Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2022 à Poitiers

Par Monsieur Axel THOMAS

Efficacité d'un traitement conservateur de courte durée dans les infections de cathéters tunnelisés et de chambres implantables chez les adultes atteints de cancer

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Docteur Maxime PICHON
Madame le Docteur Evrard Camille
Monsieur le Docteur Moya Niels

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2022 à Poitiers

Par Monsieur Axel THOMAS

Efficacité d'un traitement conservateur de courte durée dans les infections de cathéters tunnelisés et de chambres implantables chez les adultes atteints de cancer

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur France CAZENAVE-ROBLOT

Membres :

Monsieur le Docteur Maxime PICHON
Madame le Docteur Evrard Camille
Monsieur le Docteur Moya Niels

Directeur de thèse : Madame le Professeur Blandine RAMMAERT

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation *(en disponibilité)*
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1er cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1er cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro- entérologie, hépatologie – **Assesseur 3e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1e cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique *(en dispo 1 an à/c du 31/07/2022)*
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)*
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie **– Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur Blandine Rammaert,
Merci d'avoir initié et supervisé le novice que j'étais dans ce travail de recherche avec patience et pédagogie. J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances.

A Madame le Professeur France Cazenave-Roblot,
C'est un honneur que de vous voir présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir soutenu depuis le début de mon internat.

A Monsieur le Dr Niels Moya,
Merci d'avoir accepté de faire parti du jury. Ce fut un plaisir de travailler avec toi. Tu m'as appris énormément et toujours dans la bonne humeur.

A Madame le Dr Camille Evrard,
Qui nous à fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de these et d'apporter son experience en oncologie.

A Monsieur le Dr Maxime Pichon,
Je te remercie d'avoir été présent dès le début de ma thèse avec tes précieux conseils et également à la fin en participant à ce jury.

A mes collègues:

Aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont aidé tout au long de cet internat.

A mes co-internes aux cours de ces 8 semestres qui ont rendu l'internat beaucoup plus facile et avec qui j'ai partagé de bons moments.

A mes amis:

Aux Tontons du Bled: Benjamin, Mohamed et Julien. A tous ces imprévus et ces voyages préparés à la dernière minute mais qui sont de loin les meilleurs. A chaque fou rire qu'on a pu avoir et aux futurs projets.

A Lucas, un précieux ami du lycée et une des personnes les plus intelligentes et gentilles que je connaisse. Ne change rien et encore félicitations.

A Arthur, notre champion! Je viendrai t'encourager à l'étranger en souvenir du lycée et de notre passion pour le sport que tu as su faire perdurer.

A Clément, j'aurais adoré travailler avec toi, je pense que je ne me serais pas ennuyé un instant. A l'hospitalité et à la gentillesse de tes grands-parents qui m'ont agréablement accueilli à Paris.

A la team de l'internat de La Rochelle avec qui j'ai passé un semestre incroyable et des soirées inoubliables: Benoît, Anthony, Eleonor, Sébastien, Zacharie, Amale, Mylène, Lola.

A Léa, Sophie, Mélanie: je ne pouvais pas rêver mieux que de vivre cette vie étudiante avec vous dès ses débuts, si c'était à refaire je n'hésiterai pas un instant.

A Hoan my avec qui j'ai fait mes premiers pas d'interne, dès le début je savais qu'on allait bien s'entendre. Ne change rien à cette énergie débordante et cette motivation hors norme!

A Clément et Anna avec qui on est toujours sûrs de passer un moment convivial autour d'une bonne soupe de champagne!

A Caroline, ta personnalité, ta gaieté et ton accent du sud m'ont beaucoup plu. Je n'oublierai pas ce talent à trouver l'âme soeur sur ton canapé.

A Lara, ta joie de vivre, ta bonne humeur et tes kimonos font tout ton charme, ne change rien.

A Victor, ta vivacité, tes ambitions et ta passion pour le sport ont été une source d'inspiration pour moi.

A Sarah avec qui chaque verre ou footing est un moment d'évasion. Garde cette force d'esprit qui te caractérise.

A Louise, pour ta complicité et tes potins improbables dont je ne me lasse jamais.

A ma famille:

A Dannie, je sais que tu as toujours gardé un oeil sur moi même si on ne se voit pas souvent. Tu as prêté à ce que je ne manque de rien pour assurer ma réussite, merci.

A Janny, qui a fait ce que nous sommes et qui aurait aimé voir ce que l'on devient. Si je suis désormais médecin c'est grâce à toi, tu as été parfait dans ton rôle de père. On pense fort à toi.

Aux frangins, belles-soeurs et neveux: Je ne me lasse pas des retrouvailles familiales qui partent en vrille à chaque fois que nous sommes réunis. Désolé de vous faire souvent rager mais je suis le meilleur et le plus mauvais perdant.

A Emmanuelle, quelques soirées, un film et 6 ans plus tard nous partageons toujours notre vie avec passion. Tu es la force qui m'aide dans les défis de tous les jours et m'apporte calme et sérénité. Je ne sais pas de quoi demain sera fait mais je souhaite continuer ce voyage, main dans la main, avec toi.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS…….. 5

INTRODUCTION……. 7

ARTICLE ORIGINAL…….. 10

ABSTRACT…… 11

INTRODUCTION…… 12

PATIENTS AND METHODS…… 13

Study design and population…….. 13

Definition…….. 13

Data collection…… 14

Assessment of conservative treatment effectiveness…… 14

Statistical analysis…… 15

RESULTS…… 15

Characteristics of the population…… 15

Risk factors for failure of conservative treatment…….. 16

Comparison of short and long duration of conservative treatment……. 17

DISCUSSION…… 17

TABLES AND FIGURES…… 21

SUPPLEMENTAL DATA…… 25

CONCLUSION/PERSPECTIVES …… 30

REFERENCES…….. 33

SERMENT…… 38

RESUME…….... 39

Liste des abréviations

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ALT: antibiotic lock therapy

AST: antibiotic susceptibility testing

BGN: Bacilles Gram négatif

BMI: body mass index

CMI: concentration minimale inhibitrice

CoNS: coagulase-negative staphylococci

CRBSI: catheter-related bloodstream infection

CIVLD: cathéter intraveineux de longue durée

DTTP: differential time to positivity

ESBL-E: extending spectrum beta-lactamase enterobacteria

EUCAST: European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing

GNB: Gram-Negative Bacilli

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

ICU: intensive care unit

ILC: infection liée au cathéter

IQR: interquartile range

IVAP: Implantable venous access port

MDR: multidrug-resistant

LTCVC: long-term central venous catheter

PICC-line: Peripherally Inserted Central Catheter

qSOFA: quick Sepsis related Organ Failure Assessment

SCN: Staphylocoques coagulase négative

SPILF: société de pathologie infectieuse de langue française

INTRODUCTION

Les patients atteints de cancers nécessitent souvent un accès veineux central à long terme, entre autres pour l'administration des chimiothérapies, de la nutrition parentérale et des produits sanguins. Il existe différents types de cathéters intraveineux de longue durée (CIVLD). Les cathéters tunnelisés ont un trajet sous-cutané avec une extrémité extérieure tandis que les chambres implantables sont des cathéters reliés à un boitier sous-cutané. Ces dispositifs sont placés par voie percutanée via la voie sous-clavière ou jugulaire sous guidage échographique dans des conditions d'asepsie strictes. Bien qu'ils aient amélioré la qualité de vie des patients en évitant les ponctions veineuses itératives, les CIVLD présentent des complications, notamment infectieuses, à l'origine de nouveaux défis. Les infections liées aux cathéters (ILC) sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité élevées avec des dépenses en soins de santé importantes (1,2). Elles sont la cause la plus fréquente de retrait prématuré d'une chambre implantable affectant 5,6 % à 8 % des dispositifs (3). Les taux rapportés d'infections de CIVLD vont de 0,6 à 27 %, selon l'emplacement du cathéter, le type de cathéter et le statut immunitaire du patient. Les chambres implantables correctement entretenues ont les taux d'infections le plus bas (4). Les ILC sont favorisées par l'immunodéficience inhérente à la maladie sous-jacente et induites par les traitements cytotoxiques. Les traitements adjuvants tels que l'administration de produis sanguins ou la nutrition parentérale interviennent également comme facteurs favorisants (5). Le microbiote cutané jouerait un rôle majeur dans les bactériémies liées aux chambres implantables (6). Les staphylocoques coagulase négative (SCN) sont d'ailleurs les micro-organismes les plus fréquents dans les ILC (7). Cependant, une augmentation de l'incidence des ILC dues à des bactéries Gram négatif a été signalée chez les patients atteints de cancer (8).

Des symptômes systémiques d'infections chez un patient porteur d'un CIVLD doivent orienter vers le diagnostic d'infection, y compris en l'absence de signes locaux. Le diagnostic d'ILC repose principalement sur la réalisation d'hémocultures différentielles qui consiste à prélever des hémocultures sur le CIVLD et sur une veine périphérique dans le même temps et avec le même volume de sang afin de rendre un différentiel de temps de pousse de la bactérie. Un différentiel de positivité ≥ 2 heures en faveur du CIVLD est retenu pour confirmer l'ILC (9). Cet outil diagnostic est pris à défaut dans les infections à *Staphylococcus aureus* et *Candida spp*.(10,11).

