



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

**Epidémiologie et prise en charge des hémocultures positives  
à staphylocoque (dorés et à coagulase négative) au CHRU de Lille  
entre 2010 et 2014 sur une population pédiatrique (néonatalogie exclue)**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 2 Octobre 2015 à 18 heures  
Au pôle Formation  
**Par Anne-Gaëlle CHAPOUTOT**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur A. MARTINOT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur S. LETEURTRE**

**Monsieur le Professeur F. DUBOS**

**Monsieur le Docteur R. DESSEIN**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur F. DUBOS**

---

<b>Table des matières</b> .....	<b>2</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>7</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>8</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Rappel bactériologique</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Pathogénie des septicémies à <i>S. aureus</i></b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Pathogénie des septicémies à CoNS</b> .....	<b>11</b>
<b>1.4 Des hémocultures aux interprétations des résultats</b> .....	<b>12</b>
1.4.1 Réalisation d'une hémoculture .....	12
1.4.2 Affirmer le caractère pathologique d'une hémoculture positive à CONS.....	13
<b>1.5 Intérêt de l'étude dans une population pédiatrique de CHU</b> .....	<b>13</b>
<b>1.6 Questions posées</b> .....	<b>14</b>
<b>2 MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Caractéristiques générales de l'étude</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3 Définitions</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Dé-doublonnage épidémiologique .....	15
2.3.2 Hémoculture à staphylocoque.....	16
2.3.3 Bactériémie/contamination à staphylocoque.....	16
2.3.4 Antibiogramme .....	16
2.3.5 Antibiotype .....	17
2.3.6 Notion d'une hémoculture polymicrobienne, d'un épisode polymicrobien et d'un co-événement infectieux .....	17
2.3.7 Prise en charge optimale des contaminations ou bactériémies à CoNS .....	18
2.3.8 Classification des hémocultures à CoNS en bactériémie ou contamination .....	19
2.3.9 Classification des séjours et des patients .....	20
2.3.9.1 Type de séjour .....	20
2.3.9.2 Groupe d'âge .....	21
<b>2.4 Méthode de réalisation et d'analyse des hémocultures au CHRU de Lille</b> .....	<b>21</b>
2.4.1 Méthodes de prélèvement des hémocultures à l'hôpital Jeanne de Flandre .....	21
2.4.2 Méthode d'hémoculture et de réalisation des antibiogrammes.....	21
2.4.3 Rendus et accessibilité des résultats.....	22
2.4.4 Interprétation dans les différents services .....	22
<b>2.5 Déroulé de l'étude/données recueillies</b> .....	<b>22</b>
2.5.1 1 <sup>e</sup> partie de l'étude concernant l'épidémiologie des septicémies à staphylocoque .....	22
2.5.2 2 <sup>e</sup> partie de l'étude concernant l'analyse des facteurs de risque de bactériémie à CoNS et leur prise en charge.....	23
<b>2.6 Fiche de recueil standardisée</b> .....	<b>23</b>
<b>2.7 Aspects règlementaires</b> .....	<b>25</b>

<b>2.8</b>	<b><i>Analyses statistiques</i></b> .....	<b>25</b>
2.8.1	<i>1<sup>e</sup> partie de l'étude : épidémiologie des septicémies à staphylocoque</i> .....	25
2.8.2	<i>2<sup>e</sup> partie de l'étude : étude des facteurs associés aux bactériémies à CoNS</i> .....	26
2.8.2.1	Descriptif de la population et des résultats des classifications bactériologique et d'experts ..	26
2.8.2.2	Etude des facteurs associés aux bactériémies à CoNS.....	26
2.8.2.3	Evaluation des pratiques de prise en charge des hémocultures à CoNS .....	26
<b>3</b>	<b><i>RESULTATS</i></b> .....	<b>28</b>
3.1	<i>1<sup>e</sup> partie : Epidémiologie des infections à staphylocoque au CHRU de Lille</i> .....	<b>28</b>
3.1.1	<i>Diagramme de flux et nombre d'hémocultures étudiées</i> .....	28
3.1.2	<i>Répartition des hémocultures et des épisodes selon les années, l'âge des patients, le type de séjour et selon le type de bactérie</i> .....	29
3.1.3	<i>Incidence des bactériémies à S. aureus et CoNS</i> .....	32
3.1.4	<i>Etude de la résistance des staphylocoques au CHRU de Lille entre 2010 et 2014</i> .....	32
3.1.4.1	Pour S. aureus.....	32
3.1.4.2	Pour les CoNS .....	32
3.2	<i>2<sup>e</sup> partie : Prise en charge des infections à CoNS</i> .....	<b>37</b>
3.2.1	<i>Evolution des épisodes et nouvelle classification selon la commission d'experts</i> .....	37
3.2.2	<i>Facteurs associés à une bactériémie à CoNS</i> .....	39
3.2.3	<i>Evaluation des pratiques de prise en charge des hémocultures à CoNS</i> .....	43
3.2.3.1	Description de la prise en charge des 247 épisodes.....	43
3.2.3.2	Evaluation des pratiques de prise en charge des épisodes d'hémoculture à CoNS.....	43
3.2.3.3	Conséquences objectives des épisodes d'hémoculture à CoNS.....	45
<b>4</b>	<b><i>DISCUSSION</i></b> .....	<b>46</b>
4.1	<i>Rappel des principaux résultats</i> .....	46
4.2	<i>Résultats secondaires :</i> .....	47
4.3	<i>Force et faiblesse de l'étude :</i> .....	48
4.4	<i>Perspective de l'étude</i> .....	51
4.5	<i>Rôle de la prévention</i> .....	52
<b>5</b>	<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	<b>53</b>
<b>6</b>	<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i></b> .....	<b>54</b>
<b>7</b>	<b><i>ANNEXES</i></b> .....	<b>58</b>
7.1	<i>Annexe 1 : protocole de prélèvement des hémocultures au CHRU de Lille</i> .....	58
7.2	<i>Annexe 2 : Fiche de recueil</i> .....	62
7.3	<i>Annexe 2 : Plan type de présentation d'un cas lors de la relecture par les experts</i> .....	65
7.4	<i>Annexe 4 : Fiche d'accord CNIL</i> .....	66

## Liste des abréviations

CoNS : *staphylocoques à coagulase négative*

*S. aureus* ou *Sau* : *Staphylococcus aureus*

SARM : *S. aureus* résistants à la méthicilline

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CLIN : comité de lutte contre les infections nosocomiales

CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

S : sensible

I : intermédiaire

R : résistant

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ONERBA : Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques

HC : hospitalisation conventionnelle

ZAO : zone d'accueil et d'orientation

HPDD : hospitalisation programmée à durée déterminée

NEHM : néphrologie, endocrinologie et maladies hématologiques et métaboliques

REMIC : Référentiel en microbiologie médicale

HIV : human immunodeficiency virus

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

CRP : C-Reactive protein

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

GLIMMIX : modèle linéaire généralisé mixte

Se : sensibilité

Sp : spécificité

OR : Odd Ratio

PAC : port-à-cath

## Résumé

**Introduction :** Les hémocultures positives à staphylocoque (*aureus* et à *coagulase négative (CoNS)*) sont des événements fréquents chez l'enfant fébrile hospitalisé. La signification d'une hémoculture à CoNS est une question récurrente pour les praticiens en pratique courante. Cette étude posait la question de l'épidémiologie des hémocultures à *S. aureus* et à CoNS et dans un deuxième temps recherchait les facteurs associés à une bactériémie vraie à CoNS puis réalisait l'analyse des pratiques concernant les prises en charge de ces épisodes.

**Matériels et méthodes :** Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014 dans l'ensemble des services pédiatriques du CHRU de Lille, Nord-Pas-de-Calais. L'étude était descriptive de l'épidémiologie et des résistances des souches des staphylocoques retrouvés entre 2010 et 2014. La deuxième partie de l'étude était analytique des pratiques entre 2013 et 2014. Après relecture des épisodes d'hémocultures à CoNS par un comité d'expert, les facteurs associés à une bactériémie à CoNS étaient recherchés en analyse uni puis multivariée. Les pratiques de prises en charge étaient ensuite évaluées par ce même comité d'expert.

**Résultats :** Parmi 708 épisodes d'hémocultures à staphylocoque, il y avait 123 bactériémies à *S. aureus*, 162 bactériémies à CoNS et 424 épisodes de contamination à CoNS. L'incidence des bactériémies à *S. aureus* et à CoNS était respectivement de 0,51 et 0,67/1000 journées d'hospitalisation. La proportion des *S. aureus* résistant à la méthicilline était de 11%. Les CoNS avaient un taux de résistance de 70% à l'oxacilline et 30% des souches étaient de sensibilité intermédiaire ou résistante à la teicoplanine. Concernant la partie analytique des épisodes d'hémoculture à CoNS, les facteurs associés à une bactériémie à CoNS étaient la présence d'une nutrition parentérale ( $p < 0,0001$ ). La C-réactive-protéine  $< 14\text{mg/L}$  prélevée lors de la première hémoculture de chaque épisode était prédictive de contamination ( $p < 0,001$ ). La présence d'un cathéter veineux central était un facteur associé en analyse univariée, mais non significatif dans l'analyse multivariée. La prise en charge des hémocultures était dans 76% des épisodes considérée comme optimale après relecture des cas. Les conséquences des épisodes d'hémoculture à CoNS étaient des antibiothérapies de plus de 72h dans 111 cas (44,9%), l'ablation prématurée d'un cathéter veineux central dans 60 cas (24%) avec pose d'un nouveau cathéter veineux central dans 33 cas (13,4%) dont 23 sous anesthésie générale (9,3%). La mortalité à 30 jours était de 4%.

**Conclusion :** Les septicémies à CoNS sont des événements fréquents avec une morbi-mortalité non négligeable chez l'enfant.

Mots clés : hémocultures, bactériémies, *staphylococcus aureus*, *staphylocoque à coagulase négative*, pédiatrie, résistance aux antibiotiques, facteurs associés.

**Introduction:** *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Coagulase Negative Staphylococcus* (CoNS) are frequently found in blood cultures in children. CoNS-positive blood culture significance is a recurrent question in pediatric practice. The first aim of this work was to study the epidemiology of staphylococcus-positive blood cultures. A second aim was to analyze the CoNS bacteremia-associated factors. The management of CoNS-positive blood cultures was also examined.

**Materials and methods:** An observational, retrospective, monocentric study was conducted over a 5 year period, from January 1<sup>st</sup>, 2010 to December 31<sup>st</sup>, 2014 in the pediatric wards of the University Hospital of Lille, Nord-Pas-de-Calais. The first part of the study described the epidemiology and resistance of *Staphylococci* strains found in blood cultures from 2010 to 2014. The second part of the study, which covered 2013 and 2014, was analytical. After an expert committee reviewed all CoNS-positive blood culture episodes, uni and multivariate analyses were conducted to determine the CoNS-associated factors. Therapeutic practices were also evaluated by the expert committee.

**Results:** Among 708 (episodes of) *Staphylococcus*-positive blood cultures, 123 were episodes of *S. aureus* bacteremia, 162 episodes of CoNS bacteremia and 424 episodes of CoNS contamination. The incidence of *S. aureus* bacteremia was 0.51/1 000 hospitals days, the incidence of CoNS bacteremia was 0.67/1 000 hospitals days. The proportion of Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (in this study) was 11%. The CoNS had an oxacillin-resistance rate of 70% and 30% of the strains had intermediate susceptibility or were resistant to teicoplanin. In the analytical part of the study, the presence of a parenteral nutrition ( $p < 0.0001$ ) was a significant and independent CoNS bacteremia-associated factor; a C-reactive protein level  $< 14\text{mg/L}$  at the time of collection of the first blood sample was a significant factor associated with contamination ( $p < 0.001$ ). The presence of a central venous catheter was a bacteremia-associated factor in univariate analysis but not relevant in multivariate analysis. Therapeutic support of CoNS positive blood cultures was considered optimal in 76% of the cases when reviewed by the expert committee. Consequences of CoNS-positive blood culture were antibiotic therapy during more than 72h in 111 cases (44.9%), premature central venous catheter ablation in 60 cases (24.3%) with insertion of a new catheter in the following days in 33 cases (13.4%), including 23 with general anesthesia (9.3%). Mortality within 30 days following the positive blood culture was 4% ( $n=10$ ).

**Conclusion:** CoNS-positive blood culture is a frequent event with consequences in terms of mortality and morbidity in children. Standardizing the management of these episodes, and above all strengthening their prevention, would be beneficial to lower their frequency.

Key words: bloodstream infections, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, children antibiotic resistance, associated factors

## 1 INTRODUCTION

Quel clinicien ne s'est jamais posé la question de la signification d'une « hémoculture positive à staphylocoque » lors de la réception d'un résultat ? En pratique courante de pédiatrie, les hémocultures à staphylocoque sont extrêmement fréquentes. Les *Staphylocoques à coagulase négative* (CoNS) sont les premiers microorganismes retrouvés (entre 20 et 50% des hémocultures positives) et les *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) représentent 7 à 10% des hémocultures positives, en 2<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> position selon les études (1–6). Ces microorganismes sont retrouvés de plus en plus fréquemment dans les hémocultures depuis quelques années (7) et sont devenus une cause majeure d'infection nosocomiale surtout chez les patients porteurs de biomatériaux (8). La question de la signification des hémocultures à germes potentiellement contaminant a d'autant plus de sens chez le nourrisson et l'enfant que les prélèvements sont souvent fastidieux et difficiles (9,10). Le traitement antibiotique de ces infections est une urgence dans le cas de sepsis sévère, conditionnant le pronostic du patient et dépend de l'écologie du service en termes de résistances (11,12).

### 1.1 Rappel bactériologique

Les staphylocoques sont des bactéries de type cocci à gram positif, classiquement décrits en amas. Il est décrit plus de 40 espèces de staphylocoques différents (13,14). Il est habituellement différencié deux types de staphylocoque, par la présence ou non d'une coagulase : *S. aureus* et un groupe hétérogène de bactéries, les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) (15,16). *S. aureus* est une des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections humaines, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales (17). Les CoNS sont, quant à eux, les plus fréquemment retrouvés dans les milieux habituellement stériles, et notamment les hémocultures (jusqu'à 50%) (1). Les CoNS sont commensaux de la peau et des muqueuses humaines. Leur densité est plus élevée au niveau des narines, des creux axillaires et inguinaux ainsi que des régions périnéales (18). Ils ont aussi la capacité de coloniser des surfaces inertes (14). Les prélèvements les plus fréquemment concernés sont les prélèvements cutanés ou péritonéaux et en second lieu les hémocultures (19). Les CoNS sont considérés pathogènes lorsqu'ils sont retrouvés dans les hémocultures dans certaines circonstances, notamment dans le cadre d'infections nosocomiales ou chez des patients porteurs de matériel biomédical (cathéter ou prothèse) (18).

### 1.2 Pathogénie des septicémies à *S. aureus*

Contrairement aux CoNS, le *S. aureus* est pathogène chez l'adulte et l'enfant (1). En 2007, dans une étude anglaise, les *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) étaient retrouvés dans 8% des bactériémies à *S. aureus* de l'enfant (7) mais pouvait atteindre jusqu'à 27% dans d'autres études (6). La mortalité liée aux septicémies à *S. aureus* peut s'avérer élevée, allant jusqu'à 20% dans certaines études (6).

### 1.3 Pathogénie des septicémies à CoNS

Les CoNS sont les bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les hémocultures, considérés comme commensaux et souvent non pathogènes. Ces bactéries sont parfois associées à des infections nosocomiales chez les patients avec des pathologies sous-jacentes, cathéters centraux ou implants, ou immunodéprimés (14). En néonatalogie, les septicémies à CoNS liées à la présence de cathéter veineux centraux, indispensables à la prise en charge des prématurés, sont extrêmement fréquentes. Beaucoup d'études beaucoup d'étude portent sur la question de l'intérêt à porter à une hémoc positive à CoNS en néonatalogie, reflet de son importance en termes de morbi-mortalité (20–23).

Parmi les CoNS retrouvés en pathologie humaine, *S. epidermidis*, *S. hominis* et *S. haemolyticus* sont les plus communément retrouvés (6). *S. epidermidis* est le plus fréquemment impliqué dans les bactériémies vraies (14,19). Les raisons évoquées pour cette prévalence élevée et l'importance clinique de ces microorganismes sont multiples : leur concentration importante sur la peau et les muqueuses, leur sélection liée à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre en milieu hospitalier, leur capacité à adhérer et former des biofilms sur la surface des cathéters veineux et autres prothèses et leurs besoins nutritionnels minces (14).

Les CoNS ne sont pas des bactéries pathogènes à proprement parler pour des patients sans comorbidité. Ils sont considérés comme des microorganismes opportunistes et non virulents en situation normale (14).

Une autre population à risque d'infection à CoNS correspond à l'ensemble des patients porteurs d'un matériel étranger : cathéter veineux central ou de dialyse péritonéale, prothèse cardiaque, orthopédique, valve ventriculo-péritonéale, pacemakers... Quatre mécanismes ont été décrits pour expliquer les infections à CoNS dans cette population : (i) le microorganisme est introduit via le tunnel du cathéter à l'extérieur du cathéter ; (ii) le CoNS accède à la lumière du cathéter par colonisation des connecteurs fréquemment utilisés ; (iii) le CoNS est introduit pendant la pose du cathéter ou de la prothèse par atteinte



percutanée ; (iv) le CoNS colonise secondairement le matériel étranger lors d'une bactériémie à CoNS ayant un autre point de départ, le plus souvent endogène (point de départ pulmonaire ou du tractus digestif).

Certaines particularités des CoNS leur permettent d'acquérir une pathogénie en présence de biomatériaux. La colonisation d'un biomatériau se fait en plusieurs étapes : la première est l'adhésion. Les CoNS ont la capacité de pouvoir se fixer à la surface du biomatériau via des liaisons hydrophobes fortes. Cette liaison est modulée et renforcée par des protéines de l'hôte. Se forme ensuite progressivement un biofilm de polysaccharide extracellulaire visqueux, synthétisés par les CoNS mais aussi issus de l'hôte. Ce biofilm rend la colonie bactérienne imperméable aux antibiotiques et aux mécanismes de défense de l'hôte. Il reste cependant dynamique car des échanges sont possibles avec le milieu 'extérieur', entre autres pour des produits nutritionnels. La colonie bactérienne peut donc proliférer et son éradication est souvent difficile sans l'ablation du matériel. Par ailleurs, ce biofilm est une protection mécanique contre les défenses immunitaires de l'hôte. Il peut, tout en maintenant une prolifération bactérienne sous-jacente, interagir également avec d'autres composants du système immunitaire cellulaire par des interférences biochimiques avec la coagulation, le chemotaxisme des neutrophiles, de l'activité bactéricide (14,18).

Les CoNS sont décrits comme bactéries non virulentes. Pourtant des facteurs de virulence proche de ceux du *S. aureus* ont été décrits, notamment pour *S. epidermidis*, potentialisés lors de la création de biofilm. Ces facteurs de virulence sont essentiellement la synthèse d'exo protéines, considérées comme des toxines (14). Par ailleurs, les infections à CoNS sont plus facilement polymicrobiennes, ce qui permet de potentialiser les capacités de virulence de chaque colonie. Une autre explication à cette problématique est l'émergence de souche de CoNS multi résistants. Cela a été observé en milieu hospitalier, où l'usage d'antibiotiques à large spectre est courant, et la pression de sélection importante par conséquent (14). La résistance des CoNS est importante et a augmenté ces dernières années. Dans certaines études, la résistance des CoNS à la méthicilline pouvait atteindre jusqu'à 92% (6).

## **1.4 Des hémocultures aux interprétations des résultats**

### **1.4.1 Réalisation d'une hémoculture**

La réalisation d'une hémoculture doit respecter les protocoles prévus dans chaque établissement. Un protocole au centre hospitalier régional universitaire CHRU avait été établi en 2008 et n'avait pas été modifié sur la période de l'étude (Annexe 1). Après prélèvement, les hémocultures doivent rester à température ambiante et être techniquées dans les deux à quatre heures (24). Le taux de contamination des hémocultures, le taux de positivité des prélèvements et à la quantité de volume prélevé sont des

marqueurs permettant d'évaluer la qualité des prélèvements effectués (9). Il s'agit d'une question importante car les hémocultures sont des prélèvements pouvant recueillir jusqu'à 4% du volume sanguin d'un enfant (9). Des prélèvements itératifs peuvent être délétères pour les enfants par spoliation sanguine.

#### *1.4.2 Affirmer le caractère pathologique d'une hémoculture positive à CONS*

Affirmer le caractère pathologique d'une hémoculture positive à CoNS lors d'un prélèvement est difficile. Des critères pour définir une contamination d'une bactériémie vraie ont été proposés.

