



**HAL**  
open science

# Impact de la nutrition parentérale associée à la chimiothérapie intraveineuse sur l'incidence des infections aux cathéters veineux chez les patients ayant un cancer digestif

Abdoulaye Ii Toure

► **To cite this version:**

Abdoulaye Ii Toure. Impact de la nutrition parentérale associée à la chimiothérapie intraveineuse sur l'incidence des infections aux cathéters veineux chez les patients ayant un cancer digestif. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. NNT : 2012LYO10282 . tel-00976860

**HAL Id: tel-00976860**

**<https://theses.hal.science/tel-00976860>**

Submitted on 10 Apr 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE

Inter-Disciplinaire Sciences-Santé

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 17 décembre 2012

par

M. TOURE Abdoulaye II

TITRE :

Impact de la Nutrition Parentérale Associée à la Chimiothérapie Intraveineuse  
sur l'Incidence des Infections Liées aux Cathéters Veineux Centraux chez les  
Patients ayant un Cancer Digestif

Directeur de thèse : Dr Cécile CHAMBRIER  
Co-Directeur de thèse : Pr Philippe VANHEMS

JURY : Pr René ECOCHARD, Président  
Pr Eric FONTAINE, Membre  
Pr Anne-Marie ROGUES, Rapporteur  
Dr Pierre SENESSE, Rapporteur  
Dr Pierre Jean SOUQUET, Membre

## **Remerciements**

Je remercie tout particulièrement le Docteur Cécile CHAMBRIER pour m'avoir fait confiance, voici quatre années, en me proposant de travailler avec elle sur les complications infectieuses des cathéters veineux centraux, qui s'est finalement terminé en thèse. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour votre enseignement, votre confiance, votre soutien sans cesse renouvelés, mais surtout pour avoir été un exemple de persévérance et du travail avec amour.

Je remercie le Professeur Philippe VANHEMS pour avoir dirigé mon stage de master sur le VIH et pour m'avoir proposé cette thèse. Merci pour votre enseignement, pour vos conseils et pour tout ce que vous m'avez transmis. Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez témoignée. Soyez assuré de mon profond respect, de mon admiration et de ma très sincère gratitude.

Je tiens à remercier le Docteur Pierre SENESSE et le Professeur Anne-Marie ROGUES pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Je remercie également le Professeur Eric FONTAINE et le Dr Pierre Jean SOUQUET pour avoir accepté de participer à mon jury de soutenance.

Je voudrais remercier tout particulièrement le Professeur René ECOCHARD pour avoir accepté de participer à mon jury de soutenance et pour tout ce qu'il m'a appris. J'admire l'étendue de vos connaissances et la modestie avec laquelle vous les transmettez. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Durant toutes ces années, j'ai eu plaisir à travailler au sein de l'Unité de Nutrition Clinique à l'hôpital de la Croix Rousse, et je remercie toute l'équipe pour la richesse de nos échanges. Une pensée particulière pour mes collègues de bureau (Madeleine LAUVERJAT, Catherine PERALDI, Didier BARNOUD) qui ont dû partager les joies et peines associées à la réalisation de cette thèse ! Je suis très reconnaissant envers Madeleine qui a été disponible pour lire et apporter des corrections à tous mes travaux.

Merci à Nagham KHANAFER, Nicolas VOIRIN et Maoulide SAINDOU pour votre soutien. Je vous dois la chaleureuse ambiance de nos réunions de travail et les idées et critiques

pertinentes qui m'ont permis de faire évoluer ce projet au cours du temps. Je suis également très reconnaissant à Adeline ZAMORA et à Akoï KOIVOGUI pour avoir travaillé de façon remarquable sur ce projet. Merci Akoï, ainsi qu'à ta famille !

Ce travail de thèse n'aurait pu aboutir sans le soutien très fort de mes proches. Je remercie toute ma famille, tout particulièrement Aissatou, papa, maman, mes grands-parents, mes sœurs, mes frères et tous mes amis. Voyez en mon travail, la reconnaissance de vos encouragements. Je remercie également Dr Bakary SYLLA et toute sa famille pour leur soutien et leurs conseils durant ces dernières années.

J'adresse enfin une pensée spéciale à tous les malades qui ont un cancer, en espérant que ce travail contribuera à améliorer la qualité des soins qu'ils reçoivent.

A mes parents,

## Liste des abréviations

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASPEN : American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CVC : Cathéter Veineux Central

DIM : Département d'Information Médicale

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalle de Confiance

ILCVC : Infection Liée aux Cathéters Veineux Centraux

IQ : Interquartile

ml : Millilitre

mmol : Millimole

NP : Nutrition Parentérale

NPAD: Nutrition Parentérale à Domicile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odds Ratio

PAC : Port-a-cath

RAISIN : Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

RR: Risque Relative

SFAR : Société Française d'Anesthésie de Réanimation

SFNEP : Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme

SHEA: Society for Healthcare Epidemiology for America

UFC : Unités Formant Colonies

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table de matières

1. INTRODUCTION.....	10
2. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	13
Chapitre 1. Description de la chambre à cathéter implantable et de ses complications.....	14
1. Description d'une chambre à cathéter implantable.....	14
2. Complications liées aux chambres à cathéter implantables.....	15
3. Infections liées aux cathéters à site implantables.....	16
Chapitre 2. Définition et diagnostic des complications infectieuses liées aux cathéters veineux centraux.....	21
1. Analyse bactériologique après ablation du cathéter.....	22
2. Analyse bactériologique sans ablation du cathéter.....	23
Chapitre 3. Epidémiologie des complications infectieuses liées aux cathéters veineux centraux.....	25
1. Incidence et facteurs de risque.....	25
2. Microorganismes responsables.....	33
2. OJECTIFS, MATERIEL ET METHODES.....	35
3. RESULTATS DES TRAVAUX.....	42
Incidence et facteurs de risque des infections liées aux chambres à cathéter implantable chez les patients traités pour un cancer digestif (article 1).....	44
Influence du diabète sur les infections liées aux chambres à cathéter implantable (article 2) .....	55
L'analyse du score de propension confirme l'effet indépendant de la nutrition parentérale sur le risque d'infections liées aux cathéters veineux centraux chez des patients avec un cancer (article 3).....	64
Description des microorganismes.....	85



4. DISCUSSION .....	88
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	96
6. REFERENCES .....	99
7. ANNEXES .....	116

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b>	Chambre à cathéter implantable.....	19
<b>Figure 2.</b>	Pathogenèse de l'infection liée au cathéter veineux central.....	19
<b>Figure 3.</b>	Relation entre la colonisation des chambres à cathéter implantables et la formation du biofilm chez des rats adulte .....	19
<b>Figure 4.</b>	Facteurs de risque d'infections liées aux cathéters veineux centraux.....	32
<b>Figure 5.</b>	Perte de poids au moment de l'ILCVC par rapport au poids habituel chez les patients avec une nutrition parentérale et sans nutrition parentérale .....	46
<b>Figure 6.</b>	Perte de poids au moment de l'infection par rapport au poids habituel chez les patients avec un cancer colorectal, un cancer du pancréas ou un cancer de l'œsophage .....	46
<b>Figure 7.</b>	Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez les patients avec une nutrition parentérale et sans nutrition parentérale. ....	47
<b>Figure 8.</b>	Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez les patients avec un cancer colorectal ou un cancer du pancréas. ....	47
<b>Figure 9.</b>	Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez selon le performance status au moment de la pose du cathéter .....	48
<b>Figure 10.</b>	Répartition des microorganismes responsables d'ILCVC selon la localisation du cancer digestif primitif .....	87
<b>Figure 11.</b>	Répartition des microorganismes responsables d'ILCVC chez les patients avec une chimiothérapie ou une chimiothérapie associée à la nutrition parentérale.....	87

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Profil des bactéries responsables de bactériémies chez des patients avec un cancer.....	34
<b>Tableau 2.</b>	Microorganismes responsables des ILCVC chez les patients recevant de la chimiothérapie intraveineuse pour un cancer digestif de 2007 à 2012.....	86

## **1. INTRODUCTION**

L'utilisation des cathéters veineux centraux (CVC) sur le long terme entraîne des complications dont la plus fréquente et la plus grave est l'infection. Les infections liées aux CVC (ILCVC) peuvent avoir des conséquences délétères pour le patient, elles entraînent une suspension ou un arrêt de la chimiothérapie, de la transfusion sanguine et de la nutrition parentérale (NP). Elles peuvent même engager le pronostic vital des patients. La mortalité attribuable aux ILCVC en réanimation peut varier de 10% et 35% selon les études [1, 2].

Les patients traités pour un cancer ont souvent besoin d'un abord veineux central en particulier pour l'administration de la chimiothérapie intraveineuse. Concernant les ILCVC, de nombreux travaux ont été faits sur les facteurs de risque et les complications en réanimation [2, 3]. Cependant, chez les patients traités en ambulatoire pour un cancer, très peu de données sont disponibles. Les données publiées sont disparates du fait de l'hétérogénéité des populations d'études, des critères diagnostiques retenus et des durées de suivi des patients. Les études incluaient à la fois des patients avec et sans cancer [4, 5], des patients avec un cancer solide et ceux ayant un cancer hématologique ou des enfants et des adultes [4, 6, 7].

Ainsi, chez des patients adultes recevant une chimiothérapie intraveineuse pour un cancer digestif nous souhaitons décrire les complications infectieuses des CVC et leurs facteurs de risque; ces patients étant « équipés » de chambres à cathéter implantables.

Dans un premier temps, nous avons estimé le taux d'incidence des ILCVC selon les caractéristiques du patient et du cancer digestif, les pathologies sous-jacentes, la sévérité de la maladie et les traitements associés. Puis nous avons analysé les facteurs de risque associés aux ILCVC.

Dans notre cohorte, le diabète était la pathologie sous-jacente la plus fréquente. Cette maladie étant connue pour ses complications infectieuses, nous avons analysé son impact sur le risque d'ILCVC, ainsi que ses conséquences sur la mortalité après l'infection.

Enfin, dans de nombreuses situations pathologiques, la NP est un facteur de risque indépendant d'ILCVC. Ces patients cancéreux reçoivent assez régulièrement une NP et nous avons voulu vérifier si chez ces patients la NP était un facteur de risque indépendant d'ILCVC. Pour cela, les patients ont été en deux groupes : ceux qui avaient reçu de la chimiothérapie intraveineuse associée à la NP *versus* ceux qui avaient reçu de la chimiothérapie intraveineuse seule, puis nous avons comparé le risque de survenue d'ILCVC dans ces deux groupes.

La **première partie** de ce manuscrit est constituée de 3 chapitres :

Le **1<sup>er</sup> chapitre** est un rappel de la description de la chambre à cathéter implantable

Le **2<sup>ème</sup> chapitre** est un rappel des différentes définitions et des méthodes de diagnostic des ILCVC

Le **3<sup>ème</sup> chapitre** est un rappel bibliographique sur l'épidémiologie des ILCVC

La **deuxième partie** de ce manuscrit est constituée des objectifs et de la méthodologie de l'étude

La **troisième partie** du manuscrit présente les résultats de nos travaux sous la forme de 3 articles :

Le **premier article** a analysé le taux d'incidence des ILCVC ainsi que les facteurs associés chez des patients adultes ayant un cancer digestif et recevant de la chimiothérapie intraveineuse.

Le **deuxième article** a évalué le risque d'ILCVC chez les diabétiques et son impact sur la mortalité.

Le **troisième article** a analysé l'effet de la NP sur le risque d'ILCVC chez des patients ayant un cancer digestif et recevant de la chimiothérapie intraveineuse.

La **quatrième partie** du manuscrit présente une discussion générale sur l'ensemble du travail.

La **cinquième partie** du manuscrit présente les perspectives

## **2. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

# Chapitre 1

## Description de la chambre à cathéter implantable et de ses complications

La chambre à cathéter implantable est un dispositif intraveineux placé en sous-cutané, relié dans la plupart des cas à une veine du système cave supérieur : la veine sous-clavière ou la veine jugulaire et très rarement la veine céphalique. Plusieurs dénominations sont utilisées pour désigner ce dispositif : chambre implantable, cathéter à site implantable, accès vasculaire implantable, site d'injection implantable, site implantable, chambre implantable pour perfusion, système d'accès vasculaire implantable [8]. En 2000, l'ANAES utilise la dénomination «chambre à cathéter implantable» et la définit comme «*un système implantable placé directement sous la peau permettant l'accès cutané au cathéter. Elle peut être utilisée pour les perfusions, des transfusions, des prélèvements sanguins ainsi que l'administration de médicaments. Elle concerne essentiellement des traitements de longue durée (habituellement supérieure à 3 mois) exigeant des accès répétés au réseau veineux, de manière continue ou intermittente. Le système est conçu pour demeurer des années en place après son implantation.*» [8]. L'introduction des chambres à cathéter implantables (Port-à-cath® ou PAC) remonte au début des années 1980 à Houston [8, 9] . Depuis, ce dispositif s'est largement répandu et permet des traitements agressifs de longue durée (chimiothérapie, NP...) et l'administration des produits sanguins dans de meilleures conditions de confort et de sécurité pour le patient et pour l'équipe soignante [10-15]. Le dispositif doit être biocompatible, hémocompatible, biostable, chimiquement inerte, ne pas être altéré par les médicaments administrés et être déformable en fonction des forces de tension du milieu environnant.

### 1. Description d'une chambre à cathéter implantable [16-18]

Elle est constituée des éléments suivants (figure 1) :

- Un boîtier ou chambre qui doit être rigide, indéformable, repérable par une méthode simple autre que le toucher, telle que la radiologie ou l'échographie. Le matériau utilisé peut être du titane ou des matières plastiques qui ne créent pas d'interférence avec la radiothérapie, l'investigation par résonance magnétique nucléaire et la tomодensitométrie. La taille de la chambre est d'environ 2,5 cm de côté sur 1,3 cm de hauteur en moyenne et le poids de 5 à 15 g selon les matériaux. La capacité de la chambre n'excède pas un millilitre. La partie supérieure de la chambre présente une membrane en silicone, le septum, à travers laquelle se

font les injections. Les chambres sont ponctionnées à l'aide d'aiguilles, dites de Huber. Il existe plusieurs diamètres d'aiguille de Huber selon le diamètre. En 2012, la Société Française d'Hygiène Hospitalière a émis des recommandations sur le choix du type des aiguilles de Huber selon les besoins (Annexe 1).

- Un cathéter souple, radio-opaque en silicone ou en polyuréthane, qui relie la chambre au vaisseau sanguin et dont l'extrémité distale est placée dans la veine cave supérieure, à l'entrée de l'oreillette droite. Le polyuréthane présente des propriétés mécaniques supérieures au silicone (meilleure résistance à l'usage, à l'hydrolyse, à l'oxydation, moins déformable) et sa surface plus lisse paraît causer moins de thrombophlébites. Les chambres à cathéter implantables ont souvent une seule lumière utilisée principalement pour la chimiothérapie. Celles qui ont une double lumière sont spécifiquement réservées aux patients qui ont bénéficié d'une transplantation de la moelle osseuse, ou pour la perfusion de produits incompatibles entre eux [17].

- La jonction chambre-cathéter : il existe deux types de jonctions, monobloc et connectable. Les montages monoblocs fixés lors de la fabrication sont sécurisants pour les patients car ils écartent tout risque de désunion ultérieure, mais ils nécessitent un repérage préalable obligatoire de la longueur du cathéter avant l'introduction dans la veine. L'autre type de jonction est connectable, l'assemblage des deux pièces est réalisé lors de la pose. Cet assemblage facilite la mise en place par tunellisation du cathéter car il permet un meilleur ajustement de la longueur du cathéter lors du positionnement dans la veine cave. De plus, il est possible de remplacer le cathéter lors d'une occlusion irréversible sans retirer la chambre. En revanche, le risque de déconnexion n'est pas négligeable. Il peut entraîner des complications importantes dont l'extravasation et les nécroses sous-cutanées.

## **2. Complications liées aux chambres à cathéter implantables**

### **1. Complications précoces**

Elles surviennent entre la pose et la première utilisation du cathéter. Les principales complications précoces sont le pneumothorax, l'hémithorax, l'arythmie, l'embolie gazeuse et la perforation artérielle accidentelle [11, 14, 17, 19-21]. Nous ne détaillerons pas ces complications qui ne font pas partie des objectifs de ce travail.



## 2. Complications tardives

Elles comprennent les complications mécaniques (rupture ou migration du cathéter, désinsertion de la chambre), l'extravasation du produit injecté, la thrombose veineuse profonde, obstruction de la chambre ou du cathéter et les infections du cathéter qui sont la complication la plus grave [14, 21-30]. Elles sont responsables d'endocardites infectieuses, d'arthrites septiques, d'ostéomyélites, d'abcès d'un organe plein [31]. Les bactériémies à *Staphylococcus aureus* à point de départ du cathéter ont été évaluées dans un travail prospectif. Les complications hémotogènes dont les endocardites infectieuses ont été diagnostiquées chez 19% des patients qui avaient un cathéter de longue durée (116 cathéters d'hémodialyse, 28 cathéters tunnelisés et 17 chambres implantables) [32]. Les ILCVC sont également responsables de thromboses septiques dont la prévalence est estimée à 16,4% lorsque l'infection est due au *Staphylococcus aureus* [33].

## 3. Infections liées aux cathéters à site implantables

### 1. Pathogénèse

La pathogénèse des ILCVC est complexe, elle s'explique par trois principaux mécanismes: la colonisation extraluminale, la colonisation endoluminale du cathéter, et la contamination par voie hémotogène secondaire à un foyer infectieux à distance (figure 2). La contamination de l'infusât est parfois décrite dans la littérature mais est très rare. Les deux premiers mécanismes sont les plus fréquents.

**Contamination extraluminale :** la colonisation de la surface extraluminale du cathéter par les bactéries de la flore cutanée du patient ou des soignants à partir du site d'insertion peut être initiale (lors de la pose) ou secondaire (lors des pansements) [31, 34, 35]. Elle est souvent responsable des infections précoces. Celles-ci prédominent dans les premiers jours du cathétérisme (8 à 10 premiers jours). Les ILCVC secondaires à une colonisation extraluminale sont beaucoup moins fréquentes sur les chambres à cathéter implantables que sur les autres cathéters veineux centraux [36].

**Contamination endoluminale :** souvent tardive, la colonisation par voie endoluminale est le principal mode de contamination des chambres à cathéter implantables. Elle est secondaire

aux multiples manipulations du cathéter dont les injections, les branchements, les débranchements.

La colonisation du cathéter par voie extra-luminale ou endoluminale est nettement corrélée aux ILCVC. Dans une large revue de la littérature portant sur des études publiées entre 1990 et 2002, la relation entre la colonisation de l'extrémité du cathéter (catheter-tip) et l'ILCVC a été analysée. Seules les études qui ont rapporté les résultats des hémocultures du sang prélevé avant l'ablation du cathéter et les résultats de la culture de l'extrémité du cathéter après ablation, avec précision du nombre de colonies, ont été incluses. Au total, les résultats de 29 études ont été analysés. La corrélation entre la colonisation et l'ILCVC était positive ( $r = 0,69$ ; incidence des ILCVC =  $0,73 + 0,17 \times$  incidence de la colonisation) [37].

La colonisation du cathéter peut survenir dès les vingt quatre premières heures qui suivent la pose du cathéter [38, 39] ; elle est due à la formation du biofilm dans la lumière interne et sur la surface externe du cathéter. Le biofilm microbien est une population de micro-organismes fixée sur un support inerte ou vivant [40]. Dès 1982, l'étude de souches de *Staphylococcus epidermidis* responsables d'infections sur du matériel étranger a permis de mettre en évidence sa capacité à produire du biofilm [31, 41]. L'unité de génétique des biofilms de l'Institut Pasteur a étudié *in vitro* la formation du biofilm et la colonisation des cathéters par *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, et *Staphylococcus epidermidis* chez des rats adultes équipés de chambres à cathéter implantables [42]. Les résultats ont montré qu'il existait une corrélation entre la colonisation des cathéters et la formation du biofilm (Figure 3). L'analyse des résultats selon le statut immunitaire des rats a montré que tous ceux qui étaient immunodéprimés avaient fait une ILCVC, alors que chez les immunocompétents, seulement 30% ont fait une ILCVC. Les rats qui étaient immunocompétents pouvaient contrôler la colonisation du cathéter et guérir de leur bactériémie.

Le mécanisme de formation des biofilms s'explique par les facteurs intrinsèques de trois facteurs. Le premier facteur est l'hôte chez lequel un déficit de la phagocytose des polynucléaires entraînerait l'incapacité d'éradiquer les germes. Le deuxième facteur est le matériel étranger qui servirait d'ancrage aux protéines sériques. Le troisième facteur est le microorganisme. Celui-ci peut adhérer aux protéines d'origine plasmatique (fibrinogène et fibronectine, vitronectine), plaquettaire (thrombospondine,  $\beta$ -thromboglobuline) et interstitielle (collagène, laminine, facteur de Willebrand). Le *Staphylococcus aureus* se lie fortement aux protéines dont la fibronectine, le fibrinogène, la laminine, et la thrombospondine. Le *Staphylococcus coagulase négatif* quant à lui se lie à la fibronectine,

alors que le *Candida albicans* se lie à la fibrine [43]. Ils sont adsorbés autour de la surface du cathéter par l'expression des facteurs agglutinogènes (Clumping factor A et Clumping factor B) pour former un manchon autour du cathéter [44-48]. En outre, l'adhérence est renforcée par la production par certains microorganismes dont le *Staphylococcus coagulase negative*, le *Staphylococcus aureus*, le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Candida* d'une substance extracellulaire constituée principalement d'exopolysaccharides qui forme le biofilm [49-57]. La matrice du biofilm ainsi formée est enrichie par les cations de calcium, de magnésium et de fer qui en font une enclave solide dans laquelle les microorganismes peuvent s'incruster [34]. Le biofilm est impliqué dans l'échec de l'antibiothérapie en interférant avec la réponse immunitaire par l'inhibition de la prolifération des cellules mononucléées [56, 58, 59] et en induisant des augmentations des concentrations minimales inhibitrices et bactéricides des antibiotiques [60]. Ils augmentent jusqu'à mille fois la résistance des microorganismes aux antibiotiques, aux défenses immunitaires et aux désinfectants [61].

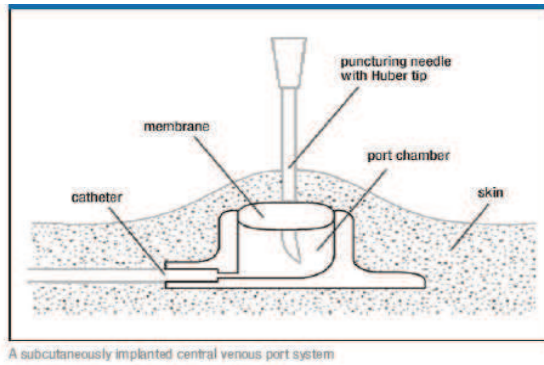


Figure 1. Chambre à cathéter implantable [62]

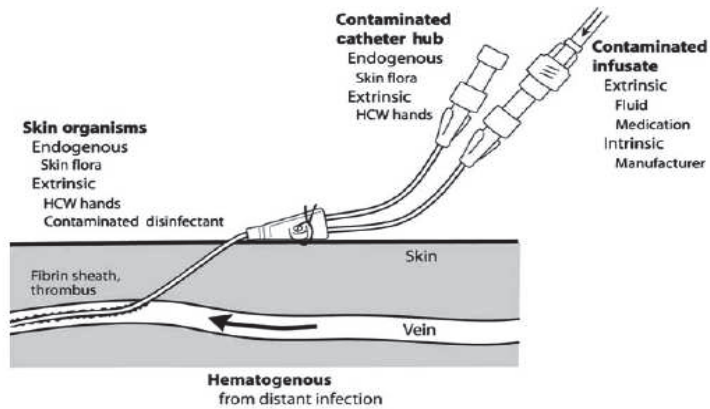


Figure 2. Pathogénèse de l'infection liée aux cathéters veineux centraux[63].

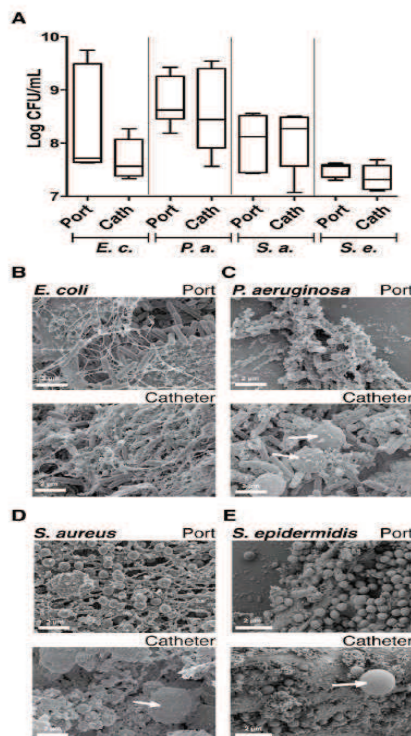


Figure 3. Relation entre la colonisation des chambre à cathéter implantables et la formation du biofilm chez des rats adultes [42].

***Contamination par voie hématogène*** : d'origine endogène, elle se fait à partir d'un foyer infectieux profond à distance ou à l'occasion d'une translocation bactérienne [8, 64]. Elle serait liée à la formation d'un thrombus.

La contamination peut donc survenir au moment de la pose chirurgicale du dispositif, au moment d'une ponction de la chambre avec une aiguille ou lors de la manipulation des connexions et raccords. Il est donc classique de distinguer deux grandes périodes de risque infectieux : la période précoce qui correspond aux premiers jours qui suivent la pose du cathéter et la période tardive. Pendant cette dernière période, la contamination est essentiellement endoluminale et liée à l'utilisation du cathéter [8].

## Chapitre 2

### **Définition et diagnostic des complications infectieuses liées aux cathéters veineux centraux**

**Contamination du cathéter** : on parle de contamination du cathéter en présence d'une culture bactérienne positive mais non significative de l'extrémité distale du cathéter, en l'absence de signes locaux ou généraux d'infections.

**Colonisation du cathéter** : la colonisation se définit par une culture de l'extrémité distale du cathéter positive en quantité significative, en l'absence de signes locaux ou généraux d'infections attribuables au cathéter.

**Infection liée au cathéter** : les terminologies infections liées aux CVC et infections associées aux CVC sont souvent utilisées et parfois, quoi que différentes, pour préciser si le cathéter est la source de la bactériémie ou non. Une infection associée aux CVC est définie par une bactériémie survenue chez un patient qui a bénéficié d'une pose de CVC dans les 48 heures qui ont précédé la bactériémie en l'absence d'une autre source d'infection [34]. Cette définition est souvent utilisée par les cliniciens pour la surveillance de l'incidence des infections. Cependant, il est parfois très difficile de savoir si une infection associée au CVC est secondaire ou pas à une source d'infection autre que le cathéter [34]. La terminologie infection liée aux CVC, quant à elle, est utilisée pour indiquer avec certitude que le cathéter est la source de la bactériémie. Son diagnostic à travers les signes cliniques tels que l'hyperthermie, les frissons, la douleur, la rougeur ou l'infection du site d'insertion du cathéter ne suffisent pas pour affirmer que le cathéter est la source d'infection. De plus, 70 à 85% des suspicions d'ILCVC devant des signes cliniques locaux ne sont pas confirmées par les examens bactériologiques [43, 65, 66]. De plus, l'effet de certains traitements dont la corticothérapie et la chimiothérapie réduisent les signes infectieux et la production de l'exsudat purulent [67].

Une erreur sur le diagnostic d'ILCVC peut entraîner une exposition inutile des patients aux antibiotiques, augmentant ainsi le risque de résistance, et peut conduire également à des ablations inutiles des cathéters. Dans une étude menée chez des patients hospitalisés en réanimation et en médecine générale dans un CHU en Nouvelle Zélande, les auteurs ont

analysé les CVC enlevés pour une suspicion d'infection [3]. Les résultats bactériologiques ont montré que 55% des cathéters enlevés n'étaient pas infectés.

Les méthodes de diagnostic doivent reposer sur la bactériologie. Elles sont différentes selon que le cathéter est ôté ou laissé sur place.

## **1. Analyse bactériologique après ablation du cathéter**

### **1. Méthode semi-quantitative de Maki [68]**

Un bout de l'extrémité distale du cathéter est coupé avec une paire de ciseaux stérile et roulé sur la surface d'une boîte de gélose au sang à l'aide d'une pince stérile ou d'une pipette Pasteur coudée. Les colonies sont comptées après 24 à 48 heures de culture. La présence de plus 15 unités formant colonies (UFC) suggère que le cathéter est la source de la bactériémie. Cette méthode n'explore pas la lumière interne du cathéter.

### **2. Méthode quantitative de Cléri [18, 69]**

Le cathéter est saisi avec une pince, puis on désobstrue la lumière en y faisant passer 1 ml d'un bouillon stérile. Le bouillon est ensuite recueilli ainsi que le cathéter dans un tube stérile, l'ensemble est agité sur vortex pendant 30 secondes. Dix microlitres du bouillon sont ensemencés sur gélose au sang puis incubés pendant 48 heures à 37°C. Le seuil significatif de colonisation du cathéter est fixé à un taux d'UFC supérieur à 1000/ml. Cette méthode quantitative ne s'intéresse aussi bien à la face externe qu'à la lumière interne du dispositif

### **3. Méthode de Brun-Bruisson**

Brun-Bruisson *et al.* [70] ont proposé une technique simplifiée de la méthode de Cléri. Leur technique permet d'explorer à la fois la lumière interne et la partie externe du cathéter; les trois centimètres de l'extrémité distale sont découpés et introduits dans un pot stérile, puis agités au « vortex » avec 1 ml d'eau stérile pendant 15 secondes, et 0,1 ml de la suspension est ensemencé sur une gélose trypticase au sang de cheval. Après incubation de 48 heures à 37°C en aérobiose, les colonies présentes sur les milieux sont énumérées et identifiées. Le seuil de positivité est fixé à 1 000 UFC. La sensibilité de cette méthode est de 97% et la spécificité de 88%.

## 2. Analyse bactériologique sans ablation du cathéter

En pratique, seule la mise en culture de l'extrémité distale du CVC permet d'affirmer rétrospectivement sa responsabilité dans la syndrome infectieux [67, 71]. Ceci implique le retrait du cathéter, ce qui est regrettable lorsqu'il est encore nécessaire aux soins et que la bactériologie montre qu'il n'est pas responsable du syndrome infectieux observé. Ainsi pour tenter d'affirmer l'infection tout en évitant le retrait inutile des cathéters, de nouvelles méthodes diagnostiques ont été récemment développées.

### 1. Culture du point d'insertion du cathéter

Cette méthode repose sur le mécanisme de contamination par voie exoluminale du cathéter. Raad *et al* [72] ont analysé prospectivement les données de 132 patients. Les résultats provenant des prélèvements réalisés au moment de l'ablation du cathéter autour du site d'insertion du cathéter ont été comparés à ceux provenant du cathéter après son ablation. La quantité de colonies formées autour du site d'insertion a une spécificité et une valeur prédictive négative supérieure à 90%. Dans l'étude de Guidet *et al* [73] chez les patients en unité de soins intensifs, la culture du point d'entrée du cathéter a une valeur prédictive négative supérieure à 90%, autorisant ainsi le maintien du cathéter lorsqu'elle est stérile. Cependant, cette méthode n'est pas adaptée aux cathéters à site implantable [74].

### 2. Examen direct par test AOL (Acridine Orange Leucocyte Cytospin)

Un millilitre de sang est prélevé sur le cathéter, étalé par cytopspin et coloré avec l'acridine orange. Après une lecture microscopique en ultraviolet, la présence d'une bactérie signifie un diagnostic positif d'ILCVC [43, 75]. La méthode a une bonne sensibilité (87%) et une bonne spécificité (94%). Le test AOL suivi d'un examen direct après coloration de Gram a une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative de 91 et 97%, respectivement [76]. C'est un test facile et rapide qui dure environ 30 minutes mais peu utilisé en pratique clinique.

### 3. Hémocultures quantitatives couplées [77-83]

Cette méthode repose sur l'hypothèse selon laquelle, la concentration en microorganisme est plus élevée au niveau de la source de contamination. Le diagnostic d'ILCVC est retenu lorsque le nombre d'UFC à partir des hémocultures de la voie veineuse centrale est au moins 5 fois supérieur à celui de la voie veineuse périphérique. La sensibilité



de cette méthode est de 93% et sa spécificité de 97 à 100% [43]. Cette méthode est coûteuse, nécessite une centrifugation et entraîne des risques d'accident d'exposition au sang.

