Particularités et difficultés du diagnostic des infections sur cathéters

Cathétérisme veineux central chez l'adulte hors réanimation
Cochin, Paris, 4 novembre 2011

Dominique de Briel, service de microbiologie
pôle de biologie et pathologie

dominique.debriel@ch-colmar.fr

PAS DE CONFLITS D'INTERETS

HOPITAUX CIVILS DE COLMAR

« Particultés » et «difficularités » du diagnostic (1/3)

Les difficultés du diagnostic viennent des caractéristiques particulières intrinsèques/extrinsèques des cathéters : les méthodes de dg doivent être adaptées à ces caractéristiques

L'examen d'un cathéter au laboratoire de microbiologie n'est justifié que lors d'une suspicion d'infection (signes cliniques locaux et/ou généraux), ce n'est pas un acte systématique

Dans environ 75% des cas l'ablation est inutile

Particularités et difficultés du diagnostic (2/3)

Particularités intrinsèques:

- **c'est du matériel (évolution significative des matériaux et types), les bactéries aiment les biofilms, les microbiologistes non**
  - méthode accessible, simple: permettre une large diffusion dans les labo
  - représentative de ce qui se passe in vivo: permettre une bonne croissance des germes in vitro sur milieux usuels (tentatives moléculaires, hors culture …)
  - un nombre de phases analytiques restreint: risque de « surcontamination »
- **Il a une zone externe et une zone endoluminale**
  - méthode permettant un accès in vitro à ces 2 surfaces
  - pb de la corrélation entre la clinique, la présence les germes du biofilm et leur mee évidence au labo selon zone colonisée, plusieurs espèces possibles mais « on sait ce qu'on cherche »…
- **Il est en contact avec la flore cutanée/circulation sanguine**
  - méthode permettant de différencier contamination simple d'une colonisation/infection
  - méthode permettant de mee une autre porte d'entrée lors d'une bactériémie
  - méthode permettant une approche quantitative ou semi-quanti.

D'où l'intérêt des « catheter-sparing methods », cathéter en place même si pour sauver le KT… et le patient … un ttt antibiotique diminue la sensibilité de certaines d'entre elles

Particularités et difficultés du diagnostic (3/3)

Variations particularités extrinsèques en fonction:

- du temps: le KT de 48h n'est plus le même à 3 semaines
- du site anatomique (sous clav., fémoral, jugulaire) et du type de germes
- du service et de son écologie
- du type de patient immunocompétent ou non
- de l'expertise du microbiologiste

D'où la nécessité de méthodes évaluées, prospectives, randomisées

Elles sont rares, séries peu comparables justement à cause des variables précédentes

Le CVC en quelques chiffres

(Données RAISIN 2009, Réa adulte, 6 mois)

- Patients avec 1 CVC: 83,9% (1,22 CVC/patient)
- Devenir du CVC, ôté + cultivé: 57,4% (ôté non cultivé 12,1%)
- Durée maintien CVC: moy 10,1j
- Site sous clavier: 50,3%; jug int 29,8%; fém 19,8%
- Porte d'entrée de bactériémie: CVC 23,8%
- Taux d'incidence de colonisation: 5,77/1000j de CVC (dont bactériémie liée 0,89/1000j)

Les germes impliqués

❑ Staphylocoques	~ 50%
o SCN	majoritaires
o S aureus	
❑ Entérobactéries	20 – 30%
❑ Pseudomonas et apparentés	10 – 20%
❑ Candida spp.	3 – 5%

- Variations parfois importantes selon le statut colonisation/infection (↗pathogènes)
- Mécanismes de résistance selon le service SARM(↘)/EBLSE (↗)

Les objectifs des méthodes diagnostiques

- Affirmer la colonisation du dispositif intravasculaire (DIV)
- Identifier le(s) microorganisme(s)
- Réaliser une quantification (notion de seuil)
- Différencier contamination de colonisation
- Déterminer leur sensibilité aux antibiotiques (intention de traiter et de typer), génotypage (?)
- Documenter l'implication du DIV dans un état septique à l'exclusion d 'un autre foyer

Les prélèvements

Leur réalisation dépend de l'examen clinique
(pas systématique)