Un taux de contamination des hémocultures inférieur à 3% est recommandé aux Etats-Unis, mais il est variable en fonction des services et est notamment plus important dans les services d'urgences ou lorsque la charge de travail est importante (25). Pourtant, dans certaines circonstances (biomatériau, enfant atteint d'une pathologie sévère...), la découverte d'une hémoculture positive à staphylocoque pose souvent question au clinicien quant à la prise en charge à mettre en œuvre, et en particulier quant à l'indication ou non des antibiotiques. Cette étape doit être suivie d'une réévaluation clinicobiologique à 48h pour évaluer l'intérêt de leur poursuite. La qualité du prélèvement, son transport rapide et dans des conditions optimales sont donc indispensables pour limiter le nombre de contaminations (9,18,24).

#### *1.5 Intérêt de l'étude dans une population pédiatrique de CHU*

Le Nord-Pas-de-Calais regroupe une population pédiatrique importante de près d'un million d'enfants de moins de 16 ans sur l'ensemble de la région (26). L'hôpital Jeanne de Flandre du CHRU de Lille est un centre pédiatrique et obstétrical important en France. Il accueille près de 165 000 hospitalisations et 80 000 consultations par an (27). L'activité du secteur pédiatrique du CHRU de Lille (service d'hospitalisation de l'hôpital Jeanne de Flandre et services pédiatriques délocalisés : cardiologie pédiatrique, neurologie pédiatrique et neurochirurgie pédiatrique) comprend environ 48 000 journées d'hospitalisation par an (données du Centre de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) ). Il s'agit d'une population d'enfants le plus souvent porteurs de pathologies chroniques et lourdes, parfois porteurs de biomatériaux, et nécessitant des hospitalisations et des soins réguliers. Ils sont donc plus à risque de contracter des infections à staphylocoque.

Ni la prévalence des infections ou contaminations à staphylocoque, ni le taux de prescription d'antibiotiques dans ces situations n'étaient accessibles sous forme de données exploitables pour l'hôpital Jeanne de Flandre et les autres services de pédiatrie du CHRU. Il était donc intéressant de

réaliser une étude permettant d'étudier la prévalence des bactériémies à staphylocoque et les pratiques d'utilisation des antibiotiques pour ces infections dans ce centre.

### *1.6 Questions posées*

La question principale était : quelle était l'épidémiologie des hémocultures positives à staphylocoque chez les enfants hospitalisés ou consultants entre 2010 et 2014 sur l'ensemble des services de consultations ou d'hospitalisation en pédiatrie au (CHRU) de Lille, à l'exception des enfants relevant d'un service de néonatalogie ?

Les autres questions concernaient les épisodes d'hémocultures à CoNS au CHRU de Lille, au cours des années 2013 et 2014 : quels étaient les facteurs associés à une bactériémie à CoNS ? Quelle était la prise en charge des hémocultures à CoNS ?

## 2 MATRIELS ET METHODES

### 2.1 Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique sur une période de cinq ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014 dans l'ensemble des services pédiatriques du CHRU de Lille, Nord-Pas-de-Calais. L'étude était descriptive sur la période de 2010 à 2014 et analytique des pratiques sur la période 2013 et 2014.

### 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les enfants de 28 jours à 15 ans révolus, hospitalisés dans un service de pédiatrie ou de chirurgie pédiatrique ou de passage en hospitalisation de jour ou en soins courants dans ces mêmes services au CHRU de Lille sur la période mentionnée précédemment, étaient inclus.

Les enfants relevant d'un service de néonatalogie au CHRU de Lille étaient exclus. Les enfants pris en charge dans le service de mort inattendue du nourrisson étaient également exclus. Pour permettre un calcul du taux d'hémocultures en fonction du nombre de journée d'hospitalisation, les services adultes qui accueillaient des enfants de manière occasionnels n'étaient pas inclus (nombre de jours d'hospitalisation des moins de 16 ans hospitalisés en service adulte non dissociable des journées d'hospitalisation globale de ces services). Pour la deuxième partie de l'étude, concernant les années 2013 et 2014, les enfants suivis en néonatalogie, sur plusieurs semaines ou mois et qui faisaient un séjour court dans un autre service de pédiatrie conventionnelle avant de repartir pour un service de néonatalogie étaient également exclus.

### 2.3 Définitions

#### 2.3.1 Dé-doublonnage épidémiologique

Les données étaient dé-doublonnées selon le principe suivant :

- Une paire d'hémoculture prélevée au même moment sur un même site sur deux flacons différents (aéro- et anaérobies) était considérée **comme un seul prélèvement positif**.
- Lorsque deux hémocultures étaient prélevées au même moment, mais sur deux sites différents (sur cathéter et en périphérie), elles étaient considérées **comme deux hémocultures différentes**.

### 2.3.2 Hémoculture à staphylocoque

Toute hémoculture ou paire d'hémoculture (aérobie et anaérobie) positive à staphylocoque dans les cinq jours suivants son prélèvement étaient considérées. Les différentes souches étudiées étaient *S. aureus* seulement dans la première partie et les CoNS dans les deux parties de l'étude. Les CoNS étaient : *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis*, *S. warneri*, et une catégorie intitulée : autres CoNS.

### 2.3.3 Bactériémie/contamination à staphylocoque

*S. aureus* : toute hémoculture positive à *S. aureus* est par définition considérée comme une bactériémie à *S. aureus*. Si la même souche était retrouvée au-delà de sept jours après le premier prélèvement positif, sans prélèvement positif intercurrent, il était considéré un nouvel épisode de bactériémie (28,29).

#### CoNS :

La bactériémie à CoNS était définie par la mise en évidence **d'au moins deux hémocultures positives** au **même CoNS** avec le **même antibiotype** chez **un même patient** avec un **délai de sept jours maximum** entre 2 hémoculture positives, que l'hémoculture soit mono ou polymicrobienne (29).

La contamination à CoNS. Il n'y a pas de consensus pour la définition d'une contamination sur une hémoculture. Elle est classiquement définie microbiologiquement par la mise en évidence dans une seule hémoculture à CoNS supposé introduit lors du prélèvement ou de la manipulation du flacon alors qu'il n'est pas présente dans la circulation sanguine du patient (25,30).

Une contamination selon la classification bactériologique était définie **par une seule hémoculture positive à un CoNS sur une période de sept jours consécutifs** parmi ou non d'autres hémocultures négatives ou positive à d'autres germes.

Cette classification en bactériémie ou contamination pouvait varier selon les données biologiques et cliniques du patient dans la seconde partie de l'étude (cf. chapitre suivant).

### 2.3.4 Antibiogramme

Les antibiotiques analysés au laboratoire de microbiologie du CHRU de Lille pour étudier leur sensibilité sur les différentes souches de staphylocoque étaient ceux de la liste standard ainsi que certains des antibiotiques de la liste complémentaire des recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) (31,32). La liste standard comprenait les antibiotiques suivants : pénicilline G, oxacilline, gentamicine, érythromycine, pristinamycine, fluoroquinolones (ofloxacin), acide fusidique, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, vancomycine, teicoplanine. Les

antibiotiques testés au CHRU de Lille appartenant à la liste complémentaire étaient la kanamycine, la tobramycine, le linézolide et les nitrofuranes.

### 2.3.5 Antibiotype

Un même antibiotype d'une souche de staphylocoque était défini comme l'absence de différence majeure en termes de catégories de sensibilité aux antibiotiques de la liste standard définie par le CASFM pour deux souches d'un même staphylocoque. Ainsi, deux souches différentes de staphylocoques étaient considérées comme distinctes lorsque que pour un antibiotique donné la résistance à cet antibiotique passait de R (résistant) à S (sensible). Les différences mineures (passage de R à I (intermédiaire), de I à R, de S à I ou de I à S) n'étaient pas considérées (29,30).

### 2.3.6 Notion d'une hémoculture polymicrobienne, d'un épisode polymicrobien et d'un co-événement infectieux

- *Définition d'une hémoculture polymicrobienne* : lorsqu'une même hémoculture ou une paire d'hémocultures étaient positive à deux germes distincts, le terme d'hémoculture polymicrobienne était utilisé.
- *Définition d'un épisode poly microbien* : un épisode poly microbien était défini par l'identification lors d'un épisode à *S. aureus* ou à CoNS d'un autre germe dans une autre hémoculture pendant la période de l'épisode. Plusieurs cas de figures pouvaient être rencontrés :
  - o une souche de *S. aureus* ou de CoNS associée à une bactérie pathogène (ex : *Escherichia. coli*) : Il y avait alors un co-événement pour cet épisode en sus du terme d'épisode polymicrobien.
  - o Une souche de CoNS ou de *S. aureus* associée à une bactérie non pathogène non CoNS (ex : *Streptococcus oralis*) : la bactérie non pathogène n'était pas considérée et l'épisode staphylococcique était alors considéré comme une contamination ou une bactériémie selon les définitions liées à chacun staphylocoque (*S. aureus* ou CoNS).
  - o Une souche de CoNS ou de *S. aureus* associée à un autre CoNS : l'épisode était alors considéré comme double et les données de cet épisode reprises deux fois, du point de vue de chacun des CoNS considéré.
- *Définition d'un co-événement infectieux* : un co-événement infectieux était défini par la présence d'une infection concomitante et prouvée à un autre germe que le CoNS ou le *S. aureus* considéré. Il pouvait s'agir d'un germe retrouvé dans une hémoculture ou tout autre prélèvement infectieux normalement stérile. Les co-événements pouvaient être bactériens, viraux ou fongiques.

### 2.3.7 *Prise en charge optimale des contaminations ou bactériémies à CoNS*

Aucune donnée sur la prise en charge des bactériémies à CoNS de l'enfant n'étant identifiée dans la littérature, la prise en charge optimale était définie par les experts selon les recommandations d'adultes de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2009, extrapolées à la population pédiatrique (33). Pour tous les cas de bactériémie à CoNS les experts classaient les prises en charge thérapeutiques des épisodes en deux catégories : **prise en charge optimale** ou **non optimale**.

La prise en charge optimale d'une bactériémie à CoNS était définie par **l'ablation d'un matériel** potentiellement contaminé avec une **antibiothérapie poursuivie jusqu'à 5 à 7 jours après l'ablation**. Si le matériel n'était pas enlevé au cours de la prise en charge : **antibiothérapie de 10 à 14 jours avec ou sans verrous d'antibiotiques**. Dans le cas où les verrous d'antibiotiques n'étaient pas effectués, les antibiotiques devaient être perfusés sur le cathéter veineux central. Cette prise en charge était optimale si elle remplissait en sus les deux critères suivants :

- Une **bonne antibiothérapie** était définie par l'administration initiale d'un **glycopeptide (vancomycine ou teicoplanine), relayée ou non par un antibiotique de spectre moins large, adapté à l'antibiogramme**.
- ET le CoNS considéré devait être **sensible aux antibiotiques utilisés**

La présence d'un aminoside pendant 2 à 5 jours et le dosage d'antibiotique à 48h menant ou non l'adaptation des doses étaient des données relevées mais non discriminant pour l'évaluation de la qualité de la prise en charge. Lorsque qu'un co-événement infectieux était présent lors de l'épisode, la pertinence d'une antibiothérapie visant le co-événement bactérien n'était pas jugée. Lorsqu'il était impossible de déterminer la prise en compte ou non du CoNS d'intérêt dans la prise en charge effectuée, l'épisode était classé comme non évaluable.

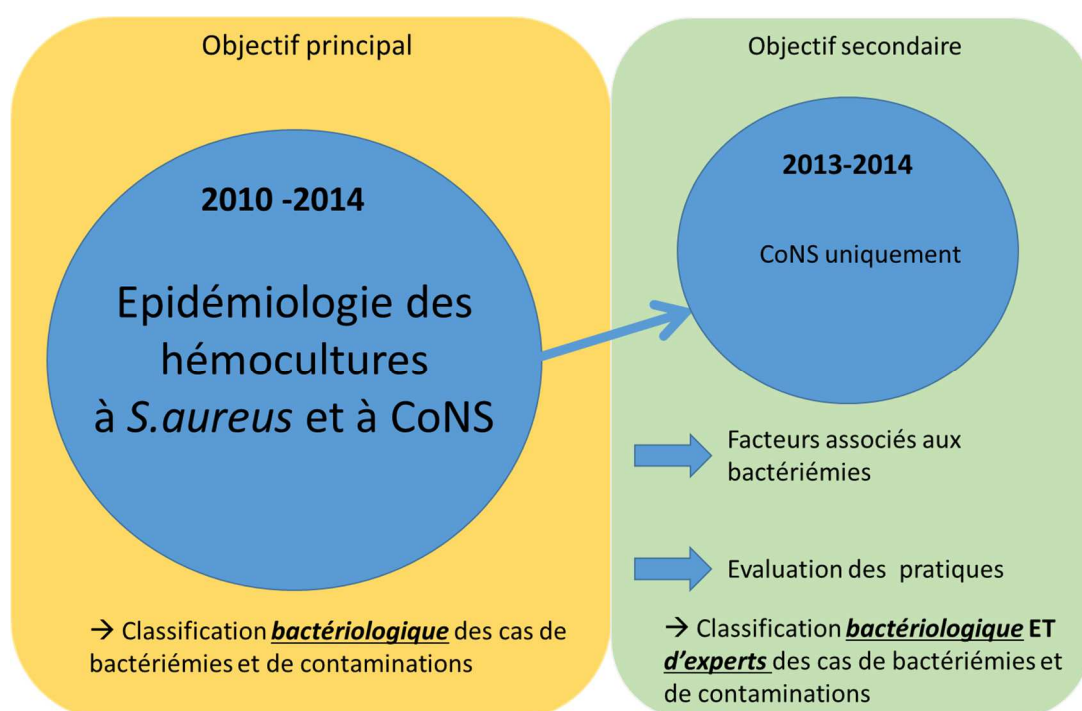
La prise en charge optimale d'une contamination à CoNS se définissait par une abstention thérapeutique OU la mise en place d'une antibiothérapie efficace sur le CoNS arrêtée 48 ou 72h après son initiation (temps nécessaire au clinicien pour connaître la nature du staphylocoque, l'absence d'autre hémoculture positive au même CoNS et pour adapter la thérapeutique).

Lorsqu'un co-événement infectieux était présent en même temps que l'épisode. La pertinence d'une antibiothérapie sur le co-événement bactérien n'était pas jugée. Lorsqu'il était impossible de déterminer la prise en compte ou non du CoNS d'intérêt dans la prise en charge effectuée, l'épisode était classé comme non évaluable

### 2.3.8 Classification des hémocultures à CoNS en bactériémie ou contamination

Selon l'objectif de l'étude, deux types de classification des hémocultures à CoNS étaient utilisés : une classification bactériologique (cf. définition ci-dessus) et une classification d'experts. La classification **bactériologique** servait pour les **deux parties de l'étude** et la classification **d'experts** pour la **2<sup>e</sup> partie de l'étude** (évaluation des pratiques pour les hémocultures à CoNS).

Le plan de l'étude était schématisé Figure 1.



**Figure 1 :** Plan d'analyse du présent travail concernant l'épidémiologie et la prise en charge des hémocultures à staphylocoque au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

*S. aureus* : *Staphylococcus aureus* ; CoNS : Staphylocoque à coagulase négative

La classification bactériologique utilisait les définitions de bactériémies et de contamination à CoNS expliquées précédemment (p 18).

Dans la 2<sup>e</sup> partie, les notions de contamination et de bactériémies vraies étaient définies **selon la classification bactériologique** comme précédemment mais également selon des critères cliniques par un comité d'experts **selon une classification d'experts**.



Le comité d'experts était composé d'un ou deux pédiatres infectiologues et d'un bactériologiste du CHRU de Lille. La classification des cas par ce comité d'experts était faite aux vues des données cliniques et biologiques de chaque épisode. Ces experts relisaient de manière systématique l'ensemble des situations cliniques de la 2<sup>e</sup> partie de l'étude. Ils concluaient à une bactériémie ou une contamination. Les raisons du choix de la classification, si elles différaient de la classification bactériologique, étaient relevées et analysées. Il pouvait s'agir de critères cliniques et/ou biologiques parmi les critères habituellement utilisés dans la littérature (8,18,19).

### **2.3.9 Classification des séjours et des patients**

#### **2.3.9.1 Type de séjour**

Cinq types de séjour étaient considérés conformément aux recommandations de l'ONERBA (31) : les séjours de moins de 24h, les séjours aux urgences et lits portes, les séjours en service de médecine ; les séjours chirurgicaux, les séjours en réanimation et soins continus.

- Séjour de moins de 24h : Hôpital de jour et consultations (regroupant les UF 3037 =hôpital de jour de neurologie pédiatrique, 4231 = hémodialyse, UF 4234 = consultation, 4237 = hôpital de jour pédiatrique, 4239 = Soins externes, 7508 = hôpital de jour de cardiologie pédiatrique)
- Urgences (regroupant les UF 3083 = HC urgence médecine, 3087 = Accueil médical, 3091 = service d'admission urgente, 3092= hospitalisation de courte durée pédiatrique, 3097 = Urgences chirurgicales, 3098 = Accueil tri ZAO, 4217 = hospitalisation de courte durée chirurgicale)
- Médecine (regroupant les UF 3031 = neurologie pédiatrique, 4205 = unité protégée A, 4241 = hospitalisation HPDD, 4242 = gastro pédiatrie, 4243 = pneumo pédiatrie, 4244 = nutrition, endocrinologie et maladies hématologiques et métaboliques, (NEHM), 4245 = épidémiologie, 5090 = Hémodialyse, 7501 = cardiologie pédiatrique) ;
- Chirurgie et déchoquage chirurgicale (regroupant les UF 3803 = Neurochirurgie pédiatrique, 4212 = Chirurgie viscérale, 4213 = Chirurgie orthopédique, 4338 = Anesthésie).
- Réanimation et soins continus (regroupant les UF 4207 = soins continus d'hématologie pédiatrique, 4214 = soins continus de chirurgie orthopédique, 4215 = soins continus de chirurgie viscérale, 4246 = soins continus de gastro pédiatrie, 4251 = Réanimation pédiatrique, 4253 = soins continus pédiatriques).

Les hémocultures positives concernant un séjour en réanimation pour prise en charge post opératoire étaient inclus dans le groupe réanimation.

### 2.3.9.2 Groupe d'âge

Les enfants étaient classés en 4 groupes selon leur âge : de 28 jours à 12 mois (nourrissons), de 1 à 4 ans (âge préscolaire) et de 5 à 13 ans (âge scolaire) et 13 à 16 ans (adolescents), tel qu'il était retrouvé dans plusieurs études sur les septicémies à staphylocoque (34,35).

## 2.4 Méthode de réalisation et d'analyse des hémocultures au CHRU de Lille

### 2.4.1 Méthodes de prélèvement des hémocultures à l'hôpital Jeanne de Flandre

Le protocole de prélèvement des hémocultures au CHRU de Lille était établi par le CLIN et n'avait pas été modifié pendant la période de l'étude (Annexe 1). Elle incluait une désinfection de la peau selon le protocole du service concerné ; l'usage d'un gant stérile lors du prélèvement fait par vacutainer. Les volumes à prélever recommandés étaient fonction de l'âge ou du poids de l'enfant : 1 à 2 ml pour les nouveau-nés ; 2 à 3 ml pour les bébés ; 3 à 5 ml pour les enfants. Pour les grands enfants, était prélevée une paire d'hémoculture avec un flacon aérobie et anaérobie comme chez les adultes. Les hémocultures étaient ensuite transmises au laboratoire par un système de transfert des échantillons par pneumatique automatisé.

### 2.4.2 Méthode d'hémoculture et de réalisation des antibiogrammes

Il n'y avait pas de changement de méthodologie concernant la mise en culture, ou la réalisation d'antibiogrammes pendant toute la durée de l'étude. La méthodologie utilisée au CHRU était basée sur les méthodes de référence du REMIC (10).

Les conditions de culture nécessitaient une incubation à l'étuve à 35°C pendant 5 jours, durée suffisante en routine avec les automates actuellement utilisés. Le système BacT/Alert utilisé au CHRU de Lille a comme caractéristiques d'incorporer dans chaque flacon un détecteur colorimétrique "CO2 sensor" de coloration verte. Le sensor est séparé du bouillon par une membrane semi-perméable qui ne laisse passer que le CO2. La production du CO2 entraîne une diminution du pH et le sensor devient jaune. Le virage de couleur est interprété par réflectométrie toutes les 10 minutes. Chaque lecture compare la variation de couleur à la précédente. Chaque flacon dispose de sa propre cellule de lecture. Le témoin devenait positif à partir d'un seuil d'environ 10<sup>7</sup> bactéries/ml.

En pratique, après réception au laboratoire, les hémocultures étaient mises en culture via des automates BacT/Alert. Lorsque l'examen direct mettait en évidence un cocci à gram positif en amas dont la morphologie était évocatrice de staphylocoque, elles étaient ensemencées sur un milieu de culture adapté (gélose au sang). L'analyse de l'antibiogramme était effectuée de manière automatisée

par le programme VITEC voire par des systèmes d'E-test. Les hémocultures étaient donc incubées 5 jours avant d'être rendues stériles en l'absence de positivité du sensor. Lorsque l'identification était difficile, le laboratoire pouvait utiliser des méthodes de biologie moléculaire pour l'identification des bactéries. Dans cette étude, aucune souche de staphylocoque n'a été identifiée par biologie moléculaire.

