

Recommandations Formalisées d'Experts

Gestion des abords vasculaires en réanimation

RFE sous l'égide de la SRLF

Société de Réanimation de Langue Française

En collaboration avec le GFRUP et l'ADARPEF

Groupement Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française

Titre en anglais : Management of intra-vascular lines in Intensive Care Unit

Auteurs : Jean-François Timsit, Julien Baleine, Louis Bernard, Sylvia Calvino-Gunther, Michael Darmon, Jean Dellamonica, Eric Desruennes, Marc Leone, Alain Lepape, Olivier Leroy, Jean-Christophe Lucet, Zied Merchaoui, Olivier Mimoz, Benoit Misset, Jean-Jacques Parienti, Jean-Pierre Quenot, Antoine Roch, Matthieu Schmidt, Michel Slama, Bertrand Souweine, Jean-Ralph Zahar, Walter Zingg, Laetitia Bodet-Contentin, Virginie Maxime.

Coordonnateur d'experts :

Jean-François Timsit, jean-francois.timsit@aphp.fr

Medical and infectious diseases ICU (MI2), APHP, Bichat hospital

IAME U1137 – Inserm/university Paris Diderot, Paris F75018, France

Organisateurs :

Laetitia Bodet-Contentin laetitia.bodet@univ-tours.fr

Médecine Intensive - Réanimation 2 Boulevard Tonnellé CHRU Bretonneau 37044 Tours Cedex 09.

Virginie Maxime virginie.maxime@aphp.fr

Réanimation médicochirurgicale Hôpital Raymond Poincaré 9230 Garches

Groupe d'experts adultes

Louis Bernard, Sylvia Calvino-Gunther, Michael Darmon, Jean Dellamonica, Marc Leone, Alain Lepape, Olivier Leroy, Jean-Christophe Lucet, Olivier Mimoz, Benoit Misset, Jean-Jacques Parienti, Jean-Pierre Quenot, Antoine Roch, Matthieu Schmidt, Michel Slama, Bertrand Souweine, Jean-Ralph Zahar, Walter Zingg.

Groupe d'experts pédiatriques

Rédaction : Julien Baleine, Eric Desruennes, Zied Merchaoui.

Cotation : Botte Astrid, Demaret Pierre, Le Roux Bénédicte, Michel Fabrice, Milesi Christophe.

Relecture pédiatrique par Anne Laffargue (présidente de l'ADARPEF) et Francis Veyckemans (membre du conseil d'administration de l'ADARPEF)

Groupe de Lecture : *Commission des Référentiels et de l'Évaluation de la SRLF* : Max Guillot (Strasbourg), Naïke Bigé (Paris), Laetitia Bodet-Contentin (Tours), Rémi Bruyère (Bourg-en-Bresse), Charles Cerf (Suresnes), Julien Duvivier (Draguignan), Henri Faure (Aulnay-sous-Bois), Marion Grimaud (Paris), Sandrine Jean (Paris), Antoine Kimmoun (Vandœuvre-lès-Nancy), Erwan L'Her (Brest), Éric Mariotte (Paris), Virginie Maxime (Garches), Chirine Mossadegh (Paris), Claire Pichereau (Poissy), Élie Zogheib (Amiens).

Texte validé par le conseil d'administration de la SRLF (xx/xx/20xx).

Introduction

En réanimation, les voies veineuses centrales, cathéters artériels et cathéters de dialyse sont la cause de complications, chez 3 patients sur 4 : accident de ponction, infection, thrombose.(1,2). Ces événements indésirables sont responsables d'une morbi-mortalité importante et de coûts supplémentaires. Ils sont évitables, pour une large majorité. Les programmes d'amélioration des

soins et les stratégies d'amélioration de la qualité ont montré qu'ils étaient efficaces pour prévenir les complications des dispositifs intra-vasculaires (3) surtout s'ils s'accompagnent d'une appropriation locale du processus.

Objectifs des recommandations

L'objectif de ces RFE est de répondre aux principales questions posées dans la gestion des abords vasculaires utilisés en réanimation, pour lesquelles il existe des données dans le domaine de la prévention, du diagnostic et de la gestion des complications.

Méthodes

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par la SRLF. L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini les questions à traiter avec le coordonnateur. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon un format PICO (*Patients Intervention Comparaison Outcome*) après une première réunion du groupe d'experts. L'analyse de la littérature et la formulation des recommandations ont ensuite été conduites selon la méthodologie GRADE (*Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*). Un niveau de preuve a été défini pour chacune des références bibliographiques citées en fonction du type de l'étude. Ce niveau de preuve pouvait être réévalué en tenant compte de la qualité méthodologique de l'étude. Un niveau global de preuve était déterminé pour chaque critère de jugement en tenant compte des niveaux de preuve de chacune des références bibliographiques, de la cohérence des résultats entre les différentes études, du caractère direct ou non des preuves, et de l'analyse de coût. Un niveau global de preuve « fort » permettait de formuler une recommandation « forte » (il faut faire, ne pas faire... GRADE 1+ ou 1-). Un niveau global de preuve modéré, faible ou très faible aboutissait à l'écriture d'une recommandation « optionnelle » (il faut probablement faire ou probablement ne pas faire... GRADE 2+ ou 2-). Lorsque la littérature était inexistante ou insuffisante, la question faisait l'objet d'une recommandation sous la forme d'un avis d'expert (les experts suggèrent...) (Tableau 1). Les propositions de recommandations étaient présentées et discutées une à une. L'objectif du document est de présenter les avis d'experts en dégageant les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. La cotation collective a été établie selon une méthodologie Delphi. Les propositions de recommandations ont fait l'objet d'une cotation individuelle et ont été soumises à chacun des experts via un formulaire informatique standardisé. Ces derniers ont coté les items à l'aide d'une échelle numérique discrète à neuf modalités. Les valeurs un et neuf correspondaient

respectivement à des propositions jugées « désaccord complet » et « accord complet ». Trois zones ont été définies : la zone de « 1 à 3 » correspond à une zone de désaccord avec la recommandation, la zone de « 4 à 6 » correspond à une zone d'indécision et la zone de « 7 à 9 » correspond à une zone d'accord avec la recommandation. Pour que la recommandation soit validée, au moins 50 % des experts devaient avoir émis un avis (accord ou désaccord) et moins de 20 % des experts devaient être en désaccord. Pour obtenir une recommandation forte, 70 % des experts devaient être d'accord avec la recommandation. En l'absence d'accord, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

Tableau 1 : Recommandations selon la méthodologie GRADE

Recommandation selon la méthodologie GRADE		
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il faut faire... »	Grade 1+
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il faut probablement faire... »	Grade 2+
Niveau de preuve insuffisant	Recommandation sous forme d'avis d'experts « Les experts suggèrent... »	Avis d'experts
Niveau de preuve modéré	Recommandation optionnelle « Il ne faut probablement pas faire... »	Grade 2-
Niveau de preuve élevé	Recommandation forte « Il ne faut pas faire... »	Grade 1-
Niveau de preuve insuffisant		Pas de recommandation

Champs des recommandations

Trois champs ont été définis : prévention, surveillance et traitement. Une recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données MEDLINE via PubMed et Cochrane, sur la période 1980 à 2018. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être rédigées en langue anglaise ou française. L'analyse a été centrée sur les données récentes selon un ordre d'appréciation allant des méta-analyses et essais randomisés aux études observationnelles. La taille des effectifs et la pertinence de la recherche ont été considérées au niveau de chaque étude.

Synthèse des résultats

Pour les adultes : le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 36 recommandations. Parmi les 36 recommandations formalisées, 5 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 7 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 23 recommandations, la méthode

GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après trois tours de cotation, un accord a été obtenu pour 35 des 36 recommandations.

Pour la pédiatrie : le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 9 recommandations. Parmi les 9 recommandations formalisées, une a un niveau de preuve élevé (GRADE 1+/-) et 3 un niveau de preuve faible (GRADE 2+/-). Pour 4 recommandations, la méthode GRADE ne pouvait pas s'appliquer, aboutissant à un avis d'experts. Après un tour de cotation, un accord a été obtenu pour 8 des 9 recommandations.

Abréviations

BMR : bactéries multi résistantes

CLABSI: Central Line-associated Blood Stream Infection

CMI : concentration minimale inhibitrice

CVC : cathéter veineux central

DI : densité d'incidence

EBLSE : entérobactérie productrice de β lactamase à spectre étendu

ETT : échographie transthoracique

ETO : échographie trans oesophagienne

IDSA : Infectious Diseases Society of America

ILC : infection liée au cathéter

KTA : cathéter artériel

KTD : cathéter d'hémodialyse de courte durée

PA : pression artérielle

SARM : *Staphylocoque* doré résistant à la méticilline

SCN : *Staphylocoque* à coagulase négative

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

UFC : unités formant colonies

VBC : veine brachiocéphalique

Définitions

Colonisation de cathéter

Elle est définie par une culture semi-quantitative selon Maki ≥ 15 UFC ou une culture quantitative selon Brun-Buisson $\geq 10 \times 3$ UFC/ml.

Suspicion d'infection liée au cathéter: (AVIS D'EXPERTS)

La suspicion d'ILC repose sur la présence d'un des critères suivant d'infection de cathéter :

1-Apparition ou augmentation des signes généraux d'inflammation aiguë (fièvre ou dysfonction d'organes) après la pose du cathéter sans autre point d'appel infectieux et sans cause non infectieuse probable (médicament, maladie veineuse thrombo-embolique, etc.).

2-Apparition de signes locaux autour du cathéter (cellulite ou rougeur > 0,5 cm de diamètre, tunnelite, écoulement purulent au point de ponction ou abcès).*

3- Hémoculture positive sans porte d'entrée certaine.**

NB : Si l'hémoculture est prélevée sur KTA, la négativité de la culture du cathéter est nécessaire pour accepter le diagnostic.

NB*: une rougeur isolée < 0,5 cm n'est pas considérée comme un signe local.

NB**: le diagnostic nécessite deux hémocultures avec antibiogramme identique en cas de bactériémie à germes commensaux de la peau (dont *staphylocoques* à coagulase négative, corynébactéries et *cutibacterium spp*).

La suspicion d'infection de cathéter n'est jamais définie dans les articles et recommandations sur la prise en charge des infections de cathéters (2,4). Nous avons choisi d'explicitier les circonstances dans lesquelles l'ablation et la culture du cathéter ne sont pas réalisées de manière systématique, de façon à homogénéiser les pratiques dans les algorithmes de décisions et les recommandations. Le principe retenu est qu'en présence d'un cathéter, la suspicion d'infection réponde à un intervalle situé entre l'absence de suspicion, c'est-à-dire l'absence de signes locaux ou généraux d'inflammation, et la certitude d'une infection, c'est-à-dire l'existence d'une colonisation de cathéter associée à des signes locaux ou généraux non expliqués par une autre infection.

Signes de gravité

En cas de suspicion d'ILC, les signes de gravité à rechercher sont (AVIS D'EXPERTS) :

- a. Instabilité hémodynamique : une pression artérielle systolique < 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport à l'état de base) ou pression artérielle moyenne < 65 mmHg en l'absence d'autres causes d'hypotension ou la nécessité de

vasopresseurs ou inotropes pour maintenir une pression artérielle adéquate dans les 12 h précédentes.

- b. Neutropénie ($< 500 /\text{mm}^3$)
- c. Transplantation d'organes et autres immunosuppressions
- d. Matériel étranger intravasculaire (pace-maker, valve cardiaque prothétique, prothèse vasculaire,...)
- e. Suppuration ou induration/érythème franc ($> 0,5$ cm de diamètre) au site d'insertion de la voie d'abord vasculaire incriminée.

Cette définition repose sur les résultats d'une étude publiée en 2004 (5). Les patients suspects d'infection sur voie veineuse centrale ont été randomisés dans un groupe « retrait » versus « surveillance renforcée ». Dans cette étude, les auteurs ont exclu les patients ayant des signes de gravité reportés dans la recommandation ci-dessus. Parmi 144 patients évalués, 80 avaient au moins un critère d'exclusion conduisant au retrait de la voie veineuse centrale. Chez ces patients, le diagnostic d'infection sur cathéter a été retenu chez 25 % des patients. Parmi les 64 patients randomisés, la voie veineuse centrale a été retirée chez 32 patients ; une infection sur cathéter a été diagnostiquée chez deux patients. Dans le groupe « surveillance », 37 % des voies veineuses centrales ont été retirées entre l'inclusion et J10 pour sepsis persistant, instabilité hémodynamique, dysfonction du cathéter, violation du protocole. Trois infections sur cathéter ont été diagnostiquées dans le groupe surveillance. Donc seuls 8 % de ces patients ont eu un diagnostic d'infection sur cathéter. Les auteurs concluent leur étude en déclarant que leurs résultats supportent la recommandation de l'IDSA pour le diagnostic et la prise en charge des infections sur cathéter statuant que « ...les voies veineuses centrales non tunnelisées ne devraient pas être retirées en routine chez les patients avec des maladies de gravité modérée » (6).

Infection liée au cathéter non septicémique (AVIS D' EXPERTS) :

En l'absence de bactériémie, le diagnostic d'ILC repose sur l'association :

- d'une culture de cathéter supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml ou supérieure ou égale à 15 UFC si une méthode semi-quantitative est utilisée

- et des signes d'infection locale (purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou tunnelite) et/ou des signes généraux (régression totale ou partielle des signes infectieux généraux dans les 48 heures suivant l'ablation du cathéter).

Infection liée au cathéter non compliquée

Le caractère « non compliqué » d'une infection de cathéter est défini par une évolution clinique (apyrexie) et bactériologique (hémocultures négatives) favorable à 72 heures de traitement en l'absence de métastases septiques, d'endocardite ou de thrombophlébite suppurée.

NB : La terminologie ILC non compliquée exclut le matériel intra-vasculaire - type pace maker, prothèse valvulaire,... - à risque de complications

Bactériémie ou fongémie liée au cathéter:

La bactériémie ou la fongémie liée au cathéter est définie par :

- 1- L'association d'une bactériémie ou fongémie survenant dans les 48 heures encadrant le retrait du cathéter (ou la suspicion diagnostique d'infection de cathéter si celui-ci n'est pas retiré d'emblée)
- 2- Et :
 - soit une culture positive avec le même micro-organisme sur l'un des prélèvements suivants : culture du site d'insertion ou culture du cathéter supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml
 - soit des hémocultures périphérique et centrale positives au même micro-organisme avec un rapport hémoculture quantitative centrale sur/ périphérique supérieur à 5 ou un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale/périphérique supérieur à deux heures, avec une positivité plus rapide pour l'hémoculture centrale.

