



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux à staphylocoques à
coagulase négative en chirurgie viscérale : facteurs et profils à risques**

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Monsieur Romain LESAFFRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Rodrigue DESSEIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADNe : ADN extracellulaire

APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

BLC : Bactériémie Liée au Cathéter

COL : Colonisation du cathéter

D-Ala-D-Ala : -D-Alanyl-D-alanine

Dr : Docteur

ERG : *Entérocoques* Résistants aux Glycopeptides

HR : Hazard Ratio

hVISA : heterogeneous Vancomycin Intermediate *S. aureus*

IC : Intervalle de Confiance

ILC : Infection Liée au Cathéter

IgG : Immunoglobuline G

IGSII : Index de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

MDRSE : Multi Drug Resistant *S. Epidermidis*

MSCRAMM : Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules

OR : Odds Ratio

PSM : Phenol- Soluble Modulins

PVC : Pression Veineuse Centrale

RR : Risque Relatif

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline.

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

SCP : Staphylocoque à Coagulase Positive

SCV : Small Colony Variant

SIPO : Soins Intensifs Post Opératoires

SOFA : Sepsis related Organ Failure Assessment

UFC : Unités Formant Colonies

USC : Unité de Surveillance Continue

VISA : Vancomycin Intermediate *S. aureus*

VRSA : Vancomycin Resistant *S.aureus*

VVC : Voie Veineuse Centrale

Table des matières

Résumé	1
Abstract	2
Introduction	3
Généralités	3
Complications infectieuses et définitions	4
Épidémiologie et impact médico-économique des bactériémies liées aux cathéters	5
Physiopathologie des infections liées aux cathéters et écologie bactérienne	6
Les staphylocoques à coagulase négative	9
<i>Généralités</i>	9
<i>Pathogénicité</i>	10
<i>Mécanismes de résistance aux antibiotiques</i>	14
Glycopeptides : mécanisme d'action, processus de résistances et leur épidémiologie	15
<i>Mécanisme d'action</i>	15
<i>Processus de résistances bactériennes</i>	16
<i>Épidémiologie des résistances</i>	18
Rationnel de l'étude	19
Matériels et Méthodes	20
Design de l'étude	20
Variables recueillies	21
<i>Caractéristiques du patient</i>	21
<i>Gravité du patient à l'admission</i>	21
<i>Statut nutritionnel</i>	22
<i>Type d'intervention</i>	22

<i>Localisation du cathéter</i>	22
<i>Exposition au cathéter</i>	22
<i>Présence d'un sepsis</i>	23
<i>Médicaments administrés</i>	23
<i>Données thérapeutiques et bactériologiques à visée descriptive</i>	23
Analyse statistique	24
Résultats	25
Flow-chart	25
Analyse descriptive de la cohorte	26
Identification des facteurs de risque	29
<i>Résultats de l'analyse univariée</i>	29
<i>Résultats de l'analyse multivariée</i>	31
Arbre de classification et de régression	32
Discussion	34
Analyse des résultats	34
Limites de l'étude	39
Perspectives pour réduire le taux de BLC	42
Conclusion	44
Références bibliographiques	45
Annexes	56
Tables des figures et tableaux	59

Résumé

Contexte : Les bactériémies liées aux cathéters (BLC) représentent une complication infectieuse fréquente lors de l'utilisation des voies veineuses centrales et sont associées à une augmentation de la durée de séjour, de la morbi-mortalité et du coût des soins. Les principales bactéries responsables sont les staphylocoques à coagulase négative (SCN), capables de se fixer sur les corps étrangers et de s'organiser en un biofilm, leur conférant une résistance aux antibiotiques. Au CHRU de Lille, au sein des unités de soins intensifs post opératoires, de transplantation d'organes, de surveillance continue et des services d'hospitalisation conventionnelle de chirurgie viscérale, cette complication infectieuse persiste malgré la mise en place des mesures de prévention issues des dernières recommandations sur la gestion des accès veineux. L'objectif de cette étude est d'identifier des facteurs de risque de ces infections au sein de cette population chirurgicale.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans ces unités entre janvier 2019 et décembre 2020 à partir de l'ensemble des patients ayant présenté des prélèvements positifs à SCN. L'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque associés à un risque accru de BLC. L'objectif secondaire était de réaliser un modèle prédictif de BLC basé sur la réalisation d'un arbre de régression et de classification.

Résultats : 301 patients ont été inclus dans l'étude. 107 présentaient une BLC, 194 avaient des prélèvements contaminés. L'IMC supérieur à 25 kg/m² (IC 95, OR 4.66 [2.53 – 8.91] p< 0,001), l'IGS II (IC 95%, 1.05 [1.03 – 1.07] p<0,001), la chirurgie en urgence (C 95%, 2.22 [1.18 – 4.17] p<0,013), l'administration de nutrition parentérale (IC 95%, 2.53 [1.38 – 4.70] p<0,003 et la présence d'un sepsis au préalable (IC 95% 2.82 [1.47 – 5.50] p<0,02) étaient associés à un risque accru de BLC. Le modèle prédictif réalisé avait une sensibilité de 70%, une spécificité de 84%, une VPP de 71% et une VPN de 84%.

Conclusion : Cette étude a mis en évidence différents facteurs et profils à risque de BLC pour lesquels des mesures préventives supplémentaires pourraient être réalisées, dans le cadre d'une approche personnalisée de prise en charge.

Abstract

Background: Catheter-related bloodstream infection bacteremia (CRBSI) is a frequent infectious complication of central venous line use and is associated with increased length of stay, morbidity, and cost of care. The main bacteria responsible are coagulase-negative staphylococci (CoNS), which are capable of attaching themselves to foreign bodies and organizing themselves into a biofilm, giving them resistance to antibiotics. At the Lille University Hospital, in postoperative intensive care units, organ transplantation unit, continuous surveillance unit and conventional hospitalization services for surgery, this infectious complication persists despite the implementation of preventive measures resulting from the latest recommendations on the management of venous access.

Materials and methods: We performed a retrospective study in these units between January 2019 and December 2020 from all patients with positive CoNS swabs. The primary objective was to identify risk factors associated with an increased risk of CLABSI. The secondary objective was to perform a predictive model of CLABSI based on a regression and classification tree.

Results: 301 patients were included in the study. 107 had CLABSI, 194 had contaminated specimens. BMI superior to 25 kg/m² (95% CI, OR 4.66 [2.53 - 8.91] p<0.001), SAPS II (95% CI, 1.05 [1.03 - 1.07] p<0.001), emergency surgery (95% C, 2.22 [1.18 - 4. 17] p<0.013), administration of parenteral nutrition (95% CI, 2.53 [1.38 - 4.70] p<0.003) and presence of prior sepsis (95% CI 2.82 [1.47 - 5.50] p<0.02) were associated with an increased risk of CLABSI. The predictive model performed had a sensitivity of 70%, a specificity of 84%, a PPV of 71% and a NPV of 84%.

Conclusion: This study highlighted different risk factors and profiles for CLABSI for which additional preventive measures could be performed, as part of a personalized management approach.

Introduction

Généralités

Les cathéters veineux centraux (VVC) sont des dispositifs médicaux insérés dans des veines de gros calibres, principalement au niveau des axes jugulaires internes, sous claviculaires et fémoraux. La portion intravasculaire, la tubulure, est réalisée en matériaux répondant à des critères multiples : biocompatibilité, hémocompatibilité, stabilité biologique, neutralité chimique, ne devant pas être altérés par les médicaments administrés, possédant des propriétés de radio opacités et devant être déformables (1). Ces VVC sont usuellement constitués en polyuréthane car cette matière est associée à une diminution du risque infectieux en comparaison à d'autres matériaux comme le polyéthylène ou polychlorure de vinyle (2). Leur utilisation en milieu de soins intensifs post opératoires (SIPO) est fréquente car ils permettent l'administration de médicaments à visée hémodynamique tels que des amines vasopressives, des produits sanguins labiles et des médicaments pouvant être toxiques pour des veines de plus petits calibres tels que des antibiotiques, des électrolytes ou de la nutrition parentérale. Ils permettent aussi le monitoring hémodynamique (pression veineuse centrale (PVC), cathéter de Swan Ganz) ainsi que la réalisation de plasmaphérèse ou d'épuration extra rénale en urgence.

Historiquement, les premières descriptions d'abord veineux centraux remontent au début du XX^{ème} siècle. Werner Forssmann, médecin allemand, décrit une méthode de cathétérisation de l'atrium droit en passant par la veine céphalique qu'il réalisa sur lui-même en 1929 (3). C'est après la deuxième guerre mondiale que ces dispositifs vont connaître un essor important. Les premières descriptions d'abord jugulaires et fémoraux sont publiées en 1949 par le Dr Duffy (4) suivi, en 1952, par le Dr Aubaniac pour l'abord sous claviculaire (5). En 1953, le Dr Seldinger développe une technique de cathétérisation sur guide qui reste toujours, à l'heure actuelle, la technique de référence pour la pose de ces accès veineux (6).

Complications infectieuses et définitions

Comme tous dispositifs invasifs, l'utilisation de VVC expose à des complications multiples, que ce soit lors de la pose ou de l'entretien de celles-ci. Nous pouvons les regrouper en trois catégories : complications mécaniques (ponction artérielle, hématome, pneumothorax, dysfonction de cathéter, etc.), thrombotiques et infectieuses. L'incidence de chaque complication varie selon le site de pose (7).

Parmi les complications infectieuses, il existe plusieurs entités (8):

- **Les colonisations de cathéter (COL)**, définies par une culture semi quantitative ≥ 15 UFC (Unité Formant Colonie) selon Maki et al. ou une culture quantitative $\geq 10^3$ UFC/ml selon Brun-Buisson et al.
- **Les suspicions d' infections liées au cathéter** définies par (9) :
 - L'apparition ou l'augmentation de signes systémiques d'inflammation aiguë (fièvre, dysfonction d'organe) après la pose du cathéter, sans autre point d'appel pour expliquer ces signes (infectieux, médicamenteux, maladie thrombo-embolique).
 - L'apparition de signes locaux au niveau du cathéter (cellulite, rougeur $> 0,5$ cm de diamètre, écoulement purulent, abcès, tunnelite).
 - Associées à une hémoculture positive sans porte d'entrée clairement identifiée (ou deux hémocultures si les micro-organismes identifiés sont des micro-organismes commensaux de la peau comme les *Staphylococcus* à coagulase négative (SCN), *Cutibacterium spp*, ou les *Corynébactéries*).
- **Les infections liées au cathéter (ILC)** non bactériémiques se caractérisant par :
 - Une culture de cathéter $\geq 10^3$ UFC/ml en méthode quantitative ou ≥ 15 UFC si méthode semi quantitative.
 - Associée à des signes locaux (orifice d'entrée du cathéter purulent, tunnelite, abcès) et/ou généraux (régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48h suivant le retrait du cathéter).

- **Les bactériémies liées au cathéter (BLC)** définies par :
 - Une bactériémie survenant dans les 48 heures encadrant le retrait du cathéter (ou la suspicion diagnostique d'infection de cathéter lorsque celui-ci n'a pas été retiré d'emblée) en l'absence d'autre foyer infectieux associée à :
 - Soit une culture positive avec le même micro-organisme sur une culture du site d'insertion ou culture du cathéter supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml.
 - Soit des hémocultures périphériques et centrales positives au même micro-organisme avec un délai différentiel de positivité des hémocultures centrales par rapport aux périphériques supérieur à deux heures en faveur du prélèvement central ou un rapport hémoculture quantitative centrale sur périphérique supérieur à 5.

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons aux complications infectieuses, et plus spécifiquement aux bactériémies liées aux cathéters.

Épidémiologie et impact médico-économique des bactériémies liées aux cathéters

Les complications infectieuses liées aux cathéters représentent une cause majeure d'infections associées aux soins en France. En 2020, les abords vasculaires étaient responsables de 37,1% des bactériémies acquises en réanimation selon le réseau de surveillance épidémiologique nationale des infections nosocomiales REA-REZO (10). Parmi ces 37,1% des bactériémies acquises en réanimation, 13,7% étaient liées aux VVC. Le taux d'incidence des BLC était de 0,57/1000 jours de cathétérisme (JKT) sur le territoire français et de 0,69/1000 JKT pour les Hauts-de-France.

En conséquence, les BLC sont responsables d'une augmentation de la durée de séjour médiane de 9,5 jours (11). Ces séjours prolongés s'accompagnent aussi d'une augmentation des coûts de 7780€ à 11380€ par épisode de BLC, ce qui représente, sur une année, un surcoût de 100 à 130 millions d'euros sur le territoire Français (12).

La prévention des BLC constitue donc un enjeu majeur de santé publique.

Enfin, la survenue de ces complications infectieuses est responsable d'une augmentation de la mortalité de l'ordre de 11% (11). Une méta analyse de 2014 incluant 18 études a retrouvé un sur-risque de mortalité associé aux BLC à SCN avec un odds ratio à 1.64 (IC 95%, 1.02-2.65) (13).

Entre 2011 et 2020, les réseaux de surveillance épidémiologique ont mis en évidence une diminution de 31% des ILC et de 13,6% des BLC (10). Le taux d'incidence retrouvé répond aux objectifs fixés par le PROgramme national d'action de Prévention des Infections Associées aux Soins de 2015 (PROPIAS (14)) qui ciblent un taux de BLC < 1/1000 JKT.

Physiopathologie des infections liées aux cathéters et écologie bactérienne

Les infections liées aux cathéters sont avant tout la conséquence de la colonisation du cathéter. Il existe plusieurs mécanismes pouvant aboutir à celle-ci (Figure 1). Le cathéter est d'abord contaminé par sa face externe, à partir du point d'entrée cutané. Cette colonisation a lieu le plus souvent lors de la pose du dispositif, généralement par défaut d'asepsie, mais peut aussi survenir suite à la migration des bactéries le long du trajet sous-cutané du cathéter à partir de sa face externe (15).

Il est aussi possible que cette colonisation survienne à partir de sa face interne, secondairement aux manipulations des lignes veineuses, aboutissant ainsi à une contamination du pavillon du cathéter. Contrairement au premier mécanisme de colonisation évoqué, celui-ci concerne principalement les cathétérismes veineux de longue durée. L'écologie bactérienne retrouvée dans cette situation est principalement issue de la flore cutanée des personnels soignants. Exceptionnellement, cette colonisation peut provenir de solutés contaminés (16).

Enfin, il existe une voie de contamination hématogène qui serait associée à moins de 10% des ILC dans les services de réanimation (17). La colonisation s'effectue au niveau du manchon de fibrine se situant à l'extrémité intravasculaire du cathéter, dans un contexte de bactériémie

issue d'un foyer infectieux à distance. Cette situation est responsable de bactériémie secondaire ou persistante, malgré le traitement du foyer initial (18).

Finalement, les bactéries, indifféremment du mode de contamination, colonisent le manchon fibrineux qui tapisse la face externe et la face endoluminale de la portion intravasculaire du cathéter veineux central. C'est l'existence de ce manchon associé à la présence de fibronectine, de fibrine et de laminine qui permettent l'adhérence des bactéries et participent à leurs mécanismes de résistance aux antibiotiques (19).

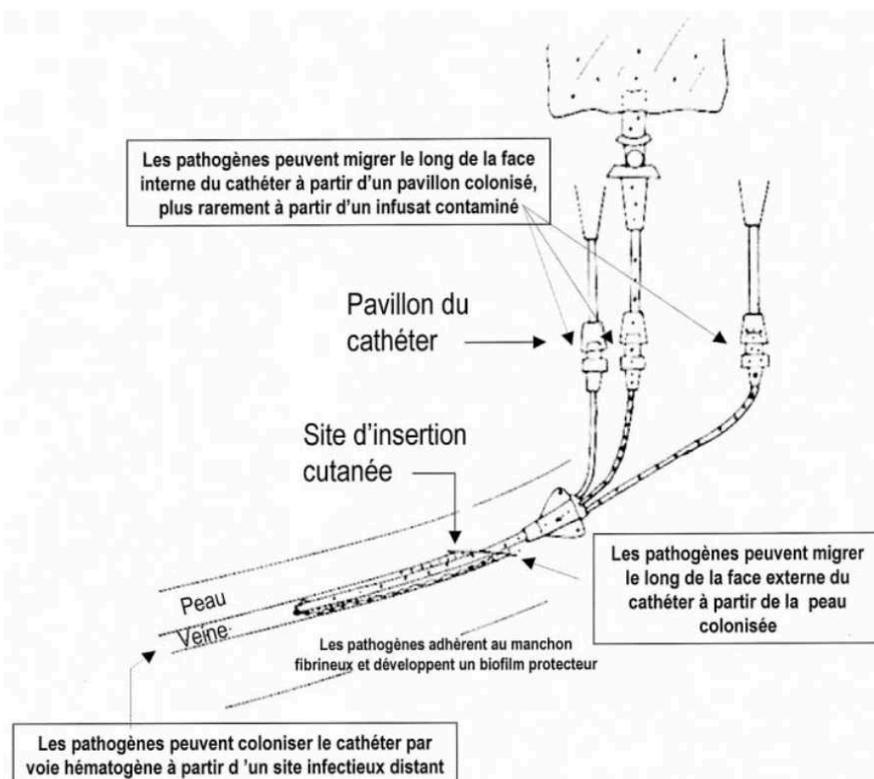


Figure 1. Les différentes voies de colonisation des cathéters veineux centraux, extrait de D.A Goldmann, *Pathogenesis of Infections Related to Intravascular Catheterization*, *Clinical Microbiology Reviews*, 1993.

