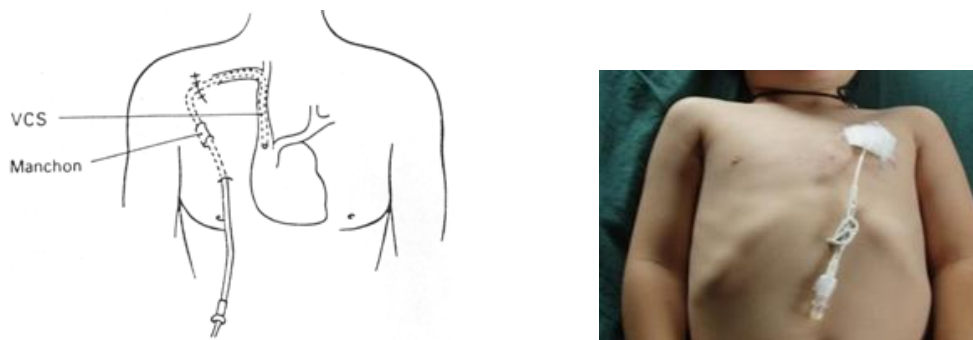


Figure 1 : Cathéter tunnés à embout externe avec manchon

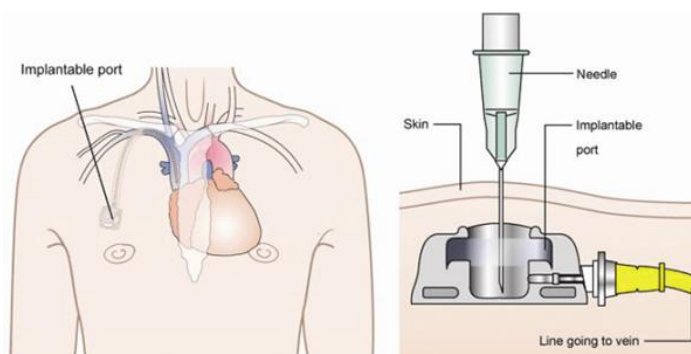


Figure 2 : Chambre implantable

La NPAD est faite par les parents et/ou par les infirmiers libéraux qui acquièrent une maîtrise de la technique pour être autonomes à la maison grâce à une formation d'au moins trois semaines pour les parents (formation basée essentiellement sur l'acquisition parfaite des gestes d'asepsie, dispensée par une même puéricultrice coordinatrice).

Les principales complications liées à la NP prolongée peuvent menacer le pronostic vital et la poursuite de la NP à plus ou moins long terme. Ces dernières peuvent être d'ordre technique (troubles du rythme cardiaque, pneumothorax, perfuso péricarde), mécanique (déplacement ou obstruction du CVC), vasculaire (thrombose avec risque d'embolies, épuisement du capital veineux), hydro électrolytique et métabolique (dysnatrémies, dyskaliémies, hypo et

hyperglycémies), hépato biliaire (lithiases de la vésicule biliaire, cholestases, cytolysse, stéatose et cirrhose hépatiques) et infectieux (abcès, tennélite, septicémie).

Malgré les progrès réalisés dans la pose et l'utilisation des CVC, les infections liées au cathéter (ILC) veineux central en pédiatrie représentent la complication la plus courante et son incidence varie de 1,1 à 14,0 infections pour 1 000 jours de NP (2). Différentes voies de contamination sont possibles : exoluminale, par migration des bactéries le long du cathéter à partir du point d'insertion cutané, endoluminale lors des manipulations, hématogène à partir d'un foyer à distance ou, exceptionnellement, à partir de l'infusât. Au cours de ces infections, les staphylocoques sont les micro-organismes les plus retrouvés et parmi ceux-ci les staphylocoques à coagulase négative sont les plus fréquents (3,4).

Le traitement efficace de ces infections est primordial, afin d'éviter l'ablation du CVC, voie d'abord précieuse pour ces enfants chez lesquels un apport hydrique et calorique par voie parentérale est nécessaire pendant souvent plusieurs années. Actuellement, dans le service de nutrition pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille, les ILC sont traitées par bi antibiothérapie probabiliste pendant 5 jours et par verrous locaux d'antibiotiques (ATB) pendant 14 jours.

Afin de prévenir les récides d'ILC, un consensus des centres agréés nationaux introduit, dès juillet 2011, la prescription de taurolidine citrate lock solution (Taurolock®) après deux ILC à cocci gram +, à moins de 6 mois d'intervalle chez le même enfant. Il s'agit d'un mélange de taurolidine et d'anticoagulants aux propriétés antimicrobiennes, anti adhérence bactérienne et anti biofilm dont les verrous s'administrent quotidiennement (0,5 à 1,5 mL) au débranchement de la NP et s'aspirent au branchement de la NP (5).

L'évaluation des pratiques s'inscrit dans une dynamique globale d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. A l'heure où son usage est mis en avant, nous nous sommes questionnés sur le bien-fondé du protocole de prise en charge des ILC chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé de nutrition pédiatrique de Lille, protocole mis en place en 2000 suite à la thèse du Dr Cuntz (6).

Le but de ce travail était d'analyser nos pratiques, en comparaison à celles des centres nationaux agréés de NPAD pédiatrique et en comparaison aux recommandations professionnelles disponibles dans le but d'améliorer notre activité et la qualité des soins délivrés aux enfants.

2. Patients et Méthode

2.1. Patients

Nous avons inclus de manière rétrospective tous les enfants suivis en NPAD par le centre agréé de NPAD pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandre à Lille du 01.01.2011 au 31.12.2014. Ainsi, l'étude portait sur 51 enfants ayant un âge médian de 3 ans [0-17]. La proportion de filles était de 56,9%. Ces enfants recevaient une NPAD en moyenne 241,9 ($\pm 132,3$) jours par an et 96,0% étaient branchées, par les parents et/ou par des infirmiers libéraux formés, sur un CVC tunnélisé à embout externe avec manchon de type Broviac® (4,0% sur chambre implantable). Ces données sont rapportées dans le **Tableau I**.

Les pathologies conduisant à une NPAD étaient multiples. En effet, 47,1% des enfants avaient un grêle court (entérocolite ulcéro nécrosante, volvulus sur mésentère commun, laparoschisis...), 17,6% souffraient de troubles de la motricité intestinale (maladie d'Hirschprung étendue au grêle, pseudo obstruction intestinale chronique), 15,7% avaient une malabsorption intestinale (entéropathie exsudative ou post obstructive...) et 19,6% d'entre eux étaient porteurs d'autres pathologies (maladie inflammatoire chronique intestinale, néoplasie...). Ces données sont rapportées dans le **Tableau II**.

Sur la période de l'étude, 8 nouveaux enfants étaient admis en NP, 8 étaient sevrés de leur NP et 4 décédés en raison de leur pathologie initiale.

2.2. Méthode

2.2.1. Critères d'hospitalisation pour fièvre (**Annexe 1**)

En journée, un enfant en NPAD ayant une température entre 38 et 38,5°C et un état général préservé devait consulter son médecin traitant, avoir un bilan biologique infectieux et prévenir le centre de référence.

En journée, tout enfant ayant une fièvre $>38,5^\circ\text{C}$ était hospitalisé en urgence directement ou via un transport SAMU en cas de mauvaise tolérance de la fièvre.

La nuit, quand l'enfant avait une hyperthermie $>38^\circ\text{C}$, le service référent devait être contacté et l'hospitalisation était systématique en cas de fièvre $>38,5^\circ\text{C}$.

Tableau I : Description des enfants suivis en NPAD dans le centre agréé lillois ; description des enfants hospitalisés pour fièvre; description des enfants hospitalisés pour ILC

	2011	2012	2013	2014	2011-2014
Nbr d'enfants suivis en NPAD	27	32	30	35	51
Age médian des enfants en NPAD (années)	4,0 [0-14]	3,5 [0-15]	4,5 [0-16]	5,0 [0-17]	3,0 [0-17]
Nbr de filles/nbr de garçons en NPAD	12/15	17/15	16/14	15/20	29/22
Nbr moyen de jours de NPAD par enfant par an	266,7 (±127,2)	234,2 (±137,0)	228,4 (±130,9)	241,1 (±136,1)	241,9 (±132,3)
Hospitalisations pour fièvre					
Nbr d'hospitalisations pour fièvre	44	50	48	36	178
Nbr d'hospitalisations pour fièvre pour 1000 jours de NPAD	5,6	6,1	6,2	4,7	5,7
Nbr d'enfants hospitalisés pour fièvre sur nbr d'enfants suivis	17/27	19/32	21/30	14/35	36/51
Nbr médian d'hospitalisations par enfant hospitalisé	3,0 [1-6]	2,0 [1-6]	2,0 [1-6]	2,5 [1-5]	2,0 [1-6]
% d'enfants jamais hospitalisés pour fièvre	40,7	37,5	30,0	60,0	29,4
% d'enfants hospitalisés pour fièvre ≥ 3 fois par an	33,3	25,0	20,1	20,0	37,3
Age médian des enfants hospitalisés pour fièvre (années)	2,0 [0-12]	1,5 [0-10]	2,0 [0-16]	4,0 [0-17]	2,0 [0-17]
Hospitalisations pour ILC					
Nbr de septicémies	17	14	10	9	50
Nbr d'ILC pour 1 000 jours de NPAD	2,2	1,9	1,6	1,2	1,7
% d'ILC lors d'une hospitalisation pour fièvre	38,6	28,0	20,8	25,0	28,0
Nbr d'enfants faisant une ILC sur nbr d'enfants suivis	12/27	11/32	8/30	8/35	25/51
Nbr médian d'ILC par enfant souffrant d'ILC	1,0 [1-3]	1,0 [1-4]	1,0 [1-2]	1,0 [1-2]	1,0 [1-4]
Age médian des enfants faisant une ILC (années)	2,0 [0-12]	4,0 [0-10]	5,0 [0-16]	2 [0-17]	2,5 [0-17]
Délai médian entre pose de CVC et 1 ^{ère} ILC (mois)	-	-	-	-	5,5 [1-25]
Délai médian entre 1 ^{er} retour à domicile et 1 ^{ère} ILC (mois)	-	-	-	-	3,0 [0-11]
Nbr de récurrences dans le mois suivant une ILC	1	0	1	0	2
Nbr d'enfants sous Taurolock®	2	4	7	9	9

Nbr : nombre, NPAD : nutrition parentérale à domicile, ILC : infection liée au cathéter, Taurolock® : Taurolidine citrate lock solution

Tableau II : Etiologies responsables de NPAD chez les enfants suivis dans le centre agréé lillois de 2011 à 2014

Etiologies responsables de NPAD	Nombre d'enfants (%)
Grêle court	24 (47,1)
Entérocolite ulcéro nécrosante	9
Volvulus du grêle sur méésentère commun	6
Laparoschisis	4
Atrésie du grêle	3
Agénésie du grêle	1
Kawasaki avec ischémie méésentérique	1
Trouble de la motricité intestinale	9 (17,6)
Hirschprung étendu au grêle	5
Pseudo obstruction intestinale chronique	4
Malabsorption intestinale	8 (15,7)
Entéropathie exsudative post obstruction	4
Entéropathie exsudative auto immune	3
Diarrhées néonatales inexplicées	1
Autres	10 (19,6)
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	4
Néoplasie	4
RGO sévère	1
CDG syndrome type 1b	1

NPAD : nutrition parentérale à domicile, RGO : reflux gastro œsophagien, CDG : congenital disorders of glycosylation

2.2.2. Critères diagnostiques d'infection liée au cathéter

Le diagnostic d'ILC était posé si l'enfant avait des signes d'infection sans point d'appel infectieux (hormis la présence de CVC) associés à :

- Une hémoculture positive à un agent infectieux pathogène
- Ou
- Plusieurs hémocultures positives au même agent non pathogène (≥ 2)
- Ou
- Hémocultures prélevées sur CVC et VVP positives au même micro-organisme

2.2.3. Recueil de données

Pour chaque enfant suivi en NPAD, nous avons recueilli les données concernant

- Les hospitalisations pour fièvre :
 - Etaient-elles liées à une ILC prouvée ?
 - Etaient-elles dues à une septicémie clinique et biologique sans preuve bactérienne ?
 - Etaient-elles liées à d'autres pathologies bactériennes ou virales ?
- Nos pratiques médicales :
 - Quel bilan biologique initial était prescrit ?
 - Quels facteurs déterminaient l'initiation du traitement ATB ?
 - Quelle était l'antibiothérapie prescrite (posologie, durée, adaptation aux résultats de l'antibiogramme) ?
- Le traitement par Taurolock®
 - Combien d'enfants en bénéficiaient-ils ?
 - Quel était son impact sur la fréquence des ILC ?
 - Quel était son impact sur l'écologie du service ?