Bactériémie ou fongémie persistante liée au cathéter:

La bactériémie ou fongémie persistante liée au cathéter est définie comme la persistance d'hémocultures positives après trois jours d'antibiothérapie ou de thérapie antifongique bien conduite.

Premier champ: prévention

R1.1 - Pour diminuer le risque d'infection liée aux voies veineuses centrales, il faut utiliser la voie sous-clavière plutôt que la voie fémorale ou jugulaire, en l'absence de contre-indication. Cette recommandation ne s'applique pas aux cathéters veineux utilisés pour l'épuration extra-rénale.

GRADE 1+ ACCORD FORT

Beaucoup d'études non-randomisées ont comparé le risque d'infection selon le site d'insertion. Ces études ont fait l'objet de quatre méta-analyses avec des conclusions différentes (7–10).

L'étude randomisée menée par Merrer et *al.* (11) démontrait la supériorité de la voie sous-clavière comparée à la voie fémorale (Hazard Ratio (HR) : 4,83 [1,96 - 11,93]). Cette étude est ancienne et n'utilisait pas les moyens de préventions actuels. Une étude récente randomisée (12) multi-centrique démontre la supériorité de la voie sous-clavière comparée à la voie fémorale (HR : 3,4 [1,0 - 4,3]) et une tendance à la supériorité de la voie sous-clavière comparée à la jugulaire interne en intention de traiter (HR : 2,3 [0,8 - 6,2]). En analyse per-protocole, la voie sous-clavière est supérieure à la voie jugulaire interne (HR : 3,8 [1,0 - 14,1]). Enfin une méta-analyse (7), comparant la voie sous-clavière à la voie jugulaire interne retrouve un risque plus important d'infection en voie jugulaire interne (RR : 1,8 [1,0 - 3,4]) mais avec une hétérogénéité importante et une part importante d'études non-randomisées. À noter que la voie jugulaire interne basse (ou postérieure) semble diminuer le risque d'infection (13) comparée à la voie haute (ou centrale), mais le niveau de preuve est faible (étude mono-centrique, non-randomisée) (8).

NB : Les contre-indications usuellement reconnues à la pose d'une voie sous-clavière sont des troubles de l'hémostase primaire ou secondaire sévères (taux de plaquettes < 50 G/L ou TP < 30 % [INR > 2]), un rapport PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg ou toute situation où l'état respiratoire est précaire ou instable et pour laquelle les risques de barotraumatisme sont importants.

R1.2 - Il ne faut probablement pas préférer l'abord jugulaire interne à l'abord fémoral lors de la pose d'un cathéter veineux central pour diminuer le taux d'infection.

GRADE 2- ACCORD FORT

Quatre méta-analyses regroupant 25 047 cathéters ne mettent pas en évidence de différences significatives en terme d'infection entre abord fémoral et jugulaire interne (8,9,14,15). Deux d'entre elles suggèrent une réduction du taux d'infection en faveur de l'abord jugulaire interne (RR 0,55 ; 95 % CI : 0,34 - 0,89; I² = 61 % et RR 1,90; 95 % CI : 1,21 - 2,97 ; I² = 35 %), mais cette différence disparaît quand seules les études randomisées sont prises en compte (8,9). Les études observationnelles incluant des patients de réanimation tendent à montrer une équivalence des deux abords, voire un faible avantage pour l'abord jugulaire interne (16–20). Les études randomisées ne montrent pas de

supériorité de l'abord jugulaire interne par rapport à l'abord fémoral (12,21,22), en dehors d'une différence de colonisation de l'extrémité du cathéter dans une seule étude en faveur de l'abord jugulaire interne (RR 1,6 ; 95 % CI : 1,2 - 2,0) (12). Une supériorité de l'abord jugulaire interne est suggérée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé (IMC > 28,4 kg/m²) (14,15,21). L'interférence du temps sur les complications infectieuses en fonction de la voie d'abord reste discutée. Timsit *et al.* suggèrent un bénéfice de l'abord jugulaire interne pour une durée d'insertion supérieure à cinq jours (15). Dans les autres études, aucun effet du temps n'a été recherché (22).

R1.3 – Pour la désinfection cutanée avant l'insertion d'un cathéter intravasculaire, il faut utiliser une solution alcoolique de chlorhexidine à 2 % plutôt qu'une solution alcoolique de povidone iodée pour diminuer le taux d'infections.

GRADE 1+ ACCORD FORT

Si la démonstration de la supériorité de la chlorhexidine sur la povidone iodée, l'une et l'autre en solution aqueuse, est faite depuis des années (23), les études en faveur de l'utilisation de la chlorhexidine alcoolique ont pâti du comparateur, le plus souvent la povidone aqueuse (24,25).

Deux études récentes confirment la supériorité de la chlorhexidine sur la povidone iodée en solution alcoolique. La première, randomisée contrôlée multicentrique en simple aveugle, comparant les deux produits pour tous les accès vasculaires montre une réduction de la bactériémie de 49% (RR 0,51 ; 95 % IC : 0,27 - 0,97), de l'infection et de la colonisation de cathéter, comme celle de la colonisation cutanée à l'ablation du cathéter (26). Les effets cutanés sévères au site du cathéter sont significativement plus fréquents avec la chlorhexidine qu'avec la povidone iodée.

La seconde étude utilise les données d'une étude multicentrique comparant le risque infectieux selon le site de pose du cathéter (27). En utilisant une méthode de propension, le risque d'infection de cathéter est réduit de 50 % dans le groupe chlorhexidine alcoolique à 2% par rapport au groupe povidone iodée alcoolique (mais pas celui de bactériémie liée au CVC). Il existe cependant des risques de biais dans cette étude ancillaire, quasi-expérimentale et utilisant un score de propension.

R1.4 - Avant l'insertion d'un cathéter intravasculaire, il faut effectuer une désinfection en un seul temps.

GRADE 1+ ACCORD FORT

Une seule étude européenne randomisée contrôlée (26) de forte puissance s'intéresse à l'efficacité des modalités de désinfection cutanée, c'est-à-dire, une désinfection en quatre temps avec friction (déterSION, rinçage, séchage et désinfection) versus une désinfection en un temps (un seul passage du désinfectant sur peau macroscopiquement propre), avec deux antiseptiques différents, povidone iodé alcoolique versus chlorhexidine alcoolique. La déterSION cutanée préalable fait partie des recommandations françaises pour réduire le nombre de micro-organismes sur la peau et améliorer l'efficacité de la désinfection (28,29). Quel que soit l'agent antiseptique utilisé, cette étude prouve que cette déterSION ne diminuait en aucun cas le taux d'infection, de bactériémie ou de colonisation du cathéter.

Une revue systématique a été publiée par le groupe Cochrane (30) sur les différents types d'antisepsie pour réduire les infections sur cathéter incluant 13 essais contrôlés randomisés dont le but était d'évaluer tout type d'agent antiseptique cutané, utilisé seul ou en combinaison, par rapport à un ou plusieurs autres antiseptiques cutanés, à un placebo, ou à l'absence totale d'antisepsie, chez des patients ayant un cathéter veineux central en place. Dans cette analyse, les auteurs concluaient que le bénéfice potentiel de la désinfection cutanée sur le risque infectieux en comparaison avec une absence de désinfection n'était pas démontré. Cependant, les preuves obtenues étaient de très faible qualité (études monocentriques de faible puissance et nombreux biais). Aucune étude n'avait analysé les modalités d'antisepsie. Les modalités et les dispositifs d'application de l'antiseptique sont encore insuffisamment étudiés (31).

R1.5 - Il ne faut probablement pas utiliser les cathéters veineux centraux imprégnés par des antimicrobiens (antiseptiques ou antibiotiques) dans le but de diminuer l'incidence des bactériémies.

GRADE 2- ACCORD FORT

Parmi les mesures évaluées pour réduire le taux d'infection en lien avec la présence d'un CVC, l'utilisation de cathéters imprégnés par des antiseptiques (chlorhexidine, sulfadiazine argentique) ou des antibiotiques (association minocycline-rifampicine) a été proposée. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés comparant CVC imprégnés aux antimicrobiens versus CVC standards a montré (32) : 1) une réduction du risque de bactériémie liée au CVC dans le groupe CVC imprégnés par l'association chlorhexidine/sulfadiazine argentique (RR 0,73 ; IC95 % : 0,57 - 0,94) ou minocycline-rifampicine (RR 0,26 ; IC95 % : 0,13 - 0,49), 2) l'absence de réduction du risque de bactériémie liée aux CVC exprimée pour 1 000 jours de cathéters quel que soit l'antimicrobien utilisé, et 3) l'absence de réduction du risque d'infection locale quel que soit l'antimicrobien utilisé. Une étude

monocentrique, observationnelle a montré une réduction du risque de bactériémie liée aux CVC exprimée pour 1 000 jours de cathéters avec l'association chlorhexidine/sulfadiazine argentine [RR IC 95 % : 0,02 (infini-0,27)] (33).

R1.6 - Les données de la littérature chez l'adulte sont insuffisantes pour formuler une recommandation concernant l'utilisation d'un cathéter imprégné d'héparine pour diminuer le taux de thrombose.

PAS DE RECOMMANDATION

La revue de la littérature n'a pas permis de retrouver d'études concernant la question posée chez les patients adultes admis en réanimation. Par contre, chez l'enfant, Shah et al. ont publié, en 2014 (34), une revue Cochrane de la littérature qui avait comme objectif de déterminer les effets des CVC imprégnés d'héparine sur le risque de thrombose, d'occlusion, d'infection et les risques locaux. L'intérêt des CVC chez l'enfant n'est pas différent de celui rencontré chez l'adulte (perfusion de la nutrition parentérale, perfusion de médicaments, monitoring hémodynamique...) et l'imprégnation par l'héparine pourrait permettre de diminuer le risque thrombogène du dispositif et donc l'agrégation des plaquettes mais également de réduire l'adhérence de bactéries comme les *staphylocoques*. Shah *et al.* ont montré en combinant les deux seules études randomisées contrôlées comparant le CVC imprégné à l'héparine versus CVC standard un risque relatif de thrombose (clinique ou par doppler) de 0,31 (IC95 % : 0.01 - 7,68) et un risque d'occlusion de 0,22 (IC 95 % : 0,07 - 0,72) (une seule étude analysée).

R1.7 - Il faut probablement utiliser des pansements imprégnés de chlorhexidine pour diminuer le taux d'infections liées au cathéter veineux central ou artériel.

GRADE 2+ ACCORD FORT

Des études réalisées spécifiquement en réanimation (35–39), dont une chez l'enfant, n'ont pas mis en évidence de réduction de la colonisation des cathéters ou du taux de bactériémie liées au cathéter par l'utilisation d'éponges imprégnées de chlorhexidine placées sur l'insertion du cathéter veineux central par rapport à un pansement standard (35,36). Ces études ont inclus un faible nombre de patients et les taux de colonisation du cathéter étaient assez importants. Un essai randomisé contrôlé multicentrique incluant 1 636 adultes (37) a montré que l'utilisation d'éponges imprégnées de chlorhexidine placées sur l'insertion du cathéter veineux central ou artériel diminuait le taux de bactériémies liées au cathéter de 1,3 à 0,5 (OR 0,4 ; CI 95 % : 0,19 - 0,87) infections pour 1000 cathéters et le taux de colonisation du cathéter de 10,9 à 4,3 (OR 0,41 ; CI 95% : 0,31 - 0,56) pour

1000 cathéters par rapport à un pansement standard. Un autre essai réalisé par la même équipe et incluant 1 879 patients (38) a montré que l'utilisation d'un pansement imprégné de gel de chlorhexidine placé sur l'insertion du cathéter veineux central ou artériel diminuait le taux de bactériémies liées au cathéter de 1,3 à 0,5 (OR 0,4 ; IC95% : 0,19 - 0,87) infection pour 1000 cathéters et le taux de colonisation du cathéter de 10,9 à 4,3 (OR 0,41 ; IC95% : 0,31 - 0,56) pour 1000 cathéters par rapport à un pansement standard. Il n'y avait pas de lien dans ces études entre le taux d'infection par centre dans le groupe contrôle et l'efficacité du pansement. Il n'y avait pas de différence d'efficacité entre cathéter veineux et artériel. Les limites de ces études incluaient l'absence de double aveugle, une antiseptie cutanée à l'insertion et lors de la réfection des pansements à la povidone iodée alcoolique (première étude) et une participation financière du fabricant, notamment dans la seconde étude (38). Parmi les méta-analyses (40–42) la plus récente (42), regroupant quatre études dont trois réalisées en réanimation, a montré que l'utilisation d'éponges ou de pansements imprégnés de chlorhexidine diminuait le taux de bactériémies liées au cathéter (OR 0,51 ; CI 95 % : 0,33 - 0,78) et le taux de colonisation du cathéter (OR 0,58 ; CI 95 % : 0,47 - 0,73). Ces études ont montré des taux de dermatites significativement plus élevés avec les pansements à la chlorhexidine (respectivement 1,5 % et 2,3 %) qu'avec un pansement standard (1 % dans les deux études) (37,38), la nécessité d'arrêt de l'utilisation de pansements imprégnés chez 1,1% des patients (38), et des cas de dermatite grave chez les patients avec pathologies cutanées préexistantes (43) ou chez l'enfant (36,44). Plusieurs études (45–49) ont suggéré que l'utilisation des pansements imprégnés de chlorhexidine avait un rapport coût bénéfice favorable, avec une réduction de coût de 100 à 964 USD par cathéter posé.

R1.8 - Il ne faut probablement pas refaire le pansement de cathéter avant le 7^e jour sauf si celui-ci est décollé, souillé ou imbibé de sang.

GRADE 2- ACCORD FORT

Quatre études randomisées (37,50–52) conduites en Europe entre 1995 et 2009 ont évalué l'intérêt d'une réfection moins fréquente du pansement (une fois par semaine vs 2 fois par semaine (51,52), 15 jours contre 4 jours (50) et 7 jours vs 3 jours (37)). Trois études (50–52) de petite taille (dont une chez l'enfant (50)) ont inclus des patients ayant une néoplasie ou une hémopathie nécessitant un cathéter veineux central. Une seule étude (37) a été conduite en réanimation et a inclus 1 636 adultes nécessitant un cathéter veineux central et/ou artériel. Ces études ont montré que le risque d'infection du cathéter, locale ou systémique, de lésions cutanées ou de mortalité n'était pas augmenté avec l'allongement du délai de réfection des pansements. Néanmoins, le décollement ou la présence de souillure ou de saignement sous le pansement conduisent à une réfection plus

précoce que prévue de celui-ci dans les bras « intervalle long entre 2 pansements ». Dans la seule étude réalisée en réanimation (37), le nombre médian de changement de pansements par cathéter était de 3 [2-5] jours dans le bras « 7 jours » contre 4 [3-6] jours dans le bras « 3 jours » ($p < 0.001$).