#### **2.4.3 Rendus et accessibilité des résultats**

Lorsqu'une hémoculture était positive au laboratoire de microbiologie, cette information était transmise par téléphone au service concerné dans l'attente de l'identification définitive de la bactérie. Un premier résultat d'identification de la bactérie était ensuite disponible sur le logiciel de résultat du laboratoire à H24. L'antibiogramme était ensuite disponible 48h après l'alerte.

#### **2.4.4 Interprétation dans les différents services**

Dans chaque service, des pédiatres référents de chaque spécialité pédiatrique médicale, réanimatoire, chirurgicale ou encore des anesthésistes pédiatriques étaient responsables de la prescription d'antibiotiques. Certains services étaient dotés de protocoles thérapeutiques notamment les services de gastro-pédiatrie pour la prise en charge d'une fièvre chez un enfant porteur de cathéter central, ou le service d'hématologie pédiatrique pour la prise en charge d'une fièvre chez un enfant en aplasie fébrile. Dans les services de chirurgie, un protocole de gestion des antibiotiques était également disponible.

Dans les services de réanimation pédiatrique et d'hématologie pédiatrique, un staff d'infectiologie avait lieu toutes les semaines. Ils comprenaient les médecins référents de chaque patient, un ou plusieurs pédiatres infectiologues et un bactériologiste.

### **2.5 Déroulé de l'étude/données recueillies**

#### **2.5.1 1<sup>e</sup> partie de l'étude concernant l'épidémiologie des septicémies à staphylocoque**

Le total des hémocultures réalisées chez les enfants <16ans au CHRU de Lille pour les années 2012 à 2014 a été fourni par l'unité du Dr Dessein au laboratoire de microbiologie. Pour les années 2010 et 2011, l'ensemble des hémocultures positives du CHRU chez les enfants de moins de 16 ans étaient fournies. Le total pour ces deux années a été extrapolé à partir des données de 2012 à 2014, des données d'hémocultures positives sur les 5 ans et du nombre de journées d'hospitalisation dans les services pédiatriques du CHRU de Lille. L'ensemble des hémocultures positives réalisées pendant la période de l'étude au CHRU de Lille chez les patients de moins de 16 ans étaient extrait de la base de données

fournie par le laboratoire de microbiologie. Cette base de données informatique Excel incluait les noms et prénoms du patient, leur date de naissance, la date d'hospitalisation et la date de prélèvement, le service de prélèvement et la bactérie retrouvée avec les antibiogrammes le cas échéant. Les hémocultures à *S. aureus* et CoNS étaient ensuite sélectionnées puis dé-doublonnées selon les critères ONERBA (29). Elles étaient ensuite triées selon le microorganisme et le service en excluant les patients des services non concernés par l'étude. Ces données étaient ensuite semi-anonymisées en attribuant les initiales de chaque patient à chaque hémoculture prélevée. Les hémocultures à CoNS et *S. aureus* étaient isolées puis séparés cette fois selon leur antibiotype comme défini précédemment. Il était affecté à chaque épisode un numéro spécifique selon l'année, le numéro du patient et le numéro de l'épisode (type XXXX-XX-XX-XX, par exemple « 2013-SHo-12-2 ») permettant l'anonymisation de chaque cas. Les différentes données épidémiologiques permettant de répondre à l'objectif principal de l'étude étaient étudiées à partir de cette base de données.

### ***2.5.2 2<sup>e</sup> partie de l'étude concernant l'analyse des facteurs de risque de bactériémie à CoNS et leur prise en charge***

Pour cette deuxième partie, une fiche de recueil standardisée était mise en place (Annexe 2). Les épisodes liés à des hémocultures positives à CoNS sur les années 2013 et 2014 étaient étudiés à partir du ou des dossiers médicaux et/ou chirurgicaux, sur papier ou sur informatique (logiciel ICIP utilisé en réanimation pédiatrique), et des courriers informatisés dans le logiciel SILLAGE du CHRU. La biologie était recueillie à partir des archives du logiciel CIRUS du CHRU de Lille. Comme expliqué précédemment, chacun de ces épisodes était ensuite relu en comité d'experts sur un modèle de diapositive type (Annexe 3). Le comité classait chaque épisode, ainsi que la qualité de la prise en charge en optimale ou non selon la définition donnée précédemment et classait, le cas échéant les raisons d'une prise en charge non optimale.

## **2.6 Fiche de recueil standardisée**

La fiche de recueil standardisée mise au point pour cette deuxième partie de l'étude incluait des données démographiques (initiales du patient ; date de naissance ; sexe ; poids et taille ; numéro affecté à l'épisode, des données cliniques et biologiques issues du dossier de chaque patient : antécédents médicochirurgicaux, présence d'un facteur de risque d'infection à CoNS préalable à l'épisode en cours (immunodépression, présence d'un biomatériau avant le début d'hospitalisation, date et lieu de pose), notion d'une d'antibiothérapie préalable au cours des trois derniers mois, biologie antérieure à l'hospitalisation, hospitalisation préalable, présence d'une nutrition parentérale, notion de transfusion récente, son type, son délai, les traitements (traitement habituel au domicile du patient, et traitement en

cours lors de la réalisation de l'hémoculture, notamment la prise d'une antibiothérapie et la présence d'une nutrition entérale), date et circonstance d'hospitalisation, motif de l'hospitalisation, service d'hospitalisation et parcours de soins, la mise en place d'un biomatériau au cours de l'hospitalisation considérée, la prise d'antibiothérapie pendant l'hospitalisation, la biologie préalable à la réalisation de l'hémoculture. Des données concernant l'hémoculture étaient recueillies (nombre d'hémocultures réalisées, nombre d'hémocultures positives pour chaque épisode, notion d'hémocultures polymicrobiennes, date, heure et site de prélèvement des hémocultures). La clinique lors de l'épisode était ensuite étudiée ainsi que les paramètres biologiques à H0, H48-72, puis la biologie postérieure. Pour chaque épisode, la recherche d'un co-événement infectieux était faite avec recueil des microorganismes retrouvés et le lieu de prélèvement. Les prises en charge thérapeutiques proposées étaient enfin recueillies avec l'ablation d'un matériel, l'ajout de verrous antibiotiques, l'antibiothérapie (avec sa durée, son dosage, une éventuelle réévaluation et la seconde antibiothérapie mise en place lors de l'hospitalisation) et le devenir du patient (sortie, lieu de sortie, décès éventuel). Les conséquences de l'épisode étaient résumées selon plusieurs items : l'hémoculture était-elle responsable de l'hospitalisation, d'une prolongation de l'hospitalisation, d'un ajout de prescription (antibiothérapie de moins de 72h, de plus de 72h, arrêt prématuré d'un cathéter veineux central, la pose d'un nouveau cathéter central avec ou sans anesthésie générale).

Les facteurs potentiellement associés au risque de contamination du flacon d'hémocultures étaient pour la plupart identifiés par une revue de littérature et analysés, à savoir : (a) l'âge de l'enfant, (b) la présence d'une pathologie sous-jacente, (c) la présence d'une immunodépression définie comme la prise d'une chimiothérapie, ou de corticostéroïdes à 2mg/kg/j ou > 20mg si plus de 10kg pendant plus de 2 semaines d'équivalent prednisone ou « bolus » de corticoïdes (36), une infection HIV, une immunodépression congénitale, la notion de transplantation ou encore l'épisode aigu d'un patient brûlé à partir de 20% de la surface corporelle (37), la présence d'une leucémie avant la mise en place du traitement curatif, la drépanocytose ou l'entéropathie exsudative. Les autres facteurs relevés étaient (d) spécifiquement la présence d'un cathéter veineux central, ou (e) la présence d'un ou plusieurs biomatériaux mis en place pendant ou avant l'hospitalisation dont le cathéter veineux central, le cathéter de dialyse péritonéale, la prothèse cardiaque, la prothèse orthopédique, la valve ventriculo-péritonéale, le pacemaker, le drain thoracique, le drain abdominal, ou tout autre biomatériau, (f) la prise d'une antibiothérapie préalable au cours de l'hospitalisation ou dans les 3 mois précédents le prélèvement de l'hémoculture, (g) une hospitalisation préalable dans les 3 mois précédents l'hospitalisation en cours, (h) une hypotrophie (Le poids était rapporté à l'âge et au sexe de l'enfant sur les courbes de Sempé) ; si le poids de l'enfant était inférieur au 3<sup>e</sup> percentile, il était considéré comme hypotrophe. La présence (i) d'une nutrition parentérale ou (j) entérale lors du prélèvement de la 1<sup>e</sup> hémoculture positive de l'épisode, une transfusion récente au cours de l'hospitalisation ou des 3 mois précédents, la présence (k) d'un

syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) au moment de l'hémoculture (12,38), (l) d'une fièvre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  au moment du prélèvement de la 1<sup>e</sup> hémoculture de chaque épisode et le taux de C-Reactive protein (CRP) à H0 (m) et H48 (n) étaient également analysés.

## 2.7 Aspects réglementaires

La recherche était conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Cette étude n'impliquait pas de modification de la prise en charge habituelle des patients. Les données relatives aux personnes provenaient des investigateurs par l'intermédiaire des dossiers médicaux. Il s'agissait de données strictement nécessaires et pertinentes au regard des finalités de l'étude. La charte de l'établissement stipulait aux patients et parents la possibilité d'utiliser les données cliniques à des fins de recherche dans le cadre du soin courant. Une déclaration simplifiée auprès de la CNIL via l'intranet du CHRU de Lille, selon une méthodologie de référence, était effectuée, (compte tenu de la constitution d'un fichier informatisé contenant des informations personnelles et conformément aux dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). L'accord de la CNIL était donné sous la référence DEC2015-25 (Annexe 4).

## 2.8 Analyses statistiques

### 2.8.1 1<sup>e</sup> partie de l'étude : épidémiologie des septicémies à staphylocoque

Les caractéristiques de la population étaient décrites. Les résultats étaient exprimés avec la moyenne, la médiane et les extrêmes pour les variables numériques et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Le nombre de bactériémies entre les tranches d'âge, entre les années et entre le type de séjour était comparé. Le nombre d'hémocultures polymicrobiennes puis d'épisodes polymicrobiens entre les tranches d'âge, entre les années, et entre le type de séjour était comparé.

Pour les épisodes à *S. aureus* d'une part puis à CoNS d'autre part, la résistance aux antibiotiques (méthicilline, gentamicine, vancomycine, teicoplanine) était décrite selon les tranches d'âge, par années, type de séjour, bactériémie ou contamination et selon le type de CoNS.

L'incidence des taux d'hémoculture/1000 journées d'hospitalisation par années était calculée puis comparée. La comparaison de l'incidence à 5 ans a été effectuée par un test de Cochran Armitage.

## *2.8.2 2<sup>e</sup> partie de l'étude : étude des facteurs associés aux bactériémies à CoNS*

### *2.8.2.1 Descriptif de la population et des résultats des classifications bactériologique et d'experts*

Les caractéristiques générales de cette population étaient étudiées. Les résultats étaient exprimés avec la moyenne, la médiane et les extrêmes pour les variables numériques et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

### *2.8.2.2 Etude des facteurs associés aux bactériémies à CoNS*

Pour cette sous-partie, un facteur confondant était identifié avec les co-événements infectieux pouvant influencer les facteurs associés aux bactériémies. Quatre groupes étaient donc considérés selon les classifications bactériologiques et d'experts des cas de bactériémies et de contamination, avec ou sans les co-événements infectieux : groupe « classification bactériologique des épisodes avec co-événement », groupe « classification bactériologique des épisodes sans co-événement », groupe « classification d'experts des épisodes avec co-événement » et enfin groupe « classification d'experts sans co-événement infectieux ».

Au total, seize facteurs associés étaient étudiés, pour la plupart, retrouvés dans la littérature (1,6,18,34). Ces facteurs étaient étudiés dans les quatre groupes en analyse uni- puis multivariée. Les comparaisons de groupes ainsi que les analyses multivariées étaient effectuées par un modèle linéaire généralisé mixte (GLIMMIX). Les résultats étaient exprimés avec l'odds ratio et l'intervalle de confiance à 95%.

### *2.8.2.3 Evaluation des pratiques de prise en charge des hémocultures à CoNS*

Les caractéristiques générales de la prise en charge thérapeutique des épisodes étaient décrites. Les résultats étaient exprimés avec la moyenne, la médiane et les extrêmes pour les variables numériques et avec les effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Les prises en charge étaient évaluées par le comité d'experts, les classant en prise en charge optimale ou non optimale. Pour cette partie, seulement la classification d'experts était utilisée. Les différentes causes des prises en charge optimale ou non optimale étaient étudiées. Ces causes étaient comparées à la recherche de facteurs associés à une prise en charge non optimale. Seule une analyse univariée était effectuée pour cette comparaison. Les comparaisons de groupes étaient effectuées par un modèle linéaire généralisé mixte (GLIMMIX). Les résultats étaient exprimés avec l'odds ratio et l'intervalle de confiance à 95%.

Les conclusions du séjour étaient décrites : l'hémoculture à CoNS était-elle responsable du séjour, d'une prolongation de séjour, de nouvelles prescriptions (antibiothérapie de moins de 72h, plus de 72h, ablation prématuré d'un cathéter veineux central, pose d'un nouveau cathéter veineux central avec ou sans anesthésie générale). Le devenir du patient était enfin décrit (guérison, séquelle, mortalité à 30 jours).

Pour l'ensemble du travail, le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques étaient effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

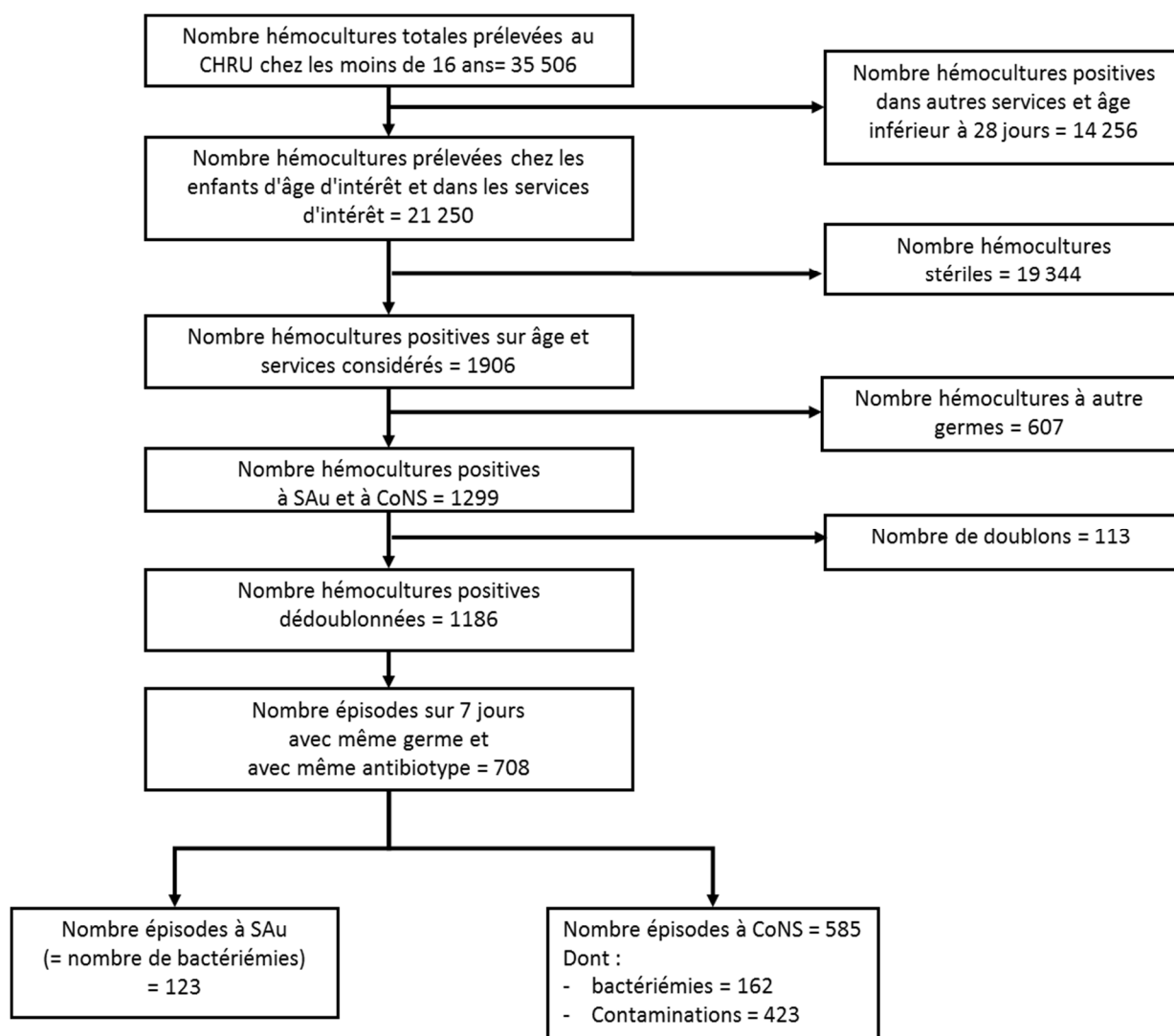


### 3 RESULTATS

#### 3.1 1<sup>e</sup> partie : Epidémiologie des infections à staphylocoque au CHRU de Lille

##### 3.1.1 Diagramme de flux et nombre d'hémocultures étudiées

Entre 2010 et 2014, 35 506 hémocultures étaient prélevées sur l'hôpital Jeanne de Flandre chez les enfants de 28 jours à 15 ans révolus. Les étapes aboutissant aux hémocultures d'intérêts pour cette étude sont résumées dans la figure 2. Au total, 1186 hémocultures positives à *S. aureus* et CoNS étaient retrouvées chez 462 patients de 28 jours à moins de 16 ans sur la période de l'étude dans les services d'intérêt, soit 708 épisodes dont 123 bactériémies à *S. aureus* et 585 épisodes à CoNS (162 bactériémies et 423 contaminations). Le rapport contamination/bactériémies à CoNS était de 2,6.



**Figure 2 :** diagramme de flux décrivant le nombre d'hémocultures prélevées jusqu'au nombre d'épisodes utilisés dans cette étude concernant l'épidémiologie des hémocultures à staphylocoque en pédiatrie au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

CoNS : Staphylocoques à coagulase négative ; *Sau* : *staphylococcus aureus*

### 3.1.2 Répartition des hémocultures et des épisodes selon les années, l'âge des patients, le type de séjour et selon le type de bactérie

Les 708 épisodes de bactériémies à staphylocoque ont concerné 462 patients, dont 59% étaient de sexe masculin. Au moment du prélèvement de la 1<sup>e</sup> hémoculture de l'épisode, ils avaient en moyenne 51,6 mois (médiane 28,9 mois ; extrêmes : 1–191). L'identification d'un staphylocoque à l'hémoculture concernait dans 71% des cas des enfants de moins de 4 ans, et 70% des bactériémies vraies avaient lieu chez les moins de 4 ans. Il y avait en moyenne 1,5 épisode par patient (médiane : 1 ; extrêmes : 1–10). Le premier épisode débutait en moyenne à 53 mois (médiane = 28,9 mois). Dans le cas des bactériémies à CoNS, il y avait en moyenne 3,0 hémocultures prélevées par épisodes (médiane : 3 ; extrêmes : 2–6). Pour les *Sau*, il y avait en moyenne 2,2 hémocultures prélevées par épisodes (médiane 2 ; extrêmes : 1–9). Le nombre d'hémocultures prélevées, positives et des bactériémies à *S. aureus* est décrit dans le tableau 1. Le rendement des hémocultures était de 9,1% entre 2010 et 2014. Les hémocultures à CoNS représentaient environ 5% des hémocultures prélevées et jusqu'à 65,2% des hémocultures positives.

**Tableau 1 :** Evolution du nombre d'hémocultures au CHRU de Lille entre 2010 et 2014 chez les enfants de moins de 16 ans et établissement du nombre d'épisodes d'hémocultures à *Sau* et CoNS (bactériémies et contaminations).