Afin de savoir si nos pratiques étaient adaptées, nous avons recueilli les résultats suivants grâce aux archives du laboratoire de bactériologie :

- Résultats des hémocultures prélevées sur les enfants en NPAD hospitalisés pour fièvre.
- Micro-organismes mis en évidence et leur sensibilité vis-à-vis des antibiotiques utilisés en pratique courante dans le service.

Nous avons ensuite centralisé et comparé les 7 protocoles intitulés « Conduite à tenir en cas de fièvre chez les enfants porteurs d'un CVC dans le cadre d'une NPAD » issus des 7 centres agréés nationaux (CHRU de Lille, Lyon, Marseille, Necker Enfants, Toulouse, Trousseau, Robert Debré).

2.3. Analyses statistiques

Afin de comparer l'incidence des ILC pour 1 000 jours de NPAD, nous avons analysé la variance grâce au test d'ANOVA.

3. Résultats

3.1. Evaluation des pratiques du centre agréé lillois

3.1.1. Hospitalisations pour fièvre. Tableau I

Sur les quatre ans de l'étude, il y eut 178 hospitalisations d'enfants suivis en NPAD faisant un épisode de fièvre. Ceci représentait 5,7 hospitalisations pour fièvre pour 1 000 jours de NPAD et un nombre médian de 2,0 [0-6] hospitalisations par enfant par an. En réalité, ces 178 hospitalisations concernaient 36 des 51 enfants suivis en NPAD et ces enfants avaient un âge médian de 2,0 [0-18] ans. Vingt-neuf virgule quatre pourcents des enfants suivis n'étaient jamais hospitalisés pour fièvre et parmi les enfants faisant de la fièvre, 37,3% étaient admis dans le service au moins trois fois par an.

3.1.2. Bilan biologique initial

Un bilan biologique comprenant une numération de formule sanguine (NFS), un taux de plaquettes, un dosage de la protéine C réactive (CRP) et de la pro calcitonine (PCT) était prélevé sur le CVC dès l'arrivée de l'enfant dans le service. Une bandelette urinaire (BU) ± un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) étaient également demandés.

3.1.3. Bilan bactériologique. Tableau III

- 836 hémocultures étaient prélevées sur la totalité des épisodes de fièvre cumulés et la majorité des prélèvements était faite sur le CVC (72,0%).
- Le nombre médian d'hémocultures prélevées par épisode de fièvre était de 4,0 [1-25] dont 3,0 [1-13] sur le CVC et 1,0 [0-12] sur une VVP.
- Parmi ces hémocultures, 17,7% étaient positives dont 13,5% des hémocultures sur CVC et 4,5% des hémocultures sur VVP.

Tableau III : Nombre d'hémocultures totales, sur CVC et VVP réalisées lors d'une hospitalisation pour fièvre et lors d'une ILC chez les enfants suivis en NPAD dans le centre agréé lillois

	2011	2012	2013	2014	2011-2014
Nbr d'hémocultures prélevées par an lors d'une hospitalisation pour fièvre	203	221	224	188	836
Hémocultures sur CVC (n/%)	149 (73,4)	153 (69,2)	155 (69,2)	145 (77,1)	602 (72,0)
Hémocultures sur VVP (n/%)	54 (26,6)	68 (30,8)	69 (30,8)	43 (22,9)	234 (28,0)
Nbr médian d'hémocultures lors d'une hospitalisation pour fièvre	4,0 [2-12]	4,0 [1-25]	4,0 [1-18]	3,5 [1-11]	4,0 [1-25]
Nbr médian d'hémocultures sur CVC	3,0 [1-9]	3,0 [1-13]	3,0 [1-8]	2,5 [1-10]	3,0 [1-13]
Nbr médian d'hémocultures sur VVP	1,0 [0-3]	1,0 [0-12]	1,0 [0-8]	1,0 [0-2]	1,0 [0-12]
Nbr médian d'hémocultures par ILC	5,0 [2-12]	4,5 [2-25]	5,5 [3-12]	6,0 [1-11]	5,0 [1-25]
Nbr médian d'hémocultures sur CVC	4,0 [2-9]	3,5 [2-13]	4,0 [2-12]	4,0 [1-10]	4,0 [1-13]
Nbr médian d'hémocultures sur VVP	1,0 [1-3]	1,0 [0-12]	1,5 [0-8]	1,0 [0-2]	1,0 [0-12]
% d'hémocultures positives lors d'une hospitalisation pour fièvre	24,1	19,0	12,9	14,9	17,7
% d'hémocultures positives sur CVC lors d'une hospitalisation pour fièvre	24,8	21,6	21,0	22,0	13,5
% d'hémocultures positives sur VVP lors d'une hospitalisation pour fièvre	12,2	17,6	11,6	3,2	4,5
Nbr de contaminations	9	7	7	5	28

NPAD : nutrition parentérale à domicile, Nbr : nombre, CVC : cathéter veineux central, VVP : voie veineuse périphérique, ILC : infection liée au cathéter, Nbr : nombre

- Après avoir isolé les diagnostics d'ILC, on constatait que le nombre médian d'hémocultures prélevées par épisode d'ILC était de 5,0 [1-25] dont 4,0 [1-13] sur le CVC et 1,0 [0-12] sur une VVP.
- 28 hémocultures étaient positives en raison d'une probable contamination.

3.1.4. Diagnostics établis après le bilan initial. **Tableaux I et IV**

- La majorité des épisodes de fièvre n'était pas due à une ILC (72,0%) : 49,4% étant dus à une infection virale et 18,5% à une autre cause bactérienne. Parmi les étiologies virales, 43,0% étaient dues à « une virose non documentée », 13,3% à une gastro entérite aiguë à adéno ou à rotavirus positif, 6,3% à une bronchiolite à VRS, 3,9% à une grippe et 1,6% à une varicelle.
- Sur les 178 hospitalisations pour fièvre, 50 étaient dues à une ILC (28,0%).
 - En 2011, 38,6% des hospitalisations étaient dues à une ILC contre 28,0% en 2012, 20,8% en 2013 et 25,0% en 2014.
 - Sur les quatre ans, il y avait 1,7 ILC pour 1 000 jours de NPAD.
 - Le nombre absolu d'ILC diminuait d'année en année (17 en 2011, 14 en 2012, 10 en 2013 et 9 en 2014) ainsi que le nombre d'ILC pour 1 000 jours de NPAD (2,2 en 2011, 1,9 en 2012, 1,6 en 2013 et 1,2 en 2014) cependant cette différence n'était pas statistiquement significative.
 - L'âge médian des enfants faisant une ILC était de 2,5 [0-17] ans.
 - 25 des 51 enfants suivis en NPAD (49,0%) faisaient les 50 ILC. Ces enfants faisaient 1,0 [1-4] ILC par an. Leur première ILC survenait dans un délai médian de 5,5 [1-25] mois après la pose du CVC et dans un délai médian de 3 mois [0-11] après le premier retour à domicile.
 - Pendant ces 4 années, 9 enfants étaient sous Taurolock® (2 en 2011, 4 en 2012, 7 en 2013 et 9 en 2014). Avant l'initiation du Taurolock® ces enfants faisaient 2,5 [1-4] septicémies par enfant et par an contre 0,2 [0-1] après l'initiation du traitement (un seul de ces enfants récidivait une ILC).
- Le plus souvent, le diagnostic d'ILC était affirmé quand les hémocultures prélevées sur le CVC et sur la VVP étaient positives au même micro-organisme (70,7%).

Tableau IV : Etiologies de la fièvre en cas d'absence d'ILC documentée chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois de 2011 à 2014

Autres étiologies de la fièvre	<i>n</i>	%
Etiologies virales	88	68,8
Virose non étiquetée	55	43,0
Gastro entérite aiguë à adéno ou rotavirus	17	13,3
Bronchiolite à VRS	8	6,3
Grippe documentée	5	3,9
Varicelle	2	1,6
Herpangine	1	0,8
Etiologies bactériennes	34	26,5
Pyélonéphrite aiguë	12	9,4
Angine streptococcique	8	6,3
Otite moyenne aiguë	8	6,3
Pneumopathie	3	2,3
Sinusite	1	0,8
Cholangite bactérienne	1	0,8
Autres	1	0,8
Syndrome d'activation macrophagique	1	0,8
Fièvre inexpliquée	6	4,7
Nombre total	128	100,0

ILC : infection liée au cathéter, NPAD : nutrition parentérale à domicile, VRS : virus respiratoire syncytial

Dans 22,0% des cas, l'ILC était prouvée quand au moins deux hémocultures prélevées sur CVC étaient positives au même agent non pathogène et dans 7,3% des cas le diagnostic était retenu devant une hémoculture sur CVC positive à un agent pathogène.

- Lors des ILC, les taux moyens de globules blancs et de plaquettes étaient de $10\,602,9/\text{mm}^3$ ($\pm 7\,779,6$) et $196\,852,9/\text{mm}^3$ ($\pm 90\,149,8$) et les valeurs moyennes de la CRP et de la PCT étaient respectivement de 32,8 mg/L ($\pm 39,7$) et 1,4 ng/mL ($\pm 2,1$), témoignant d'une absence d'élévation franche de ces marqueurs prélevés lors de l'entrée dans le service. Ces données sont rapportées dans le **Tableau V**.

Tableau V : Taux moyens des marqueurs biologiques prélevés à l'entrée dans le service lors d'ILC chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois

Marqueurs Biologiques	<i>n=50</i>
Globules blancs (/mm ³)	10 602,9 ($\pm 7\,779,6$)
Plaquettes (/mm ³)	196 852,9 ($\pm 90\,149,8$)
CRP (mg/L)	32,8 ($\pm 39,7$)
PCT (ng/mL)	1,4 ($\pm 2,1$)

ILC : infection liée au cathéter, NPAD : nutrition parentérale à domicile

3.1.5. Caractéristiques bactériologiques des infections liées au cathéter

Micro-organismes identifiés lors des ILC. Tableau VI

- Les staphylocoques étaient les micro-organismes les plus retrouvés (72,0%) et parmi eux, il y avait 58,0% de Staphylocoques à coagulase négative (SCN) et 14% de *Staphylococcus aureus*. Les staphylocoques à coagulase négative se répartissaient de la manière suivante :
 - 12 *Staphylococcus epidermidis* sur 29 SCN
 - 6 *Staphylococcus hominis* sur 29 SCN
 - 6 *Staphylococcus haemolyticus* sur 29 SCN
 - 4 *Staphylococcus capitis* sur 29 SCN
 - 4 *Staphylococcus warneri* sur 29 SCN

Le nombre d'ILC à staphylocoque diminuait d'année en année (13 en 2011, 9 en 2012, 8 en 2013 et 6 en 2014).

- Les bacilles à gram - (BGN) étaient mis en évidence dans 12% des cas avec :
 - 5 *Escherichia coli*
 - 1 *Enterobacter cloacae*

Sur les 6 enfants faisant des ILC à BGN, 4 avaient des entérostomies et 2 bénéficiaient d'une résection anastomose du grêle dans les 3 mois précédents.