R1.9 - Il faut insérer les cathéters veineux jugulaires internes sous contrôle échographique pour réduire le nombre de complications mécaniques.

GRADE 1+ ACCORD FORT

La ponction des veines jugulaires internes utilisant les repères anatomiques se complique, dans environ 20 % des cas, principalement de ponction artérielle et d'hématome. Le taux de succès est d'environ 86 % et le succès à la première ponction de 55 % en utilisant des repères anatomiques (53–59). L'échoguidage diminue le temps pour ponctionner la veine, augmente le nombre de succès total et le nombre de succès au premier essai. L'échoguidage diminue aussi le nombre de complications, essentiellement les ponctions artérielles et les hématomes ce qui peut être important chez les patients avec troubles de l'hémostase. Plusieurs méta-analyses (60,61) ont été publiées et confirment ces conclusions sur des populations plus larges. Ces résultats semblent constants quelle que soit la sous-population étudiée de patients (pédiatrie, adultes) ou d'opérateurs (expérimentés ou non expérimentés), même si ces sous-groupes sont de petites tailles avec un niveau de preuve peu élevé. De rares études ont analysé les complications infectieuses à distance, mais les faibles effectifs rendent difficile une conclusion définitive même s'il ne semble pas exister de risque particulier à l'utilisation de l'échoguidage (54). La plupart des études ont utilisé la coupe transversale (avec approche out-plane) plutôt que la coupe longitudinale de la jugulaire (avec approche in-plane) ; aucune recommandation ne peut être faite sur ce sujet, les données étant contradictoires.

R1.10 - Il faut probablement insérer les cathéters veineux sous-claviers sous contrôle échographique pour diminuer le nombre de complications mécaniques.

GRADE 2+ ACCORD FORT

Une méta-analyse publiée par la revue Cochrane en 2014 relevait les données issues de neuf études et plus de 2 000 patients (60). Cette méta-analyse montrait une diminution significative du nombre de ponctions artérielles accidentelles (RR 0,21 ; IC 95 % : 0,06 – 0,82) et du nombre d'hématome pendant la procédure (RR 0,26 ; IC 95 % : 0,09 – 0,76). Cette méta-analyse ne trouvait par contre pas de différence sur le nombre total de complications, le nombre de ponctions nécessaires, le taux de succès dès la première ponction ou la durée de la procédure (60). Il faut souligner l'hétérogénéité des résultats des études incluses dans cette méta-analyse ainsi que l'imprécision des résultats

obtenus. Une autre méta-analyse publiée en 2015 relevait les données issues de 10 études et 2 168 patients (62). Les limites de ces études étant les mêmes que celles de la revue de la Cochrane, les auteurs constataient toutefois une diminution significative du nombre total de complications avec l'utilisation de l'échographie (OR 0,53 ; IC 95% : 0,41 – 0,69). Les populations étudiées, les effectifs inclus et l'existence de plusieurs limites font que le bénéfice à poser systématiquement les cathéters veineux sous claviers sous contrôle échographique n'est pas encore formellement démontré (57,63,64). Enfin, la technique de pose des cathéters veineux centraux sous-claviers sous contrôle échographique fait aussi débat : ponction dans le plan ou en dehors du plan, utilisation systématique ou non du Doppler pendant la procédure (63,65,66). Les effectifs, le nombre limité d'études et les limites suscitées ne permettent pas d'établir la supériorité d'une stratégie sur une autre.

R1.11 - Les experts suggèrent d'insérer les cathéters veineux fémoraux sous contrôle échographique pour diminuer le nombre de complications mécaniques.

AVIS D'EXPERTS

La plus récente méta-analyse sur les cathéters veineux fémoraux rapporte quatre études prospectives randomisées dont l'une est conduite en milieu péri-opératoire et aucune en réanimation (60). Les études de cette méta-analyse bien que de faible qualité, démontrent une diminution du nombre d'échec, de complication, du temps de pose et du nombre de ponctions (63,67,68).

R1.12 - Les experts suggèrent de canuler les artères radiales et fémorales sous contrôle échographique pour réduire le nombre de complications mécaniques.

AVIS D'EXPERTS

Peu d'études ont cherché à démontrer l'intérêt de l'échographie pour la mise en place de cathéters artériels radiaux et fémoraux chez l'adulte. Les avantages théoriques à utiliser l'échographie sont une diminution des complications pendant la procédure (hématome au point de ponction), une augmentation du taux de succès et une durée d'insertion plus courte. La pose de cathéter artériel fémoral n'a été évaluée essentiellement qu'en salle de cathétérisme interventionnel (69). Une méta-analyse publiée en 2015 référant quatre études incluant 1 422 patients, semblait indiquer une diminution du taux de complications (ponction veineuse accidentelle ou hématome au niveau du point de ponction) (RR 0,51 ; IC95% : 0,28 – 0,91) (69).

Quelques études ont évalué l'intérêt de l'échographie pour la mise en place d'un cathéter au niveau de l'artère radiale. Une méta-analyse publiée en 2016 incluait les données issues de cinq études randomisées (70). Il s'agissait d'études réalisées chez l'adulte, le plus souvent au bloc opératoire (71–74). Les auteurs de cette méta-analyse ne constataient qu'une augmentation du taux de succès à la première ponction (RR 1,4 ; IC95% : 1,28 – 1,64) et donc une diminution du nombre de tentative avant de pouvoir canuler l'artère radiale. Le bénéfice à utiliser systématiquement l'échographie semblait dépendre de l'expertise de l'opérateur : les opérateurs les plus aguerris ayant le moins de bénéfice à utiliser l'échographie (73). Les résultats des études étaient contradictoires pour savoir si l'échographie permettait de diminuer la durée de la procédure ou le nombre de complications.

Deuxième champ : surveillance

R2.1 - Les experts suggèrent que l'appartenance des services de réanimation à un réseau de surveillance permet de limiter l'incidence des infections liées au cathéter.

AVIS D'EXPERTS

L'intérêt de la surveillance en réseau se situe dans plusieurs domaines. Les réponses proposées ne reposent pas sur des essais cliniques classiques, mais sur des études épidémiologiques observationnelles. Les définitions communes permettent la comparabilité intra et interservices. Les grands ensembles de définitions sont celles du CDC américain et de l'ECDC européen (75,76), utilisées en France avec une concordance variable (77,78). Au-delà des travaux classiques concernant la relation entre la surveillance et l'évolution des taux des infections acquises en réanimation (79), deux études ont montré que la surveillance en réseau (80,81) a entraîné la baisse des taux d'infections sur des études de type avant-après. Plusieurs exemples de mise en place de programmes de prévention existent dans la littérature aux USA (82), mais aussi en Europe (programme espagnol Bacteremia Zero) (83). À la demande de la commission européenne, l'ECDC a mis en place la mesure d'indicateurs de processus et de structure (84) repris en France (85). L'étude des facteurs de risque d'infections bénéficie du travail en réseau qui permet de les valider sur un grand nombre de patients et donc d'orienter les mesures de prévention (86). L'obtention de données agrégées pertinentes d'écologie bactérienne, car reflétant l'écologie française et des données agrégées de consommation d'antibiotiques, reste encore très difficile à mettre en œuvre (87). Enfin, on peut également arguer de l'intérêt du travail en réseau sur des paramètres moins objectifs comme l'appartenance à un groupe, la possibilité de réaliser des comparaisons pour identifier les « outliers » (88).

R2.2 - Il faut instaurer un programme d'amélioration de la qualité des soins, au sein des services de réanimation, pour réduire les bactériémies liées aux cathéters.

GRADE 1+ ACCORD FORT

L'utilisation des check-lists pour l'insertion et pour les soins quotidiens, ainsi que l'instauration des chariots et kits « all inclusive », aident à respecter le programme de la qualité en standardisant les pratiques d'insertion et de soins des cathéters veineux centraux. Un total de 48 études (publiées en 2006 ou plus tard), a été investigué pour répondre à cette question (3,71,82,83,89–132). Trois études randomisées contrôlées et de bonne qualité ont significativement réduit les bactériémies sur les CVC en appliquant un programme de « best practice » (3,110,116). Une diminution des infections en fonction d'une amélioration de l'observance des pratiques a été bien démontré dans deux études (3,123). La majorité des études publiées ont appliqué une méthodologie avant-après sans groupe contrôle, et donc ont été jugées de faible qualité selon la méthode « GRADE » (93). Dans l'ensemble, les études ont démontré une diminution des bactériémies sur cathéters de l'ordre de 55 % en réanimation adulte, et de l'ordre de 42 % aux soins intensifs pédiatriques (133). Une stratégie multimodale (134) et une formation utilisant un centre de simulation ont été démontrées efficaces dans l'amélioration de la pratique (Tableau 2) (94,110).

Tableau 2– Stratégies suggérées par les experts pour permettre la diminution les infections liées aux cathéters.

Lors de l'insertion	Lors des soins
Hygiène des mains	Hygiène des mains
Mesures d'hygiène et d'asepsie maximale (bonnet, masque, blouse stérile, gants stériles, larges champs stériles)	Contrôles réguliers du pansement
Chlorhexidine alcoolique à 2% pour l'antisepsie de la peau	Réfection du pansement semi-perméable transparent tous les 7 jours (sauf décollement, souillure ou saignement)

Changement de tubulures après 96 h (ou dans les 24 h si lipides ou produits sanguins)

Désinfecter les valves avant l'accès ou manipuler les systèmes ouverts sur une compresse stérile ou imbibée dans l'alcool

Enlever le cathéter dès qu'il n'est plus nécessaire

R2.3 - Les experts suggèrent de mettre en culture les cathéters veineux centraux ou artériels uniquement en cas de suspicion d'infection liée aux cathéters.

AVIS D'EXPERTS

Il n'existe aucune étude randomisée ayant évalué l'intérêt ou l'absence d'intérêt de la mise en culture systématique des cathéters veineux centraux ou artériels en réanimation, que ce soit dans le but de prévenir (*i.e.*, diminution de l'incidence des ILC) ou de traiter (*i.e.*, identification des cathéters colonisés nécessitant ou pas un traitement secondaire).

Une revue systématique incluant 29 études publiées entre 1990 et 2002, avait suggéré une corrélation entre la colonisation des CVC (diagnostics effectués majoritairement par la méthode de Maki) et les bactériémies liées aux cathéters (135).

Quatre études (2 rétrospectives et 2 prospectives) observationnelles de cohorte ont été identifiées dans lesquelles les cathéters veineux centraux ou artériels ont été mis systématiquement en culture. Il s'agissait majoritairement de patients de réanimation (136–139). Différentes méthodes de cultures étaient utilisées (Brun-Buisson et Maki). Les indications de retrait étaient systématiques pour deux d'entre elles et multiples pour les autres ; dont des suspicions d'infections liées au cathéter. Le pourcentage de cathéters colonisés oscillait entre 6 et 15 %. La prévalence des infections secondaires était de 1,3 % à 4 %. Les espèces les plus fréquemment impliquées dans les bactériémies liées aux cathéters et survenant après le retrait étaient : *Staphylococcus aureus*, entérobactéries et *Candida spp.*

Deux recommandations internationales suggèrent une mise en culture de cathéters si et seulement si la bactériémie liée au cathéter est suspectée. Cependant la présence d'anomalies de la température est retrouvée dans près de deux tiers des cas et la présence de SRIS dans 4 cas sur 5. La présence de signes d'infection est fréquente le jour de l'ablation pour les malades de réanimation (140).

DIAGNOSTIC D'INFECTION LIEE AU CATHETER

R 3.1 - Devant une colonisation de cathéter à *S. aureus*, il faut probablement effectuer des hémocultures périphériques dès le rendu des résultats.

GRADE 2+ ACCORD FORT

L'infection de cathéter avec hémocultures à *Staphylococcus aureus* est une complication grave. Elle est associée à un fort potentiel de métastases septiques par dissémination hématogène (141). Une colonisation de cathéter à *S. aureus* est fréquemment associée à une bactériémie concomitante au même germe (142), notamment lorsque le cathéter est retiré pour suspicion d'infection (143). La présence d'un cathéter colonisé à *S. aureus* est associée à une fréquence élevée de bactériémies ou de métastases septiques hématogènes, qui surviennent souvent dans les 4 jours qui suivent le retrait du cathéter colonisé (144,145).

Chez les patients suspects d'infection de cathéters, avec une culture de cathéter positive à *S. aureus*, le risque de développer dans les 6 mois une infection bactériémique ou métastatique à *S. aureus* est plus élevé lorsque les hémocultures prélevées dans les 48 heures qui précèdent ou suivent le retrait du cathéter sont positives. Lorsque chez ces patients aucune hémoculture concomitante n'est réalisée, une infection ultérieure à *S. aureus* survient dans plus de 20% des cas (143).

R3.2 - Au cours d'une infection de cathéter veineux central avec bactériémie ou fongémie persistante, les experts suggèrent de réaliser un bilan d'extension à la recherche de complications locales et systémiques. Ce bilan comporte notamment une échographie doppler du vaisseau cathétérisé, une imagerie à la recherche d'embolies septiques ainsi qu'une échocardiographie pour les cathéters posés en territoire cave supérieur.

AVIS D'EXPERTS

Une bactériémie (ou une fongémie) persistante est définie comme la persistance d'hémocultures positives après 3 jours d'antibiothérapie bien conduite. Les infections de CVC peuvent être responsables de complications locorégionales et/ou systémiques. Les complications locorégionales comprennent la suppuration au point d'insertion du cathéter, la tunnelite et la thrombophlébite suppurée. Les complications systémiques sont en rapport avec la bactériémie, source d'endocardite et/ou d'embolies septiques (notamment au niveau de la rétine). Elles atteignent plus fréquemment la

circulation pulmonaire. Elles sont plus fréquentes lors d'une infection à *Staphylococcus aureus* et *Candida spp.* (146–148). Il n'existe pas d'étude spécifique sur les patients de réanimation dans ce domaine. Aucune étude randomisée n'a évalué l'impact clinique d'un bilan d'extension à la recherche de complications locales et systémiques.

R3.3a - Les experts suggèrent de réaliser une échographie trans-oesophagienne dès que possible chez tous les patients atteints d'une fongémie ou d'une bactériémie persistante à *Staphylococcus aureus* ou *Enterococcus spp.*

AVIS D'EXPERTS

R3.3b - Au cours d'une infection de cathéter veineux central avec bactériémie persistante, quel que soit le micro-organisme incriminé, les experts suggèrent la réalisation d'une échocardiographie trans-oesophagienne dès que possible chez les patients à risque d'endocardite : hémodialyse, foyers emboliques d'infection, toxicomanie intra-veineuse, chambre implantable, dispositif électronique intracardiaque, valve prothétique, antécédent d'endocardite infectieuse et anomalie structurelle cardiaque.