L'un des mécanismes importants de la pathogenèse des ILC est la formation d'un biofilm, un processus dans lequel les micro-organismes adhèrent à la surface interne du cathéter. Il s'agit d'une communauté de bactéries maintenues ensemble par une matrice qui confère une protection aux bactéries. En effet, la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antibiotiques pour les bactéries qui s'y développent est généralement de 100 à 1000 fois plus élevée. Les bactéries sont alors difficiles voire impossibles à éradiquer avec une antibiothérapie systémique standard (12). En conséquence, le traitement de référence est le retrait du matériel infecté associé à une antibiothérapie systémique (13). Cependant, en raison de la dépendance des patients aux CIVLD et des risques lors du retrait en raison des comorbidités du patient (troubles de l'hémostase), une stratégie de sauvetage des CIVLD a été proposée. Elle consiste en l'instillation d'antibiotique à forte concentration dans la lumière du cathéter afin d'obtenir une stérilisation du dispositif : il s'agit du verrou antibiotique. Le verrou antibiotique a démontré une supériorité en termes de sauvetage du cathéter par rapport à une antibiothérapie systémique seule (14,15). Une antibiothérapie systémique y est associée dans la majorité des cas. L'ensemble, verrou et antibiothérapie intraveineuse, est nommé « traitement conservateur ».

Certaines circonstances imposent toutefois le retrait du matériel car l'efficacité du traitement conservateur est limitée. L'agent pathogène en cause et la présentation clinique de l'infection sont des éléments essentiels à prendre en compte. Les ILC à *S. aureus* ou C*andida spp*., de par la fréquence des échecs du traitement conservateur (jusqu'à 90%) avec une mortalité attribuable élevée, nécessitent la dépose du dispositif (16,17). Les complications locales (infection de la loge ou tunnelite) répondent à une atteinte de la face externe du cathéter inaccessible à un traitement conservateur. La présence d'une complication locorégionale (thrombophlébite septique, endocardite, infection ostéoarticulaire) ou systémique (sepsis ou choc septique) impose également le retrait du cathéter pour le contrôle de l'infection.

Zakhour et coll. ont publié en 2016 un algorithme pour le traitement des ILC chez les patients atteint d'hémopathies malignes (18). Des recommandations françaises ont récemment été publiées en 2020 pour définir les modalités de réalisation du traitement conservateur dans les infections liées aux cathéters tunnelisés et aux chambres implantables (19). Ces recommandations sont de faible niveau preuve en raison du nombre restreint de publications dans la littérature et de l'absence d'études randomisées. De plus, la population et le profil

microbiologique des études étaient hétérogènes. Les modalités de réalisation des verrous étaient dépendantes des études, renforçant cette hétérogénéité. Après retrait du cathéter, des études ont montré un succès comparable avec des traitements courts versus longs mais les données concernant les durées de traitement conservateur sont éparses (20,21).

Au CHU de Poitiers, avant la publication des recommandations françaises, les pratiques concernant la durée des verrous et des antibiothérapies systémiques étaient disparates, principalement dépendantes de l'infectiologue en charge. Or, depuis 2016, la référente en infectiologie du pôle régional de cancérologie a privilégié des durées de traitement courtes, inférieures à 10 jours pour les infections de CIVLD non compliquées.

Le raccourcissement des durées des traitements antibiotiques est d'actualité avec une politique de réduction de leur consommation et de lutte contre l'émergence des résistances bactériennes aux antibiotiques devenue un problème de santé publique (22,23). La société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) a récemment émis des recommandations sur les durées d'antibiothérapie, renforçant la nécessité de les réduire au maximum (24,25). Une réduction des coûts, des durées d'hospitalisation, de la iatrogénie et une meilleure observance thérapeutique sont également des bénéfices attendus.

Devant l'hétérogénéité des données existantes et dans une démarche de réduction des durées antibiotiques, nous avons voulu évaluer l'efficacité d'un traitement conservateur de courte durée <10j comparé à un traitement ≥10j chez des patients d'onco-hématologie. Notre hypothèse est qu'un traitement court des ILC est aussi efficace qu'un traitement prolongé, même dans une population de patients fragiles.

Effectiveness of short-term antibiotic conservative treatment for tunneled catheter and implantable chamber infections in adult cancer patients

Authors

Axel Thomas[1,2], Maxime Pichon[1,3,4], Camille Evrard[1,5], Niels Moya[6], France Cazenave-Roblot[1,2,4], José Miguel Torregrosa[6], Blandine Rammaert[1,2,4]

Authors' affiliations

[1] Université de Poitiers, Faculté de médecine et pharmacie, Poitiers, France

[2] CHU de Poitiers, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Poitiers, France

[3] CHU de Poitiers, Département des Agents Infectieux, Laboratoire de bactériologie, Poitiers, France

[4] Inserm U1070, Poitiers, France

[5] CHU de Poitiers, Service d'Oncologie, Poitiers, France

[6] CHU de Poitiers, Service d'Hématologie clinique, Poitiers, France

Corresponding author information

Pr Blandine Rammaert, MD, PhD

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers

2 rue de la Milétrie CS 90577 86021 Poitiers cedex

Email : blandine.rammaert.paltrie@univ-poitiers.fr

ABSTRACT

Background. The aim of our study was to identify risk factors for failure of conservative treatment of long-term central venous catheters (LTCVC)-related infection and to assess the effectiveness of a short treatment in LTCVC-related infections in cancer patients.

Methods. This 6-year monocentric retrospective study (2016-2021) included all consecutive adult cancer patients who received antibiotic lock therapy (ALT) and concomitant systemic antibiotic, for LTCVC-related infection. Risk factors for failure were studied using univariate analysis in the overall population and in solid cancer and hematological malignancies subgroups. Then, patients who did not fail during the ALT, were classified into 2 groups regarding the duration of ALT, short (<10 days) and long (≥ 10 days). The primary outcome measure was failure of conservative treatment at 30 days after the end of ALT.

Results. Among 124 included patients, 58% had solid cancer. The median duration of ALT was 10 [7-13] days. The success rate of conservative treatment was 70.2%. Failure occurred in 29.8%: 26 cases during and 11 after ALT. The only risk factor for failure identified in hematological patients was corticosteroid use (OR= 0.21; 95CI [0.05; 0.89]; p=0.04), and initial fever at diagnosis for oncological patients (OR= 0.16; [0.03; 0.93]; p=0.04). Among 98 patients who did not fail during ALT, 47 had a short treatment duration (median 7 [7-8] days) and 51 a long duration (12 [11-15] days). The duration of conservative treatment was not associated with failure (p=0.86).

Conclusion. Length of conservative treatment for LTCVC-related infections in cancer patients could be reduced. Prospective studies are needed to determine the optimal treatment duration taking into account bacteria species, and differenciating solid cancer from hematological malignancies.

Keywords. Conservative treatment; antibiotic lock therapy; long-term central venous catheters-related infection; hematological malignancies; solid cancer

INTRODUCTION

Long-term central venous catheters (LTCVC), i.e. tunneled catheters and implantable venous access ports (IVAP), can present infectious complications, which are responsible for high morbi-mortality rates and health costs (1,2). A recent literature review has reported rates of LTCVC-related infections ranging from 0.018 to 0.35 events/1000 catheter-days in adult cancer patients(26). Infection is the most common cause of premature removal of LTCVC, affecting 5.6% to 8% of the devices (3).

Although the gold standard treatment for LTCVC-related infection is the removal combined to systemic antibiotic therapy, some patients could not benefit from this strategy (13). Conservative treatment using an antibiotic lock therapy (ALT) is an alternative. Concentrated antibiotic solution is instilled into the catheter lumen to sterilize the device, usually in combination with systemic antibiotic is usually associated (19,27). ALT combined with systemic antibiotic therapy is more effective for LTCVC salvage than systemic antibiotic therapy alone. A randomized controlled trial has studied the efficacy of a conservative treatment on LTCVC-related bacteremia in 21 patients, mainly onco-hematology patients (74%) with coagulase-negative Staphylococcus (CoNS) infection (63%)(14). The use of ALT combined with intravenous antibiotic therapy reduced the failure of catheter-related bloodstream infection (CRBSI) treatment from 57% to 33% at six months. A second study has demonstrated that the use of ALT combined to intravenous antibiotics could increase the cure from 65% to 84% in a similar population with comparable microbiological documentation (15).

Despite treatment guidelines LTCVC-related infections, the level of evidence remains low for conservative treatment duration (18,19). In a global approach to reduce antibiotic consumption and to prevent bacterial resistance emergence, shorter durations of antibiotic therapy are necessary (22,23). The French society of infectious diseases (SPILF) recently issued recommendations on antibiotic therapy duration mainly based on experts' opinion, reinforcing the need to reduce it (24,25).