- Les Streptocoques étaient responsables d'ILC dans 8% des cas avec :
 - 1 *Streptococcus pneumoniae*
 - 1 *Streptococcus pyogenes*
 - 1 *Streptococcus gordonii*
 - 1 *Streptococcus α haemolyticus*
- Sur la période de l'étude, deux enfants faisaient deux ILC à moins d'un mois d'intervalle. L'un d'eux faisait une ILC à *E coli* suivie d'une ILC à *Streptococcus pneumoniae* et l'autre faisait une ILC à *Staphylococcus epidermidis* sensible à la teicoplanine suivie d'une ILC à *Staphylococcus epidermidis* résistant à la teicoplanine.

Tableau VI : Identification des micro-organismes mis en évidence lors d'ILC chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois

	2011	2012	2013	2014	2011-2014
Nbr d'ILC	17	14	10	9	50
Staphylocoques coagulase négative (n/%)	11 (64,7)	7 (50,0)	7 (70,0)	4 (44,4)	29 (58,0)
<i>S. epidermidis</i>	5	1	3	3	12
<i>S. hominis</i>	2	3	1	0	6
<i>S. haemolyticus</i>	2	1	3	0	6
<i>S. capitis</i>	2	1	0	1	4
<i>S. warneri</i>	0	1	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (11,8)	2 (14,3)	1(10,0)	2(22,2)	7 (14,0)
Streptocoques (n/%)	1 (5,9)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (22,2)	4 (8,0)
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	0	1
<i>S. pyogenes</i>	0	1	0	0	1
<i>S. gordonii</i>	0	0	0	1	1
<i>S. a haemolyticus</i>	0	0	0	1	1
BGN (n/%)	3 (17,6)	2 (14,3)	0 (0,0)	1 (11,1)	6 (12,0)
<i>E. coli</i>	2	2	0	1	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0	1
Autres (n/%)	0 (0,0)	2 (14,3)	2 (20,0)	0 (0,0)	4 (8,0)
<i>Neisseria subflava</i>	0	0	1	0	1
Levures	0	2	1	0	3

ILC : infection liée au cathéter, NPAD : nutrition parentérale à domicile, BGN : bacille gram négatif

Résistances des micro-organismes aux ATB. Tableaux VII.VIII.IX

- Sur les 36 staphylocoques mis en évidence sur les 4 ans de l'étude (**Tableau VII**) :
 - 19 étaient sensibles à l'oxacilline, la gentamycine, la teicoplanine et la vancomycine
 - 1 était résistant à la gentamycine et sensible à l'oxacilline, la teicoplanine et la vancomycine
 - 5 étaient résistants à la teicoplanine et sensibles à l'oxacilline, la gentamycine et la vancomycine
 - 6 étaient résistants à l'oxacilline et sensibles à la gentamycine, la teicoplanine et la vancomycine
 - 2 étaient résistants à l'oxacilline et à la teicoplanine et sensibles à la gentamycine et à la vancomycine
 - 1 était résistant à l'oxacilline et à la gentamycine et sensible à la teicoplanine et à la vancomycine

- 2 étaient résistants à l'oxacilline, la gentamycine et à la teicoplanine et sensibles à la vancomycine. Ces données sont rapportées dans le **Tableau VII**.

Tableau VII : Profil de résistances aux antibiotiques de tous les staphylocoques confondus mis en évidence lors d'ILC chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois

	2011	2012	2013	2014	2011-2014
Staphylocoques	13	9	8	6	36
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	6	7	2	4	19
Ox-S+ gm-R + tec-S+ van-S	0	0	1	0	1
Ox-S+ gm-S+ tec-R + van-S	3	0	1	1	5
Ox-R + gm-S+ tec-S+ van-S	2	1	2	1	6
Ox-R + gm-S+ tec-R + van-S	0	0	2	0	2
Ox-R + gm-R + tec-S+ van-S	1	0	0	0	1
Ox-R + gm-R + tec-R + van-S	1	1	0	0	2

ILC : infection liée au cathéter, NPAD : nutrition parentérale à domicile, S : sensible, R : résistant, ox : oxacilline, gm : gentamycine, tec : teicoplanine, van : vancomycine

- Les profils de résistances aux antibiotiques staphylocoques par staphylocoques étaient décrits dans le **Tableau VIII**.
- L'enfant qui faisait une ILC à *Staphylococcus epidermidis* résistant à l'oxacilline et à la gentamycine, était un ancien prématuré de 28 semaines d'aménorrhée. Dès sa naissance, il recevait une antibiothérapie par céfotaxime et amikacine pour suspicion d'infection materno fœtale. Il faisait ensuite deux infections secondaires à bactériologie négative (J24 et J58) pour lesquelles il était traité par vancomycine et céfépime puis par vancomycine seule. Enfin, la prématurité se compliquait d'un choc septique sur une entérocolite ulcéro nécrosante (J82) traité par [pipéracilline-tazobactam] relayé par méropénem, vancomycine et amikacine. L'ILC survenait dans le mois suivant cet épisode infectieux.

Le deuxième enfant qui faisait une ILC à *Staphylococcus epidermidis* résistant à l'oxacilline, à la gentamycine et à la teicoplanine était atteint de mucoviscidose. Dans les 6 mois précédents cette ILC, il faisait deux exacerbations respiratoires à *Staphylococcus aureus* traitées respectivement par teicoplanine et ceftriaxone et par teicoplanine et amikacine. De plus, cet enfant recevait du ceftazidime et de la tobramycine pour une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.

Tableau VIII : Profil de résistances aux antibiotiques des staphylocoques mis en évidence lors d'ILC chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois

	2011	2012	2013	2014	2011-2014
<i>S. aureus</i>	2	2	1	1	6
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	2	2	0	1	5
Ox-R+ gm-S+ tec-S+ van-S	-	-	1	0	1
<i>S. epidermidis</i>	5	1	3	3	12
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	1	-	1	3
Ox-S+ gm-S+ tec-R+ van-S	2	-	-	1	3
Ox-R+ gm-S+ tec-S+ van-S	-	-	1	1	2
Ox-R+ gm-S+ tec-R+ van-S	-	-	2	-	2
Ox-R+ gm-R+ tec-R+ van-S	1	-	-	-	1
Ox-R+ gm-R+ tec-R+ van-S	1	-	-	-	1
<i>S. hominis</i>	2	3	1	0	6
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	2	1	-	4
Ox-R+ gm-S+ tec-R+ van-S	-	1	-	-	1
Ox-R+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	-	-	-	1
<i>S. haemolyticus</i>	2	1	3	0	6
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	-	1	-	2
Ox-S+ gm-S+ tec-R+ van-S	1	-	1	-	2
Ox-R+ gm-S+ tec-S+ van-S	-	1	-	-	1
Ox-S+ gm-R+ tec-S+ van-S	-	-	1	-	1
<i>S. capitis</i>	2	1	0	1	4
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	1	-	1	3
Ox-R+ gm-S+ tec-S+ van-S	1	-	-	-	1

ILC : infection liée au cathéter, NPAD : nutrition parentérale à domicile, S : sensible, R : résistant, ox : oxacilline, gm : gentamycine, tec : teicoplanine, van : vancomycine

- Sur les 5 *E. coli* mis en évidence dans l'étude :
 - 2 étaient sensibles à tous les antibiotiques testés
 - 2 étaient résistants à l'ampicilline, à [pipéracilline-tazobactam] et à l'amikacine
 - 1 était résistant à l'ampicilline, à [amoxicilline-acide clavulanique], à [pipéracilline-tazobactam], à l'amikacine et à [sulfamétazole-triméthopine]. Ces données sont décrites dans le **Tableau IX**.

Tableau IX : Profil de résistances aux antibiotiques des *E. coli* mis en évidence lors d'ILC chez les enfants suivis en NPAD dans le centre agréé lillois de 2011 à 2014

	am	amc	tzp	ctx	cro	ipm	k	gm	sxt	lvx
<i>E. coli</i> (2011)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>E. coli</i> (2011)	R	I	R	S	S	S	R	S	S	S
<i>E. coli</i> (2012)	R	R	R	S	S	S	R	S	R	S
<i>E. coli</i> (2012)	R	I	R	S	S	S	R	S	S	S
<i>E. coli</i> (2014)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

ILC : infection liée au cathéter, *S* : sensible, *R* : résistant, *Am* : ampicilline, *amc* : acide clavulanique+ amoxicilline, *tzp* : pipéracilline-tazobactam, *ctx* : céfotaxime, *cro* : ceftriaxone, *ipm* : imipénème, *k* : amikacine, *gm* : gentamycine, *sxt* : sulfaméthazole-triméthoprimine, *lvx* : lévofloxacine

3.1.6. Traitement probabiliste initial.

- Dans 26,0% des cas, le traitement ATB était débuté dans les 4 premières heures d'hospitalisation en raison d'une fièvre mal tolérée ou d'une instabilité hémodynamique.
- Dans 74,0% des cas, le traitement était initié après 12 heures d'hospitalisation et les arguments justifiant sa mise en route étaient :
 - des hémocultures positives (49,2%)
 - une persistance de la fièvre sans point d'appel infectieux après 48/72 heures d'hospitalisation (10,0%)
 - une aggravation du syndrome inflammatoire biologique à H12 (14,8%)
- Dans 100% des cas, le traitement probabiliste initié était celui recommandé par le protocole du centre agréé lillois à savoir une bi antibiothérapie administrée sur CVC :
 - Teicoplanine 10 mg/kg en intra veineuse lente (IVL) à H0, H12, H24, H36 et H48
 - Amikacine en IVL sur 30 minutes à la dose unique de 25 mg/kg/j
 - Si une translocation bactérienne était cliniquement suspectée, l'antibiotique [pipéracilline-tazobactam] était ajouté à cette bithérapie en IVL à la dose de 200 mg/kg/j en 3 prises
- Sur 178 épisodes de fièvre, 18 étaient traités de manière probabiliste par cette antibiothérapie, menée jusqu'à son terme, au vu de la gravité du tableau clinique, alors que les hémocultures étaient finalement stériles.
- Lors de 11 hospitalisations pour fièvre, l'antibiothérapie probabiliste initiée était finalement stoppée, les hémocultures étant stériles.

3.1.7. Adaptation secondaire des antibiotiques. **Tableau X**

- Après réception des résultats de l'antibiogramme, le traitement probabiliste était poursuivi jusqu'à son terme dans 54,0% des cas.
 - La majorité des ILC étaient traitées par 5 injections d'amikacine et 10 injections de teicoplanine poursuivies à la même dose sur le CVC.
 - Des verrous de teicoplanine, dès la cyclisation de la NP possible, étaient également administrés pendant 14 jours.
 - Lorsque le micro-organisme identifié était sensible à la teicoplanine mais également à l'oxacilline, il n'y avait pas de désescalade thérapeutique.
- Dans 46,0% des cas, le traitement antibiotique était adapté aux résultats de l'antibiogramme de la manière suivante :
 - Staphylocoques résistants à la teicoplanine et sensibles à l'oxacilline (10,0%) :
 - Oxacilline en IVL à la dose de 100 à 200 mg/kg/j en 4 prises pendant 15 jours
 - Amikacine en IVL à la dose de 25 mg/kg/j en 1 prise pendant 5 jours
 - Verrous d'amikacine jusqu'à la fin du traitement par voie systémique
 - Staphylocoques résistants à la teicoplanine, à l'oxacilline et sensibles à la vancomycine (8,0%) :
 - Vancomycine en continu à la dose de 45 mg/kg/j pendant 14 jours
 - Amikacine en IVL à la dose de 25 mg/kg/j en 1 prise pendant 5 jours
 - Verrous d'amikacine jusqu'au 14^{ème} jour de traitement efficace
 - BGN sensibles à [pipéracilline-tazobactam] (6,0%) :
 - [pipéracilline-tazobactam] à la dose de 200 mg/kg/j en 4 prises pendant 14 jours
 - Amikacine en IVL à la dose de 25 mg/kg/j en 1 prise pendant 5 jours
 - Verrous d'amikacine jusqu'au 14^{ème} jour de traitement efficace
 - BGN résistants à [pipéracilline-tazobactam] mais sensibles à la ceftriaxone (6,0%) :
 - Ceftriaxone 50 mg/kg/j
 - Amikacine en IVL à la dose de 25 mg/kg/j en 1 prise pendant 5 jours
 - Verrous d'amikacine jusqu'au 14^{ème} jour de traitement efficace

Tableau X : Antibiothérapies prescrites après réception des résultats de l'antibiogramme lors des ILC à staphylocoques et à BGN chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé lillois de 2011 à 2014

Résultats d'antibiogramme	Antibiotiques prescrits	Nombre d'ILC	Pourcentages d'ILC
Staphylocoques		36	72,0
Ox-S+ gm-S+ tec-S+ van-S	Teicoplanine + amikacine + verrous teicoplanine	27	54,0
Ox-S + gm-S+ tec-R + van-S	Oxacilline + amikacine + verrous amikacine	5	10,0
Ox-R + gm-S+ tec-R + van-S	Vancomycine + amikacine + verrous amikacine	4	8,0
BGN		6	12,0
Ctx-S + cro-S + gm-S+ tzp-S	[Pipéracilline-tazobactam] + amikacine + verrous amikacine	3	6,0
Ctx-S+ cro-S+ gm-S+ tzp-R	Ceftriaxone + amikacine + verrous amikacine	3	6,0

ILC : infection liée au cathéter, BGN : bacille gram négatif, NPAD : nutrition parentérale à domicile, S : sensible, R : résistant, ox : oxacilline, gm : gentamycine, tec : teicoplanine, van : vancomycine, ctx : céfotaxime, cro : ceftriaxone, tzp : pipéracilline-tazobactam

- 3 CVC étaient retirés sur les 4 ans de l'étude en raison d'ILC à levure. Toutes les ILC à *Staphylococcus aureus* étaient traitées CVC en place, par l'association d'une antibiothérapie systémique et locale, sans échec thérapeutique.