#### 4. Différentiel de positivité

Le principe de cette technique est basé sur le fait qu'une hémoculture prélevée au travers d'un dispositif infecté pousse beaucoup plus rapidement qu'une hémoculture prélevée simultanément sur une voie veineuse périphérique située à distance du cathéter. Ainsi la différence du délai de positivité correspond au délai écoulé entre le moment où l'hémoculture prélevée sur CVC est positive et le moment où celle prélevée en périphérie est positive. Cette méthode requiert le prélèvement simultané de volumes identiques de sang sur la voie veineuse périphérique et sur le cathéter. Il a été montré récemment qu'en cas d'ILCVC, les hémocultures prélevées sur le cathéter poussent au moins 120 minutes avant celles prélevées en périphérie [84]. De nombreuses autres études ont montré l'intérêt de cette méthode dans le diagnostic des ILCVC [85-88]. Les résultats d'une méta-analyse ont montré que la sensibilité et la spécificité de cette méthode sont de 90% et 72 % respectivement [83]. Cette méthode est le diagnostic de référence des ILCVC lorsque le cathéter est en place et lorsque la méthode quantitative n'est pas disponible, elle est très utilisée en oncologie [89]. Les principales limites de cette méthode reposent sur la quantité de sang à prélever. Les échantillons de sang qui serviront à la culture doivent être identiques. Il est parfois difficile de faire un prélèvement du sang périphérique chez certains patients dont les nourrissons, les enfants et ceux qui ont un faible capital veineux.

L'ensemble de ces techniques de diagnostic indirect d'ILCVC vise à poser ou éliminer le diagnostic d'infection tout en laissant le cathéter en place. Elles sont surtout utilisées pour leur bonne valeur prédictive négative, plus que pour leur valeur prédictive positive car leur spécificité est discutée. Lorsque les cultures sont négatives, ces techniques permettent d'éliminer la responsabilité du cathéter devant un syndrome infectieux, elles évitent ainsi une ablation inutile d'un cathéter encore nécessaire aux soins [90].

## Chapitre 3

### **Epidémiologie des complications infectieuses liées aux cathéters veineux centraux**

Chaque année, plusieurs millions de CVC sont utilisés par les structures hospitalières françaises [91] pour administrer des soins. Ces dispositifs sont conçus pour accéder de façon répétée au système intraveineux. Ils permettent un accès direct à une veine de gros calibre pour l'administration des traitements itératifs et de longue durée [8]. L'utilisation de ces cathéters, motivée par le progrès de la médecine, peut cependant exposer le patient à des complications dont la plus fréquente et la plus grave reste l'infection. Les ILCVC sont à l'origine d'une prolongation de la durée de séjour à l'hôpital et d'une surmortalité. Il s'agit d'un des problèmes les plus préoccupants parmi les infections associées aux soins.

#### **1. Incidence et facteurs de risque**

En France, depuis 1990, le Ministère de la Santé a créé le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) pour coordonner le recueil des données et uniformiser la prise en charge des infections nosocomiales. Les ILCVC occupent actuellement une place importante dans les activités du RAISIN, elles représentent 20 à 40% des bactériémies nosocomiales [92, 93]. Malgré les recommandations de ce réseau, ainsi que celles de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et des autres sociétés savantes dont The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the Society for Healthcare Epidemiology of America, Inc (SHEA)/Infectious Disease Society of America [94-96], les ILCVC restent très fréquentes en réanimation. Une étude menée en France, en Allemagne, en Italie et au Royaume Uni montrait que chaque année, 8 400 à 14 400 cas d'ILCVC sont diagnostiqués dans les services de réanimation et 1 000 à 1 580 décèdent de leur infection [97]. Aux Etats-Unis, les patients sont exposés à plus de 15 millions de journées-cathéter au cours desquelles, 80 000 épisodes d'ILCVC sont diagnostiqués chaque année [98, 99].

La plupart des données concernant les CVC utilisés en réanimation que l'on qualifie de cathéters de courte durée, en revanche, les données qui sont publiées au sujet des cathéters de longue durée, en particulier en NPAD et oncologie sont limitées. Nous rappelons dans un premier temps les données en réanimation, ensuite en NPAD et en cancérologie.

## 1. En Réanimation

L'incidence des ILCVC varie de 10 à 41,5 % et le taux d'incidence de 1,5 à plus de 7 pour 1000 journées-cathéter en réanimation [100, 101]. Il varie selon les services :

- 4,0 pour 1 000 journées-cathéter en réanimation cardiaque
- 5,1 pour 1000 journées-cathéter en réanimation chirurgie
- 5,3 pour 1000 journées-cathéter en réanimation médicale
- 6,9 pour 1000 journées-cathéter en réanimation pédiatrique [88, 102]

La mortalité attribuable aux ILCVC est estimée entre 10 à 35 % en réanimation [1, 2, 103, 104]. Elle est de 22,8% lorsque l'infection est due au *Candida*, 1,2% lorsqu'elle est due aux *Staphylococcus* coagulase négatif et 4,1% pour les autres germes [105]. Une étude menée dans un service de réanimation chirurgicale rapportait un risque de décès très élevé chez les patients qui ont fait une ILCVC (OR ajusté : 6,6 ; intervalle de confiance à 95%: 1,8 -24,4) [106]. En France, le coût annuel de la prise en charge des ILCVC est estimé entre 100 et 130 millions d'euros [97]. Ces infections peuvent également prolonger la durée de la ventilation et de l'hospitalisation, et augmentent la fréquence de l'ablation du cathéter [105, 106].

Les facteurs de risque associés aux ILCVC en réanimation ont été largement étudiés, ce sont entre autres : le sexe masculin, la sévérité de la maladie, la période d'inclusion, le rang du cathéter, l'admission pour des raisons non chirurgicales, l'insertion du cathéter au niveau des veines jugulaire et fémorale par rapport à la veine sous-clavière, la durée de présence du cathéter, le séjour en réanimation avant l'insertion du cathéter, la transfusion sanguine, l'antécédent de maladie cardiovasculaires et la présence d'une stomie, l'intensité des soins, l'insuffisance rénale [101, 102, 107-112]. Le risque d'ILCVC est de 3,9 (IC 95% : 1,4 – 10,7) pour les cathéters qui ont 7 à 14 jours et 5,6 (IC95% : 1,7 – 15,4) pour ceux qui sont restés plus de 14 jours par rapport à ceux qui sont restés moins de 7 jours [113]. Le diabète est l'une des pathologies sous-jacentes les plus étudiées. Le risque de bactériémie chez les diabétiques est de 1,71 (IC95% : 1,07 – 2,72) par rapport aux non diabétiques [114]. Dans une étude rétrospective portant sur 142 patients en réanimation chirurgicale, les diabétiques étaient plus à risque d'une infection associée aux CVC due aux bactéries à Gram négatif que les non diabétiques [115]. L'hyperglycémie pourrait être la principale explication de ces résultats.

Récemment, les résultats d'une étude rétrospective ont montré que les patients qui recevaient des poches de NP de fabrication magistrale ont plus de bactériémie que ceux qui

recevaient des mélanges industriels (19,6 % vs 25,9 % ;  $P < 0,001$ ) [116]. Ces résultats ont été confirmés par ceux d'un récent essai randomisé [117].

## 2. En Nutrition Parentérale à Domicile

La NP consiste en la perfusion intraveineuse d'un mélange nutritif complet comprenant des macronutriments (glucose, acides aminés, lipides), des électrolytes et des micronutriments (vitamines et oligo-éléments). Elle est indiquée chez des patients ayant une insuffisance intestinale ou ayant une dénutrition sévère chez lesquels une alimentation orale ou entérale est impossible ou insuffisante. Ses principales indications sont le syndrome de grêle court, les occlusions intestinales chroniques, certaines malabsorptions graves d'origines médicales, la maladie de Crohn et le cancer.

On estime à 120, le nombre de patients recevant de la NP pour 1 million d'habitants [118, 119]. Son administration à domicile a permis d'améliorer la qualité de vie des patients et réduire le coût de la prise en charge. Des études ont montré que la NP coûte 30 à 60% moins cher à domicile qu'en milieu hospitalier [120-122]. Elle augmente de façon très significative la survie des patients chez qui la pathologie vient d'être diagnostiquée, particulièrement chez ceux qui ont une maladie de Crohn ou un cancer. Le taux de survie à un an est de 90% chez les patients recevant de la NPAD pour une maladie de Crohn [118]. La NPAD peut cependant être responsable de plusieurs complications dont les troubles électrolytiques, l'hyperglycémie, l'hypoglycémie, les carences et les surcharges vitaminiques ou d'oligoéléments, le syndrome de rénutrition, les complications hépatobiliaires, osseuses et les complications liées aux CVC.

La Société Européenne de Nutrition Clinique et Métabolisme (ESPEN) et la Société Américaine de Nutrition Parentérale et Entérale (ASPEN) ont élaboré des recommandations pour prévenir les complications de la NPAD [123-126]. Ces recommandations reposent sur le choix du matériau, du type et du site d'insertion du cathéter, les règles d'hygiène lors de la pose du cathéter, la quantité quotidienne de calories à apporter au malade selon son poids, l'éducation et de la formation des soignants et des patients aux techniques de branchement et de débranchement des poches de NP et du choix des verrous [124].

Malgré l'application stricte de ces recommandations, les infections restent la complication la plus fréquente et la plus grave liée à la NPAD [127]. Elles représentent 20 à 50 % des causes de décès liés à la NP à domicile [128]. L'incidence des ILCVC chez ces patients varie de 3 à 52 % et le taux d'incidence de 0,34 à 6 pour 1 000 journées-cathéter

[122, 129-135]. Dans le Centre Agréé de Nutrition Parentérale à Domicile des Hospices Civils de Lyon, le taux d'incidence des ILCVC varie de 2,13 à 3,65 pour 1000 journées-cathéter entre 2006 et 2008 [136]. Il peut dépasser 10/1 000 journées-cathéter chez certains patients en Australie et aux Etats-Unis [119, 137, 138].

Les conditions psychosociales (dépression, fatigue, précarité) augmentent le risque de complications liées aux CVC [132]. Le délai médian de survenue d'une première ILCVC est de 135 jours [139]. Le délai entre deux infections est 54,5 jours lorsque le cathéter a été « sauvé » par une antibiothérapie et 140,5 jours lorsqu'il avait été enlevé. Le cancer, le diabète, l'âge, l'immunosuppression, le score de McCabe, le micro-organisme responsable, l'utilisation de verrous d'antibiotiques, la durée de l'antibiothérapie n'étaient pas des facteurs indépendamment associés au délai de survenue de l'ILCVC.

Les patients non autonomes pour leurs branchements et débranchements de leurs poches de NP sont plus à risque que ceux qui sont autonomes (OR = 3,7 ; IC95% ; 1,4 –9,9) [61]. Les mesures d'éducation et d'hygiène peuvent influencer ce risque : une étude rétrospective mettait en évidence une diminution de l'incidence des sepsis liés aux CVC de 6,8 à 3,2 pour 1 000 journées-cathéter après la mise en place d'un programme intensif d'éducation des patients [131].

### 3. En oncologie

Les patients ayant un cancer peuvent être équipés de différents types de cathéter dont les cathéters veineux tunnésés et les chambres à cathéter implantables pour administrer leurs traitements. Des études, pour la plupart non randomisées, ont été menées sur les complications infectieuses de ces cathéters. L'incidence de ces infections varie de 2,4 à 16% et le taux d'incidence de 0,09 à 3,05/ 1000 journées-cathéter [4-7, 21, 26, 36, 135, 140-150] selon les études. Dans une revue de la littérature incluant 14 études prospectives chez des patients en oncologie et en hématologie, le taux d'incidence n'était que de 0,10 pour 1 000 journées-cathéter [146]. Plusieurs raisons expliquent la disparité des résultats observés. La première réside dans la définition de l'infection qui varie d'une étude à une autre (Annexe 2). La deuxième raison est liée aux caractéristiques des patients. Certaines études incluaient à la fois des patients qui ont un cancer et ceux qui n'ont pas de cancer, des patients ayant un cancer hématologique et ceux ayant une tumeur solide, des enfants et des adultes. La troisième raison est liée au type du cathéter. Certaines études incluent à la fois des chambres à cathéter implantables, des CVC externes tunnelisés et des CVC insérés en périphérie. La

quatrième est liée à la méthodologie de l'étude, les études rétrospectives sont parfois plus biaisées que les études prospectives et dépendent étroitement de la qualité du dossier de soins infirmiers et du dossier médical [10]. La durée et la période de suivi peuvent également expliquer la variation des résultats.

Les conséquences liées aux ILCVC sont nombreuses : les arthrites septiques, les thromboses septiques et les endocardites [33, 151-153]. Elles augmentent la durée du séjour hospitalier de 10 à 20 jours, l'exposition aux antibiotiques et le coût de la prise en charge [146, 154, 155]. Elles peuvent aussi entraîner le retard ou l'arrêt définitif de la chimiothérapie ou de la NP [31, 156]. L'impact des ILCVC sur la survie est largement étudié chez les patients en réanimation [17, 96, 148, 157, 158], contrairement à ceux qui sont traités en ambulatoire pour un cancer. Une étude rétrospective analysant les bactériémies à *Staphylococcus aureus* liées aux cathéters de longue durée en héματο-oncologie, rapportait 12% de chocs septiques compliqués de décès [33]. Chez les patients avec un cancer solide, le taux de CRP au moment de l'infection est un facteur de risque de choc septique [150].

L'identification des facteurs de risque d'ILCVC est essentielle pour une meilleure compréhension de la pathogenèse de l'infection et pour la mise en place des programmes de prévention. Les facteurs associés aux ILCVC chez les patients ayant un cancer sont multiples. Ils sont liés à la fois au patient, aux caractéristiques du cathéter et aux traitements administrés (figure 4).

Parmi les facteurs liés au patient, l'âge et le sexe ont été largement étudiés. Les patients d'âge extrême sont connus comme étant les plus à risque de morbidité. Le jeune âge, avant sept à dix ans selon les études, est un facteur de risque indépendant d'ILCVC en oncologie [6, 36]. Le sexe n'est pas un facteur de risque d'ILCVC, cependant, les résultats de deux études rapportaient que les hommes étaient plus à risque de complications de leur chambre à cathéter implantable que les femmes [4, 5]. Dans ces études, près de 80% des patients étaient des hommes. Un indice de masse corporelle supérieur à 28,75 est un facteur de risque d'ILCVC chez les patientes avec un cancer du sein ou un cancer gynécologique [159]. Un mauvais état général peut également prédisposer un patient à des infections. Une étude rapportait qu'un indice de Karnofski inférieur à 80% était un facteur de risque indépendant d'ILCVC (RR : 5,3 ;  $P=0,002$ ) [160].

La pathologie cancéreuse est accompagnée de dénutrition, d'immunodépression et de neutropénie qui sont des facteurs exposant le patient à des risques d'infections. La dénutrition en oncologie résulte d'une diminution des apports protéino-énergétiques et d'une augmentation des dépenses énergétiques de repos en particulier par détournement

métabolique lié à la tumeur. Elle provoque un déficit de l'immunité à médiation cellulaire et humorale. Le déficit protéique conditionne la prolifération des lymphocytes B et T, en particulier en présence des antigènes bactériens et diminue la production des anticorps. Il diminue aussi la sécrétion des interleukines par les macrophages. L'immunodépression due à la tumeur peut être exacerbée par celle liée au traitement, majorant ainsi le risque d'infections [36, 88, 144, 161].

La chimiothérapie et la radiothérapie entraînent une neutropénie qui augmente le risque d'infection et de sepsis. Les polynucléaires neutrophiles ont la capacité d'identifier et de détruire de nombreux antigènes et représentent 55 à 70% des globules blancs circulants. Un taux de neutrophiles inférieur à  $1,0 \times 10^9/L$  est un risque d'infection chez le patient. La fréquence et la sévérité des infections sont inversement proportionnelles au taux de neutrophiles et directement proportionnelles à la durée de la neutropénie. Au moins 50% des patients neutropéniques ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) et fébriles font une infection et au moins 20% des patients qui ont moins de  $0,1 \times 10^9/L$  font une bactériémie [162]. Une étude de cohorte prospective rapportait un risque d'ILCVC de 15,1 (IC95% : 2,7–86,9) chez les patients neutropéniques par rapport aux non neutropéniques [144]. La persistance de la neutropénie est un facteur de risque d'ILCVC dues aux bactéries à Gram négatif et à une mauvaise réponse à l'antibiothérapie [82, 88].

Les patients avec un cancer reçoivent souvent une NP pour prendre en charge leur dénutrition initiale et de son aggravation éventuelle liée aux traitements. Des études ont suggéré qu'il existait une meilleure réponse tumorale au traitement en cas de NP concomitante à la chimiothérapie chez des patients qui ont un cancer digestif [163]. En plus des résultats rapportant des effets bénéfiques de la NP, plusieurs autres raisons expliquent la fréquence élevée de la NP en oncologie. La présence d'un CVC déjà en place entraîne une prescription plus fréquente de la NP. Les soignants sont familiarisés avec l'utilisation et les trouvent moins invasifs que la pose d'une sonde nasogastrique. Cependant, l'administration d'une alimentation à travers le cathéter est un facteur de risque d'ILCVC [140, 164]. Les résultats d'une étude observationnelle de patients avec un cancer digestif, ou un gynécologique, un cancer du poumon ou du sein rapportaient un risque d'ILCVC précoce très élevé chez les patients qui ont reçu de la NP (OR : 28,5 ; IC95%: 4,2 – 200) [6].

Le glucose et les lipides contenus dans les poches de NP peuvent permettre aux bactéries et aux levures de produire du glycocalyx facilitant ainsi la colonisation du cathéter [55]. Les émulsions lipidiques aussi pourraient induire une immunodépression chez ces patients [165]. L'immunodépression parfois secondaire aux lipides contenus dans les poches



de NP peut exacerber celle due à la pathologie cancéreuse et à son traitement, augmentant ainsi le risque d'infection. Les patients recevant des poches de NP fabriquées dans les pharmacies sont plus à risque d'infections que ceux qui reçoivent des poches industrielles [117, 165]. Dans une étude, Dissanaïke *et al.* [166] ont montré qu'en réanimation, la quantité de calories apportée par la NP est liée au risque de bactériémie. La quantité moyenne de calories apportée quotidiennement était de 29 kcal/kg chez les patients qui ont fait une bactériémie et 25 kcal/kg chez les patients qui n'ont pas fait d'infection. Après ajustement sur l'indice de masse corporelle, les patients qui recevaient plus de 40 kcal/kg par jour avaient environ un risque de 4 par rapport à ceux qui recevaient moins de 25 kcal/kg par jour. Enfin la NP augmente la fréquence de manipulations des cathéters entraînant ainsi les fautes d'asepsie, sources d'infections. La densité des soins a été suggérée dans certaines études comme un facteur de risque d'ILCVC [33, 88, 153, 167].

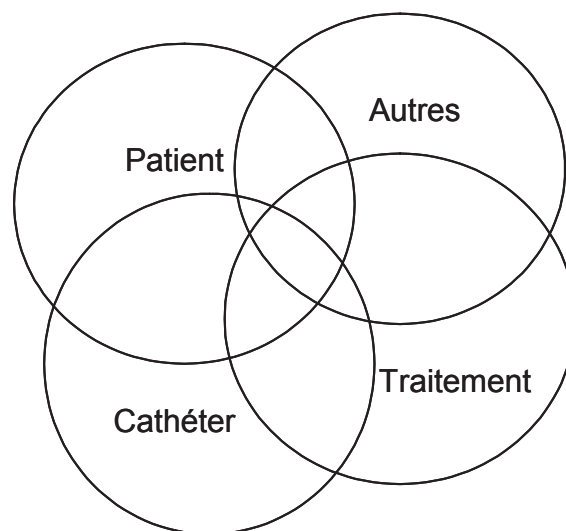
Le risque d'ILCVC varie selon le type du cancer. Il est plus élevé chez les patients ayant une tumeur hématologique que chez ceux qui ont une tumeur solide [4, 145, 168]. En plus de la neutropénie et de l'immunodépression, ces patients bénéficient souvent de transfusion sanguine, source d'ILCVC. L'administration d'autres médicaments dont les corticostéroïdes qui sont associés au traitement anticancéreux peut également augmenter le risque d'infection [169]. La présence de pathologies sous-jacentes dont l'infection par le VIH et la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont des facteurs de risque d'infections [5, 9, 160, 170].

Les propriétés physiques du matériau avec lequel le cathéter est fabriqué peuvent influencer le risque d'infections. L'emploi des cathéters en matériaux moins thrombogènes (polyuréthane, silicone, polymères fluorés (Teflon®) diminue l'adhésion des micro-organismes et ainsi le risque de la colonisation des cathéters, contrairement à celui des cathéters en polyvinyl ou en polyéthylène [60, 64, 171, 172]. En France, 80% des chambres à cathéter implantables sont en silicone [16]. Les conditions de pose du cathéter et l'inexpérience de celui qui le pose peuvent avoir un impact sur le risque d'infections. Les difficultés rencontrées lors de l'insertion du cathéter sont associées à un risque d'ILCVC précoce (OR : 25,6; IC95% : 4,2-106) [6]. Le site d'insertion du cathéter a été analysé dans certaines études. Une étude rapportait des complications plus fréquentes sur des cathéters insérés en veine sous-clavière que ceux qui étaient insérés en veine jugulaire (15,8 % vs 7,6% ;  $P < 0.001$ ) [173]. Cependant, une méta-analyse a montré que le risque d'infections n'était pas différent entre les cathéters insérés sur la veine jugulaire et ceux qui étaient insérés sur la veine sous-clavière (risque relatif = 2,24 ; IC95% : 0,62 – 8,09) [174]. Des résultats



similaires ont été trouvés dans un récent essai randomisé en oncologie [175]. Les résultats de cette étude ont montré que le risque d'infection ne variait pas selon le site d'insertion du cathéter. Les patients équipés d'une chambre à cathéter implantable font moins d'ILCVC que les autres cathéters [7, 143, 176-178]. Cependant, lorsque les patients sont sous NP, le délai entre deux infections est plus court pour les chambres à cathéter implantables que pour les cathéters tunnelisés de type Broviac® (96,2 vs 178,0 jours;  $P = 0,008$ ) [139].

En limitant notre recherche aux patients avec un cancer digestif, nous avons retrouvé deux études portant sur les complications des CVC. La première était rétrospective et portait sur 109 patients avec un cancer colorectal, équipés de cathéters à site implantables ou de CVC insérés en périphérie [179]. Le taux d'incidence de l'ILCVC était estimé à 1,08 pour 1000 journées-cathéters. La NP était le seul facteur de risque d'ILCVC en analyse univariée. La deuxième étude portait sur les complications des cathéters à chambres implantables chez des patients recevant de la chimiothérapie en ambulatoire. Sur 57 patients suivis, 4 ont fait une ILCVC, correspondant à une incidence cumulée de 7,0% [180].



**Figure 4.** Facteurs de risque des infections liées aux cathéters veineux centraux

## 2. Microorganismes responsables

### 1. En Réanimation

Dans une étude brésilienne portant sur 29 461 journées-cathéter en réanimation médico-chirurgicale, les bactéries à Gram positif étaient les plus fréquentes (42%), suivies des Gram négatif (39%) et des levures (19%) [181]. Parmi les germes à Gram positif, le *Staphylococcus coagulase négatif* était le principal microorganisme responsable des ILCVC (65%), alors que l'*Acinobacter baumannii* (32%) et le *Klebsiella pneumoniae* (27%) étaient les principaux germes identifiés parmi les bactéries à Gram négatif. En Europe et aux Etats-Unis, le *Staphylococcus coagulase négatif* (27 à 58%), le *Staphylococcus aureus* (4 à 14%) sont les principaux germes responsables des ILCVC en réanimation [101, 102, 105]. En France, la prévalence du *Staphylococcus aureus* est de 23,0% [107]. Le *Candida albicans* est responsable de 4% des ILCVC [182]. Les ILCVC précoces sont dues aux bactéries à Gram positif, principalement le *Staphylococcus epidermidis* et le *Staphylococcus aureus*. Celles qui sont tardives sont dues aux bactéries à Gram négatif et aux *Candida*, ainsi que les bactéries à Gram positif [183].

### 2. En Nutrition Parentérale à Domicile

Dans une étude menée entre 1985 et 1992 sur 5 000 patients, Howard *et al.* ont étudié les complications de la NPAD [184]. Les principales indications de la NP chez ces patients étaient le cancer et un syndrome de grêle court. Les auteurs notaient que chez les patients ayant fait une ILCVC, la prévalence des *Staphylococcus coagulase négatif* était de 30 à 40% et celle des *Staphylococcus coagulase positif* était de 15 à 20%. Les bactéries à Gram négatif étaient responsables de 30 à 40 % des infections. A Lyon, les résultats de deux études rétrospectives montraient que le staphylocoque et les bacilles à Gram négatif étaient responsables, respectivement de 57% et 35% des ILCVC entre 1984 et 1998 et 59,3% et 23,0% entre 2006 et 2008 [136, 185]. La prévalence des levures est de 6 à 9 % des infections, cette proportion peut atteindre 20% dans certains cas [119, 184].

### 3. En Oncologie

L'épidémiologie des germes responsables des bactériémies chez les patients avec un cancer a beaucoup changé pendant ces dernières décennies. Dans les années 1960 à 1970, les bactéries à Gram négatif étaient les principaux germes responsables de bactériémies chez ces patients. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, et le *Klebsiella spp* étaient responsables de 60 à 70% des infections [167]. Le tableau 1 montre un changement de l'épidémiologie microbienne à partir du milieu des années 1980 où les bactéries à Gram positif sont devenues les plus fréquentes. Même chez les patients avec une leucémie, le taux d'incidence des infections dues au *Staphylococcus epidermidis* est passé de 2,0 pour 1000 journées d'hospitalisation en 1977 à 14,6 en 1979 [186]. La prévalence des bactéries à Gram positif est passée de 62% en 1995 à 76% en 2000, celle des bactéries Gram négatif a diminué de 21,5% à 14,4% dans la même période. Actuellement, 60 à 70% des bactériémies sont dues aux *Cocci* à Gram positif [167, 187, 188]. Le *Staphylococcus epidermidis* est devenu le principal germe des ILCVC, et principalement celles qui sont précoces [6].

Les raisons du changement de l'épidémiologie microbienne en oncologie sont très mal connues. Plusieurs facteurs semblent expliquer ce changement : l'effet de la chimiothérapie anticancéreuse, l'exposition à des durées longues de neutropénie, présence de CVC de longue durée, les hospitalisations prolongées, la qualité des soins administrés, l'utilisation des antiacides et l'antibioprophylaxie [148, 186]. Des meta-analyses ont montré que la prophylaxie par l'utilisation des fluoroquinolones réduit l'incidence des bactéries à Gram négatif chez les patients avec une neutropénie ou un cancer, alors qu'elle ne prévient pas les bactériémies liées aux bactéries à Gram positif [189, 190]. La neutropénie et la NP ont contribué à augmenter la prévalence des *Candida* [140, 187].

Trial	Total no. of isolates	Gram-negative	Gram-positive
I: 1973–1976	145	103 (71%)	42 (29%)
II: 1977–1980	111	74 (67%)	37 (33%)
III: 1980–1983	141	83 (59%)	58 (41%)
IV: 1983–1985	219	129 (59%)	90 (41%)
V: 1986–1988	213	78 (37%)	135 (63%)
VIII: 1989–1991	151	47 (31%)	104 (69%)
IX: 1991–1993	161	53 (33%)	108 (67%)

**Tableau 1.** Profil des bactéries responsables de bactériémies chez des patients avec un cancer, 1973-1993 [167].

## **2. OJECTIFS, MATERIEL ET METHODES**

## 1. Objectifs

Les cathéters veineux centraux ont permis d'améliorer la prise en charge des patients en réanimation et ceux ayant des pathologies chroniques comme le cancer traités en ambulatoire. La principale complication de ces cathéters est l'infection. Elle augmente le risque de morbidité et de mortalité chez ces patients.

L'estimation du taux d'incidence et l'analyse de facteurs de risque en oncologie est indispensable afin d'améliorer ou de développer les stratégies efficaces de prévention et de contrôle.

La plupart des connaissances sur l'incidence et les facteurs de risque d'ILCVC en oncologie proviennent de rapports, d'études rétrospectives incluant des patients avec et sans cancer. Les résultats des études suggèrent également que la NP est un facteur de risque d'ILCVC. L'investigation des ILCVC de façon prospective pourrait participer à une meilleure connaissance de cette complication ainsi qu'à l'amélioration de sa gestion par les cliniciens.

L'objectif principal de ce travail était d'abord, d'estimer le taux d'incidence et d'analyser les facteurs de risque d'ILCVC chez des patients recevant de la chimiothérapie intraveineuse pour un cancer digestif, ensuite, d'étudier l'impact de la NP associée à la chimiothérapie intraveineuse sur l'incidence de ces infections. Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Analyser les facteurs de risque d'ILCVC chez les patients diabétiques
- Analyser le pronostic des patients après l'ILCVC
- Décrire les germes responsables des ILCVC

## **2. Matériel et Méthodes**

### **1. Recrutement des patients**

#### 1. Aspects éthiques

Le protocole de l'étude a été examiné et approuvé par le Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi que par la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) avant la mise en place de l'étude.

#### 2. Population

L'étude se déroule depuis le 03 mars 2007, date d'inclusion du premier patient, elle se terminera le 31 décembre 2012. C'est une étude de cohorte observationnelle et elle a porté sur 525 patients ayant un cancer primitif digestif, admis de façon successive en Hépatogastérologie à l'Hôpital de la Croix Rousse, et en Oncologie à l'Hôpital Edouard Herriot.

#### 3. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Patients ayant un cancer digestif primitif
- Patients ayant eu une pose de chambre à cathéter implantable
- Patients recevant de la chimiothérapie intraveineuse

#### 4. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants:

- Patients âgés de moins de 18 ans
- Patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intraveineuse dans le mois qui a suivi la pose du CVC
- Patients qui ont fait une ILCVC précoce dans les 14 jours qui ont suivi la pose du CVC

### **2. Déroulement de l'étude**

Les patients ont été inclus à partir de la date de pose du CVC dans l'un des blocs opératoires des Hospices Civils de Lyon. La liste des patients est obtenue par les cadres de santé des blocs opératoires ou par le logiciel de gestion des programmes du bloc opératoire

(IPOP). Les données de chaque patient ont été recueillies pendant 12 mois consécutifs à partir de la date d'inclusion. Les critères de fin d'observation étaient :

La première ILCVC

L'arrêt de la chimiothérapie intraveineuse pendant six mois successifs

Le transfert du patient dans un autre hôpital ou à domicile

L'ablation du CVC

La fin de la durée d'observation (12 mois)

Le décès

Le diagnostic d'ILCVC était retenu lorsque le même germe était identifié à la fois sur les prélèvements de sang sur la voie veineuse centrale et ceux de la voie veineuse périphérique avec un différentiel du temps de pousse  $\geq 120$  minutes. Les micro-organismes responsables des ILCVC ont été recueillis.

### **Variables recueillies**

Le recueil des données a été effectué par deux attachés de recherche clinique entre mars 2007 et juillet 2008, et par le doctorant lui-même à partir de juillet 2008.

#### **1. Les données recueillies à l'inclusion comprenaient (Annexe 3)**

Les données démographiques (âge, sexe)

Le performance status (ECOG Performance status, encore appelé score OMS). Il varie de 0 pour les patients actifs à 5 pour le décès [191]. Ce score est utilisé par les oncologues et les chercheurs pour évaluer la progression de la maladie, il permet de savoir jusqu'à quel niveau la maladie affecte les activités quotidiennes du patient.

Les antécédents médicaux (diabète, immunodépression, greffe, cirrhose, corticothérapie au long court)

La présence d'une stomie

Des données nutritionnelles (poids de forme, poids à l'inclusion, taille, présence de la NP, nombre de poches de NP par semaine)

Les données carcinologiques (localisation du cancer digestif primitif, date de diagnostic du cancer, présence de métastases au moment du diagnostic, diagnostic des métastases pendant la durée de l'étude, cancer diagnostiqué récemment, rechute)

Les données liées au CVC (date de pose, type, antécédents de voie veineuse centrale)

## 2. Les données recueillies pendant la durée d'observation comprenaient (Annexe 3):

Les données sur la chimiothérapie intraveineuse (nom du protocole, numéro de ligne, numéro de cure, numéro d'infusion, date de début de l'infusion, date de fin de l'infusion, radiothérapie associée)

Des paramètres nutritionnels (administration de la NP, indication, date de début, date de fin, poids au début de la NP, type de poches industrielles ou à la carte, nombre de poches de NP par semaine)

Les données liées aux cathéters (prévention primaire des ILCVC, prévention primaire des thromboses, existence d'une thrombose du cathéter)

Les données sur les infections autres que les ILCVC (date de diagnostic, site, micro-organismes)

Les données liées aux ILCVC (date de suspicion, date de diagnostic, état de choc, poids, signes d'appel, sites de prélèvements biologiques, nombre de prélèvements sur le cathéter et sur la voie veineuse périphérique, micro-organismes identifiés, durées du temps de pousse)

## 3. Les données recueillies à la fin de l'observation

Elles comprenaient la date et la cause de la fin d'observation

## 4. Variables ajoutées au cours de l'étude

Nous avons dû recueillir rétrospectivement, au près de la Direction de l'Information Médicale et Economique (DIM), les durées d'hospitalisation des patients. Pour ceux ayant fait une ILCVC, des variables supplémentaires ont été recueillies rétrospectivement sur la mortalité. Les valeurs de l'albuminémie, de la CRP et le poids à chaque épisode d'infection et la date de fin d'observation ont été également rajoutées.

### 3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS version 17, STATA version 10.1

- **Description de la population** : les variables catégorielles ont été décrites en effectifs et en pourcentages. Les comparaisons ont été effectuées par le test KHI-2 de Pearson ou le test de Fisher en fonction des conditions d'application. Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne et la déviation standard ou en médiane et soit les interquartiles, soit le minimum et



le maximum. Les comparaisons ont été effectuées par le test de Student ou le test de Mann-Whitney.