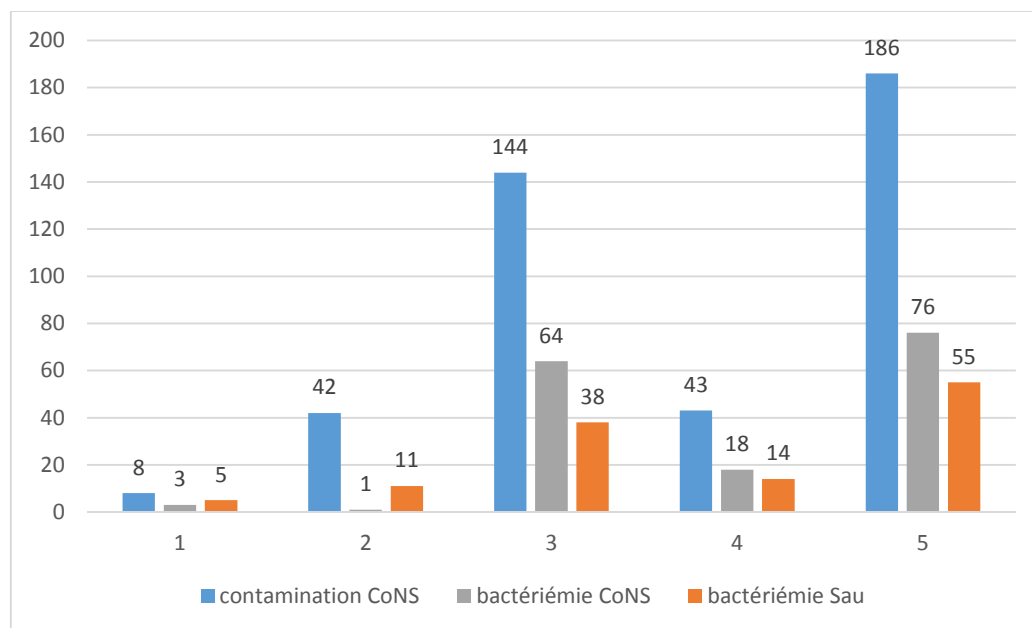
Hémocultures	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Nombre d'hémocultures prélevées, enfants < 16 ans	6799	7263	6729	7092	7173	33880
Nombre hémocultures prélevées dans les tranches d'âge et services d'intérêt	4119	4401	4232	4145	4352	20915
Nombre hémocultures positives (quel que soit le germe dans les tranches d'âge et services d'intérêt)	352	391	369	394	400	1906
Rendement des hémocultures (%)	8,5	8,9	8,7	9,5	9,2	9,0
Nombre d'hémocultures positives à <i>Sau</i> ou à CoNS (%)*	242 (%)	282 (%)	217 (%)	283 (%)	275 (%)	1299 (%)
Nombre d'hémocultures positives dédoublonnées à <i>Sau</i> et a CoNS (%)*	217 (%)	266 (%)	201 (%)	257 (%)	245 (%)	1186 (%)
dont nombre d'HC positives à <i>Sau</i> (%)	56 (15,9)	54 (13,8)	58 (15,7)	46 (11,7)	66 (16,5)	280 (14,7)
dont nombre d'HC positives à CoNS (%)	161 (45,7)	212 (54,2)	143 (38,8)	257 (65,2)	179 (44,8)	952 (49,9)
Nombre d'épisode total	137	145	121	162	143	708
nombre d'épisode à <i>Sau</i> (dont n bactériémies)	30 (30)	24 (24)	24 (24)	19 (19)	26 (26)	123 (123)
nombre d'épisode à CoNS (dont n bactériémies)	107 (27)	121 (41)	97 (22)	143 (38)	117 (34)	585 (162)

*Sau* : *staphylococcus aureus*, CoNS : Staphylocoque à coagulase négative ; \*Par rapport aux hémocultures positives

Il y avait en moyenne 4,9% d'hémocultures polymicrobiennes parmi les hémocultures positives des 708 épisodes et 13,7% des épisodes à staphylocoques (*S. aureus* et CoNS) étaient polymicrobiens, c'est-à-dire qu'il y avait plusieurs types de CoNS par épisode (sur une période de 7 jours consécutifs).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les années, les types de séjour et les classes d'âge de ces différents taux (données non représentées).

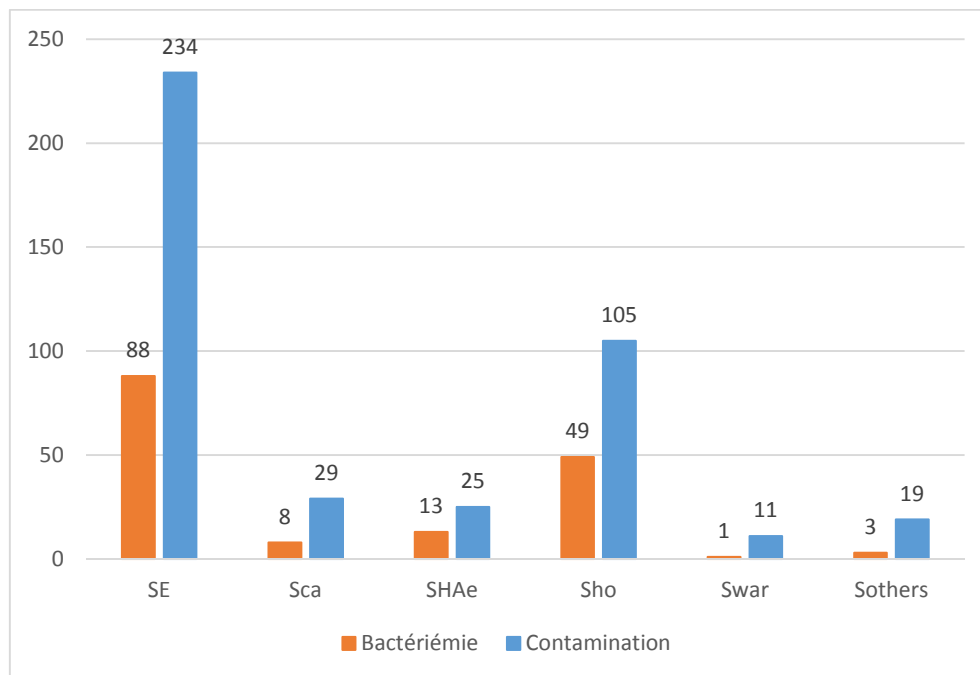
Les épisodes d'hémocultures positives à staphylocoque avaient lieu en majorité dans le secteur regroupant la réanimation et les soins continus des différentes spécialités (groupe de séjours 5) puis au cours des séjours médicaux (groupe de séjours 3). La répartition des différents types d'épisode est résumée dans la figure 3 et le tableau 2.



**Figure 3 :** Nombre et type d'épisode en fonction du type de séjour des hémocultures à staphylocoque (doré et à coagulase négative) au CHRU de Lille entre 2010 et 2014

Séjour 1 = séjour de moins de 24h (hôpital de jour et consultation), Séjour 2 = urgences médicales et chirurgicales, Séjour 3 = séjour médical, Séjour 4 = séjour chirurgical, Séjour 5 = séjour type réanimation et soins continus. *Sau* : *staphylococcus aureus*, CoNS : Staphylocoque à coagulase négative

Les types de CoNS des différents épisodes retrouvés étaient majoritairement des *S. epidermidis* (n=322, 55%) puis des *S. hominis* (n=154, 26,3%) puis *S. haemolyticus* (n=38, 6,5%), *S. capitis* (n=37, 6,3%), *S. warnerii* (n=12, 2,1%) et autres (n=22, 3,8% : 4 épisodes à *S. saprophyticus*, 3 épisodes à *S. simulans*, 2 épisodes à *S. cohnii*, 1 épisode à chacun des CoNS suivants : *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. equorum*, *S. condimenti*, *S. sciuri* et 8 épisodes à staphylocoque non identifié). La répartition des CoNS selon le type d'épisode est résumée dans la figure 4.



**Figure 4 :** Répartition des épisodes de bactériémies et de contaminations à CoNS en fonction du type de CoNS au CHRU de Lille, entre 2010 et 2014.

*SE* : *S. epidermidis*, *Sca* : *S. capitis*, *SHo* : *S. hominis*, *Shae* : *S. haemolyticus*, *Swar* : *S. warnerii*, *Sothers* : autres staphylocoques à coagulase négative  
*CoNS* : Staphylocoque à coagulase négative

### 3.1.3 Incidence des bactériémies à *S. aureus* et CoNS

L'incidence des bactériémies pour 1000 journées d'hospitalisation était décrite dans le tableau 2. Il n'y avait pas de différence significative sur l'évolution de l'incidence des différentes catégories de bactériémies selon les années. L'incidence des bactériémies à *S. aureus* sur les 5 années de l'étude était de 0,51/1 000 journées d'hospitalisation et celle des bactériémies à CoNS de 0,67/1 000 journées d'hospitalisation.

**Tableau 2 :** Evolution entre 2010 et 2014 de l'incidence des bactériémies à *S. aureus* et à staphylocoque à coagulase négative pour 1000 journées d'hospitalisation au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

	2010	2011	2012	2013	2014	Total	p
journées d'hospitalisation	46 759	49 955	48 286	47 471	48 695	241 166	
N bactériémies <i>Sau</i>	30	24	24	19	26	123	
N bactériémies CoNS	27	41	22	38	34	162	
N Bactériémies Total	57	65	46	57	60	285	
<b>Incidence bactériémies à <i>Sau</i>*</b>	<b>0,64</b>	<b>0,48</b>	<b>0,50</b>	<b>0,40</b>	<b>0,53</b>	<b>0,51</b>	<b>NS</b>
<b>Incidence bactériémies à CoNS*</b>	<b>0,58</b>	<b>0,82</b>	<b>0,46</b>	<b>0,80</b>	<b>0,70</b>	<b>0,67</b>	<b>NS</b>
<b>Incidence bactériémies à Staphylocoque*</b>	<b>1,22</b>	<b>1,30</b>	<b>0,95</b>	<b>1,20</b>	<b>1,23</b>	<b>1,18</b>	<b>NS</b>

*Sau* : *staphylococcus aureus*, CoNS : staphylocoque à coagulase négative

\* /1000 journées d'hospitalisation, NS : non significatif

### 3.1.4 Etude de la résistance des staphylocoques au CHRU de Lille entre 2010 et 2014

#### 3.1.4.1 Pour *S. aureus*

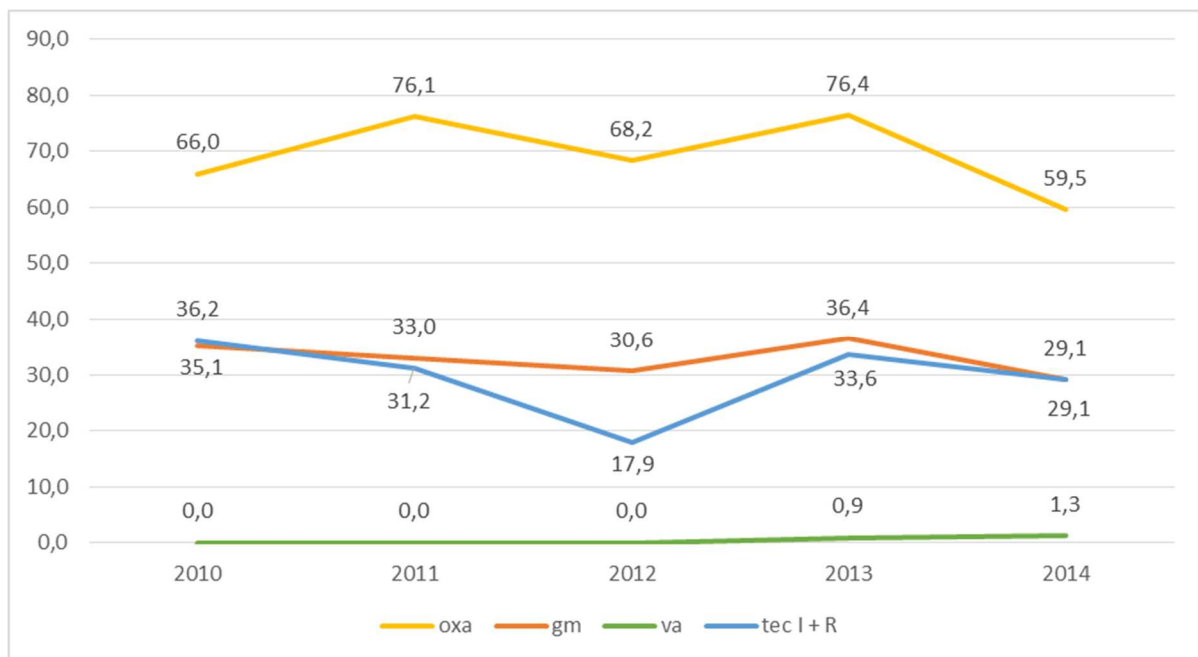
Sur les 123 souches de *S. aureus* de cette étude, 5 antibiogrammes n'étaient pas disponibles. Sur les 118 antibiogrammes accessibles, 11% des souches étaient résistantes à l'oxacilline (n= 13) dont 9 dans le groupe de séjour en réanimation et soins continus. Compte tenu de l'effectif du nombre de souches résistantes, l'évolution de la résistance à l'oxacilline n'était pas testée. Toutes les souches étaient sensibles à la vancomycine, la gentamycine et la teicoplanine.

#### 3.1.4.2 Pour les CoNS

Sur les 585 épisodes à CoNS, les antibiogrammes étaient disponibles pour 473 ou 474 souches selon le type d'antibiotique testé (respectivement 112 données manquantes pour l'oxacilline et la teicoplanine et

111 pour la gentamicine et la vancomycine). Il y avait 70% (n = 331) de CoNS résistants à l'oxacilline, 33,1% (n = 157) résistants à la gentamicine. Les souches de cette étude étaient majoritairement sensibles (99,6%) à la vancomycine (2 CoNS résistants à la vancomycine/474 CoNS). Enfin, 20,7% des CoNS (n = 98) étaient résistants la teicoplanine, et 9,3% de sensibilité intermédiaire (n = 44)

L'évolution des résistances entre 2010 et 2014 puis selon les types de CoNS était résumée figures 5.



**Figure 5 :** Evolution du taux de résistance en pourcentage aux antibiotiques des CoNS en fonction du temps au CHRU de Lille, entre 2010 et 2014.

*CoNS : Staphylocoque à coagulase négative, oxa : oxacilline, gm : gentamicine, va = vancomycine, tec = teicoplanine, R = résistance, I = sensibilité intermédiaire, Données chiffrées exprimées en pourcentage de résistance de l'ensemble des coNS dont l'antibiogramme était accessible.*

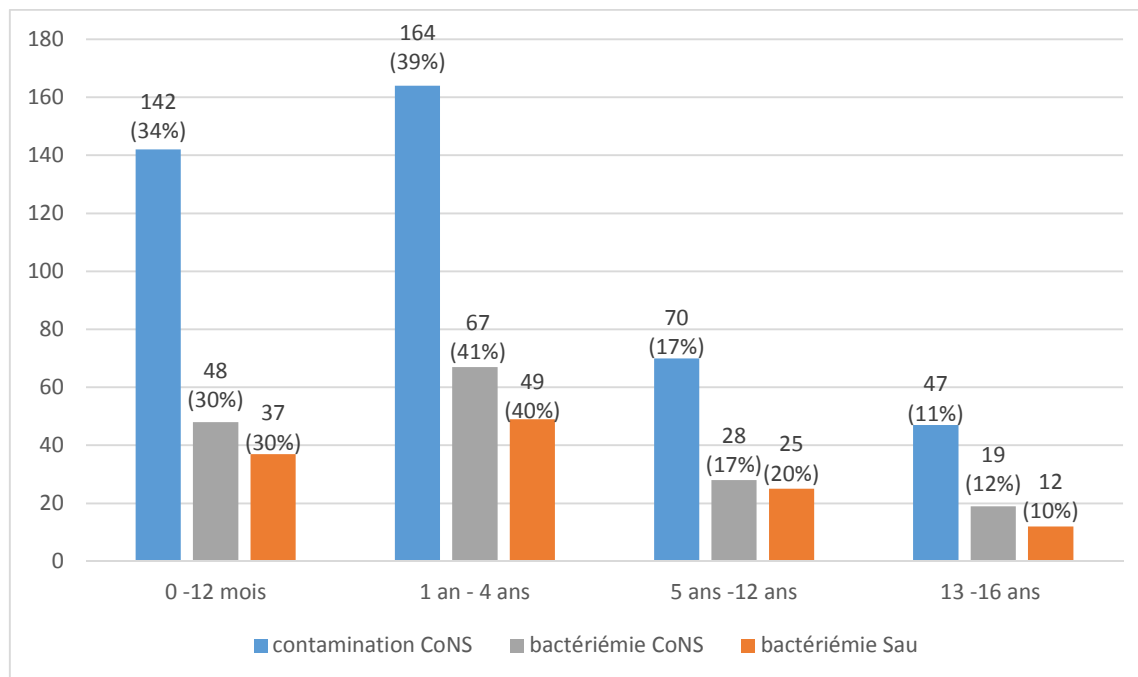
En étudiant la répartition des résistances des différentes souches de CoNS, les souches de *S. epidermidis* étaient plus résistantes que les autres souches à l'oxacilline ( $p < 10^{-7}$ ) et à la gentamicine ( $< 10^{-7}$ ). La répartition des résistances selon les souches est décrite dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Répartition de la résistance aux antibiotiques en fonction des germes chez les CoNS des hémocultures au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

	Se	Sho	Sca	Shae	Swar	Sothers	TOTAL	(DM)
Oxacilline S/R	216	76	10	20	4	5	331	(112)
Oxacilline S	55	42	19	12	7	7	142	
<b>% oxa-R</b>	<b>79,7</b>	<b>64,4</b>	<b>34,5</b>	<b>62,5</b>	<b>36,4</b>	<b>41,7</b>	<b>70,0</b>	
Gentamicine R	118	20	5	14	0	0	157	(111)
Gentamicine S	153	99	24	18	11	12	317	
<b>% gm-R</b>	<b>43,5</b>	<b>16,8</b>	<b>17,2</b>	<b>43,8</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>33,1</b>	
Vancomycine R	2	0	0	0	0	0	2	(111)
Vancomycine S	270	119	29	32	11	11	472	
<b>% va-R</b>	<b>0,7</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,4</b>	
Teicoplanine R	88	5	1	4	0	0	98	(112)
Teicoplanine I	40	1	0	2	1	0	44	
Teicoplanine S	143	113	28	26	10	11	331	
<b>% tec-R</b>	<b>32,5</b>	<b>4,2</b>	<b>3,4</b>	<b>12,5</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>20,7</b>	
<b>% tec-I</b>	<b>14,76</b>	<b>0,84</b>	<b>0,00</b>	<b>6,25</b>	<b>9,09</b>	<b>0,00</b>	<b>9,30</b>	

CoNS : *Staphylocoque à coagulase négative*, oxa : oxacilline, gm : gentamicine, va = vancomycine, tec = teicoplanine, % = Taux, R = résistance, I = sensibilité intermédiaire, Se : *S. epidermidis*, Sho : *S. hominis*, Sca : *S. capitis*, Shae : *S. haemolyticus*, Swar : *S. warnini*, Sothers : autres staphylocoques

Les CoNS des enfants de moins de 12 mois étaient une contamination de l'hémoculture dans 75% des cas contre 71% pour les autres tranches d'âge sans que cette différence soit significative (Figure 6). La proportion de CoNS résistants à l'oxacilline et à la teicoplanine était significativement plus élevée chez ces enfants de moins de 12 mois (p=0,02 et p=0,03 respectivement) (Tableau 4).



**Figure 6 :** Répartition du type d'épisode en fonction de l'âge pour les hémocultures à staphylocoque (Aureus et coagulase négative) en fonction de l'âge au CHRU de Lille entre 2010 et 2014

*Sau* : *staphylococcus aureus*, CoNS : Staphylocoque à coagulase négative, données chiffrées en nombre absolu puis en pourcentage de chaque groupe d'âge.

**Tableau 4 :** Répartition de la résistance aux antibiotiques en fonction de l'âge chez les CoNS des hémocultures au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

R selon âge	1-12 mois	1-4ans	5-12ans	13-16ans	total
Oxacilline R	117	135	52	27	331
Oxacilline S	35	57	33	17	142
<b>%R</b>	<b>77,0</b>	<b>70,3</b>	<b>61,2</b>	<b>61,4</b>	<b>70,0</b>
Gentamicine R	58	64	21	14	157
Gentamicine S	94	128	65	30	317
<b>%R</b>	<b>38,2</b>	<b>33,3</b>	<b>24,4</b>	<b>31,8</b>	<b>33,1</b>
Vancomycine R	2	0	0	0	2
Vancomycine S	151	191	86	44	472
<b>%R</b>	<b>1,3</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,4</b>
Teicoplanine R	41	38	15	4	98
Teicoplanine I	15	21	4	4	44
Teicoplanine S	96	132	67	36	331
<b>%R</b>	<b>27,0</b>	<b>19,9</b>	<b>17,4</b>	<b>9,1</b>	<b>20,7</b>
<b>%I</b>	<b>9,9</b>	<b>11,0</b>	<b>4,7</b>	<b>9,1</b>	<b>9,3</b>

CoNS : Staphylocoque à coagulase négative, oxa : oxacilline, gm : gentamicine, va = vancomycine, tec = teicoplanine, % = Taux, R = résistance, I = sensibilité intermédiaire, Se : *S. epidermidis*, Sho : *S. hominis*, Sca : *S. capitis*, Shae : *S. haemolyticus*, Swar : *S. warnini*, Sothers : autres staphylococcus.



Les souches de CoNS retrouvées dans les services de réanimation pédiatrique et soins continus (type de séjour 5) étaient plus fréquemment résistantes à l'oxacilline ( $p=0,006$ ), à la gentamicine ( $p=0,01$ ) que les souches de CoNS retrouvées dans les autres services (Tableau 5).