3.2. Description des protocoles des centres agréés nationaux

Tous les protocoles recommandaient une hospitalisation directe et en urgence quand un enfant suivi en NPAD présentait une fièvre >38,5°C. Celle-ci avait pour but de faire le bilan initial, de commencer rapidement une antibiothérapie si nécessaire et de faire une surveillance rapprochée de l'enfant.

3.2.1. Evaluation clinique initiale

Dans tous les protocoles, une fièvre >38,5°C chez un enfant suivi en NPAD devait faire évoquer une ILC sans méconnaître une autre cause de fièvre. L'examen clinique était donc la première étape de la prise en charge.

Protocole de Lille : L'examen clinique n'y était pas détaillé.

Protocole de Lyon : Il y avait un examen local de la voie d'abord à la recherche de pus, d'inflammation cutanée en regard du point d'émergence du CVC et un examen digestif, méningé, ORL, pulmonaire, urinaire et articulaire.

Protocole de Marseille : L'anamnèse cherchait des symptômes déclenchés par l'utilisation du CVC (fièvre, frissons, marbrures). L'examen clinique dépistait des signes de mauvaise tolérance de la fièvre (tachycardie, hypotension, troubles de la conscience) et un point d'appel infectieux. Le protocole insistait sur l'inspection du point d'injection du CVC : existait-il un écoulement purulent ? Un érythème cutané ?

Protocole de Necker Enfants : L'évaluation clinique de l'enfant n'y était pas détaillée.

Protocole de Robert Debré : Il dépistait une instabilité hémodynamique puis recherchait un point d'appel infectieux non seulement local mais aussi ORL, urinaire, pulmonaire, digestif, méningé et ostéo articulaire.

Protocole de Toulouse : L'examen clinique n'y était pas détaillé.

Protocole de Trousseau : Il recommandait de prendre la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle et la saturation en urgence afin d'évaluer la sévérité de l'enfant, puis tous les enfants étaient mis d'emblée sous scope.

Résumé : Dans tous les protocoles, l'examen clinique était une étape primordiale de la prise en charge afin d'évaluer la tolérance de la fièvre et de rechercher des points d'appels infectieux locaux en regard du CVC ou systémiques.

3.2.2. Examens paracliniques initiaux. **Tableau XI**

Protocole de Lille : Un syndrome inflammatoire était recherché en réalisant une NFS, des plaquettes, une CRP et une PCT puis un foyer urinaire était éliminé en pratiquant une bandelette urinaire (BU). Afin d'affirmer l'ILC deux hémocultures sur CVC et VVP étaient simultanément prélevées puis deux hémocultures sur CVC étaient répétées lors des pics de fièvre.

Protocole de Lyon : Pour le bilan inflammatoire une NFS, des plaquettes et une CRP étaient prélevées puis un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) était réalisé afin d'écarter le diagnostic de pyélonéphrite aigue. Pour affirmer l'ILC, deux hémocultures sur CVC et sur VVP étaient simultanément prélevées et 2 hémocultures sur CVC étaient répétées lors de pics de fièvre.

Protocole de Marseille : Le bilan biologique comprenait NFS, plaquettes, CRP, ionogramme sanguin, urée et créatininémie. Contrairement aux protocoles précédents, il n'était pas recommandé de réaliser une BU ou un ECBU afin d'éliminer une pyélonéphrite aigue. Pour prouver le diagnostic d'ILC, deux hémocultures étaient prélevées simultanément sur le CVC et sur une VVP. Ces deux types d'hémocultures étaient répétés à 30 ou 60 minutes d'intervalle. Le protocole de Marseille précisait de noter sur chaque flacon l'heure et le lieu du prélèvement, et de noter sur le bon envoyé au laboratoire «préciser la différence de temps entre la positivité des deux hémocultures ».

Protocole de Necker Enfants : Le bilan inflammatoire n'y était pas détaillé. Le bilan bactériologique comprenait deux hémocultures comparatives prélevées sur le CVC et sur la VVP avant la mise en route des ATB. Une hémoculture sur CVC était répétée deux fois par jour lors des pics thermiques. Le protocole insistait sur la qualité de l'asepsie par antiseptiques locaux de la peau et de l'opercule des flacons d'hémocultures afin d'éviter une contamination à l'origine d'un traitement ATB non justifié. Il soulignait également l'importance du volume de sang prélevé, la quantité de sang mis en culture déterminant la sensibilité de l'examen. Le volume à prélever augmentait en fonction de l'âge, allant de 0,5 mL pour les enfants de moins de 1 kg à 10 mL pour les enfants de plus de 36 kg.

Protocole de Robert Debré : Le bilan inflammatoire consistait en une NFS, des plaquettes et une CRP. Pour éliminer un autre foyer infectieux, un ECBU et une radiologie thoracique étaient toujours faits. Pour affirmer l'ILC, des hémocultures quantitatives et qualitatives (sur flacons aérobie et anaérobie) sur le CVC et sur une VVP étaient prélevées. La répétition de ses hémocultures lors des pics de fièvre n'était pas précisée.

Protocole de Toulouse : Le bilan paraclinique n'y était pas détaillé.

Protocole de Trousseau : Il était demandé de prélever sur le CVC, une NFS, des plaquettes, une CRP, une PCT et une hémoculture et de prélever sur une VVP une hémoculture. De plus, si la fièvre persistait, il était recommandé de renouveler l'hémoculture sur CVC.

Résumé : Le bilan inflammatoire se composait d'une NFS, de plaquettes et d'une CRP et deux protocoles y ajoutaient la PCT. Trois protocoles éliminaient une pyélonéphrite aiguë en faisant une BU ou un ECBU, et un protocole éliminait une pneumopathie en faisant une radiologie du thorax. Dans tous les protocoles deux hémocultures sur CVC et sur VVP étaient prélevées simultanément. La répétition des hémocultures était variable.

Tableau XI : Bilan biologique initial et monitoring des hémocultures dans les centres agréés nationaux de NPAD pédiatrique

Centres agréés	Hémocultures à visée diagnostique	Biochimie diagnostique	Monitoring des hémocultures
Lille	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP Puis 2 hémocultures CVC si fièvre	NFS, plaquettes CRP PCT	1 hémoculture CVC 48 heures après début des ATB 1 hémoculture CVC J5 après début des ATB
Lyon	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP Puis 2 hémocultures CVC si fièvre	NFS, plaquettes CRP ECBU	1 hémoculture CVC à H12 si ATB non débutés 1 hémoculture CVC 48 heures après arrêt des ATB
Marseille	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP Puis une hémoculture CVC et VVP à 60 min d'intervalle	NFS, plaquettes CRP Ionogramme sanguin Urée Créatininémie	1 hémoculture CVC 72 heures après début des ATB
Necker Enfants	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP	-	1 hémoculture quotidienne jusqu'à négativation
Robert Debré	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP	NFS, plaquettes CRP ECBU	1 hémoculture CVC à H12 Hémocultures CVC quotidiennes jusqu'à l'obtention de 2 hémocultures négatives successives
Toulouse	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP	NFS, plaquettes CRP	Hémocultures CVC quotidiennes jusqu'à négativation
Trousseau	1 hémoculture CVC 1 hémoculture VVP Puis 1 hémoculture CVC si fièvre	NFS, plaquettes CRP PCT	Hémocultures CVC quotidiennes

NPAD : nutrition parentérale à domicile, CVC : cathéter veineux central, VVP : voie veineuse périphérique, NFS : numération de formule sanguine, CRP : C reactive protein, ECBU : examen cyto bactériologique des urines, PCT : pro calcitonine, ATB : antibiotique

3.2.3. Antibiothérapie probabiliste initiale. **Tableau XII**

Tous les protocoles rappelaient que les ATB étaient débutés après le prélèvement des hémocultures sur le CVC et la VVP.

Protocole de Lille : L'administration d'ATB était différée si la fièvre de l'enfant était bien tolérée et si le syndrome inflammatoire restait modéré. En revanche, l'enfant septique recevait immédiatement sur le CVC la bi antibiothérapie suivante:

- Teicoplanine en IVL à la dose de 10 mg/kg à H0, H12, H24, H36, H48
- Amikacine en IVL sur 30 minutes à la dose de 25 mg/kg/j

Protocole de Lyon : L'administration d'ATB était différée si l'enfant n'avait pas de point d'appel infectieux, s'il tolérait bien sa fièvre et si sa CRP était \leq à 50 mg/L.

Si la fièvre était mal tolérée, si la CRP était $>$ à 50 mg/L et qu'il n'existait pas de point d'appel digestif la monothérapie suivante était administrée sur le CVC :

- Vancomycine en continu à la dose de 45 mg/kg/j

Si la fièvre était mal tolérée, si la CRP était $>$ à 50 mg/L et qu'il existait un point d'appel digestif (grêle court, entérostomie, pseudo obstruction intestinale chronique...) l'antibiothérapie était triple :

- Vancomycine en continu à la dose de 45 mg/kg/j
- Céfotaxime en IVL à la dose de 100 mg/kg/j en 3 prises
- Gentamycine en IVL à la dose de 3 mg/kg/j en 1 prise

Protocole de Marseille : Trois situations distinctes impliquaient une prise en charge différente.

Dans les situations où la fièvre était isolée, bien tolérée et où le syndrome inflammatoire biologique était rassurant, l'enfant était hospitalisé pour surveillance sans initiation d'ATB.

Si l'ILC était probable (fièvre déclenchée au branchement du CVC, signes locaux au point d'injection du CVC, syndrome inflammatoire élevé...) et qu'il n'existait ni sepsis ni comorbidités, les enfants recevaient une bithérapie :

- Vancomycine en continu à la dose de 40 mg/kg/j après une dose de charge de 15 mg/kg en IVL sur une heure
- Amikacine en IVL sur 60 minutes à la dose de 15 mg/kg/j

Dans les situations où il existait un sepsis et/ou une immunodépression et/ou un antécédent d'infection à bactéries multi résistantes (BMR) le traitement probabiliste était :

- Vancomycine en continu à la dose de 40 mg/kg/j après une dose de charge de 15 mg/kg en IVL sur une heure
- Céfotaxime en IVL 100-200 mg/kg/j en 3 prises
- Amikacine en IVL sur 60 minutes à la dose de 15 mg/kg/j

Protocole de Necker Enfants : Dans les situations où la fièvre était bien tolérée, une abstention thérapeutique était conseillée jusqu'à l'obtention des résultats des hémocultures.