Our hypothesis was that duration of conservative treatment could be shortened without risk for the patients. The aim of our study was first to identify risk factors for failure of conservative treatment, and then to assess effectiveness of a short conservative treatment in LTCVC-related infections.

PATIENTS AND METHODS

Study design and population

This retrospective study was carried out in a 1300-bed tertiary care centre (University Hospital of Poitiers, France). All consecutive patients aged ≥ 18 years old with oncological or hematological malignancies and LTCVC-related infection hospitalized from January 2016 to August 2021 were included. All the included patients should have benefited from conservative treatment defined by ALT and concomitant systemic antibiotic treatment. Patients were followed up to 30 days after the end of ALT.

Patients with dialysis catheters, PICC-line, and MID-line were excluded. Other exclusion criteria were as follow: contamination or colonization of LTCVCs, negative blood cultures on LTCVC, infection with *Pseudomonas spp*., *Staphylococcus aureus* or *Candida spp*., LTCVC removed too early <96h, systemic or lock antibiotic duration <96h, local (tunnel infection, port-pocket infection), locoregional (suppurative thrombophlebitis), or systemic (septic emboli or septic shock) complications at time of diagnosis, admission to intensive care unit (ICU), and lack of data in patients' medical records. Patients could be included only once.

Definitions

The diagnosis of LTCVC-related infection was based on differential time to positivity (DTTP) between central and peripheral blood cultures(9,28). When both peripheral and LTCVC blood cultures were positive, the blood cultures sampled on LTCVC must be positive at least 2h before the blood cultures sampled on peripheral vein. To simplify, the LTCVC-related infection with peripheral bacteremia was defined as CRBSI. In the absence of DTTP, medical record of patients having both positive blood cultures on LTCVC and peripherical vein were thoroughly analyzed by infectious disease specialists to confirm CRBSI. When LTCVC blood cultures were positive with signs of systemic infections but without concomitant peripheral bacteremia, the LTCVC-related infection was called probable (19).

Several blood culture bottles could be positive for one LTCVC-related infection. Therefore, we defined as a set of positive blood cultures all positive bottles leading to the same infectious episode diagnosis.

For commensal skin bacteria, especially CoNS, a second positive blood culture was required to distinguish contamination from infection. It should be positive for the same microorganism with the same antibiotic susceptibility testing (AST). All medical files and blood cultures were reviewed prospectively by an infectious disease specialist to assess infection and to rule out contamination.

Systemic antibiotics should be tailored to the AST of the bacteria responsible for LTCVC-related infection following the EUCAST recommendations (29). When systemic Vancomycin was used, its plasma concentration had to range between 20-30 mg/L to be considered as effective. Only continuous ALT was used all along this study. The protocol of our institution is presented in Supplemental data. To be short, the concentration of ALT was 2.5mg/mL. Day 1 (D1) was defined as the start of appropriate ALT regarding AST. Control blood cultures were defined as those performed between D4 and the end of follow-up, i.e. 30 days after the end of ALT.

Data collection

Data were collected using patients' computerized medical and laboratory reports. They were as follow: age, sex, BMI, stage of chronic renal failure, diabetes, onco-hematological malignancy, chemotherapy, hematopoietic stem cell (HSCT) or solid organ transplantation, intake of corticosteroids > 20 mg/d prednisone equivalent for more than two weeks or > 700 mg in cumulative dose(30), neutrophil count, parenteral nutrition, immune deficiencies, qSOFA, type of LTCVC and date of insertion, fever(31), date of positive blood cultures, bacteria species and AST, presence of extending spectrum beta-lactamase Enterobacteriaceae (ESBL-E) or carbapenemase-producing enterobacteriaceae or Glycopeptide-resistant enterococci, date of systemic antibiotic therapy and ALT, number of control blood cultures, local or systemic complications, all-cause mortality, LTCVC infection-related mortality at the end of follow-up.

Assessment of conservative treatment effectiveness

The included patients were classified into two groups according to the duration of ALT: short duration < 10 days and long duration ≥ 10 days. Patients who had failed conservative treatment during ALT, from D4 to the end of ALT, could not be allocated to a group and were

not considered for the analysis. We compared the success rate of LTCVC conservative treatment at 30 days after the end of ALT between groups.

Success was confirmed if all the following criteria were validated between D4 and the end of follow-up: (i) no recurrence of the same microorganism (same species, same AST) on LTCVC or peripheral control blood cultures, or no clinical suspicion for recurrent LTCVC-related infection in the absence of control blood cultures, (ii) no local (tunnel infection or port-pocket infection), locoregional (septic thrombophlebitis) or systemic (septic emboli, septic shock or endocarditis) complications, (iii) no fever attributable to LTCVC-related infection, (iv) no ICU admission, (v) no LTCVC removal for any other reason.

Statistical analysis

Standard descriptive statistics, such as median, proportions, range, and inter-quartile range (IQR), were used to summarize the data. The analyses tested the null hypothesis of equality of means on independent series for quantitative variables and homogeneity of populations for qualitative variables. For quantitative variables, the Student or Mann-Whitney/Wilcoxon test was used. For categorical variables, a chi-square test or a Fisher test in case of small sample size was performed. Values of $p<0.05$ were considered statistically significant.

Univariate analysis was performed to identify risk factors for failure of conservative treatment for all included infections and in subgroups of patients with solid cancers or hematological malignancies. It included the following variables: age, sex, chronic renal failure, solid cancer or hematological disease, chemotherapy, HSCT, aplasia, advanced stage of solid cancer, fever, intake of corticosteroids, parenteral nutrition, presence of bacteremia, infections due to Gram-negative bacilli (GNB) or Gram-positive bacteria. The statistical analysis foresaw to perform a multivariate analysis to identify risk factors for failure of conservative treatment of LTCVC-related infections at 30 days after the end of ALT. This analysis could not be performed due to the small number of events.

RESULTS

Characteristics of the population

From January 2016 to August 2021, we identified 1730 set of positive blood cultures from which 124 catheter-related infections were retained in 124 patients (*Figure 1*). Population

characteristics are detailed in *Table 1*. The sex ratio male: female was 2:1, with a mean age of 60 ± 14 years old. The majority of the patients (n=118; 95.2%) received chemotherapy within six months. Corticosteroids were administered in 26.6% of the patients. Approximately two-third of the patients (n=72; 58.1%) were treated for solid cancer (supplemental *Figure 1*). Solid cancers were at an advanced stage, 53.2% being classified as AJCC/TNM stage 3 or 4. Among the 20 (16.1%) cases with parenteral nutrition, 95.0% had solid cancer. Among the 52 (41.9%) patients with hematological malignancies, 25 (48.1%) had HSCT. Aplasia was observed in 26 (50.0%) hematological patients, representing 83% of aplasia in the overall population.

Although there was no death attributable to LTCVC-related infection, 12 (10%) patients died from other causes during the follow-up.

LTCVCs were mainly IVAP (n=110; 88.7%). Responsible bacteria for LCVC-related infections were CoNS (n=78; 62.9%) followed by Enterobacterales (n=29; 23.4%). CRBSI was identified in 80 (64.5%) cases. Two patients had an ESBL-E. The majority of infections were febrile (n=104; 83.9%), and initial presentation was not severe with a qSOFA score < 2 in 114 (91.9%) cases.

Risk factors for failure of conservative treatment

Conservative treatment of LTCVC failed in 37 (29.8%) patients (*Table 2*), 70.3% failures occurred during ALT. The median time to failure was 6 [4-14] days. The treatment failure rate was 17.2% for GNB and 34.6% for CoNS. Failure was linked to the initial LTCVC-related infection in 32 (86.5%) cases: same microorganism on control blood cultures on LTCVC or peripheral vein (n=28), local complication (n=1), fever attributable to LTCVC-related infection ≥ 96h of conservative treatment (n=3). Six LTCVC were removed for another reason.

In the univariate analysis, the success rate of conservative treatment was significantly higher in patients with aplasia (31.0% *vs.* 10.8%; OR= 3.71; 95CI [1.26; 10.96]; p=0.02). There was a trend toward a better success rate with GNB infections (p=0.08). In the subgroup of patients with hematological malignancies, the results for aplasia were comparable (60.5% *vs.* 21.4%; OR=5.62; 95CI [1.45; 21.85]; p=0.01) *(*Supplemental *Table 1*). Even if the number of patients receiving corticosteroids for a hematological malignancy was low, there was a higher rate of failure in patients receiving corticosteroids (35.7% *vs.* 10.5%; OR= 0.21; 95CI [0.05; 0.89]; p=0.04). In solid cancer patients, there was significantly more febrile patients at diagnosis who

had failure of conservative treatment than patients without initial fever (95.7% vs 77.6%; OR= 0.16; [0.03; 0.93]; p=0.04) (Supplemental *Table 2*).

Comparison of short and long duration of conservative treatment

Among the 98 patients who had completed conservative treatment, 47 were included in the short treatment group, i.e. <10 days, and 51 in the long treatment group (*Table 3*). The median duration of ALT was 7 [7-8] days in the short treatment group and 12 [11-15] days in the long treatment group. The median duration of systemic antibiotic therapy was 9 [7-10] days and 14 [11-16] days in the short and long treatment groups, respectively. Some differences were noted between groups. In the short treatment group, there was a significantly higher proportion of hematological diseases (p=0.05), aplasia (p=0.02), and tunneled catheters (p=0.05) than in the long treatment group. Conversely, proportion of solid cancers was significantly higher in the long treatment group (p=0.02).