**Tableau 5 :** Répartition de la résistance aux antibiotiques en fonction du type de séjour chez les CoNS des hémocultures au CHRU de Lille entre 2010 et 2014.

<b>Résistances des CoNS selon le type de séjour</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>total</b>
Oxacilline R	6	14	115	27	169	331
Oxacilline S	4	7	61	17	53	142
<b>%R</b>	<b>60,0</b>	<b>66,7</b>	<b>65,3</b>	<b>61,4</b>	<b>76,1</b>	<b>70,0</b>
Gentamicine R	3	6	52	10	86	157
Gentamicine S	7	15	125	34	136	317
<b>%R</b>	<b>30,0</b>	<b>28,6</b>	<b>29,4</b>	<b>22,7</b>	<b>38,7</b>	<b>33,1</b>
Vancomycine R	0	0	0	0	2	2
Vancomycine S	10	21	176	44	221	472
<b>%R</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,9</b>	<b>0,4</b>
Teicoplanine R	4	3	30	11	50	98
Teicoplanine I	1	4	21	3	15	44
Teicoplanine S	5	14	125	30	157	331
<b>%R</b>	<b>40,0</b>	<b>14,3</b>	<b>17,0</b>	<b>25,0</b>	<b>22,5</b>	<b>20,7</b>
<b>%I</b>	<b>10,0</b>	<b>19,0</b>	<b>11,9</b>	<b>6,8</b>	<b>6,8</b>	<b>9,3</b>

*CoNS* : *Staphylocoque à coagulase négative*, % = Taux, R = résistance, I = sensibilité intermédiaire, Séjour 1 = séjour de moins de 24h (hôpital de jour et consultation), Séjour 2 = urgences médicales et chirurgicales, Séjour 3 = séjour médical, Séjour 4 = séjour chirurgical, Séjour 5 = séjour type réanimation et soins continus.

### 3.2 2<sup>e</sup> partie : Prise en charge des infections à CoNS

#### 3.2.1 Evolution des épisodes et nouvelle classification selon la commission d'experts

Sur les 260 épisodes à CoNS retrouvés en 2013 et 2014 dans la première partie, 13 étaient secondairement exclus. L'étude portait donc sur 247 épisodes d'hémocultures à CoNS. Les 13 épisodes exclus l'étaient pour les raisons suivantes : prise en charge ponctuelle en séjour conventionnel de patients suivis au long cours en néonatalogie et ré hospitalisés les jours suivants en néonatalogie (n= 10 chez 6 patients), dossier perdu ou non accessible (n=2), séjour de moins de 24h d'un patient suivi en service de cancérologie au Centre Oscar Lambret (n=1).

Les 247 épisodes concernaient 171 patients dont 54% (n=93) garçons. Les différentes caractéristiques de la population avant et au moment de l'épisode étaient décrites dans le tableau 6.

**Tableau 6 :** Description de la population des enfants de plus de 28 jours et moins de 16 ans ayant eu un épisode d'hémoculture à CoNS au CHRU de Lille entre 2013 et 2014.

Variables	n/N	%	Variables	n/N	%
<b>Sexe masculin</b>	93/171	54,4	<b>Hospitalisation préalable</b>	113/221	51,1
<b>Type de séjour :</b>			<b>Nutrition parentérale</b>	126/247	51,0
Urgences + <24h	24/247	9,7%	<b>Nutrition entérale</b>	59/226	26,1
Médecine	74/247	30%	<b>Hypotrophie</b>	47/246	19,1
Chirurgie	28/247	11,3%	<b>Matériel</b>	159/247	64,4
Réanimation/SC	121/247	49%	cathéter veineux central	149/247	60,3
<b>Episode polymicrobien</b>	60/247	24,3	cathéter dialyse péritonéale	10/247	4,0
<b>Antécédent sous-jacent</b>	195/247	78,9	prothèse cardiaque	8/247	3,3
chirurgical	85/247	34,4	prothèse orthopédique	0/247	0,0
cardiologique	24/247	9,7	valve ventriculopéritonéale	8/247	3,2
néoplasique	34/247	13,8	drain thoracique	5/247	2,0
Neuro/neurochirurgical	44/247	17,8	drain abdominal	5/247	2,0
prématurité	43/247	17,4	autre	1/247	0,4
autre	77/247	31,2	<b>Transfusion (3 derniers mois)</b>	124/247	50,2
gastroentérologie	80/247	32,4	culots globulaire	107/247	43,3
NPAD	19/247	7,7	concentré plaquettaire	44/247	17,8
<b>Immunodépression</b>	<b>71/247</b>	<b>28,7</b>	plasma frais congelé	20/247	8,1
chimiothérapie	21/247	8,5	autres	61/247	24,7
HIV	0/247	0,0	<b>Présence d'un SIRS</b>	147/247	59,5
congénitale	1/247	0,4	<b>Fièvre à plus de 39°C</b>	103/247	41,7
corticostéroïdes	45/247	18,2	<b>Co événement infectieux</b>	92/247	37,2
transplantation	9/247	3,6	bactérien	62/247	25,1
autres	32/247	13,0	fongique	13/247	5,3
<b>Antibiothérapie préalable</b>	76/139	54,7	viral	22/247	8,9

CoNS : *Staphylocoque à coagulase négative*, NPAD : nutrition parentérale à domicile, HIV : human immunosuppression virus, SIRS :

Les patients avaient en moyenne 60 mois (médiane 39 mois, extrêmes : 1–190 mois) au moment du prélèvement de la 1<sup>e</sup> hémoculture de chaque épisode. Les enfants restaient en moyenne 22 jours (médiane 10 ; 0–285) dans le service prescripteurs de l’hémoculture, mais l’hospitalisation totale durait en moyenne 53 jours (médiane 20 ; 0–512). La première hémoculture était en moyenne prélevée 26 jours après le début de l’hospitalisation (médiane = 5 jours, extrêmes : 0–505 jours). Quarante-deux épisodes (38%) débutaient par une hémoculture prélevée dans les 48 premières heures de l’hospitalisation. Il y avait en moyenne 1,7 hémocultures positives par épisode (médiane 1 ; 1–9). La première hémoculture de chaque épisode était prélevée en moyenne 9,2 jours après l’entrée dans le service (médiane 2 ; 0–278) et 53 jours après le début de l’hospitalisation (médiane 20 ; 0–512). Les patients avaient une température en moyenne à 38,8°C (médiane 38,9°C ; extrêmes : 34,1–41,7). La CRP à H0 était en moyenne à 45,8mg/L (médiane 23 ; 2–331) et à H48 à 65,3 mg/L (médiane 38 ; 2–360).

Après relecture des cas par le comité d’experts, 12 épisodes (soit 4,9%) changeaient de classification. Tous les changements de classification se faisaient du groupe bactériémie au groupe contamination. Les raisons du changement de classifications étaient mixtes et multiples. Il s’agissait de l’absence de syndrome inflammatoire (n= 5 cas), l’absence de cathéter central (n= 3), la présence d’un co-évènement infectieux important (n=3), une hémoculture polymicrobienne (n=3), une possible contamination du cathéter veineux central sans vraie bactériémie (n=3). Le tableau 7 résume les effectifs des 2 classifications utilisés dans la suite du travail.

**Tableau 7 :** Classification des cas d’hémocultures à CoNS selon les critères bactériologiques ou les avis d’experts, en présence ou non de co-évènement.

	Classifications <u>avec</u> co-évènement		Classification <u>sans</u> co-évènement	
	Classification bactériologique	Classification d’experts	Classification bactériologique	Classification d’experts
Contamination	179	191	104	113
Bactériémie	68	96	51	42
Total	247	247	155	155

Le seuil discriminant de la CRP à H0 et H48 était recherché pour les 4 groupes selon les 2 classifications (bactériologique et d'experts), avec et sans co-événement infectieux. Pour la classification bactériologique avec co-événement, le seuil de la CRP à H0 était à 14mg/L (sensibilité = 0,60 ; spécificité = 0,64), à H48 à 47mg/L (Se = 0,55 ; Sp = 0,62). Pour les bactériémies sans les co-événements infectieux, le seuil retrouvé à H0 était à 14 mg/L (Se = 0,62 ; Sp = 0,59) et à H48 à 48 mg/L (Se = 0,56 ; Sp = 0,69).

Pour la classification d'experts avec les co-événements, le seuil à H0 était à 14 mg/L (Se = 0,59, Sp = 0,63) et à H48 à 47mg/L (Se = 0,57 ; Sp = 0,61) ; pour le groupe sans co-événement infectieux, il était à 12mg/L à H0 (Se = 0,55 ; Sp = 0,64) et à 48mg/L à H48 (Se = 0,56 ; 0,68). Pour la suite du travail, les différents de chaque groupe était utilisé. (cf. étude statistique suivante pour la recherche de facteurs associés)

### 3.2.2 *Facteurs associés à une bactériémie à CoNS*

L'identification des différents facteurs associés à une bactériémie à CoNS s'effectuait pour les 2 types de classification (bactériologique et d'experts), dans le groupe complet puis une seconde analyse en excluant les co-événements infectieux était effectuée. Il y avait donc 4 recherches distinctes de facteurs associées. La recherche était effectuée en analyse uni- puis multivariée. Lorsqu'il y avait une colinéarité dans les facteurs, un choix était effectué : entre « présence d'un biomatériel » et « présence d'un cathéter central », il était préféré le facteur « présence d'un cathéter central » ; entre « SIRS » et « fièvre supérieure ou égale à 39°C », il était préféré « fièvre supérieure ou égale à 39°C ». Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans le tableau 8 et les variables introduites dans le modèle linéaire généralisé mixte étaient identifiées dans ce tableau par une croix.

Les différentes analyses multivariées pour chaque classification sont présentées dans les tableaux 9 et 10. Les facteurs associés à une bactériémie à CoNS retrouvés étaient la présence d'une nutrition parentérale et la CRP basse lors du prélèvement de la première hémoculture de chaque épisode.

**Tableau 8 :** Analyse univariée des facteurs associés aux bactériémies à CoNS au CHRU de Lille entre 2013 et 2014 dans une population pédiatrique selon les classifications bactériologiques et d'expert des bactériémies, avec et sans co-événement infectieux.

	Classification bactériologique avec co-événement					Classification bactériologique sans co-événement					Classification d'experts avec co-événement					Classification d'experts sans co-événement					
	C	B	OR	[IC95]	p	C	B	OR	[IC95]	p	C	B	OR	[IC95]	p	C	B	OR	[IC95]	p	
(Effectifs complets)	(179)	(68)				(104)	(51)				(191)	(96)				(113)	(42)				
<b>Sexe</b>					0,40					0,55					0,45						0,92
	Féminin	79	34			48	26				85	28				54	20				
	Masculin	100	34			56	25				106	28				59	22				
<b>Classe d'âge</b>					0,74					0,75					0,85						0,46
	28j à 12 mois	49	19			29	14				53	15				33	10				
	1 à 4 ans	67	23			34	16				70	20				36	14				
	4 à 12 ans	38	15			28	13				40	13				30	11				
	13 à 16 ans	25	11			13	8				28	8				14	7				
<b>Antécédent</b>					0,38					0,66					0,97						0,76
	Absence	35	17			21	12				40	12				23	10				
	Présence	144	51			83	39				151	44				90	32				
<b>Immunodépression</b>					0,43					0,12					0,22						0,07 X
	Absence	125	51			64	38				132	44				69	33				
	Présence	54	17			40	13				59	12				44	9				
<b>Bio matériel</b>			7,2	3,1-19,9	<10 <sup>-4</sup>			5,5	2,1-14,5	<10 <sup>-3</sup>			14,1	4,1-47,6	<10 <sup>-4</sup>			14,7	3,2-66,7	<10 <sup>-3</sup>	
	Absence	81	7			44	6				85	3				48	2				
	Présence	98	61			60	45				106	53				65	40				
<b>Cathéter veineux central</b>			9,0	3,9-21,3	<10 <sup>-4</sup>	X		6,2	2,4-16,1	4.10 <sup>-4</sup>	X		17,5	5,1-58,8	<10 <sup>-4</sup>	X		16,4	3,6-76,9	<10 <sup>-3</sup>	X
	Absence	91	7			47	6				95	3				51	2				
	Présence	88	61			57	45				96	53				62	40				
<b>Antibiothérapie préalable</b>					0,15					0,06 X					0,60						0,41
	Absence	39	24			21	21				46	17				28	14				
	Présence	56	20			30	12				59	17				32	10				
<b>Hospitalisation préalable</b>					0,68					0,45					0,32						0,42
	Absence	82	26			52	20				89	19				56	16				
	Présence	83	30			43	22				87	26				47	18				

CoNS : staphylocoque à coagulase négative, C ; Contamination, B : bactériémie, NEDC : nutrition entérale à débit continu, CRP : C-réactive-protéine, H0 : au moment du prélèvement de l'hémoculture, H48 : contrôle biologique à 48h du prélèvement de la première hémoculture positive de l'épisode, SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique, °C : degré Celsius  
**X** : donnée introduite dans le modèle multivariée, OR : odds Ratio, IC95 : intervalle de confiance à 95% ; C : contamination à CoNS ; B : bactériémie à CoNS



**Tableau 9 :** Analyse multivariée des facteurs associés à une bactériémie à CoNS avec co-évènement infectieux au CHRU de Lille sur les années 2013 et 2014 sur une population pédiatrique selon les classifications bactériologiques et d'experts :

Variables	Classification <u>bactériologique</u> des hémocultures à CoNS <u>avec</u> co-évènement				Classification <u>d'experts</u> des hémocultures à CoNS <u>avec</u> co-évènement			
	F value	OR	IC95	p	F value	OR	IC95	p
<b>Cathéter veineux central</b>	4,3	3,1	1,0-9,3	0,04	6,9	6,4	1,6-26,3	0,01
<b>Nutrition parentérale</b>	12,2	5,6	2,1-15,1	<10 <sup>-3</sup>	9,2	5,1	1,7-14,9	<10 <sup>-2</sup>
<b>CRP &lt; 14 mg/dL</b>	16,0	0,2	0,1-0,5	<10 <sup>-3</sup>	11,7	0,3	0,1-0,6	<10 <sup>-2</sup>
<b>Fièvre ≥ 39°C</b>	/	/	/	#	/	/	/	#
<b>Hypotrophie</b>	/	/	/	#				

CoNS : *staphylocoque à coagulase négative*, OR : Odds Ratio, IC 95 : intervalle de confiance à 95%, CRP : C-Réactive Protéine.

# : variables sorties du modèle linéaire généralisé mixte

**Tableau 10 :** Analyse multivariée des facteurs associés à une bactériémie à CoNS sans co-évènement infectieux au CHRU de Lille sur les années 2013 et 2014 sur une population pédiatrique selon les classifications bactériologiques et d'experts :

Variables	Classification <u>bactériologique</u> des hémocultures à CoNS <u>sans</u> co-évènement				Classification <u>d'experts</u> des hémocultures à CoNS <u>sans</u> co-évènement			
	F value	OR	IC95	p	F value	OR	IC95	p
<b>Nutrition parentérale</b>	20,56	8,1	3,2-20,4	<10 <sup>-4</sup>	19,0	10,1	3,4-29,4	10 <sup>-4</sup>
<b>CRP H0 &lt; seuil identifié*</b>	9,49	0,3	0,1-0,6	<10 <sup>-2</sup>	4,5	0,4	0,2-1,0	0,04
<b>Fièvre ≥ 39°C</b>	/	/	/	#	/	/	/	#
<b>Cathéter veineux central</b>	/	/	/	#	/	/	/	#
<b>Antibiothérapie préalable</b>	/	/	/	#				
<b>Immunodépression</b>					/	/	/	#

\*14mg/L pour la classification bactériologique et 12mg/L pour la classification d'experts ; CoNS : *staphylocoque à coagulase négative*, OR : Odds Ratio, IC 95 : intervalle de confiance à 95%, CRP : C-Réactive Protéine.

# : variables sorties du modèle linéaire généralisé mixte

### *3.2.3 Evaluation des pratiques de prise en charge des hémocultures à CoNS*

#### *3.2.3.1 Description de la prise en charge des 247 épisodes*

Une antibiothérapie était introduite dans 107 cas (43%), pour une cause mixte dans 11 cas (4,5%). Il y avait une abstention thérapeutique dans 70 cas (28%) ou une antibiothérapie pour un co-évènement ne prenant pas en compte l'hémoculture à CoNS dans 59 cas (23,5%). Lorsqu'une antibiothérapie était utilisée pour le CoNS, il s'agissait d'une monothérapie dans 15 cas, d'une bithérapie dans 72 cas et une trithérapie dans 20 cas. Un glycopeptide était utilisé dans 83 cas, un aminoside dans 74 cas. Les autres antibiotiques utilisés étaient des pénicillines (n=36), des céphalosporines (n=20), ou d'autres molécules (n=9). Dans le cas des causes mixtes, il s'agissait d'une monothérapie dans 2 cas, une bithérapie dans 4 cas, une trithérapie dans 5 cas ; les antibiotiques utilisés étaient un glycopeptide dans 9 cas, un aminoside dans 6 cas, une pénicilline dans 6 cas et une céphalosporine dans 6 cas. Les antibiotiques étaient changés dans 60 cas Il était arrêté dans 17 cas.

Un bio matériel était présent au cours de 159 épisodes. Le matériel était enlevé à cause de l'hémoculture à CoNS dans 62 cas (39%), pour une autre cause dans 31 cas (19,4%) et il était conservé dans 66 cas (41,5%). Le délai moyen entre le prélèvement de la 1<sup>e</sup> hémoculture et l'ablation du cathéter central dans le cas où l'ablation était liée à l'hémoculture à CoNS était de 3,7 jours (médiane : 2 jours, extrêmes : 0-17)

Des verrous antibiotiques étaient effectués pour 19 épisodes (6,5%). Il s'agissait de verrous de teicoplanine dans 9 cas, d'amikacine dans 5 cas, de gentamicine dans 2 cas, de tauromicine au long cours d'emblée dans 2 cas, et de vancomycine dans 1 cas.

#### *3.2.3.2 Evaluation des pratiques de prise en charge des épisodes d'hémoculture à CoNS*

Tous les épisodes d'hémoculture à CoNS étaient relus en comité d'expert. Les épisodes étaient classés en prises en charge, optimale ou non optimale, selon les définitions rappelées dans les méthodes. Sur les 247 épisodes de l'étude, la prise en charge n'était pas évaluable pour 12 épisodes (Tableau 11).

Sur les 56 bactériémies classées telle quelle par les experts, la prise en charge était considérée comme optimale dans 36 cas et non optimale dans 20 cas. Pour les 179 contaminations, 143 étaient pris en charge de manière optimale (76,9%) et 36 de manière non optimale (20,1%).



**Tableau 11** : Evaluation de la prise en charge des hémocultures à CoNS au CHRU de Lille sur une population pédiatrique entre 2013 et 2014 selon leur classification :

Hémoculture à CoNS	Prise en charge		Total
	optimale	non optimale	
Contamination (%)	143 (79,9)	36 (20,1)	179
Bactériémie (%)	36 (64,3)	20 (35,7)	56
Total (%)	179 (76,2)	56 (23,8)	235

*CoNS* : staphylocoque à coagulase négative ;

*PEC* : prise en charge ; *NB* : 12 épisodes non évaluables

Parmi les 56 cas de prise en charge non optimale, 36 cas concernaient des épisodes classés comme contamination par le comité d'expert. La prise en charge était considérée comme non nécessaire pour 32 cas, nécessaire mais non adaptée pour 2 cas ou excessive pour 2 cas. Parmi les 20 bactériémies prises en charge de manière non optimale, les raisons évoquées par les experts étaient une antibiothérapie insuffisante dans 10 cas, une antibiothérapie excessive dans 7 cas, et non adaptée dans 3 cas. Les CoNS impliqués dans les épisodes considérés comme pris en charge de façon non optimale concernaient des *S. epidermidis* dans 34 cas (25% des *S. epidermidis* de l'étude), des *S. haemolyticus* dans 6 cas (60%), *S. hominis* dans 12 cas (20%), et des *S. capitis* (14%) dans 2 cas. Les autres CoNS étaient concernés dans un cas chacun (*S. warnini* et autres staphylocoques).

En analyse univariée, les facteurs associés à une prise en charge non optimale étaient le type d'épisode (bactériémie versus contamination), le type de séjour, la classe d'âge, la présence d'un bio matériel et la présence d'un cathéter central. Les résultats sont résumés dans le tableau 12. Les épisodes classés bactériémie ( $p < 0,05$ ), la présence d'un bio matériel ( $p < 0,0001$ ) et la présence d'un cathéter veineux central ( $p < 0,0001$ ) étaient considérés comme des facteurs associés en analyse univariée à une prise en charge non optimale.