Les résultats des ILCVC ont été exprimés en donnant :

- L'**incidence cumulée** ou **taux d'attaque** qui est la probabilité pour des personnes non malades de développer une maladie pendant une durée donnée, à condition qu'elles soient suivies pendant toute la période [192]. Il correspond pour une ILCVC donnée :

Au numérateur : le nombre de patients qui ont fait ILCVC

Au dénominateur : le nombre total de patients inclus dans l'étude.

- Le **taux d'incidence** ou la **densité d'incidence** qui est la « vitesse de production » de nouveaux cas [193]. Pour chaque catégorie de patients exposés, le calcul prenait en compte :

Au numérateur : le nombre de cas d'ILCVC

Au dénominateur : pour les patients non infectés, la somme des durées d'exposition à partir de la date de pose de la voie veineuse centrale jusqu'à la sortie de l'étude et pour les patients présentant une ILCVC, la somme des durées entre la pose de la voie veineuse centrale et la survenue de l'ILCVC. Les taux d'incidence d'ILCVC ont été comparés par la régression de Poisson [193].

Des analyses multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs de risque indépendamment associés à une ILCVC. Le modèle de Cox et la régression logistique ont été utilisés. Les variables incluses dans ces modèles ont été choisies en fonction des résultats des analyses univariées et des données de la littérature. L'évaluation et la validation des modèles finaux a été vérifiée en fonction des résultats des tests basés sur les paramètres du modèle : test de Wald et test du rapport de vraisemblance ( $-2 \log \text{likelihood}$ ), du test d'adéquation des données au modèle (goodness-of-fit) de Hosmer et Lemeshow et de la capacité discriminante du modèle au moyen du calcul de l'aire sous la courbe.

En ce qui concerne le modèle de Cox, il permet d'estimer à partir des données d'observation l'effet d'une variable sur la survie (dans notre étude, l'ILCVC), après ajustement sur les variables explicatives [193-195]. Le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a été utilisé pour mieux analyser l'effet des journées d'utilisation effective du cathéter. Ces journées ont été calculées à partir des journées de chimiothérapie intraveineuse et des journées de NP. Les résultats ont été présentés sous forme de Hazard Ratio, accompagnés de leur intervalle de confiance à 95%.

Pour les modèles de régression logistique, la procédure de sélection des variables a été de type pas-à-pas descendant selon les techniques classiques décrites dans des ouvrages de

référence tels que ceux de Bouyer *et al* [193], Hosmer et Lemeshow [196], Dupont [197]. Les résultats des analyses multivariées ont été présentés sous forme d'Odds Ratio accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %. Les interactions ont analysées dans les modèles finaux.

Cette étude étant une étude observationnelle et non randomisée, nous avons décidé d'analyser certaines données en réalisant une quasi-randomisation *a posteriori* en utilisant le score de propension. L'utilisation du score de propension permet d'évaluer avec plus de précision l'effet de la NP sur le risque d'ILCVC. Ce score proposé pour la première fois en 1983 par Rosembaun et Rubin [198], est la probabilité qu'un individu reçoive un traitement (dans notre cas, de la NP) connaissant ses caractéristiques.

$$e_i = \Pr(Z_i = 1|X_i) \quad [198, 199]$$

Où

$Z_i = 1$  nutrition parentérale

$Z_i = 0$  pas de nutrition parentérale

$X_i$  : caractéristiques du patient au début de la nutrition parentérale

Toutes les variables recueillies avant le début de la NP ont été utilisées pour calculer le score. Pour chaque patient, le score de propension a été estimé en fonction des caractéristiques suivants : âge, sexe, indice de masse corporelle, pourcentage de perte de poids par rapport au poids de forme, diabète, immunodépression, cirrhose, antécédent de corticothérapie au long cours, présence de stomie, antécédent de chimiothérapie intraveineuse, antécédent de CVC, performance status, localisation du cancer primitif, présence de métastases, rechute de cancer, protocoles de chimiothérapie intraveineuse et la radiothérapie.

Le score de propension a ensuite été stratifié en fonction des quantiles, le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer, à l'intérieur de ce chaque strate, les patients qui avaient la NP et ceux qui n'en avaient pas. La stratification permet de réduire au moins de 90% les biais d'une étude observationnelle [200, 201].

La comparaison de la probabilité de survenue de l'ILCVC entre les deux groupes de patients a été faite à l'aide des courbes de survie de Kaplan Meier à l'intérieur de chaque strate. Les analyses multivariées avec ajustement sur le score de propension ont été faites en utilisant le modèle de Cox.

### **3. RESULTATS DES TRAVAUX**

## Article 1

## **Incidence et facteurs de risque des infections liées aux chambres à cathéter implantable chez les patients traités pour un cancer digestif**

(Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: Incidence and risk factors)

L'introduction des chambres à cathéter implantables dans la prise en charge des patients ayant un cancer a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Ces cathéters sont utilisés pour administrer la chimiothérapie et d'autres traitements dont la nutrition parentérale (NP) et des antibiothérapies. Cependant, ils sont responsables de complications graves dont l'infection. Des études ont été conduites pour analyser les ILCVC [4, 6], mais elles incluaient souvent sur des populations très hétérogènes. L'objectif de cette étude est d'estimer le taux d'incidence et d'analyser les facteurs de risque des ILCVC chez des patients adultes ayant un cancer digestif.

### **Méthode**

Les données ont été recueillies prospectivement entre mars 2007 et mars 2011 dans deux hôpitaux des Hospices Civils de Lyon. Les patients ont été inclus à la date de pose du CVC et suivis pendant 12 mois maximum. Les critères d'inclusion étaient : âge  $\geq 18$  ans, diagnostic de cancer digestif primitif, pose de la voie veineuse centrale, début de la chimiothérapie intraveineuse dans le mois qui a suivi la pose du cathéter. Les causes de fin d'observation étaient : ILCVC, ablation du cathéter, transfert hors Hospices Civils Lyon, interruption de la chimiothérapie intraveineuse pendant six mois consécutifs et le décès. Les données ont été recueillies à l'inclusion et pendant toute la durée d'observation. Il s'agit des caractéristiques du patient, du cancer, des traitements administrés à travers le CVC et des données relatives à l'infection. Les résultats ont été exprimés en incidence cumulée et en taux d'incidence. Le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a été utilisé pour l'analyse des facteurs de risque.

### **Résultats**

Au total, 315 (âge moyen,  $62,9 \pm 11,7$  ans, 188 hommes) patients ont été inclus. Le diabète (n = 59) et la cirrhose (n =15) étaient les principales pathologies sous-jacentes (Tableau 1). Tous les patients avaient été équipés de chambre à cathéter implantable (Port-a-cath®). Les cathéters ont été tous posés au bloc opératoire par les chirurgiens viscéraux. Il n'y avait pas d'antibioprophylaxie. Durant le séjour hospitalier, les cathéters ont été

manipulés selon les recommandations CCLIN. Cependant, les protocoles à domicile n'ont pas été évalués.

La durée cumulée de journées-cathéters était de 55 731 (moyenne =  $170,5 \pm 117,09$  jours) et de journées d'utilisation du cathéter était de 11 136 (moyenne =  $49,72$  jours). Au total, 41 patients ont fait une ILCVC, correspondant à une incidence cumulée de 13,0% et un taux d'incidence de 0,76 / 1 000 journées-cathéter. Ce taux était plus élevé chez les patients avec un cancer de l'œsophage ( $1,28$  ;  $P = 0,05$ ) ou un cancer du pancréas ( $1,24$  ;  $P = 0,007$ ). Le délai moyen de survenue de l'infection était de  $90 \pm 74$  jours. A la date de diagnostic de l'infection, la perte de poids était comparable chez les patients avec NP et sans NP (figure 5), ainsi que chez les patients avec un cancer de l'œsophage ou du pancréas par rapport à ceux qui ont un cancer colorectal (figure 6).

Les résultats des analyses univariées (tableau 3 et figures 7, 8, 9) et multivariées (tableau 3) ont montré que le performance status, le cancer du pancréas, l'administration de la NP et les journées d'utilisation du cathéter étaient des facteurs de risque indépendants d'ILCVC.

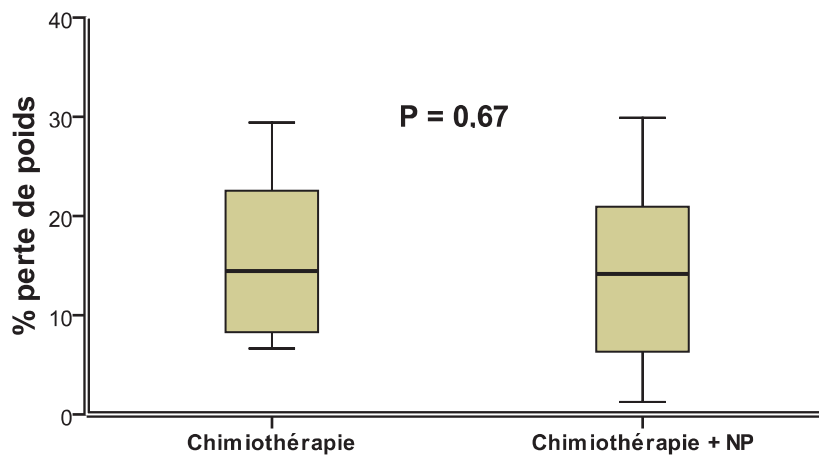
Les principaux germes responsables étaient les staphylocoques ( $n = 18$ ) et les entérobactéries ( $n = 12$ ).

### **Conclusion**

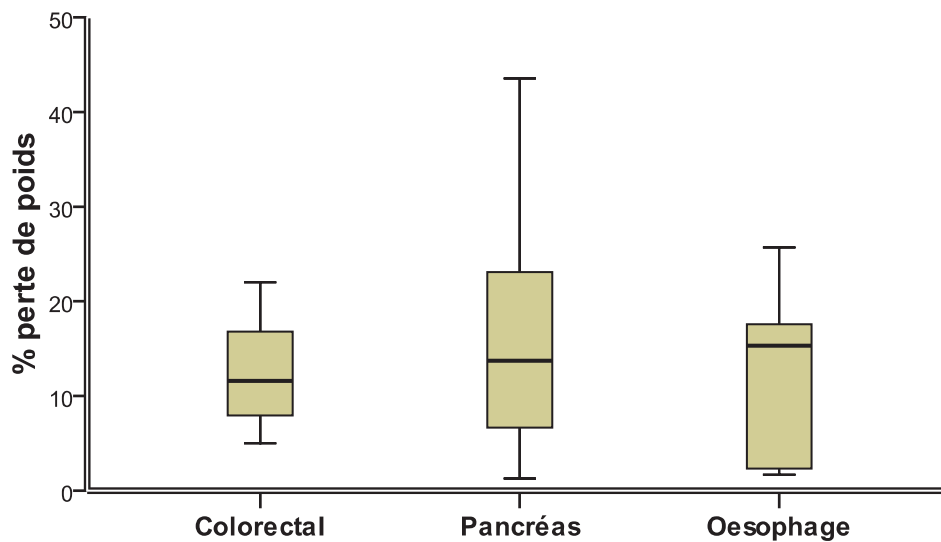
Les résultats de cette étude, qui est l'une des plus grandes cohortes sur les cancers digestifs et le risque d'ILCVC, montrent que 2 facteurs indépendants du malade sont liés à l'infection. Il s'agit de la durée d'utilisation du cathéter et de l'administration de la NP. Ces 2 facteurs étant tous liés aux soins, sont peut être en relation avec des problèmes de contamination. Nous pensons que l'on doit pouvoir agir sur ces facteurs. Ces résultats suggèrent la nécessité de développer des moyens de prévention des ILCVC chez les patients cancéreux recevant une NP ou chez ceux ayant un cathéter au long cours ( $> 157$  jours). La pathologie cancéreuse, la chimiothérapie et la radiothérapie sont souvent associées à une neutropénie augmentant le risque d'infection. Cependant, dans cette étude, nous n'avons pas pu prendre en compte ce facteur, le taux de leucocyte n'ayant pas été recueilli.

### **Références**

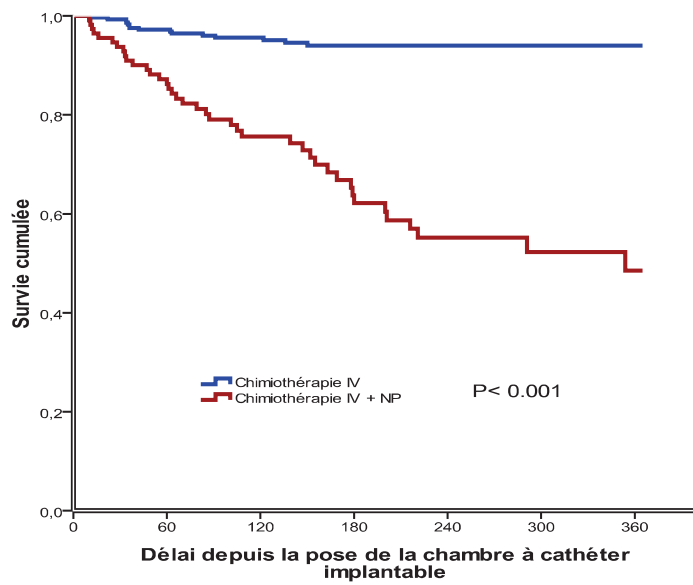
[4-6, 35, 36, 55, 64, 67, 82, 86, 118, 141, 158, 164-166, 175, 180, 202-205]



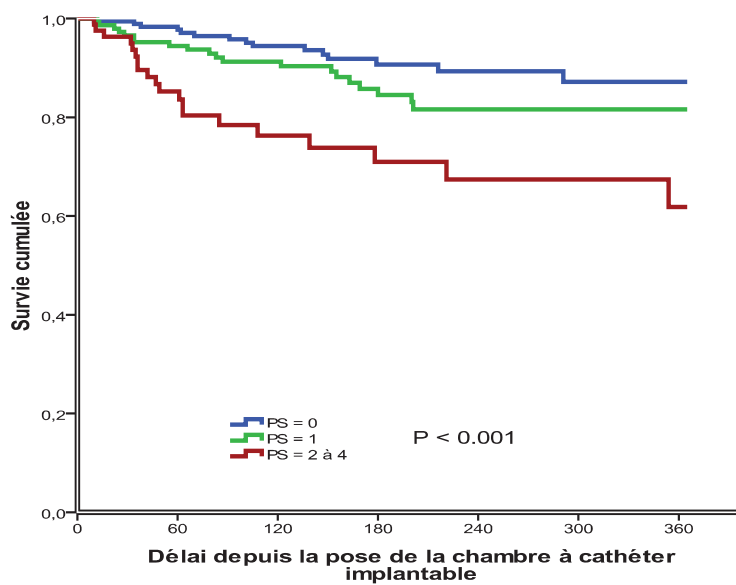
**Figure 5.** Perte de poids au moment de l'infection par rapport au poids habituel chez les patients avec une nutrition parentérale et sans nutrition parentérale



**Figure 6.** Perte de poids au moment de l'infection par rapport au poids habituel chez les patients avec un cancer colorectal, un cancer du pancréas ou un cancer de l'oesophage

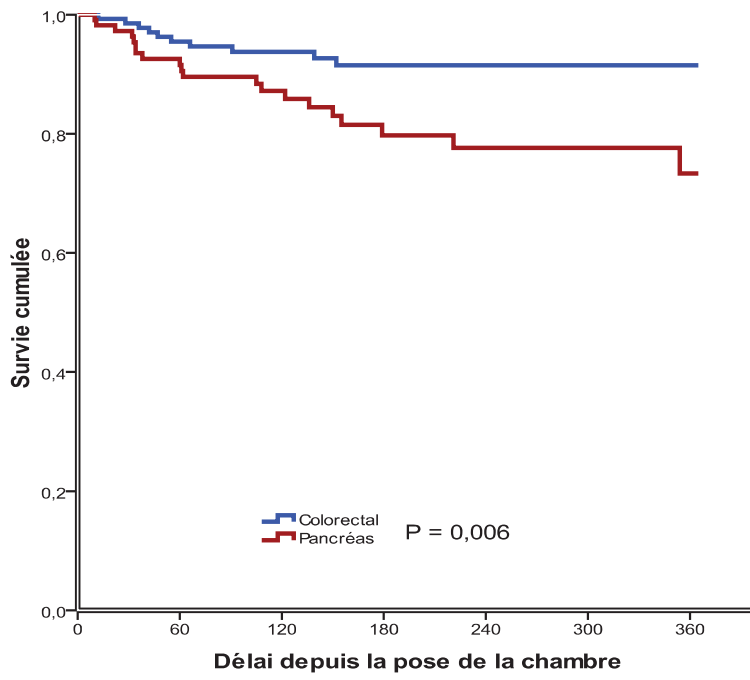


**Figure 7.** Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez les patients avec une nutrition parentérale et sans nutrition parentérale.



**Figure 8.** Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez les patients avec un cancer colorectal ou un cancer du pancréas.





**Figure 9.** Comparaison des taux d'infections liées aux chambres à cathéter implantables chez selon le performance status au moment de la pose du cathéter.



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Major article

## Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: Incidence and risk factors

Abdoulaye Touré PharmD, MSc<sup>a,b,\*</sup>, Philippe Vanhems MD, PhD<sup>c,d</sup>, Catherine Lombard-Bohas MD<sup>e</sup>, Philippe Cassier MD<sup>e</sup>, Denis Péré-Vergé MD<sup>f</sup>, Jean-Christophe Souquet MD, PhD<sup>f</sup>, René Ecochard MD, PhD<sup>g</sup>, Cécile Chambrier MD, PhD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> INSERM Unit 1060, INRA 1235, University of Lyon, Lyon, France

<sup>b</sup> Clinical Nutrition Intensive Care Unit, Croix Rousse Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

<sup>c</sup> Department of Epidemiology, Hygiene and Prevention, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

<sup>d</sup> CNRS UMR 5558, University of Lyon, Lyon, France

<sup>e</sup> Department of Medical Oncology, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

<sup>f</sup> Department of Hepatogastroenterology, Croix Rousse Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

<sup>g</sup> Department of Biostatistics, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

### Key Words:

Microorganism  
Chemotherapy  
Cancer  
Parenteral nutrition

**Background:** Central venous access port–related bloodstream infection (CVAP-BSI) is associated with morbidity and mortality in patients with cancer. This study examined the incidence rates and risk factors for CVAP-BSI in adult patients with digestive cancer.

**Methods:** This prospective observational cohort study was performed from 2007 to 2011 in 2 oncology units of a university hospital. Incidence rate was expressed as number of CVAP-BSI per 1,000 catheter-days. A Cox regression model was used to identify risk factors for CVAP-BSI.

**Results:** A total of 315 patients were included. CVAP-BSI occurred in 41 patients (13.0%). The overall incidence rate was 0.76/1,000 catheter-days. The rate was higher in patients with esophageal cancer (1.28;  $P = .05$ ) and pancreatic cancer (1.24;  $P = .007$ ). Risk factors independently associated with CVAP-BSI were World Health Organization performance status between 2 and 4, catheter utilization-days in the previous month, pancreatic cancer, and parenteral nutrition. Coagulase-negative *Staphylococci* and enterobacteria were the main microorganisms isolated.

**Conclusions:** In adult patients with digestive cancer, pancreatic cancer, cumulative catheter utilization-days, World Health Organization performance status, and parenteral nutrition were identified as independent risk factors for CVAP-BSI. Patients with any of these risk factors could be candidates for preventive strategies.

Copyright © 2012 by the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Despite the development of oral anticancer drugs, the majority of patients with cancer who are submitted to medical treatment require a venous access device.<sup>1</sup> A totally implanted central venous access port (CVAP) facilitates the safe delivery of chemotherapy, hydration, and parenteral nutrition (PN). The use of such catheters contributes to improving patients' quality of life by allowing

unrestricted mobility and freedom for daily activities. However, despite progress in antibiotic therapy and infection control procedures, infections remain the most common complications of CVAP in patients with cancer.<sup>2</sup> CVAP-related bloodstream infection (CVAP-BSI) contributes to increased morbidity and mortality (12%–25%), costs of medical treatment, and duration of hospitalization.<sup>3,4</sup> Although the incidence and risk factors of catheter-related infections are well known in intensive care unit patients, the data are more imprecise in ambulatory patients, particularly in those with cancer. In previous studies, incidence rate and risk for CVAP-BSI varied according to the type of cancer.<sup>2,5,6</sup> Risk factors have not been well identified, with varying data reported among studies. Better knowledge of the risk factors and causative microbiological agents for CVAP-BSI is essential to implementing intervention

\* Address correspondence to Abdoulaye Touré, PharmD, MSc, Unité de Nutrition Clinique Intensive, 103 Grandé Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France.

E-mail addresses: abdoulaye12002@yahoo.fr (A. Touré) or cecile.chambrier@chu-lyon.fr (C. Chambrier).

Supported by Hospices Civils de Lyon and Association Lyonnaise de Logistique Posthospitalière.

Conflict of interest: None to report.

programs to improve outcomes. The aim of this cohort study was to determine the CVAP-BSI incidence rates according to the location of cancer and analyze the risk factors in adults with digestive cancer receiving intravenous chemotherapy.

## MATERIALS AND METHODS

### Setting

This prospective observational cohort study was performed in 2 centers (Edouard Herriot Hospital and Croix Rousse Hospital) of the Lyon University hospital system between March 1, 2007, and March 1, 2011.

### Patients

A total of 315 consecutive patients were included. Inclusion criteria were diagnosis of digestive cancer, age  $\geq 18$  years, and CVAP insertion for delivery of chemotherapy. All catheterizations were performed in an operating room under strict aseptic conditions. Patients were enrolled at the time of catheter insertion. CVAPs were inserted in operating rooms under strict aseptic conditions as surgery with cutaneous antiseptics, maximal sterile barrier precautions (mask, cap, sterile gloves, and large sterile drape), and catheter site dressings as recommended by our institution and the 2002 Centers for Disease Control and Prevention guidelines for preventing intravascular catheter infection.<sup>7</sup> Each patient was followed up until the first late CVAP-BSI or for a maximum of 1 year in the absence of a CVAP-BSI. Patients with diagnosis of early CVAP-BSI within 14 days of catheter insertion were excluded, to eliminate catheters contaminated at the time of insertion.

### Data collection

The following standardized data were collected prospectively:

1. At baseline (ie, time of CVAP insertion): patient characteristics (age, sex, weight on enrollment, usual weight, body mass index [BMI], underlying diseases, World Health Organization [WHO] performance status [a validated functional scale of 0 = fully active to 5 = dead], cancer characteristics (location of primary cancer, presence of metastases, and date of diagnosis), catheter characteristics (type, day of insertion, and indication for removal), and previous therapy.
2. During follow-up: Intravenous (IV) treatments administered through the CVAP, clinical and microbiological features of CVAP-BSI (fever, chills, C-reactive protein level, and leukocyte count), and characteristics of infections other than CVAP-BSI (date of diagnosis, location and microorganisms isolated).

Follow-up was discontinued at the time of the first late CVAP-BSI, catheter removal, death, or cessation of chemotherapy within 6 consecutive months. Follow-up was maintained for a maximum of 1 year in the absence of one of these events.

### Definition of CVAP-BSI

CVAP-BSI was defined as a positive blood culture obtained from the CVAP and a simultaneous positive blood culture obtained from the peripheral vein for the same organism with a differential time of positivity of  $\geq 120$  minutes.<sup>8,9</sup>

### Statistical analysis

Descriptive statistics with mean  $\pm$  standard deviation, median, interquartile range, and proportion were used to characterize the

**Table 1**  
Characteristics at baseline of 315 patients with digestive cancer receiving IV chemotherapy at Lyon University hospital in 2007-2011

Characteristic	n (%)
<b>Patient characteristics</b>	
Age, years	
$\leq 55$ years	70 (22.2)
$> 55$ years	245 (77.8)
Sex	
Female	127 (40.3)
Male	188 (59.7)
Body mass index	
$\leq 18.5$	36 (11.4)
18.5-21	63 (20.0)
$\geq 21$	216 (68.6)
Weight loss $> 10\%$	122 (38.7)
Diabetes mellitus	59 (18.7)
Liver cirrhosis	15 (4.80)
Presence of ostomy	66 (21.0)
WHO performance status	
0	152 (48.3)
1	103 (32.7)
2-4	60 (19.0)
Previous central venous catheter	59 (18.7)
<b>Cancer characteristics</b>	
<b>Location</b>	
Colorectum	103 (32.7)
Pancreas	86 (27.3)
Stomach	41 (13.0)
Esophagus	27 (8.6)
Liver	23 (7.3)
Biliary tract	20 (6.3)
Small bowel	11 (3.5)
Unknown	4 (1.3)
Metastatic cancer	147 (46.7)
<b>Cancer status</b>	
Relapse	65 (20.6)
New diagnosis	250 (79.4)

study population. Percent weight loss was calculated based on the patient's usual weight and weight on study enrollment. The number of catheter-days was calculated from the day of insertion to the day of infection in patients with CVAP-BSI and from the day of insertion to the end of the study for uninfected patients. The incidence rate of CVAP-BSI was calculated as the number of infections/1,000 catheter-days, with 95% confidence interval (95% CI). Incidence rates according to location of primary cancer and WHO performance status were compared using Poisson regression. CVAP utilization-days were calculated based on the number of days of chemotherapy and PN. The CVAP utilization ratio was calculated.

Kaplan-Meier analysis and the log-rank test were used to compare cumulative infection-free catheter survival in the patient groups. CVAP-BSI risk was determined by estimating the hazard ratio (HR) with a 95% CI based on univariate and multivariate Cox regression models. Monthly catheter utilization-days were included as a time-dependent variable in the models. Given that catheter utilization is a known risk factor for catheter-related infection, we decided to analyze this risk factor in our model. Moreover, because we suspected that catheter infection likely occurs during the most recent use, we analyzed this variable for the entire study period, the last 2 months, and the last month separately. Any factor with a *P* value  $< .20$  on univariate analysis was included in the adjusted model. A *P* value  $< .05$  was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

### Ethics

This study was conducted in accordance with the 1975 Helsinki Declaration as amended by French law in 2000. The French



National Committee on Informatics and Freedom approved the electronic file for data collection.

## RESULTS

### Description of the patients

#### At baseline

The study group comprised 315 patients, including 188 men (59.7%) and 127 women (40.3%) (Table 1). Mean age was  $62.9 \pm 11.7$  years, and mean BMI was  $23.4 \pm 4.5$ . The majority of patients (80.6%) had a WHO performance status of 0-1 (Table 1). The most frequent underlying diseases were diabetes mellitus (in 59 patients; 18.7%) and liver cirrhosis (in 15 patients; 4.8%). Malnutrition, defined as weight loss of  $>10\%$ , was present in 122 patients. On logistic regression, compared with patients with colorectal cancer (27.8%), the prevalence of malnutrition was higher in patients with stomach cancer (48.7%;  $P = .02$ ), pancreatic cancer (48.8%;  $P = .004$ ), and esophageal cancer (61.5%;  $P = .002$ ), but not for patients with liver cancer (38.1%;  $P = .35$ ), small bowel cancer (27.3%;  $P = .97$ ), and biliary tract cancer (46.7%;  $P = .15$ ).

#### Follow-up

Cumulative follow-up was 53,731 catheter-days (mean,  $170.5 \pm 117.09$  days; median, 152 days). Cumulative CVAP utilization-days were 11,136 days (mean,  $35.35 \pm 49.72$  days; median, 21.00 days), and the corresponding overall CVAP utilization ratio was 0.21 (interquartile range, 0.08-0.22). Follow-up was  $\leq 90$  days in 105 patients (33.3%), 90-180 days in 86 patients (27.3%); 180-270 days in 52 patients (16.5%), and 270-365 days in 72 patients (22.9%). Reasons for discontinuing follow-up were cessation of chemotherapy for more than 6 consecutive months (33.0%), death (19.4%), end of duration of follow-up (1 year) (17.1%), CVAP-BSI (13.0%), catheter removal (8.9%), and other reasons (8.6%), including transfer to another hospital or home care. Catheter removal was indicated by site infection, thrombosis, skin necrosis, insertion site ulcer, or local infection. Twenty patients (6.3%) received ethanol, heparin, urokinase, or other treatments for prevention of catheter thrombosis; none of these patients developed CVAP-BSI.

During the study, 49.2% of all patients received 5-fluorouracil-based chemotherapy, and 30.8% received gemcitabine-based chemotherapy. Seventy-six patients (24.1%) received PN, in most cases due to loss of appetite and nausea or vomiting, due to digestive complications of the cancer such as occlusion, or during the postoperative period. Two patients received PN because of intestinal failure. At the start of PN, WHO performance status was 0 in 11 patients, 1 in 37 patients, and 2-4 in 28 patients. In these patients, WHO performance status was not statistically significantly different in patients with CVAP-BSI and those without CVAP-BSI ( $P = .34$ ).

### CVAP-related infections

#### Description and incidence

CVAP-BSI occurred in 41 patients (13.0%), with a median time to infection after catheter insertion of 62 days. According to the location of cancer, the incidence of infection was 6.8% (7 of 103) in patients with colorectal cancer, 8.7% (2 of 23) in patients with liver cancer, 9.8% (4 of 41) in patients with stomach cancer, 15.0% (3 of 20) in patients with biliary tract cancer, 18.2% (2/11) in patients with small bowel cancer, 18.5% (5/27) in patients with esophageal cancer, and 20.9% (18/86) in patients with pancreatic cancer. The overall incidence rate was 0.76 infections per 1,000 catheter-days (95% CI, 0.55-1.04) and was higher in patients with esophagus cancer (1.28;  $P = .05$ ) and pancreas cancer (1.24;  $P = .007$ ). Table 2

**Table 2**  
Incidence rates of CVAP-BSI in patients with digestive cancer receiving IV chemotherapy at Lyon University Hospital, 2007-2011

Factor	Catheter-days	Incidence rate*	95% CI	P value
Age, years				.07
$\leq 55$	14,183	0.35	0.11-0.82	
$> 55$	39,548	0.91	0.64-1.26	
Sex				.96
Female	22,492	0.75	0.44-1.21	
Male	31,239	0.77	0.42-1.14	
Location of primary cancer				
Colorectum	19,480	0.36	0.14-0.74	Reference
Stomach	7,090	0.56	0.10-1.45	.51
Liver	3,237	0.62	0.07-2.23	.62
Biliary tract	3,430	0.87	0.18-2.55	.21
Small bowel	1,740	1.15	0.14-4.15	.18
Pancreas	14,533	1.24	0.73-1.95	.008
Esophagus	3,896	1.28	0.42-2.99	.05
Metastatic cancer				.43
No	25,032	0.92	0.58-1.38	
Yes	28,699	0.63	0.37-0.99	
Cancer status				.57
Relapse	11,081	0.63	0.25-1.30	
New	42,650	0.80	0.55-1.11	
Weight loss				.01
$\leq 10\%$	30,576	0.49	0.27-0.81	
$> 10\%$	20,242	1.19	0.76-1.77	
Diabetes mellitus				.54
No	44,270	0.72	0.49-1.02	
Yes	9,461	0.95	0.43-1.80	
Liver cirrhosis				.58
No	51,870	0.77	0.55-1.05	
Yes	1,861	0.54	0.01-3.06	
Presence of ostomy				.06
No	40,619	0.91	0.64-1.26	
Yes	13,112	0.30	0.08-0.78	
WHO performance status				
0	27,803	0.43	0.22-0.75	Reference
1	18,735	0.85	0.49-1.39	.007
2-4	7,193	1.81	0.97-3.10	.002
Previous central venous catheter				.17
No	43,933	0.68	0.46-0.97	
Yes	9,798	1.12	0.56-2.01	
Previous infection				.03
No	43,277	0.65	0.43-0.94	
Yes	10,354	1.26	0.67-2.15	
Parenteral nutrition				<.001
No	41,663	0.34	0.18-0.56	
Yes	12,068	2.24	1.48-3.26	

\*Infections per 1,000 catheter-days.

presents CVAP-BSI incidence rates according to patient characteristics.

#### Microorganisms

*Staphylococcus* spp were isolated in 18 patients, including *S. epidermidis* in 13, *S. capitis* in 2, *S. hominis* in 2, and *S. urealyticus* in 1. *S. aureus* was not isolated in any patient. Enterobacteriaceae were isolated in 12 patients, including *Citrobacter koseri* in 1, *Escherichia coli* in 2, *Enterobacter cloacae* in 4, *Klebsiella pneumoniae* in 2, *Klebsiella oxytoca* in 1, and *Serratia marcescens* in 2. Other gram-positive cocci were isolated in 6 patients, including 3 *Enterococcus faecium* and 3 *Enterococcus faecalis*. Other gram-negative bacilli besides Enterobacteriaceae were isolated in 6 patients, including 1 *Acinobacter baumannii*, 1 *Haemophilus* sp, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, and 2 *Candida*.