There were 11 failures of conservative treatment, 5 (10.6%) and 6 (13.7%) in the short and the long treatment groups, respectively (p=0.86). The median time-to-failure was 17 [14-21] days. Although seven failures were due to LT-CVC infection relapse with the same bacteria, three were due to catheter removal and one to local complication (supplemental *Table 3*).

Proportion of failure was not related to the disparity between groups after adjustment for hematological diseases (p = 0.69), solid cancers (p = 0.68), and aplasia (p = 0.52).

DISCUSSION

The present study showed the effectiveness of short duration conservative treatment, less than 10 days, in patients who did not failed during ALT. In the event of conservative treatment failure, 70% occurred before the end of ALT.

Studies that looked at the effectiveness of conservative treatment of catheter-related infections in cancer patients had heterogeneous designs and small size (14,15,32–37). Some studies had very targeted populations such as HSCT (34) or solid neoplasms (36). Although some studies focused on a single bacteria species such as CoNS (32,36), others considered all microorganisms including *S. aureus*, *P. aeruginosa*, and *Candida spp.* (33,35). The duration of conservative treatment was also different among studies. In a study comparing two anti-

staphylococcal antibiotic for ALT in 44 onco-hematological patients, the duration of conservative treatment was at least 10 days (32), whereas in another study the conservative treatment could last 14 days (34). The lock sometimes combined antibiotics and heparin (15,34). Del Pozo and al. used vancomycin locks at 2mg/mL, close to ALT concentrations used in the present study, but they were associated with heparin (32). Moreover, the ALT was discontinuous, maintained on 14.7± 5.7 hours per day, whereas it was continuous in our protocol.

To our knowledge, there are no randomized controlled trials comparing conservative treatment durations. However, there is some evidence for short-term conservative treatment success. In a study including 98 patients with various underlying diseases, eight patients who had an ALT for less than seven days were cured (17). The LTCVC-related infections were due to CoNS, *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *Streptococcus oralis.* A study of 21 oncology patients showed the efficacy of a 3-day conservative treatment with daptomycin lock and intravenous antibiotic therapy for CoNS infections with 76% success rate (36). A switch to oral antibiotic for a total duration of 14 days was however performed. In another publication including 14 solid cancer patients with CRBSI, three days of ALT combined with seven days of oral antibiotic therapy allowed catheter rescue at four months for 85.7% of the patients (37). Infections were due to CoNS in 85% of cases.

The success rate of conservative treatment was 70.2% in our study. Although it is difficult to compare with other studies, this rate was slightly lower than that described in the literature, which was around 80% and 90% for CoNS and GNB CRBSI, respectively (15,17,32,33,38,39). In a large retrospective study on LTCVC-related infections in cancer patients, Freire and al. observed the success of conservative treatment for 75% of 62 patients with various ALT protocols (35). The success rate for the 14 CoNS CRBSI was 64%, similar to ours. When focusing on GNB, the majority of HSCT patients included in the study by Zanwar and al. had GNB infections (83%). The efficacy rate of a 14-day conservative treatment in these patients was 86.6% (34). This result was comparable to the success rate found in the present study in GNB infections (83%).

Treatment failure could be defined as LTCVC removal owing to fever persistence or positive blood cultures with the same phenotypic strain after the end of treatment (32,33,35). Other

criteria included: removal of LTCVC if its presence was no longer necessary (34), maintenance of the LTCVC within 3 months after the ALT without death (37). We chose to have stringent failure criteria including catheter removal for any reason during follow-up (36). This could have decreased the success rate of this study.

In contrast to risk factors for LTCVC-related infections, data about risk factors for failure of conservative treatment are scarce. Del Pozo and al. showed that the only significant predictor for treatment failure was fever after 48h of conservative treatment during CoNS LTCVC-related infections in onco-hematological patients (32). In the present study, aplasia seemed to be associated with success of conservative treatment (p=0.02). In our cohort, the majority of aplasia occurred in hematological patients. When dissociating solid cancer and hematological malignancies, it appeared that aplasia remained associated with success in hematological patients but not in solid cancer patients. Hematological patients are usually more hospitalized than solid cancer patients due to longer duration of aplasia (40). In febrile neutropenia, antibiotic therapy must be started within an hour (41). This early intervention could have influenced the results. Nevertheless, a multivariate analysis on a larger cohort is mandatory to eliminate confounding factors.
Given the low number of patients having corticosteroids in hematological patients, it is difficult to conclude on whether corticoid therapy was a predictive factor for conservative treatment failure or not. However, corticosteroid therapy has already been described as a risk factor for LTCVC-related infections, as well as hematological malignancies, HSCT, neutropenia, parenteral nutrition, and metastatic disease (3,5,42–44).

In our study, CoNS were the predominant pathogens (62.9%), followed by *Enterobacterales* (23.4%). This distribution is consistent with the epidemiology described in the literature of LTCVC-related infections in cancer patient. In a study including 29 oncology patients with IVAP-related infections, 57% were caused by CoNS and 20% by GNB (7).

The present study had some limitations, mainly due to its retrospective and monocentric design. A larger population would have been necessary to allow reliable subgroup analyses, and to perform a multivariate analysis. The duration of systemic antibiotic was longer than

the duration of the ALT. A prolonged duration of systemic antibiotic therapy may have limited impact on catheter rescue, but is necessary to treat CRBSI (14,15). In addition, some known risk factors were not taken into account due to missing data: reduced autonomy (Karnofsky performance status ≤80%), administration of blood products, high level of skin colonization at the insertion site and catheter hub, and frequency of handling (3,5,42–44). The short treatment group had a significantly higher proportion of patients with hematological disease and aplasia. This bias resulted from the more frequent involvement of an infectious disease specialist in hematology. Lastly, our results cannot be extrapolated to patients with multidrug-resistant bacteria infections due to their low representation.

To conclude, conservative treatment of LTCVC-related infections in onco-hematology patients could be reduced without risk in patients with cancer. However, prospective studies are needed to determine the optimal treatment duration with stratification on bacteria species and underlying cancer.

TABLES

Table 1. Initial characteristics of 124 patients with long-term catheter-related infections

Demographic characteristics	**Total N=124**	**Solid cancer n=72**	**Hematological malignancies n=52**
Female	46 (37)	29 (40.3)	17 (32.7)
Age, mean ± SD	62.5 ± 14	60.9 ± 13.8	58.5 ± 14
BMI, mean ± SD	24 ± 5	23 ± 5	25 ± 5
Underlying comorbidities			
Chemotherapy ≤ 6 months	118 (95.2)	69 (95.8)	49 (94.2)
Chronic renal failure*	32 (25,8)	18 (25.0)	14 (26.9)
Diabetes	17 (13.7)	8 (11.1)	9 (17.3)
Corticosteroids	33 (26.6)	24 (33.3)	9 (17.3)
Other immunodeficiencies**	4 (3.2)	1 (1.4)	3 (5.8)
Parenteral nutrition	20 (16.1)	19 (26.4)	1 (1.9)
Hematopoietic stem cell transplantation	26 (21.0)	1 (1.4)	25 (48.1)
Aplasia	31 (25.0)	5 (6.9)	26 (50)
LTCVC			
Implantable venous access ports	110 (88.7)	72 (100)	38 (73.1)
Tunneled catheters	14 (11.3)	0	14 (26.9)
Time between insertion and infection of LTCVC, days, median [IQR]	133 [43-550]	135 [48-543]	133 [43-550]
Infection characteristics			
Fever	104 (83.9)	60 (83.3)	44 (84.6)
Quick SOFA ≥ 2	10 (8.1)	8 (11.1)	2 (3.8)
Type of LTCVC-related infection			
Probable LTCVC-related infection	44 (35.5)	25 (34.7)	19 (36.5)
CRBSI	80 (64.5)	47 (65.3)	33 (63.5)
Bacteria retrieved from blood cultures			
Gram-negative bacilli	31 (25.0) †	20 (27.8)	11 (21.2)
CoNS	78 (62.9)	45 (62.5)	33 (63.5)
Other Gram-positive bacteria	11 (8.9) ‡	3 (4.2)	8 (15.4)
Polymicrobial	4 (3.2)	4 (5.6)	0
Length of ALT, days, median [IQR]	10 [7-13]	10 [7-13]	9 [7-12]
Length of systemic antibiotic, days, median [IQR]	11.5 [9-15]	12 [9-15]	11 [9-15]
Failure of conservative treatment between D4 and D30	37 (29.8)	23 (31.9)	14 (26.9)
All-cause mortality at D30	12 (9.7)	8 (11.1)	4 (7.7)

All figures are indicated in absolute numbers (percentage), unless otherwise indicated. SD: Standard deviation; BMI: body mass index; CRBSI: catheter related-bloodstream infection; ALT: antibiotic lock therapy; IQR: Interquartile range; CoNS: Coagulase-negative staphylococci