**Tableau 12 :** Etude des facteurs associés à une prise en charge non optimale parmi les épisodes d'hémocultures à CoNS au CHRU de Lille entre 2013 et 2014 sur une population pédiatrique :

	Prise en charge optimale	Prise en charge non optimale	DM	OR	[IC95]	p
<b>Classification épisode</b>			12	2,3	[1,16-4,8]	0,02
Bactériémie	143	36				
Contamination	36	20				
<b>Type de séjour</b>			12			0,07
médical	57	15				
chirurgical	21	6				
réanimation/soins continus	78	34				
Urgences et séjour < 24h	23	1				
<b>Classe d'âge</b>			12			0,68
1-12 mois	45	19				
1-4ans	70	18				
5-12ans	42	8				
13-16ans	22	11				
<b>Bio matériel</b>			12	14,7	[4,2-51,6]	< 10 <sup>-4</sup>
Absence	84	3				
Présence	95	53				
<b>Cathéter veineux central</b>			12	13,1	[4,3-39,7]	< 10 <sup>-4</sup>
Absence	93	4				
Présence	86	52				

CoNS : staphylocoque à coagulase négative, DM : données manquantes, OR : odds Ratio : IC 95 : intervalle de confiance à 95%

### 3.2.3.3 Conséquences objectives des épisodes d'hémoculture à CoNS

Les épisodes étaient considérés comme résolus sans complication dans 212 cas (85%), il y avait une complication dans 25 cas (10,1%) et un décès dans les 30 jours dans 10 cas (4%). Aucun décès n'était considéré comme liés à l'hémoculture. Le décès survenait en moyenne à 14,5 jours (médiane : 15, extrêmes : 7-22).

Lorsque la 1<sup>e</sup> hémoculture de chaque épisode survenait à l'entrée en hospitalisation de l'enfant, l'hémoculture à CoNS était considérée comme responsable de l'hospitalisation, comme par exemple dans le cas de fièvre sur cathéter veineux central chez les enfants ayant une nutrition parentérale à domicile, ou porteur d'un PAC dans le cadre d'une leucémie. Trente-neuf épisodes (15,8%) étaient dans ce cas de figure. L'hémoculture à CoNS était considérée comme responsable de la prolongation du séjour dans 45 cas (18,2% des épisodes) et d'un ajout de prescription dans 138 cas (55,9% des épisodes). Il pouvait s'agir d'une antibiothérapie de moins de 72h dans 17 cas (6,9%), d'une antibiothérapie de plus de 72h dans 111 cas (44,9%), d'un retrait prématuré d'un cathéter veineux central dans 60 cas (24,3% des épisodes) avec une repose de cathéter dans les jours suivants dans 33 cas (13,4%) dont 23 sous anesthésie générale (9,3%).

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Rappel des principaux résultats

Dans cette étude rétrospective entre 2010 et 2014 sur les services de pédiatrie du CHRU de Lille, l'incidence des bactériémies à *Sau* était de 0,51/1000 journées d'hospitalisation, l'incidence des bactériémies à CoNS était de 0,67/1000 journées d'hospitalisation. Il y avait 123 épisodes de bactériémies à *S. aureus*, 162 épisodes de bactériémies à CoNS et 424 épisodes de contamination à CoNS, soit 2,6 contaminations pour une bactériémie à CoNS. Les CoNS retrouvés dans cette étude étaient majoritairement des *S. epidermidis* (55%) et des *S. hominis* (26,3%). La résistance du *S. aureus* à l'oxacilline était de 11% et était nulle vis-à-vis des glycopeptides ou de la gentamicine. La résistance des souches de CoNS à l'oxacilline était de 70%, et à la gentamicine de 33,1%. Les souches de cette étude étaient majoritairement sensibles à la vancomycine (99,6%). Enfin, 30% des CoNS étaient résistants (20,7%) ou intermédiaires (9,3%) à la teicoplanine.

Concernant *S. aureus*, le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales et associées aux soins (RAISIN) avait retrouvé en 2013 une proportion de 10,2% d'hémocultures positives à SARM sur l'ensemble du territoire français, sur une population adulte et pédiatrique (39). Une étude sur 42 bactériémies à *S. aureus* chez les enfants aux Etats-Unis entre 2000 et 2004 retrouvait des données de résistance plus importantes (33,3%) à savoir 28 sur 42 épisodes causés par des souches sensibles à la méthicilline (40), probablement à cause du clone USA300 porteur de la cassette SCCmec IV, à l'origine de plus de 50% des infections communautaires à *S. aureus* aux USA (41). Une étude de l'évolution épidémiologique des bactériémies nosocomiales dans 22 centres universitaires japonais retrouvait un taux de 50% de *S. aureus* résistant à la méthicilline (42). Dans une étude Islandaise entre 1994 et 2005, les 94 souches de *S. aureus* impliquées dans les bactériémies étaient par contre toutes sensibles à l'oxacilline, la gentamicine et la vancomycine (1).

Concernant les CoNS, une étude anglaise sur 10 ans, retrouvait une incidence en augmentation constante pour les bactériémies entre 1998 et 2007, avec une augmentation de ratio de taux d'incidence de 16% par an. Les bactériémies à CoNS représentaient 28% (n=1939/6916) des bactériémies (7). Une revue de la littérature, concernant au moins 9 articles traitant de cas de CoNS isolés chez des adultes entre 2009 et 2013, retrouvait des chiffres similaires aux nôtres en termes de résistance à l'oxacilline et la vancomycine. Les souches de notre étude étaient par contre moins résistantes à la gentamicine et à l'inverse, le taux de résistance à la teicoplanine était augmenté (8). Une autre étude anglaise entre 1995 et 2002 retrouvait 32,4% de CoNS sur l'ensemble des bactériémies de l'enfant. La résistance était de 79% à l'oxacilline et 57% à la gentamicine (43). Autour des années 2000 aux USA, la surveillance des

bactériémies nosocomiales dans 49 hôpitaux sur une période de 6 ans montrait que les CoNS étaient le 1<sup>er</sup> organisme identifié (43% des cas) (44). Nous retrouvons dans notre étude un taux de 50% d'hémocultures positives à CoNS. Les données retrouvées concernaient la résistance des CoNS et variait grandement d'un pays à l'autre. Ainsi, dans une étude brésilienne sur les septicémies nosocomiales chez l'enfant sur plus de 3 années entre 2007 et 2010 et plus de 342 épisodes de septicémies dont 76 bactériémies à CoNS (21%), les auteurs retrouvaient un taux élevé de résistance à l'oxacilline autour de 90% mais des taux de résistance à la teicoplanine plus bas autour de 2,6% (6). Dans une autre étude israélienne dans un service de soins intensif et de réanimation pédiatrique, 100% des souches de CoNS étaient résistantes à la méthicilline (45). La présence du gène *mecA* notamment chez *S. aureus* et *S. epidermidis* a été décrite pour expliquer des mécanismes de résistance, notamment à l'oxacilline (20). La recherche de ce gène *mecA* n'était pas réalisée en pratique courante dans le laboratoire de bactériologie du CHRU de Lille.

#### 4.2 Résultats secondaires

Compte tenu de la fréquence des contaminations en cas d'hémoculture positive à CoNS, il était intéressant de rechercher les facteurs prédictifs d'une bactériémie à CoNS. Les facteurs associés à une bactériémie à CoNS (selon une classification bactériologique puis d'experts), après analyse uni puis multivariée, étaient la présence d'une nutrition parentérale, avec ou sans cathéter veineux central. Une CRP basse à H0 du prélèvement de la première hémoculture de chaque épisode était significativement associée à l'absence de bactériémie avec des OR<0,5. Concernant l'évaluation des pratiques, 76% des épisodes étaient considérés par les experts comme étant pris en charge de manière optimale. Soixante-quatre pour cent (n=36) des épisodes dont la prise en charge était considérée comme non optimale étaient des bactériémies. Les épisodes classés bactériémies ( $p < 0,05$ ), la présence d'un bio matériel ( $p < 0,0001$ ) et la présence d'un cathéter veineux central ( $p < 0,0001$ ) étaient considérés comme des facteurs associés à une prise en charge non optimale, en analyse univariée. Les conséquences des épisodes d'hémoculture à CoNS étaient évaluées selon les prescriptions qui en découlaient, avec une antibiothérapie dans plus de 50% des cas, un arrêt prématuré d'un cathéter veineux central dans un quart des épisodes avec une repose de cathéter dans les jours suivants dans 13% des cas. La mortalité à 30 jours au décours des épisodes d'hémocultures à CoNS étaient de 4% et survenait en moyenne à 14,5 jours (médiane 15, extrêmes : 7-22). Aucun décès n'était considéré comme une conséquence directe de l'épisode d'hémoculture à CoNS.

Peu d'étude évaluaient les facteurs de risque associés à des bactériémies à CoNS en pédiatrie. Une étude rapportait les facteurs associés à la mortalité par sepsis à bactéries à gram positives. Cette étude isolait 90 CoNS sur 110 septicémies à bactéries à gram positive étudiées. Les facteurs associés à une mortalité était l'immunodépression, la malnutrition, la présence d'une pathologie sous-jacente, une chirurgie récente, l'âge néonatal, et la notion de staphylocoques vanco-résistants (34). Une étude dans une population adulte proposait un algorithme pour prédire et différencier une bactériémie d'une contamination à staphylocoque. Les facteurs qui permettaient la différenciation bactériémie/contamination dans l'algorithme étaient le temps de positivité inférieur à 16h, l'identification de *S. epidermidis*, la présence d'un cathéter veineux central, la présence de plus de deux hémocultures positives lors d'un épisode, et un score de Charlson supérieur ou égal à 3. Dans cette étude, la nutrition parentérale chez les patients était un facteur de risque significatif, mais pas dans l'analyse multivariée. Les auteurs n'étudiaient par dans cette étude les valeurs de la biologie (46). Dans deux études concernant les enfants en nutrition parentérale à domicile, les CoNS étaient les 1<sup>e</sup> et 2<sup>e</sup> agents infectieux les plus fréquemment retrouvés, mais dans ces deux études, le nombre de bactériémies relaté était faible (n=29 entre 2012 et 2013 et n=34 entre 2009 et 2013) (47,48) .

### **4.3 Force et faiblesse de l'étude**

Les biais de cette étude étaient multiples. En premier lieu, il s'agissait d'une étude rétrospective. La première partie était une étude épidémiologique pure. La seconde était une étude rétrospective analytique. Cela pouvait induire un biais sur la qualité des données à recueillir. Cependant la fiche de recueil était construite de façon telle qu'il n'y avait que des données objectives à recueillir. Il pouvait induire aussi un biais d'interprétation sur le caractère optimal des prises en charge potentiellement à l'origine d'un biais de classement.

Le recueil était effectué par un seul investigateur, ce qui permettait une homogénéité des données recueillies d'un dossier à l'autre, mais n'a pas permis de recueillir et d'analyser les données individuelles des années 2010 à 2012. Les services où ont eu lieu les épisodes, la tenue des dossiers et les logiciels de recueil utilisés étaient multiples et hétérogènes, pouvant induire un biais de saisie des données dans la base. Ce biais a été minimisé par deux moyens : (1) la relecture systématique des cas en comité d'expert a permis de faire une vérification des données par rapport à chaque fiche de recueil lors de la préparation des séances. En effet, tous les cas ont été préparés sous forme de diapositives ou de fiche récapitulative. Lorsque des données, notamment de dates ou de valeurs de biologie n'étaient pas cohérentes, elles étaient vérifiées à la source ; (2) pour les deux objectifs, le service de bio-statistiques du CHRU de Lille a été sollicité pour traiter les données. Leur pratique inclut une vérification de la cohérence des données

en fonction des items proposés. Un certain nombre de données incohérentes ont ainsi pu être corrigées permettant la création d'une base de données robuste.

La base de données concernant les 2 objectifs semblait également fiable de par le peu de données manquantes. En effet, pour la première partie de l'étude portant sur l'incidence et la résistance des souches de staphylocoque (*aureus* et à *coagulase négative*), la base de données initiale fournie par le laboratoire de microbiologie incluait l'ensemble des hémocultures prélevés au CHRU chez les enfants de moins de 16 ans. Cette base de données a été ensuite triée par l'investigatrice de l'étude pour analyser les hémocultures à CoNS. Les chiffres du nombre d'hémocultures prélevées ont dû être extrapolés pour 2010 et 2011 pour des raisons techniques du logiciel de bactériologie.

Bien que le recrutement des cas semblait exhaustif sur les services sélectionnés au CHRU de Lille, le nombre de cas sur les 2 objectifs a probablement été minimisé. En effet, les enfants pris en charge dans des services d'adultes n'étaient pas inclus dans cette étude (par exemple le secteur des grands brûlés accueillant des enfants atteints de brûlures ou certains secteurs de spécialité d'adultes). Le choix des investigateurs a été d'exclure ces patients, pour permettre d'homogénéiser les cohortes et la méthodologie, et calculer l'incidence en fonction du nombre de journées d'hospitalisation. En effet, il n'était pas possible d'obtenir le nombre de journées d'hospitalisation pour les enfants hébergés dans un secteur adulte.

Concernant l'évaluation des pratiques, les pédiatres infectiologues faisant partis du comité d'expert étaient les mêmes pédiatres qui intervenaient dans les services pour donner des avis concernant les prises en charge des patients lors de staff infectieux, ce qui revient presque à analyser, a posteriori leurs propres pratiques. Mais ces staffs n'avaient pas lieu dans tous les services (seulement dans les services d'hématologie et de réanimation pédiatrique). D'autre part, les cas ont été présentés de manière anonyme, permettant de minimiser ce biais.

De nombreuses analyses statistiques ont été effectuées sur la seconde partie de l'étude, concernant la recherche des facteurs associés, réduisant la puissance des effets retrouvés. Pour autant, concernant la partie d'étude des facteurs associés à une bactériémie à CoNS, les analyses sur des données non paramétriques ont été effectuées par analyse uni puis multivariés, permettant de renforcer la valeur des facteurs associés retrouvés. De plus, le nombre de cas traités (708 épisodes dans la 1<sup>e</sup> partie, 247 épisodes pour les objectifs secondaires) était conséquent, permettant un réel travail statistique.

Une des difficultés de ce travail fut de trouver des définitions pour un domaine où peu de données de la littérature médicale pédiatrique étaient accessibles. La classification des épisodes était primordiale pour définir le nombre de cas. Dans cette étude, un épisode d'hémocultures à CoNS était défini sur une période de 7 jours consécutifs sans hémoculture positive au même germe. Une souche de

staphylocoque se différenciait d'une autre par la présence d'une différence majeure entre deux antibiotypes, sans prendre en compte les différences mineures. Une étude parisienne a étudié, pour le *S. aureus*, la relation entre la définition et ses conséquences sur le taux d'incidence du SARM en faisant varier les critères et les définitions en terme de temps entre 2 épisodes ou de différenciation de souches selon différents référentiels (ONERBA comme dans cette étude, et d'autres référentiels). Des différences significatives sur les taux d'incidence de SARM étaient observées (49). Le choix ici de prendre un délai de 7 jours sans hémoculture positive pour clore un épisode de bactériémie et de suivre les recommandations ONERBA pour différencier 2 souches de staphylocoque différentes était nécessaire mais peut être contesté.

La classification des groupes de service portait également à caution. Selon les critères ONERBA (29), l'étude des services doit séparer les séjours type conventionnels et les séjours type réanimation/soins continus ce qui a été effectué dans cette étude. Toutefois à l'hôpital Jeanne de Flandre, la différence entre secteur médical ou chirurgical et leur équivalent de service de soins continus est infime. En effet, des lits de soins continus d'hématologie pédiatrique, de gastro-pédiatrie ou de chirurgie pédiatrique (orthopédique et viscérale) sont géographiquement placés au même endroit et gérés par les mêmes médecins et la différence est souvent simplement administrative par le codage des séjours. Le groupe « réanimation et soins continus » de notre étude était donc un groupe très inhomogène en termes de population et de prise en charge.

La définition de prise en charge optimale et non optimale a été décidée en comité d'expert, par extrapolation sur une population pédiatrique des critères de l'IDSA 2009 (33). Ces choix étaient tout à fait contestables. Cette même étude avec des définitions différentes pourraient donner des résultats différents, notamment en suivant les recommandations de la Société de réanimation de langue française (SRLF) de 2002 (50). D'autre part, des protocoles de prise en charge des infections sur cathéter étaient en place dans les secteurs de gastro-pédiatrie (prise en charge d'une fièvre chez un enfant porteur de cathéter central avec une nutrition parentérale à domicile), en hématologie pédiatrique (fièvre en contexte d'aplasie) et dans les services de chirurgie pédiatrique. Le nombre d'épisode avec une prise en charge non optimale a donc probablement été surestimé du fait du respect des protocoles thérapeutiques locaux et non des recommandations de l'IDSA.

La variable « hypotrophie », étudiée dans les facteurs associés aux bactériémies à CoNS, a été définie sur les courbes de Sempé car peu de tailles étaient accessibles dans les dossiers des patients (seulement 142 tailles accessibles sur les 247 épisodes). D'un autre côté, la dénutrition ne pouvait être étudiée selon les méthodes de références comme les z score ou l'IMC (51). Il s'agit donc d'une variable peu fiable étant donnée l'absence de corrélation entre hypotrophie sur les courbes de Sempé et dénutrition vraie.

Le prélèvement des hémocultures périphériques en cas de port d'un cathéter veineux central en sus des hémocultures centrales est un facteur important pour la différenciation entre septicémie et contamination (52). Pour cette étude, le pourcentage d'hémoculture non étiquetée n'était pas accessible. Lors des différents comités d'expert, la problématique du site de prélèvement s'est présentée de manière récurrente et pour certains services de manière presque systématique. Un élément important ressort de cette étude concernant des enfants atteints de cancer et porteurs d'un cathéter veineux central : il s'agit de prélever dans la mesure du possible des hémocultures périphériques en sus des hémocultures en centrale pour les bactériémies en général (52). De plus, pour la pratique clinique, le lieu de prélèvement des hémocultures est primordial pour différencier une contamination de cathéter d'une bactériémie vraie ou d'une contamination à CoNS, des mesures seront à mettre en place dans les services concernés pour améliorer les pratiques et permettre une meilleure

#### *4.4 Perspective de l'étude*

Un certain nombre de données intéressantes n'ont pas pu être faites dans ce travail et mériteraient une attention particulière pour mieux prédire la bactériémie vraie à CoNS.

##### *Temps de positivité des hémocultures*

Certaines études évoquent le temps de positivité des hémocultures pour permettre une différenciation entre bactériémie et contamination (3,46). Pour l'étudier, nous avons réalisé un échantillonnage des épisodes de bactériémies et contamination à CoNS par tirage au sort sur 2013 et 2014. Le délai de positivité de ces hémocultures sera recueilli secondairement pour toutes les hémocultures des épisodes tirés au sort. Pour valider l'intérêt de cette mesure, un groupe contrôle de bactérie pathogène (*S. aureus*) sera utilisé comme témoin.

##### *Caractère nosocomial des infections*

Plusieurs auteurs ont étudié les bactériémies nosocomiales, incluant les bactériémies à CoNS. Dans notre étude, certains cas ne relevaient pas d'une infection nosocomiale du fait de la présence de CoNS dans les hémocultures dans les 48 premières heures de l'hospitalisation pour 94 enfants. Il était donc décidé de ne pas inclure dans cette étude la notion d'infection nosocomiale pour ne pas alourdir le sujet. Il serait intéressant de regarder la proportion de contaminations et bactériémies à CoNS retrouvées dans les 48 heures suivant l'admission.

##### *Marqueurs d'infection ou de contamination à CoNS*



Les facteurs associés à une bactériémie à CoNS qui ont été retrouvés ici en analyse multivariée devront être vérifiées par d'autres travaux. La confirmation du rôle de la CRP basse initiale (en faveur d'une contamination), ou l'utilisation d'autres marqueurs biologiques tels que la procalcitonine (53,54) pourrait être utiles pour limiter des prescriptions antibiotiques inutiles et sources de pression de sélection sur l'écosystème humain.

Cette étude a permis toutefois d'apporter des informations qui n'étaient pas accessible au CHRU de Lille, et peu disponibles dans la littérature médicale, à savoir des données épidémiologiques sur les CoNS et les *S. aureus* dans les secteurs de pédiatrie. Un suivi annuel du taux de contamination et bactériémies à CoNS serait intéressant pour évaluer l'évolution de l'incidence et repérer très vite les augmentations anormales. Est-ce que le « zéro » infections sur cathéter est possible (55) ? La mise en place de mesures pour tenter en tout cas de réduire le nombre de ces infections à CoNS, notamment sur cathéter, doit s'accompagner de ce suivi annuel régulier.