AVIS D'EXPERTS

Le risque d'endocardite infectieuse dépend de l'agent étiologique responsable de la bactériémie : Dans les cas de bactériémies persistantes à *Staphylococcus aureus*, on constate une élévation du taux de rechute et du taux de mortalité dans les 12 semaines suivant un épisode de bactériémie (149). Dans une étude où les hémocultures étaient répétées tous les 3 jours dans les suites d'une bactériémie positive à *S. aureus*, le taux d'embolies septiques était de 5 % si la bactériémie durait moins de 3 jours et augmentait à 25 % en cas de de bactériémie documentée persistant plus de 10 jours (141). La candidémie persistante a également été associée à un taux de mortalité élevé avec un risque ajusté de 2,5 (IC 95 % : 1,33 - 4,72). L'incidence de l'endocardite chez les patients atteints de candidémie a fait l'objet de moins d'évaluation. Dans une étude récente, l'endocardite a été détectée chez 2,9 % des patients ayant une candidémie à l'aide d'une ETT et chez 11,5 % de ceux ayant bénéficié d'une ETO (150).

Chez les patients avec une ILC à *Enterococcus spp* documentée, la nécessité d'exclure systématiquement une endocardite reste discutée. Dans une étude récente portant sur 1515 patients atteints de bactériémie à entérocoque, 65 (4,29 %) d'entre eux avaient une endocardite prouvée ; 16,7 % des patients bactériémiques ont été diagnostiqués par une ETT et 35,5 % par une ETO.

Les données concernant les bacilles à Gram négatif sont insuffisantes.

Le risque d'endocardite infectieuse dépend également des conditions prédisposant le patient,

notamment de la présence ou non d'une valvulopathie préexistante. Actuellement, plusieurs études (151–156) suggèrent, en raison du très faible risque d'endocardite infectieuse, de réaliser une ETO si et seulement si les facteurs de risque suivants sont présents : bactériémie persistante, hémodialyse, acquisition communautaire, embolies septiques, phénomènes immunologiques ou emboliques, toxicomanie intraveineuse, chambre implantable, dispositif intracardiaque, valve prothétique, antécédent d'endocardite infectieuse ou anomalie structurelle cardiaque.

R3.4 – Les experts suggèrent de pratiquer simultanément par le cathéter et par une ponction veineuse périphérique, des hémocultures et d'appliquer des méthodes de quantification bactérienne comparative et/ou une détermination du délai différentiel de pousse bactérienne.

AVIS D'EXPERTS

Une méta-analyse montrait que les hémocultures quantitatives concomitantes permettaient le diagnostic de bactériémie sur cathéter avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 94 % (157). Depuis cette publication, d'autres études ont été réalisées (158–160) . Elles utilisent toutefois des seuils de significativité différents, des méthodes de cultures du cathéter variables et mélangent divers types de cathéters.

Avec les mêmes variations de diagnostic et de cathéter, sept études (159–165) ont évalué, pour le diagnostic de bactériémie sur cathéter, la validité d'un temps de pousse au moins inférieur de 2h dans le flacon prélevé sur cathéter par rapport à celui prélevé en périphérie.

Les résultats en termes de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative sont les suivants :

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Hémocultures quantitatives	71-93%	95-99%	83-100%	95-99%
Temps de pousse	44-96%	90-100%	61-94%	89-99%

CONTEXTES CLINIQUES

R3.5 - Chez un patient fébrile, sans signe de gravité, sans signe local, sans fièvre de cause non infectieuse, et sans autre foyer infectieux suspecté, les experts suggèrent de retirer l'abord vasculaire si ce dernier n'est pas indispensable.

AVIS D'EXPERTS

Cette recommandation est motivée par deux constatations étayées dans la littérature : 1- même en réanimation, plus de 20 % des cathéters centraux en place un jour donné, sont injustifiés (166), et 2- le maintien d'un cathéter en place en cas d'infection prouvée est toujours risqué et associé à un sur-risque de décès (167,168) en particulier pour les bactéries multi résistantes.

R3.6 - Chez un patient avec fièvre sans signe de gravité, si le cathéter ne peut pas être remplacé sans risque important, les experts suggèrent de préférer au retrait immédiat, la réalisation de façon simultanée d'hémocultures par ponction veineuse périphérique et par prélèvement de sang sur la voie d'abord vasculaire suspectée avec méthodes de quantification bactérienne comparative et/ou une détermination du délai différentiel de pousse.

AVIS D'EXPERTS

Cette recommandation repose sur les résultats d'une étude publiée en 2004 (5). Les patients suspects d'infection sur voie veineuse centrale ont été randomisés dans un groupe « retrait » versus « surveillance renforcée ». Dans cette étude, les auteurs ont exclu les patients ayant des signes de gravité reportés dans la recommandation ci-dessus. Parmi 144 patients évalués, 80 avaient au moins un critère d'exclusion conduisant au retrait du CVC. Chez ces patients, le diagnostic d'infection sur cathéter a été retenu chez 25 % des patients. Parmi les 64 patients randomisés, le CVC a été retiré chez 32 patients ; une infection sur cathéter a été diagnostiquée chez 2 patients. Dans le groupe « surveillance », 37 % des voies veineuses centrales ont été retirées entre l'inclusion et J10 pour sepsis persistant, instabilité hémodynamique, dysfonction du cathéter, violation du protocole. Trois infections sur cathéter ont été diagnostiquées dans le groupe surveillance. Donc seuls 8 % de ces patients ont eu un diagnostic d'infection sur cathéter.

NB : les signes de gravité sont mentionnés dans l'introduction.

R3.7 - Chez un patient de réanimation suspect d'ILC avec signe de gravité, en l'absence d'autre point d'appel infectieux, les experts suggèrent de retirer le cathéter après avoir réalisé des hémocultures sur une veine périphérique et sur la voie d'abord vasculaire.

NB Si l'hémoculture est prélevée sur KTA, la négativité de la culture du KTA est nécessaire pour accepter le diagnostic de bactériémie.

AVIS D'EXPERTS

Les infections sur cathéter sont la cause principale de sepsis chez environ 5 % des patients (169,170). Une revue systématique de la littérature publiée en 2018 désigne le retrait du cathéter comme l'intervention princeps, et toujours recommandée, spécialement en cas de sepsis ou de choc (2). Cette recommandation s'applique également chez le patient neutropénique (171). Elle repose au total sur un faible niveau de preuve avec des éléments indirects comme la surmortalité des patients neutropéniques en choc septique chez lesquels le site implantable n'est pas retiré (172). Les évolutions technologiques, en particulier l'utilisation systématique des ultrasons pour la pose des voies veineuses centrales a facilité l'abord veineux en augmentant de 10 à 80 % le taux de succès de la procédure et en réduisant de 50 % les complications mécaniques, notamment pour les abords sous-claviers et jugulaires internes (60). Ce progrès ne peut qu'inciter à un recours au changement de voie de façon systématique en cas d'infection. La réalisation d'une hémoculture avant de débiter une antibiothérapie chez les patients suspects de sepsis est associée à une diminution de la mortalité (170).

R3.8 - Chez le patient de réanimation ayant une ILC, les experts suggèrent que la durée de l'antibiothérapie tienne compte du germe identifié, des prélèvements microbiologiques et des éventuelles complications (Tableau 3).

AVIS D'EXPERTS

La durée de traitement des infections liées au cathéter dépend de deux facteurs : l'espèce microbienne impliquée et la présence ou non de complications locales ou à distance. Il n'existe aucune étude randomisée permettant de définir la durée de traitement adéquate. Par convention et probablement du fait du risque de localisations secondaires et/ou du tropisme endovasculaire, les experts recommandent une durée prolongée en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* et à *Candida spp.* (14 jours). Dans les autres situations, la durée de traitement est de 7 jours.

En cas de localisations secondaires, la durée de traitement est adaptée au site de la localisation. Seule la thrombophlébite suppurée définie par la découverte d'une thrombose et la persistance d'une bactériémie au-delà de la 72^{ème} heure d'un traitement efficace nécessitera une durée de traitement minimale d'au moins 4 semaines pouvant être prolongée jusqu'à 6 semaines.

La durée de traitement en cas de thrombophlébite suppurée est basée sur des avis d'experts. Une étude rétrospective récente portant sur des patients porteurs de thrombophlébites suppurées à *S. aureus* montre qu'une durée de traitement antibiotique inférieure à 28 jours et l'absence de traitement anticoagulant sont associés à plus d'échecs thérapeutiques (173).

R3.9 – Chez le patient de réanimation, en cas de bactériémie liée au cathéter, démontrée par des hémocultures comparatives, avec bactériémie ou complication locale, les experts suggèrent de retirer le cathéter dès que possible, quel que soit le germe ou le terrain.

AVIS D'EXPERTS

En cas d'ILC bactériémique, le maintien d'un cathéter en place est associé à un sur-risque de décès (149,167) en particulier pour les bactéries multi-résistantes. En effet, l'ablation de la source de l'infection fait partie de l'ensemble des recommandations du traitement des bactériémies. Elle reste aussi la règle dans le traitement des candidémies (174).

TRAITEMENT EMPIRIQUE

3.10 - La durée de traitement antibiotique d'une colonisation d'un cathéter identifiée sans bactériémie dépend de l'espèce identifiée et du contexte dans lequel le retrait du cathéter a été effectué. Les experts suggèrent (Tableau 3) :

a- En l'absence de signes infectieux, aucun traitement n'est justifié. Toutefois, une surveillance avec réalisation d'hémocultures, même en l'absence de fièvre est nécessaire en cas de colonisation à *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* et autres bacilles à Gram négatif non-fermentants.

b- Si le retrait a été effectué dans un contexte de sepsis non expliqué :

b-1 : En cas de colonisation à *S. aureus*, *Candida spp.* ou bacilles à Gram négatif non-fermentant, la durée totale devra être de 3 à 5 jours, en l'absence de bactériémie ou de complications.

b-2 : En cas de colonisation à *S.* à coagulase négatif ou à entérobactéries : aucun traitement antibiotique n'est nécessaire.

AVIS D'EXPERTS

Seuls 17 % des patients avec cathéters colonisés ($\geq 10^3$ UFC/ml) développeront une bactériémie secondaire (2). Chez les patients dont le cathéter retiré est colonisé, le risque de survenue d'une bactériémie dépend de plusieurs facteurs dont l'immunité sous-jacente du patient, l'existence ou non d'une thrombose de la veine cathétérisée, de l'espèce microbienne et probablement de l'importance de l'inoculum.

Il n'existe aucune étude randomisée permettant d'identifier, parmi les patients hospitalisés en réanimation ayant un cathéter colonisé et après retrait, ceux exposés au risque de bactériémies secondaires. L'analyse de la littérature (2) est limitée par le caractère observationnel des études, l'absence de données quant aux conditions de retrait (en période fébrile ou non, l'existence ou non de foyer infectieux autre) et l'absence de suivi systématique des patients après le retrait. Trois espèces microbiennes semblent être associées à un sur-risque de bactériémies secondaires : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et, à moindre degré, *Candida spp.*

Les experts recommandent dans cette situation spécifique de ne traiter de façon systématique que :

- 1- les patients dont le cathéter est retiré dans un contexte fébrile,
- 2- non expliqué et pour lesquels la culture du cathéter identifie,
- 3- une des 3 espèces citées plus haut à un taux significatif et
- 4- $\geq 10^3$ UFC/ml si la technique de Brun Buisson est utilisée.

En l'absence de données quant à la durée du traitement, les experts proposent de ne pas dépasser cinq jours d'antibiothérapie en l'absence de bactériémie ou de complications.

Chez les patients ayant une colonisation de cathéter à *S. aureus* isolée, sans hémoculture périphérique concomitante positive, il est recommandé d'administrer une antibiothérapie anti-staphylococcique de 5 à 7 jours (175). Les études supportant cette recommandation sont peu nombreuses, observationnelles, rétrospectives, de faible effectif, rarement réalisées en réanimation et le plus souvent non contrôlées (143–145,176–179). La définition des bactériémies secondaires utilisée par plusieurs auteurs (> 24 heures après le retrait du cathéter) ne permet pas de distinguer dans bon nombre de cas la bactériémie liée au cathéter de la bactériémie secondaire. Il n'existe pas de données sur les cathéters artériels colonisés à *S. aureus* sans hémoculture concomitante périphérique positive.

Concernant les colonisations bactériennes, trois études rétrospectives (180–182) et deux études prospectives (183,184) observationnelles recommandent une durée d'au moins trois jours d'antibiotiques avec au moins un des antibiotiques adapté à l'antibiogramme. Trois études sur cinq montrent une réduction franche des bactériémies, parmi lesquelles deux sont prospectives et ciblent chacune une bactérie particulière : *P. aeruginosa* et *A. baumannii*.

Concernant les colonisations fongiques, cinq études rétrospectives (182,185–188) sont disponibles et incluses dans une méta-analyse (189) publiée en 2014. La mortalité est particulièrement élevée dans ces études (42 %). Elles ne montrent pas de différence entre l'effet du traitement antifongique et la surveillance simple sur la survenue de fongémies ou candidoses profondes (5 études), ni sur la mortalité (3 études). Des essais thérapeutiques randomisés sont nécessaires.

R3.11 - En cas d'antibiothérapie probabiliste au cours d'une suspicion d'ILC chez un patient hospitalisé en réanimation, les experts suggèrent la prescription d'un antibiotique (ou une association) couvrant les bacilles à Gram négatif y compris *Pseudomonas aeruginosa* en association à un traitement anti cocci à Gram positif.

AVIS D'EXPERTS

Le traitement des suspicions d'infections liées au cathéter nécessite l'utilisation des antibiotiques en probabiliste et doit être débuté avant l'obtention des résultats microbiologiques. Quatre principes doivent dicter l'attitude thérapeutique : (a) le contrôle de la source (retrait du cathéter en cas de signes de gravité et en cas d'inutilité), (b) le choix des classes antibiotiques (dépend de l'épidémiologie locale et individuelle du patient), (c) la gravité de l'épisode infectieux et la présence de comorbidités et (d) l'optimisation des modalités thérapeutiques permettant d'atteindre des taux plasmatiques efficaces.

Les données Réa-Raisin (2016) mettent en évidence au sein de prélèvements des CVC, respectivement 6 %, 35 %, 28 % et 9,6 % de *S. aureus* (dont 20% résistant à la méticilline), de *staphylocoque* à coagulase négative, d'entérobactéries (dont 18,9 % d'EBLSE) et *Pseudomonas aeruginosa*.