* Patients had stage 2, 3A and 3B chronic renal failure

** solid organ transplantation (n=1), hypogammaglobulinemia (n=3)

† 29 Enterobacteriaceae, 1 Achromobacter denitrificans / xylosoxydans, and 1 Acinetobacter nosocomialis

‡ 8 Streptococcus spp. or Enterococcus spp. and 3 Gram-positive bacilli

Table 2. Assessment of risk factors for failure of conservative treatment of LTCVC-related infections in univariate analysis

	Success (n=87)	Failure (n=37)	P	OR	CI 95%
Female	32 (36.8)	14 (37.8)	0.91	0.96	0.44 – 2.10
Age, mean ± SD	60.8 ± 13	58.1 ± 16	0.33	-	-
BMI, mean ± SD	24.2 ± 5.1	24.2 ± 5.3	0.96	-	-
Hematological malignancy	38 (43.7)	14 (37.8)	0.55	1.27	0.59 – 2.76
HSCT	18 (20.7)	7 (18.9)	0.82	1.12	0.43 – 2.89
Solid cancer	51 (58.6)	23 (62.2)	0.71	0.86	0.40 – 1.88
Advanced solid cancer*	45 (51.7)	21 (56.8)	0.61	0.82	0.38 – 1.76
Chemotherapy ≤ 6 months	83 (95.4)	35 (94.6)	0.85	1.19	0.24 – 5.84
Chronic renal failure	14 (16.1)	7 (18.9)	0.7	0.82	0.31 -2.18
Diabetes	15 (17.2)	4 (10.8)	0.35	1.72	0.56 – 5.30
Corticosteroids	21 (24.1)	12 (32.4)	0.34	0.66	0.29 – 1.53
Parenteral nutrition	14 (16.1)	6 (16.2)	0.99	0.99	0.36 – 2.73
Aplasia	27 (31.0)	4 (10.8)	**0.02**	3.71	1.26 – 10.96
Fever	72 (82.8)	32 (86.5)	0.60	0.75	0.26 – 2.16
Probable LTCVC-related infection	33 (37.9)	11 (29.7)	0.38	1.44	0.64 – 3.26
CRBSI	54 (62.1)	26 (70.3)	0.38	0.69	0.31 – 1.56
Enterobacterales	24 (27.6)	5 (13.5)	0.08	2.44	0.88 – 6.74
Gram-positive bacteria	60 (69)	29 (78.4)	0.28	0.61	0.25 – 1.49

All figures are indicated in absolute numbers (percentage), unless otherwise indicated
LTCVC: Long-term central venous catheter; SD: standard deviation; BMI: body mass index; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; CRBSI: catheter-related bloodstream infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval
* Stage 3 or 4 of the TNM/AJCC classification

Table 3. Comparison of 98 LTCVC-related infections according to the duration of conservative treatment

	Total population N=98	Short Treatment < 10 days n=47	Long treatment ≥ 10 days n=51	p
Demographic characteristics				
Age, mean ± SD	60 ± 13	59 ± 14	62 ± 12	0.07
Femal	36 (36.7)	19 (40.4)	17 (33.3)	0.47
BMI, mean ± SD	24 ± 5	24 ± 5	24 ± 5	0.86
Underlying comorbidities				
Hematological malignancy	42 (42.9)	25 (53.2)	17 (33.3)	**0.05**
Hematopoietic stem cell transplantation	20 (20.4)	13 (27.7)	7 (13.7)	0.09
Aplasia	29 (29.6)	19 (40.4)	10 (19.6)	**0.02**
Solid cancer	58 (59.2)	22 (46.8)	36 (70.6)	**0.02**
Infection characteristics				
Type of LTCVC-related infection				
Probable LTCVC-related infection	37 (37.8)	17 (36.2)	20 (39.2)	0.76
CRBSI	61 (62.2)	30 (63.8)	31 (60.8)	
Bacteria				
Enterobacteriaceae	28 (28.6)	12 (25.5)	16 (31.4)	0.54
Gram-positive bacteria	65 (66.3)	34 (72.3)	31 (60.8)	
Other including plurimicrobial	5 (5.1)	1 (2.1)	4 (7,8)	
Failure of conservative treatment	11 (11.2)	5 (10.6)	6 (13.7)	0.86

All figures are indicated in absolute numbers (percentage), unless otherwise indicated. SD: standard deviation; BMI: Body Mass Index; LTCVC: long time central venous catheter; CRBSI: catheter-related bloodstream infection.

FIGURE

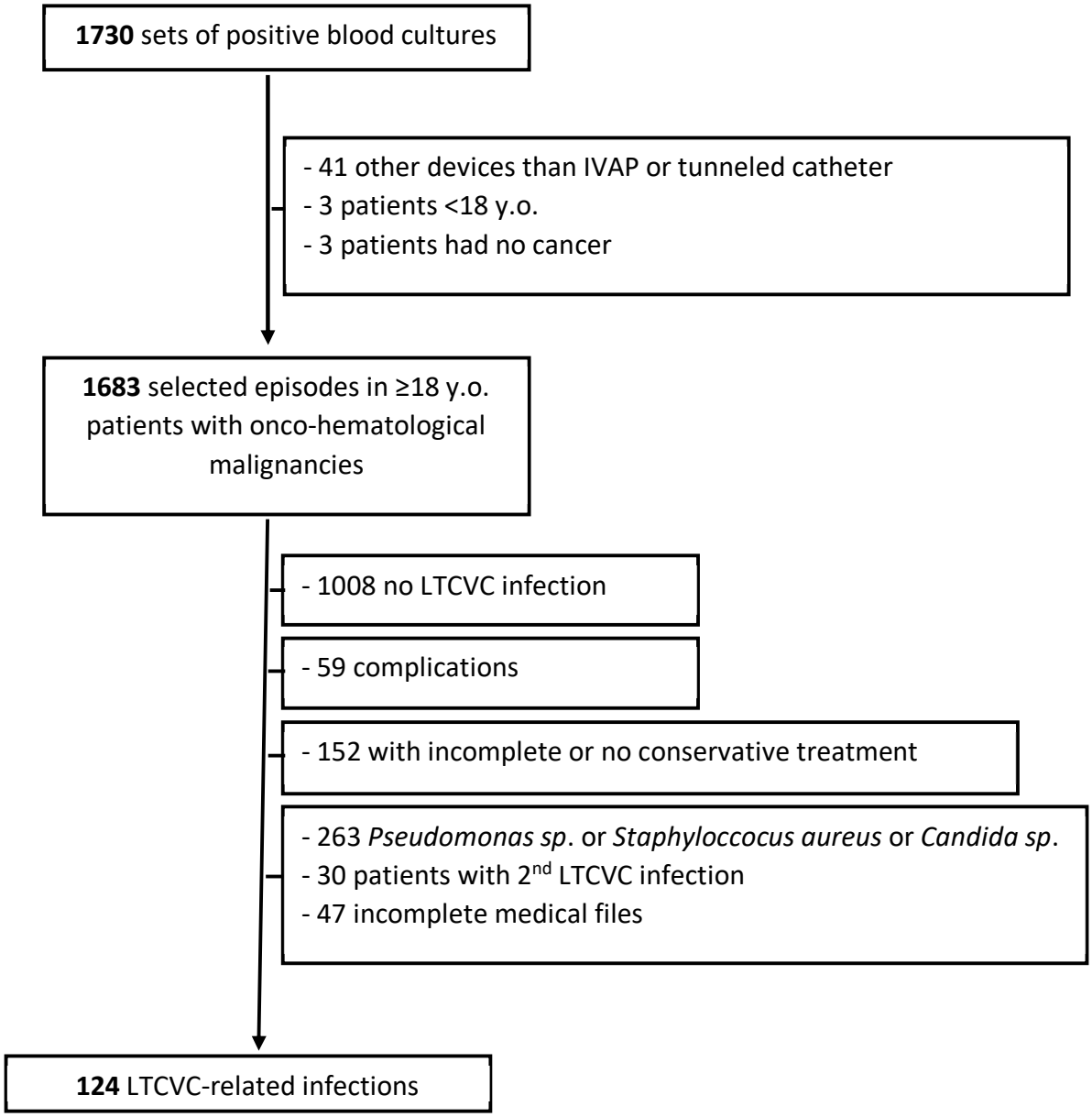
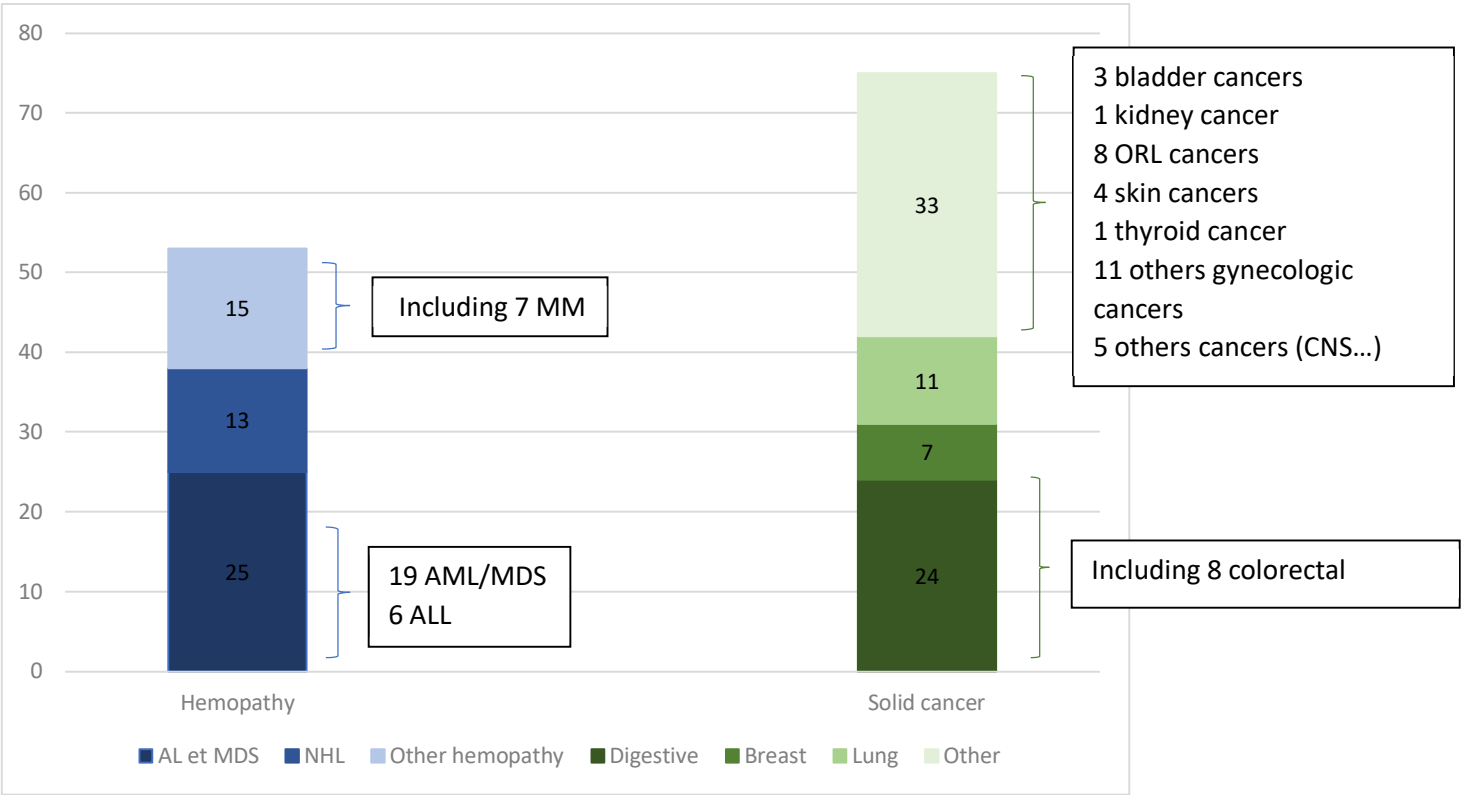