#### 4.5 *Rôle de la prévention*

Des mesures de prévention simples sont possibles pour éviter les épisodes d'hémocultures à CoNS et leur morbi-mortalité non négligeables (14). En effet, un lavage des mains régulier et efficace des soignants permet d'éviter la transmission des bactéries en cause de patients à patients ou via les matériaux inertes tels que les chariots médicaux. Par ailleurs, lors de pose de matériels dont l'indication aura été clairement pesée et indispensable, il est possible de limiter la contamination bactérienne per opératoire en utilisant une technique chirurgicale méticuleuse, un lavage irréprochable chirurgical des mains de tous les intervenants lors de la pose, l'utilisation d'un environnement stérile strict. Par ailleurs, le respect des protocoles lors de l'insertion de cathéter veineux est nécessaire. Dans les suites de la pose du matériel, une surveillance journalière de l'état cutané est aussi indiquée. Les cathéters périphériques doivent avoir une durée de pose limitée à 72h pour éviter le risque de contamination secondaire d'un autre matériel biomédical. En amont, on peut imaginer la création de biomatériaux dont l'adhérence bactérienne serait limitée. Malheureusement, ces surfaces antiadhésives sont le plus souvent neutralisées par la production par les protéines de l'hôte d'un film sur cette surface, permettant à nouveau l'adhésion des CoNS (14). Dans une étude en néonatalogie sur 5 ans, des mesures de prévention graduelles et progressives ont été mise en place pour réduire le taux d'infections sur cathéter central dans cette population avec des résultats spectaculaires (passage de 4,1 infections sur cathéter veineux central pour 1000 jours de cathéter veineux central à 0,94 en 5 ans) (55).

## 5 CONCLUSION

L'analyse épidémiologique rétrospective sur 5 ans des hémocultures positives à staphylocoque chez l'enfant au CHRU de Lille a montré une incidence importante des bactériémies à *S. aureus* (0,51/1000j d'hospitalisation) et des bactériémies à CoNS (0,67/1000j d'hospitalisation). Le taux d'hémocultures contaminées à CoNS était relativement élevé (72% des hémocultures positives à CoNS). L'analyse précise des cas d'hémocultures positives à CoNS a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de bactériémie à CoNS : la présence d'un cathéter central et d'une nutrition parentérale. Un taux de CRP <14mg/L lors du prélèvement était un facteur indépendant et significatif d'absence de bactériémie au CoNS identifié. Ces résultats sont à valider. Leur prise en compte pourrait permettre de limiter les prises en charges sub-optimales de ces patients avec notamment des taux d'antibiothérapies inadaptées élevées. Une meilleure gestion des cathéters et des prélèvements d'hémoculture devraient permettre de diminuer le taux d'hémocultures contaminées à CoNS. Cette surveillance est à poursuivre régulièrement afin d'évaluer l'évolution de ces données épidémiologiques et l'impact des mesures prises pour réduire ces contaminations à CoNS des flacons d'hémoculture.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Arnason S, Thors VS, Guðnason T, Kristinsson KG, Haraldsson A. Bacteraemia in children in Iceland 1994-2005. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2010;99(10):1531-5.
2. Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998-2007. *J Med Microbiol*. févr 2010;59(Pt 2):213-9.
3. Kara A, Kanra G, Cengiz AB, Apiş M, Gür D. Pediatric blood culture: time to positivity. *Turk J Pediatr*. sept 2004;46(3):251-5.
4. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I, Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med*. sept 2008;34(9):1690-7.
5. de Mello MJG, de Albuquerque M de FPM, Ximenes RA de A, Lacerda HR, Ferraz EJS, Byington R, et al. Factors associated with time to acquisition of bloodstream infection in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. mars 2010;31(3):249-55.
6. Pereira CAP, Marra AR, Camargo LFA, Pignatari ACC, Sukiennik T, Behar PRP, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian pediatric patients: microbiology, epidemiology, and clinical features. *PloS One*. 2013;8(7):e68144.
7. Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998-2007. *J Med Microbiol*. févr 2010;59(Pt 2):213-9.
8. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. oct 2014;27(4):870-926.
9. Willems E, Smismans A, Cartuyvels R, Coppens G, Van Vaerenbergh K, Van den Abeele A-M, et al. The preanalytical optimization of blood cultures: a review and the clinical importance of benchmarking in 5 Belgian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2012;73(1):1-8.
10. Rémic [Internet]. [cité 18 mars 2015]. Disponible sur: [http://www.unitheque.com/Livre/societe\\_francaise\\_de\\_microbiologie/Remic-36346.html](http://www.unitheque.com/Livre/societe_francaise_de_microbiologie/Remic-36346.html)
11. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *Crit Care Med*. mars 2004;32(3):858-73.
12. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The Host Response to Sepsis and Developmental Impact. *PEDIATRICS*. 1 mai 2010;125(5):1031-41.
13. Kwok AYC, Chow AW. Phylogenetic study of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species based on partial hsp60 gene sequences. *Int J Syst Evol Microbiol*. janv 2003;53(Pt 1):87-92.
14. Pfaller MA, Herwaldt LA. Laboratory, clinical, and epidemiological aspects of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. juill 1988;1(3):281-99.


15. Wilkinson BJ, Maxwell S, Schaus SM. Classification and characteristics of coagulase-negative, methicillin-resistant staphylococci. *J Clin Microbiol.* août 1980;12(2):161-6.
16. Kloos WE, Schleifer KH. Simplified scheme for routine identification of human *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol.* janv 1975;1(1):82-8.
17. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics.* avr 2015;135(4):635-42.
18. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* janv 1994;7(1):117-40.
19. Sewell CM, Clarridge JE, Young EJ, Guthrie RK. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol.* août 1982;16(2):236-9.
20. Cheung GYC, Otto M. Understanding the significance of *Staphylococcus epidermidis* bacteremia in babies and children. *Curr Opin Infect Dis.* juin 2010;23(3):208-16.
21. Strunk T, Richmond P, Simmer K, Currie A, Levy O, Burgner D. Neonatal immune responses to coagulase-negative staphylococci. *Curr Opin Infect Dis.* août 2007;20(4):370-5.
22. Marchant EA, Boyce GK, Sadarangani M, Lavoie PM. Neonatal sepsis due to coagulase-negative staphylococci. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:586076.
23. Healy CM, Baker CJ, Palazzi DL, Campbell JR, Edwards MS. Distinguishing true coagulase-negative *Staphylococcus* infections from contaminants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* janv 2013;33(1):52-8.
24. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2013;57(4):485-8.
25. Dawson S. Blood culture contaminants. *J Hosp Infect.* mai 2014;87(1):1-10.
26. Insee - Population - Population selon le sexe et l'âge au 1er janvier 2014 [Internet]. [cité 22 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=19&ref\\_id=poptc02104](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=19&ref_id=poptc02104)
27. Compte-rendu de certification V1 comportant le suivi des décisions-0414 [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c\\_262625](http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_262625)
28. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, et al. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2004;10(4):349-83.
29. Recommandations méthodologiques pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les laboratoires de microbiologie [Internet]. [cité 28 juin 2015]. Disponible sur: [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/onerba/2000\\_anribiotiques\\_ONERBA.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/onerba/2000_anribiotiques_ONERBA.pdf)

30. 100\_recommandations.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100\\_recommandations.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/100_recommandations.pdf)
31. Bonnet R, Cavallo JD, Chardon H, Chidiac C, Courvalin P, Dabernat H, et al. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [Internet]. Recommandations; 2010 [cité 26 juill 2015]. Disponible sur: [https://www.resapath.anses.fr/resapath\\_uploadfiles/files/Documents/2013\\_CASFM.pdf](https://www.resapath.anses.fr/resapath_uploadfiles/files/Documents/2013_CASFM.pdf)
32. CASFM\_2012.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM\\_2012.pdf](http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM_2012.pdf)
33. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* juill 2009;49(1):1-45.
34. Sayed Zaki M El, El-Aziz A a. A, El-Said El-Banna T, Sallam WSA. Risk factors and outcome of staphylococcus bloodstream infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect.* août 2010;75(4):330-1.
35. Thompson GC, Kissoon N. Sepsis in Canadian children: a national analysis using administrative data. *Clin Epidemiol.* 2014;6:461-9.
36. Rapport HCSP Full Text PDF [Internet]. [cité 7 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107\\_vaccinationimmunodeprime.pdf](http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf)
37. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* avr 2006;19(2):403-34.
38. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics\*: *Pediatr Crit Care Med.* janv 2005;6(1):2-8.
39. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France / 2015 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 20 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
40. Hakim H, Mylotte JM, Faden H. Morbidity and mortality of Staphylococcal bacteremia in children. *Am J Infect Control.* 1 mars 2007;35(2):102-5.
41. David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol Rev.* juill 2010;23(3):616-87.
42. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* sept 2013;19(9):852-8.
43. Gray JW. A 7-year study of bloodstream infections in an English children's hospital. *Eur J Pediatr.* sept 2004;163(9):530-5.

44. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* août 2003;22(8):686-91.
45. Grisar-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, Vardi A, et al. Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* juin 2007;13(6):CR251-7.
46. García-Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J. When is coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis.* sept 2013;45(9):664-71.
47. Muir A, Holden C, Sexton E, Gray JW. Preventing bloodstream infection in patients receiving home parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2014;59(2):177-81.
48. Mutalib M, Evans V, Hughes A, Hill S. Aseptic non-touch technique and catheter-related bloodstream infection in children receiving parenteral nutrition at home. *United Eur Gastroenterol J.* août 2015;3(4):393-8.
49. Grohs P, Kac G. [Selection of relevant duplicate criteria in the monitoring of *Staphylococcus aureus* methicillin resistance trends]. *Pathol Biol (Paris).* nov 2005;53(8-9):476-80.
50. 2002\_infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation\_actualisation 2002 de la conférence de consensus(Paris 1994).pdf [Internet]. [cité 21 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2013/20130731-083715-995/src/htm\\_fullText/fr/2002\\_infections%20li%C3%A9es%20aux%20cath%C3%A9ters%20veineux%20centraux%20en%20r%C3%A9animation\\_actualisation%202002%20de%20la%20conf%C3%A9rence%20de%20consensus\(Paris%201994\).pdf](http://www.srlf.org/rc/org/srlf/htm/Article/2013/20130731-083715-995/src/htm_fullText/fr/2002_infections%20li%C3%A9es%20aux%20cath%C3%A9ters%20veineux%20centraux%20en%20r%C3%A9animation_actualisation%202002%20de%20la%20conf%C3%A9rence%20de%20consensus(Paris%201994).pdf)
51. Hankard R, Colomb V, Piloquet H, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, et al. [Malnutrition screening in clinical practice]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* oct 2012;19(10):1110-7.
52. Scheinmann K, Ethier M-C, Dupuis LL, Richardson SE, Doyle J, Allen U, et al. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* août 2010;18(8):913-9.
53. Shomali W, Hachem R, Chaftari A-M, Bahu R, Helou GE, Jiang Y, et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis.* juin 2013;76(2):158-61.
54. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection.* oct 2007;35(5):352-5.
55. Erdei C, McAvoy LL, Gupta M, Pereira S, McGowan EC. Is zero central line-associated bloodstream infection rate sustainable? A 5-year perspective. *Pediatrics.* juin 2015;135(6):e1485-93.

## 7 ANNEXES

### 7.1 Annexe 1 : protocole de prélèvement des hémocultures au CHRU de Lille

<b>SGRIVI</b>	<b>PROCEDURE SPECIFIQUE</b>	<b>PRU/CL/017</b>
	<b>PRELEVEMENT D'HEMOCULTURE</b>	V. 02 du 09.2008 Page 1 sur 4



#### SOMMAIRE

1. POURQUOI
2. QUI
3. AUTORITES RESPONSABILITES
4. REFERENCE
5. MATERIEL ET PRODUIT
6. MODE OPERATOIRE

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
ULIN et Laboratoire de microbiologie	NOM : Dr Grandbastien Fonction : Coordonnateur de l'ULIN Visa :  <div style="text-align: center; font-size: 2em;"><b>Signé</b></div>	NOM : Pr Courcol Fonction : Président du CLIN Visa :  <div style="text-align: center; font-size: 2em;"><b>Signé</b></div>  NOM : Mme Renault Fonction : Directeur de Soins Visa :  <div style="text-align: center; font-size: 2em;"><b>Signé</b></div>

#### 1. POURQUOI

Cette procédure décrit les étapes relatives à la réalisation d'hémoculture dans les conditions maximales d'asepsie et le respect des précautions standard.

L'hémoculture permet la détection des bactéries dans le sang par ensemencement direct du sang dans un milieu de culture.

La réalisation dans des conditions aseptiques réduit le taux de contamination, l'utilisation de matériel sécurisé limite le risque d'accidents exposant au sang.

La survenue d'une contamination peut entraîner un diagnostic erroné de bactériémie, une antibiothérapie inappropriée ou le retrait inutile d'un cathéter veineux central.


#### REMARQUES

- Ce recueil en flacon à hémoculture ne convient pas pour la recherche des Mycobactéries, de Legionella, de Leptospira, de Bartonella, de Coxiella et des bactéries de croissance difficile : contacter le laboratoire de bactériologie pour obtenir les flacons spécifiques.
- La ponction veineuse est la seule méthode valable pour prélever le sang. Les autres sites de prélèvement, notamment le recueil à travers le cathéter<sup>1</sup>, augmentent de façon significative la fréquence des contaminants.

#### 2. QUI

En secteur d'hospitalisation.



PROCEDURE SPECIFIQUE	 <b>PR/UL/017</b> V 02 du 09.2008 Page 2 sur 4
<b>PRELEVEMENT D'HEMOCULTURE</b>	

### 3. AUTORITES RESPONSABLES

Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales : C.L.I.N. approuve l'ensemble du processus.

L'U.L.I.N. et le laboratoire de bactériologie élaborent et diffusent les recommandations sur les bonnes pratiques de prélèvement avec l'aide des correspondants en hygiène et AES.

Le médecin prescrit l'examen pour le patient donné.

L'infirmier(e) réalise le prélèvement.

### 4. REFERENCES

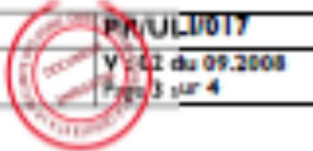
- 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales, CTIN, 1999, 2<sup>ème</sup> édition
- Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier
- Précis de Bactériologie Clinique, FRENEY J. et coll., 2007, page 769-771.
- Clinical Microbiology Procedures Handbook, 1992, H. D. Isenberg, Amer. Soc. Microbiol. Washington D. C.
- REMIC - référentiel en microbiologie 2008 Vivactis, plus

*\*Pour interpréter la culture et réaliser l'antibiogramme, indiquer sur l'ordonnance si le prélèvement a été effectué sur le cathéter*

### 5. MATERIEL & PRODUITS


- 1 Flacon pour hémoculture aérobie sauf pour la pédiatrie (flacon pédiatrique)
- 1 Flacon pour hémoculture anaérobie
- 1 Cloche à usage unique
- Dispositif de prélèvement pour vacutainer stérile
- Garrot propre
- 1 plateau propre
- 1 protection
- Antiseptique à large spectre
- Des compresses stériles
- 1 paire de gants stériles
- 1 paire de lunettes
- 1 container à aiguilles (taille adaptée)
- sparadrap
- prescription connectée : CIRUS
- étiquettes patient
- un sachet pour transport TAL
- 1 flacon de soluté hydro-alcoolique SHA
- un flacon de détergent désinfectant
- 1 chiffonnette propre



PROCEDURE SPECIFIQUE	
PRELEVEMENT D'HEMOCULTURE	

## 8. MODE OPERATOIRE

Activités	Responsable	Tâches & Références
Préalables	IDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rassembler le matériel</li> <li>• Prévenir le patient du soin</li> <li>• Nettoyer et désinfecter le plan travail (FIULI/001)</li> </ul> ouvrir les emballages après vérification de leur intégrité et des dates de péremption
Préparation de l'opérateur		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mettre des lunettes (FIULI/011)</li> <li>• Réaliser une hygiène des mains avec un SHA</li> <li>  si mains souillées ou mouillées : lavage des mains avec un savon doux au préalable (FIULI/003 et 014)</li> </ul> Poser la protection sous le bras du patient
Réaliser la désinfection du site de prélèvement	IDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repérer la veine à ponctionner</li> <li>• Réaliser la désinfection du site de prélèvement avec l'antiseptique à large spectre (PRULI/001)</li> <li>• Respecter les quatre temps :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Détertion, rinçage, séchage, désinfection</li> <li>• Le temps de contact selon la gamme de produit</li> </ul> </li> <li>• Oter l'opercule des flacons d'hémocultures</li> <li>• Désinfecter l'opercule avec des compresses imbibées d'antiseptique</li> <li>• Mettre le garrot</li> </ul>
Hygiène des mains		<ul style="list-style-type: none"> <li>• réaliser une hygiène des mains avec un SHA</li> <li>  si mains souillées ou mouillées : lavage des mains avec un savon doux au préalable (FIULI/003 et 014)</li> </ul>
Réaliser le prélèvement		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfiler un gant stérile</li> <li>• Prendre la partie vacutainer de la main gantée</li> <li>• Prendre l'adaptateur (cloche) avec la main non gantée</li> <li>• Visser la cloche sur le vacutainer</li> <li>• Déposer la partie stérile du système sur l'emballage des gants</li> <li>• Enfiler le deuxième gant stérile</li> <li>• Ponctionner la veine</li> <li>• Piquer le flacon anaérobie</li> </ul> *Si prélèvement anaérobie et aérobie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le remplir jusqu'au niveau en maintenant l'adaptateur enfoncé :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 à 10 ml par flacon pour les adultes</li> <li>• 1 à 2 ml par flacon pour les nouveau-nés</li> <li>• 2 à 3 ml par flacon pour les bébés</li> <li>• 3 à 5 ml par flacon pour les enfants</li> </ul> </li> <li>• Déplier le flacon anaérobie</li> <li>• Piquer le flacon aérobie</li> <li>• Oter le garrot</li> <li>• Déplier en comprimant à l'aide des compresses imbibées d'antiseptique</li> <li>• Retourner doucement 3-4 fois le flacon d'hémoculture pour mélanger le sang et le bouillon d'hémoculture afin de permettre l'action de l'anticoagulant du flacon</li> <li>• Faire glisser le fourreau sur l'aiguille</li> <li>• Jeter le dispositif de prélèvement et la cloche dans le container à aiguilles (FIMUE/001)</li> </ul> Si prélèvement aérobie seul <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déplier le flacon aérobie</li> <li>• Piquer le flacon aérobie</li> <li>• Oter le garrot</li> <li>• Déplier en comprimant à l'aide des compresses imbibées d'antiseptique</li> <li>• Retourner doucement 3-4 fois le flacon d'hémoculture pour mélanger le sang et le bouillon d'hémoculture afin de permettre l'action de l'anticoagulant du flacon</li> <li>• Faire glisser le fourreau sur l'aiguille</li> <li>• Jeter le dispositif de prélèvement et la cloche dans le container à aiguilles (FIMUE/001)</li> </ul>
Evacuer le matériel	IDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evacuer les déchets dans la poubelle déchets à risque</li> <li>• Retirer et jeter les gants</li> <li>• Réaliser une hygiène des mains avec un SHA (FIULI/014)</li> </ul>
Transcription des informations	IDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noter le soin sur le dossier de soins du patient</li> </ul>

PROCEDURE SPECIFIQUE	
PRELEVEMENT D'HEMOCULTURE	

Rédiger le bon de bactériologie	<p style="text-align: center;">IDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S'assurer que les flacons ne sont pas souillés</li> <li>• Coller une étiquette du patient sur chaque flacon (ne pas cacher le code-barres du flacon et ne pas déborder de l'étiquette)             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noter la date et l'heure sur chaque série</li> <li>• Préparer le bon de bactériologie</li> <li>• Coller l'étiquette du patient</li> <li>• Apposer le tampon du service</li> <li>• Indiquer les renseignements :                 <ul style="list-style-type: none"> <li>Température du patient</li> <li>Antibiothérapie en cours</li> <li>Date et Heure de prélèvement</li> <li>Préciser si le prélèvement est effectué sur cathéter (veineux ou artériel) en périphérie</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Si suspicion d'endocardite, le préciser sur le bon</p>																											
Envoi au laboratoire	<p>Les flacons doivent être acheminés le plus rapidement possible au laboratoire dans un sachet via le TAL.</p> <p>Ils seront incubés dans l'automate</p> <p>A défaut, ils doivent être gardés à 37°C.</p>																											
Nombre et temps de réalisation des hémocultures	<p style="text-align: center;">1 série = 1 flacon aérobie + 1 anaérobie</p> <p>Prélever 2 voir 3 séries réparties sur 24 h, si possible à distance de l'administration d'antibiotiques</p>																											
Situations particulières	<p><b>Endocardite, bactériémie passagère :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aiguë : 3 séries d'hémocultures à partir de 3 sites de ponction à 1- 3 heures d'intervalle.</li> <li>• subaiguë : 3 séries d'hémocultures par jour répétées le jour suivant si besoin.</li> <li>• endocardite avec traitement antibiotique : 2 séries d'hémoculture pendant 3 jours.</li> </ul> <p>Toute recherche particulière doit être spécifiée sur la demande</p>																											
Cas particulier d'infection disséminée à mycobactéries (BK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demander des flacons spécifiques au laboratoire</li> <li>• Prélever 3 flacons sur 24 h à 48 h</li> <li>* Les modalités de prélèvements pour les mycobactéries sont précisées dans la pochette contenant les flacons</li> </ul>																											
<p><b>Pour les hémocultures chez l'enfant</b></p> <p>Rappel : pas de flacon pédiatrique</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Poids de l'enfant</th> <th colspan="3">Volume de sang à prélever Hémoculture</th> </tr> <tr> <th>1<sup>er</sup></th> <th>2<sup>ème</sup></th> <th>3<sup>ème</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jusqu'à 1 Kg</td> <td>Flacon anaérobie 0.5 à 2 ml</td> <td>non</td> <td>non</td> </tr> <tr> <td>1 Kg à 2 Kg</td> <td>Flacon anaérobie 1.5 à 4.5 ml</td> <td>non</td> <td>non</td> </tr> <tr> <td>2 Kg à 12 Kg</td> <td>Flacon anaérobie 3 à 6 ml</td> <td>non</td> <td>non</td> </tr> <tr> <td>12 Kg à 36 Kg</td> <td>Flacons aérobie + anaérobie : 5 ml/ flacon</td> <td>idem</td> <td>idem</td> </tr> <tr> <td>36 Kg et plus</td> <td>Flacons aérobie + anaérobie : 10 ml/ flacon</td> <td>idem</td> <td>idem</td> </tr> </tbody> </table>	Poids de l'enfant	Volume de sang à prélever Hémoculture			1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	Jusqu'à 1 Kg	Flacon anaérobie 0.5 à 2 ml	non	non	1 Kg à 2 Kg	Flacon anaérobie 1.5 à 4.5 ml	non	non	2 Kg à 12 Kg	Flacon anaérobie 3 à 6 ml	non	non	12 Kg à 36 Kg	Flacons aérobie + anaérobie : 5 ml/ flacon	idem	idem	36 Kg et plus	Flacons aérobie + anaérobie : 10 ml/ flacon	idem	idem
Poids de l'enfant	Volume de sang à prélever Hémoculture																											
	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>																									
Jusqu'à 1 Kg	Flacon anaérobie 0.5 à 2 ml	non	non																									
1 Kg à 2 Kg	Flacon anaérobie 1.5 à 4.5 ml	non	non																									
2 Kg à 12 Kg	Flacon anaérobie 3 à 6 ml	non	non																									
12 Kg à 36 Kg	Flacons aérobie + anaérobie : 5 ml/ flacon	idem	idem																									
36 Kg et plus	Flacons aérobie + anaérobie : 10 ml/ flacon	idem	idem																									