Soit cathéter en place, soit après son retrait

- Si cathéter en place
  - Écouvillonnage (3 cm) du point de ponction
  - Hémocultures appariées (KT/veine) quantitatives (+/-) ou délai de positivité (2h, +++)

- La mise en culture de l'extrémité distale du KT après retrait
  - Semi quantitative roulage extrémité sur gélose
  - Quantitative sur gélose après vortexage ou ultrasons

Les méthodes traditionnelles après retrait (1/5)

Deux « entrées » différentes selon la période

1 - Initiale, contamination

- in situ lors de la pose (microorganismes cutanés, défaut d'asepsie etc.)
- due au pansement
- colonisation par capillarité de surface

DONC: intérêt d'une méthode type Maki (roulage externe sur milieu gélosé)

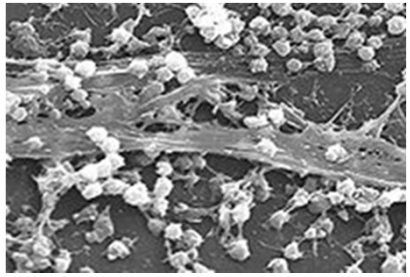
Les méthodes traditionnelles après retrait (2/5)

2 - Secondaire (après une semaine)

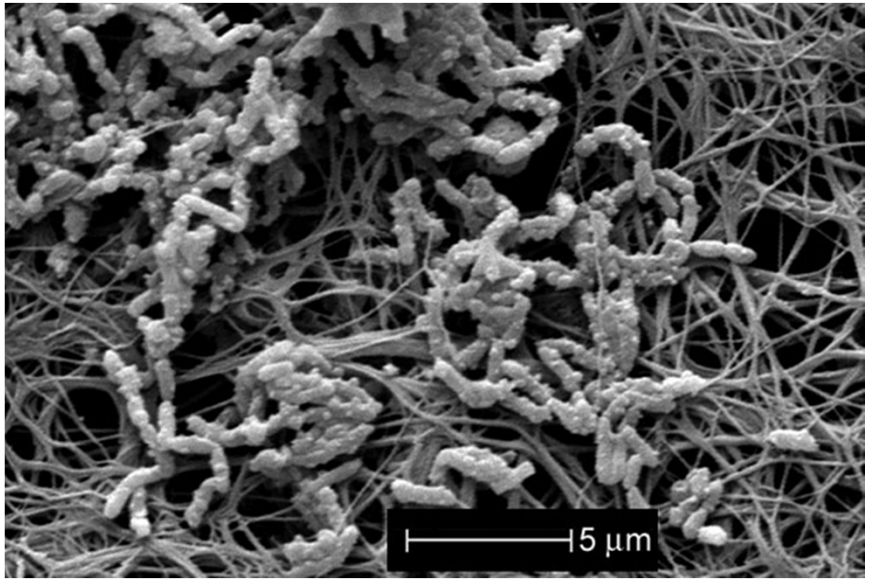
- colonisation d'un raccord
- manipulations diverses septiques
- flore cutanée des soignants
- contamination hématogène par biofilm ou secondaire à foyer distant

DONC: intérêt d'une méthode de type endoluminale type Cleri ou Brun-Buisson (vortexage) en France ou sonication type Constantinou/Scheretz

Les méthodes traditionnelles après retrait (3/5)



Biofilm *avec Staphylococcus aureus*



Fibrine e*t Alcaligenes xylosoxidans* Bloodstream Infections in Outpatient Oncology Office, KIM *et al*. EID, 2008. Patient asymptomatique…

- ❑ Culture semi-quantitative sur gélose (roll plate):
  Maki *et al.* NEJM, 1977
- ❑ Culture quantitative en milieu liquide:
  Cleri *et al.* JID, 1980; modifiée Brun-Buisson *et al.* Arch Intern Med, 1987
- ❑ Sonication (peu employée en France):
  Constantinou *et al.* 1981, ASM meeting, poster L-13;
  Sheretz *et al*., J Clin Microbiol, 1990
- ❑ [Moléculaires (biofilm/bactéries viables mais non cultivables … interprétation?:]
  [Zhang *et al.* BMC Microbiol 2010; Zowawi *et al.* ICAAC 2011, poster D-1289]

Les méthodes traditionnelles après retrait (4/5)