Figure 1 : Flow chart of patients with LTCVC-related infections
LTCVC : long term central venous catheter ; IVAP: Implantable venous access port
Set of positive blood culture : all positive bottles for the same diagnosis of infection.
Minor patient = patients < 18 y.o ; Major patients = patients ≥ 18 y.o
Other devices = Midline, PICCline, non-tunneled catheter

SUPPLEMENTAL DATA



Supplemental Figure 1. Distribution of solid and hematological cancers in the 124 patients with LTCVC-related infection

ORL: otorhinolaryngeal; CNS : central nervous system; AL : acute leukemia; AML : acute myeloid leukemia; MDS : myelodysplastic syndrome; ALL : acute lymphocytic leukemia; NHL : non-Hodgkin's lymphoma; MM : multiple myeloma
1 patient had both AML and MM

Supplemental Table 1. Assessment of risk factors for failure of conservative treatment of LTCVC-related infections in patients with hematological malignancies in univariate analysis

	Success (n = 38)	Failure (n = 14)	P	OR	CI 95%
Female	12 (31.6)	5 (35.7)	0.78	0.83	0.24 – 2.89
Age, mean ± SD	58.4 (± 13)	58.7 (± 14)	0.95	-	-
BMI, mean ± SD	25.1 (± 5)	26.8 (± 5.2)	0.35	-	-
HSCT	17 (44.7)	5 (35.7)	0.56	1.46	0.43 – 4.96
Chemotherapy ≤ 6 months	37 (97.4)	12 (85.7)	0.14	6.17	0.74 – 51.53
Chronic renal failure	9 (23.7)	5 (35.7)	0.39	0.56	0.16 – 2.01
Diabetes	7 (18.4)	2 (14.3)	0.72	1.35	0.28 – 6.54
Corticosteroids	4 (10.5)	5 (35.7)	**0.04**	0.21	0.05 - 0.89
Parenteral nutrition	1 (2.6)	0	0.43	0	-
Aplasia	23 (60.5)	3 (21.4)	**0.01**	5.62	1.45 - 21.85
Fever	34 (89.5)	10 (71.4)	0.13	3.4	0.76 – 14.91
Probable LTCVC-related infection	16 (42.1)	3 (21.4)	0.16	2.67	0.69 – 10.33
CRBSI	22 (57.9)	11 (78.6)	0.16	0.38	0.10 – 1.45
Enterobacteriaceae	8 (21)	2 (14.3)	0.57	1.6	0.34 – 7.59
Gram-positive bacteria	29 (76.3)	12 (85.7)	0.45	0.54	0.12 – 2.51

All figures are indicated in absolute numbers (percentage), unless otherwise indicated

LTCVC : Long-term central venous catheter ; SD : standard deviation ; BMI : body mass index ; HSCT : Hematopoietic stem cell transplantation ; CRBSI : catheter-related bloodstream infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval

Supplemental Table 2. Assessment of risk factors for failure of conservative treatment of LTCVC-related infections in patients with solid cancer in univariate analysis

	Success (n = 49)	Failure (n = 23)	P	OR	CI 95%
Female	20 (40.8)	9 (39.1)	0.45	0.62	0.18 – 2.10
Age, mean ± SD	62.4 ± 14	57.6 ± 14	0,14	-	-
BMI, mean ± SD	23.6 ± 5	22.9 ± 5	0.56	-	-
HSCT	1 (2)	0	-	-	-
Chemotherapy ≤ 6 months	46 (93.9)	23 (100)	0.12	-	-
Advanced solid cancer*	44 (89.8)	21 (91.3)	0.84	0.84	0.17 – 4.07
Chronic renal failure	5 (10.2)	2 (8.7)	0.84	1.19	0.26 – 5.80
Diabetes	6 (12.2)	2 (8.7)	0.65	1.47	0.31 – 6.89
Corticosteroids	17 (34.7)	7 (30.4)	0.72	1.21	0.43 – 3.44
Parenteral nutrition	13 (26.5)	6 (26.1)	0,97	1.02	0.34 – 3.06
Aplasia	4 (8.2)	1 (4.3)	0.56	1.96	0.29 – 13.28
Fever	38 (77.6)	22 (95.7)	**0.04**	0.16	0.03 – 0.93
Probable LTCVC-related infection	17 (34.7)	8 (34.8)	0.99	0.99	0.36 – 2.76
CRBSI	32 (65.3)	15 (65.2)	0.99	1.00	0.36 – 2.78
Enterobacteriaceae	16 (32.7)	3 (13)	0.07	3.23	0.90 – 11.60
Gram-positive bacteria	31 (63.3)	17 (73.9)	0.37	0.61	0.21 – 1.77

All figures are indicated in absolute numbers (percentage), unless otherwise indicated

LTCVC: Long-term central venous catheter; SD: standard deviation; BMI: body mass index; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; CRBSI: catheter-related bloodstream infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval

* Stage 3 or 4 of the TNM/AJCC classification

Supplemental Table 3. Characteristics of the 11 patients with failure of conservative treatment in the short and long treatment groups

	Underlying disease	Aplasia	corticosteroids	PN	Bacteria	CRBSI	Time to failure*	Motif échec
Short Treatment < 10 days	Solid cancer stage 4		X		Plurimicrobial **	X	D12	Relapse†
	Solid cancer stage 4		X		enterobacteriaceae		D23	Other infection‡
	Solid cancer stage 4		X		CoNS	X	D14	Relapse
	Hematologic disease ; HSCT	X	X		CoNS	X	D21	Other infection
	Hematologic disease ; HSCT				CoNS	X	D18	Relapse
Long treatment ≥ 10 days	Solid cancer stage 4				enterobacteriaceae		D18	Relapse
	Solid cancer	X	X		enterobacteriaceae		D16	Relapse
	Solid cancer stage 4				Plurimicrobial***	X	D27	Other infection
	Hematologic disease				enterobacteriaceae	X	D39	Relapse
	Hematologic disease				CoNS		D21	Local complication
	Solid cancer stage 4		X	X	CoNS	X	D12	Relapse