#### Risk factors

In univariate analysis, factors associated with CVAP-BSI were age, WHO performance status, weight loss, pancreatic cancer,



**Table 3**  
Risk factors associated with CVAP-BSI in patients with digestive cancer receiving IV chemotherapy at Lyon University Hospital in 2007-2011

Factor	Univariate		Multivariate	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Age >55 years	2.46*	0.97-6.29	2.37	0.89-6.30
Male sex	1.00	0.54-1.87	—	—
Location of primary cancer				
Colorectum	1.00	Reference	1.00	Reference
Stomach	1.54	0.45-5.26	0.79	0.22-2.79
Liver	1.53	0.31-7.38	1.39	0.28-6.84
Biliary tract	2.39	0.62-9.24	1.47	0.36-5.96
Esophagus	3.24*	1.03-10.23	1.96	0.58-6.61
Pancreas	3.33*	1.39-7.97	2.59*	1.07-6.33
Small bowel	3.04	0.63-14.67	3.58	0.64-20.22
Metastatic cancer	0.75	0.40-1.39	—	—
Cancer diagnosed at study period	1.27	0.56-2.87	—	—
Weight loss >10%	2.35	1.23-4.48	—	—
Diabetes mellitus	1.28	0.61-2.67	—	—
Presence of ostomy	0.36*	0.13-1.01	—	—
WHO performance status				
0	1.00	Reference	—	Reference
1	2.03	0.96-4.29	1.85	0.84-4.08
2-4	3.98 <sup>†</sup>	1.81-8.76	2.85*	1.19-6.82
Previous central venous catheter	1.69	0.84-3.36	—	—
Infections other than CVAP-BSI	2.02*	1.05-3.90	—	—
Parenteral nutrition	6.49*	3.40-12.38	4.09 <sup>†</sup>	2.01-8.30
Antithrombotic	0.05	0.00-10.36	—	—
Monthly catheter utilization-days	1.10*	1.07-1.14	1.06*	1.02-1.09

\* $P \leq .05$ .

<sup>†</sup> $P \leq .001$ .

esophageal cancer, previous infections other than CVAP-BSI, cumulative catheter utilization-days, and PN. In multivariate analysis, the independent risk factors associated with CVAP-BSI were WHO performance status 2-4, pancreatic cancer, PN, and cumulative catheter utilization-days in the previous month (Table 3).

## DISCUSSION

CVAP-BSI rates in patients with digestive cancer have been little investigated. In the present our cohort study, the overall incidence rate was 0.76/1,000 catheter-days, ranging from 0.36 to 1.28/1,000 catheter-days according to the location of primary cancer. This study highlights 4 risk factors independently associated with CVAP-BSI: WHO performance status, pancreatic cancer, PN administration, and cumulative catheter utilization-days in the previous month.

The rate of catheter-related infection in previous reports varied considerably owing to dissimilar patient populations and nonstandard definitions. Reported catheter-related infection rates have ranged from 0.091 to 2.77/1,000 catheter-days depending on the study population, including patients with both solid and hematologic cancers<sup>6,10,11</sup> and both adult and pediatric patients.<sup>1</sup> The present study included only adult patients with digestive cancer, and strict definition criteria were applied to distinguish true CVAP-BSI from other possible sources of BSI.

Incidence rates were higher in patients with esophageal cancer (1.28;  $P = .05$ ) and pancreatic cancer (1.24;  $P = .008$ ) compared with patients with colorectal cancer. Kameyama et al<sup>12</sup> recently reported a similar incidence rate of CVAP-BSI in 57 patients with colorectal cancer. Multivariate analysis showed that patients with pancreatic cancer were at increased risk for CVAP-BSI. The reasons for this increased risk are unclear; however, we hypothesized that it might be related to the malnutrition seen in these patients. Malnutrition is associated with impaired immune function, which increases the risk of systemic infection.

The most commonly detected microorganisms were coagulase-negative staphylococci (CoNS), seen in 43.9% of the patients. Microbiological agents that colonize catheter hubs and the skin surrounding the insertion site are the source of most CVAP-BSIs.<sup>13</sup> It has been reported that CoNS adheres to the catheter surface through the production of a microbial biofilm.<sup>5,14</sup> CoNS rapidly migrates down catheters due to capillary action and/or electrostatic attraction between the negatively charged organism and the positively charged subcutaneous tissue.<sup>15</sup> Breakdown of the antiseptic chain could explain the high prevalence of CoNS.

There was a cumulative total of 11,136 catheter utilization-days during the study period. Our overall catheter utilization ratio (ie, number of catheter-days divided by number of patient-days) of 0.21 is similar to the data reported by a previous study of patients in a non-ICU setting.<sup>16</sup> To the best of our knowledge, little published data are available on catheter utilization-days in non-ICU patients, and our statistical analyses were not adjusted for this variable. In this study, the cumulative catheter utilization-days in the previous month were independently associated with CVAP-BSI.

Our findings related to CoNS and catheter utilization-days suggest that catheter infection likely stems from a failure to maintain asepsis. Preventive strategies, such as medical and nurse education, are needed to decrease the risk of CVAP-BSI.

PN was another independent risk factor associated with CVAP-BSI. WHO performance status at the start of PN was not statistically different between patients with CVAP-BSI and those without CVAP-BSI ( $P = .34$ ). Moreover, PN is a major risk factor for catheter use. It is well known that PN increases the risk of infection in medical-surgical and ICU patients, but the published data on PN in cancer patients are conflicting. A meta-analysis of studies of preoperative patients, oncologic patients and low birth weight infants found an association between PN and significant increased rate of infectious complications.<sup>17</sup> In the present study, the incidence rate of infection was 6-fold greater in patients who received PN than in those who did not ( $P < .001$ ). This might be explained by several hypotheses. First, PN is a growth factor for bacteria because of its components. Second, PN, with its rich glucose and lipid composition, could allow bacteria and *Candida* to produce glyco-calyx, facilitating catheter colonization, which is a risk factor for infection.<sup>18,19</sup> Third, depending on its composition or amount, lipid emulsion could induce immunosuppression, another risk factor for infection.<sup>20</sup> A recently study identified increased parenteral caloric intake was an independent risk factor for infection in patients receiving PN.<sup>21</sup> Moreover, a previous in vitro study suggested that anticancer drugs, particularly 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, decreased bacterial adhesion and thus could decrease the catheter infection rate.<sup>18</sup> This could explain the significant difference between the patients who received PN and those who did not.

To the best of our knowledge, this study is one of the largest prospective observational studies of the incidence rate and risk factors for CVAP-BSI focused on digestive cancer patients to date. The study has some limitations, however. First, it was a monocentric study. Second, our analysis did not consider the different catheter insertion sites. In our hospitals, almost all CVAPs for chemotherapy are inserted in the internal jugular or subclavian vein. A recent randomized trial found that the choice of CVAP insertion site had no impact on complication rates in patients receiving cancer treatment.<sup>22</sup> Third, the catheter as a possible source of CVAP-BSI was investigated only in patients who had paired blood cultures drawn from both the CVAP and a peripheral vein.

In addition to disease severity and catheter utilization-days, other risk factors for CVAP-BSI included pancreatic cancer and PN. This finding suggests the utility of a standardized CVAP-BSI surveillance strategy in these patients. PN should not be

systematically prescribed in cancer patients with malnutrition or eating difficulties.

### Acknowledgment

We thank Dr Nicolas Voirin and Dr Khanafer Nagham for their suggestions. We are grateful to the physicians Edouard Herriot and Croix Rousse Hospitals.

### References

1. Penel N, Neu JC, Chisat S, Hoppe H, Devos P, Yazdanpanah Y. Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007;110:1586-92.
2. Beckers MM, Ruven HJ, Seldenrijk CA, Prins MH, Biesma DH. Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access ports in patients treated for cancer. *Thromb Res* 2010;125:318-21.
3. Raad I, Hachem R, Hanna H, Bahna P, Chatzinkolaou I, Fang X, et al. Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:549-56.
4. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;282:554-60.
5. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119:1168-74.
6. Hsieh CC, Weng HH, Huang WS, Wang WK, Kao CL, Lu MS, et al. Analysis of risk factors for central venous port failure in cancer patients. *World J Gastroenterol* 2009;15:4709-14.
7. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Centers for Disease Control and Prevention guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-10):1-29.
8. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-7.
9. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53:697-710.
10. Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW, Ray SM, Soucie JM, Blumberg HM. Epidemiology of device-associated infections related to a long-term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:187-91.
11. Tokars JL, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:340-7.
12. Kameyama H, Yamazaki T, Maeda C, Akamatsu M, Yokoyama N, Kuwabara S, et al. Central venous access port devices (CVAPD) - related complications in colorectal cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010;37:453-5 (in Japanese).
13. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000;132:391-402.
14. Villain-Guillot P, Gualtieri M, Bastide L, Leonetti JP. In vitro activities of different inhibitors of bacterial transcription against *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3117-21.
15. Cooper GL, Schiller AL, Hopkins CC. Possible role of capillary action in pathogenesis of experimental catheter-associated dermal tunnel infections. *J Clin Microbiol* 1988;26:8-12.
16. Marshall J. Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 2008;36:S172.e5-8.
17. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:970-1001.
18. Galliani S, Cremieux A, van der Auwera P, Viot M. Influence of strain, biomaterial, proteins, and oncostatic chemotherapy on *Staphylococcus epidermidis* adhesion to intravascular catheters in vitro. *J Lab Clin Med* 1996;127:71-80.
19. Machado JD, Suen VM, Figueiredo JF, Marchini JS. Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:397-403.
20. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. *Am J Infect Control* 2008;36:S173.e5-8.
21. 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:R114.
22. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, Pace U, Bonomo G, Monfardini L, et al. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol* 2009;20:935-40.

## **Article 2**



## **Influence du diabète sur les infections liées aux chambres à cathéter implantable**

(Is diabetes mellitus a risk factors for central venous access port-related bloodstream infection in oncological patients)

La prévalence du diabète est estimée à plus de 18 % chez des patients qui ont un cancer digestif, alors qu'elle n'est que de 7% dans la population générale en France [206, 207]. Cette pathologie est connue pour ses complications infectieuses associées. Nous avons été surpris de constater que dans les premiers résultats de ce travail, les diabétiques n'étaient pas plus à risque de faire une ILCVC que les non diabétiques. Nous avons ainsi décidé de comparer l'incidence des ILCVC chez les diabétiques et les non diabétiques, d'analyser les facteurs de risques et la mortalité liée à l'infection, après augmentation de la taille de l'échantillon.

### **Méthodes**

Les patients adultes ayant un cancer digestif et recevant une chimiothérapie intraveineuse ont été inclus dans une étude observationnelle que nous réalisons dans deux services d'oncologie depuis mars 2007. Chaque patient est inclus à la date de pose du cathéter et suivi jusqu'à la survenue d'ILCVC ou pendant une durée maximum de 12 mois. Les données sociodémographiques, les caractéristiques du cancer, les antécédents médicaux, les protocoles de chimiothérapie, ainsi que les autres traitements intraveineux administrés ont été recueillis. L'incidence des ILCVC et le taux de mortalité ont été estimés. Le test exact de Fisher et le test de Wilcoxon ont été utilisés pour les comparaisons. Les facteurs de risque ont été analysés par la régression logistique.

### **Résultats**

Au total 390 patients ont été inclus : 83 diabétiques (17 de type 1 et 66 de type 2) et 307 non diabétiques. Cinquante trois épisodes d'ILCVC sont survenus pendant 66 528 journées-cathéters. L'incidence cumulée des ILCVC n'était pas statistiquement différente chez les patients diabétiques de type 1 (5,9% ;  $P = 0,17$ ), les diabétiques de type 2 (19,7% ;  $P = 0,70$ ) par rapport aux non diabétiques (12,7%). Chez les patients ayant fait une ILCVC, le taux brut de mortalité survenant dans les 30 jours suivant une ILCVC était plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques (42,9% vs 15,4% ;  $P = 0,04$ ), alors que la mortalité chez les patients n'ayant pas fait d'ILCVC était comparable dans les deux groupes (19,8% vs



17,1% ;  $P = 0,58$ ). Sur les 12 patients décédés dans les 30 jours suivant l'infection, 16,6% étaient attribuables à l'ILCVC. Le diabète (OR = 4,56 ; IC95% [1,04 – 20,10] ;  $P = 0,04$ ) et les journées d'hospitalisation (OR = 1,05 ; IC95% [1.00 – 1.10] ;  $P = 0.05$ ) étaient les facteurs de risque indépendamment associés au décès. Les germes responsables étaient comparables chez les diabétiques et chez les non diabétiques. Le principal germe identifié était le *Staphylococcus* coagulase négatif. Chez les patients diabétiques, l'administration de la nutrition parentérale (OR = 10,8 ; IC95% [2,6 – 45,2] ;  $P = 0,001$ ) était un seul facteur de risque indépendamment associé à une ILCVC. L'interaction entre le diabète et la nutrition parentérale n'était pas statistiquement significative.

### **Conclusion**

L'influence du diabète sur les infections et leurs conséquences est presque un dogme. Cependant les résultats de cette étude ont montré que le diabète n'augmente pas le risque d'ILCVC chez les patients ayant un cancer digestif. Lorsque l'infection survient, le pronostic est plus mauvais chez les diabétiques que les non diabétiques. La nutrition parentérale a été identifiée également comme un facteur de risque d'ILCVC, mais elle n'a pas d'effet sur le pronostic après l'infection.

### **Références**

[55, 86, 114, 125, 139, 149, 154, 158, 166, 175, 198, 207-226]

## Is diabetes a risk factor for central venous access port-related bloodstream infection in oncological patients?

A. Touré · P. Vanhems · C. Lombard-Bohas ·  
J.-C. Souquet · M. Lauverjat · C. Chambrier

Received: 11 June 2012 / Accepted: 8 August 2012  
© Springer-Verlag 2012

**Abstract** It was a dogma that patients with diabetes mellitus (DM) are at increased risk of infection or death associated with an infection. However, in cancer patients, this has not been well investigated. The aim was to investigate whether diabetic patients with cancer are at high risk of central venous access port (CVAP)-related bloodstream infection (BSI), and to analyse mortality after CVAP-BSI. A total of 17 patients with type 1 DM (T1DM), 66 with type 2 DM (T2DM) and 307 non-diabetic patients were included. Each patient was followed up until the first late CVAP-BSI or for a maximum

for 1 year in the absence of a CVAP-BSI. Fifty-three CVAP-BSIs occurred in 66,528 catheter-days. The cumulative incidence of CVAP-BSI was not higher in T1DM (5.9%;  $p=0.17$ ) and T2DM (19.7%;  $p=0.70$ ) compared with the non-diabetic patients (12.7%). However, in patients with CVAP-BSI, the 1-month crude mortality rate was higher in DM patients (42.9% vs. 15.4%;  $p=0.04$ ), whereas the mortality in patients without CVAP-BSI was similar in both groups of patients (19.8% vs. 17.1%;  $p=0.58$ ). Of the 12 deaths that occurred within 1 month of CVAP-BSI, 16.66% was attributable to CVAP-BSI. The predictive factor of 1-month mortality was DM ( $p=0.04$ ). Parenteral nutrition (PN) was independently associated with CVAP-BSI in diabetic patients ( $p=0.001$ ). In this study, diabetes did not increase the risk of CVAP-BSI, but mortality was higher in diabetic patients who had a CVAP-BSI. This suggests, in addition to medical treatment, CVAP should be withdrawn after infection onset.

A. Touré · C. Chambrier  
INSERM Unit 1060/INRA 1235, University of Lyon,  
Lyon, France

C. Chambrier  
e-mail: cecile.chambrier@chu-lyon.fr

P. Vanhems  
Department of Epidemiology, Hygiene and Prevention, Edouard  
Herriot Hospital, Hospices Civils de Lyon,  
Lyon, France

P. Vanhems  
Laboratory of Epidemiology and Public Health, CNRS UMR  
5558, Lyon 1 University,  
Lyon, France

C. Lombard-Bohas  
Department of Medical Oncology, Edouard Herriot Hospital,  
Hospices Civils de Lyon,  
Lyon, France

J.-C. Souquet  
Hepato-Gastroenterology, Croix-Rousse Hospital, Hospices Civils  
de Lyon,  
Lyon, France

A. Touré (✉) · M. Lauverjat · C. Chambrier  
Clinical Nutrition Intensive Care Unit, Croix-Rousse Hospital,  
Hospices Civils de Lyon,  
104 Grande Rue de la Croix-Rousse,  
Lyon 69004, France  
e-mail: abdoulayek2002@yahoo.fr

### Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic diseases in nearly all countries. In 2011 in France, the prevalence of diabetes was estimated at 7.3% [1]. This prevalence is higher in patients with cancer [2]. A recent study showed that diabetes is linked to an increased risk of cancers of the pancreas, liver, kidney, colon-rectum, urinary bladder, endometrium, breast and non-Hodgkin's lymphoma [3]. The management of these patients with cancer often requires long-term totally implantable central venous access ports (CVAPs) for repeated administration of chemotherapy and blood drawn for testing [4]. However, CVAP-related bloodstream infection (BSI) is a serious complication and a major cause of illness, increasing healthcare costs and mortality in patients with central venous lines [5–8].

It was a dogma that patients with DM are at increased risk of infection or death associated with an infection [9].



The relationship between diabetes and infections has been documented in a variety of hospital settings, including general medicine, intensive care and surgery. Evidence from clinical studies for a causal relation between diabetes and common infections is, however, limited and not consistent [10, 11]. A multicentre study performed in 1,366 critically ill patients showed that DM was not associated with catheter-related BSI [12]. However, in cancer patients, this has not been well investigated. The aim of this study was to investigate whether diabetic patients with cancer are at high risk of CVAP-BSI. As a secondary objective, mortality after CVAP-BSI was compared between diabetic and non-diabetic patients.

## Research design and methods

### Setting and patients

Analysis was based on data from two units of a single university hospital in France from March 2007 to November 2011. We prospectively assessed data on CVAP-BSI in patients with digestive cancer. Patients receiving chemotherapy were included if they met the following criteria: (1) older than 18 years, (2) had a digestive cancer, (3) had a CVAP. Patients were included at the time of catheter insertion. Each patient was followed up until the first late CVAP-BSI or the suspension of chemotherapy within six consecutive months or for a maximum for 1 year in the absence of a CVAP-BSI. Catheterisation was performed in an operating room under strict aseptic conditions. Systemic prophylactic antimicrobial was not administered in perioperative catheterisation. The strategy was as follows: the use of maximal sterile barrier precautions and chlorhexidine preparation for skin antisepsis during catheter insertion and educating the persons who insert and maintain the catheters.

CVAP-BSI was defined as a positive blood culture from the CVAP and a simultaneous blood culture positive from the peripheral vein for the same organism with a differential time of positivity  $\geq 120$  min [13]. The World Health Organization (WHO) performance status is a validated functional scoring system ranging from 0 = fully active to 5 = dead.

The length of hospital stays included all days of patient hospitalisations for all reasons except for chemotherapy treatment. We retrospectively assessed data on the consequences of CVAP-BSI on patient survival within 1 month of developing a CVAP-BSI.

### Statistical analysis

Categorical variables were compared by the Chi-square test or Fisher's exact test. Continuous variables, expressed as the median and interquartile range (IQR), were compared by the Mann-Whitney *U*-test. The incidence rate was expressed as

the number of CVAP-BSIs per 1,000 catheter-days and 95 % confidence interval (CI). The catheter-days were defined as the days from catheter implantation to CVAP-BSI, or removal, or the study end. Predictive factors associated with CVAP-BSI and mortality were analysed by a multivariate logistic regression model. All tests were two-tailed, and a *p*-value  $< 0.05$  was considered to be significant. The data were analysed with Stata 10.0 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

**Ethics** This study was conducted according to the 1975 Helsinki Declaration as amended by French law in 2000. The National Commission on Informatics and Freedom (CNIL) approved the electronic file for data collection.

## Results

A total of 17 patients with type 1 DM (T1DM), 66 patients with type 2 DM (T2DM) and 307 patients without diabetes were included. In terms of baseline characteristics, the body mass index (BMI) was higher in both groups of diabetic patients than in the non-diabetic patients (Table 1). In addition to BMI, the only significant differences between diabetics and non-diabetics were the higher prevalence of pancreatic cancer in T1DM patients (52.9 % vs. 25.7 %,  $p=0.02$ ) and liver cirrhosis in T2DM patients (13.6 % vs. 3.9 %,  $p=0.005$ ).

Among the 17 patients with T1DM, diabetes was diagnosed for ten patients before cancer, for five patients after cancer and, for two patients, diabetes and cancer were diagnosed at the same time. In the T1DM patients, nine patients had pancreatic cancer, among which diabetes was diagnosed before cancer diagnosis in four cases.

During the study period, there were 53 CVAP-BSIs after 66,528 catheter-days, and the overall rate of CVAP-BSI was 0.79 per 1,000 catheter-days. The cumulative incidence of CVAP-BSI was 12.7 % in non-diabetic patients. This was not significantly different in the T1DM patients (5.9 %;  $p=0.70$ ) or the T2DM patients (19.7 %;  $p=0.17$ ). The corresponding incidence rates were, respectively, 0.72 per 1,000 catheter-days, 0.35 per 1,000 catheter-days and 1.22 per 1,000 catheter-days. CVAP-BSI contributes to removal in eight cases (15.09 %). However, this could be underestimated because some catheters were maintained in patients at the end of their lives. Antibiotic and antifungal treatment was prescribed in each patient according to the results of blood cultures. The most common aetiologies were coagulase-negative staphylococci. Table 2 summarises the microorganism findings.

The crude mortality in patients without CVAP-BSI was not significantly higher for diabetic and non-diabetic



**Table 1** Baseline characteristics of patients with or without diabetes mellitus (DM)

	Type 1 DM, n=17	p- value <sup>a</sup>	Type 2 DM, n=66	p- value <sup>b</sup>	Non-diabetics, n=307
Age, median (IQR)	62.6 (57.0–73.4)	0.93	65.6 (58.7–72.7)	0.22	64.1 (55.6–72.1)
Gender (male)	10 (58.8)	0.99	45 (68.2)	0.16	181 (59.0)
WHO performance status					
0	10 (58.8)	0.33	27 (40.9)	0.46	141 (45.9)
1	2 (11.7)	0.05	24 (36.4)	0.82	107 (34.9)
2 to 4	5 (29.4)	0.32	15 (22.7)	0.52	59 (19.2)
BMI, median (IQR)	24.0 (21.4–28.5)	0.04	24.4 (22.4–27.8)	<0.001	22.95 (20.0–25.7)
Weight loss, median (IQR)	8.6 (3.0–13.0)	0.49	9.6 (4.8–16.1)	0.40	9.0 (4.8–15.0)
Location of primary cancer					
Colorectal	4 (23.5)	0.47	21 (31.8)	0.90	100 (32.6)
Stomach	0 (0.0)	0.14	7 (10.6)	0.54	41 (13.4)
Pancreas	9 (52.9)	0.02	17 (25.8)	0.99	79 (25.7)
Esophagus	0 (0.0)	0.62	9 (13.6)	0.13	24 (7.8)
Liver	1 (5.9)	1.00	7 (10.6)	0.58	26 (8.5)
Small intestine	0 (0.0)	1.00	2 (3.0)	1.00	11 (3.6)
Biliary tracts	2 (11.8)	0.36	2 (3.0)	0.28	22 (7.1)
Unknown <sup>c</sup>	1 (5.9)	0.24	1 (1.5)	1.00	4 (1.3)
Metastatic cancer	7 (41.1)	0.67	34 (51.5)	0.61	154 (50.2)
Previous chemotherapy	4 (23.5)	0.32	9 (13.6)	0.73	47 (15.3)
Long-term corticotherapy	1 (5.9)	0.32	1 (1.5)	1.00	6 (2.0)
Presence of ostomy	4 (23.5)	0.75	9 (13.6)	0.26	60 (19.5)
Cirrhosis	1 (5.9)	0.51	9 (13.6)	0.005	12 (3.9)
Previous central venous catheter	5 (29.4)	0.34	8 (12.1)	0.21	57 (18.6)

Data are presented as median (interquartile range) or n (%)

<sup>a</sup>Type 1 diabetes mellitus patients versus patients without diabetes

<sup>b</sup>Type 2 diabetes mellitus patients versus patients without diabetes

<sup>c</sup>Digestive cancer was considered as a secondary location of an unknown primary cancer

patients (19.8 % [60/303]) vs. 17.1 % [14/82];  $p=0.58$ ). But, in the 53 patients who experienced CVAP-BSI, mortality within 1 month of CVAP-BSI was 22.64 % (12/53). In the multivariate analysis including parenteral nutrition (PN) administration and all variables depicted in Table 1, DM (odds ratio [OR] adjusted, 4.56; 95 % confidence interval [CI] 1.04–20.10;  $p=0.04$ ) was the independently predictive factor associated with 1-month mortality. The length of hospital stay was also associated but the association was not significant (OR adjusted, 1.05; 95 % CI 1.00–1.10;  $p=0.05$ ).

The crude mortality was significantly higher in patients with DM compared with patients without DM (Fig. 1). Nine patients died within 7 days of infection. Of the five patients who died in the intensive care units (ICUs), three were diabetics and two were non-diabetics. Of the 12 deaths that occurred within 1 month of CVAP-BSI, 16.66 % (2/12) was attributable to CVAP-BSI.

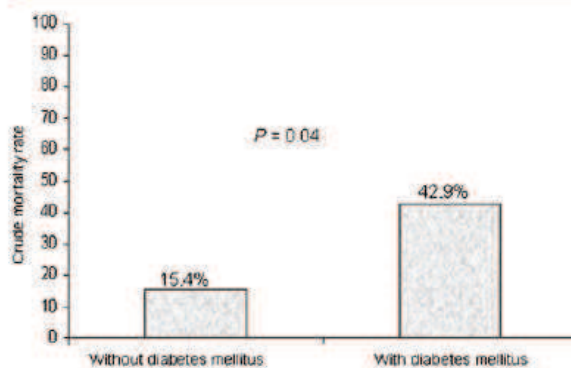
In the DM patients, the significant differences between patients with CVAP-BSI and without CVAP-BSI were: pancreatic cancer ( $p=0.03$ ), small bowel cancer ( $p=0.03$ ), PN administration ( $p<0.001$ ) and length of hospital stay ( $p=0.01$ ) (Table 3). The median duration of catheterisation was 141.5 days in patients with CVAP-BSI and 150.0 days in patients without CVAP-BSI ( $p=0.41$ ). Using

multivariate logistic regression, the only risk factor for CVAP-BSI was the administration of PN (OR adjusted, 10.8; 95 % CI 2.6–45.2;  $p=0.001$ ).

**Table 2** Microorganism findings in cancer patients with diabetes mellitus who developed central venous access port (CVAP)-related bloodstream infection (BSI)

Microorganisms	n
Gram-positive	
Coagulase-negative staphylococci	24
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
Gram-negative	
<i>Enterobacter</i> spp.	6
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Klebsiella</i> spp.	3
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1
Fungi	
<i>Candida</i> spp.	2





**Fig. 1** Crude mortality rates within 1 month of totally implantable central venous access port (CVAP)-related bloodstream infection (BSI) in patients with digestive cancer

## Discussion

In this study, the prevalence of DM was 21.3 %. This higher prevalence confirmed the results of previous observational and meta analysis studies [3, 14, 15], which advanced the hypothesis that diabetes is associated with an increased risk of cancer. Management by pancreaticoduodenectomy has often been associated with comorbidities such as diabetes [16–18].

Previous studies have shown that DM patients may have an increased risk of common infections in the ICU [19, 20]. However, from our data, CVAP-BSI incidence was not significantly different in the diabetic and non-diabetic patients. A similar result has been reported in a previous multicentre study performed in 1,366 patients with central venous catheters or peripherally inserted central venous catheters in the ICU. The authors reported that DM was not a risk factor for catheter-related BSIs [12]. Yoshida et al. [21] performed a study of BSI in patients with totally implantable access ports and central lines. They also showed that patients with DM were not at higher risk for catheter-related BSI compared with non-diabetic patients [OR adjusted, 1.026; 95 % CI 0.494–2.130,  $p=0.945$ ]. In a most recent study of factors associated with the recurrence of catheter infections in home PN patients [22], DM was not significantly associated with the time-to-next-infection. We hypothesise that these results were due to the fact that diabetic patients usually have regular contact with healthcare, where they are monitored clinically and informed about how to avoid infection.

In accordance with previous studies, PN was a risk factor associated with CVAP-BSI. This could be due to hyperglycaemia in these patients [23]. PN increases the risk of hyperglycaemia in patients with and without diabetes [24]. Hyperglycaemia causes immune system dysfunction (e.g. impaired phagocytosis), which makes patients vulnerable to infections [24]. Studies have reported diverse defects in neutrophil and monocyte function, including adherence,

**Table 3** Comparison of diabetic patients with and without central venous access port (CVAP)-related bloodstream infection (BSI)

	CVAP-BSI-positive, $n=14$	CVAP-BSI-negative, $n=69$	$p$ -value
Age, median (IQR)	62.9 (56.7–69.9)	64.9 (58.9–72.8)	0.41
Gender (male)	8 (57.1)	47 (68.1)	0.54
WHO performance status			
0	7 (50.0)	30 (43.5)	0.77
1	3 (21.4)	23 (33.3)	0.53
2 to 4	4 (3.4)	16 (16.6)	0.73
BMI, median (IQR)	24.5 (20.9–28.9)	24.2 (22.6–27.7)	0.46
Weight loss, median (IQR)	10.4 (6.9–18.6)	9.5 (4.2–15.2)	0.18
Location of primary cancer			
Colorectal	1 (7.1)	24 (34.8)	0.05
Stomach	0 (0.0)	7 (10.1)	0.59
Pancreas	8 (57.14)	18 (26.0)	0.03
Esophagus	2 (14.3)	7 (10.1)	0.64
Liver	1 (7.1)	7 (10.1)	1.00
Small intestine	2 (14.3)	0 (0.0)	0.03
Biliary tracts	0 (0.0)	4 (5.8)	0.47
Unknown*	0 (0.0)	2 (2.9)	1.00
Metastatic cancer	8 (57.1)	31 (46.3)	0.56
Previous intravenous chemotherapy	4 (28.6)	9 (13.0)	0.15
Previous central venous catheter	3 (21.4)	10 (14.5)	0.68
Radiotherapy	0 (0.0)	5 (7.2)	0.58
Parenteral nutrition	10 (71.4)	10 (14.5)	<0.001
Type 1 diabetes mellitus	16 (23.2)	1 (7.1)	0.28
Long-term corticotherapy	0 (0.0)	2 (2.9)	0.69
Presence of ostomy	0 (0.0)	13 (18.8)	0.07
Cirrhosis	1 (7.1)	9 (13.0)	0.47
Thrombosis	0 (0.0)	2 (2.9)	0.69
Non-CVAP-BSI infection	5 (35.7)	14 (20.3)	0.18
Catheter-days, median (IQR)	141.5 (67.7–78.2)	150.0 (67.0–264.5)	0.41
Length of hospital stay (days), median (IQR)	11.5 (3.8–24.3)	4 (1–7)	0.01

Data are presented as median (interquartile range) or  $n$  (%)

\*Digestive cancer was considered as a secondary location of an unknown primary cancer

chemotaxis, phagocytosis and bacterial killing [25]. The second explanation could be that the administration of PN increases catheter manipulation, which is risk factor for CVAP-BSI. The third hypothesis is PN itself, in which the glucose- and lipid-rich composition may permit microorganisms to produce a glycocalyx, facilitating biofilm formation [26] and, therefore, infection.



Few studies have focused on the prognosis after CVAP-BSI in patients with digestive cancer. The present study found that the 1-month mortality attributable to CVAP-BSI was 16.66%. Similar data have been found in ICU patients, which was approximately 10 to 25% [27]. Diabetic patients were at higher risk for death compared with non-diabetics. In a previous study performed among ICU patients, the investigators found that DM was a risk factor for severe BSI, which was associated with a high rate of death [28]. Thomsen et al. [29] found a higher 30-day mortality after bacteraemia in patients with diabetes compared to patients without diabetes. They suggested that this higher mortality could be attributed to protracted multiorgan failure promoted by diabetic organ disease. In our study, the multivariate analysis showed that cancer characteristics and PN were not associated with 1-month mortality.

Our study has some limitations. First, data were not available concerning glycosylated haemoglobin at the onset of CVAP-BSI. This could have enabled us to analyse the relation between glycaemia level and CVAP-BSI and their outcomes. Secondly, the 1-month mortality rate may have been underestimated, because some deaths can occur during home care.

The present study is one of a few studies that analyse the risk factors for CVAP-BSI in diabetic patients with digestive cancer. This study demonstrated that diabetes did not increase the risk of CVAP-BSI, but mortality was higher in diabetic patients who had a CVAP-BSI. Moreover, PN was the risk factor for CVAP-BSI in diabetic patients. Thus, our findings suggest that, in addition to antimicrobial and/or antifungal treatments, CVAPs should be removed or changed after infection onset in patients with DM. PN indications should be discussed with a specialised team. PN is usually recommended only when the digestive system is not functional [30, 31].

**Acknowledgements** This work was supported by the Hospices Civils de Lyon. The authors declare that they have no conflicts of interest. We thank all the physicians at the Croix-Rousse and Edouard Herriot hospitals.