Culture semi quantitative de Maki

- Extrémité distale (5 cm) sur gélose au sang roulée avec pince stérile (incubation 48h, 35°C)
- Dénombrement des colonies, seuil > 15 UFC
- Avantage: praticable, simple, répandue, sensibilité variable (comprise entre 60-100%)
- Inconvénient: n'explore que la partie extraluminale (biofilm…), spécificité entre 20 et 50%

Maki *et al.* N Engl J Med 1977; 296:1305

Les méthodes traditionnelles après retrait (5/5)

Culture quantitative

- Extrémité distale (5 cm) vortexé 1 min dans 1 mL H2O phy (ou soniquée, 5 mL, 25 khz)
- Mise en culture de 0,1 mL sur gélose au sang, incubation 48h, 35°C (50µL sonication)
- Dénombrement des colonies ramené à 1 mL, seuil >1000 UFC/mL (sonication idem mais >100 UFC/mL)
- Sensibilité 88%, spécificité 97%, explore la face endoluminale et externe, simple

Brun-Buisson *et al.* Arch Intern Med 1987; 147:873

Les méthodes cathéter en place (1/3)

- Ecouvillonnage du point de ponction
- [Hémocultures quantitatives, peu utilisée, voire abandonnées]
- Hémocultures différentielles

Les méthodes cathéter en place (2/3)

Elles ne sont applicables qu'en l'absence d'état de choc, tunnelite, thrombophlébite et d'endocardite

- Ecouvillonnage du site (3 cm) et inoculation sur gélose, dénombrement >15 UFC comparé à germe obtenu par les hémocultures
  - Bonne valeur prédictive négative si <15 CFU
  - Intérêt en cas de suspicion mais pas pour dépistage systématique

Les méthodes cathéter en place (3/3)

- **Hémocultures appariées (Blot *et al.* Lancet, 1999), délai de positivité**
  - Prélèvement simultané (<10 min) sur cathéter (après purge) et veine 2x2 hémocultures (volume identique)
  - Introduction automate simultanée
  - Délai de début de croissance (variation fluorescence) donné par l'automate doit être transmis (connexion) sur l'édition du résultat
  - Une différence de croissance d'au moins 2h pour les flacons issus du KT/ veine est prédictive de la colonisation du matériel, sensibilité et spécificité > 90%
  - En revanche variation se/sp en fonction de durée (Raad *et al.,* AIM, 2004):

    courte durée se 81% et sp 92%

    longue durée se 93% et sp 75%

Interprétation (1/3)

- **Pas de bactériémie**
  - Le diagnostic d'infection est posé par une culture du cathéter>1000 UFC/mL
  - **ET** une régression totale ou partielle des signes infectieux 48h après l'ablation
  - **OU** la purulence de l'orifice d'entrée ou une tunnelite

Interprétation (2/3)

- **En présence d'une bactériémie l'infection est définie par:**
  - L'association d'une bactériémie dans les 48h autour du retrait
  - **ET** une culture positive du site avec le même germe
  - **OU** une culture du cathéter>1000 UFC/mL avec le même germe
  - **OU** un délai différentiel de positivité des hémocultures > 2h

Interprétation (3/3)

- **L'infection n'est pas liée au dispositif si**:
  - La culture du cathéter est négative
  - La culture du cathéter est positive, mais avec une souche différente/sang / autre foyer à l'ablation, sans régression du syndrome infectieux à l'ablation
  - La culture du cathéter est positive avec une souche identique isolée dans un foyer autre identifié au moins 48h avant l'ablation responsable ou non de la bactériémie, et le syndrome infectieux ne régresse pas à l'ablation (cathéter colonisé à partir d'un foyer à distance)