Si l'état général était altéré, ou si l'enfant était greffé et/ou immunodéprimé, le traitement antibiotique probabiliste initié était :

- Vancomycine, seule, en continu à la dose de 60 mg/kg/j après une dose de charge de 15 mg/kg en IVL sur une heure

Si l'enfant était en sepsis, s'y associait :

- Gentamycine en IVL à la dose de 3 mg/kg/j en une prise pendant 3 jours

En cas de suspicion d'ILC à BGN, la vancomycine et la gentamycine étaient associées à :

- [pipéracilline-tazobactam] en IVL à la dose de 200 mg/kg/j en 3 prises
- Ou
- Céfépime en IVL à la dose de 150 mg/kg/j en 3 prises par jour

Protocole de Robert Debré : Il recommandait d'administrer la triple antibiothérapie suivante dès le début de la fièvre peu importe sa tolérance clinique :

- Vancomycine en IVL sur une heure à la dose de 40 mg/kg/j en 4 prises
- Céfotaxime en IVL sur 30 minutes à la dose de 100 mg/kg/j en 3 prises
- Gentamicine en IVL sur 30 minutes à la dose de 5 mg/kg/j

Protocole de Toulouse : l'antibiothérapie proposée était :

- Vancomycine en IVL sur une heure à la dose de 15 mg/kg puis 25 mg/kg sur 23 heures puis 40 mg/kg/j en continu
- Amikacine pendant 48 heures, modalités d'administration non communiquées
- ± Céfotaxime si risque de translocation bactérienne

Protocole de Trousseau : Trois situations étaient à différencier.

Dans les situations où la fièvre était isolée, bien tolérée et ne récidivait pas dans les trois heures, l'enfant était hospitalisé pour surveillance et les ATB différés.

Tableau XII : Antibiothérapie probabiliste et mesures associées prescrites dans les centres agréés nationaux de NPAD pédiatrique

Centres agréés	Antibiothérapie probabiliste initiale	Mesures associées
Lille	Teicoplanine : 10 mg/kg H0 H12 H24 H36 H48 Amikacine : 25 mg/kg/j en IVL sur une heure	Arrêt des lipides Changement tubulaires et pansement CVC Arrêt de cyclisation
Lyon	Vancomycine : 45 mg/kg/j en continu Gentamicine : 3 mg/kg/j en 1 prise ± Céfotaxime : 100 mg/kg/j en 3 prises	Arrêt des lipides Arrêt de cyclisation
Marseille	Vancomycine : 15 mg/kg sur 1 heure puis 40 mg/kg/j en continu Amikacine : 15 mg/kg/j ± Céfotaxime : 100 à 200 mg/kg/j en 3 à 4 prises	-
Necker Enfants	Vancomycine : 15 mg/kg sur 1 heure puis 60 mg/kg/j en continu ± Gentamicine : 3 mg/kg/j en 1 prise ± [pipéracilline-tazobactam] : 200 mg/kg/j en 3 prises ou Céfépime : 150 mg/kg/j en 3 prises	-
Robert Debré	Vancomycine : 40 mg/kg/j en 4 prises Gentamicine : 5 mg/kg/j en 1 prise Céfotaxime : 100 mg/kg/j en 3 prises	Arrêt des lipides Changement tubulaires et pansement CVC Arrêt de cyclisation
Toulouse	Vancomycine : 15 mg/kg sur 1 heure puis 25 mg/kg sur 23h puis 40 mg/kg/j en continu Amikacine : 25 mg/kg/j en 1 prise ± C3G	-
Trousseau	Vancomycine : 40 mg/kg/j en 3 prises Gentamicine : 3 mg/kg/j en 1 prise ± Céfotaxime : 100 mg/kg/j en 3 prises	Arrêt des lipides Arrêt de cyclisation

NPAD : nutrition parentérale à domicile, IVL : intra veineuse lente, CVC : cathéter veineux central, C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

Dans les situations où la fièvre persistait plus de trois heures mais restait bien tolérée, la bithérapie ci-dessous était initiée :

- Vancomycine en IVL sur une heure à la dose de 40 mg/kg/j en 3 prises
- Gentamycine en IVL sur 30 minutes à la dose de 3 mg/kg/j en 1 prise

Dans les situations où la fièvre était mal tolérée et où il existait des signes digestifs le traitement suivant était rapidement initié :

- Vancomycine en IVL sur une heure à la dose de 40 mg/kg/j en 3 prises
- Gentamycine en IVL sur 30 minutes à la dose de 3 mg/kg/j en 1 prise
- Céfotaxime en IVL sur 20 minutes à la dose de 100 mg/kg/j en 3 prises
- Métronidazole en IVL sur une heure à la dose de 30 mg/kg/j en 3 prises

Résumé : Le plus souvent, la prise en charge était graduelle. Si la fièvre était bien tolérée, que le syndrome inflammatoire était modéré et qu'il n'existait pas de comorbidités les ATB pouvaient être différés. Devant une suspicion d'ILC avec une fièvre bien tolérée, certains protocole prescrivait une monothérapie alors que d'autres instauraient d'emblée une bithérapie. Certains protocoles instauraient un ATB contre les BGN dès la présence de sepsis alors que d'autres l'initiait sur un terrain à risque de translocation bactérienne. Les principaux ATB prescrits étaient la vancomycine, la gentamycine et le céfotaxime. Le protocole Lillois se démarquait étant le seul à conseiller la teicoplanine et la [pipéracilline-tazobactam] et l'amikacine à haute dose.

3.2.4. Adaptation secondaire des antibiotiques. **Tableau XIII.**

Protocole de Lille : L'adaptation thérapeutique n'y était pas décrite.

Protocole de Lyon : Quand l'enfant ne faisait plus de fièvre à H48 et que toutes les hémocultures étaient stériles, l'antibiothérapie probabiliste était stoppée. L'enfant était ensuite surveillé 24 heures en hospitalisation puis la sortie était envisagée en l'absence de récurrence de tout symptôme. Dans toutes les situations où l'une des hémocultures prélevées était positive, l'antibiothérapie était adaptée à l'antibiogramme et les ATB avec les spectres les plus étroits étaient favorisés.

- Si staphylocoque métiS : Cloxacilline à la dose de 100 mg/kg/j en 3 prises
- Si staphylocoque métiR : Vancomycine en IVL à la dose de 45 mg/kg/j en 3 prises
- Si gram - : Céfotaxime à la dose de 100 mg/kg/j en 3 prises

Tableau XIII : Adaptations thérapeutiques après identification du micro-organisme responsable de l'ILC dans les centres agréés nationaux de NPAD pédiatrique

Centres agréés	Antibiothérapie ciblée	Verrous d'antibiotique	Durée de traitement
Lille	-	Teicoplanine	Systemique : 5 jours Verrous : 14 jours
Lyon	Staph métiS : Cloxacilline 100 mg/kg/j en 3 prises Staph métiR : Vancomycine 40 mg/kg/j Gram - : Céfotaxime 100 mg/kg/j en 3 prises	Cocci gram+ : Amikacine/Teicoplanine BGN : Amikacine	-
Marseille	Staph métiS : Cloxacilline 100 mg/kg/j en 4 prises Staph métiR : Vancomycine 40 mg/kg/j Gram - : Céfotaxime 100 à 200 mg/kg/j en 3 prises	Cocci gram+ : Vancomycine BGN : Amikacine/Ciprofloxacine	Cocci gram + : 10/14 jours Gram - : 7 jours
Necker Enfants	Staph métiS : Cloxacilline 150 mg/kg/j en 4 prises Staph métiR : Teicoplanine 10 mg/kg/j H0, H12, H24 puis une fois par jour Gram - : C3G	Cocci gram + : Vancomycine BGN : Gentamicine/Ceftazidime	Cocci gram + : 10 jours Gram - : 7 jours
Robert Debré	Staph métiS : Cloxacilline 150 mg/kg/j en 3 prises Staph métiR : Vancomycine 40 mg/kg/j Gram - : C3G	Cocci gram+ : Vancomycine/Teicoplanine BGN : Gentamicine	Cocci gram + : 7/10 jours Gram - : 7 jours
Toulouse	-	-	-
Trousseau	-	-	-

NPAD : nutrition parentérale à domicile, métiS : sensible à la méthicilline, métiR : résistant à la méthicilline, BGN : bacille gram négatif, C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

Les durées des traitements n'étaient pas précisées.

Protocole de Marseille : Quand ceci était possible, une désescalade thérapeutique était envisagée de la manière suivante :

- Si staphylocoque métiS : Cloxacilline à la dose de 100-200 mg/kg/j en 4 prises pendant 10 à 14 jours et amikacine en IVL sur 60 minutes à la dose de 15 mg/kg/j pendant 48 heures
- Si staphylocoque métiR : Vancomycine en continu à la dose de 40 mg/kg/j ou en discontinu en IVL à la dose de 10 mg/kg/6heures sur une heure pendant 10 à 14 jours
- Si gram - : Céfotaxime à la dose de 100 à 200 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 à 14 jours

Protocole de Necker Enfants : Après la réception des résultats des hémocultures, l'adaptation thérapeutique était la suivante :

- Si staphylocoque métiS : Cloxacilline en IVL à la dose de 150 mg/kg/j en 4 prises pendant 10 jours
- Si staphylocoque métiR : Teicoplanine en IVL à la dose de 10 mg/kg à H0, H12 et H24 puis à la dose de 10 mg/kg/j jusqu'au dixième jour de traitement
- Si gram - : Céphalosporine de troisième génération (molécules et posologies non décrites) pendant 7 jours

Protocole de Robert Debré : Il était conseillé de faire sortir l'enfant à H48 ou H72 si les hémocultures initiales étaient négatives, si l'enfant était apyrétique et s'il n'existait pas de récurrence de symptômes durant les quelques jours d'hospitalisation.

En cas d'hémocultures positives, il était recommandé de faire les adaptations suivantes:

- Si staphylocoque métiS : Cloxacilline en IVL sur 60 minutes à la dose de 150 mg/kg/j en 3 prises pendant 7 jours
- Si staphylocoque métiR : Vancomycine dont les posologies étaient adaptées au taux résiduel de vancocynémie (cible= 10-15 mg/L) pendant 10 jours à partir du moment où la dose efficace était trouvée
- Si gram - : adapter la céphalosporine aux données de l'antibiogramme et poursuivre l'amikacine pendant 7 jours

Protocoles de Toulouse : L'adaptation du traitement n'y était pas décrite.

Protocole de Trousseau : L'adaptation du traitement n'y était pas décrite.

Résumé : Dans tous les protocoles une décroissance thérapeutique était envisagée. Si le staphylocoque était métiS, le traitement devait être remplacé par de la cloxacilline et lorsqu'il était métiR la vancomycine était poursuivie. Lorsque l'ILC était due à un BGN, la céphalosporine devait être adaptée à l'antibiogramme. Les posologies concordait dans tous les protocoles mais les durées de traitement variaient.

3.2.5. Verrous d'antibiotiques. **Tableau XIII**

Protocole de Lille : Un verrou local d'ATB était injecté dans le CVC pendant la période de débranchement pendant 14 jours:

- Teicoplanine 0,3 mL (400mg = 3mL)
- Héparine Sodique Dakta Pharm 0,2 mL (500UI = 5mL)

Protocole de Lyon : Les verrous ATB étaient adaptés aux micro-organismes isolés :

- Si cocci gram + : Amikacine ou Teicoplanine
- Si BGN : Amikacine

Les posologies n'étaient pas détaillées dans le protocole.

Protocole de Marseille : Les verrous étaient adaptés aux micro-organismes isolés :

- Si cocci gram + : Vancomycine 5 mg/mL
- Si BGN : Amikacine 2-5 mg/mL ou Ciprofloxacine 0,2 mg/mL

Le volume d'ATB était déterminé par la méthode du retour veineux ($\pm 0,2$ à $0,7$ mL). Le traitement était laissé dans la lumière du CVC pendant 8 à 12h puis il était aspiré avant le branchement de la NP. Le CVC était rincé avec 10-20 mL de sérum physiologique avant le lancement de la NP. Les verrous étaient poursuivis jusqu'à la fin du traitement par voie générale.