## 7.2 Annexe 2 : Fiche de recueil

1. Critères généraux de chaque épisode
  - a. Initiales patient : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
  - b. DDN : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 Date 1<sup>e</sup> HC + : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
  - c. Sexe : F  / M
2. ATCD/patho sous-jacente : Oui  Non ; si oui :  
 Chir (excluant neurochir)  Cardio  Néoplasique  Neuro/neurochir   
 ATCD préma  autre  (1 ou plusieurs réponses possibles)  
 Détail : \_\_\_\_\_
3. Facteurs de risque d'infections à SCN/sepsis ? Oui  Non ; si oui :
  - a. Im Dépression : Oui  Non ; si oui : Chimiothérapie , HIV , ID congénitale , corticostéroïdes , transplantation , autre   
 Préciser : \_\_\_\_\_
  - b. Pathologie néoplasique : Oui  Non ; si oui : tumeur solide ; hémopathie   
 Préciser : \_\_\_\_\_
  - c. Matériel : Oui  Non ; si oui :  
 Type de matériel : cathéter veineux central  KT de dialyse péritonéale  prothèse cardiaque  orthopédique  valve ventriculopéritonéale  pacemaker  drain thoracique  drain abdominal  autre       
 Date de pose (si antérieure à l'hospit en cours) : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
 Lieu pose KTC : Réa  Bloc  Autre  préciser : \_\_\_\_\_
  - d. Antibiothérapie préalable (dans les 3 derniers mois) : Oui  Non  NC ; si oui :
    - i. Date début ATB : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
    - ii. Cause : \_\_\_\_\_
    - iii. Type ATB : \_\_\_\_\_
    - iv. Durée : \_\_\_\_\_ jours
  - e. Dernières num accessible Oui  Non  ; normale : Oui  Non 
    - i. Date de la dernière num 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
    - ii. leuco : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1/mm<sup>3</sup> ; Neutro : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1/mm<sup>3</sup>
    - iii. Hb : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 g/dl ; Pl : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1/mm<sup>3</sup>
  - f. Hospitalisation préalable ? (dans les 3 derniers mois) : Oui  Non ; si oui :  
 (Si Hdj = hospit préalable)
    - i. DDA : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
    - ii. DDS : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
    - iii. Code UF : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
    - iv. Motif : Urgence , Hospi programmée , HDJ  Chir  / méd.  / Autre   
 Préciser \_\_\_\_\_
    - v. Préciser nb de cs et nb d'hospit : \_\_\_\_\_
  - g. ATCD de Colonisation ? Oui  Non ; si oui : BMR ? Oui  Non   
 NB : SARM nasal, Entérobactérie résistante, date dernière BMR : 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
 Nasal ; Anal ; Autre ; \_\_\_\_\_ ; quelle BMR : \_\_\_\_\_
  - h. Poids 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 kg ; taille 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 cm ;
  - i. Nutrition parentérale Oui  Non , Lipides Oui  Non
  - j. Transfusion connue récente (hospit/3mois) : Oui  Non   
 Type de transfusion : CGR , PFC  Autre   
 Itératives Oui  Non   
 Date de transfusion 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
4. TTT en cours : Oui  Non  Préciser :  
 ATB Oui  Non  Curatif  Prophylactique   
 Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1\_\_ jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
 Date de début 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
 Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1\_\_ jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j

Autre Oui  Non

Préciser : \_\_\_\_\_

5. Hospitalisation lors de l'hémoc : Oui  Non  ; si oui préciser
- a. DDA/DDS dans ce service: 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1 au 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1
- b. Code UF: 1\_\_1\_\_1\_\_1
- c. Provenance patient : Domicile  Transfert  CHRU  (UF 1\_\_1\_\_1\_\_1)
- Autre hôpital  SAU  Service  HAD
- d. Date de début d'hospit : 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1
- e. Préciser parcours si multisite d'hospit : \_\_\_\_\_

f. Motif d'hospit  
Urgence , Hospi programmée , consultation  Chir  / méd.  / Autre   
Préciser \_\_\_\_\_

g. ATB pendant hospit : Oui  Non  raison : \_\_\_\_\_  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1

h. Bio avant hémoc : Oui  Non  Date 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1  
Leuco : 1\_\_1\_\_1\_\_1/mm3 Neutro : 1\_\_1\_\_1\_\_1/mm3  
Hb : 1\_\_1\_\_1\_\_1 g/dl Pl : 1\_\_1\_\_1\_\_1/mm3  
CRP : 1\_\_1\_\_1 g/dl ; PCT 1\_\_1\_\_1 g/dl

6. KTC/Matériel en place lors de l'hospit en ? Oui  Non  ; si oui :
- a. Date de pose du matériel ? 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1 à 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1  
Type de matériel cathéter veineux central  KT de dialyse péritonéale  prothèse cardiaque   
 orthopédique  valve ventriculopéritonéale  pacemaker  drain thoracique   
drain abdominal  autre    
Site de pose du matériel \_\_\_\_\_
- b. Antérieure à l'hospit Oui  Non
- c. Nutrition parentérale Oui  Non , Lipides Oui  Non
- d. Lieu pose KTC : Réa  Bloc  Autre  préciser : \_\_\_\_\_

7. Hémoc +
- a. Nombre d'hémoc faite : 1\_\_1\_\_1 Nombre d'hémoc + pour chaque épisode 1\_\_1\_\_1
- b. Date 1° HC faite 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1 ; Date 1° HC stérile 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1 ;
- c. Nb hémoc stérile après 1° HC stérile : 1\_\_1\_\_1
- d. Polymicrobienne : Oui  Non  ; si oui préciser \_\_\_\_\_
- e. Infection polymicrobienne : Oui  Non  ; si oui préciser \_\_\_\_\_

N° hémoc	HC 1	HC 2	HC 3	HC 4	HC 5
Date pvt					
Heure pvt					
Date +vité					
Heure +T					
Site hémoc					

8. Critères cliniques de réalisation de l'hémoculture ?  
Fièvre  (chiffre 1\_\_1\_\_1\_\_1°C) Régurgitation  Tachycardie  Bradycardie  Tachy/polypnée   
 Ballonnement  Inflammation locale  Malaise  Autre  (préciser: \_\_\_\_\_)

9. Eléments de la bio à H 24-H48 de l'hémoc

Valeurs	H0	H24-48	Autre (préciser)
Leuco			
PNN			
Hb			
Pl			
CRP			

PCT			
-----	--	--	--

10. Localisation associée ou secondaire ? Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; si oui :
- a. Endocardite <sub>1</sub> Méningite <sub>2</sub> Urinaire <sub>3</sub> Pulmonaire <sub>4</sub> Os-artic <sub>5</sub> Autre <sub>6</sub> \_\_\_\_\_
- b. Co infection sur cet épisode : recherchée Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>  
Si oui : non <sub>0</sub> /bactérienne <sub>1</sub> /fongique <sub>2</sub> /virale <sub>3</sub> ?
11. Type d'infection retenue :  
Contamination <sub>0</sub> Sepsis <sub>1</sub> Infection de matériel <sub>2</sub> autre <sub>3</sub> \_\_\_\_\_
12. Mesure mise en place
- a. Ablation de matériel Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; si oui :  
D/H ablation : 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 à 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1  
Mise en culture Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; reçu 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 à 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1  
Résultat culture : \_\_\_\_\_
- b. Lock ? Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> préciser : \_\_\_\_\_
- c. TTT ATB effectué : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; si oui :  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
- d. Réévaluation à H48 : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; si oui :  
Arrêt Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> Changement Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> Poursuite Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>  
ATBth adaptée? Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>  
Cause changement : échec clinique <sub>1</sub> ; avis infectieux <sub>2</sub> ; autre <sub>3</sub> \_\_\_\_\_  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1  
Lequel : \_\_\_\_\_ ; Durée : 1\_\_1\_\_1 jours ; Posologie : 1\_\_1\_\_1\_\_1 mg/kg/j  
Date de début 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1 ; date de fin 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
- e. Autre traitement effectué Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>
- i. Med <sub>1</sub> Chir <sub>0</sub>
- ii. Préciser : \_\_\_\_\_
13. Out come du patient
- a. Date de sortie du service 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
- b. Devenir patient : : Domicile <sub>0</sub> Transfert <sub>1</sub> CHRU <sub>2</sub> (UF 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1)  
Autre hôpital <sub>3</sub> \_\_\_\_\_, SAU <sub>4</sub> Service <sub>5</sub> HAD <sub>6</sub>
- c. Date de sortie d'hospit : 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
- d. Out come :
- Guérison sans séquelles : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>  
Séquelles/ complications : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>, si oui :  
Préciser : \_\_\_\_\_  
Décès : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>
- i. Date du décès : 1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1/1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1
- ii. DC attribué à cette infection : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> Ne sait pas <sub>2</sub>
- e. HC responsable de cette hospit : Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> préciser \_\_\_\_\_
- f. Hc responsable prolongation hospit Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> préciser \_\_\_\_\_
- g. Hc responsable ajout ATB/prescription Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> Hc responsable : ATB < 72h Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> ; ATB > 72h Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> , Arrêt prématuré KTC Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> Mise en place d'un nvo KTC Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub> , ac AG Oui <sub>1</sub> Non <sub>0</sub>

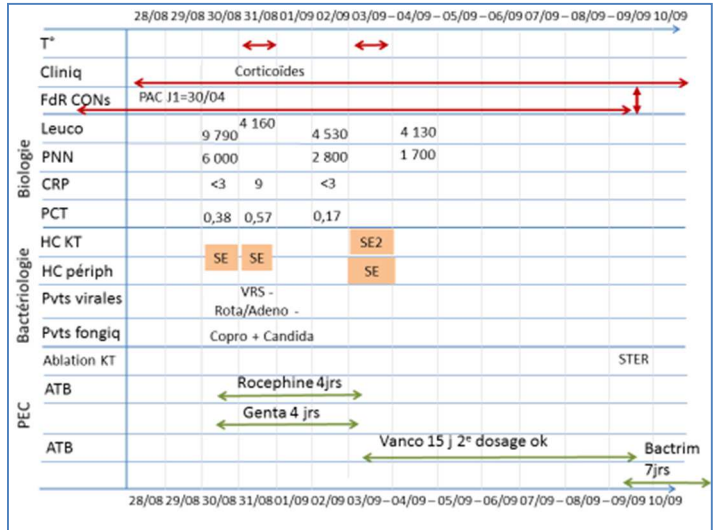


### 7.3 Annexe 2 : Plan type de présentation d'un cas lors de la relecture par les experts

2013-SE-52-1 ; 2013-SE-52-2 ; 2013-SE-52-3 ;  
2013-SE-52-3bis 2013-SE-52-4 ; 2013-SE-52-4bis  
2013-SE-52-5 ; 2013-SHO-26-1

**♂** O  
6 mois 1/2

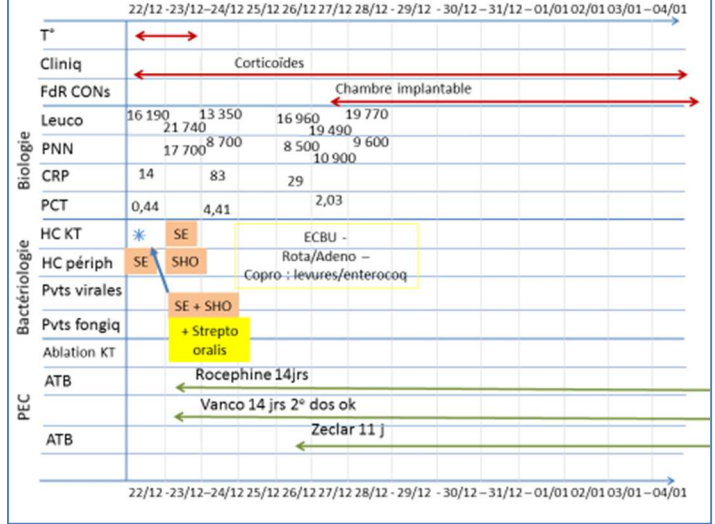
- ATCD :  
Préma 31 +2  
Anémie hémolytique auto-immune
- Motif d'hospitalisation : 31/08 → 10/09  
Fièvre mal tolérée



2013-SE-52-1 ; 2013-SE-52-2 ; 2013-SE-52-3 ;  
2013-SE-52-3bis 2013-SE-52-4 ; 2013-SE-52-4bis  
2013-SE-52-5 ; 2013-SHO-26-1

**♂** O  
11 mois 1/2

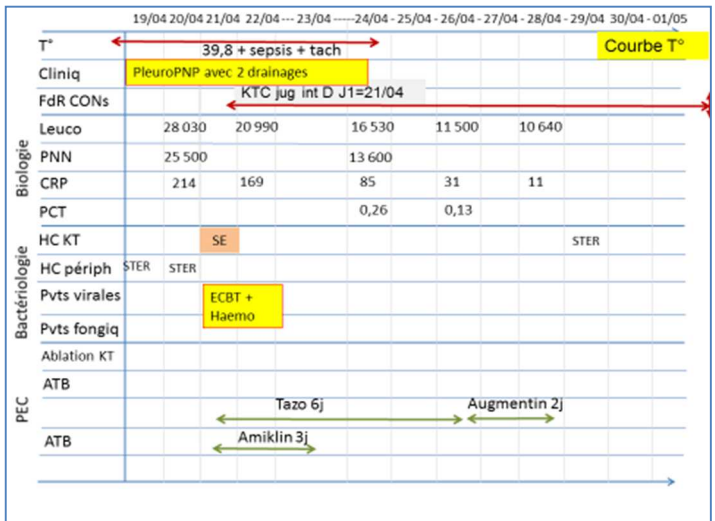
- ATCD :  
Préma 31 +2  
Anémie hémolytique auto-immune
- Motif d'hospitalisation : 22/12 → 08/01  
Hyperthermie et refus alimentaire



2014-SE-57-1

**♀** A  
14ans

- ATCD :  
Myopathie, trachéotomie, sténose sous glottique opérée, scoliose avec arthrodèse
- Motif d'hospitalisation : 12/04 → 07/05  
Dégradation respi



## 7.4 Annexe 4 : Fiche d'accord CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

**NUMERO :** DEC2015-25 – 024/08/15 – GDVB

### Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Alexis GRZES  
Directeur  
Délégation du Système  
d'Information

Guillaume DERAEDT  
Responsable Sécurité du  
Système d'Information

Secrétariat  
Tel : 03 20 44 41 28  
Fax : 03 20 44 58 58

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Correspondant Informatique et Libertés du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité « **Etude rétrospective du diagnostic et de la prise en charge des infections à Staphylocoque de l'enfant** », mis en œuvre en 2015, a bien été déclaré par François DUBOS. La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale auprès du Correspondant Informatique et Liberté du CHRU de Lille.

#### Objectifs du traitement :

Etude de l'épidémiologie des hémocultures positives à staphylocoque chez les enfants hospitalisés dans les services de pédiatrie ou de chirurgie pédiatrique entre 2010 et 2014

#### Fonctions du fichier de traitement :

Fichier bureautique de suivi, mis en œuvre en 2015.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Déclaration enregistrée le : 18-03-2015 à 11 :49  
sous la référence : DEC2015-25

Fait à LILLE

	Guillaume Deraedt CHRU de Lille Responsable de la sécurité d'information Correspondant Informatique et Libertés Tel: 03 20 44 41 00
--	--



Toute correspondance devra être adressée à :  
CHRU de Lille  
Département des Ressources Numériques  
ex Clinique Fontan - 2<sup>ème</sup> étage – rue du Professeur Leguense  
59037 LILLE Cedex

**AUTEUR : Nom : CHAPOUTOT Prénom : Anne-Gaëlle**

**Date de Soutenance : vendredi 2 octobre 2015**

**Titre de la Thèse :**

**Epidémiologie et prise en charge des hémocultures positives à staphylocoque (dorés et à coagulase négative) au CHRU de Lille entre 2010 et 2014 sur une population pédiatrique (néonatalogie exclue).**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**DES de pédiatrie**

**Mots-clés :** hémocultures, bactériémies, staphylococcus aureus, staphylocoque à coagulase négative, pédiatrie, résistance aux antibiotiques, facteurs associés.

**Introduction :** Les hémocultures positives à staphylocoque (*S. aureus* et à coagulase négative (CoNS)) sont des évènements fréquents chez l'enfant fébrile hospitalisé. La signification d'une hémoculture à CoNS est une question récurrente pour les praticiens en pratique courante. Cette étude posait la question de l'épidémiologie des hémocultures à *S. aureus* et à CoNS et dans un deuxième temps recherchait les facteurs associés à une bactériémie à CoNS puis réalisait l'analyse des pratiques concernant les prises en charge de ces épisodes.

**Matériels et méthodes :** Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014 dans l'ensemble des services pédiatriques du CHRU de Lille, Nord-Pas-de-Calais. L'étude était descriptive de l'épidémiologie et des résistances des souches des staphylocoques retrouvés entre 2010 et 2014. La deuxième partie de l'étude était analytique des pratiques entre 2013 et 2014. Après relecture des épisodes d'hémocultures à CoNS par un comité d'expert, les facteurs associés à une bactériémie à CoNS étaient recherchés puis les pratiques de prises en charge évaluées.

**Résultats :** Parmi 708 épisodes d'hémocultures à staphylocoque, il y avait 123 bactériémies à *S. aureus*, 162 bactériémies à CoNS et 424 épisodes de contamination à CoNS. L'incidence des bactériémies à *S. aureus* et à CoNS était respectivement de 0,51 et 0,67/1000 journées d'hospitalisation. La proportion des *S. aureus* résistant à la méthicilline était de 11%. Les CoNS avaient un taux de résistance de 70% à l'oxacilline et 30% des souches étaient de sensibilité intermédiaire ou résistante à la teicoplanine. Concernant la partie analytique des épisodes d'hémoculture à CoNS, les facteurs associés à une bactériémie à CoNS étaient la présence d'une nutrition parentérale ( $p < 0,0001$ ). La C-réactive-protéine  $< 14\text{mg/L}$  prélevée lors de la première hémoculture de chaque épisode était prédictive de contamination ( $p < 0,001$ ). La présence d'un cathéter veineux central était un facteur associé en analyse univariée, mais non significatif dans l'analyse multivariée. La prise en charge des hémocultures était dans 76% des épisodes considérée comme optimale après relecture des cas. Les conséquences des épisodes d'hémoculture à CoNS étaient des antibiothérapies de plus de 72h dans 111 cas (44,9%), l'ablation prématurée d'un cathéter veineux central dans 60 cas (24%) avec pose d'un nouveau cathéter veineux central dans 33 cas (13,4%) dont 23 sous anesthésie générale (9,3%). La mortalité à 30 jours était de 4%.

**Conclusion :** Les septicémies à CoNS sont fréquentes avec une morbi-mortalité non négligeable chez l'enfant.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur A. MARTINOT**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur S. LETEURTRE,**

**Monsieur le Professeur F. DUBOS**

**Monsieur le Docteur R. DESSEIN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur F. DUBOS**