La transition d'une colonisation du cathéter à une véritable infection systémique dépend de plusieurs paramètres, à la fois liés au patient (statut immunitaire, nutritionnel, etc.) mais aussi au micro-organisme impliqué et à sa pathogénicité.

En effet, de nombreux micro-organismes sont incriminés dans les BLC. Parmi ceux-ci, les cocci à Gram positif demeurent les principaux responsables avec, comme bactéries prédominantes, *Staphylococcus epidermidis*, appartenant à la famille des staphylocoques à

coagulase négative (SCN), suivies par *Staphylococcus aureus*. Les dernières études épidémiologiques montrent aussi un rôle important des *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia sp.*, *Escherichia coli*...), des bacilles à Gram négatif non entérobactéries avec *Pseudomonas aeruginosa* et des champignons avec *Candida albicans* (Figure 2) (10).

Dans ce travail, seules les BLC liées aux SCN sont étudiées.

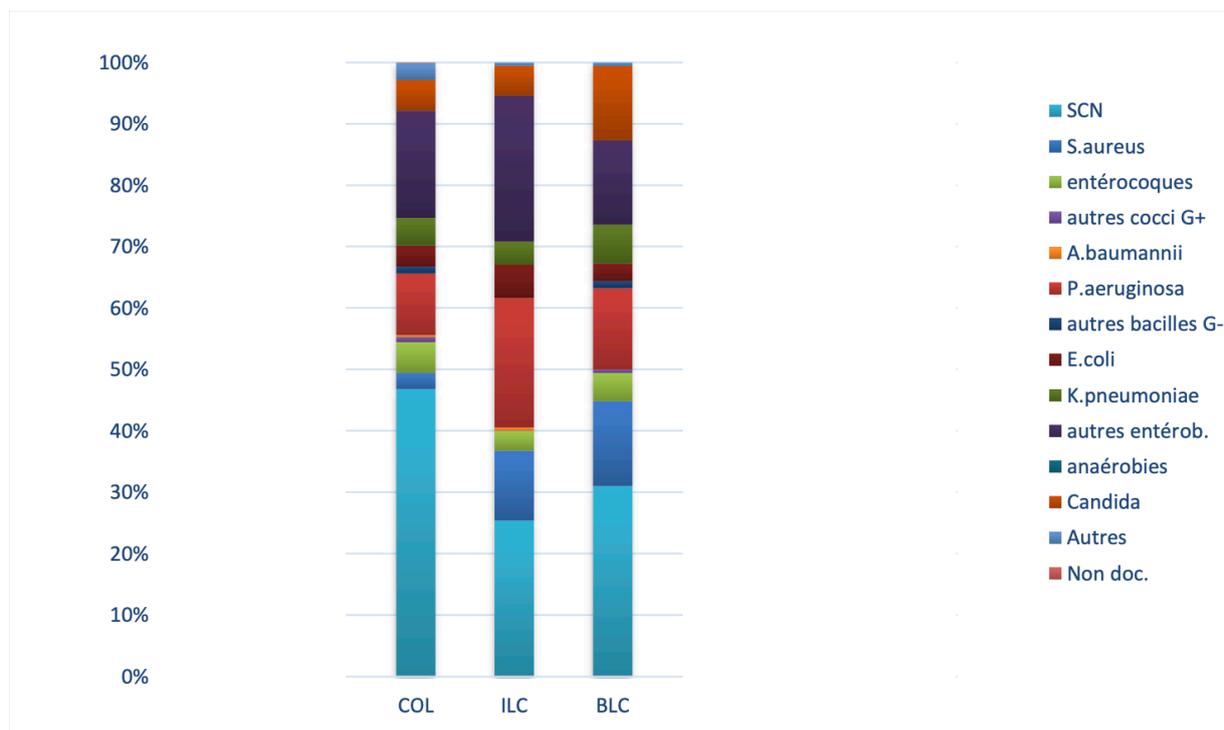


Figure 2. Répartition des micro-organismes responsables des colonisations de cathéter (COL), infections liées aux cathéters (ILC), bactériémies liées aux cathéters (BLC) d'après le rapport Réa REZO 2020.

Les staphylocoques à coagulase négative

Généralités

Les raisons pour lesquelles ce travail s'intéresse aux SCN comme micro-organismes responsables des BLC sont multiples. En effet, durant de nombreuses années, ces micro-organismes ont été considérés comme des bactéries non pathogènes, commensales de la peau et des muqueuses. Néanmoins, les progrès réalisés sur les plans diagnostic, thérapeutique et démographique ont permis l'essor de nouveaux profils de patients, plus âgés, co morbides, immunodéprimés et plus exposés aux dispositifs invasifs aboutissant à l'identification des SCN, dans les années 1980 puis au fil des décennies, comme responsables de nombreuses infections nosocomiales (20).

Historiquement, c'est en 1891 que la première distinction entre *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* a été réalisée par Welch (21). C'est la production d'une enzyme, la coagulase, capable de faire coaguler le plasma qui permet la séparation entre ces 2 groupes : SCN et SCP (staphylocoques à coagulase positive dont *Staphylococcus aureus* est le représentant principal). Parmi les SCN, *S. epidermidis* et *S. hominis* sont les deux espèces prédominantes. La classification actuelle recense plus de quarante types de SCN dont certains partagent des caractéristiques se rapprochant des SCP. C'est le cas par exemple de *S. lugdunensis*.

La capacité de chacune de ces bactéries à générer une infection est variable. En effet, elles se distinguent par leur virulence et pathogénicité (Figure 3). Ainsi, *S. aureus* est considéré comme hautement pathogène. *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. saprophyticus* sont, eux, moyennement pathogènes et certaines espèces saprophytes associées aux animaux et aliments d'origine animale ou végétale sont relativement non pathogènes (22). Néanmoins, l'existence de facteurs favorisants tels que l'immunodépression ou la présence de corps étrangers peuvent rendre des espèces peu pathogènes responsables d'infections.

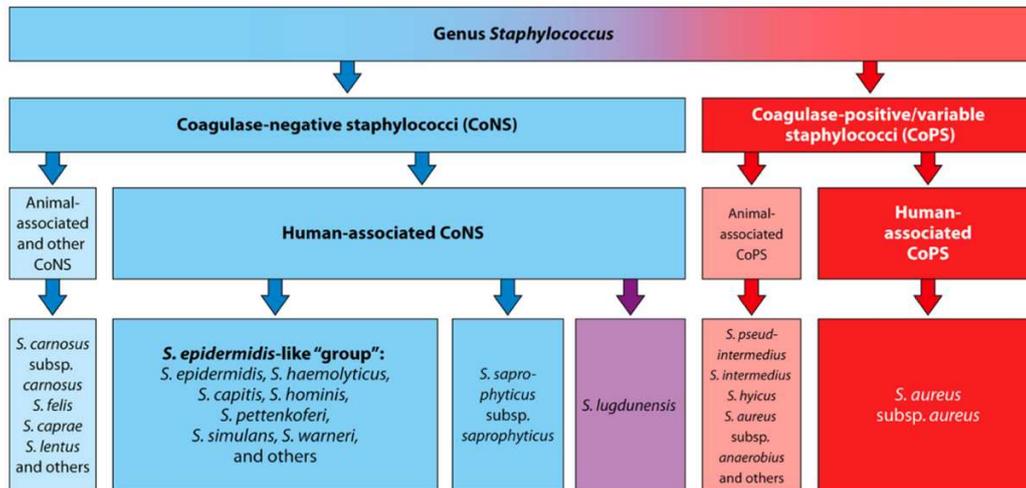


Figure 3. Classification clinique et épidémiologique des espèces de staphylocoques, basé sur la catégorisation de la coagulase comme facteur de virulence majeur et son impact sur la santé humaine, d'après Karsten Becker, *Coagulase negative staphylococci*, *Clinical Microbiological Reviews*, 2014.

Pathogénicité

La pathogénicité des SCN provient de différents mécanismes. Le premier élément indispensable est l'adhérence aux surfaces. L'adhérence des staphylocoques peut se faire sur des surfaces abiotiques de dispositifs médicaux ou sur des surfaces biotiques tels que des tissus de l'hôte ou des corps étrangers conditionnés par les protéines de la matrice extracellulaire et le plasma de l'hôte après leur insertion.

Cette adhérence est possible grâce à la capacité de ces bactéries à produire :

- 1) Des adhésines protéiques (23) :
 - a) protéines ancrées à la surface de manière covalente,
 - b) protéines associées à la surface de manière non covalente dans lesquelles se trouvent des autolysines et adhésines,
 - c) protéines transmembranaires.
- 2) Des adhésines non protéiques (24) :
 - a) adhésine intercellulaire polysaccharidienne (PIA),
 - b) acides teichoïques,
 - c) acides lipoteichoïques de la paroi.

La liaison aux biomatériaux et aux tissus de l'hôte est déterminée par les propriétés de leur surface impliquant des interactions hydrophobiques, des interactions électriques entre deux molécules (forces de van der Waals) et des différences de charge (25). Dans l'ensemble de ces processus, la protéine de surface *AtIE*, qui possède une double activité d'adhésine et d'autolysine ainsi que la protéine *Bap* (*Biofilm associated protein*) participent à l'hydrophobicité de la paroi cellulaire bactérienne (26) et sont à l'origine d'une partie des mécanismes d'adhérence sur les surfaces abiotiques et cellules de l'hôte (24,27). L'*AtIE*, via son activité d'autolyse, permet aussi la libération d'ADN extracellulaire (ADNe) issu des cellules bactériennes. Cet ADNe joue un rôle important dans l'organisation structurale des SCN et permet, de par sa charge fortement négative, de protéger les bactéries contre des molécules bactéricides chargées positivement (28). Elle permet aussi l'échange de gènes entre les bactéries et peut servir de source nutritive pour ces micro-organismes (29).

Il existe finalement une multitude de protéines de surface participant à ce phénomène d'adhérence et regroupée sous le nom de *MSCRAMM* (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) (30). Pour *S.epidermidis*, la plus étudiée et caractérisée est la protéine de liaison au fibrinogène *Fbe* aussi appelée *SdrG* (*Serine-aspartate repeat-containing protein G*) (31), participant à la virulence de la bactérie (32) et permettant aussi l'adhérence et l'agrégation plaquettaire (33). L'ensemble de ces mécanismes n'est pas encore complètement élucidé à ce jour mais explique, en partie, cette première étape de fixation, primordiale à la formation du biofilm.

Le biofilm est une structure tridimensionnelle composée d'agglomérats de cellules bactériennes enfermés dans un matériau amorphe extracellulaire dont la composition est faite de produits bactériens tels que des acides teichoïques, des protéines, des polysaccharides, de l'ADNe et des produits de l'hôte (34).

Cette structure offre une protection importante aux bactéries. D'abord contre le système immunitaire du patient par inhibition de la phagocytose, par inhibition de l'action des peptides antibactériens et par inhibition de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles issue de

fragment du complément C3 et d'immunoglobuline G (IgG) sur la surface bactérienne (35). Ensuite, une protection contre les différentes antibiothérapies pouvant être administrées (36), expliquant les infections prolongées.

C'est par des mécanismes d'adhérences intercellulaires que cet agglomérat se forme, renforcés par l'interaction entre l'ADNe chargé négativement jouant un véritable rôle d'échafaudage au sein du biofilm et les adhésines polysaccharidiennes intercellulaires chargées positivement (37).

Finalement, cette structure devient épaisse et organisée, avec l'existence de canaux permettant un apport en oxygène et nutriments aux bactéries situées en profondeur (38). Cette structuration est à l'origine d'une hétérogénéité au sein même du biofilm, avec des zones dépourvues de nutriments, où se trouvent des bactéries en phase stationnaire avec un métabolisme ralenti et l'existence de gradients en oxygène faisant apparaître une alternance de zones anoxiques et acides et de zones oxygénées au pH neutre (39).

Lorsque le biofilm est constitué, les bactéries, isolées ou en groupe, peuvent s'en dissocier, formant des emboles septiques pouvant aller coloniser voire infecter d'autres sites à distance et participer à la formation d'autres biofilms. Cette désintégration du biofilm est médiée par de nombreuses enzymes extra-cellulaires telles que des protéases, hydrolases et nucléases (40). Cela est également permis par les modulines phénol-solubles (PSM) dont il a été démontré une activité de structuration et de détachement du biofilm chez *S. epidermidis* (41), participant ainsi à la virulence de cette bactérie. Les différentes étapes de ce processus expliquant la pathogénicité des SCN sont schématisées sur la Figure 4 et représentées en microscopie électronique sur la Figure 5.

De plus, les SCN possèdent la capacité de persister au sein des cellules de l'hôte, lui permettant de moduler l'infection, de passer d'une forme agressive à une forme latente, adaptée à la vie intracellulaire, générant une réponse inflammatoire moindre et se manifestant cliniquement par des infections récidivantes et prolongées. Ce phénomène est décrit sous le terme de *Small Colony Variant* (SCV), caractérisée par un taux de croissance ralenti et des

modifications métaboliques (auxotrophisme), génomiques et protéomiques (42). Ces changements génèrent un morphotype spécifique, avec des colonies de petites tailles, une pigmentation réduite ou perdue ainsi qu'une hémolyse, à l'inverse des souches sauvages (43).

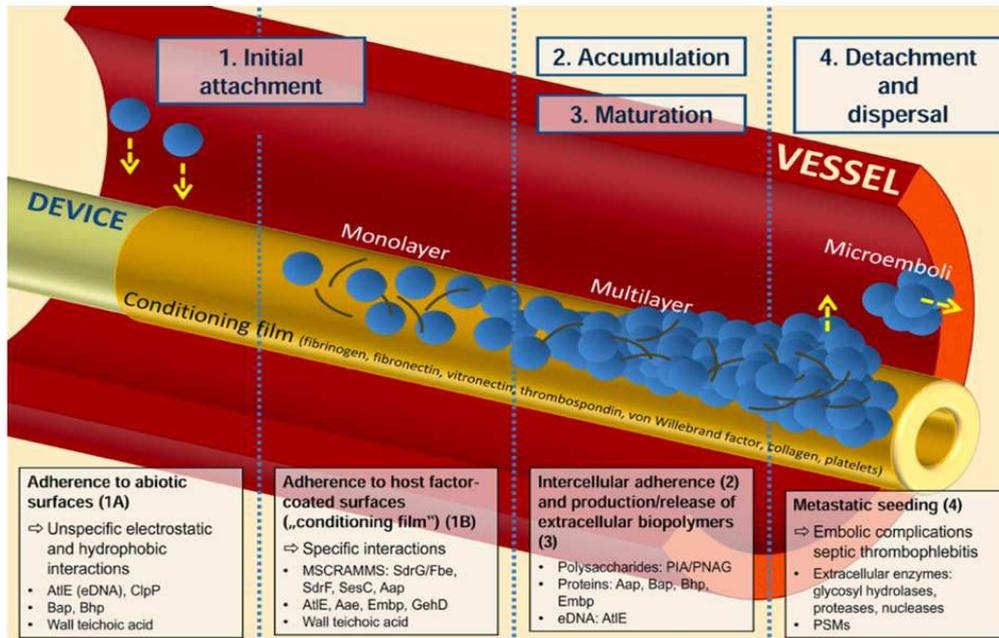


Figure 4. Formation du biofilm dans les ILC en trois étapes : 1. Adhérence à la surface ; 2. Formation du biofilm avec accumulation et maturation de l'agglomérat ; 3. Détachement et dispersion des bactéries dans la circulation sanguine, d'après Karsten Becker, *Coagulase negative staphylococci*, *Clinical Microbiological Reviews*, 2014.