Au regard des données, en cas de suspicion d'ILC chez un patient hospitalisé en réanimation, les experts suggèrent la prescription d'un antibiotique (ou une association) couvrant les bacilles à Gram négatif y compris le *P. aeruginosa*, en association à un traitement anti cocci à Gram positif. L'état de choc, un terrain d'immunodépression (neutropénie, transplantation d'organe), une haute prévalence de résistance dans l'unité concernée et la colonisation préalable connue à BMR sont les quatre facteurs à prendre en compte pour inclure les BMR dans le spectre antibiotique choisi.

R3.12 – En cas de suspicion d'ILC chez un patient hospitalisé en réanimation, les experts recommandent de ne pas débiter de traitement antifongique empirique systématique.

AVIS D'EXPERTS

Chez les patients de réanimation, le risque d'ILC septicémique du à *Candida spp.* reste faible à 1,3 pour 1000 séjours (190) et la fréquence de *Candida spp.* dans les ILC reste de l'ordre de 5 % (rapport REA-RAISIN 2017). Le risque ne concerne donc que peu de patients et les experts considèrent que la prise en compte de ce risque ne doit pas s'appliquer systématiquement mais uniquement à des sous populations à risque élevés (patients admis en état de choc, avec défaillance multiviscérale sous antibiothérapie à large spectre à fortiori s'il existe une colonisation fongique préalable) (2,2,191–197).

TRAITEMENT AVEC DOCUMENTATION BACTERIENNE

R3.13 - La durée de traitement adéquate d'une bactériémie liée au cathéter est de 7 jours. Toutefois, les experts suggèrent de prolonger cette durée dans les situations suivantes :

a-En cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* ou *Candida albicans*, cette durée pourra être prolongée de 7 à 14 jours en l'absence de localisation secondaire ou de complication.

b-En cas de localisations secondaires (endocardite, métastases septiques, ostéomyélite), ou de complications (i.e. thrombophlébite suppurée définie par la découverte d'une thrombose au regard de la voie veineuse cathétérisée et la persistance d'une bactériémie au-delà de la 72^{ème} heure), la durée du traitement devra être de 4 à 6 semaines (Tableau 3).

AVIS D'EXPERTS

Actuellement, il n'existe pas d'essai randomisé ayant évalué l'impact d'un traitement antibiotique court (< 14 jours) vs. un traitement prolongé (> 14 jours) sur le taux de récurrence, de complications, et de mortalité chez le patient non immunodéprimé. Les données disponibles, issues pour la grande majorité d'études rétrospectives de faible taille, concernent essentiellement les infections de cathéters centraux «non compliquées» à *S. aureus* (198–200). Le risque de localisation secondaire et de récurrence semble être augmenté en cas de traitement court (5 - 10 %) (147,198,200–202). Un traitement court ne peut être envisagé qu'en l'absence de complication et en cas de retrait du cathéter. Il n'y a pas d'étude disponible sur la durée de traitement des infections de cathéters à bacille gram négatif, entérocoque, ou staphylocoque coagulase négative.

R3.14a - Les experts suggèrent un traitement probabiliste intégrant la vancomycine en cas de suspicion d'ILC, si le patient ou la situation écologique du service font craindre un risque élevé d'infection à *S. aureus* résistant à la méticilline.

AVIS D'EXPERTS

R3.14b - Les experts suggèrent de ne pas utiliser la téicoplanine comme antibiothérapie empirique en cas d'ILC.
AVIS D'EXPERTS
R3.14c - Il faut probablement utiliser la daptomycine en cas d'ILC avec choc septique, insuffisance rénale aigue et/ou exposition récente à la vancomycine (> 1 semaine au cours des 3 derniers mois) ou si la prévalence locale de SARM avec une CMI à la vancomycine $\geq 1,5 \mu\text{g/ml}$ est élevée.
GRADE 2+ ACCORD FORT
R3.14d - Les experts suggèrent de ne pas utiliser le linézolide en cas d'infection de voie veineuse centrale avec choc septique.
AVIS D'EXPERTS
<p>Les patients avec une ILC à <i>S. aureus</i> présentent un risque élevé de survenue d'embolies hématogènes, en particulier lorsque le cathéter ne peut pas être retiré et/ou que le traitement antibiotique n'est pas approprié. La vancomycine est l'antibiotique le plus fréquemment prescrit en cas d'infection à <i>S. aureus</i> résistant à la méticilline et/ou à S.coagulase négatif. Des études ont comparé l'efficacité et l'innocuité des glycopeptides (vancomycine vs teicoplanine) dans les bactériémies à <i>Staphylococcus</i> spp. (y compris SARM). Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux antiinfectieux (203,204), bien que des isolats cliniques de <i>S. épidermidis</i> et <i>S. haemolyticus</i> aient été rapportés avec une sensibilité réduite à la téicoplanine (205).</p> <p>La vancomycine est associée à des taux de succès clinique plus faibles pour les bactériémies à SARM dont la CMI est $\geq 1,5 \text{ mg/L}$ (206,207). Dans une étude cas-témoin centrée sur des cas d'infection à SARM avec une CMI à la vancomycine $\geq 1,5 \text{ mg/L}$, un taux de survie plus élevé a été observé dans le groupe de patients traités par la daptomycine (208). L'analyse multivariée a confirmé que l'insuffisance rénale et le traitement antérieur par la vancomycine étaient associés à un taux d'échec clinique significativement plus élevé. L'impact reste mal connu sur le résultat du traitement d'une bactériémie due à un SCN avec une CMI à la vancomycine $\geq 1,5 \text{ mg/L}$ (mesurée par E test). Des études antérieures ont indiqué que l'efficacité de la vancomycine est inférieure à celle des bêta-lactamines (céfazoline ou oxacilline) dans le traitement des bactériémies à <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (209–211). Cela justifierait l'inclusion d'une bêta-lactamine dans le traitement empirique de tout cas suspect d'ILC. Cinq mille sept cent quatre vingt sept patients de 122 hôpitaux (212) ayant reçu un traitement avec une bêta-lactamine ont une mortalité inférieure de 35 % comparativement aux patients ayant reçu de la vancomycine (HR 0,65; IC 95 % : 0,52 - 0,80).</p> <p>La daptomycine est un antibiotique lipopeptidique ayant une activité <i>in vitro</i> contre les bactéries Gram positif et plus bactéricide que la vancomycine (213,214). La seule étude randomisée comparant la daptomycine à la vancomycine ou à une β-lactamine a conclu que l'efficacité de la</p>

daptomycine n'était pas inférieure à celle de la vancomycine (215). Dans une étude de cohorte incluant 579 épisodes de bactériémie causée par un SARM, aucune différence significative n'a été observée dans la mortalité des patients traités par vancomycine ou daptomycine (OR 1,42 ; IC 95 % : 0,83-2,44) (216). Cependant, dans une étude récente analysant l'efficacité de la daptomycine chez 40 patients cancéreux ayant une ILC à Gram positif (y compris *S. aureus*) par rapport à un groupe témoin historique de 40 patients traités par vancomycine, la négativation microbiologique et la guérison clinique étaient plus rapides dans le groupe traité par la daptomycine (217–219).

COMPLICATIONS

R3.15 - Au cours d'une thrombose veineuse profonde liée à une infection de cathéter, les experts suggèrent de retirer le cathéter et d'utiliser une anticoagulation curative.

AVIS D'EXPERTS

Les thromboses sur cathéter sont fréquentes et souvent asymptomatiques (220–222). La pathogenèse résulte de l'activation des voies de coagulation par le matériel étranger dans la circulation sanguine, des lésions endothéliales vasculaires et de l'activation des cellules endothéliales (175). L'infection peut également stimuler la formation de thrombi en aggravant les anomalies de la coagulation. La présence d'une masse de thrombus autour du cathéter augmente le risque de colonisation microbienne et de bactériémie (223). L'infection de CVC et la thrombose semblent donc avoir une relation bidirectionnelle.

Aucune étude randomisée n'a évalué l'association d'une anticoagulation et d'une antibiothérapie dans le traitement d'une thrombose sur cathéter infecté.

Le traitement d'une thrombose (non infectée) liée au cathéter fait appel au retrait du cathéter (224) (qui peut à lui seul entraîner la disparition du thrombus (225)) associé à un traitement anticoagulant. En cas de thrombose infectée liée au cathéter, les recommandations de l'IDSA (2009) (175) proposaient un traitement par héparine sur la base d'un article de revue de 2007 (226) qui s'intéressait aux thrombophlébites suppurées. Seule une des études analysées dans cette méta-analyse concernait des thromboses infectées liées au cathéter (227).

Par analogie avec le traitement des thromboses profondes (224,228) non liées à un cathéter, on propose un traitement anticoagulant pour traiter une thrombose profonde infectée liée à un cathéter. La taille du thrombus et le retentissement de la thrombose ne sont pas clairement évoqués pour nuancer le traitement proposé.

La thrombophlébite suppurée est en rapport avec la thrombose veineuse associée à une infection et une bactériémie. Elle combine les signes et les symptômes de l'infection, les signes de la thrombose

et ceux du dysfonctionnement du CVC. Les tests microbiologiques et radiologiques sont nécessaires pour affirmer le diagnostic. La thrombose doit être confirmée par l'échographie (sensibilité de 70-100 % et spécificité de 93 %), la tomodensitométrie ou la phlébographie. Certaines études suggèrent que l'imagerie par résonance magnétique puisse être utile dans ce cadre (175,223).

Tableau 3 : Fièvre non expliquée, cathéter retiré et microbiologie positive (AVIS D'EXPERTS)

Cathéter retiré dans un contexte fébrile et microbiologie positive	Antibiothérapie et durée
<i>Staphylococcus aureus, Candida spp</i>	
Hémoculture négative	3-5 jours
Hémoculture positive sans complication à distance	7-14 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines
<i>Entérobactéries, Entérocoques, Staphylococcus coagulase négative</i>	
Hémoculture négative	Pas d'antibiothérapie*
Hémoculture positive sans complication à distance	7 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines
<i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii</i>	
Hémoculture négative	3-5 jours*
Hémoculture positive sans complication à distance	7 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines

(*) ces propositions sont basées sur des données épidémiologiques de qualité médiocre et elles sont données à titre indicatif. Elles doivent être modulées en fonction de la présence de signes de sepsis clinique, de la présence de dispositifs intra-vasculaires, et d'une immunodépression sous-jacente.

Champ pédiatrie

R.1 pédiatrique - En réanimation pédiatrique, pour la désinfection cutanée avant insertion d'un cathéter veineux central chez les nourrissons de plus d'1 mois et les enfants, les experts suggèrent d'utiliser, par analogie avec les adultes, une solution alcoolique de chlorhexidine à 2 %.

AVIS D'EXPERTS

En 2007, pour l'antisepsie sur peau saine avant pose de cathéter veineux central, la société française d'hygiène hospitalière recommandait chez le nourrisson de moins de 1 mois, le mélange chlorhexidine -benzalkonium en solution faiblement alcoolisée (Biseptine®) ou les dérivés chlorés, et entre 1 et 30 mois, la chlorhexidine alcoolique préférentiellement à la povidone en solution alcoolique. Les données cliniques montrant une supériorité de la chlorhexidine alcoolique par rapport à la povidone alcoolique sont manquantes chez l'enfant, de même que le dosage idéal de la chlorhexidine (0,5 ou 2 %). Chez l'adulte une étude randomisée contrôlée multicentrique a montré la supériorité de la chlorhexidine à 2 % par rapport à la povidone, toutes deux en solution alcoolique, en terme de réduction des bactériémies, des infections et des colonisations pour tous les accès veineux centraux et les cathéters artériels (26). La toxicité cutanée de la chlorhexidine a surtout été retrouvée au cours d'applications itératives chez les nouveau-nés (pansements imprégnés) (229). Par ailleurs au cours d'une utilisation similaire dans une population d'adultes et d'enfants, la concentration de 2 % est apparue plus agressive que 0,5 % (230). Enfin dans l'étude de Mimoz et al., il y avait plus de toxicité cutanée avec la chlorhexidine qu'avec la povidone (26). Plus d'études sont donc nécessaires pour statuer sur la tolérance de la chlorhexidine en particulier chez les nourrissons.

R.2 pédiatrique - Pour l'abord veineux central chez le nourrisson et l'enfant, à l'exclusion de la néonatalogie, il faut probablement privilégier l'abord supra claviculaire échoguidé de la veine brachiocéphalique pour diminuer le nombre de ponctions et les complications mécaniques immédiates.

GRADE 2+ ACCORD FORT

Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants, l'abord supra claviculaire échoguidé de la veine brachiocéphalique (VBC) a été récemment proposé comme alternative à l'abord classique infra claviculaire de la veine sous-clavière avec un taux de succès très élevé, une incidence très basse de ponction artérielle accidentelle et quasi-nulle pour le pneumothorax (231–233). Il y a plus de succès à la première ponction et moins de tentatives de ponction pour l'abord échoguidé de la VBC par

rapport aux autres abords (234,235). L'incidence des ponctions artérielles accidentelles ne permet pas de trancher entre abord jugulaire et abord sous-clavier (236,237) mais elle est plus basse pour l'abord de la VBC (238) ; l'étude de Lu n'est pas retenue car la ponction de la VBC en 2001 n'était pas échoguidée (239). Il y a très peu de pneumothorax dans les différentes études (tous avec l'abord classique de la veine sous-clavière) ; il n'y en a pas avec la VBC dans deux séries descriptives et une étude comparative (232,233,238). L'abord sous-clavier est responsable de plus de fausses routes de guides et malpositions de cathéters avec un niveau de preuve élevé (234,236,237,240), les trajets étant plus directs pour les abords fémoraux, jugulaires à droite et brachiocéphaliques des deux côtés. En ce qui concerne les infections liées aux cathéters, les résultats sont disparates entre les sites jugulaires, sous-claviers et fémoraux. Une étude rétrospective retrouve moins d'infections (exprimées en jours-cathéters) et moins de thromboses dans le groupe VBC mais sans donner le détail des autres abords (238). Les cathéters fémoraux sont associés à une incidence plus élevée de thromboses veineuses, avec un faible niveau de preuve, et à plus d'obstructions de cathéters avec un bon niveau de preuve (237,240,241).

R.3 pédiatrique - Chez l'enfant, les experts suggèrent le site radial plutôt que fémoral lors de la pose d'un cathéter artériel afin de diminuer le risque de thrombose.