PN: parenteral nutrition; CRBSI: Catheter related bloodstream infection; CoNS: Coagulase-negative staphylococci; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation

* D1 was the beginning of the antibiotic lock therapy

** CoNS + enterobacteriacae

*** CoNS + streptococcus spp.

† Relapse: Positive control blood culture for the same microorganism with the same antibiotic susceptibility testing

‡ Not a catheter-related infection and different microorganism

Antibiotic lock protocol

Gentamicine	Vancomycine	Amikacine
Dilute 20mg (2mL) of gentamicin with 6mL of NaCL. We obtain 8mL of a solution diluted to 2.5mg/mL. Remove 3mL of this solution and discard the rest. Disinfect the valve with sterile swabs soaked in alcoholic PVP-I or alcoholic chlorhexidine Inject these 3mL directly into the bidirectional valve Leave in place for 24 hours, disinfect the valve and then reaspirate the previous local antibiotic lock before injecting the next one.	Dilute 250mg of vancomycin in 10mL of 0.9% NaCl (solution A: 25mg/mL) Take 1mL of solution A, that is 25mg of vancomycin Add 9mL of 0.9% NaCl (solution B: 2.5mg/mL) Keep 3mL of solution B and discard the rest Disinfect the valve with sterile swabs soaked in alcoholic PVP-I or alcoholic chlorhexidine Inject these 3mL directly into the bidirectional valve Leave in place for 24 hours, disinfect the valve and then reaspirate the previous local antibiotic lock before injecting the next one.	Dilute 250mg of amikacin in 10mL of 0.9% NaCl (solution A: 25mg/mL) Take 1mL of solution A, that is 25mg of amikacin Add 9mL of 0.9% NaCl (solution B: 2.5mg/mL) Keep 3mL of solution B and discard the rest Disinfect the valve with sterile swabs soaked in alcoholic PVP-I or alcoholic chlorhexidine Inject these 3mL directly into the bidirectional valve Leave in place for 24 hours, disinfect the valve and then reaspirate the previous local antibiotic lock before injecting the next one.

CONCLUSION/PERSPECTIVES

Notre étude a montré l'efficacité d'un traitement conservateur court de moins de 10 jours par rapport à une durée plus longue, parmi les patients dont l'ILC avait bénéficié de la durée prévue de verrou prescrite par le clinicien. En cas d'échec du traitement conservateur, 70% des cas sont survenus pendant le verrou antibiotique.

Le taux de succès du traitement conservateur à un mois était de 70,2% et apparaissait meilleur pour les bacilles Gram négatif (BGN) (82.8%) que pour les SCN (65.4%). Ces résultats sont sensiblement inférieurs à ceux rencontrés dans la littérature avec des taux aux alentours de 80% pour les SCN et 90% pour les BGN (27). Ces taux sont à moduler en fonction de l'hétérogénéité des publications sur les traitements conservateurs qui s'intéressent à des populations ou à des pathogènes différents. Par ailleurs, les modalités de réalisation (molécules, durées, verrou discontinu ou continu) et les critères de succès du traitement conservateur étaient disparates dans la littérature. Par exemple, dans une étude de 44 patients d'oncohématologie, le succès du traitement conservateur était de 77% sur les SCN avec des verrous de vancomycine concentré à 2mg/L (32). Cependant, la durée minimale de traitement était de 10 jours, le verrou de vancomycine était associé à de l'héparine et maintenu en moyenne 14,7h par jour. De plus la durée médiane de suivi était de 180 jours. Un meilleur taux de réussite pourrait être attendu avec des concentrations en antibiotique plus importantes dans les verrous comme présentées dans les recommandations actuelles (19). Lee et coll. ont montré que les biofilms des staphylocoques sont complètement stériles après 5 jours d'exposition à la vancomycine à 5mg/mL dans un modèle in vitro (49).

Contrairement aux facteurs de risque d'ILC, les données sur les facteurs de risque d'échec du traitement conservateur sont pauvres. Une fièvre persistante à 48h était le seul facteur de risque significativement prédictif de l'échec dans l'étude Del Pozo et coll. (32). Dans notre étude, l'aplasie apparaissait comme un facteur protecteur de l'échec mais il pouvait s'agir principalement d'infections nosocomiales et de patients bénéficiant d'une antibiothérapie précoce (41) par rapport aux patients non aplasiques. Chez les patients d'hématologie, il est difficile de conclure si l'utilisation de corticostéroïdes était un facteur de risque ou non d'échec (p=0.04) compte tenu du faible nombre de patients exposés.

Un des points forts de notre étude est l'homogénéité de sa population, ciblée sur des patients d'oncohématologie, et non sur les ILC survenant dans d'autres populations comme les

patients dialysés ou les patients ayant une nutrition parentérale. Par ailleurs, notre effectif de patients est supérieur aux autres publications dans cette population (14,15,32–37).

Dans notre étude, les SCN sont les bactéries les plus représentées (62.9%) avec les BGN (25%). Cette distribution ne reflétait que l'épidémiologie locale et les BGN ne comprenait pas *P. aeruginosa* qui était exclu. Elle était toutefois cohérente avec l'épidémiologie décrite dans la littérature des ILC chez les patients atteints de cancer (7) même s'il a été suggéré une augmentation de l'incidence des ILC à bactéries Gram négatif (8). Dans une étude avec 97 infections de chambres implantables, les BGN (hors *P. aeruginosa*) et les SCN représentaient respectivement 32% et 29% des infections (45).

A notre connaissance, il n'y a pas d'essai contrôlé randomisé comparant les durées de traitement conservateur. La non-infériorité des traitements courts a été suggérée dans les ILC lors du retrait du cathéter (46,47). Une étude rétrospective de Raad et al. portant sur 188 patients d'oncohématologie a montré qu'un traitement antibiotique prolongé pour une bactériémie à SCN liée au cathéter n'était pas associé à une probabilité accrue de guérison de la bactériémie ou à un taux plus faible de récidive (48). Cependant, maintenir le cathéter en place était un facteur de risque de récurrence. Bien qu'elles étaient de faible effectif, des publications apportaient des indices sur la faisabilité d'un traitement conservateur court. Deux études ont montré des taux de succès de 76% et 85.7% avec des verrous antibiotiques de 3 jours. La première comprenait 21 patients d'oncologie avec des ILC à SCN (36). L'antibiothérapie systémique était poursuivie pour une durée totale de 14 jours par voie orale. La seconde étude s'intéressait à 14 patients atteints d'un cancer solide avec bactériémie liée au CIVLD dont 85% de SCN. L'antibiothérapie systémique était orale pour une durée de 7 jours (37).

Plusieurs limites sont à souligner, principalement liées au caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude. Tout d'abord, en l'absence d'analyses multivariées nous n'avons pas pu nous affranchir des potentiels facteurs de confusion. De plus, les groupes n'étaient pas comparables, notamment pour les patients d'hématologie et l'aplasie. Cette différence est probablement secondaire à l'intervention fréquente d'une infectiologue en hématologie. Une autre limite est l'absence de considération de certains facteurs de risque d'ILC tels que : l'autonomie réduite (indice de Karnosfky ≤80%), l'administration de produits sanguins, le haut niveau de colonisation cutanée au site d'insertion et de l'embout du

cathéter, la fréquence de manipulation du CIVLD (3,5,42–44). Enfin, notre étude n'est pas extrapolable aux infections aux bactéries multirésistantes en raison de leur faible représentation.

Pour conclure, la durée des traitements conservateurs des infections liées aux CIVLD chez les patients d'oncohématologie pourrait être raccourcie. Cependant, des études prospectives sont nécessaires pour déterminer la durée optimale du traitement en prenant en compte l'espèce bactérienne, par exemple SCN et BGN, et en différenciant les cancers solides et les hémopathies. Nous pourrions envisager une étude prospective multicentrique en double aveugle contre placebo évaluant dans la population atteinte de cancer l'efficacité d'un traitement conservateur de 3 jours pour les SCN et de 7 jours pour les BGN, avec des concentrations de verrous conformes aux recommandations actuelles et stratifiée sur le type de cancer.

REFERENCES

1. Ziegler MJ, Pellegrini DC, Safdar N. Attributable mortality of central line associated bloodstream infection: systematic review and meta-analysis. Infection. 2015;43(1):29-36.

2. Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg RP, et al. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. PLoS One. 2020;15(1):e0227772.

3. Tabatabaie O, Kasumova GG, Eskander MF, Critchlow JF, Tawa NE, Tseng JF. Totally Implantable Venous Access Devices: A Review of Complications and Management Strategies. American Journal of Clinical Oncology. 2017;40(1):94-105.

4. Walser EM. Venous Access Ports: Indications, Implantation Technique, Follow-Up, and Complications. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012;35(4):751-64.

5. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2021;100(1):239-59.

6. Laurenzi L, Natoli S, Benedetti C, Marcelli ME, Tirelli W, DiEmidio L, et al. Cutaneous bacterial colonization, modalities of chemotherapeutic infusion, and catheter-related bloodstream infection in totally implanted venous access devices. Support Care Cancer. 2004;12(11):805-9.