## References

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J (2011) IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94(3):311–321
- Brescia FJ (2004) Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control* 11(1):39–45
- Li C, Balluz LS, Ford ES, Okoro CA, Tsai J, Zhao G (2011) Association between diagnosed diabetes and self-reported cancer among U.S. adults: findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care* 34(6):1365–1368
- Biffi R, Orsi F, Pozzi S, Pace U, Bonomo G, Monfardini L, Della Vigna P, Rotmensz N, Radice D, Zampino MG, Fazio N, de Braud F, Andreoni B, Goldhirsch A (2009) Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol* 20(5):935–940
- Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, Looke D, Harper J, Clements A (2011) Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 78(1):26–30
- Moretti EW, Ofstead CL, Kristy RM, Wetzler HP (2005) Impact of central venous catheter type and methods on catheter-related colonization and bacteraemia. *J Hosp Infect* 61(2):139–145
- Simon A, Bode U, Beutel K (2006) Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 12(7):606–620
- Carratalá J (2001) Role of antibiotic prophylaxis for the prevention of intravascular catheter-related infection. *Clin Microbiol Infect* 7 (Suppl 4):83–90
- Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W (2008) The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 138(35–36):512–519
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE (2005) Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 41(3):281–288
- Dissanaike S, Shelton M, Warner K, O'Keefe GE (2007) The risk for bloodstream infections is associated with increased parenteral caloric intake in patients receiving parenteral nutrition. *Crit Care* 11(5):R114
- Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, Vallés J, Almirante B, Garcés R, Grifó F, Pujol M, Arenas-Giménez C, Mesalles E, Escoreca-Ortega A, de Cuelo M, Ortiz-Leyba C (2008) Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 34(12):2185–2193
- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 354(9184):1071–1077
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, Zhang H, Li Z (2011) Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 47 (13):1928–1937
- Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M (2011) Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 17(4):616–628
- Gianotti L, Braga M, Gentili O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V (2000) Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 21(4):344–351
- Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M (2004) Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 8:428–433
- Nagata S, Fukuzawa K, Iwashita Y, Kabashima A, Kinoshita T, Wakasugi K, Machara Y (2009) Comparison of enteral nutrition with combined enteral and parenteral nutrition in post-pancreaticoduodenectomy patients: a pilot study. *Nutr J* 8:24
- Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A, Paridou A, Giannopoulou P, Trikkas-Graphakos E, Clouva-Molyvdas P (2009) Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med* 35(3):448–454
- Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, Chalevelakis G, Pappas G (2011) Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control* 39(5):396–400
- Yoshida J, Ishimaru T, Kikuchi T, Matsubara N, Asano I (2011) Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines: a 24-month study. *Am J Infect Control* 39(7):e39–e43

22. Béraud G, Seguy D, Alfandari S, Lenne X, Leburgue F, Faure K, Guery B (2012) Factors associated with recurrence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. doi:10.1007/s10096-012-1643-5
23. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP (2005) Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 28(10):2367–2371
24. Campbell RK (2007) Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 64(10 suppl 6):S4–S8
25. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee (2004) Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27(2):553–591
26. Machado JD, Suen VM, Figueiredo JF, Marchini JS (2009) Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33(4):397–403
27. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD (1999) Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 282(6):554–560
28. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL (2004) Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 32(4):992–997
29. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT (2005) Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis* 40(4):628–631
30. Huhmann MB, August DA (2008) Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract* 23(2):182–188
31. Van Gossum A, Cabre E, Hébuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J; ESPEN (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 28(4):415–427

## **Article 3**



## **L'analyse du score de propension confirme l'effet indépendant de la nutrition parentérale sur le risque d'infections liées aux cathéters veineux centraux chez des patients avec un cancer**

(Propensity score analysis confirms the independent effect of parenteral nutrition on the risk of central venous catheter-related bloodstream infection in oncological patients)

Dans de nombreuses circonstances pathologiques et aussi chez des patients ayant un cancer, il est admis que la nutrition parentérale (NP) augmente le risque d'ILCVC. Cependant, les études menées sont rétrospectives ou prospectives observationnelles dans lesquelles les patients ne sont pas randomisés [6, 179, 227]. Les patients recevant de la NP sont très probablement différents de ceux qui n'ont pas de NP. Ils sont souvent plus dénutris et plus malades. Dans ce contexte, il est très difficile de proposer une étude randomisée contrôlée, ne serait ce que du point de vue éthique. Le score de propension a été proposé en 1983 par Rosenbaum et Rubin pour palier au défaut de randomisation, il permet de faire une quasi-randomisation à partir d'une étude observationnelle [200]. Notre étude étant aussi une étude observationnelle, nous avons décidé d'utiliser le score de propension pour mieux contrôler les biais.

### **Méthodes**

Les données ont été recueillies prospectivement entre mars 2007 et février 2012 aux Hospices Civils de Lyon. L'objectif était de comparer le risque d'ILCVC chez les patients ayant une NP et ceux qui n'en avaient pas. Les données ont été recueillies à l'inclusion et pendant une durée maximum de 12 mois.

Pour les analyses statistiques, les patients ont été stratifiés en deux groupes: chimiothérapie intraveineuse + NP *versus* chimiothérapie intraveineuse seule. Le test du chi-deux, le test exact de Fischer et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les deux groupes. Le score de propension a été calculé à partir de toutes les variables recueillies à l'inclusion, ainsi que celles qui ont été recueillies pendant le suivi (Tableaux 1 et 2) par la régression logistique. Après la stratification du score ainsi calculé, les deux groupes ont été comparés, à l'intérieur de chaque strate, par le test de Wilcoxon. Les courbes de Kaplan-Meier ont ensuite permis de comparer l'incidence cumulée des ILCVC entre les deux groupes à l'intérieur de chaque strate. L'impact de la NP sur le risque d'infection a été analysé par le modèle de Cox après ajustement sur le score de propension.

## Résultats

Au total, 425 patients ont été inclus dans cette étude, parmi lesquels 113 (26,5%) recevaient une NP. La durée médiane de la NP était de 48 jours (IQ : 26,5 – 118,0 jours). Tous les patients recevaient des mélanges industriels, un seul avait des poches de fabrication magistrale. Au début de la NP, les patients avaient perdu 18,44% (IQ : 12,55% – 22,99%) de leur poids habituel et l'albuminémie était de 30,0 g/L (IQ : 25- 33 g/L).

Avant l'analyse du score de propension, les deux groupes étaient différents par le sexe, l'indice de masse corporelle, le performance status, la localisation du cancer digestif primitif et le type de chimiothérapie et un traitement au long cours avec des corticoïdes (Tableau 1). Le score de propension a été calculé pour chaque patient, ensuite stratifié. Les deux groupes étaient devenus comparables à l'intérieur de chacune des six strates ( $P$  de 0,14 à 0,77). L'analyse multivariée a montré que la NP (risque relatif : 5,66; intervalle de confiance à 95% : 2.86 – 11.23 ;  $P < 0,001$ ) était réellement un facteur de risque indépendant d'ILCVC.

## Conclusion

En faisant recours à une méthode permettant d'imiter les caractéristiques d'un essai randomisé, cette étude a permis d'estimer avec plus de précision le risque d'ILCVC chez les patients qui recevaient de la NP.

## Références

[6, 67, 140, 164, 165, 179, 198-201, 206, 228-237]

La version révisée de cet article a été soumise le 08 octobre 2012 à *Clinical Nutrition*

**Propensity score analysis confirms the independent effect of parenteral nutrition on the risk of central venous catheter-related bloodstream infection in oncological patients**

Abdoulaye Touré<sup>1,2</sup>, Cécile Chambrier<sup>2</sup>, Philippe Vanhems<sup>3</sup>, Catherine Lombard-Bohas<sup>4</sup>, Jean-Christophe Souquet<sup>5</sup>, René Ecochard<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Inserm Unit 1060/Inra 1235, University of Lyon, Lyon, France;

<sup>2</sup>Clinical Nutrition Intensive Care Unit, Croix Rousse Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France;

<sup>3</sup>Epidemiology, Hygiene and Infection Control, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France; Université de Lyon; CNRS, UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1, Lyon F-69373, France;

<sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Edouard Herriot Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France;

<sup>5</sup>Hepato-gastroenterology, Croix Rousse Hospital, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France;

<sup>6</sup>Department of Biostatistics, Hospices Civils of Lyon, Lyon, France

**Running Title:** central venous catheter infections

**Correspondance to:** Abdoulaye Touré, Unité de Nutrition Clinique Intensive, 104 Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France, [abdoulayek2002@yahoo.fr](mailto:abdoulayek2002@yahoo.fr) or [cecile.chambrier@chu-lyon.fr](mailto:cecile.chambrier@chu-lyon.fr)

Telephone: +33 47 2001526; Fax: +33 47 2001536

Cet article a été accepté le 12 décembre dans la revue *Clinical Nutrition*

## **ABSTRACT**

**Background and aims:** Parenteral nutrition is known as a high-risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection (CVC-RBSI) in cancer patients. Owing to ethical and technical problems, the studies in the literature have nonrandomized designs and are therefore often confounded by biases. We performed a propensity score analysis to estimate the effect of parenteral nutrition on CVC-RBSI in digestive cancer patients who underwent chemotherapy.

**Methods:** Data were collected prospectively. A logistic regression model was used to calculate a propensity score, which was the probability of receiving parenteral nutrition. Kaplan-Meier survival and Cox regression model were used to estimate the effect of the parenteral nutrition on CVC-RBSI after adjustment for the propensity score.

**Results:** Before the propensity score analysis, the differences between patients with (n = 113) and without (n = 312) parenteral nutrition were identified including: Male gender, body weight, weight loss, performance status, location of primary cancer, FOLFIRI, and previous long-term corticotherapy. After propensity score stratification, all of the covariates were balanced within each stratum. After adjustment, patients with parenteral nutrition were at a higher risk for CVC-RBSI.

**Conclusion:** By using the propensity score analysis, this study confirmed that parenteral nutrition was an independent risk factor for CVC-RBSI in digestive cancer patients

**Key words:** nonrandomised study, propensity score, adjustment, cancer, catheter-related infection, parenteral nutrition

## INTRODUCTION

A central venous catheter is often necessary for administration of intravenous chemotherapy and other treatments such as hydration, antibiotic and parenteral nutrition (PN) in patients with cancer. The most common complication associated with these devices is central venous catheter-related bloodstream infection (CVC-RBSI). CVC-RBSI is associated with an increased risk of death. Attributable mortality has been estimated at 16.6% in digestive cancer patients.<sup>1</sup> Several studies have shown that PN was a risk factor for CVC-RBSI in patients with cancer.<sup>2-8</sup> All of these studies were observational, in which investigators had no control over the PN prescription. Therefore, allocation of patients on PN and without PN groups was often influenced by factors such as severity of disease, cancer characteristics, chemotherapy side effects, or weight loss. As a result, patients with and without PN often systematically differ. These confounding factors could affect the outcome. To balance these confounders, an attractive statistical method, propensity score analysis, was introduced in 1983 by Rosenbaum and Rubin.<sup>9</sup> It has recently been re-considered and used.<sup>10-13</sup> The propensity score allows one to design and analyse an observational study so that it mimics some of the particular characteristics of a randomized controlled trial.<sup>13</sup> The propensity score is defined to a subject's probability of treatment selection, conditional on observed baseline covariates. Depending on the propensity score, treated and untreated subjects have similar distributions of observed baseline covariates.<sup>12</sup> Thus, in a set of patients who all have the same propensity score, the distribution of observed baseline covariates will be the same between the treated and untreated patients.<sup>12</sup> The aim of this study was to conduct a propensity score analysis in a prospective observational study to estimate the impact of PN on the risk of CVC-RBSI in patients with digestive cancer.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Study design and participants**

This was an observational cohort study performed in 2 centres (Edouard Herriot Hospital and Croix Rouse Hospital) of the Lyon University Hospital from March 1, 2007 to February 1, 2012. Details of the study design are described elsewhere.<sup>1, 7</sup> Inclusion criteria were diagnosis of digestive cancer, age  $\geq 18$  years and central venous catheter insertion for chemotherapy. Patients were consecutively included at the time of catheter insertion. Each patient was followed up until the first late CVC-RBSI or for a maximum of 1 year in the absence a CVC-RBSI. CVC-RBSI was defined as a positive blood culture from the central venous catheter and a simultaneous blood culture positive from the peripheral vein for the same organism with a differential time of positivity  $\geq 120$  minutes.<sup>14</sup>

### **Data collection**

The following data were collected: age, gender, body mass index (BMI), underlying diseases, long-term corticotherapy, presence of ostomia, WHO performance status (from 0 to 5), cancer characteristics, previous chemotherapy or not, previous central venous catheter or not, and percentage of weight loss. From catheter insertion to the beginning of PN, radiotherapy and protocol of chemotherapy regimens were recorded. The primary outcome was CVC-RBSI. The times from catheter insertion to occurrence of catheter infection and microorganisms isolated were recorded.

### **Statistical analysis**

First, patients were assigned either to an intravenous chemotherapy associated with PN group or an intravenous chemotherapy group. Comparisons were made by chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and by the Mann-Whitney test for continuous variables.

Propensity score analysis addresses the potential problem that some patient characteristics may vary systematically and substantially across treatment groups so that other independent variables cannot adequately control, thus leading to a biased estimate of the effect of the

treatment.<sup>15</sup> This method consists in summarising all of the covariates in a single probability function that describes the likelihood of receiving treatment or not. Mathematically, the propensity score for subject  $i$  is given by

$$e(x_i) = \Pr (Z_i = 1|X_i=x_i)$$

where,  $Z_i = 1$  indicating assignment to the PN group,  $Z_i = 0$  indicating assignment to the without PN group, and  $x_i$  is a vector of observed covariates.<sup>16</sup> In order to estimate the propensity score, we performed a logistic regression in which the dependent variable was the administration of PN or not. All of the characteristics listed in Tables 1 and 2 were simultaneously included in the model. Model discrimination was analysed by evaluating the area under the receiver-operating characteristic curve (ROC).

The propensity score was then divided into six strata. Theoretic arguments have shown that stratification into five propensity score strata is usually adequate to remove greater than 90% of bias owing to each of the covariates.<sup>16, 17</sup> By using boxplots, we graphically explored the within-stratum residual balance in the estimated propensity score. We then performed a nonparametric Wilcoxon test to compare the propensity score between patients with and without PN in each stratum. Then, within each propensity score stratum, Kaplan-Meier survival curves compared patients with and without PN and were analysed using the log-rank test. Using Cox regression analysis, we estimated the risk of CVC-RBSI for patients with PN vs. without PN after adjustment on the propensity score. For all tests performed, two-tailed  $P$ -values  $<0.05$  were considered as statistically significant. Analyses were performed using Stata software version 10.0 (Stata Corp, College Station, TX).

**Ethics.** This study was conducted according to the 1975 Helsinki Declaration as amended by French law in 2000. The National Committee on Informatics and Freedom (CNIL) approved the electronic file for data collection.

## RESULTS

A total of 425 patients were included in the study. Each patient had a totally implanted port (Port-a-cath®). The baseline characteristics of the patients are summarized in Table 1. The most commonly used chemotherapy regimens were FOLFIRI, FOLFOX, and GEMZAR (Table 2). The mean age was  $63.1 \pm 11.7$  years and 61.20% of the study population was male. Among the 425 patients, 113 received PN throughout their CVC. For all patients except one, PN was administered from industrial bags. The median duration of PN was 48 days (Interquartile range: 26.5-118.0 days). Patients received PN  $6.3 \pm 1.2$  times per week and the volume of bag was  $1393.2 \pm 331.8$  ml. The PN composition per bag was:  $25.89 \pm 8.34$  kcal/kg for total calorie,  $3.60 \pm 1.13$ g/kg for glucose,  $1.06 \pm 0.31$  g/kg for amino acids,  $0.80 \pm 0.50$  g/kg for lipids, electrolytes, vitamins and trace elements.

The two population groups were different for gender, BMI, weight loss, previous long-term corticotherapy, WHO performance status, location of the primary cancer, and FOLFOX. The score discriminative ability of the model performed with all of the variables shown in Tables 1 and 2 except for BMI was 82.0% [77.4-86.6]. It was 83.1% [95%CI, 78.8-87.5] when weight loss was replaced by BMI (Figure 1). The difference between the two models was not statistically significant ( $P = 0.40$ ). The propensity score was calculated for each patient with the last model.

For 73,569 cumulative catheter-days, 55 patients experienced CVC-RBSI; among them 40 had PN. In these patients, the median weight loss was 16.02% at the start of PN and was 14.17% at time CVC-RBSI occurred, but the difference was not significant ( $P = 0.06$ ). CVC-RBSI occurred during PN. Only one patient was diagnosed with CVC-RBSI 8 days after PN was stopped.

The microorganisms isolated were: coagulase negative *Staphylococcus* (n = 25), *Enterobacteriaceae spp.* (n = 6), *Enterococcus spp.* (n = 6), *Escherichia coli* (n = 3), *Klebsiella*



*spp.* (n = 3), *Staphylococcus aureus* (n = 2), *Serratia marcescens* (n = 2), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), fungi (n = 2), *Acinobacter baumannii* (n = 1), *Citrobacter koseri* (n = 1), *Haemophilus influenzae* (n = 1), *Staphylococcus epidermidis* + *Staphylococcus capitis* (n = 1).

***Estimation of the effect of the administration of PN on the risk of infection***

Figure 2 shows that the propensity score, calculated from the model including the BMI, was similar between patients with chemotherapy and patients with both chemotherapy and PN in the six strata ( $P = 0.60$ ;  $P = 0.65$ ;  $P = 0.77$ ;  $P = 0.14$ ,  $P = 0.19$ , and  $P = 0.47$  respectively).

In the univariate analysis, the overall Log-Rank test showed that the probability of the occurrence of CVC-RBSI was higher in patients with PN than in patients without PN ( $P < 0.001$ ). The comparison of the CVC-RBSI rates between patients with PN and patients without PN in each stratum of propensity score is depicted by Figure 3. After adjustment on of the propensity score (Table 3), PN was an independent risk factor associated with CVC-RBSI (Hazard ratio, 5.66, 95% confident intervals, 2.86-11.23;  $P < 0.001$ ).

## DISCUSSION

Since March 2007, we performed an observational study regarding CVC-RBSI in patients with digestive cancer. The primary results showed that WHO performance status, pancreatic cancer, cumulative catheter utilization days and PN were independently associated with CVC-RBSI.<sup>7</sup> PN has also been identified in some other studies as a risk factor for catheter infection in patients with cancer.<sup>2-6</sup> However, in these studies, as well as in our observational study, patients were not randomized. Indeed, the indication for PN is often influenced by factors such as disease severity, weight loss, or vomiting and nausea owing to chemotherapy drugs that predispose patients to infection. In this study, as expected, the baseline characteristics such as BMI, weight loss, location of primary cancer, chemotherapy regimens and WHO performance status were different in patients with and without PN. We therefore decided to use the propensity score method to reduce or eliminate baseline differences between the two patient groups. Each patient had an estimated propensity through baseline characteristics, intravenous chemotherapy and radiotherapy. The area under ROC was 0.83, indicating the good ability of the score to accurately assign patients to the PN group or without PN group.

Traditionally, after having modelled the distribution of the treatment indicator variable given the observed covariates, the ensuing propensity score can be used to reduce selection bias through matching, stratification or regression adjustment.<sup>10, 18</sup> In this study, the two latter were combined. Consequently, after stratification, which is a good technique for internal validation,<sup>19</sup> the nonparametric test showed similar distribution between the two patient groups within each propensity score stratum. Univariate analysis, performed by using the Kaplan-Meier curves and after adjustment by using Cox regression, showed that patients with PN were at higher risk of CVC-BSI than patients without PN. This could be due to the fact that PN is a growth factor for bacteria and fungi because of its components.<sup>20</sup> In addition, it has been suggested that some lipid emulsions increase susceptibility to infection.<sup>21</sup> Another

hypothesis is hyperglycaemia owing to PN which is known as a risk of bloodstream infections. PN compounded in hospital pharmacies can contribute to higher risk of CVC-RBSI.<sup>22</sup> However, in this study, all of the patients received PN via industrial bags and only one patient had PN compounded by the hospital pharmacy.

To our knowledge, this is the first study using the propensity score focused on the impact of PN administration on the risk of central venous catheter infection in oncological patients. Conventional covariate adjustment approaches are often limited since they can only use a limited number of covariates for adjustment. However, propensity scores, which provide a scalar summary of the covariate information, do not have this limitation.<sup>17</sup> When there is a strong difference between the two groups, a naïve analyst may proceed with a regression-based analysis without being aware that the fitted regression model is interpolating between two distinct populations.<sup>11</sup> The propensity score allows one to design and analyze an observational study so that it mimics some of the particular characteristics of a randomized controlled trial.<sup>10, 11</sup> The propensity score is an interesting alternative in case of the non-feasibility of a random clinical trial.

However, our study has some limitations. First, it is limited by the observational design. Second, propensity score does not provide control for residual confounders related to PN that are not included in its estimation since they are unobserved or unknown. But this limitation may have been moderated by the broad spectrum of characteristics collected. Finally, the study was monocentric, but the sample size was larger than several studies published on the risk factors for CVC-RBSI in patients with digestive cancer.

In this study, propensity score stratification prospective analysis permitted us to more accurately estimate the effect of administration of PN on CVC-RBSI in digestive cancer patients who underwent chemotherapy. The results confirm that PN was an independent risk factor for CVC-RBSI. This suggests that PN should not be systematically given to patients

with malnutrition or difficulty eating. The indications for PN and/or other nutritional support such enteral nutrition should be discussed with a specialized team.

### **Statement of authorship**

AT, CC, PV, and RE designed the research; AT, CC, CL, and JS conducted the research; AT, PV, and RE performed the statistical analysis; AT, CC, PV, and RE wrote the paper; and all authors read and approved the final manuscript. AT, CC, PV and RE have primary responsibility for the final content.

### **Conflict of Interest**

The authors certify no potential conflicts of interest.

### **Acknowledgements**

This study was supported by the grants of Fresenius-Kabi France Society and Hospices Civils de Lyon. We thank Dr Emilie Dussosoy for her help in data collection.

## REFERENCES

1. Toure A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, Souquet JC, Lauerjat M, Chambrier C. Is diabetes a risk factor for central venous access port-related bloodstream infection in oncological patients? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012: published online Aug 22. DOI 10.1007/s10096-012-1728-1
2. Chang L, Tsai JS, Huang SJ, Shih CC. Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control* 2003;**31**(1):34-39.
3. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. Total parenteral nutrition is a major risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection in colorectal cancer patients receiving postoperative chemotherapy. *Eur Surg Res* 2008;**41**(4):341-345.
4. Penel N, Neu JC, Clisant S, Hoppe H, Devos P, Yazdanpanah Y. Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007;**110**(7):1586-1592.
5. Teichgraber UK, Nagel SN, Kausche S, Streitparth F, Cho CH. Double-lumen central venous port catheters: simultaneous application for chemotherapy and parenteral nutrition in cancer patients. *J Vasc Access* 2010;**11**(4):335-341.
6. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR. Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999;**131**(5):340-347.
7. Toure A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, et al. Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2012: published online May 26. DOI:10.1016/j.ajic.2012.01.024
8. Teichgraber UK, Nagel SN, Kausche S, Streitparth F, Cho CH. Double-lumen central venous port catheters: simultaneous application for chemotherapy and parenteral nutrition in cancer patients. *J Vasc Access* 2010; **11**(4):335-341.

9. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;**70**(1):41-55.
10. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(3):364-372.
11. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2008;**46**(3):399-424.
12. Austin PC. Goodness-of-fit diagnostics for the propensity score model when estimating treatment effects using covariate adjustment with the propensity score. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**(12):1202-1217.
13. Groenwold RH, Hoes AW, Hak E. Confounding in publications of observational intervention studies. *Eur J Epidemiol* 2007;**22**(7):413-415.
14. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011; **53**(7):697-710.
15. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, Penson DF, Saigal CS, Potosky AL. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *J Natl Cancer Inst*; **102**(23):1780-1793.
16. Mitra N, Schnabel FR, Neugut AI, Heitjan DF. Estimating the effect of an intensive surveillance program on stage of breast carcinoma at diagnosis: a propensity score analysis. *Cancer* 2001;**91**(9):1709-1715.
17. D'Agostino RB, Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;**17**(19):2265-2281.
18. Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, et al. Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? *Contemp Clin Trials*. 2011;**32**(5):731-740.

19. Rosenbaum PR. *Observational studies*, 2nd edn. New York: Springer-Verlag, 2002: 200-224
20. Opilla M. Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. *Am J Infect Control* 2008;**36**(10):S173 e175-178.
21. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**(4):445-454.
22. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin R, Liu FX, Mercaldi C. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2012; **31**(5):728-34

Table 1. Comparison of baseline characteristics of digestive cancer patients with both chemotherapy and parenteral nutrition (PN) vs. chemotherapy before propensity score analysis

	Chemotherapy and PN (n = 113)	Chemotherapy (n = 312)	<i>P</i>
Age, mean ± Standard deviation	62.9 ± 13.1	63.2 ± 13.1	0.79
Gender			0.01
Male	80 (70.8)	180 (57.7)	
Female	33 (29.2)	132 (42.30)	
BMI	21.75 ± 4.44	24.04 ± 4.26	< 0.001
% weight loss*	13.92 ± 7.53	9.38 ± 7.47	< 0.001
Underlying disease			
Type 1 diabetes mellitus	4 (3.50)	15 (4.80)	0.58
Type 2 diabetes mellitus	15 (13.30)	60 (19.20)	0.16
Immunosuppression/Graft	1 (0.9)	8 (2.6)	0.45
Cirrhosis	6 (5.3)	21 (6.7)	0.82
Long-term corticotherapy	6 (5.3)	3 (0.96)	0.01
Presence of ostomia	17 (15.0)	61 (19.5)	0.32
Previous chemotherapy	19 (16.8)	43 (13.8)	0.43
Previous central venous catheter	25 (22.1)	52 (16.7)	0.20
WHO performance status			< 0.001
0	33 (29.2)	156 (50.0)	
1	47 (41.6)	105 (33.7)	
2	29 (25.7)	43 (13.8)	
3	3 (2.7)	8 (2.6)	
4	1 (0.9)	0 (0.0)	
Primary location of cancer			0.001
Colorectal	21 (18.6)	119 (38.1)	
Stomach	21 (18.6)	31 (9.9)	
Pancreas	36 (31.9)	77 (24.7)	
Esophagus	14 (12.4)	22 (7.1)	
Liver	7 (6.2)	30 (9.6)	
Small bowel	6 (5.3)	7 (2.2)	
Billiary tract	7 (6.2)	21 (6.7)	
Unknown	1 (0.9)	5 (1.6)	
Metastatic cancer	61 (54.0)	148 (47.4)	0.23
Cancer relapse	22 (19.5)	60 (19.2)	0.96

\* Weight loss = [(usual weight – weight on inclusion)/ usual weight] x100



**Table 2. Comparison of cancer treatments between patients with chemotherapy and parenteral nutrition (PN) vs. chemotherapy before propensity score stratification**

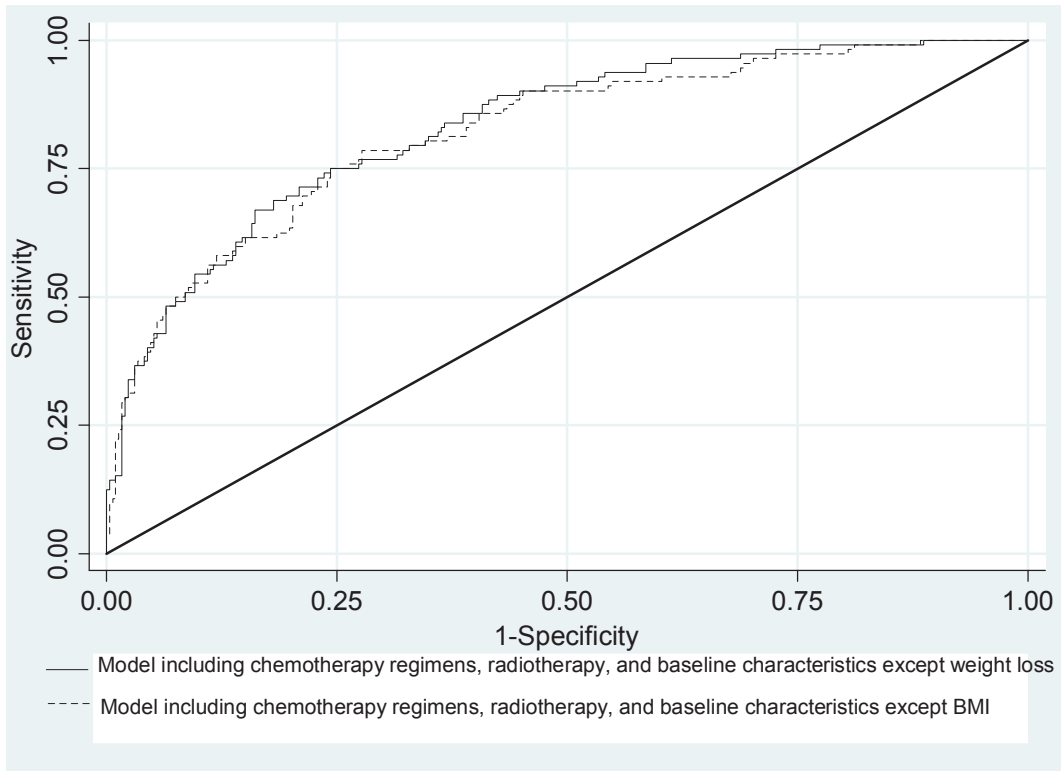
	Chemotherapy and PN (n = 113)	Chemotherapy (n = 312)	<i>P</i>
<b>Chemotherapy regimens*</b>			
FOLFIRI	21 (18.6)	85 (27.2)	0.06
FOLFOX	15 (13.3)	85 (27.2)	0.003
FOLFIRINOX	2 (1.8)	9 (2.9)	0.52
GEMZAR	23 (20.4)	75 (24.0)	0.43
GEMOX	16 (14.2)	51 (16.3)	0.59
LV5-FU2	6 (5.3)	33 (10.6)	0.09
TCF	2 (1.8)	6 (1.9)	1.00
TOMIRI	0 (0.0)	2 (0.6)	1.00
CAMPTO	1 (0.9)	2 (0.6)	1.00
CDDP-VP16	1 (0.9)	4 (1.3)	1.00
TAXOTERE	0 (0.0)	2 (0.6)	1.00
TOMOX	0 (0.0)	3 (1.0)	0.57
5 fluorouracil+Cisplatine	5 (4.4)	10 (3.2)	0.55
Concomitant radiotherapy and chemotherapy	7 (6.2)	12 (3.8)	0.30

\* A patient may have more than one chemotherapy regimen during the follow-up

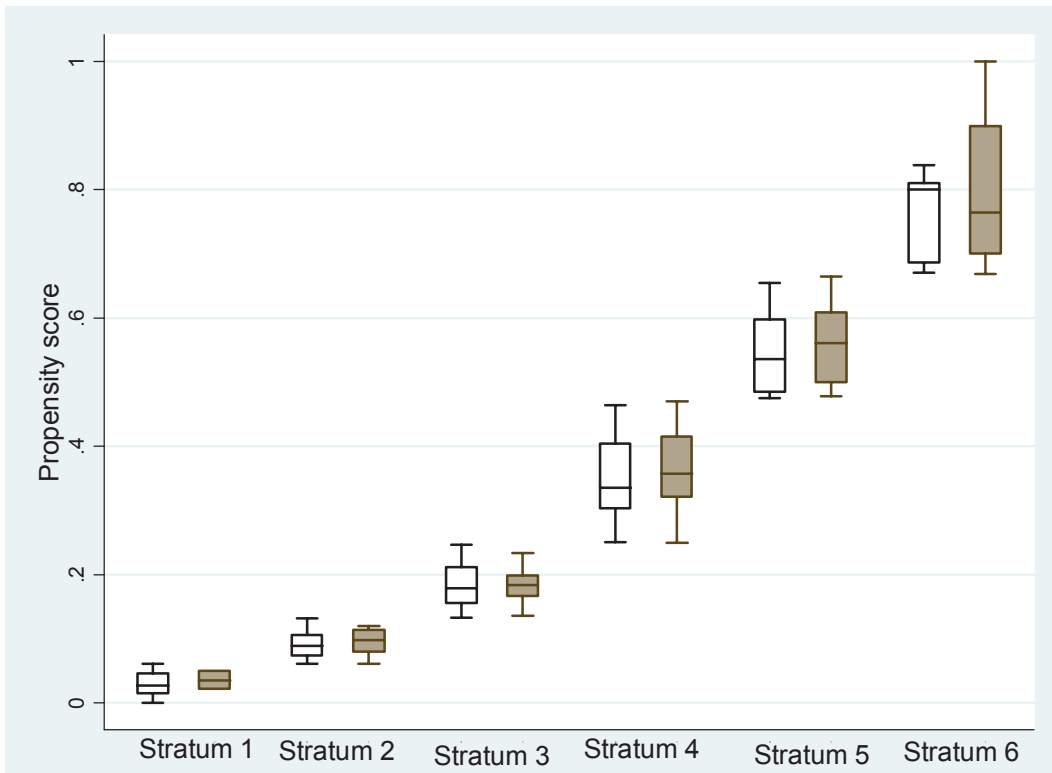
**Table 3. Cox proportional hazards analysis for central venous catheter-related bloodstream infection in digestive cancer patients who underwent intravenous chemotherapy.**