AVIS D'EXPERTS

Le cathéter artériel fémoral représente la référence en terme de monitoring continu de la pression artérielle (PA) puisqu'il reflète la PA centrale (aorte) (242). Les PA mesurées sur cathéter artériel radial sont très bien corrélées aux PA mesurées sur un cathéter artériel fémoral aussi bien au bloc opératoire qu'en réanimation pédiatrique, en dehors des situations particulières de clampage aortique (243–245). Les dysfonctionnements sont plus fréquents avec les cathéters artériels posés en radial chez les petits enfants de moins de 13 mois et moins de 8 kg dans le travail de Shin et al. (244). Cependant, le risque de thrombose est significativement plus important dans les cathéters artériels posés en fémoral chez l'enfant (246). Ce risque augmente avec la taille du cathéter, sa durée en place. La période néonatale est le seul facteur de risque indépendant retrouvé de thrombose (246). Aucune étude pédiatrique n'a comparé le risque infectieux des 2 sites. Chez les patients de réanimation pédiatrique, la pose d'un cathéter (veineux central ou artériel) sous échoguidage, comparativement à la pose non échoguidée, permet de limiter les complications.

R. 4 pédiatrique - En pédiatrie, il faut privilégier une technique de pose échoguidée des cathéters veineux centraux et des cathéters artériels en comparaison à un repérage anatomique.

GRADE 1 + ACCORD FORT

Dans les études pédiatriques randomisées (247), observationnelles (235,248,249) ou la méta-analyse (incluant 8 RCT) (250), les résultats sont homogènes pour confirmer le bénéfice de la pose échoguidée sur la réduction des échecs ou tentatives multiples de pose (235,247–250), du nombre de ponction (247,249,250) et du temps nécessaire à la pose (247,249–251). Les complications liées à la pose (ponction artérielle ou hématome) sont généralement diminuées d'un facteur de 2 à 4 (247,249–251). Seul, Leyvi ne retrouve pas d'amélioration des complications immédiates avec l'échoguidage (248). Les résultats sont similaires pour l'abord artériel (252–254). La diminution des complications mécaniques (hématome ou ischémie) est encore plus importante (facteur de 4 à 5). Les études se sont intéressées au site radial (252,253) avec un échoguidage « hors du plan ». L'intérêt de l'échoguidage aurait tendance à être plus important dans le groupe des nourrissons et jeunes enfants ($p = 0,07$) (253). Il n'existe pas de données dans la littérature permettant d'attester de l'intérêt de l'échoguidage pour la prévention des complications liées au maintien des cathéters veineux centraux et artériels.

R.5 pédiatrique - En pédiatrie, il ne faut probablement pas utiliser les CVC imprégnés par des antimicrobiens (antiseptiques ou antibiotiques) dans le but de diminuer la densité d'incidence des bactériémies (exprimée pour 1 000 jours de cathéters) si les mesures préventives standards suffisent à obtenir des densités d'incidence d'infections liées au cathéter basses.

GRADE 2 – ACCORD FORT

Les résultats de l'analyse démontrent dans une étude randomisée, que l'utilisation de cathéter imprégné de rifampicine et minocycline améliore la densité d'incidence (DI) des infections liées au cathéter dans des réanimations pédiatriques anglaises (8,24 vs 3,31/1000 j cathéters, HR 0.4 ; IC 95% : 0.17-0.97) (255). Cet intérêt était également retrouvé dans une étude rétrospective de patients brûlés (14 vs 8 /1000 j cathéter) (256). Dans ces 2 études, les densités d'incidence étaient particulièrement élevées, en attestent les valeurs retrouvées dans les groupes contrôles. Par contre, ce bénéfice était absent dans 2 autres études, une observationnelle (257) et une randomisée (258) utilisant le même type de cathéter quand la DI du groupe contrôle était plus basse (3,46 vs 3,62/1000j cathéter, $p > 0.99$) (258). Le faible nombre de CLABSI (Central Line-associated Blood Stream Infection) rapporté dans les études ne permet pas d'évoquer l'émergence de résistance des

germes en cause lors de l'utilisation de cathéter imprégné d'antibiotique. De nouvelles études randomisées semblent nécessaires pour mieux cibler la population susceptible de bénéficier de tels cathéters.

R. 6 pédiatrique - Chez l'enfant, il ne faut probablement pas utiliser les CVC imprégnés d'héparine pour réduire le risque d'occlusion ou de thrombose.

GRADE 2- ACCORD FORT

L'imprégnation par l'héparine des CVC pourrait permettre de diminuer le risque thrombogène du dispositif et donc l'agrégation des plaquettes mais également de réduire l'adhérence de bactéries comme les staphylocoques. Le groupe Cochrane a publié en 2014 une revue de la littérature qui avait comme objectif de déterminer les effets des CVC imprégnés d'héparine sur le risque de thrombose, d'occlusion, d'infection et les risques locaux (34). Shah et al ont montré en combinant deux études RCT comparant le CVC imprégné à l'héparine versus CVC standard un RR de thrombose (clinique ou par doppler) non significatif de 0,31 (IC 95 % : 0,01 - 7,68) et un risque d'occlusion (impossibilité d'injecter) de 0,22 (0,07-0,72) uniquement pour les cathéters maintenus en place plus de 7 jours (une seule étude analysée). Dans une RCT plus récente, Gilbert et al. ne retrouvaient pas de différence entre les CVC imprégnés d'héparine et les CVC standards pour la prévention des thromboses (25 vs 21 %, p=0,36) ou des infections (8,78 vs 8,24 ILC/1000 j cathéter) alors que l'abord fémoral connu pour être le plus thrombogène était utilisé dans plus de la moitié des cas pour les deux groupes (255).

R.7 pédiatrique - En pédiatrie, les experts suggèrent de mettre en place un programme d'amélioration de la qualité pour diminuer les infections liées au cathéter.

AVIS D'EXPERTS

L'Institute for Healthcare Improvement préconise un programme en cinq étapes pour la prévention des infections liées aux cathéters (CLABSI) : hygiène des mains, maximum de barrières lors de l'insertion, antisepsie cutanée à la chlorhexidine, choix du site, questionnement quotidien de l'intérêt du maintien de la CVC et retrait immédiat des CVC inutiles. Bien que l'intérêt des mesures prises individuellement semble moins évident chez l'enfant, l'existence d'un programme d'amélioration de la qualité associant ces mesures permet la réduction de la densité d'incidence (DI) des CLABSI en

réanimation pédiatrique. Dans la méta-analyse de Ista et al., la DI en réanimation pédiatrique diminuait d'une médiane de 5,9/1000 j cathéter (range 2,6-31,1) à 4,3/1000 j cathéter (range 0-16,5). Cet effet serait plus fort en cas de DI de départ supérieure ou égale à 5/1000 j cathéter (133). Un programme incluant des recommandations sur la pose, le maintien et sur l'éducation permettrait de s'approcher de l'objectif « Zero infection » (259). De futures études devraient s'intéresser aux différentes méthodes d'implantation des bundles et à l'impact de la compliance au programme de prévention sur l'évolution des CLABSI et infections liées aux soins.

R.8a pédiatrique - Chez l'enfant, les pansements imprégnés à la Chlorhexidine peuvent être utilisés aux points d'entrée des cathéters veineux centraux si les mesures standards de prévention ne suffisent pas à diminuer le taux d'incidence des infections liées aux cathéters. Ces pansements ne sont pas recommandés chez les nouveau-nés prématurés.

AVIS D'EXPERTS

R.8b pédiatrique - Aucune recommandation pédiatrique ne peut être émise concernant l'utilisation des pansements imprégnés à la chlorhexidine aux points d'entrée des cathéters artériels.

PAS DE RECOMMANDATION

Six études se sont intéressées aux bénéfices et à la tolérance des pansements imprégnés à la chlorhexidine comparativement au pansement standard des cathéters veineux centraux (CVC) chez l'enfant. Parmi ces essais, quatre étaient randomisés et contrôlés (260–263), une observationnelle (264) et une rétrospective (265). Elles ont été menées dans des unités aussi diverses que des services de réanimation pédiatrique polyvalente (260,264), de réanimation cardio-vasculaire (262), de réanimation néonatale (263), d'unités d'oncologie et d'hématologie (261) ou d'hémodialyse (265). Elles incluaient parfois une population mixte pédiatrique et néonatale (262,264). En dehors de quelques cas de dermatites de contact, spontanément résolutive à l'ablation du pansement imprégné, ce dernier était très bien toléré sur le plan local et général (261–263). Notamment, aucun effet systémique n'a été relevé. La majorité des réactions locales a été notée chez des nouveau-nés (262). Des lésions plus graves de nécrose ont été rapportées chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance (< 1500g) (263). Certains essais (260,261) ont montré une tendance à la baisse des taux d'infections bactériémiques liées aux cathéters ou des infections locales avec les pansements imprégnés à la chlorhexidine. Cependant, ces baisses n'étaient jamais statistiquement significatives (260–265). Le pansement imprégné à la chlorhexidine a permis de réduire le taux de colonisation des CVC dans tous les essais où cet effet a été recherché (260,262,263), en sachant que

la colonisation des CVC est fortement associée aux infections liées au cathéter (ILC) bactériémiques (135). D'autres études plus puissantes sont nécessaires pour démontrer une baisse significative du taux d'incidence des ILC bactériémiques, ainsi que les coûts directs et indirects des pansements imprégnés chez l'enfant et la fréquence des réfections non programmées, non encore étudiées chez l'enfant. La littérature concernant les pansements imprégnés à la Chlorhexidine dans les cathéters artériels est inexistante.

Bibliographie

1. Günther SC, Schwebel C, Hamidfar-Roy R, Bonadona A, Lugosi M, Ara-Somohano C, et al. Complications of intravascular catheters in ICU: definitions, incidence and severity. A randomized controlled trial comparing usual transparent dressings versus new-generation dressings (the ADVANCED study). *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1753–65.
2. Timsit J-F, Rupp M, Bouza E, Chopra V, Kärpänen T, Laupland K, et al. A state of the art review on optimal practices to prevent, recognize, and manage complications associated with intravascular devices in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2018 May 12;
3. van der Kooi T, Sax H, Pittet D, van Dissel J, van Benthem B, Walder B, et al. Prevention of hospital infections by intervention and training (PROHIBIT): results of a pan-European cluster-randomized multicentre study to reduce central venous catheter-related bloodstream infections. *Intensive Care Med.* 2018;44(1):48–60.
4. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 May;52(9):e162-193.
5. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1073–80.
6. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Jul 1;49(1):1–45.
7. Parienti J-J. Catheter-Related Bloodstream Infection in Jugular Versus Subclavian Central Catheterization: *Crit Care Med.* 2017 Jul;45(7):e734–5.
8. Marik PE, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: A systematic review of the literature and meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2012 Aug;40(8):2479–85.
9. Arvaniti K, Lathyris D, Blot S, Apostolidou-Kiouti F, Koulenti D, Haidich A-B. Cumulative Evidence of Randomized Controlled and Observational Studies on Catheter-Related Infection Risk of Central Venous Catheter Insertion Site in ICU Patients: A Pairwise and Network Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):e437–48.
10. Parienti J-J, du Cheyron D, Timsit J-F, Traoré O, Kalfon P, Mimoz O, et al. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults*. *Crit Care Med.* 2012 May;40:1627–34.
11. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Aug 8;286(6):700–7.

12. Parienti J-J, Mongardon N, Mégarbane B, Mira J-P, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373(13):1220–9.
13. Lorente L, Jiménez A, Galván R, García C, Castedo J, Martín MM, et al. Equivalence of posterior internal jugular and subclavian accesses in the incidence of central venous catheter related bacteremia. *Intensive Care Med*. 2007 Dec;33(12):2230–1.
14. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang F-L. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD004084.
15. Timsit J-F, Bouadma L, Mimoz O, Parienti J-J, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Jugular versus Femoral Short-Term Catheterization and Risk of Infection in Intensive Care Unit Patients. Causal Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 15;188(10):1232–9.
16. Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, Rickard CM. Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med*. 2008 Jun;34(6):1038–45.
17. Souweine B, Liotier J, Heng AE, Isnard M, Ackoundou-N'Guessan C, Deteix P, et al. Catheter Colonization in Acute Renal Failure Patients: Comparison of Central Venous and Dialysis Catheters. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5):879–87.
18. Maya ID, Allon M. Outcomes of tunneled femoral hemodialysis catheters: Comparison with internal jugular vein catheters. *Kidney Int*. 2005 Dec;68(6):2886–9.
19. Murr MM, Rosenquist MD, Lewis RW, Heinle JA, Kealey GP. A prospective safety study of femoral vein versus nonfemoral vein catheterization in patients with burns. *J Burn Care Rehabil*. 1991 Dec;12(6):576–8.
20. Kemp L, Burge J, Choban P, Harden J, Mirtallo J, Flancbaum L. The Effect of Catheter Type and Site on Infection Rates in Total Parenteral Nutrition Patients. *J Parenter Enter Nutr*. 1994 Jan;18(1):71–4.
21. Parienti J-J, Thirion M, Mégarbane B, Souweine B, Ouchikhe A, Polito A, et al. Femoral vs Jugular Venous Catheterization and Risk of Nosocomial Events in Adults Requiring Acute Renal Replacement Therapy: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 May 28;299(20):2413.
22. Nakae H, Igarashi T, Tajimi K. Catheter-related Infections via Temporary Vascular Access Catheters: A Randomized Prospective Study. *Artif Organs*. 2010 Mar;34(3):E72–6.
23. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet Lond Engl*. 1991 Aug 10;338(8763):339–43.
24. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 4;136(11):792–801.

25. Maiwald M, Chan ES-Y. Pitfalls in evidence assessment: the case of chlorhexidine and alcohol in skin antisepsis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Aug;69(8):2017–21.
26. Mimos O, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *The Lancet*. 2015 Nov;386(10008):2069–77.
27. 3SITES Study Group, Pages J, Hazera P, Mégarbane B, du Cheyron D, Thuong M, et al. Comparison of alcoholic chlorhexidine and povidone–iodine cutaneous antiseptics for the prevention of central venous catheter-related infection: a cohort and quasi-experimental multicenter study. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1418–26.
28. Mimos O, Chopra V, Timsit J-F. What’s new in catheter-related infection: skin cleansing and skin antisepsis. *Intensive Care Med*. 2016 Nov;42(11):1784–6.
29. Lorente L. What is new for the prevention of catheter-related bloodstream infections? *Ann Transl Med*. 2016 Mar;4(6):119–119.
30. Lai NM, Lai NA, O’Riordan E, Chaiyakunapruk N, Taylor JE, Tan K. Skin antisepsis for reducing central venous catheter-related infections. Cochrane Wounds Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2018 Jul 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010140.pub2>
31. Casey AL, Badia JM, Higgins A, Korndorffer J, Mantyh C, Mimos O, et al. Skin antisepsis: it’s not only what you use, it’s the way that you use it. *J Hosp Infect*. 2017 Jul;96(3):221–2.
32. Lai NM, Chaiyakunapruk N, Lai NA, O’Riordan E, Pau WSC, Saint S. Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-related infections in adults. Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Mar 16 [cited 2018 Jul 26]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007878.pub3>
33. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Santacreu R, Raja L, Gonzalez O, et al. Chlorhexidine-silver sulfadiazine-impregnated venous catheters save costs. *Am J Infect Control*. 2014 Mar;42(3):321–4.
34. Shah PS, Shah N. Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 25;(2):CD005983.
35. Roberts B, Cheung D. Biopatch--a new concept in antimicrobial dressings for invasive devices. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. 1998 Mar;11(1):16–9.
36. Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Aug;24(8):676–9.
37. Timsit J-F, Schwebel C, Bouadma L, Geffroy A, Garrouste-Orgeas M, Pease S, et al. Chlorhexidine-Impregnated Sponges and Less Frequent Dressing Changes for Prevention of Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009 Mar 25;301(12):1231.