Evaluation des méthodes

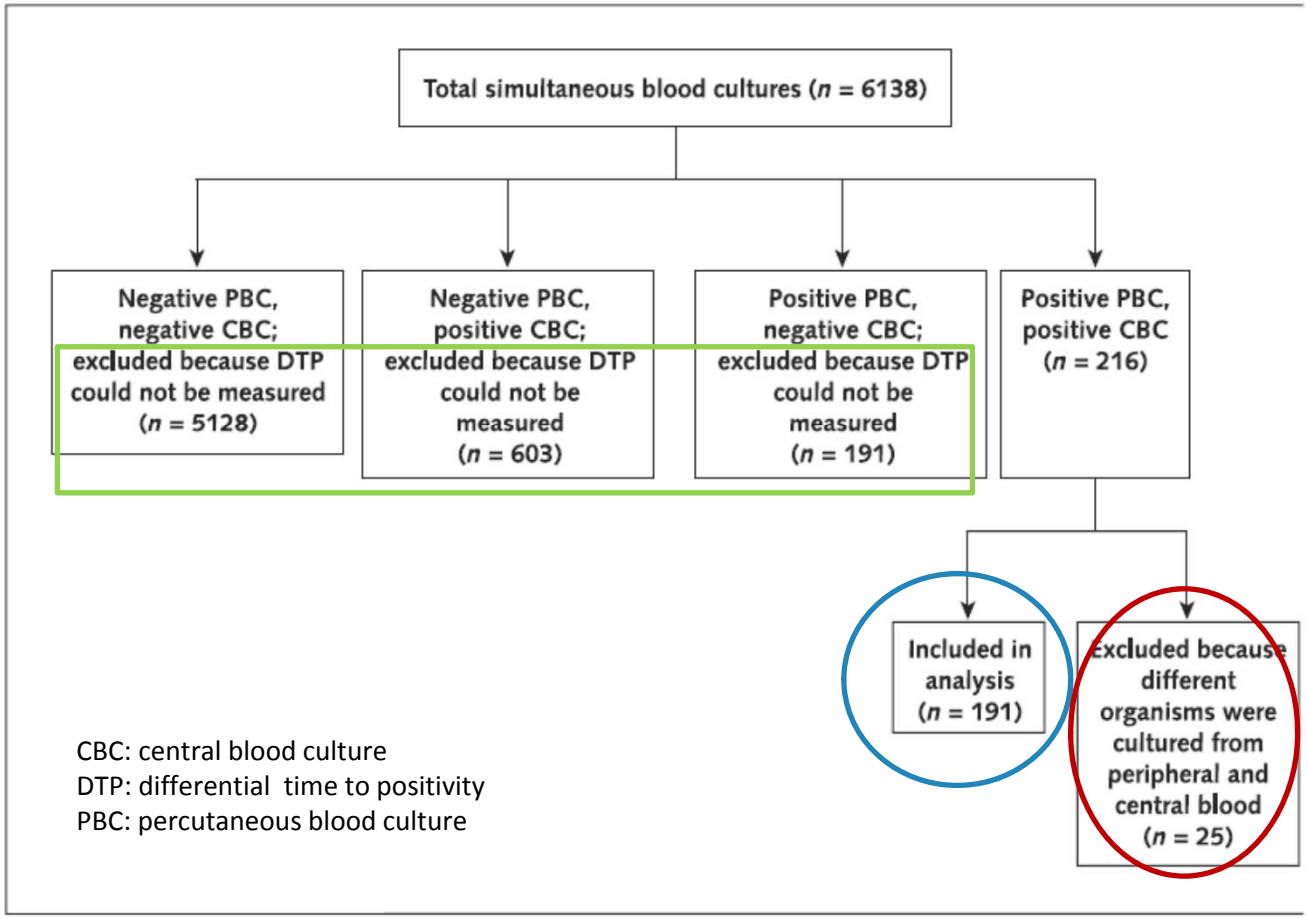
- Etudes prospectives et randomisées <10
- Résultats contradictoires, non homogènes
- Résultats peu comparables selon type de patient, selon le type et la durée de maintien du cathéter

Differential Time to Positivity: A Useful Method for Diagnosing Catheter-Related Bloodstream Infections

Issam Raad, MD; Hend A. Hanna, MD, MPH; Badie Alakech, MD; Ioannis Chatzinikolaou, MD; Marcella M. Johnson, MS; and Jeffrey Tarrand, MD

Ann Intern Med. 2004;140:18-25

Flow diagram of blood cultures during the study period.