	Hazard ratio	95% CI	<i>P</i>
Propensity score stratum*			
1	ref	ref	
2	1.38	0.33 - 5.80	0.66
3	1.50	0.38 – 5.87	0.56
4	2.65	0.72 – 9.79	0.14
5	2.97	0.76 – 11.52	0.12
6	2.43	0.61 – 9.75	0.21
Chemotherapy	ref	ref	
Chemotherapy and parenteral nutrition	5.66	2.86 -11.23	< 0.001

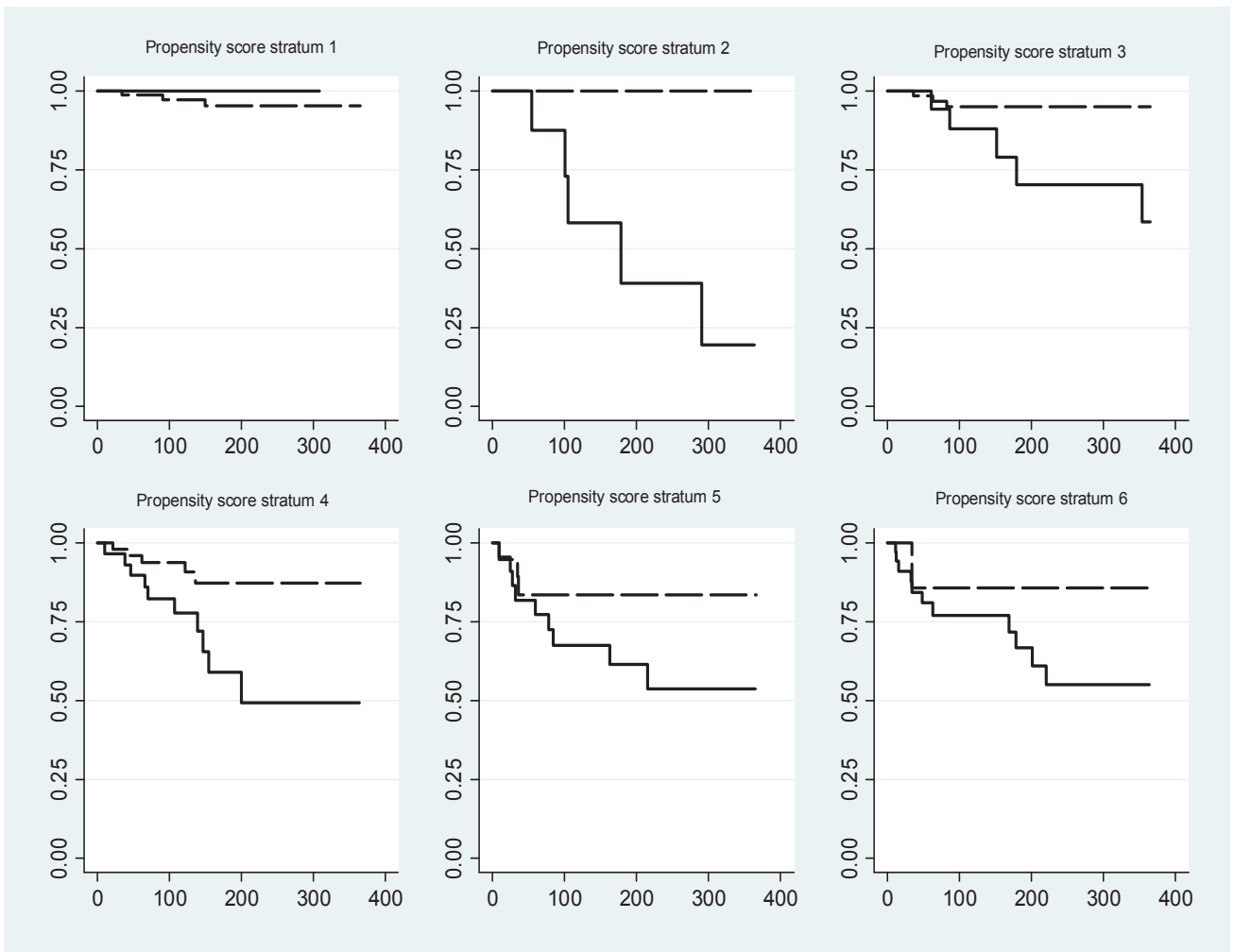
\* The last quintile was divided into two strata (5 and 6)



**Figure 1.** Receiver operating characteristic curves



**Figure 2.** Box-plot chart of propensity scores between patients with chemotherapy (white boxplots) vs. patients with chemotherapy and parenteral nutrition (olive boxplots)



**Figure 3.** Kaplan-Meier curves for central venous catheter-related bloodstream infection (CVC-RBSI) in patients with chemotherapy (dotted lines) vs. patients with chemotherapy and parenteral nutrition (solid lines) by propensity score stratum. Y axes represent the probability of being free of CVC-RBSI and X axes represent the time (days) since central catheter insertion

**Description des germes responsables des infections liées aux chambres à cathéter implantables chez les patients avec un cancer digestif**



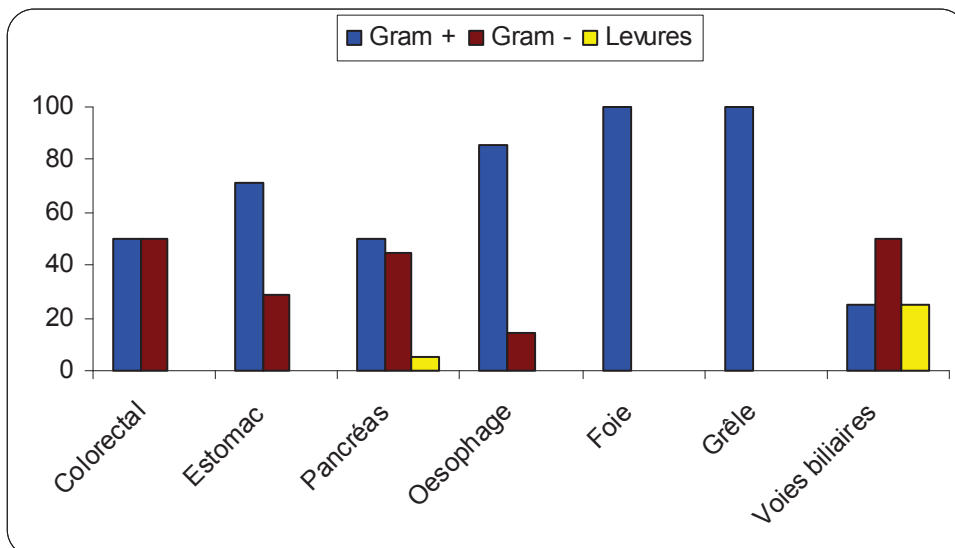
En oncologie digestive, les bactéries à Gram positif (61,8%) sont les principaux germes isolés lors des ILCVC, suivis des bactéries à Gram négatif (34,5%) (Tableau 2). La prévalence des bactéries à Gram négatif est plus élevée chez les patients avec un cancer colorectal (50,0%), un cancer du pancréas (45,5%) ou un cancer des voies biliaires (50,0%) (Figure 10). En revanche, l'écologie bactérienne était comparable chez les patients avec NP et sans NP (Figure 11). Toutefois, les deux seuls épisodes d'infections à levures étaient survenus chez des patients recevant une NP.

La durée médiane de survenue de l'infection était de 74,5 jours pour les bactéries à Gram positif, 41 jours pour les bactéries à Gram négatif et 74 jours pour les levures.

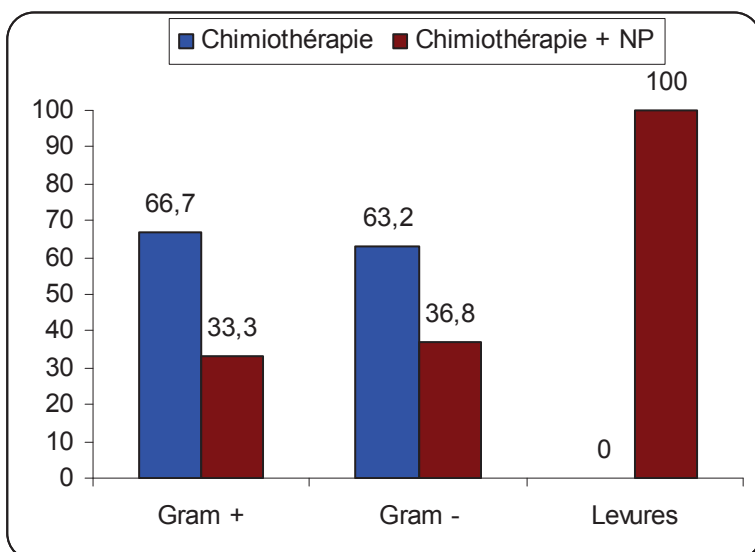
Au total, 75 patients ont fait au moins une infection autre que l'ILCVC, parmi lesquelles, 16 patients ont une hémoculture de la voie périphérique ou un prélèvement provenant de la voie veineuse centrale était positive. Ces infections n'étant pas un facteur de risque indépendant d'ILCVC, nous ne détaillerons donc pas les principaux microorganismes identifiés.

<b>Germe</b>	<b>N (%)</b>
<b>Gram positif</b>	<b>34 (61,8)</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21 (61,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (5,9)
<i>Staphylococcus hominis</i>	3 (8,8)
<i>Staphylococcus capitis urealyticus</i>	2 (5,9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (8,8)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (8,8)
<b>Gram négatif</b>	<b>19 (34,5)</b>
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (21,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2 (10,5)
<i>Escherichia coli</i>	3 (15,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (10,5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (5,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (10,5)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (10,5)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (5,3)
<i>Acinobacter baumannii</i>	1 (5,3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (5,3)
<b>Levures</b>	<b>2 (3,6)</b>
<i>Candida albicans</i>	1 (50,0)
<i>Candida non albicans</i>	1 (50,0)

**Tableau 2.** Microorganismes responsables des ILCVC chez les patients recevant de la chimiothérapie intraveineuse pour un cancer digestif de 2007 à 2012.



**Figure 10:** Répartition des microorganismes responsables d'ILCVC selon la localisation du cancer digestif primitif



**Figure 11 :** Répartition des microorganismes responsables d'ILCVC chez les patients avec une chimiothérapie ou une chimiothérapie associée à la nutrition parentérale

## **4. DISCUSSION**

Les chambres à cathéter implantables constituent un progrès technique et psychologique indéniable pour les perfusions de chimiothérapie, ainsi qu'en cas de nutrition parentérale prolongée [238]. Le risque infectieux ainsi que son impact sur la morbidité associée (endocardites infectieuses, ostéites...) et la mortalité sont encore insuffisamment évalués.

Dans cette thèse, nous avons analysé les complications infectieuses liées aux chambres à cathéter implantables à partir des données d'une étude observationnelle prospective de patients recevant une chimiothérapie intraveineuse. Les patients ont été inclus et suivis aux Hospices Civils de Lyon pour un cancer digestif de 2007 à 2012. La réalisation de ce travail de recherche a permis: 1) de montrer que les patients avec un cancer du pancréas ou un cancer de l'œsophage sont ceux qui présentaient plus d'infections, 2) d'identifier les facteurs de risque indépendants d'ILCVC : le performance status, la nutrition parentérale, le cancer du pancréas, et les journées d'utilisation du cathéter 3) d'avoir une estimation de la mortalité liée aux ILCVC en oncologie, 4) de montrer que le diabète n'est pas un facteur de risque d'ILCVC mais un facteur de risque de décès liés à l'infection, 5) d'identifier une prédominance des bactéries à Gram positif parmi les microorganismes responsables des ILCVC .

L'incidence et les facteurs de risque d'ILCVC ont été analysés à partir des données recueillies prospectivement à l'hôpital Edouard Herriot et à l'hôpital de la Croix Rouse (article 1). Ces deux hôpitaux appliquent les mêmes protocoles de pose et de surveillance des chambres à cathéter implantables. L'incidence cumulée de l'infection était de 13,0% correspondant à un taux d'incidence de 0,75 infections pour 1 000 journées-cathéter. Ce résultat est dans la limite des données de la littérature, mais il semble être relativement bas. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Dans ce travail, le diagnostic de l'infection reposait sur la différence entre les temps de pousse des hémocultures de la voie veineuse centrale et celles de la voie veineuse périphérique. L'utilisation de ce critère diagnostique permet d'affirmer avec précision si le cathéter était la source de l'infection ou non. Elle peut cependant, entraîner une sous-estimation du taux d'infections. Les patients qui n'ont pas eu deux paires d'hémocultures simultanées n'ont pas été pris en compte. En France, toutes les structures hospitalières n'utilisent pas de différentiel du temps de pousse pour diagnostiquer une ILCVC. Certains hôpitaux utilisent d'autres critères diagnostics devant une suspicion de bactériémie liée au cathéter [66]. Une autre hypothèse pouvant notre taux d'incidence est la durée de suivi du cathéter. Les patients ont été suivis de la pose du cathéter à la première

complication infectieuse tardive. Pour les cathéters qui n'ont pas été enlevés, d'autres épisodes d'ILCVC ont pu survenir à partir de la première infection. Le délai entre deux infections sur une même chambre à cathéter implantable est estimé à 96,2 jours [139].

L'analyse du taux d'incidence selon les caractéristiques du cancer a montré que le taux d'ILCVC était plus faible chez les patients avec un cancer colorectal, suivis de ceux ayant un cancer de l'estomac, du foie, des voies biliaires ou du grêle. Le taux d'ILCVC était plus élevé chez ceux qui avaient un cancer du pancréas ou de l'œsophage. Les analyses multivariées ont montré que le cancer du pancréas était un facteur de risque indépendant d'ILCVC. Ces résultats pourraient s'expliquer par la dénutrition élevée chez ces patients. La baisse des apports caloriques associée à une augmentation des dépenses énergétiques de repos, en particulier par détournement métabolique lié à la tumeur et aux traitements, entraîne une dénutrition [239]. La dénutrition altère significativement la réponse immunitaire, tant innée qu'acquise, augmentant ainsi le risque infectieux et de mortalité. Le cancer du pancréas est l'une des pathologies cancéreuses les plus agressives, caractérisé par une progression, une diffusion rapide et une dénutrition sévère. Des études ont rapporté qu'environ 80% des patients présentent une cachexie au moment du diagnostic de leur cancer du pancréas [240], contrairement à ceux qui ont un cholangiocarcinome, un cancer hépatocellulaire ou un cancer du colon [241]. La composition des protocoles de chimiothérapie n'a pas été intégrée dans les modèles. Cependant, la localisation du cancer primitif et la présence de métastases ont été incluses dans les modèles, ces deux variables ayant une forte colinéarité avec le type de chimiothérapie. Toutefois, la non inclusion du type de chimiothérapie dans les modèles doit être une limite à évoquer.

Pour analyser l'impact de la dénutrition sur le risque d'infections ou de décès, nous avons utilisé l'indice de masse corporelle et la perte de poids à l'inclusion. Le taux d'incidence des ILCVC était plus élevé chez les patients qui avaient perdu plus de 10% de leur poids habituel à l'inclusion. Cependant, le résultat des analyses multivariées suggère que l'indice de masse corporelle et la perte de poids à l'inclusion ne sont pas des facteurs de risque indépendants d'ILCVC. Deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat. D'une part, l'état nutritionnel à l'inclusion pourrait être différent de celui au moment de l'infection. Au moment de la survenue de l'infection, la perte de poids n'était pas différente entre les patients qui avaient un cancer du pancréas ou un cancer de l'œsophage par rapport à ceux qui ont un cancer colorectal. D'autre part, l'indice de masse corporelle et la perte de poids qui sont des éléments diagnostic ne suffisent pas pour définir la dénutrition. Les résultats d'une étude sur 441 patients avec un cancer du poumon ont montré que la prévalence de la dénutrition (indice

de masse corporelle < 18,5) était de 7,5 %, alors que celle de la sarcopénie, mesurée par des coupes de scanner en L3, était de 46,8% à la même date [242]. Un patient peut donc être sarcopénique et avoir un indice de masse corporelle normal. La sarcopénie augmente la toxicité de la chimiothérapie, ainsi que le risque d'infections et de mortalité chez les patients ayant un cancer [243, 244], mais dans cette étude, des données concernant ce facteur n'ont pas été recueillies.

En oncologie, une appréciation globale de l'état général du malade est donnée par les indices de performance tel que l'indice de Karnofski ou le performance status encore appelé score OMS. Ces deux scores sont des échelles numériques qui vont de 100% à 10% pour le Karnofski et 0 à 5 pour le performance status (Annexe 4). Ce dernier, bien que moins précis est beaucoup plus utilisé [245, 246]. Dans ce travail, la sévérité de la maladie évaluée par le performance status était un facteur indépendant d'ILCVC. Le risque d'infections était 2 fois plus important lorsque le patient a un performance status compris entre 2 et 4 que lorsque celui-ci est égal à 0. La sévérité de la maladie peut avoir un impact direct sur la réponse de l'hôte à l'épisode infectieux comme suggéré par d'autres auteurs chez des patients en réanimation [247]. Dans une étude menée dans 12 hôpitaux de Paris, la sévérité exprimée par l'indice de Karnofski était un facteur de risque d'ILCVC chez des patients traités pour un cancer ou pour le VIH [160]. Dans notre étude, la sévérité de la maladie à la date de survenue de l'infection n'a pas été analysée. Cependant, les résultats sont comparables à ceux de Lebeaux et al. qui ont montré que la médiane du Karnofski était de 60 au moment de l'ILCVC chez des patients ayant un cancer solide [150], ce qui correspond à un performance égal à 2.

Il est communément admis que la densité des soins augmente le risque d'ILCVC. Pour prendre en compte ce facteur dans nos analyses, nous avons calculé les nombres de journées d'utilisation des cathéters à partir des journées de chimiothérapie et de NP. Ces journées pouvant être corrélées aux journées de présence du cathéter, le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps a été utilisé pour les analyses. Les résultats ont montré que le risque d'infection augmente avec les journées d'utilisation du cathéter. Ceci suggère un lien entre les soins et l'infection. Les patients qui ont bénéficié de plus de soins à travers leur cathéter étaient plus à risque d'infection. Ce résultat présente cependant des limites. D'autres traitements dont la transfusion sanguine, l'hydratation et l'antibiothérapie qui ont du être administrés à travers le CVC n'ont pas été pris en compte dans le calcul des journées d'utilisation du cathéter.



L'analyse de l'impact de la NP sur le risque d'ILCVC a fait l'objet de l'article 3 de cette thèse. Des études précédentes ont en effet montré que la NP est un facteur de risque d'ILCVC [6, 179]. Ces études sont observationnelles prospectives ou rétrospectives, les patients ne sont pas randomisés. De plus, la décision de mettre un patient sous NP est souvent influencée par des facteurs qui peuvent eux-mêmes augmenter le risque d'infections, voire le décès. Dans ce travail, les données de 425 patients avec un cancer digestif ont été analysées. Les patients ont été stratifiés en deux groupes: ceux qui bénéficiaient d'une chimiothérapie intraveineuse associée à la NP *versus* ceux qui ne recevaient qu'une chimiothérapie intraveineuse. A l'inclusion, les deux groupes étaient différents. Les patients n'étant pas randomisés, nous avons utilisé l'analyse du score de propension pour équilibrer les variables entre les deux groupes. Proposé pour la première fois en 1983 par Rosenbaum et Rubin, le score de propension permet de calculer la probabilité qu'un individu reçoive un traitement, conditionnellement aux variables observées avant traitement. En d'autres termes, il permet de regrouper toutes les covariables en une seule variable unique qui est une fonction de ces covariables. Cette probabilité est issue d'une équation de régression logistique. Le score ainsi calculé peut être utilisé comme un cofacteur dans d'autres modèles multivariés. Dans cette étude, le score de propension est la probabilité de recevoir de la NP. Il a été calculé à partir de toutes les variables recueillies à l'inclusion et le type de traitement anticancéreux administré. Le score de propension a été stratifié, permettant ainsi de regrouper au sein d'une même strate les patients qui ont même la probabilité de recevoir de la NP. La stratification permet de réduire plus 90% les biais [200, 234]. L'analyse du risque d'infection à l'intérieur de chaque strate, ainsi que les analyses multivariées ont montré que la NP est bien un facteur de risque d'ILCVC. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées. En premier, l'hyperglycémie secondaire aux apports glucidiques à travers la NP. Toute perfusion de plus de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de glucose entraîne une élévation importante de plus de 12 mmol/L chez la moitié des patients, alors que celle-ci n'est pas observée avec un débit inférieur à  $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  [248]. En NP nocturne, souvent utilisée chez ces patients, le débit de perfusion du glucose est souvent dépassé. L'hyperglycémie engendre une altération de la réponse immunitaire par une diminution de la phagocytose, du chemotactisme, de l'adhésion granulocytaire avec augmentation du risque d'infections [248]. Les nutriments contenus dans les poches de NP, seraient également un facteur de risque de colonisation du cathéter. Le glucose et les lipides permettent aux bactéries et aux levures de produire le glycocalix, facilitant la formation du biofilm [55]. Enfin, l'immunodépression secondaire aux émulsions lipides peut également

augmenter le risque d'infections [165]. Des émulsions lipidiques à base d'huile de soja et de triglycérides à chaîne longue ou à chaîne moyenne augmentent le risque de bactériémie [102, 167]. Le risque d'infection serait lié aussi à la charge calorique totale. En réanimation, les patients bénéficiant de plus de 29 calories par Kg poids sont les plus à risque de bactériémie [166]. L'impact de la composition des poches de NP sur le risque de survenue des ILCVC mériterait d'être analysé de façon plus approfondie. Par ailleurs, le risque d'infection serait plus élevé chez les patients recevant des poches de NP fabriquées à la pharmacie que des mélanges industriels [165, 236], mais dans cette étude, seul un patient avait des poches de nutrition fabriquées à la pharmacie de l'hôpital.

La NP est souvent prescrite en oncologie pour prendre en charge la dénutrition chez les patients, mais elle entraîne une augmentation du risque d'ILCVC. Les modalités de prise en charge de la dénutrition chez le patient cancéreux, ainsi qu'une meilleure connaissance des critères de diagnostic par les oncologues méritent d'être améliorées. Dans une étude menée au près de 357 assistants oncologues au Royaume Uni, les résultats ont montré que 80% ne sentent pas capable de diagnostiquer correctement une dénutrition [246]. En oncologie digestive, plus d'un patient sur trois ayant perdu plus de 10% de leur poids ne bénéficient pas d'avis diététique dans les 12 mois qui suivent leur première admission dans le service [245]. Ces résultats et ceux de notre étude montrent la nécessité l'implication d'une équipe pluridisciplinaire dans l'évaluation de l'état nutritionnel et la prise en charge de la dénutrition. L'ESPEN recommande de privilégier la nutrition entérale chez les patients ayant un cancer [152]. Elle est efficace et permet d'éviter les complications liées à la NP.

A part les pathologies cardiovasculaires (données non montrées), le diabète était la principale pathologie sous-jacente chez les patients inclus dans cette étude. Sa prévalence dans la population générale est de 7,3 % [207], alors qu'elle est, dans notre étude, de 21,3% chez les patients avec un cancer digestif. Il est admis que le diabète augmente le risque d'infections et la sévérité de ces infections. L'étude de Ryan et al. a analysé le risque de bactériémie précoce dans une unité de soins intensifs chez près de 8000 patients ayant une chirurgie cardiaque [249]. Le risque de bactériémie était de 4,6 (IC95% : 1,4 – 15,8) chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques. Les auteurs expliquent ce résultat par l'ischémie liée à l'hypoperfusion qui pourrait avoir été exacerbée par le diabète. Des résultats similaires ont été trouvés dans une autre étude qui a évalué les facteurs prédictifs d'infections associées aux CVC dues aux bactéries à Gram négatif dans une unité de réanimation chirurgicale [115]. Le risque d'infections associées aux CVC était de 4,6 (IC95% : 1,2–18,1) chez les patients

diabétiques. Le diabète de type 1 et le diabète de type 2 augmentent le risque d'infections respiratoires basses et d'infections urinaires [213]. Cependant, les résultats d'une étude montrent qu'en réanimation médicale, le diabète n'est pas facteur de risque de bactériémie [250]. Les premiers résultats de ce travail ont montré que le taux d'incidence des ILCVC n'était pas différent entre les diabétiques et les non diabétiques. A partir de ce constat, nous avons décidé d'analyser l'impact du diabète sur le risque infectieux, après inclusion de nouveaux patients (article 2). Les résultats ont montré que les diabétiques n'étaient pas plus à risque d'ILCVC que les non-diabétiques. L'analyse du score de propension aussi pourrait permettre d'avoir une estimation très précise de l'impact du diabète sur la mortalité liée à l'ILCVC.

Bien qu'il soit plus difficile de déterminer précisément la contribution d'une infection à une issue fatale, particulièrement chez les patients les plus gravement malades, les études menées en réanimation rapportent une mortalité attribuable pouvant atteindre 35%. En oncologie, les résultats d'une récente étude analysant les complications des ILCVC chez 72 patients ont montré le taux brut de mortalité à 12 semaines de l'infection était de 46%. Parmi ces infections, 27% étaient liés à l'infection [150]. Dans notre étude, la mortalité liée à l'infection était de 16,6% (article 2). Le taux brut de mortalité après la survenue de l'infection était plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques, contrairement aux patients qui n'avaient pas fait d'infection. Le diabète était un facteur de risque indépendant de décès suite à l'ILCVC. La relation entre le diabète et les infections ne doit pas être un dogme. Les résultats d'une étude de cohorte sur 10 ans ont montré que le risque de décès dépend du type d'infections et des germes [225, 251]. Les auteurs rapportaient que la mortalité à 30 jours après une bactériémie communautaire due au pneumocoque était comparable entre les diabétiques et les non diabétiques [251]. Cependant, lorsque les patients ont une bactériémie due aux entérobactéries, provenant essentiellement des voies urinaires, le risque de décès dans les 30 jours est plus élevé chez les diabétiques [225]. Dans notre étude, nous n'avons pas pu faire une analyse de la mortalité selon les microorganismes.

Jusqu'au milieu des années 1980, les bactéries à Gram négatif étaient les principaux germes responsables des bactériémies chez les patients avec un cancer [167]. Depuis, leur prévalence ne cesse de diminuer alors que celle des bactéries à Gram positif augmente. Actuellement, plus de la moitié des bactériémies liées aux CVC est due aux bactéries à Gram positif. Dans notre travail, les bactéries à Gram positif dont le *Staphylococcus epidermidis*

étaient les principaux germes responsables des infections. Deux hypothèses peuvent expliquer la prédominance des bactéries à Gram positif : soit l'introduction du germe au moment de la ponction à partir de la flore cutanée soit une contamination à partir de la chambre au moment du retrait de l'aiguille [10]. La présence d'une neutropénie aussi pourrait expliquer la prévalence élevée des bactéries à Gram positif [82]. Parmi les bactéries à Gram négatif, l'*Enterobacter cloacae* était le principal germe identifié. Leur isolement oriente souvent vers une translocation à point de départ digestif ou une colonisation du matériel à partir d'un foyer septique. Chez les patients avec un cancer, 29% des ILCVC sont dues aux levures chez qui reçoivent une NP [140]. Cette proportion n'était que 5% dans notre étude.

## **5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Les résultats de ce travail ont montré que les chambres à cathéter implantables sont responsables d'infections (ILCVC) dont l'incidence varie selon la localisation du cancer digestif (cancer du pancréas, cancer de l'œsophage). Deux types de facteurs sont associés à ces infections. Des facteurs liés au patient : le cancer du pancréas et un performance status dégradé et des facteurs liés aux soins : la nutrition parentérale et le nombre de journées d'utilisation du cathéter. Ces infections sont très graves car elles entraînent le décès (16,6%) dont la présence d'un diabète est un facteur de risque supplémentaire. Les microorganismes responsables sont ceux qui peuvent être facilement manuportés dont le *Staphylococcus epidermidis*.

Cependant, de nombreuses questions demeurent sur le risque élevé d'infections chez les patients sous nutrition parentérale (NP). Il est probable que la quantité de glucides, d'azote et de lipides et du type d'émulsions lipidiques soient des facteurs de risque d'infection. L'analyse de ces facteurs semble cependant difficile, la formule de la NP pouvant changer souvent au cours du suivi. Pour explorer ces hypothèses des méthodes statistiques dont le modèle de Weibull ou les modèles multi-états de type Markovien peuvent être utilisées. Il ressort également de cette étude que la perte de poids et l'IMC ne suffisent pas pour estimer l'effet de la dénutrition sur le risque d'infection chez les patients qui ont un cancer. Pour mieux analyser ce facteur, la prise en compte de la sarcopénie paraît essentielle. La réponse à cette question pourra être éclairée par un projet d'étude de notre équipe visant à analyser l'impact de la sarcopénie sur le risque d'infections liées aux chambres à cathéter implantables. La sarcopénie sera diagnostiquée par la mesure de la masse musculaire *a posteriori* sur la coupe en L3 des scanners abdominaux de surveillance carcinologique réalisés chez les patients au moment de leur inclusion dans l'étude. Les données des 525 patients qui ont été inclus dans ce travail de thèse seront analysées. La masse musculaire sera déterminée à partir des mesures de la surface musculaire sur des coupes du scanner abdominal en L3 [242, 252, 253], réalisées à plus ou moins 30 jours de la pose du CVC pour une chimiothérapie intraveineuse. Les images pour déterminer la masse musculaire seront analysées à l'aide du logiciel Slice-O-Matic V4.2 (Tomovision, Montréal, Canada).

Les résultats de ce travail montrent également la nécessité de recourir à d'autres stratégies de prévention des ILCVC en complément de celles qui reposent sur les règles d'hygiène. L'utilisation des verrous de taurolidine semblent bien adaptée comme le suggèrent les résultats d'une récente étude rétrospective chez 15 patients en NAPD pour une insuffisance digestive [254]. Des études prospectives, notamment chez les patients avec un cancer, seraient nécessaires pour valider ce résultat.

En somme, les ILCVC restent des pathologies sévères, parfois mortelles, dont les déterminants nécessitent d'être évalués au cours du temps. Au-delà de l'impact individuel, ces complications sont aussi des indicateurs importants de santé publique.