38. Timsit J-F, Mimoz O, Mourvillier B, Souweine B, Garrouste-Orgeas M, Alfandari S, et al. Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-related Infections in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 15;186(12):1272–8.
39. Arvaniti K, Lathyris D, Clouva-Molyvdas P, Haidich A-B, Mouloudi E, Synnefaki E, et al. Comparison of Oligon catheters and chlorhexidine-impregnated sponges with standard multilumen central venous catheters for prevention of associated colonization and infections in intensive care unit patients: A multicenter, randomized, controlled study*. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):420–9.
40. Ho KM. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006 May 30;58(2):281–7.
41. Safdar N, O’Horo JC, Ghufran A, Bearden A, Didier ME, Chateau D, et al. Chlorhexidine-Impregnated Dressing for Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection: A Meta-Analysis*. *Crit Care Med*. 2014 Jul;42(7):1703–13.
42. Ullman AJ, Cooke ML, Mitchell M, Lin F, New K, Long DA, et al. Dressing and securement for central venous access devices (CVADs): A Cochrane systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2016 Jul;59:177–96.
43. Wall JB, Divito SJ, Talbot SG. Chlorhexidine gluconate–impregnated central-line dressings and necrosis in complicated skin disorder patients. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):1130.e1-1130.e4.
44. Weitz NA, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K, et al. Chlorhexidine Gluconate–Impregnated Central Access Catheter Dressings as a Cause of Erosive Contact Dermatitis: A Report of 7 Cases. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb 1;149(2):195.
45. Crawford AG, Fuhr JP, Rao B. Cost–Benefit Analysis of Chlorhexidine Gluconate Dressing in the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Aug;25(08):668–74.
46. Ye X, Rupnow M, Bastide P, Lafuma A, Ovington L, Jarvis WR. Economic impact of use of chlorhexidine-impregnated sponge dressing for prevention of central line-associated infections in the United States. *Am J Infect Control*. 2011 Oct;39(8):647–54.
47. Schwebel C, Lucet J-C, Vesin A, Arrault X, Calvino-Gunther S, Bouadma L, et al. Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study*: *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):11–7.
48. Maunoury F, Motrunich A, Palka-Santini M, Bernatchez SF, Ruckly S, Timsit J-F. Cost-Effectiveness Analysis of a Transparent Antimicrobial Dressing for Managing Central Venous and Arterial Catheters in Intensive Care Units. Ricci Z, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jun 18;10(6):e0130439.
49. Thokala P, Arrowsmith M, Poku E, Martyn-St James M, Anderson J, Foster S, et al. Economic impact of Tegaderm chlorhexidine gluconate (CHG) dressing in critically ill patients. *J Infect Prev*. 2016 Sep 1;17(5):216–23.

50. Benhamou E, Fessard E, Com-Nougué C, Beaussier P, Nitenberg G, Tancrède C, et al. Less frequent catheter dressing changes decrease local cutaneous toxicity of high-dose chemotherapy in children, without increasing the rate of catheter-related infections: results of a randomised trial. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Apr;29(8):653–8.
51. Engervall P, Ringertz S, Hagman E, Skogman K, Björkholm M. Change of central venous catheter dressings twice a week is superior to once a week in patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect*. 1995 Apr;29(4):275–86.
52. Vokurka S, Bystricka E, Visokaiova M, Scudlova J. Once- versus twice-weekly changing of central venous catheter occlusive dressing in intensive chemotherapy patients: results of a randomized multicenter study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2009 Mar;15(3):CR107-110.
53. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, Patrianakos AP, Kouraklis G, Poularas J, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(6):R162.
54. Slama M, Novara A, Safavian A, Ossart M, Safar M, Fagon JY. Improvement of internal jugular vein cannulation using an ultrasound-guided technique. *Intensive Care Med*. 1997 Aug;23(8):916–9.
55. Teichgräber UK, Benter T, Gebel M, Manns MP. A sonographically guided technique for central venous access. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Sep;169(3):731–3.
56. Milling TJ, Rose J, Briggs WM, Birkhahn R, Gaeta TJ, Bove JJ, et al. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation: the Third Sonography Outcomes Assessment Program (SOAP-3) Trial. *Crit Care Med*. 2005 Aug;33(8):1764–9.
57. Palepu GB, Deven J, Subrahmanyam M, Mohan S. Impact of ultrasonography on central venous catheter insertion in intensive care. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Sep;19(3):191–8.
58. Airapetian N, Maizel J, Langelle F, Modeliar SS, Karakitsos D, Dupont H, et al. Ultrasound-guided central venous cannulation is superior to quick-look ultrasound and landmark methods among inexperienced operators: a prospective randomized study. *Intensive Care Med*. 2013 Nov;39(11):1938–44.
59. Mallory DL, McGee WT, Shawker TH, Brenner M, Bailey KR, Evans RG, et al. Ultrasound guidance improves the success rate of internal jugular vein cannulation. A prospective, randomized trial. *Chest*. 1990 Jul;98(1):157–60.
60. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, Schick G, Smith AF. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 9;1:CD006962.
61. Shime N, Hosokawa K, MacLaren G. Ultrasound Imaging Reduces Failure Rates of Percutaneous Central Venous Catheterization in Children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2015 Oct;16(8):718–25.

62. Lalu MM, Fayad A, Ahmed O, Bryson GL, Fergusson DA, Barron CC, et al. Ultrasound-Guided Subclavian Vein Catheterization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2015 Jul;43(7):1498–507.
63. Fragou M, Gravvanis A, Dimitriou V, Papalois A, Kouraklis G, Karabinis A, et al. Real-time ultrasound-guided subclavian vein cannulation versus the landmark method in critical care patients: a prospective randomized study. *Crit Care Med*. 2011 Jul;39(7):1607–12.
64. Oh A-Y, Jeon Y-T, Choi E-J, Ryu J-H, Hwang J-W, Park H-P, et al. The influence of the direction of J-tip on the placement of a subclavian catheter: real time ultrasound-guided cannulation versus landmark method, a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Feb 1];14(1). Available from: <http://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2253-14-11>
65. Vezzani A, Manca T, Brusasco C, Santori G, Cantadori L, Ramelli A, et al. A randomized clinical trial of ultrasound-guided infra-clavicular cannulation of the subclavian vein in cardiac surgical patients: short-axis versus long-axis approach. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1594–601.
66. Vogel JA, Haukoos JS, Erickson CL, Liao MM, Theoret J, Sanz GE, et al. Is long-axis view superior to short-axis view in ultrasound-guided central venous catheterization? *Crit Care Med*. 2015 Apr;43(4):832–9.
67. Gualtieri E, Deppe SA, Sipperly ME, Thompson DR. Subclavian venous catheterization: greater success rate for less experienced operators using ultrasound guidance. *Crit Care Med*. 1995 Apr;23(4):692–7.
68. Kim E-H, Lee J-H, Song I-K, Kim H-S, Jang Y-E, Choi S-N, et al. Real-time ultrasound-guided axillary vein cannulation in children: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*. 2017 Dec;72(12):1516–22.
69. Sobolev M, Slovut DP, Lee Chang A, Shiloh AL, Eisen LA. Ultrasound-Guided Catheterization of the Femoral Artery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invasive Cardiol*. 2015 Jul;27(7):318–23.
70. White L, Halpin A, Turner M, Wallace L. Ultrasound-guided radial artery cannulation in adult and paediatric populations: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2016 May;116(5):610–7.
71. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Time-series analysis to observe the impact of a centrally organized educational intervention on the prevention of central-line-associated bloodstream infections in 32 German intensive care units. *J Hosp Infect*. 2014 Aug;87(4):220–6.
72. Levin PD, Sheinin O, Gozal Y. Use of ultrasound guidance in the insertion of radial artery catheters: *Crit Care Med*. 2003 Feb;31(2):481–4.
73. Peters C, Schwarz SKW, Yarnold CH, Kojic K, Kojic S, Head SJ. Ultrasound guidance versus direct palpation for radial artery catheterization by expert operators: a randomized trial among Canadian cardiac anesthesiologists. *Can J Anesth*. 2015 Nov;62(11):1161–8.

74. Ueda K, Bayman EO, Johnson C, Odum NJ, Lee JJ. A randomised controlled trial of radial artery cannulation guided by Doppler vs palpation vs ultrasound. *Anaesthesia*. 2015 Sep;70(9):1039–44.
75. Plachouras D, Lepape A, Suetens C. ECDC definitions and methods for the surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2018 Dec;44(12):2216–8.
76. Plachouras D, Lepape A, Suetens C. Correction to: ECDC definitions and methods for the surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):2020.
77. Hansen S, Sohr D, Geffers C, Astagneau P, Blacky A, Koller W, et al. Concordance between European and US case definitions of healthcare-associated infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012 Aug 2;1(1):28.
78. Craven TH, Wojcik G, McCoubrey J, Brooks O, Grant E, Reilly J, et al. Lack of concordance between ECDC and CDC systems for surveillance of ventilator associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2017 Nov 20;
79. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985 Feb;121(2):182–205.
80. Gastmeier P, Schwab F, Sohr D, Behnke M, Geffers C. Reproducibility of the surveillance effect to decrease nosocomial infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Oct;30(10):993–9.
81. Bénet T, Ecochard R, Voirin N, Machut A, Lepape A, Savey A, et al. Effect of standardized surveillance of intensive care unit-acquired infections on ventilator-associated pneumonia incidence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Oct;35(10):1290–3.
82. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2725–32.
83. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2364–72.
84. ECDC. Surveillance of healthcare-associated infections and prevention indicators in European intensive care units: HAI-Net ICU protocol, version 2.2 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017 [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-healthcare-associated-infections-and-prevention-indicators-european>
85. Santé Publique France. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2017 Dec 27]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et->

86. Rodríguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Cañon-Montañez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017 Dec 1;45(12):e149–56.
87. van Santen KL, Edwards JR, Webb AK, Pollack LA, O’Leary E, Neuhauser MM, et al. The Standardized Antimicrobial Administration Ratio: A New Metric for Measuring and Comparing Antibiotic Use. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Feb 2;
88. Sanagou M, Leder K, Cheng AC, Pilcher D, Reid CM, Wolfe R. Associations of hospital characteristics with nosocomial pneumonia after cardiac surgery can impact on standardized infection rates. *Epidemiol Infect*. 2016 Apr;144(5):1065–74.
89. Abramczyk ML, Carvalho WB, Medeiros EAS. Preventing catheter-associated infections in the Pediatric Intensive Care Unit: impact of an educational program surveying policies for insertion and care of central venous catheters in a Brazilian teaching hospital. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2011 Dec;15(6):573–7.
90. Ahmed SS, McCaskey MS, Bringman S, Eigen H. Catheter-associated bloodstream infection in the pediatric intensive care unit: a multidisciplinary approach. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2012 Mar;13(2):e69-72.
91. Allen GB, Miller V, Nicholas C, Hess S, Cordes MK, Fortune JB, et al. A multitiered strategy of simulation training, kit consolidation, and electronic documentation is associated with a reduction in central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2014 Jun;42(6):643–8.
92. Apisarnthanarak A, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Fraser VJ. Effectiveness of a catheter-associated bloodstream infection bundle in a Thai tertiary care center: a 3-year study. *Am J Infect Control*. 2010 Aug;38(6):449–55.
93. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
94. Barsuk JH, Cohen ER, Feinglass J, McGaghie WC, Wayne DB. Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections. *Arch Intern Med*. 2009 Aug 10;169(15):1420–3.
95. Berenholtz SM, Lubomski LH, Weeks K, Goeschel CA, Marsteller JA, Pham JC, et al. Eliminating central line-associated bloodstream infections: a national patient safety imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jan;35(1):56–62.
96. Bion J, Richardson A, Hibbert P, Beer J, Abrusci T, McCutcheon M, et al. “Matching Michigan”: a 2-year stepped interventional programme to minimise central venous catheter-blood stream infections in intensive care units in England. *BMJ Qual Saf*. 2013 Feb;22(2):110–23.

97. Central Line Associated Bacteraemia in NSW Intensive Care Units (CLAB ICU) Collaborative, Burrell AR, McLaws M-L, Murgo M, Calabria E, Pantle AC, et al. Aseptic insertion of central venous lines to reduce bacteraemia. *Med J Aust*. 2011 Jun 6;194(11):583–7.
98. Costello JM, Morrow DF, Graham DA, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):915–23.
99. DePalo VA, McNicoll L, Cornell M, Rocha JM, Adams L, Pronovost PJ. The Rhode Island ICU collaborative: a model for reducing central line-associated bloodstream infection and ventilator-associated pneumonia statewide. *Qual Saf Health Care*. 2010 Dec;19(6):555–61.
100. Duane TM, Brown H, Borchers CT, Wolfe LG, Malhotra AK, Aboutanos MB, et al. A central venous line protocol decreases bloodstream infections and length of stay in a trauma intensive care unit population. *Am Surg*. 2009 Dec;75(12):1166–70.
101. Esteban E, Ferrer R, Urrea M, Suarez D, Rozas L, Balaguer M, et al. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013 Jun;14(5):525–32.
102. Exline MC, Ali NA, Zikri N, Mangino JE, Torrence K, Vermillion B, et al. Beyond the bundle--journey of a tertiary care medical intensive care unit to zero central line-associated bloodstream infections. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Mar 4;17(2):R41.
103. Galpern D, Guerrero A, Tu A, Fahoum B, Wise L. Effectiveness of a central line bundle campaign on line-associated infections in the intensive care unit. *Surgery*. 2008 Oct;144(4):492–5; discussion 495.
104. Guerin K, Wagner J, Rains K, Bessesen M. Reduction in central line-associated bloodstream infections by implementation of a postinsertion care bundle. *Am J Infect Control*. 2010 Aug;38(6):430–3.
105. Hocking C, Pirret AM. Using a combined nursing and medical approach to reduce the incidence of central line associated bacteraemia in a New Zealand critical care unit: a clinical audit. *Intensive Crit Care Nurs*. 2013 Jun;29(3):137–46.
106. Hong AL, Sawyer MD, Shore A, Winters BD, Masuga M, Lee H, et al. Decreasing central-line-associated bloodstream infections in Connecticut intensive care units. *J Healthc Qual Off Publ Natl Assoc Healthc Qual*. 2013 Oct;35(5):78–87.
107. Jaggi N, Rodrigues C, Rosenthal VD, Todi SK, Shah S, Saini N, et al. Impact of an international nosocomial infection control consortium multidimensional approach on central line-associated bloodstream infection rates in adult intensive care units in eight cities in India. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2013 Dec;17(12):e1218-1224.
108. Jeong IS, Park SM, Lee JM, Song JY, Lee SJ. Effect of central line bundle on central line-associated bloodstream infections in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2013 Aug;41(8):710–6.