Centre anticancéreux

14 mois

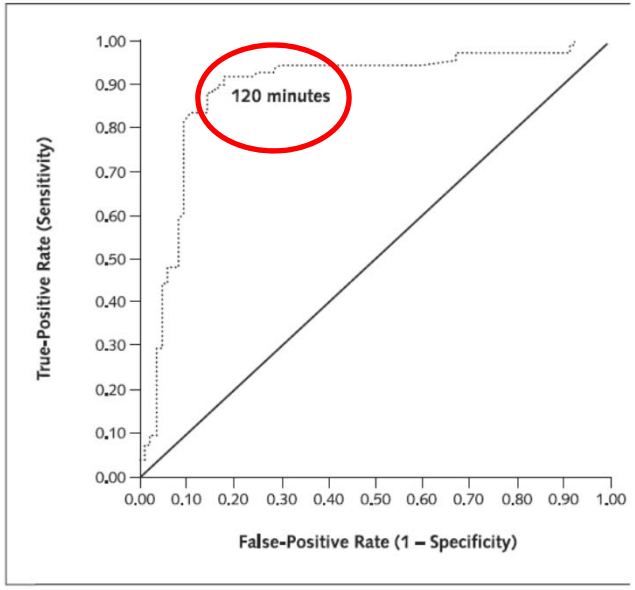
Influence de la durée CVC

Tous patients avec même germe dans hémocultures et CVC = 191

Table 2. Different Threshold Values for Differential Time to Positivity*

Differential Time to Positivity	CRBSI		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Likelihood Ratio (95% CI)	Negative Likelihood Ratio (95% CI)
	Yes	No				
	n		%			
≥150 min	94	12	87 (81–93)	86 (78–93)	6.02 (3.55–10.21)	0.15 (0.09–0.25)
120–149 min	2	2	89 (83–95)	83 (75–91)	5.27 (3.25–8.54)	0.13 (0.08–0.23)
100–119 min	1	1	90 (84–96)	82 (74–90)	4.97 (3.13–7.89)	0.12 (0.07–0.22)
60–99 min	2	3	92 (86–97)	78 (69–87)	4.23 (2.80–6.39)	0.11 (0.06–0.20)
30–59 min	3	12	94 (90–99)	64 (54–74)	2.61 (1.96–3.49)	0.09 (0.04–0.19)
15–29 min	0	13	94 (90–99)	48 (37–59)	1.82 (1.47–2.25)	0.12 (0.05–0.26)
<15 min	6	40	–	–	–	–
Total	108	83				

Figure 2. A receiver-operating characteristic curve showing the accuracy of differential time to positivity of 120 minutes or more as a diagnostic test for catheter-related bloodstream infection.



KT enlevé chez 119 patients (62%)

108 patients avec bactériémie CRBSI associée au CVC (Gram +)

83 patients sans bactériémie associée (Gram -)

Ann Intern Med. 2004;140:18-25

Table 4. **Diagnostic Utility of Differential Time to Positivity in Determining Catheter-Related Bloodstream Infection in Short-Term and Long-Term Catheters***

Variable	DTP Results	CRBSI†		Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive Likelihood Ratio (95% CI)	Negative Likelihood Ratio (95% CI)
		Yes	No				
	min	*n*		%			
Catheter type							
Short-term (<30-d dwell time)	≥120	29	3	81 (68–93)	92 (84–100)	10.47 (3.49–31.43)	0.21 (0.11–0.41)
	<120	7	36				
Long-term (≥30-d dwell time)	≥120	67	11	93 (87–99)	75 (62–88)	3.72 (2.22–6.23)	0.09 (0.04–0.22)
	<120	5	33				
Antibiotic status‡							
Did not receive antibiotics	≥120	86	9	89 (82–95)	88 (81–95)	7.49 (4.04–13.88)	0.13 (0.07–0.23)
	<120	11	67				
Received antibiotics	120	10	5	91 (74–100)	29 (0–62)	1.27 (0.77–2.11)	0.32 (0.04–2.89)
	<120	1	2				

Table 5. **Summary of Studies That Evaluated the Differential Time to Positivity Method**

Study (Reference)	Definition*	Design	Evaluable Patients	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
			n	←	%		→
Blot et al. (10)	Tip culture	Retrospective	42	96	100	100	93
Blot et al. (11)	Tip culture	Prospective	28	94	91	94	91
Mermel et al. (13)	Tip culture	Retrospective	22	73	69	85	56
Seifert et al. (14)	Quantitative blood culture (≥ 5:1 ratio)	Prospective	51	78	81	64	92
Rijnders et al. (12)	Tip culture	Prospective	10	66	43	33	75
Current study	Tip culture plus quantitative blood culture	Prospective	191	89	83	87	85

A Randomized and Prospective Study of 3 Procedures for the Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infection without Catheter Withdrawal

CID 2007:44 (15 March) • Bouza et al.