### **Financement**

Actions incitatives des Hospices Civils de Lyon 2006

Actions incitatives des Hospices Civils de Lyon 2009

Prix de recherche de la Société Francophone de Nutrition et Métabolisme (SFNEP), 2009

Bourse de recherche de l'Association Lyonnaise de Logistique Post-hospitalière 2007



## **6. REFERENCES**

1. Deliberato RO, Marra AR, Correa TD, Martino MD, Correa L, Dos Santos OF, Edmond MB: Catheter related bloodstream infection (CR-BSI) in ICU patients: making the decision to remove or not to remove the central venous catheter. *PLoS One* 2012, 7(3):e32687.
2. 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* 2001, 163(7):1584-1590.
3. Gowardman JR, Montgomery C, Thirlwell S, Shewan J, Idema A, Larsen PD, Havill JH: Central venous catheter-related bloodstream infections: an analysis of incidence and risk factors in a cohort of 400 patients. *Intensive Care Med* 1998, 24(10):1034-1039.
4. Hsieh CC, Weng HH, Huang WS, Wang WK, Kao CL, Lu MS, Wang CS: Analysis of risk factors for central venous port failure in cancer patients. *World J Gastroenterol* 2009, 15(37):4709-4714.
5. Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW, Ray SM, Soucie JM, Blumberg HM: Epidemiology of device-associated infections related to a long-term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999, 20(3):187-191.
6. Penel N, Neu JC, Clisant S, Hoppe H, Devos P, Yazdanpanah Y: Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007, 110(7):1586-1592.
7. Schwarz RE, Groeger JS, Coit DG: Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis. *Cancer* 1997, 79(8):1635-1640.
8. Société Française d'Hygiène Hospitalière: Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux. *Hygiènes* 2012, XX(1):1 -92.
9. Soo KC, Davidson TI, Selby P, Westbury G: Long-term venous access using a subcutaneous implantable drug delivery system. *Ann R Coll Surg Engl* 1985, 67(4):263-265.
10. Barbut F, Soukouna S, Lalande V, Garcia ML, Neyme D, de Gramont A, Petit JC: [Totally implantable venous access ports: frequency of complications and analysis of bacterial contamination after ablation]. *Pathol Biol (Paris)* 2004, 52(10):566-574.
11. Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M, Toro A: Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann Surg Oncol* 2010, 17(6):1649-1656.
12. Vardy J, Engelhardt K, Cox K, Jacquet J, McDade A, Boyer M, Beale P, Stockler M, Loneragan R, Dennien B *et al*: Long-term outcome of radiological-guided insertion of implanted central venous access port devices (CVAPD) for the delivery of chemotherapy in cancer patients: institutional experience and review of the literature. *Br J Cancer* 2004, 91(6):1045-1049.
13. Sonobe M, Chen F, Fujinaga T, Sato K, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T *et al*: Use of totally implantable central venous access port via the basilic vein in patients with thoracic malignancies. *Int J Clin Oncol* 2009, 14(3):208-212.
14. Chang HM, Hsieh CB, Hsieh HF, Chen TW, Chen CJ, Chan DC, Yu JC, Liu YC, Shen KL: An alternative technique for totally implantable central venous access devices. A retrospective study of 1311 cases. *Eur J Surg Oncol* 2006, 32(1):90-93.
15. Borst CG, de Kruif AT, van Dam FS, de Graaf PW: Totally implantable venous access ports--the patients' point of view. A quality control study. *Cancer Nurs* 1992, 15(5):378-381.
16. [www.celin-sudouest.com/recopdf/recositepver1.pdf](http://www.celin-sudouest.com/recopdf/recositepver1.pdf)

17. Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R: Vascular access in oncology patients. *CA Cancer J Clin* 2008, 58(6):323-346.
18. Marie L: Complications associées aux cathéters à site d'injection implantable (CSI): étude prospective dans deux services de cancérologie de l'hôpital de Clermont-Ferrand. *Pharmacie*. Clermont-Ferrand: Université d'Auvergne; 2009.
19. Seiler CM, Frohlich BE, Dorsam UJ, Kienle P, Buchler MW, Knaebel HP: Surgical technique for totally implantable access ports (TIAP) needs improvement: a multivariate analysis of 400 patients. *J Surg Oncol* 2006, 93(1):24-29.
20. Lin YC, Chu CH, Ou KW, Chan DC, Hsieh CB, Chen TW, Hsu HM, Yu JC: Use of a totally implantable access port through the external jugular vein when the cephalic vein approach is not feasible. *Ann Vasc Surg*, 25(2):217-221.
21. Biffi R, de Braud F, Orsi F, Pozzi S, Mauri S, Goldhirsch A, Nole F, Andreoni B: Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol* 1998, 9(7):767-773.
22. Biffi R, De Braud F, Orsi F, Pozzi S, Arnaldi P, Goldhirsch A, Rotmensz N, Robertson C, Bellomi M, Andreoni B: A randomized, prospective trial of central venous ports connected to standard open-ended or Groshong catheters in adult oncology patients. *Cancer* 2001, 92(5):1204-1212.
23. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR, Kiechle-Bahat M, Rody A, Loibl S, Harbeck N: Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008, 19(1):9-15.
24. Suslu H, Arslan G, Tural K: [Venous port implantation in adult patients: retrospective evaluation]. *Agri* 2012, 24(1):32-36.
25. Schwarz RE, Coit DG, Groeger JS: Transcutaneously tunneled central venous lines in cancer patients: an analysis of device-related morbidity factors based on prospective data collection. *Ann Surg Oncol* 2000, 7(6):441-449.
26. Saito H, Kamada T, Sakurai Y, Hanawa M, Takamura A: [Benefits of totally implanted central venous access in patients with cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992, 19(4):519-524.
27. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW: Implantable vascular access systems: experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg* 1998, 22(1):12-16.
28. Karthaus M: Prophylaxis of catheter-related venous thrombosis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2008, 16(7):787-790.
29. Jablon LK, Ugolini KR, Nahmias NC: Cephalic vein cut-down verses percutaneous access: a retrospective study of complications of implantable venous access devices. *Am J Surg* 2006, 192(1):63-67.
30. Hartkamp A, van Boxtel AJ, Zonnenberg BA, Witteveen PO: Totally implantable venous access devices: evaluation of complications and a prospective comparative study of two different port systems. *Neth J Med* 2000, 57(6):215-223.
31. Lebeaux D, Zarrouk V, Leflon-Guibout V, Lefort A, Fantin B: [Totally implanted access port-related infections: features and management]. *Rev Med Interne*, 31(12):819-827.
32. Fowler VG, Jr., Justice A, Moore C, Benjamin DK, Jr., Woods CW, Campbell S, Reller LB, Corey GR, Day NP, Peacock SJ: Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005, 40(5):695-703.
33. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, Aboufaycal H, Hachem R, Raad I: Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia

- in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007, 86(1):54-60.
34. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML *et al*: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011, 52(9):e162-193.
  35. Cooper GL, Schiller AL, Hopkins CC: Possible role of capillary action in pathogenesis of experimental catheter-associated dermal tunnel infections. *J Clin Microbiol* 1988, 26(1):8-12.
  36. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D: Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993, 119(12):1168-1174.
  37. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE: Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis* 2002, 35(9):1053-1058.
  38. Simon A, Bode U, Beutel K: Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 2006, 12(7):606-620.
  39. Raad I: Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998, 351(9106):893-898.
  40. Rao V GR, Chambers Y: Biofilms Research—Implications to Biosafety and Public Health. *Applied Biosafety* 2005, 10(2):83-90.
  41. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH: Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 1982, 37(1):318-326.
  42. Chauhan A, Lebeaux D, Decante B, Kriegel I, Escande MC, Ghigo JM, Beloin C: A rat model of central venous catheter to study establishment of long-term bacterial biofilm and related acute and chronic infections. *PLoS One* 2012, 7(5):e37281.
  43. Raad I, Hanna H, Maki D: Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007, 7(10):645-657.
  44. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD: Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med* 2002, 30(4):908-912.
  45. McDevitt D, Francois P, Vaudaux P, Foster TJ: Identification of the ligand-binding domain of the surface-located fibrinogen receptor (clumping factor) of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1995, 16(5):895-907.
  46. Herrmann M, Suchard SJ, Boxer LA, Waldvogel FA, Lew PD: Thrombospondin binds to *Staphylococcus aureus* and promotes staphylococcal adherence to surfaces. *Infect Immun* 1991, 59(1):279-288.
  47. Ni Eidhin D, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Hook M, Foster TJ: Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* 1998, 30(2):245-257.
  48. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G, Hogan M, Penades J, Litt D, Fitzgerald DJ, Foster TJ, Cox D: Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol Microbiol* 2002, 44(4):1033-1044.
  49. Mack D, Davies AP, Harris LG, Rohde H, Horstkotte MA, Knobloch JK: Microbial interactions in *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Anal Bioanal Chem* 2007, 387(2):399-408.
  50. Von Eiff C, Peters G, Heilmann C: Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002, 2(11):677-685.
  51. Zhu Y, Weiss EC, Otto M, Fey PD, Smeltzer MS, Somerville GA: *Staphylococcus aureus* biofilm metabolism and the influence of arginine on polysaccharide

- intercellular adhesin synthesis, biofilm formation, and pathogenesis. *Infect Immun* 2007, 75(9):4219-4226.
52. Murga R, Miller JM, Donlan RM: Biofilm formation by gram-negative bacteria on central venous catheter connectors: effect of conditioning films in a laboratory model. *J Clin Microbiol* 2001, 39(6):2294-2297.
  53. Douglas LJ: Candida biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003, 11(1):30-36.
  54. Donlan RM: Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002, 8(9):881-890.
  55. Machado JD, Suen VM, Figueiredo JF, Marchini JS: Biofilms, infection, and parenteral nutrition therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009, 33(4):397-403.
  56. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999, 284(5418):1318-1322.
  57. Raad I: Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother* 2000, 45(3):267-270.
  58. Gray ED, Peters G, Versteegen M, Regelman WE: Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the human cellular immune response. *Lancet* 1984, 1(8373):365-367.
  59. Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, Mermel LA: Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46(6):1674-1679.
  60. Ramirez de Arellano E, Pascual A, Martinez-Martinez L, Perea EJ: Activity of eight antibacterial agents on *Staphylococcus epidermidis* attached to Teflon catheters. *J Med Microbiol* 1994, 40(1):43-47.
  61. Fabry J, Aho-Glélé SL, Astagneau P, et al: Maîtrise des infections nosocomiales de A à Z; 2004.
  62. Teichgraber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA: Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2011, 108(9):147-153; quiz 154.
  63. Safdar N, Maki DG: The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* 2004, 30(1):62-67.
  64. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, Masur H, McCormick RD, Mermel LA, Pearson ML *et al*: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002, 51(RR-10):1-29.
  65. Safdar N, Maki DG: Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. *Crit Care Med* 2002, 30(12):2632-2635.
  66. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad, II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 49(1):1-45.
  67. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L: Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011, 53(7):697-710.
  68. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW: A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977, 296(23):1305-1309.
  69. Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ: Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis* 1980, 141(6):781-786.



70. Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M: Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med* 1987, 147(5):873-877.
71. Pearson ML: Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996, 24(4):262-277.
72. Raad, II, Baba M, Bodey GP: Diagnosis of catheter-related infections: the role of surveillance and targeted quantitative skin cultures. *Clin Infect Dis* 1995, 20(3):593-597.
73. Guidet B, Nicola I, Barakett V, Gabillet JM, Snoey E, Petit JC, Offenstadt G: Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. *Infection* 1994, 22(1):43-48.
74. Douard MC, Arlet G, Longuet P, Troje C, Rouveau M, Ponscarne D, Eurin B: Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999, 29(5):1197-1202.
75. Rushforth JA, Hoy CM, Kite P, Puntis JW: Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis. *Lancet* 1993, 342(8868):402-403.
76. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ: Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999, 354(9189):1504-1507.
77. Wing EJ, Norden CW, Shaddock RK, Winkelstein A: Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. *Arch Intern Med* 1979, 139(4):482-483.
78. Mosca R, Curtas S, Forbes B, Meguid MM: The benefits of Isolator cultures in the management of suspected catheter sepsis. *Surgery* 1987, 102(4):718-723.
79. Flynn PM, Shenep JL, Stokes DC, Barrett FF: In situ management of confirmed central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 1987, 6(8):729-734.
80. Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF: Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol* 1988, 26(5):1045-1046.
81. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Crespo E, Martinez-Vazquez JM: Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992, 11(5):403-407.
82. Raad I, Hachem R, Hanna H, Bahna P, Chatzinikolaou I, Fang X, Jiang Y, Chemaly RF, Rolston K: Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26(8):549-556.
83. Safdar N, Fine JP, Maki DG: Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005, 142(6):451-466.
84. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andremont A: Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998, 36(1):105-109.
85. Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C: New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support Care Cancer* 2000, 8(4):287-292.
86. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C: Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999, 354(9184):1071-1077.

87. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J: Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004, 140(1):18-25.
88. Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, Salwender H, Klein U, Chaberny I, Weissinger F, Buchheidt D, Ruhnke M, Egerer G *et al*: Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008, 87(11):863-876.
89. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC: Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect* 2009, 59(5):317-323.
90. Carriere C, Marchandin H: [Infection linked to central venous catheters: diagnosis and definitions]. *Nephrologie* 2001, 22(8):433-437.
91. Mimoz O, Rayeh F, Debaene B: [Catheter-related infection in intensive care. Physiopathology, diagnosis, treatment and prevention]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001, 20(6):520-536.
92. [http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport\\_REA2010.pdf](http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2010/Rapport_REA2010.pdf)
93. <http://www.swissnoso.ch/fr/bulletin/articles/article/infections-liees-aux-catheters-veineux-centraux-revue>
94. Gouin F, Velly L, Kerbaul F: [Management of catheter-related infections: factors of decision in treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005, 24(3):302-305.
95. Bleichner G, GB, S. Gottot, et al.: XII<sup>ème</sup> conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence du 24 juin 1994: Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Rean Urg* 1994, 3:321-330.
96. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001, 32(9):1249-1272.
97. 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* 2009, 72(2):97-103.
98. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Farley JE, Milanovich S, Garrett-Mayer E, Winters BD, Rubin HR *et al*: Eliminating catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2004, 32(10):2014-2020.
99. Pronovost P: Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008, 36(10):S171 e171-175.
100. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G *et al*: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006, 355(26):2725-2732.
101. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C: Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med* 2009, 37(7):2167-2173; quiz 2180.
102. Zingg W, Sax H, Inan C, Cartier V, Diby M, Clergue F, Pittet D, Walder B: Hospital-wide surveillance of catheter-related bloodstream infection: from the expected to the unexpected. *J Hosp Infect* 2009, 73(1):41-46.



103. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Pascau J, Voss A, Desco M: A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). *Clin Microbiol Infect* 2004, 10(9):838-842.
104. Halton KA, Cook DA, Whitby M, Paterson DL, Graves N: Cost effectiveness of antimicrobial catheters in the intensive care unit: addressing uncertainty in the decision. *Crit Care* 2009, 13(2):R35.
105. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, Decruyenaere J, Vogelaers D, Colardyn F, Vandewoude KH: Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2005, 41(11):1591-1598.
106. Dimick JB, Pelz RK, Consunji R, Swoboda SM, Hendrix CW, Lipsett PA: Increased resource use associated with catheter-related bloodstream infection in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2001, 136(2):229-234.
107. Timsit JF, L'Heriteau F, Lepape A, Francais A, Ruckly S, Venier AG, Jarno P, Boussat S, Coignard B, Savey A: A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med*.
108. Lorente L, Villegas J, Martin MM, Jimenez A, Mora ML: Catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2004, 30(8):1681-1684.
109. Van Der Kooi TI, Wille JC, van Benthem BH: Catheter application, insertion vein and length of ICU stay prior to insertion affect the risk of catheter-related bloodstream infection. *J Hosp Infect*, 80(3):238-244.
110. Wylie MC, Graham DA, Potter-Bynoe G, Kleinman ME, Randolph AG, Costello JM, Sandora TJ: Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(10):1049-1056.
111. L'Heriteau F, Olivier M, Maugat S, Joly C, Merrer J, Thaler F, Grandbastien B, Beaucaire G, Astagneau P: Impact of a five-year surveillance of central venous catheter infections in the REACAT intensive care unit network in France. *J Hosp Infect* 2007, 66(2):123-129.
112. Hosoglu S, Akalin S, Kidir V, Suner A, Kayabas H, Geyik MF: Prospective surveillance study for risk factors of central venous catheter-related bloodstream infections. *Am J Infect Control* 2004, 32(3):131-134.
113. Moro ML, Vigano EF, Cozzi Lepri A: Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The Central Venous Catheter-Related Infections Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994, 15(4 Pt 1):253-264.
114. Michalia M, Kompoti M, Koutsikou A, Paridou A, Giannopoulou P, Trikka-Graphakos E, Clouva-Molyvdas P: Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med* 2009, 35(3):448-454.
115. Sreeramoju PV, Tolentino J, Garcia-Houchins S, Weber SG: Predictive factors for the development of central line-associated bloodstream infection due to gram-negative bacteria in intensive care unit patients after surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29(1):51-56.
116. Turpin RS, Canada T, Rosenthal V, Nitzki-George D, Liu FX, Mercaldi CJ, Pontes-Arruda A: Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012, 36(2):169-176.
117. Pontes-Arruda A, Dos Santos MC, Martins LF, Gonzalez ER, Kliger RG, Maia M, Magnan GB: Influence of Parenteral Nutrition Delivery System on the Development of Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: An International, Multicenter,

- Prospective, Open-Label, Controlled Study--EPICOS Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012, 36(5):574-86.
118. Koretz RL, Lipman TO, Klein S: AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001, 121(4):970-1001.
  119. Zhao VM, Griffith DP, Blumberg HM, Dave NJ, Battey CH, McNally TA, Easley KA, Galloway JR, Ziegler TR: Characterization of post-hospital infections in adults requiring home parenteral nutrition. *Nutrition*.
  120. Howard LJ: Length of life and quality of life on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002, 26(5 Suppl):S55-59.
  121. Richards DM, Irving MH: Assessing the quality of life of patients with intestinal failure on home parenteral nutrition. *Gut* 1997, 40(2):218-222.
  122. Bonifacio R, Alfonsi L, Santarpia L, Orban A, Celona A, Negro G, Pasanisi F, Contaldo F: Clinical outcome of long-term home parenteral nutrition in non-oncological patients: a report from two specialised centres. *Intern Emerg Med* 2007, 2(3):188-195.
  123. Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009, 28(4):365-377.
  124. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, Baxter J, Forbes A, Joly F, Jeppesen P, Moreno J, Hebuterne X, Pertkiewicz M *et al*: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009, 28(4):467-479.
  125. Huhmann MB, August DA: Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: nutrition screening and assessment. *Nutr Clin Pract* 2008, 23(2):182-188.
  126. August DA, Huhmann MB: A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009, 33(5):472-500.
  127. Dreesen M, Foulon V, Vanhaecht K, De Pourcq L, Hiele M, Willems L: Guidelines recommendations on care of adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review of global practices. *Clin Nutr* 2012, 31(5):602-8.
  128. Stokes MA, Irving MH: Mortality in patients on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989, 13(2):172-175.
  129. Bradshaw JH, Puntis JW: Taurolidine and catheter-related bloodstream infection: a systematic review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 47(2):179-186.
  130. Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB: Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007, 31(4):302-305.
  131. Santarpia L, Pasanisi F, Alfonsi L, Violante G, Tiseo D, De Simone G, Contaldo F: Prevention and treatment of implanted central venous catheter (CVC) - related sepsis: a report after six years of home parenteral nutrition (HPN). *Clin Nutr* 2002, 21(3):207-211.
  132. Huisman-de Waal G, Versleijen M, van Achterberg T, Jansen JB, Sauerwein H, Schoonhoven L, Wanten G: Psychosocial complaints are associated with venous access-device related complications in patients on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 35(5):588-595.
  133. Bozzetti F, Mariani L, Bertinet DB, Chiavenna G, Crose N, De Cicco M, Gigli G, Mickelwright A, Moreno Villares JM, Orban A *et al*: Central venous catheter complications in 447 patients on home parenteral nutrition: an analysis of over 100.000 catheter days. *Clin Nutr* 2002, 21(6):475-485.

134. Reimund JM, Arondel Y, Finck G, Zimmermann F, Duclos B, Baumann R: Catheter-related infection in patients on home parenteral nutrition: results of a prospective survey. *Clin Nutr* 2002, 21(1):33-38.
135. Shirotani N, Iino T, Numata K, Kameoka S: Complications of central venous catheters in patients on home parenteral nutrition: an analysis of 68 patients over 16 years. *Surg Today* 2006, 36(5):420-424.
136. Touré A LM, Gelas P, Peraldi C, Boncompain-Gérard G, Chambrier C: Intérêt d'un suivi régulier de la densité d'incidence des infections liées au cathéter chez les patients en nutrition parentérale à domicile. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2009, 23(Supp. 1):71.
137. John BK, Khan MA, Speerhas R, Rhoda K, Hamilton C, Dechicco R, Lopez R, Steiger E, Kirby DF: Ethanol Lock Therapy in Reducing Catheter-Related Bloodstream Infections in Adult Home Parenteral Nutrition Patients: Results of a Retrospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012, 36(5):603-10
138. Gillanders L, Angstmann K, Ball P, O'Callaghan M, Thomson A, Wong T, Thomas M: A prospective study of catheter-related complications in HPN patients. *Clin Nutr* 2012, 31(1):30-34.
139. Beraud G, Seguy D, Alfandari S, Lenne X, Leburgue F, Faure K, Guery B: Factors associated with recurrence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31(11):2929-33
140. Chang L, Tsai JS, Huang SJ, Shih CC: Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. *Am J Infect Control* 2003, 31(1):34-39.
141. Beckers MM, Ruven HJ, Seldenrijk CA, Prins MH, Biesma DH: Risk of thrombosis and infections of central venous catheters and totally implanted access ports in patients treated for cancer. *Thromb Res* 2010, 125(4):318-321.
142. Rotstein C, Brock L, Roberts RS: The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995, 16(8):451-458.
143. Ng F, Mastoroudes H, Paul E, Davies N, Tibballs J, Hochhauser D, Mayer A, Begent R, Meyer T: A comparison of Hickman line- and Port-a-Cath-associated complications in patients with solid tumours undergoing chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007, 19(7):551-556.
144. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM: Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer* 1995, 75(6):1367-1375.
145. Hou SM, Wang PC, Sung YC, Lee HH, Liu HT, Chen YH: Comparisons of outcomes and survivals for two central venous access port systems. *J Surg Oncol* 2005, 91(1):61-66.
146. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ: The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006, 81(9):1159-1171.
147. Rubie H, Juricic M, Claeysens S, Krimou A, Lemozy J, Izard P, Guitard J, Ane M, Prere MF, Fedacou F *et al*: Morbidity using subcutaneous ports and efficacy of vancomycin flushing in cancer. *Arch Dis Child* 1995, 72(4):325-329.
148. Velasco E, Byington R, Martins CS, Schirmer M, Dias LC, Goncalves VM: Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10(6):542-549.
149. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, Looke D, Harper J, Clements A: Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk

- factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011, 78(1):26-30.
150. Lebeaux D, Larroque B, Gellen-Dautremer J, Leflon-Guibout V, Dreyer C, Bialek S, Froissart A, Hentic O, Tessier C, Ruimy R *et al*: Clinical Outcome After a Totally Implantable Venous Access Port-Related Infection in Cancer Patients: A Prospective Study and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2012, 91(6):309-318.
  151. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ: Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003, 163(17):2066-2072.
  152. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009, 28(4):445-454.
  153. Graninger W, Assadian O, Lagler H, Ramharter M: The role of glycopeptides in the treatment of intravascular catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8(5):310-315.
  154. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M, Valles J, Almirante B, Garces R, Grill F, Pujol M, Arenas-Gimenez C, Mesalles E *et al*: Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2008, 34(12):2185-2193.
  155. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, Elward AM, Cox MJ, Fraser VJ: Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med* 2006, 34(8):2084-2089.
  156. Safdar N, Maki DG: Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006, 43(4):474-484.
  157. Wenzel RP: Perspective: Attributable mortality--the promise of better antimicrobial therapy. *J Infect Dis* 1998, 178(3):917-919.
  158. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD: Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999, 282(6):554-560.
  159. Ignatov A, Hoffman O, Smith B, Fahlke J, Peters B, Bischoff J, Costa SD: An 11-year retrospective study of totally implanted central venous access ports: complications and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2009, 35(3):241-246.
  160. Astagneau P, Maugat S, Tran-Minh T, Douard MC, Longuet P, Maslo C, Patte R, Macrez A, Brucker G: Long-term central venous catheter infection in HIV-infected and cancer patients: a multicenter cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999, 20(7):494-498.
  161. Farr BM: Vascular catheter related infections in cancer patients. *Surg Oncol Clin N Am* 1995, 4(3):493-503.
  162. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL *et al*: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002, 34(6):730-751.
  163. Jin D, Phillips M, Byles JE: Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999, 23(4):237-241.
  164. Tokars JI, Cookson ST, McArthur MA, Boyer CL, McGeer AJ, Jarvis WR: Prospective evaluation of risk factors for bloodstream infection in patients receiving home infusion therapy. *Ann Intern Med* 1999, 131(5):340-347.
  165. Opilla M: Epidemiology of bloodstream infection associated with parenteral nutrition. *Am J Infect Control* 2008, 36(10):S173 e175-178.



166. Dissanaïke 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.
167. Zinner SH: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999, 29(3):490-494.
168. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, Looke D, Harper J, Clements A: Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect* 2011, 78(1):26-30.
169. Uomo G, Gallucci F, Rabitti PG: Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *JOP. J Pancreas* 2006, 7(2):157-162.
170. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, Solter E, Samra Z, Stein J, Levy I: Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect* 2006, 62(3):358-365.
171. Maki DG, Ringer M: Evaluation of dressing regimens for prevention of infection with peripheral intravenous catheters. Gauze, a transparent polyurethane dressing, and an iodophor-transparent dressing. *Jama* 1987, 258(17):2396-2403.
172. 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* 1983, 18(5):1061-1063.
173. Araujo C, Silva JP, Antunes P, Fernandes JM, Dias C, Pereira H, Dias T, Fougo JL: A comparative study between two central veins for the introduction of totally implantable venous access devices in 1201 cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008, 34(2):222-226.
174. Ruesch S, Walder B, Tramer MR: Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med* 2002, 30(2):454-460.
175. Biffi R, Orsi F, Pozzi S, Pace U, Bonomo G, Monfardini L, Della Vigna P, Rotmensz N, Radice D, Zampino MG *et al*: Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial. *Ann Oncol* 2009, 20(5):935-940.
176. Carde P, Cosset-Delaigue MF, Laplanche A, Chareau I: Classical external indwelling central venous catheter versus totally implanted venous access systems for chemotherapy administration: a randomized trial in 100 patients with solid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989, 25(6):939-944.
177. Minassian VA, Sood AK, Lowe P, Sorosky JI, Al-Jurf AS, Buller RE: Longterm central venous access in gynecologic cancer patients. *J Am Coll Surg* 2000, 191(4):403-409.
178. Pegues D, Axelrod P, McClarren C, Eisenberg BL, Hoffman JP, Ottery FD, Keidan RD, Boraas M, Weese J: Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992, 49(3):156-162.
179. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K: Total parenteral nutrition is a major risk factor for central venous catheter-related bloodstream infection in colorectal cancer patients receiving postoperative chemotherapy. *Eur Surg Res* 2008, 41(4):341-345.
180. Kameyama H, Yamazaki T, Maeda C, Akamatsu M, Yokoyama N, Kuwabara S, Otani T, Katayanagi N: [Central venous access port devices (CVAPD) - related complications in colorectal cancer patients]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010, 37(3):453-455.

181. Marra AR, Cal RG, Durao MS, Correa L, Guastelli LR, Moura DF, Jr., Edmond MB, Dos Santos OF: Impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infection in the zero tolerance era. *Am J Infect Control* 2010, 38(6):434-439.
182. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA: Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997, 127(4):257-266.
183. Osma S, Kahveci SF, Kaya FN, Akalin H, Ozakin C, Yilmaz E, Kutlay O: Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006, 62(2):156-162.
184. Howard L, Ashley C: Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2003, 124(6):1651-1661.
185. Gonzalez F BP, Bryssine S, Saudin F, Chambrier C: Nutrition parentérale à domicile : bilan de 14 ans d'activité d'un centre agréé. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2001, 15:16-22.
186. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH: Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982, 97(4):503-508.
187. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB: Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003, 36(9):1103-1110.
188. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F: Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996, 15(4):291-296.
189. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E: Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996, 23(4):795-805.
190. Engels EA, Lau J, Barza M: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998, 16(3):1179-1187.
191. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5(6):649-655.
192. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Kaminski M, Bréart G: Epidémiologie: Méthodes et Pratique: Flammarion; 2005.
193. Bouyer J, Hénon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J: Epidémiologie Principes et méthodes quantitatives, INSERM; 1995.
194. Hill C, Com-Nougué C, Kramar A, Moreau T, O'Quigley J, Senoussi R, Chastaing C: Analyse statistique des données de survie: Flammarion; 2<sup>ème</sup> édition, 1990.
195. Falissard B: Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie, 2<sup>e</sup> édition: Masson; 1998.
196. Hosmer DW, Lemeshow S: Applied logistic regression: 2nd revised ed. New York: John Wiley & Sons Inc; 2000.
197. Dupont W: Statistical modeling for biomedical researchers- A simple introduction to the analysis of complex data. 2nd edition: Cambridge University Press 2009.
198. Rosenbaum PR, Rubin D: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983, 70 (1):41-55.
199. Rosenbaum PR: Observational studies, 2nd edn. New York: Springer-Verlag; 2002.
200. Austin PC: An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*, 46(3):399-424.

201. D'Agostino RB, Jr.: Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998, 17(19):2265-2281.
202. Mermel LA: Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000, 132(5):391-402.
203. Villain-Guillot P, Gualtieri M, Bastide L, Leonetti JP: In vitro activities of different inhibitors of bacterial transcription against *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51(9):3117-3121.
204. Marschall J: Catheter-associated bloodstream infections: looking outside of the ICU. *Am J Infect Control* 2008, 36(10):S172 e175-178.
205. Galliani S, Cremieux A, van der Auwera P, Viot M: Influence of strain, biomaterial, proteins, and oncostatic chemotherapy on *Staphylococcus epidermidis* adhesion to intravascular catheters in vitro. *J Lab Clin Med* 1996, 127(1):71-80.
206. Toure A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, Cassier P, Pere-Verge D, Souquet JC, Ecochard R, Chambrier C: Totally implantable central venous access port infections in patients with digestive cancer: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control* 2012.
207. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 94(3):311-321.
208. Brescia FJ: Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004, 11(1):39-45.
209. Li C, Balluz LS, Ford ES, Okoro CA, Tsai J, Zhao G: Association between diagnosed diabetes and self-reported cancer among U.S. adults: findings from the 2009 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care* 2011, 34(6):1365-1368.
210. Moretti EW, Ofstead CL, Kristy RM, Wetzler HP: Impact of central venous catheter type and methods on catheter-related colonization and bacteraemia. *J Hosp Infect* 2005, 61(2):139-145.
211. Carratala J: Role of antibiotic prophylaxis for the prevention of intravascular catheter-related infection. *Clin Microbiol Infect* 2001, 7 Suppl 4:83-90.
212. Stoeckle M, Kaech C, Trampuz A, Zimmerli W: The role of diabetes mellitus in patients with bloodstream infections. *Swiss Med Wkly* 2008, 138(35-36):512-519.
213. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE: Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005, 41(3):281-288.
214. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, Zhang H, Li Z: Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011, 47(13):1928-1937.
215. Noto H, Tsujimoto T, Sasazuki T, Noda M: Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract* 2011, 17(4):616-628.
216. Gianotti L, Braga M, Gentilini O, Balzano G, Zerbi A, Di Carlo V: Artificial nutrition after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2000, 21(4):344-351.
217. Baradi H, Walsh RM, Henderson JM, Vogt D, Popovich M: Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004, 8(4):428-433.
218. Nagata S, Fukuzawa K, Iwashita Y, Kabashima A, Kinoshita T, Wakasugi K, Maehara Y: Comparison of enteral nutrition with combined enteral and parenteral nutrition in post-pancreaticoduodenectomy patients: a pilot study. *Nutr J* 2009, 8:24.
219. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, Chalevelakis G, Pappas G: Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control* 2011, 39(5):396-400.



220. Yoshida J, Ishimaru T, Kikuchi T, Matsubara N, Asano I: Association between risk of bloodstream infection and duration of use of totally implantable access ports and central lines: a 24-month study. *Am J Infect Control* 2011, 39(7):e39-43.
221. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP: Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care* 2005, 28(10):2367-2371.
222. Campbell RK: Etiology and effect on outcomes of hyperglycemia in hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm* 2007, 64(10 Suppl 6):S4-8.
223. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB: Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004, 27(2):553-591.
224. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL: Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004, 32(4):992-997.
225. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT: Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis* 2005, 40(4):628-631.
226. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, Powell-Tuck J, Staun M, Nightingale J: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: gastroenterology. *Clin Nutr* 2009, 28(4):415-427.
227. Teichgraber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA: Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2011, 108(9):147-153; quiz 154.
228. Toure A, Vanhems P, Lombard-Bohas C, Souquet JC, Lauerjat M, Chambrier C: Is diabetes a risk factor for central venous access port-related bloodstream infection in oncological patients? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012. Impress
229. Teichgraber UK, Nagel SN, Kausche S, Streitparth F, Cho CH: Double-lumen central venous port catheters: simultaneous application for chemotherapy and parenteral nutrition in cancer patients. *J Vasc Access* 2010, 11(4):335-341.
230. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, Pappas PA, Kourany W, Chu V, Fowler VG, Jr., Woods CW, Engemann JJ, Corey GR *et al*: Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007, 44(3):364-372.
231. Austin PC: Goodness-of-fit diagnostics for the propensity score model when estimating treatment effects using covariate adjustment with the propensity score. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17(12):1202-1217.
232. Groenwold RH, Hoes AW, Hak E: Confounding in publications of observational intervention studies. *Eur J Epidemiol* 2007, 22(7):413-415.
233. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, Penson DF, Saigal CS, Potosky AL: Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102(23):1780-1793.
234. Mitra N, Schnabel FR, Neugut AI, Heitjan DF: Estimating the effect of an intensive surveillance program on stage of breast carcinoma at diagnosis: a propensity score analysis. *Cancer* 2001, 91(9):1709-1715.
235. Biondi-Zoccai G, Romagnoli E, Agostoni P, Capodanno D, Castagno D, D'Ascenzo F, Sangiorgi G, Modena MG: Are propensity scores really superior to standard multivariable analysis? *Contemp Clin Trials* 2011, 32(5):731-740.
236. Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P, Turpin R, Liu FX, Mercaldi C: Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition? *Clin Nutr* 2012, 31(5):728-34

237. Reimund JM, Rahmi G, Escalin G, Pinna G, Finck G, Muller CD, Duclos B, Baumann R: Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21(4):445-454.
238. Cotogni P, Pittiruti M, Barbero C, Monge T, Palmo A, Boggio Bertinet D: Catheter-Related Complications in Cancer Patients on Home Parenteral Nutrition: A Prospective Study of Over 51,000 Catheter Days. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012. Impress
239. Demoor-Goldschmidt C, Raynard B: [How can we integrate nutritional support in medical oncology?]. *Bull Cancer* 2009, 96(6):665-675.
240. Marten A, Wente MN, Ose J, Buchler MW, Rotzer I, Decker-Baumann C, Karapanagiotou-Schenkel I, Harig S, Schmidt J, Jager D: An open label randomized multicentre phase IIIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line chemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO. *BMC Cancer* 2009, 9:412.
241. Ockenga J, Valentini L: Review article: anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22(7):583-594.
242. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, Gioulbasanis I, Antoun S: Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010, 91(4):1133S-1137S.
243. Lieffers JR, Bathe OF, Fassbender K, Winget M, Baracos VE: Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer* 2012, 107(6):931-936.
244. Cosquerie G, Sebag A, Ducolombier C, Thomas C, Piette F, Weill-Engerer S: Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly. *Br J Nutr* 2006, 96(5):895-901.
245. Baldwin C, McGough C, Norman AR, Frost GS, Cunningham DC, Andreyev HJ: Failure of dietetic referral in patients with gastrointestinal cancer and weight loss. *Eur J Cancer* 2006, 42(15):2504-2509.
246. Spiro A, Baldwin C, Patterson A, Thomas J, Andreyev HJ: The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer* 2006, 95(4):431-434.
247. 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* 2012, 72(5):1174-1180.
248. Noël Cano DB, Stéphane Schneider, Marie-Paule Vasson, Michel Hasselman, Xavier Leverage: *Traité de Nutrition Artificielle de l'Adulte*. 2007, Springer, 3<sup>ème</sup> édition.
249. Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY, Serkey J, Gordon S, Starr NJ, Cosgrove DM: Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: frequency rate, risk factors, and implications. *Crit Care Med* 1997, 25(12):2009-2014.
250. Damas P, Ledoux D, Nys M, Monchi M, Wiesen P, Beauve B, Preiser JC: Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med* 2008, 34(5):856-864.
251. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Sorensen HT, Schonheyder HC: Diabetes and outcome of community-acquired pneumococcal bacteremia: a 10-year population-based cohort study. *Diabetes Care* 2004, 27(1):70-76.
252. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE: A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients

- using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008, 33(5):997-1006
253. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, Baracos VE: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008, 9(7):629-635.
254. Toure A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, Chambrier C: Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients. *Clin Nutr* 2012, 31(4):567-570.