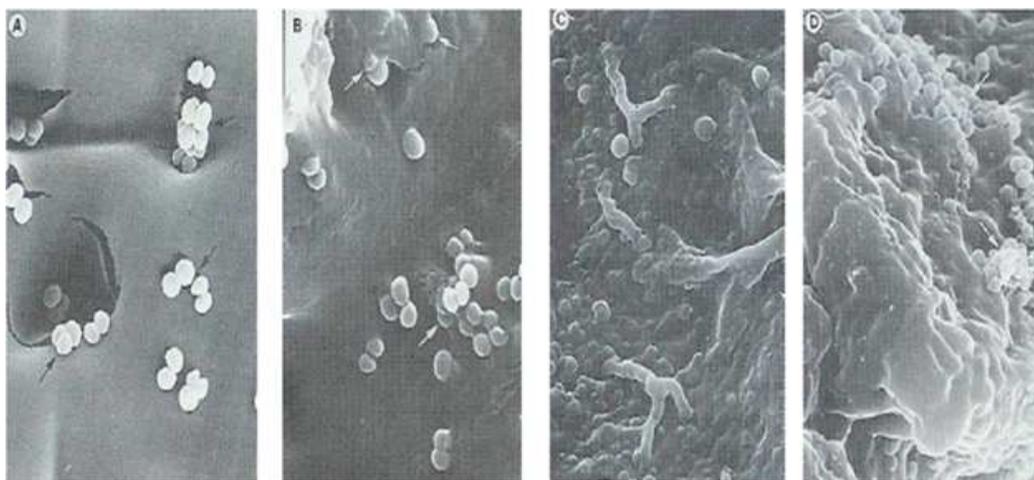


Figure 5. Représentation microscopie électronique de la formation du biofilm à la surface d'un cathéter, avec fixation initiale puis structuration du biofilm en agglomérat de bactéries, d'après Olson ME, *Colonization of n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by Staphylococcus epidermidis*, *Journal of Biomedical Materials Research*, 1988.

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

L'ensemble de ces phénomènes décrits précédemment participent à la résistance des bactéries aux antibiotiques. Néanmoins, les SCN possèdent aussi de multiples mécanismes propres de résistance à ces molécules en particulier avec les β -lactamines, catégorie d'antibiotiques utilisée en première ligne dans de multiples infections, et relativement inefficaces contre ces bactéries, avec un taux de résistance supérieur à 80% contre la méticilline (44).

Cela s'explique par différents mécanismes. Tout d'abord par la production d'une pénicillinase qui est codée par le gène *blaZ* et qui est responsable d'une hydrolyse du cycle β -lactame, identique à celle exprimée chez le *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) (45). Ensuite, par la modulation de l'expression de protéines de liaison à la pénicilline (PLP) avec, en premier lieu, la PLP2a. En effet, pour permettre l'activité biocide de l'antibiotique, ce dernier doit se fixer sur les bactéries cibles via des protéines présentes à leur surface. Les PLP jouent ce rôle pour les β -lactamines, avec une affinité plus ou moins grande selon le type de protéine exprimée. Celles-ci possèdent aussi des activités enzymatiques (carboxypeptidases, transpeptidases, glycosyltransférases) participant à la synthèse de la paroi bactérienne. C'est l'expression d'un gène, *mecA*, qui est l'origine de la synthèse de la PLP2a. Celle-ci présente une affinité moindre pour la méticilline, empêchant donc sa liaison et son effet pharmacologique. Elle permet ainsi d'étendre le spectre des résistances à la quasi-totalité des β -lactamines (pénicillines, céphalosporines et carbapénèmes) à l'exception du ceftobiprole et de la ceftaroline (46).

Il existe des souches présentant une résistance intermédiaire à la méticilline caractérisées soit par l'absence d'expression du gène *mecA* mais avec des mutations au sein des gènes codant pour les autres PLP, générant des affinités variables pour cette molécule, soit par mécanisme enzymatique avec expression variable de pénicillinase voire directement de méticillinase (38). Outre les β -lactamines, les autres classes d'antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones, aminosides...) ont, elles aussi, un effet thérapeutique limité par des phénomènes de changement de cible, d'efflux, de mutations géniques et chromosomiques variées (47).

Ainsi, la prise en charge des BLC nécessite une antibiothérapie permettant d'être à la fois efficace sur la cible malgré ces résistances mais aussi malgré le biofilm. Comme dans le cadre des infections à SARM, ce sont les glycopeptides et, plus spécifiquement, la vancomycine qui ont démontré leur efficacité thérapeutique dans les infections à SCN.

Glycopeptides : mécanisme d'action, processus de résistances et leur épidémiologie

Mécanisme d'action

Les glycopeptides, dont la vancomycine et la teicoplanine sont les principales représentantes, sont des molécules bactéricides temps-dépendantes agissant par inhibition tardive de la synthèse des peptidoglycanes de la paroi bactérienne. Ces peptides sont des structures de haut poids moléculaires incapables de franchir la membrane externe des bactéries à Gram négatif qui limitent donc le spectre des glycopeptides aux seules bactéries à Gram positif.

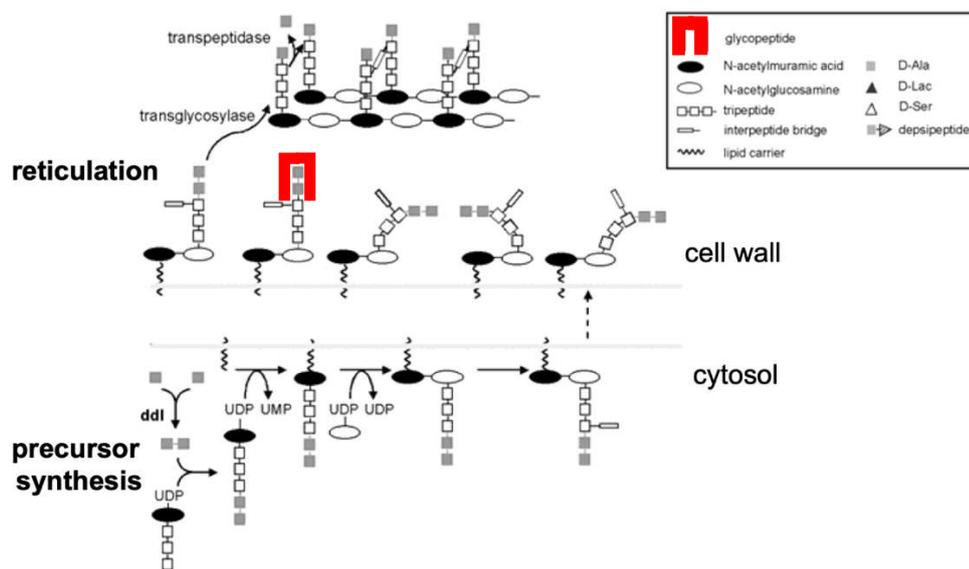
La formation de ces peptidoglycanes comprend trois étapes principales :

1. initiation de la synthèse de précurseurs cytosoliques pentapeptidiques fixés sur des disaccharides ;
2. association des précurseurs avec un transporteur lipidique vers la surface externe de la membrane cellulaire bactérienne ;
3. association des différentes chaînes de glycanes par transglycosylation à la paroi puis par transpeptidation afin d'assurer la liaison avec les chaînes de peptidoglycanes matures (Figure 6) (48).

Les études *in vitro* en présence de vancomycine ont montré l'accumulation de précurseurs cytosoliques au sein des cellules bactériennes, témoignant de l'inhibition de la formation des chaînes matures de peptidoglycanes.

Ces antibiotiques n'ayant pas la capacité de pénétrer au sein du cytoplasme, c'est à la phase de transglycosylation, au moment de l'association des différentes chaînes, qu'ils agissent, aboutissant à l'accumulation d'intermédiaires lipidiques dans le cytoplasme (49). La vancomycine

n'agit pas par inhibition enzymatique mais par blocage du substrat enzymatique en venant, à l'échelle moléculaire, se lier par 5 liaisons hydrogènes au niveau de l' aminoacyl -D-alanyl-D-alanine situé sur la terminaison des précurseurs cytosoliques des peptidoglycanes, entraînant alors un encombrement stérique empêchant la transglycosylation et la transpeptidation (50). Ainsi, la croissance bactérienne est stoppée, aboutissant, finalement, à la mort cellulaire.



Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

Figure 6. Représentation de la formation du peptidoglycane à la surface de la cellule bactérienne et mécanisme d'action des glycopeptides par fixation sur le motif D-Ala-D-Ala des précurseurs cytosoliques en rouge, par Françoise Van Bambeke, *Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives, Drugs*, 2004.

Processus de résistances bactériennes

Comme pour chaque classe d'antibiotiques, des bactéries résistantes aux glycopeptides ont émergé au fur et à mesure des années. Les deux principales bactéries étudiées dans la littérature sont *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus spp.* Néanmoins, dès 1987, des espèces de SCN de sensibilité diminuée aux glycopeptides ont été décrites (51). Les mécanismes de résistance entre ces différents micro-organismes ne sont pas les mêmes. Ainsi, pour *Staphylococcus aureus*, l'émergence de souches résistantes à la méticilline a conduit à une augmentation de l'exposition de ces bactéries à la vancomycine ce qui a finalement entraîné l'apparition de colonies présentant trois niveaux de résistance à la vancomycine, avec, dans les

années 1990 au Japon (52) les souches VISA et hVISA (heterogeneous Vancomycin Intermediate *S. aureus*) puis les souches VRSA (Vancomycin Resistant *S. aureus*) aux États Unis en 2002 (53).

Les VISA ont la capacité de générer une quantité plus importante de peptidoglycanes aboutissant à la formation d'une paroi cellulaire plus épaisse avec une qualité de liaison entre ces molécules altérée, faisant ressortir de multiples motifs -D-Ala-D-Ala en surface. Ces derniers sont des cibles leurres pour la vancomycine qui ne peut se lier directement à la membrane cellulaire au niveau des précurseurs des peptidoglycanes. Ainsi, il a été décrit trois mécanismes interconnectés chez les VISA diminuant la sensibilité à la vancomycine (54) :

- une paroi cellulaire plus épaisse qui empêche l'entrée de l'antibiotique,
- des dipeptides D-Ala-D-Ala à la surface ayant un double rôle :
 - Rôle de leurre pour la liaison de la vancomycine,
 - Obstruction de la paroi cellulaire par la vancomycine elle-même par effet d'engorgement, obstruant le passage vers la membrane cellulaire ce qui inhibe davantage l'entrée de l'antibiotique.

Les hVISA sont une population de *S. aureus* précédant le stade VISA. Il s'agit de souches contenant des sous populations de résistance intermédiaire à la vancomycine. Lors d'expositions répétées et prolongées à la vancomycine, la pression de sélection induite aboutit à la multiplication de clones hVISA puis VISA (55).

Les VRSA possèdent un tout autre mécanisme de résistance. En effet, celui-ci est identique à un mécanisme présent chez les *Entérocoques Résistants aux Glycopeptides* (ERG). Les VRSA ont acquis l'opéron *vanA* des ERG, unité de gènes adjacents dont la transcription provient d'un même promoteur et permettant de modifier la structure des peptidoglycanes D-Ala-D-Ala en D-Ala-D-Lactate, pour lequel la vancomycine a une affinité extrêmement réduite (56).

Quelques cas de SCN résistants à la vancomycine ont été décrits depuis 1987, et jusqu'à présent ces situations restent exceptionnelles. Concernant les mécanismes de résistance, ceux-ci ne sont pas encore complètement élucidés. Des pistes existent néanmoins avec l'existence

potentielle de mécanismes identiques aux VISA par épaissement de la paroi cellulaire (57,58) et par la découverte, en 2018 en Australie, de souches multi-résistantes de *S. epidermidis* avec la mise en évidence d'une relation entre la mutation *RpoB*, conférant la résistance à la rifampicine et l'apparition de souches hétérorésistantes à la vancomycine et à la teicoplanine. Cette découverte fait ainsi craindre l'apparition et l'expansion de souches *MDRSE* (*Multi Drug Resistant S. Epidermidis*) à travers le monde (59).

Pour l'ensemble des résistances évoquées, le facteur de risque commun est l'exposition préalable à la vancomycine, principalement chez des patients porteurs de SARM (60,61).

Épidémiologie des résistances

L'évolution de ces résistances et la lutte contre leur propagation sont des enjeux majeurs de santé publique.

Concernant *S.aureus*, avant 2010, la prévalence des VISA et des VRSA dans le monde étaient de 1,2%, tandis que celle de hVISA était de 4%. Entre 2010 et 2019 ces taux ont augmenté, avec une prévalence dans le monde de 2,4% pour les VRSA, 4,3% pour les VISA et de 5,3% pour les hVISA. Au niveau du territoire français, la prévalence des VISA était de 2,2% et celle des hVISA de 5,9%. Néanmoins, la prévalence de VRSA reste très faible à ce jour (62).

Concernant les ERG, les taux de résistance des *Enterococcus faecium* sont aussi en hausse constante. Le dernier rapport du réseau de surveillance épidémiologique REA-REZO retrouve un pourcentage de résistance en France de 4,1% contre 0,6% en 2015. Ce taux est néanmoins en baisse pour *Enterococcus faecalis* (0,3% en 2020) (10).

Rationnel de l'étude

Au sein du SIPO, de l'unité de surveillance continue (USC), de l'unité de transplantation d'organes (UTO) ainsi que des secteurs d'hospitalisation conventionnelle de chirurgie viscérale, cette problématique des BLC persiste malgré la mise en application des dernières recommandations formalisées d'experts. Celles-ci comprennent l'utilisation de chlorhexidine alcoolique pour la déterision, la pose en conditions d'asepsie chirurgicale, l'utilisation de pansements occlusifs transparents, la protocolisation des poses et entretiens des accès veineux centraux, la diminution des changements de pansements, les changements de rampes en cas d'administration de produits sanguins labiles et de nutrition parentérale etc.(8).

Les patients de ces unités sont opérés de chirurgies digestives majeures (oesophagectomie, duododénopancréatectomie, gastrectomie, cytoreduction avec chimiothérapie intra abdominale etc.). Par conséquent, dans ce contexte de chirurgie viscérale lourde, les VVC sont fréquemment nécessaires. Ces chirurgies sont également à risque de complications infectieuses (fistule, lâchage de suture, pneumopathie post opératoire, etc.) avec de nombreux micro-organismes gram positif ou gram négatif, issus le plus souvent de la flore digestive, pouvant en être responsables. Les patients opérés sont donc à risque de développer des bactéries multi-résistantes voire hautement résistantes, secondairement aux antibiotiques administrés dans ces situations, parmi lesquels figurent les glycopeptides.

De plus, les conséquences en termes de morbi-mortalité et l'impact médico économique évoqués précédemment justifient le fait de réduire au maximum cette complication infectieuse.

Les facteurs de risque identifiés de ces BLC en particulier à SCN ont longtemps été étudiés dans des réanimations polyvalentes, avec une prédominance de patients médicaux.

Ainsi, l'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque et les profils à risque de développer des BLC à SCN dans une population exclusivement chirurgicale.

Matériels et Méthodes

Design de l'étude

L'étude a été réalisée au sein des unités chirurgicales de l'hôpital Claude HURIEZ au CHRU de Lille : SIPO, USC, UTO et unités d'hospitalisation conventionnelle de chirurgie viscérale sur les années 2019 et 2020.

Le recueil de données a été réalisé au cours de l'année 2021 de façon rétrospective.

A partir de la base de données mise à disposition par le laboratoire de bactériologie, l'ensemble des patients ayant présenté sur cette période un prélèvement positif à staphylocoque à coagulase négative a été identifié.

A partir de cette population, nous avons effectué une sélection sur les critères suivants :

- **Critères d'inclusion** : patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une chirurgie, programmée ou non, et ayant présenté au moins un prélèvement par hémoculture ou culture de cathéter positif à SCN.
- **Critères d'exclusion** :
 - patients non opérés, pouvant être présents dans ces unités sur la période 2020 en raison de la réorganisation exceptionnelle des services liée à la pandémie COVID-19 ;
 - patients présentant des prélèvements positifs à SCN ne provenant pas d'hémocultures ou de culture de cathéter.

Les patients répondant aux critères d'inclusion ont ensuite été répartis en deux groupes :

- Groupe BLC selon la définition issue de la dernière recommandation de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) sur la gestion des accès veineux (9).
- Groupe présentant des hémocultures positives ne répondant pas aux critères de BLC avec des prélèvements considérés comme contaminés.