- Réanimation, patients non neutropéniques
- 37 mois, sepsis sur CVC suspecté
- CVC >48h (majoritairement non tunnelisés 198/204)
- 204 épisodes suspectés mais 28 CR-BSI confirmés
- distribution aléatoire des prélèvements entre 3 tk: écouvillonage, hémoc quanti, hémoc différentielles

Table 2. Etiology of 28 cases of catheter-related bloodstream infection.

Microorganism	No. (%) of isolates (n = 29)
Coagulase-negative staphylococci[a]	11 (37.9)
Enterobacteriaceae[b]	7 (24.1)
Yeast[c]	6 (20.7)
Staphylococcus aureus[d]	3 (10.3)
Enterococcus faecium[e]	2 (6.9)

Table 3. Comparison of the validity values (95% CI) of 3 techniques for the detection of catheter-related bloodstream infection.

Measure	Semiquantitative superficial cultures[a,b]	Differential quantitative blood cultures[a,c]	Differential time to positivity[b,c]
Sensitivity	78.6 (59.0–91.7)	71.4 (51.3–86.8)	96.4 (81.7–99.9)
Specificity	92.0 (87.0–95.6)	97.7 (94.3–99.4)	90.3 (85.0–94.3)
Positive predictive value	61.1 (43.5–76.9)	83.3 (62.6–95.3)	61.4 (45.5–75.6)
Negative predictive value	96.4 (92.4–98.7)	95.6 (91.4–98.1)	99.4 (96.6–99.9)
Accuracy	90.2 (85.3–93.9)	94.1 (90.0–96.9)	91.2 (86.4–94.7)

Comparison of the Roll Plate Method to the Sonication Method To Diagnose Catheter Colonization and Bacteremia in Patients with Long-Term Tunnelled Catheters: a Randomized Prospective Study[▽]

Lennert Slobbe,[1] Abdelilah el Barzouhi,[1] Eric Boersma,[2] and Bart J. A. Rijnders[1]*

Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Medical Microbiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands,[1] and Department of Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands[2]

Received 23 May 2008/Returned for modification 1 December 2008/Accepted 16 January 2009

J Clin Microbiol , 2009;47:885-888

- **Patients d'hématologie, 37 mois**
- **Type Hickman, tunnelisés, non coatés atb**
- **Durée moyenne 55j**
- **313 CVC chez 279 patients d'hématologie (25% colonisés, 77/313)**
- **Sous groupe de CVC ôtés pour suspicion infection sur CVC (n=89)**

- **Comparaison , prospective, Maki vs sonication**
- **Randomisée: Maki et sonication , ou ordre inverse**
- **Stratification selon ordre tk avant mise en culture**

14% 19%

Sonication	Roll plate +	Roll plate -	
+	42	11	53
-	24	236	260
	66	247	[illegible]

Overall results

Sonication	Roll plate +	Roll plate -	
+	19	4	23
-	19	117	136
	38	121	159

Roll plate method performed first

Sonication	Roll plate +	Roll plate -	
+	23	7	30
-	5	119	124
	28	126	154

Sonication method performed first

FIG. 1. Detection of cathe[illegible] colonization in 313 tunneled catheters. Data are presented as overall numbers together with results stratified according to procedure order. C[illegible] detectio[illegible] of colonization were ≥15 CFU for the roll plate method and ≥100 CFU/catheter tip for sonication.

24% 18%

Comparaison des tk dans le sous-groupe (n= 89) des patients avec suspicion de bactériémie liée au CVC

Valeur diagnostique des 2 TK faible: La sonication n'apporte rien

35/40 patients ont reçu des atb

TABLE 1. Diagnostic parameters for both tip culture techniques applied to catheters removed for suspected CRBSI or exit site infection with bacteremia (n = 89)[a]

Method	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Sonication	45 (30–61)	84 (70–92)	69 (48–85)	65 (52–76)
Roll plate	35 (21–52)	90 (77–96)	74 (49–90)	63 (50–74)
Combined data	48 (32–64)	84 (70–92)	70 (50–86)	63 (50–74)

[a] Data are percentages (95% confidence intervals). Cutoffs for detection of tip colonization were ≥15 CFU for the roll plate method and ≥100 CFU/catheter segment for sonication.