## **7. ANNEXES**

Annexe 1. Recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière sur le choix et l'utilisation des aiguilles de Hubert

## Utilisation de la chambre à cathéter implantable

### CHOIX DU MATÉRIEL DE PERFUSION ET ASPECTS TECHNIQUES

#### GÉNÉRALITÉS

**R33** Il est fortement recommandé de signaler tout incident concernant les dispositifs médicaux utilisés pour les soins au patient (Réglementaire).

**R34** Il est fortement recommandé d'utiliser du matériel sécurisé (Réglementaire) répondant aux critères du GERES et de s'assurer que tous les dispositifs constituant la ligne sont compatibles afin de minimiser les altérations de débit, les fuites et les cassures (Accord fort).

#### CHOIX DE L'AIGUILLE

**R35** Il est fortement recommandé d'utiliser des aiguilles de Huber (Réglementaire) préférentiellement d'un diamètre de 22 Gauge même en cas de perfusion de médicaments visqueux (type nutrition parentérale, pro-

duit sanguin labile) (Accord fort). Si l'emploi d'une aiguille de 19 Gauge s'avère nécessaire, il est préférable de la retirer dès la fin de la perfusion (Accord simple).

**R36** Il est préférable d'utiliser une aiguille de Huber de type 2, c'est-à-dire munie d'un prolongateur afin de limiter les manipulations de l'embase de l'aiguille (Accord fort) sauf pour les injections à haut débit en radiologie par exemple où, en l'absence d'une aiguille de type 2 compatible, l'aiguille de type 1 sans prolongateur sera préférée (Accord simple).

La longueur de l'aiguille doit être adaptée à la profondeur de la chambre et à la corpulence du patient (Accord fort).

#### CHOIX DES MATÉRIELS D'ACCÈS À LA LIGNE

**R37** Pour tout geste sur la CCI ou sur la ligne de perfusion, il est fortement recommandé de n'utiliser que des seringues de volume au moins égal à 10 ml pour éviter une hyperpression qui pourrait endommager la CCI (Réglementaire).

**R38** Il est souhaitable d'utiliser des aiguilles de Huber de type 2 avec connecteur de sécurité intégré (Accord fort).

**R39** Si un connecteur de sécurité est utilisé, un système à valve avec septum pré fendu est préféré au système à valve mécanique au regard du risque infectieux lié à certains dispositifs. Il est alors nécessaire de mettre en place une surveillance de l'incidence des bactériémies associées aux CCI (Accord simple).

**R40** L'utilisation de set facilite la réalisation des soins, plus particulièrement à domicile (Accord fort).

**R41** Toutes les compresses utilisées pour les manipulations doivent être stériles (Accord fort).

#### RINÇAGE DE LA CCI

**R42** Un rinçage efficace consiste en l'injection de 10 ml de NaCl à 0,9 % de manière pulsée par poussées successives (Accord fort). L'efficacité de ce rinçage est vérifiée par l'absence de résidus visibles (Accord simple).

**R43** L'utilisation de seringues de NaCl à 0,9 % facilite le respect des bonnes pratiques (Accord simple).

#### PREMIÈRE UTILISATION ET POSE D'UNE AIGUILLE

##### PREMIÈRE UTILISATION

**R44** La première ponction dans la CCI est un acte médical qui a lieu lors de la vérification du reflux immédiatement après la pose en peropérateur (Réglementaire). Il est préférable d'éviter la pose d'une aiguille sur un site opératoire non encore cicatrisé (Accord simple). L'absence de signes cutanés locaux (rougeur, douleur, gonflement, œdème) est vérifiée avant la pose de l'aiguille (Accord fort).

##### HYGIÈNE DE L'OPÉRATEUR LORS DE LA POSE D'UNE AIGUILLE EN DEHORS DU BLOC OPÉRATOIRE

**R45** L'opérateur porte une tenue professionnelle propre ; à défaut de tenue professionnelle, il porte une blouse à usage unique (Accord fort). Le port d'une casaque stérile n'est demandé que si le patient est placé en isolement protecteur dans un environnement à empoussièrement maîtrisé (Accord simple). L'opérateur porte un masque de type chirurgical (Accord fort) et une

coiffe (Accord simple). L'opérateur réalise une désinfection des mains par friction hydro-alcoolique au plus près de la pose de l'aiguille et met des gants stériles au plus près du moment de la ponction (Accord fort).

##### PRÉPARATION CUTANÉE AVANT LA POSE D'UNE AIGUILLE

**R46** Une préparation cutanée est réalisée avant l'insertion de l'aiguille. Lors d'un changement d'aiguille, elle intervient juste avant de reponctionner la chambre. Une dénudation suffisante du patient doit permettre une large désinfection cutanée. La préparation cutanée comporte une phase de détergence avant une désinfection cutanée avec un antiseptique alcoolique majeur. La chlorhexidine en solution aqueuse à 0,05 % ne doit pas être utilisée. L'application de dégraissant ou tout autre produit irritant cutané est déconseillée. La pose de l'aiguille est réalisée après séchage spontané de l'antiseptique. Si l'utilisation d'un topique anesthésique est nécessaire, il est préférable d'utiliser une présentation monodose (Accord fort). La dépilation du site d'insertion de l'aiguille est déconseillée (Accord simple) mais si elle est indispensable pour assurer une bonne tenue du pansement, la tonte sera privilégiée (Accord fort).

##### TECHNIQUE DE POSE D'UNE AIGUILLE

**R47** Le patient est installé de manière à optimiser l'ergonomie du soin. Il porte un masque de type chirurgical ; s'il ne supporte pas le port du masque, on lui demandera de tourner la tête du côté opposé à la CCI (Accord fort). Un champ stérile peut être utilisé pour la ponction de la CCI (Accord simple) ; plus particulièrement pour la pratique à domicile (Accord fort). Il devra être troué et préfendu afin de ne pas engendrer de faute d'asepsie à la fin du geste (Accord simple).

**R48** Il est fortement recommandé de traverser complètement et perpendiculairement le septum jusqu'à buter sans écraser la pointe de l'aiguille sur le fond de la chambre (Réglementaire). L'intégrité de la peau et l'étanchéité du septum sont préservées en variant les points de ponction dans la chambre (Accord fort).

**R49** Le bon fonctionnement du dispositif est vérifié par les indicateurs suivants : présence du reflux veineux, absence de douleur spontanée ou à l'injection, bon débit de perfusion (débit observé = débit attendu), injection à la seringue aisée (Accord fort).



## **Annexe 2. Définitions des complications infectieuses des cathéters veineux centraux en oncologie**

## Catheter-Related Bloodstream Infection (CRBSI) and Catheter-Associated Bloodstream Infection (CABSI) Definitions Used in 190 studies involving Patients With Cancer [67].

Definition/reference used or cited in study	Number of studies
<p>1... Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)/Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) [12, 13, 21, 22]:</p> <p><b>Catheter Associated Bloodstream Infection (CABSI)</b> defined as:</p> <p>a) Bacteremia/fungemia in a patient with an intravascular catheter with at least one positive blood culture obtained from a peripheral vein, clinical manifestations of infection (ie, fever, chills, and/or hypotension), and no apparent source for the bloodstream infection except the catheter[21] (may be referred to as CRBSI in some studies); OR</p> <p>b) Bloodstream infections are considered to be associated with a central line if the line was in use during the 48-hour period before the development of the bloodstream infection. (O'Grady, 2011 #13)</p> <p><b>Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)</b> defined as:</p> <p>c) Clinical manifestations and at least one positive blood culture from a peripheral vein and no other apparent source, with either positive semiquantitative (<math>&gt;15</math> CFU/catheter segment) or quantitative (<math>&gt;10^3</math> CFU/catheter segment) culture, whereby the same organism (species and antibiogram) is isolated from the catheter segment and a peripheral blood sample; simultaneous quantitative cultures of blood samples with a ratio of <math>\geq 3:1</math> (CVC vs. peripheral); differential period of CVC culture versus peripheral blood culture positivity of 2 h [11, 13]; OR</p> <p>d) Isolation of the same organism from semiquantitative or quantitative culture segment and from blood (preferably from a peripheral vein) of a patient with accompanying symptoms of bloodstream infection and no other apparent source of infection [12, 22]</p> <p>e) <b>CDC definition cited but not confirmed in text</b>  <i>Note: CDC definition may not have been cited in all cases, but definition was comparable.</i></p>	-39*
<p>2. Requires positive catheter tip/segment culture and positive peripheral blood culture (ie, requires catheter removal).  <small>(Ref #72, 73 Alternative of purulence from insertion site)</small>  <small>(Ref #61 Definition also includes positive cultures from CVC)</small></p>	19
<p>3. Infectious Disease Society of America [11]</p> <p>Bacteremia or fungemia in a patient who has an intravascular device and <math>\geq 1</math> positive result of culture of blood samples obtained from the peripheral vein, clinical manifestations of infection (eg fever, chills, and/or hypotension), and no apparent source for bloodstream infection (with the exception of the catheter). One of the following should be present: a positive result of semiquantitative (<math>\geq 15</math> CFU per catheter segment) or quantitative (<math>\geq 1000</math> CFU per catheter segment) culture, whereby the same organism (species and antibiogram) is isolated from a catheter segment and a peripheral blood sample; simultaneous quantitative cultures of blood samples with a ratio of <math>\geq 3:1</math> (CVC vs. peripheral); differential time to positivity (ie, a positive result of culture from a CVC is obtained at least 2 h earlier than is a positive result of culture from peripheral blood).</p> <p><i>Note: IDSA definition may not have been cited in all cases, but definition was comparable</i></p>	18*
4. Requires positive culture from CVC blood only.	12
5. Requires positive blood cultures from both CVC and peripheral blood.	11
6. Requires positive CVC blood culture, with either a negative peripheral blood culture or a lower number of CFU in peripheral blood compared with CVC blood culture.	11
7. Any positive blood culture (with CVC in situ).	9
8. Clinical manifestations of infection that improve following removal of CVC (may or may not include positive blood cultures).	8
9. Includes positive culture swab from CVC site (may include other positive cultures from blood or catheter tip).	6
10. a) Greater than 10-fold increase in CFUs of organism/ml of blood obtained through catheter in comparison with simultaneously obtained peripheral blood cultures; b) In the absence of peripheral blood cultures, $>1000$ CFUs of organism/ml of blood obtained through the catheter; OR c) Positive catheter-tip culture when removed in clinical setting.	5
11. a) $\geq 10$ CFU/ml through device compared with peripheral; b) $>10^3$ CFU/ml through device with negative peripheral cultures; c) Same organism from CVC sample and from swab of site; OR d) Relationship between CVC manipulation and onset of fever and rigors.	1
12. a) Temperature $>38$ with chills and rigors within 1 h of flushing or manipulation; b) Isolation of pathogen from blood culture drawn through catheter but not from another blood culture drawn from peripheral vein at the same time; c) Isolation of same pathogen from catheter tip and blood; OR d) Isolation of same pathogen from blood and purulent material draining from catheter exit site or subcutaneous tunnel.	1



Definition/reference used or cited in study	Number of studies
13. Temperature $\geq 38\text{C}$ with positive blood cultures derived from the catheter and at least one of the following: a) Negative peripheral blood cultures; b) If simultaneously taken peripheral blood cultures were also positive, cultures from the catheter became positive at least 2 h earlier (differential time to positivity, DTP); c) Culture of the removed catheter tip grew $\geq 15$ CFUs of the organism (semi-quantitative catheter segment culture); OR d) If peripheral blood cultures were not taken and the tip not removed or not sent for culture, there was no other obvious clinical, radiological or microbiological focus of infection.	1
14. Clinical syndrome compatible with sepsis in the absence of any clinically apparent source other than a central venous access device.	1
15. Clinical manifestations and positive venipuncture blood cultures.	1
16. Clinical manifestation of infection in absence of any other source of bloodstream infection except the catheter, in addition to one of following: a) Catheter colonization with at least 15 CFUs by roll plate or at least 1000 CFUs by sonication [161] with the same organism isolated from the bloodstream; OR b) Positive quantitative culture of blood drawn through the catheter, yielding five-fold or greater colony count than a quantitative culture of concurrently drawn peripheral venous blood growing the same organism.	2
17. a) Clinical signs of infection, but no other identifiable focus of infection; AND b) Isolation of the same microorganism from blood and exudates from catheter exit site in presence of signs and inflammation, or isolation of same microorganism from blood and catheter tip.	1
18. High clinical suspicion with fever, requiring catheter removal.	1
19. a) Recognized pathogen cultured from one or more blood cultures; b) Common skin contaminant cultured from two or more blood cultures, both drawn at separate occasions; OR c) Skin contaminant identified from at least one blood culture in association with clinical signs.	1
20. a) Culture of removed catheter tip with same organism isolated from the catheter tip and peripheral blood; OR b) Indicative differential time to positivity (ie, blood culture from Hickman became positive at least 2 h earlier than positive simultaneously-drawn peripheral blood culture).	1
21. No other primary source of infection identified with a) At least two sets of blood cultures positive for the same organism; OR b) One positive set accompanied by a positive drainage or catheter tip culture.	1
22. a) Clinical manifestations and positive culture; AND b) Catheter colonized with same organism; OR CVC blood culture $\geq 10$ -fold CFUs than peripheral blood culture.	1
23. Increase in temperature ( $>38.5\text{C}$ ), associated with chills or rigors which settled spontaneously or with antipyretic measures, in an otherwise well child, following flushing of the Broviac catheter; subsequent culture of Broviac intraluminal catheter fluid was undertaken to confirm infection.	1
24. Clinical features with quantitative blood culture ratio of $>5:1$ (CVC vs peripheral) or isolation of $>100$ CFU/ml from CVC-drawn blood culture.	1
25. a) Fever or clinical signs/symptoms of infection, blood cultures (at least one from CVC and one peripheral) are positive; AND b) Insertion site swab, CVC tip culture or positive CVC intraluminal (lock) culture yields growth identical to blood cultures.	1
26. a) Fever $>38\text{C}$ with chills and rigors within 1 h after catheter flushing or manipulation; b) Isolation of a pathogen from CVC-drawn blood culture, but not from a simultaneously-obtained peripheral blood culture; c) Isolation of same pathogen from catheter tip and blood; OR d) Isolation of same organism from blood and from purulent material at exit site or subcutaneous tunnel.	1
27. Not defined	39

Abbreviations: CFU, colony forming unit; CVC, central venous catheter.

\* Four studies used two definitions.

### **Annexe 3. Cahier de recueil des données**

N° patient :.....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**INCLUSION**

Date de l'inclusion (=date de pose de CVC) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Numéro d'indentification patient : \_\_\_\_\_

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (Informations nécessaires au suivi mais non saisies)

Sexe : Féminin (0)  Masculin (1)  Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Poids actuel (kg) : \_\_\_\_ Poids habituel : \_\_\_\_ Année approximative : \_\_\_\_ Taille (cm): \_\_\_\_

Albumine (g/l): \_\_\_\_ date de prélèvement \_\_/\_\_/\_\_\_\_ CRP (mg/L): \_\_\_\_ date de prélèvement \_\_/\_\_/\_\_\_\_

ATCD médicaux pertinents :

1- Diabète..... 0. Non 1. Type I 2. Type II

Si diabétique, HbA1c à l'inclusion : \_\_\_\_ date de prélèvement \_\_/\_\_/\_\_\_\_

2- Corticothérapie au long cours..... 0. Non 1. Oui

3- Immunodéprimé / Greffe..... 0. Non 1. Oui

4- Cirrhose..... 0. Non 1. Oui

5- Présence stomie..... 0. Non 1. Oui

6- Autres.....;..... 0. Non 1. Oui

Préciser : .....

N° patient :.....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Oncologie**

Date de diagnostic du cancer : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Classification TNM : T\_\_ N\_\_ M\_\_ (au diagnostic)
- Date de diagnostic des métastases : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

• Cancer primitif :

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| 1. <input type="checkbox"/> Colon     | 2. <input type="checkbox"/> Rectum          |
| 3. <input type="checkbox"/> Estomac   | 4. <input type="checkbox"/> Pancréas        |
| 5. <input type="checkbox"/> Oesophage | 6. <input type="checkbox"/> Foie            |
| 7. <input type="checkbox"/> Grêle     | 8. <input type="checkbox"/> Voies biliaires |
| 9. <input type="checkbox"/> Autres    |   |

Précisez : .....

- Chimio avant inclusion dans l'étude : 0.  Non      1.  Oui

Si Oui :

Date de la première chimio avant inclusion : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de la dernière chimio avant inclusion : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A l'inclusion => ligne de traitement : numéro de ligne : \_\_\_\_

- S'agit-il d'une découverte de cancer ou rechute ?

0.  Découverte    1.  Rechute

- Performance Statut (PS) \_\_\_\_\_

N° patient : .....

Monogramme : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Cathéter Veineux Centraux**

Avez-vous déjà eu une ou plusieurs poses de cathéters centraux auparavant ?

0.  Non      1.  Oui

Nombre de cathéters : .....

Si oui, précisez le motif de changement :

1.  ILCVC

2.  Thrombose

3.  Casse du CVC

4.  Autre : .....

**A l'inclusion :**

Date de pose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Type de Cathéter :

1.  PAC / Chambre implantable

2.  CVC tunnelisé

Nombre de lumières : \_\_\_\_

Site de ponction : 1.  Sous-clavier

2.  Jugulaire

3.  Fémoral

4.  Autres



N° patient : .....

Monogramme : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Nutrition Parentérale (NP)**

A l'inclusion 0.  Non    1.  Oui

• Indication de la NP : .....

• Date de dernière NP : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

• Nature de la NP (Dernière prescription en date):

0.  Complémentaire

1.  Exclusive

Mélange nutritif :

1.  Industriel (*en commerce*)

2.  A la Carte (*pharmacie hospitalière*)

*Nom du produit* : .....

Nombres de poche / semaine : \_\_\_ dont binaire (G + N) \_\_ ternaire (G+N+L) \_\_

Composition des poches : Glucides \_\_\_ kcal

Lipides \_\_\_ kcal

Azotes \_\_\_

N° patient : .....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Numéro visite (V) : .....

Date de V: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de début de chimiothérapie : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Performance Statut : ..... à V

Poids : ..... à V

Albumine (g/L) à V : \_\_\_\_ date prélèvement \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

CRP (mg/L) à V : \_\_\_\_ date prélèvement \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Suivi de Chimiothérapie entre V0 et V1

<p>Protocole : .....</p> <p>Numéro de ligne traitement : ____</p> <p>Cure n° .....</p> <p><b>Infusion n° : .....</b> Date de début(infusion) : ____ / ____ / ____</p> <p>Date de fin (infusion) : ____ / ____ / ____</p> <p>• Changement de ligne après :</p> <p>cure n° .... <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>• Si Oui(1) : date de changement : ____ / ____ / ____</p> <p>• <b>Traitements associés</b></p> <p>- ATB ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Antiémétique ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Corticoïdes ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Antalgiques ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Radiothérapie ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Autres ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui</p>	<p>Protocole : .....</p> <p>Numéro de ligne traitement : ____</p> <p>Cure n° .....</p> <p><b>Infusion n° : .....</b> Date de début(infusion) : ____ / ____ / ____</p> <p>Date de fin (infusion) : ____ / ____ / ____</p> <p>• Changement de ligne après :</p> <p>cure n° .... <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>• Si Oui(1) : date de changement : ____ / ____ / ____</p> <p>• <b>Traitements associés</b></p> <p>- ATB ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Antiémétique ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Corticoïdes ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Antalgiques ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Radiothérapie ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui - Autres ..... <input type="checkbox"/> 0 Non <input type="checkbox"/> 1 Oui</p>
--	--

N° patient : .....

Monogramme : /

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
    \_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :  
cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
    \_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
    \_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :  
cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
    \_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

N° patient : .....

Monogramme : /

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
\_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
\_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
\_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

Protocole : .....

Numéro de ligne traitement : \_\_\_\_

Cure n° .....

Infusion n° : .....

Date de début(infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

Date de fin (infusion) : \_\_/\_\_/\_\_

- Changement de ligne après :
- cure n° ....  Non(0)  Oui(1)
- Si Oui(1) : date de changement :  
\_\_/\_\_/\_\_

• **Traitements associés**

- ATB .....  0 Non  1 Oui
- Antiémétique .....  0 Non  1 Oui
- Corticoïdes .....  0 Non  1 Oui
- Antalgiques .....  0 Non  1 Oui
- Radiothérapie .....  0 Non  1 Oui.
- Autres .....  0 Non  1 Oui

N° patient : .....

Monogramme : /

SUIVI TRIMESTRIEL : NUTRITION PARENTERALE

Le patient a-t-il bénéficié d'une nutrition parentérale entre les deux visites ?

0.  Non 1.  Oui

Indication de la NP : .....

Date de début de la NP : \_\_/\_\_/\_\_

Persistance de la NP au-delà de la dernière visite :

0.  Non 1.  Oui

Si non : date de fin de la NP : \_\_/\_\_/\_\_

Statut nutritionnel lors de la mise en route de la NPAD :

Poids (kg) : \_\_ IMC = Poids (kg) / Taille<sup>2</sup> (m) = \_\_\_\_

Albumine (g/L) : \_\_ date prélèvement \_\_/\_\_/\_\_ CRP (mg/L) : \_\_ date prélèvement \_\_/\_\_/\_\_

Nature de la NP (Dernière prescription en date):

0.  Complémentaire 1.  Exclusive

Mélange nutritif :

1.  Industriel (commerce) / Nom : .....

2.  A la Carte (pharmacie hospitalière)

Nombres de poche / semaine : \_\_ dont binaire (G + N) \_\_ ternaire (G+N+L) \_\_

Composition des poches : Glucides \_\_ kcal

Lipides \_\_ kcal

Azotes \_\_

Autonomie à domicile :

1. Complète (par le patient : branchement et débranchement).....

2. Incomplète (par le patient) : .....

1.  Branchement 2.  Débranchement

3. Complète par l'infirmière : .....  Autre :

.....

N° patient :.....

Monogramme : /

SUIVI TRIMESTRIEL : INFECTION / THROMBOSE

**Incidents entre V0 et V1 :**

Changement de CVC : 0.  Non 1.  Oui

Date de changement : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Si **Oui**, précisez le motif de changement :

1.  ILCVC CF Recueil Evénement : ILCVC 2.  Thrombose CF Recueil : THROMBOSE

3.  Casse du CVC 4.  Autres : .....

Si **Non**,

Y'a-t-il eu un épisode infectieux ?

0.  Non 1.  Oui CF Recueil : AUTRES INFECTIONS / ILCVC

Y't-il eu une thrombose du cathéter ?

0.  Non 1.  Oui CF Recueil : THROMBOSE

**Bénéficiez-vous d'une prévention primaire des thromboses sur CVC ?**

0.  Non 1.  Oui

Si **Oui**, laquelle ?

1.  Ethanol 2.  Héparine 3.  Sérum physiologique en pression positive

4.  Urokinase 5.  Autres: .....

**Bénéficiez-vous d'une prévention primaire des infections sur CVC ?**

0.  Non 1.  Oui

Si **Oui**, laquelle ?

1.  Verrou ATB 2.  CVC enrobé d'ATB 3.  CVC enrobé d'antiseptiques

4.  Taurolock® 5.  Autres : .....

**Nombre de manipulations/jour (nombre de prescriptions IV) :**

\_\_\_ manipulations / semaine (1 branchement= 1 manipulation / 1 débranchement=1 manipulation)

**Pour les CVC tunnelisés :**

Fréquence de réfection du pansement à domicile / semaine :

1.  1 fois 2.  2 fois 3.  3 fois 4.  + de 3 fois

**Pour les chambres implantables :**

L'aiguille de Hubert est-elle laissée en place ? 0.  Non 1.  Oui Fréquence de changement de l'aiguille de

Hubert / semaine : .....

N° patient :.....

Monogramme : /

**THROMBOSE DU CVC**

THROMBOSE : 0.  Non 1.  Oui

DATE DE L'EVENEMENT : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Mode diagnostic :**

1.  Clinique
2.  Phlébographie bilatérale des membres supérieurs
3.  Echo-doppler pulsé
4.  Autre : .....

**Y- a -t-il eu des complications ?**

0.  Non 1.  Oui

Si oui, quels types ?

1.  Embolie Pulmonaire
2.  Thrombophlébite suppurée CF Recueil Evénement : ILCVC
3.  Extension de la thrombose (Syndrome de Veine Cave Supérieure)
4.  Autres(6) : .....

**Site de la thrombose (en clair) :** .....

**Mode d'expression :**

1.  Absence de reflux
2.  Syndrome de Veine Cave Supérieure
3.  Impossibilité de ponction
4.  Fièvre isolée
5.  Autre : .....

**Traitement :**

1.  Ablation du CVC (CF Fin d'étude)
2.  Autre : .....
3.  Fibrinolyse in situ



N° patient : .....

**Recueil Autres infections : Episodes infectieux non liées au CVC**

Autres (6) infections :  Non 1  Oui

<p><b>Date de l'évènement :</b> ____/____/____</p> <p>Poids : ____ Albumine : ____ CRP: ____</p> <p><b>Portes d'entrée / Site :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cutanée(1) <input type="checkbox"/> Urinaire(2) <input type="checkbox"/> Pulmonaire(3) <input type="checkbox"/> Autre(4) : ..... <input type="checkbox"/> VVP/VVC(5) .....</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>- Site : .....</p> <p>- Bactério stérile : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>- Si Non(0), germe incriminé : ..... .....</p> <p><b>Complications :</b></p> <p>- Septicémie : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p>	<p><b>Date de l'évènement :</b> ____/____/____</p> <p>Poids : ____ Albumine : ____ CRP: ____</p> <p><b>Portes d'entrée / Site :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cutanée(1) <input type="checkbox"/> Urinaire(2) <input type="checkbox"/> Pulmonaire(3) <input type="checkbox"/> Autre(4) : ..... <input type="checkbox"/> VVP/VVC(5) .....</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>- Site : .....</p> <p>- Bactério stérile : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>- Si Non(0), germe incriminé : ..... .....</p> <p><b>Complications :</b></p> <p>- Septicémie : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p>	<p><b>Date de l'évènement :</b> ____/____/____</p> <p>Poids : ____ Albumine : ____ CRP: ____</p> <p><b>Portes d'entrée / Site :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cutanée(1) <input type="checkbox"/> Urinaire(2) <input type="checkbox"/> Pulmonaire(3) <input type="checkbox"/> Autre(4) : ..... <input type="checkbox"/> VVP/VVC(5) .....</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>- Site : .....</p> <p>- Bactério stérile : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>- Si Non(0), germe incriminé : ..... .....</p> <p><b>Complications :</b></p> <p>- Septicémie : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p>	<p><b>Date de l'évènement :</b> ____/____/____</p> <p>Poids : ____ Albumine : ____ CRP: ____</p> <p><b>Portes d'entrée / Site :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Cutanée(1) <input type="checkbox"/> Urinaire(2) <input type="checkbox"/> Pulmonaire(3) <input type="checkbox"/> Autre(4) : ..... <input type="checkbox"/> VVP/VVC(5) .....</p> <p><b>Résultats :</b></p> <p>- Site : .....</p> <p>- Bactério stérile : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p> <p>- Si Non(0), germe incriminé : ..... .....</p> <p><b>Complications :</b></p> <p>- Septicémie : <input type="checkbox"/> Non(0) <input type="checkbox"/> Oui(1)</p>
--	--	--	--

N° patient :.....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**EVENEMENT : Infection liée au Cathéter Veineux Central**

SCENARIO :

1.  PAS DE SIGNES DE GRAVITE 2.  ETAT DE CHOC OU SEPSIS SEVERE OU ECOULEMENT PURULENT

DATE DE L'EVENTEMENT (SUSPICION ILCVC) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Statut nutritionnel lors de l'infection :**

Poids (kg) : \_\_ IMC = Poids (kg) / Taille<sup>2</sup> (m) = \_\_\_\_

Albumine (g/L) : \_\_ Date de prélèvement \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**Signes d'appel :**

1.  Fièvre > à 38°C  
2.  Frissons au branchement du CVC  
3.  Point de ponction inflammatoire / Tunnelite  
4.  Hyperleucocytose – leucopénie Valeurs : \_\_ Date de prélèvement : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
5.  CRP Valeurs : \_\_ Date de prélèvement : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
6.  Autres : .....

**Portes d'entrée infectieuses potentielles Autres que le CVC :**

1.  Cutanée (plaie chirurgicale ou non) Localisation : .....  
2.  Urinaire  
3.  Pulmonaire  
4.  Autres : .....

**Prélèvements bactériologiques :**

Sur quels sites ?

1.  CVC 2.  Cutanée 3.  Urinaire 4.  Pulmonaire 5.  Autres

**Si CVC :**

- Série d'hémocultures :  Non(0)  Oui(1)
  - Combien de prélèvements d'hémocultures ont été effectués ?  
 1  2  3 +
  - Prélèvement sur CVC :  Non(0)  Oui(1)
  - Prélèvement en VVP :  Non(0)  Oui(1)

**Si Autre sites :**

N° patient : .....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

- Examens sur Autres portes d'entrée infectieuses :  Non(0)  Oui(1)

1.  Cutanée (plaie chirurgicale ou non) Localisation : .....

2.  Urinaire => ECBU :  Non(0)  Oui(1)

3.  Pulmonaire => Radio Pulmonaire :  Non(0)  Oui(1)

4. Autres : .....

**Résultats :**

- **de l'hémoculture sur CVC / VVP**

Stérile :  Non(0)  Oui(1)

Si Non(0) : germe incriminé : .....

- o Conduite tenue :

Ablation du CVC  Non(0)  Oui(1)

Si oui(1), résultats bactériologiques de culture du CVC :

Stérile :  Non(0)  Oui(1)

Si Non(0) : germe incriminé : .....

- **sur Autres portes d'entrée :**

Site : ...1.  Cutanée .....2.  Urinaire .....3.  Pulmonaire.

Examen pratiqué : .....

Si bactério : Stérile :  Non(0)  Oui(1)

Si non(0), germe incriminé : .....

Sinon, résultats de l'examen.....

- **Diagnostic avéré d'ILCVC :  Non (0)  Oui (1)**

• Si Oui (1), répondre aux questions ci-dessous et remplir la partie **Fin d'étude**

Si Non (0), septicémie non liée au CVC, enregistrer dans « *Autres infections* » et **Poursuite de la surveillance**

N° patient :.....

Monogramme : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

### FIN D'ETUDE

Date de sortie de l'étude : \_\_ / \_\_ / \_\_

Poids : \_\_\_\_ Albumine (g/L) \_\_\_\_ date de prélèvement \_\_ / \_\_ / \_\_

CRP (mg/L) \_\_\_\_ date de prélèvement \_\_ / \_\_ / \_\_

#### Causes :

1.  Date de fin d'étude

2.  Décès

Causes principales : .....

Causes associées : .....

3.  Ablation du CVC

4.  Première bactériémie

A.  Précoce (avant le début de la chimiothérapie ou dans les 15 jours suivant la pose du CVC)

B.  Pendant le suivi

5.  Arrêt du traitement chimiothérapie

6.  Perdu de vue

7.  Autre cause

#### Conséquences de l'ILCVC

Le patient a-t-il été muté en Réanimation ?  Non (0)  Oui (1)

Le patient est-il décédé de son infection  Non (0)  Oui (1)

Si Oui, date de décès \_\_ / \_\_ / \_\_

## Annexe 4. Indice de Karnofski et le performance status ou score OMS

Etat général Karnofski	Echelle		Etat général ECOG-ZUBROD/OMS
Normal, pas de plaintes	100	0	Activité normale, sans restriction.
Activité normale. Signes ou symptômes mineurs de la maladie	90	1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulateur et capable de fournir un travail léger.
Activité normale avec efforts	80	1	
Capable de se prendre en charge, mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler	70	2	Ambulateur et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail pendant plus 50% de son temps
Nécessite occasionnellement de l'aide, mais capable de subvenir à la plupart de ses besoins	60	2	
Nécessite aide et soins médicaux fréquents	50	3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
Nécessite soins médicaux et aide importante	40	3	
Sévèrement limité, grabataire. Indication d'hospitalisation, mort non imminente	30	4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.
Gravement atteint. Hospitalisation nécessaire. Traitement symptomatique nécessaire	20	4	
Décès	10	5	Décès