L'objectif principal de ce travail est d'identifier les facteurs de risque de BLC chez cette population exclusivement chirurgicale.

L'objectif secondaire est d'établir un modèle prédictif de risque BLC par un arbre de classification et régression basé sur l'identification des facteurs de risque.

Variables recueillies

Pour tous les patients inclus, des données générales et des données d'intérêts concernant les BLC et infections nosocomiales ont été recueillies.

Caractéristiques du patient

Les informations retrouvées dans cette catégorie de variables correspondent à l'âge du patient, son sexe (10), son indice de masse corporelle (IMC) (63), sa durée totale de séjour hospitalier, la présence ou non de facteurs de risque d'immunodépression parmi lesquels l'existence d'un diabète, la présence d'un cancer, la prise de corticoïdes au long cours ou au moment de la survenue de l'évènement (64,65), la prise d'immunosuppresseur en pré opératoire ou lors de la BLC, un antécédent de transplantation en pré-opératoire ou la survenue de la BLC en post opératoire d'une transplantation d'organe solide (66,67), l'existence d'une chimiothérapie pré-opératoire ou per-opératoire (68).

Gravité du patient à l'admission

Pour évaluer la gravité du patient à son admission, le score d'Index de Gravité Simplifié II ou IGS II (*annexe 1*) a été calculé pour l'ensemble des patients admis dans un secteur de soins intensifs (SIPO, USC, UTO). Il s'agit d'un score composé de 12 variables physiologiques ainsi que de la présence ou non de trois maladies (SIDA, cancer métastatique, maladie hématologique). Ce score est calculé dans les premières 24 heures de prise en charge, en intégrant les valeurs les plus anormales dans chaque catégorie. Le score varie de 0, valeur minimale, à 117, valeur maximale. Plus ce score est élevé, plus la gravité du patient est importante avec un risque de décès augmenté. La sévérité du score est directement retrouvée comme facteur de risque de ces infections (10,69).

Statut nutritionnel

La dénutrition pré opératoire ou lors d'un séjour hospitalier est un facteur reconnu de complications chirurgicales et d'infections nosocomiales (70,71). Ainsi, un recueil de l'albuminémie et de la pré-albuminémie en pré opératoire a été réalisé. Les valeurs retenues correspondent aux derniers dosages réalisés avant la chirurgie, programmée ou non (urgence, reprise pour complication chirurgicale) pour laquelle la VVC a été posée. Le seuil de 35 g/L, correspondant à un des critères de dénutrition a été retenu pour les analyses (72).

Type d'intervention

Les résultats des études concernant les populations exclusivement chirurgicales sont discordants. Certaines identifient l'urgence de la chirurgie comme facteur de risque de BLC mais d'autres identifient la chirurgie comme un facteur protecteur face à la survenue des BLC (10,65,73,74), On différencie ainsi dans notre étude une intervention programmée d'une intervention réalisée en urgence (chirurgie première non programmée ou reprise au bloc opératoire d'une complication de la chirurgie initiale).

Localisation du cathéter

La localisation du cathéter a un impact sur le risque infectieux. Celui-ci est bien démontré lorsque la VVC est posée au niveau du site fémoral. Le risque infectieux semble moindre lorsque le site sous claviculaire est utilisé, préférentiellement à la pose en jugulaire interne (7,74). Ainsi, pour chaque patient, la localisation du cathéter a été rapportée.

Exposition au cathéter

L'exposition au cathéter correspond à la durée d'exposition totale au dispositif « VVC » lors de l'ensemble du séjour hospitalier. En effet, plus longtemps le patient est exposé aux cathéters veineux centraux, plus le risque d'infection augmente (10,65).

De façon descriptive, elle comprend ensuite la durée pendant laquelle le patient portait le cathéter incriminé dans la BLC dans le groupe bactériémique et la durée durant laquelle le cathéter était en place dans le groupe témoin.

Présence d'un sepsis

Le sepsis était défini selon les définitions de la Surviving Sepsis Campaign : infection associée à une dysfonction d'organe établie par un score SOFA supérieur ou égal à 2 (75). Ainsi, a été recueilli l'existence d'un sepsis préalable et non concomitant à la survenue de la BLC.

Médicaments administrés

L'administration de nutrition parentérale est un facteur de risque indépendant de BLC (76) tout comme l'administration de produits sanguins labiles (77,78). Ce sont deux catégories de thérapeutiques rencontrées quotidiennement dans ces services de chirurgie.

Données thérapeutiques et bactériologiques à visée descriptive

Pour chaque patient, quel que soit son groupe d'affectation, l'administration d'une antibiothérapie à visée curative après identification de la bactérie par l'analyse des hémocultures ou culture de cathéter ainsi que la durée du traitement ont été recueillies.

Enfin, la recherche de complications infectieuses telles que la survenue d'une endocardite secondaire à la BLC ou d'une thrombophlébite septique ont été rapportées.

Analyse statistique

La totalité des informations a été recueillie sur un fichier issu du logiciel Microsoft Excel®, dont l'accès était limité sur un ordinateur du CHU de Lille et protégé par un mot de passe complexe, comprenant des chiffres, lettres et caractères spéciaux. L'auteur de ce travail était le seul à y avoir accès. L'ensemble des données a été anonymisé, aucune date n'a été renseignée.

Dans un premier temps, une analyse descriptive de l'ensemble des données a été réalisée. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire, ainsi que leur minimum et maximum. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement par des histogrammes.

L'analyse du critère de jugement principal, la recherche de facteurs de risque de bactériémie, a été réalisée par des modèles de régressions logistiques. L'hypothèse de log-linéarité pour les variables quantitatives était vérifiée et une transformation de la variable était réalisée si nécessaire. Les variables avec un $p < 0,2$ dans l'analyse univariée ont été testées en analyse multivariée. Pour cela une sélection pas à pas descendante a été réalisée pour rechercher le modèle le plus parcimonieux. Les modèles emboîtés étaient comparés par des tests de rapport de vraisemblance pour vérifier la significativité des variables entre deux modèles.

Les variables significatives en univariée au seuil de 0,2 étaient utilisées dans l'algorithme CART (Classification And Regression Trees) afin de créer un arbre de classification binaire catégorisant les patients suivant leur risque de bactériémie. Les capacités diagnostiques de cet arbre ont été étudiées par la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative (VPP et VPN).

Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.1.3)

Résultats

Flow-chart

Au total, entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2020, 1335 prélèvements positifs à SCN ont été retrouvés. Sur l'ensemble de ces prélèvements, 314 n'étaient pas des hémocultures ou des cultures de cathéters ce qui correspondait à 191 patients. Ceux-ci ont été exclus de l'étude, tout comme les 4 patients qui ont été admis pour des motifs médicaux.

Finalement, les hémocultures et cultures de cathéters positives à SCN correspondaient à un total de 1021 prélèvements provenant de 301 patients. Parmi ceux-ci, 107 répondaient aux critères de BLC tandis que 194 avaient des prélèvements positifs correspondants à des contaminations (Figure 7).

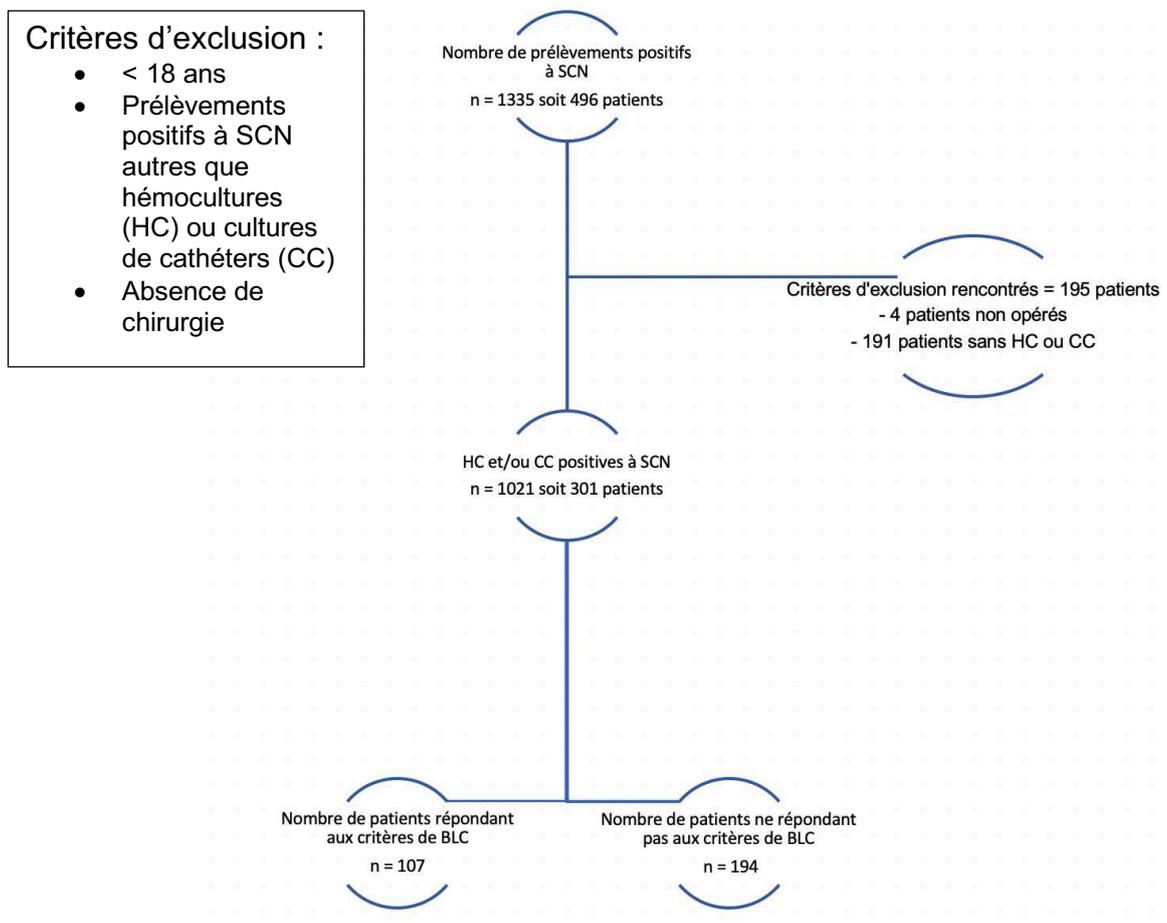


Figure 7. Flow-chart descriptif de l'étude.

Analyse descriptive de la cohorte

L'ensemble des caractéristiques démographiques est détaillé dans le tableau 1.

Sur les 301 patients inclus, 70,43% étaient des hommes. L'âge moyen de la population était de 62 ans. La durée moyenne de séjour hospitalier était de 29 jours dans le groupe non bactériémique et de 39 jours dans le groupe BLC.

Les données concernant les VVC sont représentées dans le tableau 2.

Le site de pose préférentiel des cathéters veineux centraux était en jugulaire (75,75%) puis sous claviculaire (22,82%). La durée moyenne de cathétérisme, quelque soit le groupe, était de 13,6 jours.

Enfin, le tableau 3 représente les données infectiologiques et thérapeutiques.

Parmi les SCN, *S.epidermidis* était le plus fréquemment retrouvé (66,11%) dans les deux groupes. Sur le plan thérapeutique, 21 patients ont été traités dans le groupe non bactériémique (10,82%) et 106 patients (99,06%) dans le groupe BLC ont bénéficié d'une prise en charge, principalement par antibiothérapie. L'antibiotique utilisé en première intention était la vancomycine (57,4% des patients traités) puis la daptomycine (16,5%) et le linezolide (13,3%). Dans le groupe BLC, 10 patients (9,34%) ont bénéficié d'une ablation de VVC sans antibiothérapie associée. Enfin, 3 patients (2,8%) ont présenté une endocardite infectieuse secondaire à l'infection de cathéter et 1 patient a présenté une thrombophlébite septique.

Tableau 1. Données démographiques.

		Total (n = 301)	Absence de Bacteriemie (n = 194)	Bacteriemie (n = 107)
Age (années)	Effectif (n)	301 (100.00%)	194 (64.45%)	107 (35.55%)
	Moyenne (± DS)	62.09 (± 13.30)	62.08 (± 13.37)	62.11 (± 13.23)
	Med [Q1 - Q3]	65.00 [56.00 - 71.00]		
	[Min - Max]	[19.00 - 85.00]		
Durée de séjour hospitalier (en jours)	Effectif (n)	301 (100.00%)	194 (64.45%)	107 (35.55%)
	Moyenne (± DS)	32.65 (± 25.39)	29.05 (± 23.83)	39.19 (± 26.90)
	Med [Q1 - Q3]	25.00 [16.00 - 41.00]		
	[Min - Max]	[19.00 - 85.00]		
Sexe	Homme	212 (70.43%)	132 (68.04%)	80 (74.77%)
	Femme	89 (29.57%)	62 (31.96%)	27 (25.23%)
IMC (kg/m2)	Effectif (n)	301 (100.00%)	194 (64.45%)	107 (35.55%)
	Moyenne (± DS)	26.45 (± 6.01)	25.29 (± 5.57)	28.56 (± 6.24)
	Med [Q1 - Q3]	25.30 [22.40 - 29.60]		
	[Min - Max]	[14.60 - 51.00]		
Diabète	Non	213 (70.76%)	139 (71.65%)	74 (69.16%)
	Oui	88 (29.24%)	55 (28.35%)	33 (30.84%)
Corticoïdes	Non	255 (84.72%)	166 (85.57%)	89 (83.18%)
	Oui	46 (15.28%)	28 (14.43%)	18 (16.82%)
Immunosuppresseur	Non	250 (83.06%)	158 (81.44%)	92 (85.98%)
	Oui	51 (16.94%)	36 (18.56%)	15 (14.02%)
Grefe	Non	268 (89.04%)	173 (89.18%)	95 (88.79%)
	Oui	33 (10.96%)	21 (10.82%)	12 (11.21%)
Cancer	Non	124 (41.20%)	73 (37.63%)	51 (47.66%)
	Oui	177 (58.80%)	121 (62.37%)	56 (52.34%)
Chimiothérapie péri opératoire	Non	207 (68.77%)	126 (64.95%)	81 (75.70%)
	Oui	94 (31.23%)	68 (35.05%)	26 (24.30%)
IGS II	Effectif (n)	300 (99.67%)	194 (64.67%)	106 (35.33%)
	Moyenne (± DS)	30.43 (± 15.66)	26.19 (± 12.23)	38.19 (± 18.16)
	Med [Q1 - Q3]	27.00 [19.00 - 37.00]		
	[Min - Max]	[0.00 - 100.00]		
Albumine pré opératoire (g/L)	Effectif (n)	301 (100.00%)	194 (64.45%)	107 (35.55%)
	Moyenne (± DS)	34.43 (± 7.82)	36.63 (± 6.86)	30.45 (± 7.91)
	Med [Q1 - Q3]	36.00 [28.00 - 40.00]		
	[Min - Max]	[15.00 - 50.00]		
Prealbumine pré opératoire (g/L)	Effectif (n)	287 (95.35%)	194 (67.60%)	93 (32.40%)
	Moyenne (± DS)	0.21 (± 0.09)	0.22 (± 0.08)	0.18 (± 0.09)
	Med [Q1 - Q3]	0.21 [0.14 - 0.27]		
	[Min - Max]	[0.03 - 0.45]		
Urgence	Non	171 (56.81%)	133 (68.56%)	38 (35.51%)
	Oui	130 (43.19%)	61 (31.44%)	69 (64.49%)
Sepsis préalable	Non	138 (45.85%)	116 (59.79%)	22 (20.56%)
	Oui	163 (54.15%)	78 (40.21%)	85 (79.44%)
Age	<65 ans	161 (53.49%)	100 (51.55%)	67 (57.01%)
	≥65 ans	140 (46.51%)	94 (48.45%)	46 (42.99%)
IMC	≤25 kg/m²	146 (48.50%)	112 (57.73%)	34 (31.78%)
	>25 kg/m²	155 (51.50%)	82 (42.27%)	73 (68.22%)
Albumine	<35 g/L	172 (57.14%)	132 (68.04%)	40 (37.38%)
	≥35 g/L	129 (42.86%)	62 (31.96%)	67 (62.62%)
Nutrition parentérale	Non	154 (51.16%)	116 (59.8%)	38 (35.5%)
	Oui	147 (48.84%)	78 (40.2%)	69 (64.5%)
Produits sanguins labiles	Non	169 (56.15%)	128 (66.0%)	41 (38.3%)
	Oui	132 (43.85%)	66 (34.0%)	66 (61.7%)