Protocole de Necker Enfants : Les verrous d'ATB étaient réalisés pour une durée minimum de 12 heures. Dans ce cas, ils étaient les suivants :

- Si cocci gram + : Vancomycine 5 mg/mL
- Si BGN : Gentamycine 1 mg/mL ou Ceftazidime 0,5 mg/mL

Protocole de Robert Debré : Les verrous d'ATB débutaient dès la cyclisation de la NP jusqu'à la fin du traitement par voie systémique selon les modalités suivantes :

- Si cocci gram + sensible à la gentamicine : 1 à 2 mL de gentamicine 5 mg/mL
- Si cocci gram + résistant à la gentamicine : 1 à 2 mL de vancomycine 2,5 mg/mL ou de teicoplanine 2,5 mg/mL
- Si BGN : 1 à 2 mL de gentamicine 5 mg/mL

Protocole de Toulouse : Le traitement par verrous locaux d'ATB n'y était pas décrit.

Protocole de Trousseau : Le traitement par verrous locaux d'ATB n'y était pas décrit.

Résumé : les 5 protocoles décrivant l'administration de verrous locaux d'ATB conseillaient de les adapter aux micro-organismes isolés, excepté le protocole lillois. Les choix d'ATB variaient d'un centre à l'autre. Les protocoles proposaient la gentamicine, l'amikacine, la vancomycine ou la teicoplanine en cas de cocci gram + et la gentamicine, l'amikacine, la ciprofloxacine, le ceftazidime ou la teicoplanine en cas de BGN.

3.2.6. Mesures associées.

Protocole de Lille : Les mesures associées n'y étaient pas détaillées.

Protocole de Lyon : La cyclisation était stoppée et une NP sans lipides était administrée en continu sur 24 heures. Le protocole recommandait également de préserver le CVC sauf si :

- Tunnélite
- Inefficacité après 48 heures de traitement adapté
- Localisations infectieuses secondaires (ex : endocardite, ostéomyélite)
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infection à levure

Dans ces situations, le retrait du CVC était toujours discuté en staff d'infectiologie. En cas d'ablation du CVC, un délai de cinq jours minimum d'antibiothérapie était respecté entre le retrait et à la pose d'un nouveau CVC. Enfin, en cas d'ILC à *Staphylococcus aureus*, une échographie Doppler était réalisée à la recherche d'un thrombus infecté.

Protocole de Marseille : Il recommandait de passer la NP en continu et d'y ôter les lipides. De plus, le retrait du CVC était rapide et impératif si :

- Choc septique sans point d'appel infectieux
- Inefficacité après 72 heures de traitement adapté
- Signes locaux francs (dermohypodermite...)

- Localisations infectieuses secondaires
- Thrombophlébite septique
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infection à levure
- Infection à *Staphylococcus aureus*

En cas de non amélioration clinique après un traitement adapté pendant plus de 72 heures, une éventuelle complication était dépistée à l'échographie Doppler.

Protocole de Necker Enfants : Les indications de retrait du CVC étaient les suivantes :

- Tunnélite
- Inefficacité après 72 heures de traitement adapté
- Localisations infectieuses secondaires
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infection à levure
- Infection à *Staphylococcus aureus*

Protocole de Robert Debré : Après avoir remplacé la ligne de perfusion et le pansement du CVC, la NP sans lipides était mise en continu palier par palier. L'ablation du CVC se discutait en cas de :

- Tunnélite
- Septicémie à *Staphylococcus aureus*
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infection à levure

Le protocole conseillait un délai de 48/72 heures entre le début d'une antibiothérapie efficace et la pose d'un nouveau CVC.

Protocole de Toulouse : Nous n'avons pas de détails concernant les mesures associées.

Protocole de Trousseau : La NP sans lipides était mise en continu. Les indications d'ablation de CVC n'étaient pas décrites.

Résumé : Une NP sans lipides était mise en continu de manière systématique. Le CVC était laissé en place sans compromettre la sécurité de l'enfant. Ainsi, on discutait de son ablation en cas d'inefficacité du traitement, de localisations infectieuses secondaires ou en cas d'ILC à *Pseudomonas aeruginosa*, à levures ± à *Staphylococcus aureus*. Un

nouveau CVC était posé après une antibiothérapie efficace et l'échographie Doppler était facilement réalisée en cas d'évolution défavorable.

3.2.7. Surveillance biologique

Protocole de Lille : Il recommandait un dosage du creux d'amikacinémie avant l'injection de H24, un dosage du pic d'amikacinémie une heure après le début de cette injection et un dosage du creux de teicoplaninémie avant l'injection de H48.

Concernant la surveillance bactériologique, il était conseillé de prélever une hémoculture sur CVC 48 heures et cinq jours après le début des ATB et d'en prélever 48 heures après son arrêt.

Protocole de Lyon : Il n'y avait pas de dosage des ATB dans le sang et les hémocultures sur le CVC étaient répétées à H12 et à H48 après l'arrêt du traitement par voie systémique.

Protocole de Marseille : Il n'y avait pas d'informations sur la surveillance biologique.

Protocole de Necker Enfants : La vancocynémie était dosée 48 heures après l'initiation du traitement et la teicoplaninémie était dosée avant la deuxième dose du traitement d'entretien. Les hémocultures étaient répétées quotidiennement jusqu'à l'obtention d'une hémoculture stérile.

Protocole de Robert Debré : Il était demandé de doser le taux résiduel de vancocynémie entre H48 et H72 (cible attendue : 10-15 mg/L) et de ne doser le pic de vancocynémie qu'en cas de surdosage.

Concernant la surveillance bactériologique, des hémocultures quantitatives et qualitatives quotidiennes sur CVC étaient prélevées jusqu'à l'obtention de deux hémocultures stériles successives.

Protocoles de Toulouse : La surveillance n'était pas décrite.

Protocole de Trousseau : Il conseillait de faire une hémoculture sur CVC par jour jusqu'à négativation.

Résumé : Le dosage des antibiotiques et le monitoring des hémocultures en cas d'ILC étaient non consensuels. Les protocoles s'accordaient pour dire que la répétition des hémocultures à distance du début de l'antibiothérapie était nécessaire mais le calendrier à respecter variait d'un centre à l'autre.

4. Discussion

Le protocole de soin évalué dans notre étude était mis en place en 2000 suite à la thèse du Dr D.Cuntz. Le but de son travail était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association d'une bithérapie systémique (teicoplanine et amikacine pendant 5 jours) et d'un verrou local de teicoplanine pendant 15 jours dans les traitements des ILC à staphylocoque chez les enfants en NPAD suivis dans le centre agréé de Lille. A cette époque, 14 enfants faisaient 21 ILC à staphylocoque sur 27 mois et tous les staphylocoques retrouvés (16 Staphylocoques à coagulase négative et 5 *Staphylococcus aureus*) étaient sensibles à la teicoplanine. Grâce à ce traitement, la fièvre et la CRP se normalisaient dans des délais médians de 3,2 [1-14] et de 6,2 [2-19] jours et toutes les hémocultures prélevées sur le CVC à la fin du traitement systémique (J5), (sauf une), et à 48 heures de l'arrêt des verrous locaux de teicoplanine étaient stériles. Dans ce travail, 2 des 21 ILC récidivaient dans le mois suivant la fin du traitement (9,5%) et aucun effet secondaire clinique et biologique n'était constaté. Ces résultats validaient la mise en place du protocole dans le centre agréé de NPAD pédiatrique Lillois ; protocole depuis inchangé.

Sur les 4 ans de l'étude, seules 28% des hospitalisations pour fièvre étaient dues à une ILC. Les enfants faisant une ILC étaient jeunes, leur âge médian étant de 2,5 ans. L'ILC survenait dans un délai relativement rapide (3 mois) après la première sortie à domicile, ce qui nous permettait d'identifier une population à risque. Sur les 4 ans de l'étude, la moitié (25 des 51) des enfants suivis en NPAD par le centre agréé de Lille faisaient 50 épisodes d'ILC ce qui correspondait à 1,6 ILC pour 1 000 jours de NPAD. Le staphylocoque était le micro-organisme le plus retrouvé (72,0%) avec en premier lieu les staphylocoques à coagulase négative (58,0%) puis le *Staphylococcus aureus* (14,0%). Les autres ILC étaient dues aux BGN (12,0%) puis aux streptocoques. 19 des staphylocoques étaient sensibles à l'oxacilline, la gentamycine, la teicoplanine et à la vancomycine (52,7%). Six staphylocoques étaient résistants à l'oxacilline et 5 à la teicoplanine (13,8%), 2 étaient résistants à la gentamycine et 2 étaient résistants à l'oxacilline et à la gentamycine. Le BGN le plus fréquent, l'E. Coli, était quant à lui, résistant à l'association [pipéracilline-tazobactam] dans 3 cas sur 5. L'émergence de souches résistantes aux antibiotiques ne semblait pas varier d'une année sur l'autre. Dans la majorité des cas, le traitement probabiliste initié (teicoplanine par voie systémique et verrous locaux, ± [pipéracilline-tazobactam]) était efficace sur le micro-organisme identifié. Cependant, aucune décroissance thérapeutique n'était entreprise quand cela était

envisageable. Dans une minorité des cas, une adaptation thérapeutique en raison de la mise en évidence de résistances aux antibiotiques à l'antibiogramme, était nécessaire. Toutes les ILC bactériennes étaient traitées CVC en place sans échec thérapeutique. Sur la période de l'étude deux ILC récidivaient dans le mois suivant le traitement mis en place.

Les protocoles des centres agréés recommandaient l'usage d'un glycopeptide à visée anti staphylococcique associé à un aminoglycoside. Alors que tous utilisaient la vancomycine indifféremment associée à la gentamycine ou à l'amikacine pendant 48/72 heures, le protocole lillois recommandait la teicoplanine associée à l'amikacine pendant 5 jours. De même, lors d'une suspicion d'ILC à BGN, notre protocole et celui de Necker étaient les seuls à proposer [pipéracilline-tazobactam] en première intention, tous les autres protocoles préconisant l'utilisation du céfotaxime. Enfin, certains protocoles prenaient le soin de lister les situations à risque nécessitant le retrait du CVC.

Tout comme dans notre étude, la majorité des enfants suivis en NPAD l'était en raison d'une pathologie digestive primaire et celles responsables de grêle court étaient les plus fréquentes. Notre incidence d'ILC était similaire à celles vues dans la littérature (1,2 à 2,2 ILC pour 1 000 jours de NPAD), ainsi que le nombre médian d'ILC par enfant (1 [0-4]) (1,3). Les micro-organismes les plus retrouvés étaient les staphylocoques à coagulase négative et aureus et les ILC à BGN et à levures étaient plus rares. Toutefois, l'incidence de ces micro-organismes variait d'une étude à l'autre (1,3,7).

Dans notre travail, le diagnostic d'ILC était posé si l'enfant avait des signes d'infection (sans point d'appel infectieux autre que la présence du CVC) associés à une hémoculture sur CVC positive à un agent pathogène ou à plusieurs hémocultures sur CVC positives au même agent non pathogène ou à des hémocultures sur CVC et VVP positives au même micro-organisme ce qui impliquait la répétition de multiples hémocultures (nombre médian d'hémocultures par ILC de 5). Malgré ces critères, de probables contaminations étaient traitées comme des ILC. De plus, 10% des enfants étaient traités pour une ILC, en raison de la gravité du tableau clinique, alors que les hémocultures restaient stériles. Traitions-nous à tort ? Éliminions-nous à tort des ILC ? Enfin, bien que la bactériémie fût prouvée, celle-ci était-elle vraiment liée à une ILC ?