7. 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(12):1168-74.

8. Braun E, Hussein K, Geffen Y, Rabino G, Bar-Lavie Y, Paul M. Predominance of Gram-negative bacilli among patients with catheter-related bloodstream infections. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(10):O627-9.

9. 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.

10. Bouzidi H, Emirian A, Marty A, Chachaty E, Laplanche A, Gachot B, et al. Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of Staphylococcus aureus long-term catheter-related sepsis. J Hosp Infect. 2018;99(2):192-9.

11. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Créixems M, et al. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? Clinical Microbiology and Infection. 2013;19(2):E129-35.

12. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. International Journal of Antimicrobial Agents. 2010;35(4):322-32.

13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45.

14. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, Stas M, Peetermans WE. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55(1):90-4.

15. Fortun J. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58(4):816-21.

16. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. Am J Kidney Dis. 2007;50(2):289-95.

17. Fernandez-Hidalgo N. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;57(6):1172-80.

18. Zakhour R, Chaftari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. Lancet Infect Dis. 2016;16(11):e241-50.

19. Albert O, Bonnet E, Cassard B, Chambrier C, Charmillon A, Diamantis S, et al. Antibiotic lock therapy for the conservative treatment of long-term intravenous catheter-related infections in adults and children: When and how to proceed? Guidelines for clinical practice 2020. Infectious Diseases Now. 2021;51(3):236-46.

20. San-Juan R, Martínez-Redondo I, Fernández-Ruiz M, Ruiz-Ruigómez M, Corbella L, Hernández-Jiménez P, et al. A short course of antibiotic treatment is safe after catheter withdrawal in catheter-related bloodstream infections due to coagulase-negative staphylococci. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(5):977-83.

21. Muff S, Tabah A, Que YA, Timsit JF, Mermel L, Harbarth S, et al. Short-Course Versus Long-Course Systemic Antibiotic Treatment for Uncomplicated Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections due to Gram-Negative Bacteria, Enterococci or Coagulase-Negative Staphylococci: A Systematic Review. Infect Dis Ther. 2021;10(3):1591-605.

22. Johnson AP. Surveillance of antibiotic resistance. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370(1670):20140080.

23. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2015;33(10):692-9.

24. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. Médecine et Maladies Infectieuses. 2017;47(2):92-141.

25. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. Infectious Diseases Now. 2021;51(2):114-39.

26. Pinelli F, Cecero E, Degl'Innocenti D, Selmi V, Giua R, Villa G, et al. Infection of totally implantable venous access devices: A review of the literature. J Vasc Access. 2018;19(3):230-42.

27. Fernández-Hidalgo N, Almirante B. Antibiotic-lock therapy: a clinical viewpoint. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2014;12(1):117-29.

28. Blot F, Nitenberg G, Chachatty 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. The Lancet. 1999;354(9184):1071-7.

29. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cité 2022]. Disponible sur: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

30. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis. 1989;11(6):954-63.

31. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med. 2008;36(4):1330-49.

32. Del Pozo JL, Cenoz MG, Hernáez S, Martínez A, Serrera A, Aguinaga A, et al. Effectiveness of teicoplanin versus vancomycin lock therapy in the treatment of port-related coagulase-negative staphylococci bacteraemia: a prospective case-series analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009;34(5):482-5.

33. Del Pozo JL, Alonso M, Serrera A, Hernaez S, Aguinaga A, Leiva J. Effectiveness of the antibiotic lock therapy for the treatment of port-related enterococci, Gram-negative, or Gram-positive bacilli bloodstream infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009;63(2):208-12.

34. Zanwar S, Jain P, Gokarn A, Devadas SK, Punatar S, Khurana S, et al. Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. Transpl Infect Dis. 2019;21(1):e13017.

35. Freire MP, Pierrotti LC, Zerati AE, Benites L, da Motta-Leal Filho JM, Ibrahim KY, et al. Role of Lock Therapy for Long-Term Catheter-Related Infections by Multidrug-Resistant Bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(9):e00569-18.

36. Vassallo M, Genillier PL, Dunais B, Kaphan R, Saudes L, Duval Y, et al. Short-course daptomycin lock and systemic therapy for catheter-related bloodstream infections: a

retrospective cohort study in cancer patients with surgically implanted devices. Journal of Chemotherapy. 2017;29(4):232-7.

37. Sánchez-Muñoz A, Aguado JM, López-Martín A, López-Medrano F, Lumbreras C, Rodríguez FJ, et al. Usefulness of antibiotic-lock technique in management of oncology patients with uncomplicated bacteremia related to tunneled catheters. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24(4):291-3.

38. Funalleras G, Fernandez-Hidalgo N, Borrego A, Almirante B, Planes AM, Rodriguez D, et al. Effectiveness of Antibiotic-Lock Therapy for Long-term Catheter-Related Bacteremia Due to Gram-Negative Bacilli: A Prospective Observational Study. Clinical Infectious Diseases. 1 2011;53(9):e129-32.

39. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(5):1237-44.

40. Li Y, Klippel Z, Shih X, Reiner M, Wang H, Page JH. Relationship between severity and duration of chemotherapy-induced neutropenia and risk of infection among patients with nonmyeloid malignancies. Support Care Cancer. 2016;24(10):4377-83.

41. Hindawi. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update [Internet]. [cité 2022]. Disponible sur: https://www.hindawi.com/journals/ah/2014/986938/

42. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective Evaluation of the Epidemiology, Microbiology, and Outcome of Bloodstream Infections in Hematologic Patients in a Single Cancer Center. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22(3):137-43.

43. Lebeaux D, Larroque B, Gellen-Dautremer J, Leflon-Guibout V, Dreyer C, Bialek S, 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. 2012;91(6):309-18.

44. Lebeaux D, Zarrouk V, Leflon-Guibout V, Lefort A, Fantin B. Complications infectieuses liées aux chambres implantables : caractéristiques et prise en charge. La Revue de Médecine Interne. 2010;31(12):819-27.

45. Vidal M, Genillon JP, Forestier E, Trouiller S, Pereira B, Mrozek N, et al. Outcome of totally implantable venous-access port-related infections. Med Mal Infect. 2016;46(1):32-8.

46. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, Mylonakis E. A Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2019;63(5):e02495-18.

47. Ruiz-Ruigómez M, Fernández-Ruiz M, San-Juan R, López-Medrano F, Orellana MÁ, Corbella L, et al. Impact of duration of antibiotic therapy in central venous catheter-

related bloodstream infection due to Gram-negative bacilli. J Antimicrob Chemother. 2020;75(10):3049-55.

48. Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the Catheter in Documented Catheter-Related Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia: Remove or Retain? CLIN INFECT DIS. 2009;49(8):1187-94.

49. Lee JY. In vitro evaluation of the antibiotic lock technique (ALT) for the treatment of catheter-related infections caused by staphylococci. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;57(6):1110-5.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

RESUME

Introduction: L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs de risque d'échec du traitement conservateur des infections liées aux cathéters intraveineux de longue durée (CIVLD) et d'évaluer l'efficacité d'un traitement court chez les patients atteints de cancer.

Méthodes. Cette étude rétrospective monocentrique de 6 ans (2016-2021) a inclus tous les patients adultes atteints de cancer qui ont reçu un verrou antibiotique et une antibiothérapie systémique concomitante, pour une infection liée aux CIVLD. Les facteurs de risque d'échec ont été étudiés à l'aide d'une analyse univariée dans la population globale et dans les sous-groupes de cancers solides et d'hémopathies malignes. Ensuite, les patients n'ayant pas échoué pendant le verrou antibiotique, ont été classés en 2 groupes en fonction de la durée du verrou antibiotique, courte (< 10 jours) et longue (≥ 10 jours). Le critère de jugement principal était l'échec du traitement conservateur 30 jours après la fin du verrou antibiotique.

Résultats: Parmi les 124 patients inclus, 58% avaient un cancer solide. La durée médiane du verrou antibiotique était de 10 jours [7-13]. Le taux de succès du traitement conservateur était de 70.2%. L'échec est survenu dans 29.8% des cas : 26 cas pendant et 11 après le verrou antibiotique. Le seul facteur de risque d'échec identifié était la prise de corticostéroïdes chez les patients d'hématologie (OR= 0,21 ; 95CI [0,05 ; 0,89] ; p=0,04), et la fièvre initiale au diagnostic pour les patients d'oncologie (OR= 0,16 ; [0,03 ; 0,93] ; p=0,04). Parmi les 98 patients n'ayant pas échoué pendant le verrou antibiotique, 47 avaient une durée de traitement courte (médiane 7 [7-8] jours) et 51 une durée longue (12 [11-15] jours). La durée du traitement conservateur n'était pas associée à l'échec (p=0.86).

Conclusion: La durée du traitement conservateur des infections liées aux CIVLD chez les patients atteints de cancer pourrait être réduit. Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer la durée optimale du traitement en tenant compte des espèces bactériennes et en différenciant les cancers solides des hémopathies malignes.

Mots clés: Traitement conservateur; verrou antibiotique; cathéter intraveineux de longue durée; hémopathies; cancers solides