Tableau 2. Données liées aux VVC

		Total (n=301)	Absence de BLC (n=194)	Bactériémie (=107)
Site de pose	Jugulaire	228 (75.75%)	147 (75.77%)	81 (75.70%)
	Sous claviculaire	69 (22.92%)	44 (22.68%)	25 (23.36%)
	Fémoral	4 (1.33%)	3 (1.55%)	1 (0.93%)
Durée totale de l'exposition (en jours)	Effectif (n)	298 (99.00%)	191 (64.09%)	107 (35.91%)
	Moyenne (± DS)	25.84 (± 21.86)	22.88 (± 19.79)	31.12 (± 24.36)
	Med [Q1 - Q3]	20.00 [12.00 - 30.75]		
	[Min - Max]	[4.00 - 161.00]		
Nombre de jours avec cathéter en place	Effectif (n)	298 (99.00%)	191 (64.09%)	107 (35.91%)
	Moyenne (± DS)	13.67 (± 7.47)	13.51 (± 6.69)	13.96 (± 8.72)
	Med [Q1 - Q3]	12.00 [9.00 - 17.00]		
	[Min - Max]	[3.00 - 62.00]		
Durée de cathétérisme avant BLC				11.24 (± 7.00)

Tableau 3. Caractéristiques infectiologiques et thérapeutiques

		Total (n=301)	Absence de BLC (n=194)	Bactériémie (n=107)
Type de SCN	<i>epidermidis</i>	199 (66.11%)	119	80
	<i>haemolyticus</i>	27 (8.97%)	14	13
	<i>hominis</i>	44 (14.62%)	32	8
	<i>capitis</i>	24 (7.97%)	19	5
	Autres*	7 (2.33%)	6	1
Complications	Endocardite infectieuse	3 (1.00%)	0 (0.00%)	3 (2.80%)
	Thrombophlébite septique	1 (0.33%)	0 (0.00%)	1 (0.93%)
Durée de l'antibiothérapie pour la BLC (en jours)	Effectif (n)	127 (41.77%)	21 (10.82%)	106 (99.06%)
	Moyenne (± DS)	9.78 (5.73)	7,6(± 4.75)	10,24(± 5.8)
	Med [Q1 - Q3]	9.00 [5.00 - 12.00]	5.50 [5.00 - 10.00]	10.00 [5.00 - 14.00]
	[Min - Max]	[2.00 - 30.00]		
Traitements réalisés	Vancomycine	73 (24.25%)	15 (7.73%)	58 (54.2%)
	Daptomycine	21 (6.98%)	1 (0.005%)	20 (18.69%)
	Linezolide	17 (5.65%)	4 (0.02%)	13 (12.14%)
	Ablation du cathéter sans antibiothérapie	11 (3.65%)	1 (0.005%)	10 (9.34%)
	Piperacilline/ Tazobactam	4 (1.33%)	0	4 (3.73%)
	Cloxacilline	1 (0.33%)	0	1 (0.93%)
	Aucun traitement	174 (57.81%)	173 (89.17%)	1 (0.93%)
* : <i>S.petrasii</i> , <i>S.cohnii</i> , <i>S.pasteuri</i> , <i>S.auricularis</i> , <i>S.pettenkoferi</i>				

Identification des facteurs de risque

Résultats de l'analyse univariée

En analyse univariée, plusieurs données étaient identifiées comme des facteurs de risque de BLC (tableau 4).

L'IMC > 25 kg/m² était associé de manière significative au risque de développer une BLC. La gravité clinique à l'entrée des patients dans les services, évaluée par l'IGS II était aussi associée à une différence significative sur le risque de BLC, tout comme la chirurgie en urgence, la survenue d'un sepsis au préalable ou le statut nutritionnel avec une albumine < 35g/L.

D'un point de vue thérapeutique, une différence statistiquement significative existait pour les patients exposés à une nutrition parentérale et aux produits sanguins labiles. La durée d'exposition totale au cathéter était aussi associée de façon significative au risque de BLC en analyse univariée.

Enfin, le seuil de significativité p à 0,2 pour l'analyse univariée, choisi afin de ne pas méconnaître des variables indépendantes qui ne seraient pas liées significativement en univariée mais qui le deviendraient en multivariée, a permis d'identifier la présence d'un cancer et la présence d'une chimiothérapie péri opératoire comme facteurs significatifs.

Ces différents éléments ont ensuite été inclus dans le modèle multivarié, afin de retrouver les variables indépendantes, associées significativement au risque de BLC.

Tableau 4. Résultats de l'analyse univariée selon la présence ou l'absence de bactériémie.

	Absence de Bactériémie	Bactériémie	crude OR [IC95]	p
	(n= 194)	(n= 107)		
Age ≥ 65 ans (réf. = <65)	100 (51.5%)	61 (57.0%)		
≥65	94 (48.5%)	46 (43.0%)	0.8 [0.5 - 1.3]	0.363
Sexe (réf. = Homme)	132 (68.0%)	80 (74.8%)		
Femme	62 (32.0%)	27 (25.2%)	0.7 [0.4 - 1.2]	0.222
IMC > 25 (réf. = ≤25)	112 (57.7%)	34 (31,8%)		
>25	82 (42.3%)	73 (68.2%)	2.9 [1.8 - 4.8]	<0.001
Diabète (réf. = non)	139 (71.6%)	74 (69.2%)		
oui	55 (28.4%)	33 (30.8%)	1.1 [0.7 - 1.9]	0.649
Corticoïdes (réf. = non)	166 (85.6%)	89 (83.2%)		
oui	28 (14.4%)	18 (16.8%)	1.2 [0.6 - 2.3]	0.582
Chimiothérapie péri opératoire (réf. = non)	126 (64.9%)	81 (75.7%)		
oui	68 (35.1%)	26 (24.3%)	0.6 [0.3 - 1.0]	0.055
Immunosuppresseur (réf. = non)	158 (81.4%)	92 (86.0%)		
oui	36 (18.6%)	15 (14.0%)	0.7 [0.4 - 1.4]	0.317
Greffe (réf. = non)	173 (89.2%)	95 (88.8%)		
oui	21 (10.8%)	12 (11.2%)	1.0 [0.5 - 2.2]	0.917
Cancer (réf. = non)	73 (37.6%)	51 (47.7%)		
oui	121 (62.4%)	56 (52.3%)	0.7 [0.4 - 1.1]	0.091
IGS II	n = 194	n = 106		
	26.2 (± 12.2)	38.2 (± 18.2)	1.1 [1.0 - 1.1]	<0.001
Albumine <35 (réf. = ≥35)	132 (68.0%)	40 (37.4%)		
<35	62 (32.0%)	67 (62.6%)	3.6 [2.2 - 5.8]	<0.001
Préalbumine	n = 194	n = 93		
	0.2 (± 0.1)	0.2 (± 0.1)	0.0 [0.0 - 0.1]	0.001
Urgence (réf. = non)	133 (68.6%)	38 (35.5%)		
oui	61 (31.4%)	69 (64.5%)	4.0 [2.4 - 6.5]	<0.001
Site (réf. = Jugulaire)	147 (75.8%)	81 (75.7%)		
Sous claviculaire	44 (22.7%)	25 (23.4%)	1.0 [0.6 - 1.8]	0.915
Fémoral	3 (1.5%)	1 (0.9%)	0.6 [0.1 - 5.9]	0.666
Durée totale exposition au cathéter	n = 191	n = 107		
	22.9 (± 19.8)	31.1 (± 24.4)	1.0 [1.0 - 1.0]	0.003
Nombre de jours avec cathéter	n = 191	n = 107		
	13.5 (± 6.7)	14.0 (± 8.7)	1.0 [1.0 - 1.0]	0.614
Nutrition parentérale (réf. = non)	116 (59.8%)	38 (35.5%)		
oui	78 (40.2%)	69 (64.5%)	2.7 [1.7 - 4.4]	<0.001
Produits sanguins labiles (réf. =non)	128 (66.0%)	41 (38.3%)		
oui	66 (34.0%)	66 (61.7%)	3.1 [1.9 - 5.1]	<0.001
Sepsis préalable (réf. = non)	116 (59.8%)	22 (20.6%)		
oui	78 (40.2%)	85 (79.4%)	5.7 [3.3 - 10.0]	<0.001

Résultats de l'analyse multivariée

Après analyse multivariée, la durée totale d'exposition au cathéter, l'albumine pré opératoire, l'administration de produits sanguins labiles, la présence d'un cancer ou d'une chimiothérapie pré opératoire n'étaient pas retrouvés comme facteurs de risques indépendants de BLC (tableau 5).

A l'inverse, une association significative était retrouvée pour l'IMC > 25 avec un risque multiplié par 4,66 (IC 95% (2.53 – 8.9), $p < 0,001$)

La sévérité clinique était aussi associée un risque accru de BLC (OR 1.05 (1.03 – 1.07), $p < 0,001$) tout comme la réalisation d'une chirurgie en urgence avec un risque multiplié par 2,22 (IC 95% (1.18 – 4.17), $p < 0,013$). La présence d'un sepsis préalable à la survenue de la BLC augmentait indépendamment le risque par 2,82 (IC 95% (1.47 – 5.50), $p < 0,002$).

Enfin, l'administration de solutés de nutrition parentérale était associée à un risque multiplié par 2,53 (IC 95%. (1.38 – 4.70), $p < 0,003$).

Tableau 5. Résultats de l'analyse multivariée.

	adjusted OR [IC95%]	p
<i>IMC > 25</i>	4.66 [2.53 – 8.91]	<0.001
<i>IGS II</i>	1.05 [1.03 – 1.07]	<0.001
<i>Chirurgie en urgence</i>	2.22 [1.18 – 4.17]	0.013
<i>Nutrition parentérale</i>	2.53 [1.38 – 4.70]	0.003
<i>Sepsis préalable</i>	2.82 [1.47 – 5.50]	0.002

Arbre de classification et de régression

À partir des 301 patients de cette étude, un modèle prédictif de risque de BLC a été établi par la création d'un arbre de classification et de régression (Figure 8).

L'arbre de classification et de régression se compose d'un tronc, point de départ du modèle, puis celui-ci se divise en branches selon des décisions. Une décision correspond à un facteur de risque de développer de BLC. Chaque facteur de risque est plus ou moins discriminant. La première décision correspond au facteur de risque le plus discriminant identifié par le modèle prédictif. Après chaque décision se forment des nœuds, composés d'un certain nombre de patients, pouvant être discriminés par d'autres décisions.

Pour construire cet arbre, les variables évaluées pour servir de décisions étaient celles ressortant significatives au seuil de $p < 0.20$. Le modèle CART a ensuite identifié les facteurs permettant la meilleure prédiction du risque de développer une BLC.

Afin d'éviter la création d'un arbre trop complexe et peu réutilisable en pratique, l'arrêt de décision, c'est-à-dire le moment à partir duquel l'arbre ne se divise plus en nouvelles branches, a été fixé lorsqu'un minimum de 30 patients étaient présents dans chaque nœud. Dans ce travail, 4 décisions ont été retenues : l'IGS II ≥ 36 , la survenue d'un sepsis préalable, l'IMC > 25 et l'administration de nutrition parentérale.

Pour chaque nœud, le risque prédit de BLC est classé de faible à élevé en fonction de la proportion de patients du groupe BLC identifiée (exprimée en pourcentage de l'effectif de chaque nœud).

La variable qui constitue la première décision dans cette étude est l'IGS II ≥ 36 . Les patients présentant ce critère ont été classés comme étant à risque intermédiaire haut de développer une BLC (64% de patients BLC identifiés par ce critère). Dans ce bras, la deuxième décision est la survenue d'un sepsis au préalable, classant les patients comme à risque élevé de développer une BLC lorsque ces deux facteurs de risque sont présents (73,1% de BLC identifiés sur les 73 patients présentant ces deux critères).

Lors l'IGS II est inférieur à 36, les patients sont classés en risque intermédiaire bas. Dans cette partie de l'arbre, c'est l'IMC > 25 kg/m² qui est la décision suivante, classant les patients comme étant à risque intermédiaire. Ces patients sont enfin discriminés par une dernière décision qui est l'administration de nutrition parentérale, identifiant 66,7% des patients avec une BLC lorsque ceux-ci présentent l'ensemble de ces critères. Ces derniers sont alors classés comme étant à risque intermédiaire haut de développer une BLC.

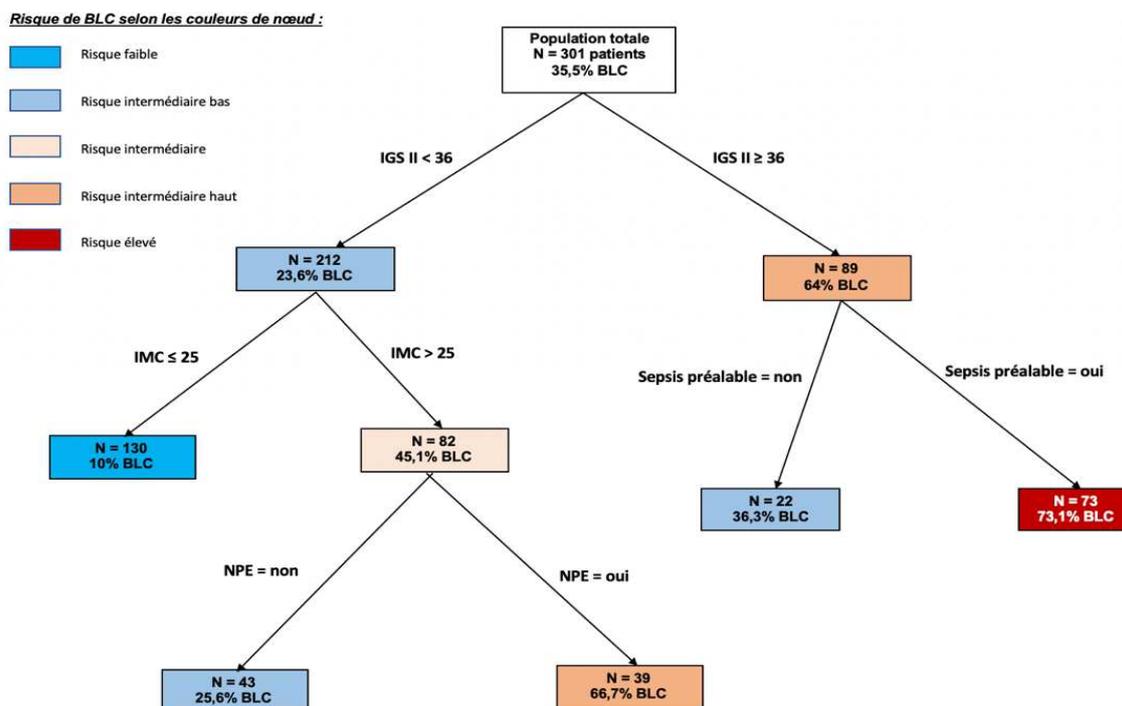


Figure 8. Modèle d'arbre de classification et de régression avec les principaux facteurs de risque de BLC. Dans chaque case, n = nombre de patients identifiés selon la décision ; le pourcentage représente la proportion de patients identifiés comme bactériémiques ; NPE : nutrition parentérale.

Les valeurs diagnostiques intrinsèques de ce modèle sur le risque de développer une BLC sont représentées dans le tableau 6. 75 patients avec bactériémie sur 107 ont bien été classés, soit une sensibilité de 70%. 163 patients sur 194 ont bien été classés comme n'ayant pas de bactériémie, soit une spécificité de 84%. Au total, 238 patients sur 301 ont été correctement classés, soit 79% de l'effectif total. La VPP est de 71% et la VPN de 84%.

Tableau 6. Tableau de contingence du statut bactériémie observé et prédit par l'arbre.

		Statut réel		
		BLC +	BLC -	Total
Statut prédit par l'arbre	BLC +	75	31	106
	BLC -	32	163	195
	Total	107	194	301

Discussion

Analyse des résultats

L'objectif principal de ce travail mono centrique rétrospectif était d'identifier, au sein des populations chirurgicales de l'hôpital Claude Huriez au CHU de Lille, les facteurs et profils à risque de BLC à SCN. Les résultats semblent mettre en évidence un risque accru de BLC chez les patients présentant un surpoids (défini dans ce travail par un IMC ≥ 25 kg/m²), chez les patients ayant un score de sévérité clinique à l'entrée (IGS II) plus élevé, avec un seuil discriminant retenu à 36 dans l'arbre de classification, chez les patients opérés en urgence dont la définition comprend la chirurgie initiale non programmée ou les reprises chirurgicales secondaires à diverses complications (hémorragiques, infectieuses ...), chez les patients ayant présenté un sepsis contemporain à la survenue de la BLC et chez les patients ayant bénéficié d'une nutrition parentérale.