Dans la littérature, les critères d'ILC étaient variés allant de la présence de 2 hémocultures positives devant un tableau clinique évocateur (4), aux méthodes des hémocultures appariées quantitatives (8) et/ou du délai différentiel de positivité des hémocultures (9). **Annexe 2.**

Alors que le guide de l'IDSA 2009 (Infectious Diseases Society of America) (10) recommandait de faire le diagnostic d'ILC avec les méthodes des hémocultures appariées quantitatives, du délai différentiel de positivité des hémocultures et/ou des hémocultures sur CVC positives au même micro-organisme que les hémocultures sur VVP, Bouza *et al.*(11) comparaient les valeurs diagnostiques d'ILC des hémocultures appariées quantitatives, du délai différentiel de positivité des hémocultures et de l'hémoculture quantitative du CVC dans 204 suspicions d'ILC. Ils concluaient que le délai différentiel de positivité des hémocultures avait une valeur diagnostique (Se= 96,4% ; Sp=90,3% ; VPP= 61,4%, VPN= 99,4%) similaire aux deux autres tests avec toutefois une meilleure sensibilité. Cependant la méta-analyse de Safdar *et al.*(12) soulignait que la méthode des hémocultures appariées quantitatives était la plus performante, bien que les hémocultures quantitatives du CVC et le délai différentiel de positivité des hémocultures avaient une sensibilité et une spécificité acceptables ($\geq 79\%$). Catton *et al.* (13) recommandaient alors d'utiliser en première intention le délai différentiel de positivité des hémocultures car ce test, avec une bonne sensibilité et une grande spécificité (95%), était le plus simple à réaliser (12). Dans notre centre, ce type d'hémocultures n'était pas réalisé en pratique courante. Faudrait-il l'envisager ?

L'objectif du traitement des ILC était double : traiter l'ILC tout en préservant le CVC.

Quatre protocoles de centres agréés et les recommandations de l'IDSA 2009 (10) et de la SRLF 2002 (Société de réanimation de langue française) (14) suggéraient le retrait du CVC en cas de signes locaux (cellulite, tunnélite), de signes de gravité (choc septique), de complications immédiates (thrombophlébite, foyers infectieux secondaires), d'agent infectieux à haut risque (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, levures) ou de persistance de l'ILC après plus de 72 heures d'antibiothérapie systémique et locale.

Dans la littérature, le traitement conservateur du CVC associé à une antibiothérapie systémique et locale, lors d'ILC à staphylocoque coagulase négative, était efficace (15–17) mais conserver le CVC lors d'ILC à *Staphylococcus aureus*, diminuerait le taux de guérison (56,7% versus 79,8%) (18), augmenterait le délai de guérison (0 [0-42,2] heures versus 84,3 [62,6-197,0] heures ; $p=0,007$) (19) et multiplierait par 6,5 le risque de décès et de rechute (20). Lors d'ILC à levures, traiter avec un CVC en place, augmenterait la mortalité des enfants de plus de 20% peu importe leur âge (21). Toutefois, dans notre étude et celle du Dr Cuntz, toutes les ILC à *Staphylococcus aureus* étaient traitées sans échec thérapeutique avec le CVC en place. Les CVC étaient retirés devant toutes ILC à levures et nous n'avons pas étudié si le CVC restait en place dans les autres situations énumérées ci-dessus.

Comme nous l'évoquions plus haut, notre protocole se démarquait des autres, préconisant l'usage de la teicoplanine plutôt que celui de la vancomycine et administrant de l'amikacine à plus forte dose (25 mg/kg/j) pendant 5 jours au lieu de 48/72 heures. Lors de son élaboration, le traitement probabiliste par teicoplanine était retenu, les staphylocoques retrouvés y étant tous sensibles, bien que son coût soit supérieur à celui de la vancomycine. En effet, les études montraient une toxicité inférieure de la teicoplanine, et son administration à dose unique journalière ($1/2 \text{ vie} = 70$ heures) pendant 5 jours permettait le maintien de la NP nocturne en hospitalisation et un retour précoce à domicile, contrairement à l'administration en continu de la vancomycine pendant 10/14 jours. L'amikacine était associée à la teicoplanine pour son effet synergique bactéricide, élargir le spectre d'activité du traitement et prévenir l'émergence de résistances. Dans le protocole, sa posologie était fixée à 25 mg/kg/j. En effet, avec les doses préconisées de 15 mg/kg/j, le pic d'amikacinémie était inférieur aux valeurs efficaces (40 $\mu\text{g/mL}$), compromettant l'efficacité de cet ATB concentration dépendant. De plus, l'amikacinémie résiduelle restait inférieure aux doses toxiques, et la fonction rénale des enfants demeurait normale. Notre taux de staphylocoques résistants à la teicoplanine et/ou à l'oxacilline ayant augmenté, et nos BGN étant parfois résistants à [pipéracilline-tazobactam], notre antibiothérapie probabiliste est-elle encore pertinente ? L'administration de 5 jours d'aminosides à dose élevée était-elle encore justifiée ?

La littérature actuelle confirmait l'efficacité similaire de la vancomycine et de la teicoplanine. En effet, dans la méta-analyse de Svetitsky *et al* (22) le taux d'échec du traitement (clinique et biologique) d'une infection à staphylocoque était identique que les patients soient sous vancomycine ou teicoplanine et dans l'étude de Yoon *et al*. (23) le taux de mortalité lors d'une bactériémie à SARM était similaire avec les deux traitements. Les dernières études réaffirmaient la moindre toxicité de la teicoplanine, tous effets secondaires confondus (22) ; la néphrotoxicité, les rashes cutanés et les réactions anaphylactiques étaient moins fréquents sous teicoplanine (versus vancomycine) (24).

Cependant le traitement empirique par vancomycine était le plus recommandé. Les staphylocoques étant les micro-organismes les plus retrouvés lors d'ILC, le traitement empirique de Rodriguez *et al*. (25) pouvait être la vancomycine ou la teicoplanine alors que celui de Raad *et al*. (26) était obligatoirement la vancomycine. Les recommandations de l'IDSA 2009 (10) précisaient que le traitement par vancomycine était indispensable dans les centres où la prévalence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline était élevée ; le traitement probabiliste dans le cas contraire n'y était pas décrit. Dans un service où le taux de

Staphylococcus aureus et/ou de staphylocoques à coagulase négative résistants à l'oxacilline était élevé (>15/20%), ce qui était le cas dans notre étude, Gouin *et al.* (27) instituaient un traitement empirique par glycopeptide, habituellement la vancomycine puisque certains staphylocoques à coagulase négative étaient résistants à la teicoplanine. Dans notre étude, 25,0% des staphylocoques étaient résistants à la teicoplanine, ce qui d'après la littérature imposerait un changement de protocole.

Toutes ces études ajoutaient un antibiotique en cas de suspicion d'ILC à BGN, celui-ci pouvant être des β lactamines (ceftazidime, céfépime, [pipéracilline-tazobactam]), des carbapénèmes, ou des aminoglycosides (amikacine ou gentamycine). Le choix du traitement devait dépendre des antécédents du patient, du terrain et de l'écologie locale. Nous n'avons pas trouvé d'étude comparant l'efficacité et la toxicité des différents traitements.

Lorsque les ILC étaient traitées avec le CVC en place, les recommandations de l'IDSA 2009 conseillaient d'associer au traitement ATB systémique des verrous locaux d'ATB. Les verrous locaux des centres agréés nationaux se constituaient de β -lactamines (ceftazidime), de fluoroquinolones (ciprofloxacine), de glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ou d'aminoglycosides (gentamycine, amikacine). Existaient-ils des verrous locaux plus efficaces que d'autres ?

L'étude de Lee JY (28) évaluait l'efficacité *in vitro* de différents verrous locaux d'ATB lors d'ILC à *Staphylococcus epidermidis* ou *aureus*. Pour ce faire, ils recherchaient les doses minimales efficaces des ATB et comparaient les délais de stérilisation du biofilm. Ainsi, le biofilm était stérile après 3 jours de ciprofloxacine 1 mg/mL, 5 jours de rifamycine 5 mg/mL, 5 jours de vancomycine 5 mg/mL et 7 jours de teicoplanine 5 à 10 mg/mL. En revanche, le biofilm persistait après 10 jours de gentamycine 10 mg/mL. En conclusion, l'étude préconisait l'utilisation de la ciprofloxacine, celle-ci étant rapidement efficace avec de petites concentrations d'ATB et ayant une action sur les staphylocoques et les BGN mais déconseillait l'usage de la rifamycine en raison de l'émergence de résistances à cet ATB. L'étude de Monzon *et al.* (29) quant à elle apportait la notion suivante : plus le biofilm était ancien, plus l'efficacité des verrous locaux de vancomycine diminuait ; phénomène inexistant avec la teicoplanine, la rifamycine ou l'ofloxacine. Sur le plan clinique, en cas d'ILC à staphylocoques coagulase négative, les verrous locaux de teicoplanine étaient plus efficaces que ceux de vancomycine, le taux de succès du traitement étant supérieur avec la teicoplanine (100% versus 77% mais avec $p= 0,06$) (30).

Dans notre étude, nous avons montré que les enfants faisant des ILC répétées à staphylocoques ne faisaient quasiment plus d'ILC après l'introduction de Taurolock® ce qui diminuait le nombre global d'ILC par an chez les enfants suivis en NPAD.

Cette relation se retrouvait dans la littérature. L'étude de Chu *et al.* (31) comparait le taux d'ILC 12 mois avant et 33 mois après initiation du Taurolock® chez 19 enfants en NPAD en raison d'une insuffisance intestinale. Avant l'initiation du Taurolock®, le taux d'ILC était de 8,6 pour 1 000 jours de NPAD contre 1,1 ILC pour 1 000 jours de NPAD après. Touré *et al.* (32) confirmaient ces résultats dans une population d'adultes en NPAD (6,58 versus 1,09 ILC pour 1 000 jours de NPAD, $p < 0,001$) tout en ajoutant la notion que le Taurolock® était plus efficace avec une administration quotidienne plutôt qu'hebdomadaire. Les verrous de Taurolock® étaient plus efficaces que les verrous d'Héparine, traitement connu pour son efficacité dans la prévention secondaire des ILC à staphylocoque. En effet, dans l'étude de Simon *et al.* (33) le nombre d'ILC était de 0,45 pour 1 000 jours d'utilisation de CVC sous verrous de Taurolock® contre 2,30 pour 1 000 jours d'utilisation de CVC sous verrous d'héparine ($p = 0,04$). Les auteurs ajoutaient que le taux d'ILC à staphylocoque coagulase négative était de 47% après l'initiation des verrous d'héparine contre 12% après l'initiation des verrous de Taurolock®. Enfin, l'usage prolongé de verrous locaux de Taurolock® ne semblait pas diminuer son efficacité, la concentration minimale inhibitrice du Taurolock® en début de traitement étant superposable à celle après un traitement prolongé (34) et ne favorisait pas l'émergence de résistances (31).

Notre étude avait certaines faiblesses. Le recueil de données rétrospectif pouvait induire un biais de mesure et l'analyse portant sur un nombre limité d'ILC pouvait remettre en cause sa validité externe. Cependant comme nous l'avons vu au début de la discussion, nos données étaient comparables à celles de la littérature.

Dans notre étude, les taux de globules blancs et de plaquettes et les valeurs de la CRP et de la PCT étant le plus souvent normaux, ces critères ne semblaient pas aider au diagnostic d'ILC. Cependant ces données étaient collectées uniquement chez les enfants faisant une ILC ce qui limitait l'interprétation de leur valeur diagnostique. Toutefois, l'étude de Lauverjat *et al.* confirmait cette théorie puisque la CRP et les variations du taux de globules blancs et de plaquettes n'étaient pas statistiquement différentes dans le groupe témoin et dans le groupe ILC.

Dans notre travail, nous n'avons pas pu centraliser les données bactériologiques des différents centres agréés nationaux. Ainsi, les choix d'antibiothérapies probabilistes initiales étaient difficilement comparables.

Enfin, notre étude débutait l'année de l'introduction du Taurolock® dans le service de gastro nutrition. L'impact de ce traitement préventif était donc difficile à évaluer, les données antérieures à son utilisation n'étant pas connues.