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection • CID 2009:49 (1 July)

Leonard A. Mermel,[1] Michael Allon,[2] Emilio Bouza,[9] Donald E. Craven,[3] Patricia Flynn,[4] Naomi P. O'Grady,[5] Issam I. Raad,[6] Bart J. A. Rijnders,[10] Robert J. Sherertz,[7] and David K. Warren[8]

Scores d'évaluation

A : études prospectives, contrôlées, randomisées

B : études non randomisées, comparaisons simultanées ou historiques de cohortes

C : mises au point, revues générales, éditoriaux, séries substantielles de cas publiés dans revues avec comité de lecture et révisés par experts extérieurs

D : publications d'opinions publiées dans journaux ou livres sans comité de lecture

Niveaux de recommandation

I : recommandation justifiée par des preuves scientifiques indiscutables

II : recommandation justifiée par des preuves scientifiques et le soutien consensuel d'experts

III : recommandation ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenue par des données disponibles et l'opinion d'experts

EXECUTIVE SUMMARY

Diagnosis: Intravenous Catheter Cultures

General

1. Catheter cultures should be performed when a catheter is removed for suspected catheter-related bloodstream infection (CRBSI); catheter cultures should not be obtained routinely (A-II).
2. Qualitative broth culture of catheter tips is not recommended (A-II).
3. For central venous catheters (CVCs), the catheter tip should be cultured, rather than the subcutaneous segment (B-III).
4. For cultures of an anti-infective catheter tip, use specific inhibitors in the culture media (A-II).
5. Growth of >15 colony-forming units (cfu) from a 5-cm segment of the catheter tip by semiquantitative (roll-plate) culture or growth of $>10^2$ cfu from a catheter by quantitative (sonication) broth culture reflects catheter colonization (A-I).
6. When catheter infection is suspected and there is a catheter exit site exudate, swab the drainage to collect specimens for culture and Gram staining (B-III).

Une quinzaine de recommandations concernant directement le labo à appliquer …

Short-term catheters, including arterial catheters.

7. For short-term catheter tip cultures, the roll plate technique is recommended for routine clinical microbiological analysis (A-II).
8. For suspected pulmonary artery catheter infection, culture the introducer tip (A-II).

Long-term catheters

9. Semiquantitative growth of <15 cfu/plate of the same microbe from both the insertion site culture and the catheter hub culture strongly suggests that the catheter is not the source of a bloodstream infection (A-II).

Diagnosis: Blood Cultures

11. Obtain samples for blood culture prior to the initiation of antibiotic therapy (figure 1) (A-I).

12. Where available, a phlebotomy team should draw the blood samples (A-II).

13. For suspected CRBSI, paired blood samples, drawn from the catheter and a peripheral vein, should be cultured before initiation of antimicrobial therapy, and the bottles should be appropriately marked to reflect the site from which the samples were obtained (A-II).

17. A definitive diagnosis of CRBSI requires that the same organism grow from at least 1 percutaneous blood culture and from a culture of the catheter tip (A-I), or that 2 blood samples be drawn (one from a catheter hub and the other from a peripheral vein) that, when cultured, meet CRBSI criteria for quantitative blood cultures or differential time to positivity (DTP) (A-II).

18. For quantitative blood cultures, a colony count of microbes grown from blood obtained through the catheter hub that is at least 3-fold greater than the colony count from blood obtained from a peripheral vein best defines CRBSI (A-II).

19. For DTP, growth of microbes from a blood sample drawn from a catheter hub at least 2 h before microbial growth is detected in a blood sample obtained from a peripheral vein best defines CRBSI (A-II).

20. Quantitative blood cultures and/or DTP should be performed before initiating antimicrobial therapy and with the same volume of blood per bottle (A-II).

Conclusion

- Les difficultés « matérielles » sont réelles
- Tenter d'appliquer au plus près les recommandations
- Les méthodes décrites sont peu nombreuses (peu de choix) comme leurs évaluations mais elles devraient suffire
- Si les méthodes utilisées doivent avoir fait l'objet d'évaluation(s), les pratiques professionnelles devraient aussi être évaluées (EPP), contactez votre microbiologiste…