Dans ce travail, le surpoids défini par un IMC > 25 kg/m², est un facteur de risque indépendant de BLC au sein de la cohorte. Le choix d'un seuil de 25 kg/m² a été retenu car il paraissait le plus pertinent cliniquement, en corrélation avec la définition bien établie du surpoids.

Dans la littérature, ce risque apparaît pour des IMC ≥ 30 kg/m² (80,81). En particulier, Buetti et al. ont publié en 2021 dans *Intensive Care Medicine* une analyse post hoc de 4 essais randomisés contrôlés mettant en évidence une augmentation du risque d'infection liée au cathéter deux fois plus important lorsque l'IMC était ≥ 40 kg/m² (63). De plus, l'obésité est un facteur de risque de perte d'intégrité des pansements de VVC, participant aussi à un risque accru de BLC.

Le surpoids, et plus spécifiquement l'obésité, représentent un enjeu de santé publique majeur. Le rapport de 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé retrouvait, en France, une prévalence du surpoids chez l'homme de 41% et chez la femme de 25,3% et une prévalence de

l'obésité globale chez l'homme et la femme quasi équivalente, de l'ordre de 15%. Au niveau mondial, la prévalence de l'obésité a été multipliée par trois entre 1975 et 2016. Ainsi, la prise en charge au quotidien dans les services de soins intensifs de ces patients sera plus fréquente dans les années à venir et nécessitera une attention et une prévention plus marquées.

Concernant la sévérité clinique, facteur reconnu dans ce travail comme associé à un risque accru de BLC, plusieurs données de la littérature retrouvent, elles aussi, ce lien (70,82,83).

Cette évaluation peut être réalisée par différents scores permettant d'établir une probabilité de décès. Ainsi, l'association entre sévérité clinique à l'entrée et risque de BLC est aussi retrouvée lorsque l'on utilise le score APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, *annexe 2*) calculé dans les 24 premières heures suivant l'admission (84) et avec le score SOFA (*annexe 3*) (85). Cela témoigne du caractère constant, quel que soit le score utilisé, de la gravité du patient lors de son admission sur le risque de développer une BLC.

L'IGSII (ou Simplified Acute Physiology Score pour les anglo-saxons) est un score utilisé quotidiennement, intervenant dans la tarification des séjours hospitaliers dans les unités de soins critiques et est donc facilement utilisable pour évaluer ce risque de BLC.

Le seuil discriminant pour le risque de BLC retenu dans l'arbre de corrélation et de régression est de 36. Ce score est concordant avec celui identifié en analyse univariée comme augmentant le risque de BLC dans le dernier rapport REA REZO (10) qui retrouve une augmentation du risque de BLC à partir de 35. Un score de 36 équivaut à une mortalité prédite de 18,1% et donc à des patients sévères pour lesquels une surveillance et des précautions accrues devront être assurées pour ne pas aggraver un pronostic déjà grevé par la pathologie initiale et leurs comorbidités.

Ce travail a aussi identifié l'utilisation de solutés de nutrition parentéral en tant que facteur de risque de BLC. Ce facteur de risque est aussi retrouvé dans la littérature (86). Néanmoins, le mécanisme exact n'est pas clairement élucidé. Une des pistes initialement explorée était le fait

que le déséquilibre glycémique vers l'hyperglycémie induit par cette administration de nutrition parentérale favoriserait les infections de cathéter chez les populations chirurgicales (87). Cette hypothèse n'est pas validée par toutes les études. En 2007, Dissanaïke et al. ont publié dans *Critical Care* une étude prospective afin d'évaluer l'association entre hyperglycémie et BLC chez les patients recevant une nutrition parentérale. Au final, c'est l'excès d'apport calorique quotidien (> 5 kcal/kg/j par rapport à la cible) qui était associé à un risque accru de BLC et non la glycémie (88). Cela met en évidence l'importance de l'évaluation des apports quotidiens notamment chez les patients en surpoids prédominants dans ce travail et l'intérêt de la reprise d'une nutrition entérale dès que possible en post opératoire, celle-ci ayant démontré un impact sur la diminution du risque infectieux et la durée de séjour en soins intensifs (89).

De plus, les solutions lipidiques offrent aux bactéries un milieu de croissance idéal, que cela soit pour de la nutrition (90) ou pour la sédation des patients en soins intensifs avec le propofol (91). Le respect de l'intégrité des poches de nutrition et le maintien de la stérilité de leur contenu est indispensable afin de ne pas favoriser ces phénomènes infectieux.

Une autre relation forte mise en évidence dans ce travail sur le risque de BLC est la survenue d'un sepsis au préalable. Cette association peut s'expliquer par l'immunodépression induite par le sepsis. En effet, les infections sévères entraînent des modifications importantes de l'immunité innée et adaptative via des mécanismes géniques et cellulaires complexes aboutissant en deux phases. La première, hyper inflammatoire et d'intensité variable selon les individus correspond à une production et un relargage de cytokines pro inflammatoires. La seconde aboutit à une immunodépression marquée par un épuisement des lymphocytes T CD4 et CD8 ainsi que des lymphocytes B par apoptose (92,93). Cette seconde phase expliquerait la survenue d'infection secondaire. En 2016, Van Vught et al. ont publié dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* une étude prospective observationnelle qui évaluait l'incidence et les facteurs de risque d'infections secondaires à un sepsis initial (94). Parmi les facteurs de risque, la présence d'une voie centrale était significativement associée à un risque d'infection

secondaire avec un HR à 2.63 (IC 95%, 1.53-4.53). De plus, parmi ces infections secondaires, les BLC étaient les plus fréquentes (26,3%), devant les pneumopathies et infections abdominales. Enfin, la sévérité clinique était aussi un facteur de risque significatif d'infection secondaire, évaluée dans cette étude par le score APACHE et SOFA. Ces données sont en faveur des résultats de ce travail, retrouvant la gravité du patient à son admission et le sepsis comme facteurs associés au risque de BLC.

Enfin, l'analyse multivariée a retrouvé la réalisation d'une chirurgie en urgence comme augmentant le risque de BLC. Les données de la littérature sur ce point sont contradictoires. En effet, certaines études identifient la chirurgie comme facteur protecteur de développer une BLC (10), d'autres l'identifient comme facteur de risque (74). Dans cette dernière étude, la chirurgie en urgence et surtout la reprise d'une laparotomie récente était associée à une augmentation du risque de BLC avec un OR à 2,08 (IC 95%, 1.10-3.94).

La création d'un modèle prédictif de risque de BLC est une approche nouvelle sur ce sujet. Ce modèle n'est pas parfait mais permet d'identifier des profils de patients pour lesquels des précautions accrues seraient à envisager. Celles-ci pourraient correspondre à privilégier la pose des voies veineuses en sous claviculaires, cette localisation ayant démontré son impact sur la réduction des BLC (7) mais étant, au sein de cette population, encore très minoritaire comparée au site jugulaire (respectivement 22,82% et 75,75%). Récemment, d'autres modèles prédictifs ont été proposés afin d'aider le clinicien au lit du malade. En 2022, Iachkine et al. ont proposé, dans *Critical care*, un modèle prédictif de colonisation des cathéters lors des suspicions d'infections liées au cathéter afin d'éviter l'ablation inutile de ces dispositifs (95). L'âge supérieur à 60 ans, l'obésité, le diabète, la ventilation mécanique ou une anticoagulation au moment de l'insertion, le fait que le dispositif soit un cathéter de dialyse, la pose en jugulaire ou en fémoral, une durée de séjour supérieure à 5 jours étaient retrouvés comme facteurs de risque de colonisation. A l'inverse, lorsque le cathéter était le premier posé chez un malade cela s'avérait

être un facteur protecteur. Le score ainsi que ses capacités prédictives sont représentés dans la figure 9. Un score < 6 avait une valeur prédictive négative de 94% sur le risque de colonisation de l'extrémité du cathéter. Le facteur ayant le plus de poids dans cette étude est la localisation du cathéter, mettant de nouveau en avant l'intérêt de la pose du cathéter en sous claviculaire. Ainsi, l'utilisation de scores et de modèles prédictifs permettrait une approche individualisée et personnalisée chez ces patients.

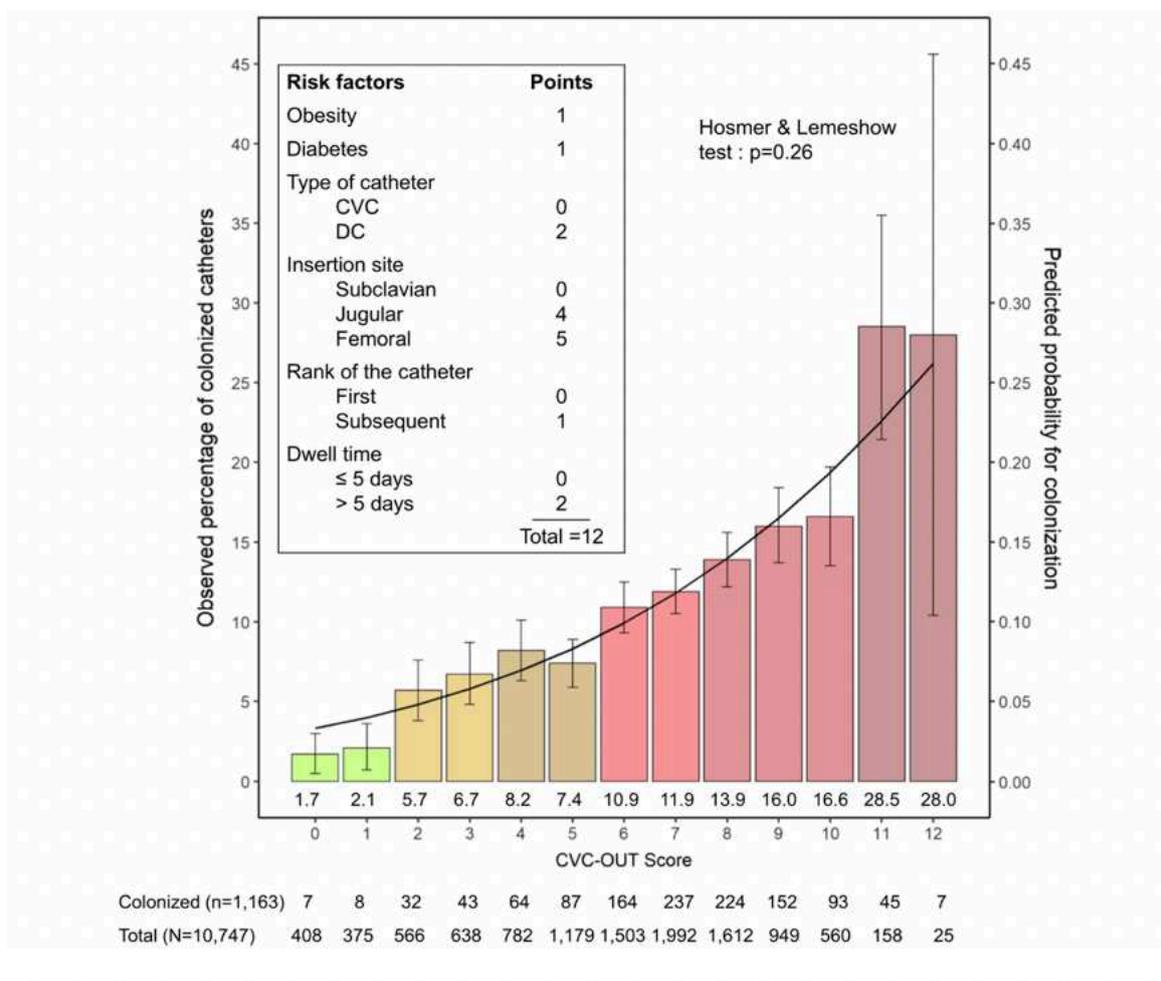


Figure 9. Représentation du score et de sa capacité prédictive de colonisation de cathéter proposé par Iachkine et al, Development and validation of a multivariable prediction model of central venous catheter-tip colonization in a cohort of five randomized trials, *Critical Care*, 2022.

Un élément purement descriptif est à souligner. Les contaminations de prélèvements représentent la majorité de la population de cette étude et 21 patients du groupe contrôle ont été traités à tort, soit 11% de cet effectif. Sur ces derniers, 15 patients ont reçu de la vancomycine avec une durée moyenne de traitement de 7,6 jours, et ont donc été exposés aux effets

indésirables de ce traitement (néphrotoxicité, risque allergique, etc.) et à une pression de sélection sur les micro-organismes évoqués précédemment.

La contamination des prélèvements par des bactéries commensales de la peau est un réel problème clinique au quotidien avec un impact démontré sur la durée de séjours, le coût d'hospitalisation et la prescription d'antibiotiques (96,97). En 2018, Seo et al. ont publié dans *Clinical Microbiology and Infection* une étude visant à évaluer un dispositif d'identification rapide des SCN (*QuickFISH*®). Ce dernier permettait une diminution de la prescription d'antibiothérapie, et plus spécifiquement de vancomycine, ainsi qu'une diminution de la durée d'antibiothérapie et de l'ablation des voies veineuses centrales (98). Ces tests pourraient avoir un rôle futur pour aider le praticien face à cette situation de contamination de prélèvements.

Limites de l'étude

Ce travail présente plusieurs limites.

Sur le plan méthodologique, le caractère rétrospectif et monocentrique du recueil des données limite leur interprétation. De plus, certaines données présentant un intérêt dans l'étude des facteurs de risque de BLC n'ont pu être retrouvées au sein des dossiers conduisant à des données manquantes et à de potentiels facteurs de confusion résiduels.

Ainsi, une fréquence importante de changements de pansements occlusifs pour cause de détachement, saignement, souillure est un facteur de risque de BLC authentifié à de multiples reprises dans la littérature. En 2012, Mimos et al. ont réalisé une large étude multicentrique publiée dans *Critical Care* mettant en évidence une association significative entre ces altérations de pansements et le risque de colonisation de cathéter, de BLC et d'infection majeure liée au cathéter. Ce risque était multiplié par trois après ajustement pour les infections majeures liées au cathéter à partir du deuxième changement de pansement secondaire à une perte d'intégrité (HR de 3.26 (IC 95%, 1.18–9.02)) et par 4 pour les BLC avec un HR de 4.49 (IC 95%, 1.71–11.79). Il allait jusqu'à être multiplié par 12 après l'altération finale, correspondant au dernier pansement

changé avant ablation du cathéter. Dans cette étude, plusieurs facteurs de risque de ruptures des pansements ont été retrouvés. Parmi ceux-ci, la gravité du patient à l'admission, la présence d'une antibiothérapie en cours lors de la pose du cathéter, la durée durant laquelle le cathéter est resté en place ainsi que la réalisation d'une épuration extra rénale augmentaient le risque de rupture du pansement occlusif. *A contrario*, le sexe masculin, une hospitalisation pour coma, la pose du cathéter au niveau sous claviculaire étaient des facteurs protecteurs (99).

Un autre élément non disponible et participant au risque de BLC est la présence de signes locaux au site d'insertion. Buetti et al. ont publié en 2020 une étude mettant en évidence cette association. Les signes locaux recherchés étaient la présence d'une rougeur au niveau du site d'insertion, d'une douleur, d'un écoulement purulent ou non. La présence d'au moins un de ces signes, dans les sept premiers jours suivant la pose était associée à un risque accru de BLC, avec un OR à 4,42 (IC 95%, 2,93-6,69). Néanmoins, selon les auteurs, l'identification de ces signes locaux comme facteurs de risque d'une BLC dans leur étude pouvait être liée à la modification des bactéries responsables de ces infections avec une diminution des SCN, connus pour générer des infections peu virulentes, et une prédominance de *S.aureus* et des micro-organismes à Gram négatif, plus pathogènes, engendrant des réactions inflammatoires plus marquées (100). De plus, de nombreux facteurs diminuaient de façon indépendante ces manifestations. Ainsi, en dehors du contexte de BLC, un âge avancé, une gravité clinique importante du patient, une immunodépression, une durée de cathétérisme de moins de sept jours et une insertion en jugulaire ou en fémoral réduisaient les signes au site d'insertion. En situation de BLC, les signes locaux étaient moins importants chez les patients les plus sévères, immunodéprimés et lorsque le cathéter était posé en fémoral (101).