5. Conclusion

Depuis l'introduction du protocole de soin « Conduite à tenir en cas d'ILC chez les enfants suivis en NPAD » dans le centre agréé lillois en 2 000, associant une antibiothérapie systémique par teicoplanine et des verrous locaux de teicoplanine ± [pipéracilline-tazobactam] en probabiliste, le profil des micro-organismes mis en évidence semble s'être modifié. Bien que les agents infectieux les plus retrouvés soient les mêmes (majorité de Staphylocoques à coagulase négative et de *Staphylococcus aureus*), leur profil de résistance aux antibiotiques évoluait. En effet, en 2 000 aucun staphylocoque n'était résistant à la teicoplanine alors qu'actuellement, 9 des 36 staphylocoques l'étaient (25%). De plus, 11 staphylocoques sur 36 étaient résistants à l'oxacilline (30,6%) et parmi ceux-ci- 4 étaient résistants à l'oxacilline et à la teicoplanine. De même, les BGN développaient des résistances vis-à-vis de [pipéracilline-tazobactam]. L'antibiothérapie initiée restait efficace dans la majorité des cas, mais une adaptation secondaire du traitement après réception des résultats de l'antibiogramme devenait régulière. Cette adaptation thérapeutique secondaire était systématique en cas de résistance aux antibiotiques mais quand le micro-organisme était sensible à un ATB à spectre étroit, la désescalade thérapeutique n'était pas entreprise. Grâce au traitement mis en place, toutes les ILC bactériennes étaient traitées CVC en place sans échec thérapeutique.

Depuis l'introduction du Taurolock® chez les enfants faisant plus de deux ILC à cocci gram + à moins de 6 mois d'intervalle, le taux d'ILC diminuait d'année en année même si cette baisse n'était pas statistiquement significative.

Notre travail va donc servir d'étude préliminaire à la réalisation d'un nouveau protocole de soin, en collaboration avec les services de bactériologie et de maladies infectieuses pédiatriques. Ce protocole sera adapté afin d'améliorer la qualité et la sécurité de nos soins.

Annexes

Annexe 1 : Conduite à tenir en cas d'hyperthermie chez les enfants suivis en NPAD dans le centre agréé lillois

CONDUITE A TENIR EN CAS D'HYPERTHERMIE

- **Si la température est entre 38° et 38°5** avec un bon état général :
 - Découvrir l'enfant
 - Appeler l'infirmière coordinatrice ou le service de Gastro-nutrition pour avoir la conduite à tenir. Si la fièvre arrive dans la journée, plusieurs solutions sont possibles : visite chez le médecin traitant ± bilan sanguin à l'hôpital
 - Si l'enfant reste à domicile en accord avec les médecins, effectuer le branchement sans les lipides (penser à déduire la quantité des lipides de la quantité totale de la nutrition parentérale)
 - Reprendre la température une heure plus tard

- **Si la température est > 38°5** avec un bon état général :
 - Prévenir le service de gastro-nutrition pour avoir la conduite à tenir
 - ± appeler le médecin traitant ou hospitalisation de l'enfant
 - Donner une dose de paracétamol en accord avec le médecin

- **Si la température est >38°5 avec un état général altéré** : enfant marbré, gris, convulsions
 - appel SAMU et service de gastro-nutrition pour un transfert à l'hôpital

- **Si l'enfant fait de la fièvre > à 38° le soir après 18h ou la nuit** :
 - Appeler le service de gastro-nutrition afin de contacter soit l'interne de garde ou le médecin d'astreinte pour avoir la conduite à tenir en fonction de l'état de l'enfant (±hospitalisation)

P.S : dans le cas d'une pompe non portable, il faut débrancher l'enfant pour venir à l'hôpital, ne pas oublier de faire des paliers sur 30 mn.

Annexe 2 : Définitions des hémocultures appariées quantitatives et du temps de positivité des hémocultures

Hémocultures appariées quantitatives

L'analyse se réalise à partir de deux ou trois hémocultures prélevées simultanément sur le CVC et sur une voie veineuse périphérique (VVP). Le diagnostic d'ILC est évoqué si le rapport de la concentration bactérienne du sang prélevé sur CVC sur la concentration bactérienne du sang périphérique est ≥ 5 .

Temps de positivité des hémocultures

Si les hémocultures prélevées sur CVC se positivent deux heures avant celles prélevées sur le sang périphérique le diagnostic d'ILC est retenu (Se = 91% et Sp = 94%). Cependant, pour que cette méthode soit fiable, le même volume de sang doit être prélevé sur CVC et sur sang périphérique, dans un délai très bref, et ces prélèvements doivent être transportés rapidement au laboratoire.

Bibliographie

1. Colomb V, Dabbas-Tyan M, Taupin P, Talbotec C, Révillon Y, Jan D, et al. Long-term outcome of children receiving home parenteral nutrition: a 20-year single-center experience in 302 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44(3):347-53.
2. Piper HG, Wales PW. Prevention of catheter-related blood stream infections in children with intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):1-6.
3. Mohammed A, Grant FK, Zhao VM, Shane AL, Ziegler TR, Cole CR. Characterization of posthospital bloodstream infections in children requiring home parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(5):581-7.
4. Dibb M, Teubner A, Theis V, Shaffer J, Lal S. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(6):587-603.
5. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr* 2010;29(4):464-8.
6. Cuntz D, Michaud L, Guimber D, Husson MO, Gottrand F, Turck D. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(2):104-8.
7. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. *Am J Infect Control* 2008;36(10):S173.e5-8.
8. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11(5):403-7.
9. 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;354(9184):1071-7.
10. Manian FA. IDSA guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related bloodstream infection. *Clin Infect Dis* 2009;49(11):1770-1; author reply 1771-2.
11. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007;44(6):820-6.
12. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005;142(6):451-66.
13. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative

culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 2005;33(4):787-91.

14. Timsit J-F. [Updating of the 12th consensus conference of the Société de Réanimation de langue française (SRLF): catheter related infections in the intensive care unit]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2005;24(3):315-22.
15. Santarpia L, Alfonsi L, Tiseo D, Creti R, Baldassarri L, Pasanisi F, et al. Central venous catheter infections and antibiotic therapy during long-term home parenteral nutrition: an 11-year follow-up study. *J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(3):254-62.
16. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2004;30(6):1073-80.
17. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, Blázquez J, Tato M, Sánchez-Corral J, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(4):816-21.
18. Dibb MJ, Abraham A, Chadwick PR, Shaffer JL, Teubner A, Carlson GL, et al. Central Venous Catheter Salvage in Home Parenteral Nutrition Catheter-Related Bloodstream Infections: Long-Term Safety and Efficacy Data. *J Parenter Enteral Nutr* 2014(5):657-45
19. Greenberg RG, Moran C, Ulshen M, Smith PB, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M. Outcomes of catheter-associated infections in pediatric patients with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(4):460-2.
20. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis Off* 1998;27(3):478-86.
21. Karadag-Oncel E, Kara A, Ozsurekci Y, Arikan-Akdagli S, Cengiz AB, Ceyhan M, et al. Candidaemia in a paediatric centre and importance of central venous catheter removal. *Mycoses* 2015;58(3):140-8.
22. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4069-79.
23. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, Kim HY, Kim Y-S, Lee C-S, et al. Multicenter Prospective Observational Study of the Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin in Patients with Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(1):317-24.
24. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD007022.

25. Rodríguez-Baño J. Selection of empiric therapy in patients with catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2002;8(5):275-81.
26. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007;7(10):645-57.
27. Gouin F, Velly L, Kerbaul F. [Management of catheter-related infections: factors of decision in treatment]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2005;24(3):302-5.
28. Lee J-Y, Ko KS, Peck KR, Oh WS, Song J-H. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(6):1110-5.
29. Monzón M, Oteiza C, Leiva J, Lamata M, Amorena B. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(4):319-24.
30. Del Pozo JL, García Cenoz M, Hernáez S, Martínez A, Serrera A, Aguinaga A, et al. Effectiveness of teicoplanin versus vancomycin lock therapy in the treatment of port-related coagulase-negative staphylococci bacteraemia: a prospective case-series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(5):482-5.
31. Chu H-P, Brind J, Tomar R, Hill S. Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with taurolidine line lock. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(4):403-7.
32. Touré A, Lauerjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, et al. Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2012;31(4):567-70.
33. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients. *BMC Infect Dis* 2008;8:102.
34. Olthof ED, Rentenaar RJ, Rijs AJMM, Wanten GJA. Absence of microbial adaptation to taurolidine in patients on home parenteral nutrition who develop catheter related bloodstream infections and use taurolidine locks. *Clin Nutr* 2013;32(4):538-42.

STOVEN-MEURISSE Célestine

Titre de la thèse: Prise en charge des infections liées au cathéter veineux central chez les enfants en nutrition parentérale à domicile du centre agréé de Lille : Evaluation des pratiques

Thèse, Médecine, Lille, 2015

Cadre de classement: DES de pédiatrie

Mots clefs: infection liée au cathéter, nutrition parentérale à domicile, antibiotiques probabilistes, pédiatrie

Résumé

Introduction : L'infection liée au cathéter veineux central (ILC) est la complication la plus fréquente chez les enfants suivis en nutrition parentérale à domicile (NPAD). Leur traitement a 2 objectifs : traiter l'infection en cours et préserver le CVC. Le protocole de soin du centre agréé lillois, administrant la teicoplanine, l'amikacine ± la [pipéracilline-tazobactam] en traitement probabiliste, datant de 2000, nous avons évalué nos pratiques en comparaison à celles des 6 centres agréés nationaux et à celles de la littérature dans le but d'améliorer la qualité de nos soins.

Matériel et méthode : Les 51 enfants suivis en NPAD dans le centre agréés lillois du 01/01/2011 au 31/12/2014 étaient inclus rétrospectivement. Les données concernant les hospitalisations pour fièvre, nos pratiques médicales (bilan, traitement probabiliste initiés), le traitement par Taurolock®, les résultats des hémocultures étaient recueillis pour tous les enfants hospitalisés. En parallèle, les protocoles de soins des 6 centres agréés nationaux étaient centralisés et comparés.

Résultats : 36 des 51 enfants suivis en NPAD étaient hospitalisés 178 fois sur 4 ans pour fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. La majorité des épisodes de fièvre étaient secondaires à une virose et 28,0% étaient dus à une ILC. 25 des 51 enfants faisaient 50 ILC (1,6 ILC pour 1 000 jours de NPAD) et la majorité des ILC étaient à staphylocoques coagulase négative et à *Staphylococcus aureus* (72,0%). Parmi ces staphylocoques 9 sur 36 étaient résistants à la teicoplanine, 11 sur 36 étaient résistants à l'oxacilline et 2 sur 36 étaient résistants aux deux antibiotiques. Plus rarement les ILC étaient à BGN, dont 3 sur 5 étaient résistants à [pipéracilline-tazobactam]. L'antibiothérapie probabiliste prescrite était efficace dans la majorité des cas, mais une adaptation thérapeutique secondaire en raison de résistance aux antibiotiques devenait régulière. Le protocole lillois se démarquait des autres protocoles des centres agréés prescrivant la teicoplanine plutôt que la vancomycine et la [pipéracilline-tazobactam] plutôt que le céfotaxime. De plus l'amikacine était utilisée de manière prolongée et à dose plus élevée. **Conclusion:** Depuis la mise en place du protocole de soins, le profil de résistance des micro-organismes s'était modifié. Alors que les staphylocoques n'étaient jamais résistants à la teicoplanine ils l'étaient désormais dans 25,0% des cas impliquant la mise en place d'un nouveau protocole.

Composition du jury:

Président: Monsieur le Professeur F.GOTTRAND

Assesseurs: Monsieur le Professeur D.SEGUY

Monsieur le Maître des conférences des universités F.DUBOS

Directeur de thèse: Madame le Docteur D.GUIMBER

Adresse de l'auteur: 3, rue Paul Lafargue, Lille