Nous pouvons ainsi constater l'existence de facteurs jouant un double rôle, à la fois dans le risque de BLC mais également comme facteur diminuant ces signes locaux. La recherche de ces manifestations au site d'insertion dans ces situations est alors d'autant plus importante. En 2019, une étude a évalué l'impact de la mise en place d'un score standardisé pour l'évaluation

des signes locaux après insertion d'une VVC afin de détecter les cathéters à risque d'infection, permettant, dans ce travail, de réduire la durée de cathétérisme et le taux de cathéter inflammatoire. Cette étude a aussi mis en évidence une diminution des BLC de 28% mais le manque de puissance de l'étude ne permettait pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative (102).

Ainsi, la standardisation de la pose des VVC et leur surveillance rigoureuse est indispensable pour diminuer les BLC. En 2006, Pronovost et al. ont publié dans le *New England Journal of Medicine* une étude multicentrique évaluant l'impact de protocoles standardisés des poses de VVC en unité de soins intensifs. A 3 mois, la densité d'incidence des BLC avait été réduite de 60% (103). Néanmoins, l'ensemble de ces infections n'était pas contrôlé, témoignant de facteurs influençant ce risque au-delà de la pose du cathéter. En 2010, Guerin et al. (104) ont étudié l'impact de la mise en place d'un protocole de surveillance et d'entretien des VVC après leur pose sur la survenue de BLC.

Ce protocole consistait en plusieurs actions :

- inspecter quotidiennement le site d'insertion à la recherche de signes locaux,
- changer le pansement s'il était décollé, humide, souillé ou s'il était en place depuis au moins sept jours,
- réévaluer quotidiennement la nécessité de conserver la VVC,
- réaliser une désinfection à la chlorhexidine alcoolique 2% lors des changements de pansements,
- utiliser une solution hydro alcoolique avant manipulation,
- réaliser une détersion à l'alcool sur les tubulures et valves de perfusion avant leur utilisation.

L'application rigoureuse de ce protocole avait permis de diminuer la densité d'incidence des BLC, passant de 5,7/1000 JKT à 1,1/1000 JKT, et témoignait de l'importance de la surveillance et de l'entretien des VVC, notamment sur les signes locaux.

Dans le cadre de notre travail, les données concernant l'entretien, la survenue de signes locaux précoces, les changements de pansements occlusifs et le motif de ces changements n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux. De plus, les fiches de surveillance dédiées étaient peu complétées. Leur impact n'a donc pas pu être évalué sur le risque de BLC, pouvant entraîner un biais de confusion dans cette étude.

Perspectives pour réduire le taux de BLC

Les résultats de ce travail retrouvent principalement, après analyse multivariée, des facteurs de risque sur lesquels le clinicien ne peut influencer. Cependant, pour ces profils de patients, des mesures préventives supplémentaires pourraient être mises en place.

Ces dernières années, des études évaluant l'efficacité de pansements imprégnés de gluconate de chlorhexidine contre des pansements occlusifs standards ont été réalisées.

Une méta analyse de 2015 publiée dans la *Cochrane library* et reprenant vingt-deux essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité de différents types de pansements sur le risque de colonisation, d'infection de cathéter et de BLC a été publiée (105). Les pansements imprégnés de chlorhexidine diminuaient significativement la fréquence des BLC en comparaison aux pansements en polyuréthane occlusifs type *Tegaderm*[®] avec un RR à 0,51 (IC 95%, 0,33-0,78) et réduisaient aussi les colonisations de l'extrémité du cathéter avec un RR à 0,58 (IC 95%, 0,47-0,73). Néanmoins, l'utilisation de pansements imprégnés de chlorhexidine augmentait le risque de développer une dermatite de contact avec un taux de 1,1% contre 0,29% avec des pansements fortement adhésifs non imprégnés d'antiseptique (106).

Cet effet bénéfique des pansements imprégnés de gluconate de chlorhexidine a de nouveau été démontré dans une méta analyse plus récente, publiée en 2019 dans le *BMC infectious disease* reprenant douze essais contrôlés randomisés avec un total de 6028 patients (107). Les pansements imprégnés diminuaient encore le risque de colonisation de l'extrémité du

cathéter avec un OR à 0,46 (IC 95%, 0,36-0,58) et l'incidence des BLC avec un OR à 0,6 (IC 95%, 0,42-0,85).

Un autre élément en cours d'étude qui pourrait permettre une réduction des infections liées aux cathéters est l'utilisation de systèmes de fixation à la peau sans sutures. Ces dispositifs sont, à l'heure actuelle, essentiellement utilisés pour la fixation des cathéters périphériques de longue durée type *Midline*® ou centraux à insertion périphérique type *Piccline*®.

La réalisation de sutures entraîne une rupture de la barrière cutanée et favorise la multiplication de bactéries commensales de la peau, comme les SCN. L'impact de l'adhérence des bactéries sur les fils chirurgicaux dans le développement des infections des cicatrices a été mis en évidence en 1981 par Katz et al. (108). Ce phénomène intervient aussi pour les fils de sutures des VVC. En 2016, Karpanen et al. ont mis en évidence des taux élevés de bactéries commensales de la peau au niveau des sites de passage des fils de fixation des VVC. Cette prolifération de micro-organismes peut ensuite participer à la colonisation du cathéter par sa face externe. Ces taux étaient, par ailleurs, significativement réduits par l'utilisation de pansements imprégnés de chlorhexidine (109).

Une étude contrôlée randomisée multicentrique de faisabilité a été réalisée par cette même équipe et publiée en 2019 afin d'évaluer l'efficacité des systèmes de fixation sans sutures sur la migration et les retraits accidentels de cathéter en comparaison à une fixation standard par point de suture. Cette étude n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les deux moyens de fixation et il n'existait pas plus de réactions cutanées avec les dispositifs sans sutures (110).

Enfin, une première étude rétrospective par Fujimoto et al. réalisée en 2021 a retrouvé une diminution du risque de bactériémie sur cathéter d'hémodialyse lorsqu'un système de fixation sans sutures était utilisé avec un HR à 0,17 (IC 95%, 0.04–0.78), ouvrant la voie à la réalisation de nouveaux essais prospectifs pour confirmer cette tendance (111).

Conclusion

Ce travail rétrospectif a mis en évidence que l'IMC, la sévérité clinique à l'admission évaluée par l'IGS II, la chirurgie en urgence, l'administration de nutrition parentérale et la présence d'un sepsis au préalable étaient des facteurs de risque de développer une BLC.

L'identification de ces profils à risque pourrait permettre, à l'avenir, une approche individualisée dans la gestion des accès veineux, avec des mesures de prévention et de surveillance plus adaptées chez ces patients. D'autres études sont nécessaires pour mesurer l'impact qu'aurait ces mesures sur l'incidence des BLC au sein de cette population chirurgicale du CHU de Lille.

Références bibliographiques

1. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Mimos O. Prevention of central venous catheter-related infection in the intensive care unit. *Crit Care*. 9 mars 2010;14(2):212.
2. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, Buckmire FL, Cooper JA, Sohnle PG. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. nov 1983;18(5):1061-3.
3. Forssmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. *Klin Wochenschr*. 1 nov 1929;8(45):2085-7.
4. DUFFY BJ Jr. The clinical use of polyethylene tubing for intravenous therapy; a report on 72 cases. *Ann Surg*. 1949 Nov;130(5):929-36.
5. Aubaniac R. L'injection intraveineuse sous-claviculaire - Avantages et technique. *Presse Med* 1952; 60-1456..pdf.
6. Sven Ivar Seldinger (1953) Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography: A new technique, *Acta Radiologica*, 39:5, 368-376.
7. Parienti JJ, Mongardon N, Mégarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1220-9.
8. Recommandations formalisées d'experts, Gestion des abords veineux en réanimation SRLF 2019.
9. Timsit JF, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K, et al. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. *Intensive Care Med*. juin 2018;44(6):742-59.
10. Lepape DA, Savey DA, Machut A. Infections associées aux soins en réanimation adulte. 2020;62.
11. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of Primary and Catheter-related Bacteremia: A Cohort and Case–Control Study in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2001;163(7):1584-90.

12. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect.* 1 juin 2009;72(2):97-103.
13. Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. *Infection.* févr 2015;43(1):29-36.
14. Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins, 2015
15. GOLDMANNI DA, Pier GB. Pathogenesis of Infections Related to Intravascular Catheterization. *CLIN MICROBIOL REV.* 1993;6:17.
16. De Cicco M, Chiaradia V, Veronesi A, Santini G, Panarello G, Fracasso A, et al. SOURCE AND ROUTE OF MICROBIAL COLONISATION OF PARENTERAL NUTRITION CATHETERS. *The Lancet.* nov 1989;334(8674):1258-61.
17. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: A prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med.* sept 1991;91(3):S197-205.
18. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andremont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol.* nov 1990;28(11):2520-5.
19. Herrmann M, Vaudaux PE, Pittet D, Auckenthaler R, Lew PD, Perdreau FS, et al. Fibronectin, Fibrinogen, and Laminin Act as Mediators of Adherence of Clinical Staphylococcal Isolates to Foreign Material. *J Infect Dis.* oct 1988;158(4):693-701.
20. KLOOSI WE, Bannerman TL. Update on Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci. *CLIN MICROBIOL REV.* 1994;7:24.
21. Welch WH. 1891. Conditions underlying the infection of wounds. *Am. J. Med. Sci.* 102:439-465.
22. Von Eiff C, Arciola CR, Montanaro L, Becker K, Campoccia D. Emerging Staphylococcus Species as New Pathogens in Implant Infections. *Int J Artif Organs.* avr 2006;29(4):360-7.
23. Clarke SR, Foster SJ. Surface Adhesins of Staphylococcus aureus. In: *Advances in*

Microbial Physiology [Internet]. Elsevier; 2006 [cité 26 juin 2022]. p. 187-224.

24. Heilmann C. Adhesion Mechanisms of Staphylococci. In: Linke D, Goldman A, éditeurs. Bacterial Adhesion [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [cité 26 juin 2022]. p. 105-23. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 715).
25. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the Natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol.* févr 2004;2(2):95-108.
26. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* — the « accidental » pathogen. *Nat Rev Microbiol.* août 2009;7(8):555-67.
27. Hell W, Meyer HG, Gattermann SG. Cloning of *aas*, a gene encoding a *Staphylococcus saprophyticus* surface protein with adhesive and autolytic properties. *Mol Microbiol* 1998;29:871e81.
28. Venkatesan N, Perumal G, Doble M. Bacterial resistance in biofilm-associated bacteria. *Future Microbiol.* nov 2015;10(11):1743-50.
29. Finkel SE, Kolter R. DNA as a Nutrient: Novel Role for Bacterial Competence Gene Homologs. *J Bacteriol.* nov 2001;183(21):6288-93.
30. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Ho€œk M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* 1994;48:585e617.
31. Nilsson M, Frykberg L, Flock JI, Pei L, Lindberg M, Guss B. 1998. A fibrinogen-binding protein of *Staphylococcus epidermidis*. *Infect. Im- mun.* 66:2666 –2673.
32. Guo B, Zhao X, Shi Y, Zhu D, Zhang Y. Pathogenic Implication of a Fibrinogen-Binding Protein of *Staphylococcus epidermidis* in a Rat Model of Intravascular-Catheter-Associated Infection. *Infect Immun.* juin 2007;75(6):2991-5.
33. Brennan MP, Loughman A, Devocelle M, Arasu S, Chubb AJ, Foster TJ, Cox D. 2009. Elucidating the role of *Staphylococcus epidermidis* serine- aspartate repeat protein G in platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 7:1364 –1372.
34. Morgenstern M, Post V, Erichsen C, Hungerer S, Bühren V, Militz M, et al. Biofilm formation increases treatment failure in *Staphylococcus epidermidis* device-related

- osteomyelitis of the lower extremity in human patients: *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* BIOFILM INFECTION. J Orthop Res. nov 2016;34(11):1905-13.
35. Barbier F. Staphylocoques à coagulase négative : quand, comment et pourquoi sont-ils responsables d'infections ? J Anti-Infect. mars 2015;17(1):15-9.
36. Singh R, Ray P, Das A, Sharma M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. J Antimicrob Chemother. 1 sept 2010;65(9):1955-8.
37. Sadovskaya I, Vinogradov E, Flahaut S, Kogan G, Jabbouri S. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain, *Staphylococcus epidermidis* RP62A. Infect Immun 2005;73:3007e17.
38. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. 1999. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 284:1318–1322.
39. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. Nat Rev Microbiol. mars 2008;6(3):199-210.
40. Martínez-García S, Rodríguez-Martínez S, Cancino-Díaz ME, Cancino-Díaz JC. Extracellular proteases of *Staphylococcus epidermidis*: roles as virulence factors and their participation in biofilm. APMIS 2018;126:177e85.
41. Yao Y, Sturdevant DE, Otto M. Genomewide analysis of gene expression in *Staphylococcus epidermidis* biofilms: insights into the pathophysiology of *S. epidermidis* biofilms and the role of phenol-soluble modulins in formation of biofilms. J Infect Dis 2005;191:289e98.
42. Chatterjee I, Kriegeskorte A, Fischer A, Deiwick S, Theimann N, Proctor RA, Peters G, Herrmann M, Kahl BC. 2008. In vivo mutations of thymidylate synthase (encoded by *thyA*) are responsible for thymidine dependency in clinical small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. J. Bacteriol. 190:834 – 842.
43. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, Peters G. 2006. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. Nat. Rev. Microbiol. 4:295–305.

44. Otto M. Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci.* 2004;9(1-3):841.
45. Mainardi JL, Goldstein FW, Gutmann L. Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Maladies infectieuses, 8-006-N-10.* 1996 : 8 p.
46. De Jonge BLM, Tomasz A. Abnormal peptidoglycan produced in a methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* grown in the presence of methicillin : functional role for penicillin-binding protein 2a in a cell wall synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 342-6.
47. Quincampoix JC, Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.
48. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM. Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives. *Drugs.* 2004;64(9):913-36.
49. Vancomycin. In: Corcoran, J. W., Hahn, F. E. (ed.): *Antibiotics, volume III. Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents.* Springer-Verlag, Berlin, 1974, p. 704-718.
50. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* nov 1989;8(11):943-50.
51. Wilson, A. P. R., O'Hare, M. D., Felmingham, D., & Grüneberg, R. N. (1986). TEICOPLANIN-RESISTANT COAGULASE-NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS. *The Lancet*, 328(8513), 973. doi:10.1016/s0140-6736(86)90622-7.
52. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet.* déc 1997;350(9092):1670-3.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002 Jul 5;51(26):565-7. PMID: 12139181.
54. Hiramatsu K, Kayayama Y, Matsuo M, Aiba Y, Saito M, Hishinuma T, et al. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist.* déc 2014;2(4):213-24.

55. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with Heterogeneous Resistance to Vancomycin: Epidemiology, Clinical Significance, and Critical Assessment of Diagnostic Methods. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2003;47(10):3040-5.
56. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. *Antibiotics.* 10 avr 2021;10(4):415.
57. Giovanetti E, Biavasco F, Pugnaroni A, Lupidi R, Biagini G, Varaldo PE. 1996. An electron microscopic study of clinical and laboratory-derived strains of teicoplanin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Microb. Drug Resist.* 2:239 –243.
58. Sanyal D, Greenwood D. 1993. An electron microscope study of glyco- peptide antibiotic-resistant strains of *Staphylococcus epidermidis*. *J. Med. Microbiol.* 39:204 –210.
59. Lee JYH, Monk IR, Gonçalves da Silva A, Seemann T, Chua KYL, Kearns A, et al. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol.* oct 2018;3(10):1175-85.
60. Shorr AF. Epidemiology of Staphylococcal Resistance. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2007;45(Supplement_3):S171-6.
61. Palmer, S.M. and Rybak, M.J. (1996), Vancomycin-Resistant Enterococci. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 16: 819-829.
62. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* déc 2020;10(1):12689.
63. Buetti N, Souweine B, Mermel L, Mimos O, Ruckly S, Loiodice A, et al. Obesity and risk of catheter-related infections in the ICU. A post hoc analysis of four large randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* avr 2021;47(4):435-43.
64. Rodríguez-Acelas et al. - 2017 - Risk factors for health care–associated infection .pdf.
65. Tarpatzi A, Avlamis A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanou I, Katsandri A, et al.

Incidence and risk factors for central vascular catheter-related bloodstream infections in a tertiary care hospital. :10.

66. Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis.* avr 2016;18(2):183-90.
67. Peter Donnelly J. Bacterial complications of transplantation: diagnosis and treatment. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 1995;36(suppl B):59-72.
68. Waters PS, Smith AW, Fitzgerald E, Khan F, Moran BJ, Shields CJ, et al. Increased Incidence of Central Venous Catheter-Related Infection in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy. *Surg Infect.* sept 2019;20(6):465-71.
69. Chen R. Risk Factors for Early Onset of Catheter-Related Bloodstream Infection in an Intensive Care Unit in China: A Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2015;21:550-6.
70. Paillaud E, Herbaud S, Caillet P, Lejonc JL, Campillo B, Bories PN. Relations between undernutrition and nosocomial infections in elderly patients. *Age Ageing.* 1 nov 2005;34(6):619-25.
71. Edwardson S, Cairns C. Nosocomial infections in the ICU. *Anaesth Intensive Care Med.* janv 2019;20(1):14-8.
72. Diagnostic de la dénutrition chez l'enfant et l'adulte. Haute Autorité de santé. 2019;25.
73. Kaye KS, Marchaim D, Chen TY, Chopra T, Anderson DJ, Choi Y, et al. Predictors of Nosocomial Bloodstream Infections in Older Adults: NOSOCOMIAL BSI IN OLDER ADULTS. *J Am Geriatr Soc.* avr 2011;59(4):622-7.
74. Lissauer, Matthew E. MD; Leekha, Surbhi MBBS; Preas, Michael Anne RN; Thom, Kerri A. MD, MS; Johnson, Steven B. MD. Risk factors for central line-associated bloodstream infections in the era of best practice. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery:* May 2012 - Volume 72 - Issue 5 - p 1174-1180 doi: 10.1097/TA.0b013e31824d1085.
75. Arvaniti K, Lathyris D, Blot S, Apostolidou-Kiouti F, Koulenti D, Haidich AB. Cumulative Evidence of Randomized Controlled and Observational Studies on Catheter-Related Infection

Risk of Central Venous Catheter Insertion Site in ICU Patients: A Pairwise and Network Meta-Analysis. *Crit Care Med.* avr 2017;45(4):e437-48.

76. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801.

77. Fonseca G, Burgermaster M, Larson E, Seres DS. The Relationship Between Parenteral Nutrition and Central Line–Associated Bloodstream Infections: 2009–2014. *J Parenter Enter Nutr.* 10 janv 2017;014860711668843.

78. Ricci, K. S., Martinez, F., Lichtiger, B., & Han, X. Y. (2014). Septic transfusion reactions during blood transfusion via indwelling central venous catheters. *Transfusion*, 54(10), 2412–2418. doi:10.1111/trf.12656.

79. Michalia, M., Kompoti, M., Panagiotakopoulou, A., Kallitsi, G., Charitidi, M., Trikka-Graphakos, E., & Clouva-Molyvdas, P.-M. (2012). Impact of red blood cells transfusion on ICU-acquired bloodstream infections: A case-control study. *Journal of Critical Care*, 27(6), 655–661. doi:10.1016/j.jcrrc.2012.01.001.

80. Tsolakoglou I, Intas G, Stergiannis P, Sakkou A, Chalari E, Tsoumakas K, et al. Central-Line-Associated Bloodstream Infections (CLABSIs) Incidence and the Role of Obesity: A Prospective, Observational Study in Greece. In: Vlamos P, éditeur. *GeNeDis 2018*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 11-8.

81. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, Metzger R, Bonatti H, Sawyer RG, et al. Obesity and Site-Specific Nosocomial Infection Risk in the Intensive Care Unit. *Surg Infect.* 1 avr 2009;10(2):137-42.

82. Cortez-Dias N, de Lacerda AP, e Silva ZC, França C. Risk of catheter-related bloodstream infection: higher in more severe patients? *Crit Care.* 22 mars 2007;11(2):P79.

83. Nalapko Y, Kachur N, Dokashenko D. Duration of infusions and blood stream infections in polytrauma patients. *Crit Care.* 7 mars 2005;9(1):P14.

84. Lissauer ME, Leekha S, Preas MA, Thom KA, Johnson SB. Risk factors for central line-

- associated bloodstream infections in the era of best practice. *J Trauma Acute Care Surg.* mai 2012;72(5):1174-80.
85. Huerta LE, Nelson GE, Stewart TG, Rice TW. Factors associated with recurrence and mortality in central line-associated bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Crit Care.* déc 2018;22(1):266.
86. Conrick-Martin I, McGovern M, Boner K, Bourke J, Fitzgerald E, Hone R, et al. Analysis of risk factors for catheter-related bloodstream infection in a parenteral nutrition population. *Crit Care.* 19 mars 2013;17(2):P50.
87. Alivizatos V, Scarpetas S, Delidimitri D, Athanasopoulos P. Hyperglycemia predispose to catheter-related sepsis in diabetic patients receiving Total Parenteral Nutrition. *Crit Care.* 16 mars 2000;3(1):P197.
88. Dissanaik S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE. The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care.* 2007;11(5):R114.
89. Elke G, van Zanten ARH, Lemieux M, McCall M, Jeejeebhoy KN, Kott M, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* déc 2016;20(1):117.
90. Austin PD, Hand KS, Elia M. Factors Influencing *Escherichia coli* and *Enterococcus durans* Growth in Parenteral Nutrition With and Without Lipid Emulsion to Inform Maximum Duration of Infusion Policy Decisions. *J Parenter Enter Nutr.* nov 2015;39(8):953-65.
91. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative Infections Traced to Contamination of an Intravenous Anesthetic, Propofol. *N Engl J Med.* 20 juill 1995;333(3):147-54.
92. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* déc 2013;13(12):862-74.
93. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. :12.

94. van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 12 avr 2016;315(14):1469.
95. Iachkine J, Buetti N, de Grooth HJ, Briant AR, Mimos O, Mégarbane B, et al. Development and validation of a multivariable prediction model of central venous catheter-tip colonization in a cohort of five randomized trials. *Crit Care*. déc 2022;26(1):205.
96. Bates DW, Goldman L, Lee TH. Contaminant Blood Cultures and Resource Utilization. :5.
97. Lee CC, Lin WJ, Shih HI, Wu CJ, Chen PL, Lee HC, Lee NY, Chang CM, Wang LR, Ko WC. Clinical significance of potential contaminants in blood cultures among patients in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007 Oct;40(5):438-44. PMID: 17932605.
98. Seo SK, Gedrimaite Z, Paskovaty A, Seier K, Morjaria S, Cohen N, et al. Impact of QuickFISH in addition to antimicrobial stewardship on vancomycin use and resource utilization in cancer patients with coagulase-negative staphylococcal blood cultures. *Clin Microbiol Infect*. déc 2018;24(12):1339.e7-1339.e12.
99. Timsit JF, Bouadma L, Ruckly S, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Bronchard R, et al. Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections*: *Crit Care Med*. juin 2012;40(6):1707-14.
100. Buetti N, Ruckly S, Lucet JC, Bouadma L, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, et al. Local signs at insertion site and catheter-related bloodstream infections: an observational post hoc analysis using individual data of four RCTs. *Crit Care*. déc 2020;24(1):694.
101. Buetti N, Ruckly S, Lucet JC, Mimos O, Souweine B, Timsit JF. Factors influencing local signs at catheter insertion site regardless of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care*. déc 2021;25(1):71.
102. Gohil SK, Yim J, Quan K, Espinoza M, Thompson DJ, Kong AP, et al. Impact of a Central-Line Insertion Site Assessment (CLISA) score on localized insertion site infection to prevent central-line-associated bloodstream infection (CLABSI). *Infect Control Hosp Epidemiol*.

janv 2020;41(1):59-66.

103. Peter P, Dale N, Sean B, David S, Haitao C, Sara C, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;8.

104. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M. Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. *Am J Infect Control*. août 2010;38(6):430-3.

105. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressings and securement devices for central venous catheters (CVC). *Cochrane Wounds Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 sept 2015 [cité 8 sept 2022];2019(9). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010367.pub2>

106. Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-related Infections in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2012;186(12):1272-8.

107. Wei L. Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a systematic review and meta-analysis. 2019;12.

108. Katz S, Izhar M, Mirelman D. Bacterial adherence to surgical sutures. A possible factor in suture induced infection. *Ann Surg*. 1981 Jul;194(1):35-41. doi: 10.1097/00000658-198107000-00007. PMID: 7018429; PMCID: PMC1345192.

109. Karpanen TJ, Casey AL, Whitehouse T, Nightingale P, Das I, Elliott TSJ. Clinical evaluation of a chlorhexidine intravascular catheter gel dressing on short-term central venous catheters. *Am J Infect Control*. janv 2016;44(1):54-60.

110. Karpanen TJ, Casey AL, Whitehouse T, Timsit JF, Mimoz O, Palomar M, et al. A clinical evaluation of two central venous catheter stabilization systems. *Ann Intensive Care*. déc 2019;9(1):49.

111. Fujimoto K. Effect of sutureless securement on hemodialysis catheter-related bloodstream infection. *Sci Rep*. 2021;8.

A. Les 12 variables									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Température centrale (°C)	≥ 41	39/40,9		38,5/ 38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30
Température centrale (°C)	≥ 41	39/40,9		38,5/ 38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30
PA moyenne (mmHg)	≥ 160	130/159	110/129		70/109		50/69		< 50
Fréquence cardiaque (c/mn)	≥ 180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	< 40
Fréquence respiratoire (c/mn)	≥ 50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6
Oxygénation (mmHg) si FiO ₂ > 0,5 : (A-a) DO ₂ * si FiO ₂ < 0,5 : PaO ₂	≥ 500	350-499	200-349		200				
> 70	61-70		55-60	< 55					
pH artériel	≥ 7,7	7/6/7,69		7/5/7,69	7/33/ 7,49		7/25/ 7,32	7/15/ 7,24	< 7,15
Natrémie (mmol.L ⁻¹)	≥ 180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 1,10
Kaliémie (mmol.L ⁻¹)	≥ 7,0	6/6,9		5/5/5,9	3/5/5,4	3/3,4	2/5/2,9		< 2,5
Créatininémie (mmol.L ⁻¹) doubler les points en cas d'IRA**	≥ 318	180/317	136/179		54/135				< 54
Hématocrite (%)	≥ 60		50/50,9	46/49,9	30/45,9		20/20,9		< 20
Leucotyse (51 000/mm ³)	≥ 40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1
HCO ₃ (mmol.L ⁻¹) (si pH non disponible)	≥ 52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15
Score de Glasgow	Points = 15 - score de Glasgow actuel								
B. Âge									
≤ 44 ans	0 point								
45-54 ans	2 points								
55-64 ans	3 points								
65-74 ans	5 points								
≥ 75 ans	6 points								
C. État de santé chronique (voir texte)									

* (A-a) DO₂ = (713 × FiO₂ - PaO₂ - PaCO₂).

** IRA : insuffisance rénale aiguë (A = points des variables + B = points pour l'âge + C = points pour l'état de santé chronique).

Le score APACHE est égal à la somme de A + B + C.

Annexe 2. Score APACHE II, adapté d'après Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 13:818-829, 1985

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Annexe 3. Score SOFA, d'après Singer et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801.

Tables des figures et tableaux.

1.Figures

Figure 1. Les différentes voies de colonisation des cathéters veineux centraux, extrait de D.A Goldman, <i>Pathogenesis of Infections Related to Intravascular Catheterization</i> , <i>Clinical Microbiology Reviews</i> , 1993.....	7
Figure 2. Répartition des micro-organismes responsables des colonisations de cathéter (COL), infections liées aux cathéters (ILC), bactériémies liées aux cathéters (BLC) d'après le rapport Réa REZO 2020.....	8
Figure 3. Classification clinique et épidémiologique des espèces de staphylocoques, basé sur la catégorisation de la coagulase comme facteur de virulence majeur et son impact sur la santé humaine, d'après Karsten Becker, <i>Coagulase negative staphylococci</i> , <i>Clinical Microbiological Reviews</i> , 2014.....	10
Figure 4. Formation du biofilm dans les ILC en trois étapes : 1. Adhérence à la surface ; 2. Formation du biofilm avec accumulation et maturation de l'agglomérat ; 3. Détachement et dispersion des bactéries dans la circulation sanguine, d'après Karsten Becker, <i>Coagulase negative staphylococci</i> , <i>Clinical Microbiological Reviews</i> , 2014.....	13
Figure 5. Représentation microscopie électronique de la formation du biofilm à la surface d'un cathéter, avec fixation initiale puis structuration du biofilm en agglomérat de bactéries, d'après Olson ME, <i>Colonization of n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Journal of Biomedical Materials Research</i> , 1988.	13
Figure 6. Représentation de la formation du peptidoglycane à la surface de la cellule bactérienne et mécanisme d'action des glycopeptides par fixation sur le motif D-Ala-D-Ala des précurseurs cytosoliques en rouge, par Françoise Van Bambeke, <i>Glycopeptide Antibiotics: from Conventional Molecules to New Derivatives</i> , <i>Drugs</i> , 2004.	16
Figure 7. Flow-chart descriptif de l'étude.....	25
Figure 8. Modèle d'arbre de classification et de régression avec les principaux facteurs de risque de BLC.....	33
Figure 9. Représentation du score et de sa capacité prédictive de colonisation de cathéter proposé par Iachkine et al, <i>Development and validation of a multivariable prediction model of central venous catheter-tip colonization in a cohort of five randomized trials</i> , <i>Critical Care</i> , 2022.	38

2. Tableaux

Tableau 1. Données démographiques.....	27
Tableau 2. Données liées aux VVC	28
Tableau 3. Caractéristiques infectiologiques et thérapeutiques.....	28
Tableau 4. Résultats de l'analyse univariée selon la présence ou l'absence de bactériémie.	30
Tableau 5. Résultats de l'analyse multivariée.....	31
Tableau 6. Tableau de contingence du statut bactériémie observé et prédit par l'arbre... 	33

AUTEUR : Nom : LESAFFRE

Prénom : Romain

Date de soutenance : 24 octobre 2022

Titre de la thèse : Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux à staphylocoques à coagulase négative en chirurgie viscérale : facteurs et profils à risques

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Anesthésie, médecine péri-opératoire

DES: Anesthésie – Réanimation et médecine péri-opératoire

Mots-clés : cathéters veineux centraux, bactériémie, chirurgie digestive

Résumé :

Contexte : Les bactériémies liées aux cathéters (BLC) sont une complication infectieuse fréquente de l'utilisation des voies veineuses centrales et sont associées à une augmentation de la durée de séjour, de la morbi mortalité et du coût des soins. Les principales bactéries responsables sont les staphylocoques à coagulase négative (SCN), capables de se fixer sur les corps étrangers et de s'organiser en un biofilm leur conférant une résistance aux antibiotiques. Au CHRU de Lille, dans les unités de soins intensifs post opératoires, transplantation d'organes, surveillance continue et services d'hospitalisations conventionnelles de chirurgie, cette complication infectieuse persiste malgré la mise en place des mesures de prévention issues des dernières recommandations sur la gestion des accès veineux.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective dans ces unités entre janvier 2019 et décembre 2020 à partir de l'ensemble des patients ayant présenté des prélèvements positifs à SCN. L'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque associés à un risque accru de BLC. L'objectif secondaire était de réaliser un modèle prédictif de BLC basé sur la réalisation d'un arbre de régression et de classification.

Résultats : 301 patients ont été inclus dans l'étude. 107 présentaient une BLC, 194 avaient des prélèvements contaminés. L'IMC ≥ 25 kg/m² (IC 95, OR 4.66 [2.53 – 8.91] p<0,001), l'IGS II (IC 95%, 1.05 [1.03 – 1.07] p<0,001), la chirurgie en urgence (IC 95%, 2.22 [1.18 – 4.17] p<0,013), l'administration de nutrition parentérale (IC 95%, 2.53 [1.38 – 4.70] p<0,003) et la présence d'un sepsis au préalable (IC 95% 2.82 [1.47 – 5.50] p<0,02) étaient associés à un risque accru de BLC. Le modèle prédictif réalisé avait une sensibilité de 70%, une spécificité de 84%, une VPP de 71% et une VPN de 84%.

Conclusion : Cette étude a mis en évidence différents facteurs et profils à risque de BLC pour lesquels des mesures préventives supplémentaires pourraient être réalisées, dans le cadre d'une approche personnalisée de prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Pr. Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Pr. Éric KIPNIS, Dr Cédric CIRENEI

Directeur de thèse : Pr. Rodrigue DESSEIN