109. Khalid I, Al Salmi H, Qushmaq I, Al Hroub M, Kadri M, Qabajah MR. Itemizing the bundle: achieving and maintaining “zero” central line-associated bloodstream infection for over a year in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12):1209–13.
110. Khouli H, Jahnes K, Shapiro J, Rose K, Mathew J, Gohil A, et al. Performance of medical residents in sterile techniques during central vein catheterization: randomized trial of efficacy of simulation-based training. *Chest*. 2011 Jan;139(1):80–7.
111. Kim JS, Holtom P, Vigen C. Reduction of catheter-related bloodstream infections through the use of a central venous line bundle: epidemiologic and economic consequences. *Am J Infect Control*. 2011 Oct;39(8):640–6.
112. Klintworth G, Stafford J, O’Connor M, Leong T, Hamley L, Watson K, et al. Beyond the intensive care unit bundle: Implementation of a successful hospital-wide initiative to reduce central line-associated bloodstream infections. *Am J Infect Control*. 2014 Jun;42(6):685–7.
113. Latif A, Kelly B, Edrees H, Kent PS, Weaver SJ, Jovanovic B, et al. Implementing a multifaceted intervention to decrease central line-associated bloodstream infections in SEHA (Abu Dhabi Health Services Company) intensive care units: the Abu Dhabi experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Jul;36(7):816–22.
114. Leblebicioglu H, Öztürk R, Rosenthal VD, Akan ÖA, Sirmatel F, Ozdemir D, et al. Impact of a multidimensional infection control approach on central line-associated bloodstream infections rates in adult intensive care units of 8 cities of Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 May 4;12:10.
115. Marra AR, Cal RGR, Durão MS, Correa L, Guastelli LR, Moura DF, et al. Impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infection in the zero tolerance era. *Am J Infect Control*. 2010 Aug;38(6):434–9.
116. Marsteller JA, Sexton JB, Hsu Y-J, Hsiao C-J, Holzmueller CG, Pronovost PJ, et al. A multicenter, phased, cluster-randomized controlled trial to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units*. *Crit Care Med*. 2012 Nov;40(11):2933–9.
117. McLaws M-L, Burrell AR. Zero risk for central line-associated bloodstream infection: are we there yet? *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):388–93.
118. Miller MR, Griswold M, Harris JM, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, et al. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI’s quality transformation efforts. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):206–13.
119. Mueller JT, Wright AJ, Fedraw LA, Murad MH, Brown DR, Thompson KM, et al. Standardizing central line safety: lessons learned for physician leaders. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual*. 2014 Jun;29(3):191–9.
120. Pageler NM, Longhurst CA, Wood M, Cornfield DN, Suermondt J, Sharek PJ, et al. Use of electronic medical record-enhanced checklist and electronic dashboard to decrease CLABSIs. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):e738-746.

121. Peredo R, Sabatier C, Villagr a A, González J, Hernández C, Pérez F, et al. Reduction in catheter-related bloodstream infections in critically ill patients through a multiple system intervention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2010 Sep;29(9):1173–7.
122. Pérez Parra A, Cruz Men arguez M, Pérez Granda MJ, Tomey MJ, Padilla B, Bouza E. A simple educational intervention to decrease incidence of central line-associated bloodstream infection (CLABSI) in intensive care units with low baseline incidence of CLABSI. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Sep;31(9):964–7.
123. Render ML, Hasselbeck R, Freyberg RW, Hofer TP, Sales AE, Almenoff PL, et al. Reduction of central line infections in Veterans Administration intensive care units: an observational cohort using a central infrastructure to support learning and improvement. *BMJ Qual Saf*. 2011 Aug;20(8):725–32.
124. Rosenthal VD, Maki DG, Rodrigues C, Alvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Sobreyra-Oropeza M, et al. Impact of International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) strategy on central line-associated bloodstream infection rates in the intensive care units of 15 developing countries. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1264–72.
125. Rosenthal VD, Ramachandran B, Villamil-Gómez W, Armas-Ruiz A, Navoa-Ng JA, Matta-Cort es L, et al. Impact of a multidimensional infection control strategy on central line-associated bloodstream infection rates in pediatric intensive care units of five developing countries: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Infection*. 2012 Aug;40(4):415–23.
126. Sacks GD, Diggs BS, Hadjizacharia P, Green D, Salim A, Malinoski DJ. Reducing the rate of catheter-associated bloodstream infections in a surgical intensive care unit using the Institute for Healthcare Improvement Central Line Bundle. *Am J Surg*. 2014 Jun;207(6):817–23.
127. Santana SL, Furtado GHC, Wey SB, Medeiros EAS. Impact of an education program on the incidence of central line-associated bloodstream infection in 2 medical-surgical intensive care units in Brazil. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Dec;29(12):1171–3.
128. Tang H-J, Lin H-L, Lin Y-H, Leung P-O, Chuang Y-C, Lai C-C. The impact of central line insertion bundle on central line-associated bloodstream infection. *BMC Infect Dis*. 2014 Jul 1;14:356.
129. Taylor M, Hussain A, Urayama K, Chokkalingam A, Thompson P, Trachtenberg E, et al. The human major histocompatibility complex and childhood leukemia: an etiological hypothesis based on molecular mimicry. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Apr;42(2):129–35.
130. Venkatram S, Rachmale S, Kanna B. Study of device use adjusted rates in health care-associated infections after implementation of “bundles” in a closed-model medical intensive care unit. *J Crit Care*. 2010 Mar;25(1):174.e11-18.
131. Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, Zuccotti G, Climo MW, Bolon MK, et al. A multicenter intervention to prevent catheter-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Jul;27(7):662–9.

132. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2167–73; quiz 2180.
133. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):724–34.
134. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):212–24.
135. Rijnders BJA, Van Wijngaerden E, Peetermans WE. Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Nov 1;35(9):1053–8.
136. Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Martín-Rabadán P, Alcalá L, Muñoz P, Bouza E. The risk of catheter-related bloodstream infection after withdrawal of colonized catheters is low. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2014 May;33(5):729–34.
137. Mrozek N, Lautrette A, Aumeran C, Laurichesse H, Forestier C, Traoré O, et al. Bloodstream infection after positive catheter cultures: what are the risks in the intensive care unit when catheters are routinely cultured on removal? *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1301–5.
138. Low incidence of subsequent bacteraemia or fungaemia after removal of a colonized intravascular catheter tip. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Sep 7]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=buetti+Swiss+Centre+for+Antibiotic+Resistance+\(AN+RESIS\).+Low+incidence+of+subsequent+bacteraemia+or+fungaemia+after+removal+of+a+colonized+intravascular+catheter+tip](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=buetti+Swiss+Centre+for+Antibiotic+Resistance+(AN+RESIS).+Low+incidence+of+subsequent+bacteraemia+or+fungaemia+after+removal+of+a+colonized+intravascular+catheter+tip)
139. Pérez-Granda MJ, Guembe M, Cruces R, Bouza E. Vascular catheter colonization: surveillance based on culture of needleless connectors. *Crit Care Lond Engl*. 2016 May 28;20(1):166.
140. Timsit J-F, Lugosi M, Minet C, Schwebel C. Should we still need to systematically perform catheter culture in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1556–8.
141. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003 Sep 22;163(17):2066–72.
142. Peacock SJ, Eddleston M, Emptage A, King A, Crook DW. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *J Hosp Infect*. 1998 Sep;40(1):35–8.
143. López-Medrano F, Lora-Tamayo J, Fernández-Ruiz M, Losada I, Hernández P, Cepeda M, et al. Significance of the isolation of *Staphylococcus aureus* from a central venous catheter tip in the absence of concomitant bacteremia: a clinical approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2016 Nov;35(11):1865–9.

144. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Sep;12(9):933–6.
145. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DAMC, Wolfs TFW, Bonten MJM. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jan 1;46(1):114–8.
146. Ye R, Zhao L, Wang C, Wu X, Yan H. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med*. 2014 Jan;108(1):1–8.
147. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, Pham-Williams T, Kassis C, Bahna P, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jan;86(1):54–60.
148. Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1992 Aug;11(8):675–82.
149. Chong YP, Moon SM, Bang K-M, Park HJ, Park S-Y, Kim M-N, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1150–6.
150. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, Pedromingo M, Peláez T, Solís J, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015 Aug;34(8):1543–9.
151. Van Hal SJ, Mathur G, Kelly J, Aronis C, Cranney GB, Jones PD. The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect*. 2005 Oct;51(3):218–21.
152. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2013 May;92(3):182–8.
153. Kaasch AJ, Fowler VG, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, et al. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Jul 1;53(1):1–9.
154. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 Jun;12(6):414–20.
155. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Feb;68(2):444–9.

156. Buitron de la Vega P, Tandon P, Qureshi W, Nasr Y, Jayaprakash R, Arshad S, et al. Simplified risk stratification criteria for identification of patients with MRSA bacteremia at low risk of infective endocarditis: implications for avoiding routine transesophageal echocardiography in MRSA bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2016 Feb;35(2):261–8.
157. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 1997 Apr;35(4):928–36.
158. Quilici N, Audibert G, Conroy MC, Bollaert PE, Guillemin F, Welfringer P, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1997 Nov;25(5):1066–70.
159. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med*. 2005 Apr;33(4):787–91.
160. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Pérez MJ, Rincón C, Muñoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Mar 15;44(6):820–6.
161. al BF et. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Sep 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431930>
162. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet Lond Engl*. 1999 Sep 25;354(9184):1071–7.
163. Rijnders BJ, Verwaest C, Peetermans WE, Wilmer A, Vandecasteele S, Van Eldere J, et al. Difference in time to positivity of hub-blood versus nonhub-blood cultures is not useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1399–403.
164. García X, Sabatier C, Ferrer R, Fontanals D, Duarte M, Colomina M, et al. Differential time to positivity of blood cultures: a valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2012 Apr;36(3):169–76.
165. Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, Stuart J, Jarrett P, Deans R, et al. A comparative assessment of two conservative methods for the diagnosis of catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2013 Jan;39(1):109–16.
166. Trick WE, Vernon MO, Welbel SF, Wisniewski MF, Jernigan JA, Weinstein RA. Unnecessary use of central venous catheters: the need to look outside the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Mar;25(3):266–8.
167. Burnham JP, Rojek RP, Kollef MH. Catheter removal and outcomes of multidrug-resistant central-line-associated bloodstream infection. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12782.

168. Lee Y-M, Moon C, Kim YJ, Lee HJ, Lee MS, Park K-H. Clinical impact of delayed catheter removal for patients with central-venous-catheter-related Gram-negative bacteraemia. *J Hosp Infect.* 2018 May;99(1):106–13.
169. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
170. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(2):222–31.
171. Zakhour R, Chaftari A-M, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov;16(11):e241–50.
172. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):43–9.
173. Wilson Dib R, Chaftari A-M, Hachem RY, Yuan Y, Dandachi D, Raad II. Catheter-Related Staphylococcus aureus Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2018 Oct;5(10):ofy249.
174. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Apr;54(8):1110–22.
175. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Jul 1;49(1):1–45.
176. Park K-H, Kim S-H, Song EH, Jang E-Y, Lee EJ, Chong YP, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2010 Jun;16(6):742–6.
177. Zafar U, Riederer K, Khatib R, Szpunar S, Sharma M. Relevance of isolating Staphylococcus aureus from intravascular catheters without positive blood culture. *J Hosp Infect.* 2009 Feb;71(2):193–5.
178. Hetem DJ, de Ruyter SC, Buiting AGM, Kluytmans JAJW, Thijsen SF, Vlamincx BJM, et al. Preventing Staphylococcus aureus bacteremia and sepsis in patients with Staphylococcus aureus colonization of intravascular catheters: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jul;90(4):284–8.
179. Muñoz P, Fernández Cruz A, Usubillaga R, Zorzano A, Rodríguez-Créixems M, Guembe M, et al. Central venous catheter colonization with Staphylococcus aureus is not always an indication for antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Sep;18(9):877–82.

180. Mrozek N, Lautrette A, Aumeran C, Laurichesse H, Forestier C, Traoré O, et al. Bloodstream infection after positive catheter cultures: what are the risks in the intensive care unit when catheters are routinely cultured on removal? *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1301–5.
181. van Eck van der Sluijs A, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, Hoepelman IM, Peters EJG. Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram-negative microorganisms in patients without preceding bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2012 Jun;31(6):1027–33.
182. Park K-H, Kim S-H, Song EH, Jang E-Y, Lee EJ, Chong YP, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Jun;16(6):742–6.
183. Apisarnthanarak A, Apisarnthanarak P, Warren DK, Fraser VJ. Is central venous catheter tip colonization with *Pseudomonas aeruginosa* a predictor for subsequent bacteremia? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Feb 15;54(4):581–3.
184. Apisarnthanarak A, Apisarnthanarak P, Warren DK, Fraser VJ. Is central venous catheter tips' colonization with multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* a predictor for bacteremia? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Apr 15;52(8):1080–2.
185. Khatib R, Clark JA, Briski LE, Wilson FM. Relevance of culturing *Candida* species from intravascular catheters. *J Clin Microbiol*. 1995 Jun;33(6):1635–7.
186. Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):707–12.
187. Leenders NHJ, Oosterheert JJ, Ekkelenkamp MB, De Lange DW, Hoepelman AIM, Peters EJG. Candidemic complications in patients with intravascular catheters colonized with *Candida* species: an indication for preemptive antifungal therapy? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2011 Jul;15(7):e453-458.
188. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Origüen J, Belarte-Tornero LC, Carazo-Medina R, Panizo-Mota F, et al. Clinical significance of *Candida* colonization of intravascular catheters in the absence of documented candidemia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012 Jun;73(2):157–61.
189. De Almeida BM, Breda GL, Queiroz-Telles F, Tuon FF. Positive tip culture with *Candida* and negative blood culture: to treat or not to treat? A systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2014 Dec;46(12):854–61.
190. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S, Lepape A, L'Heriteau F, Aupee M, et al. ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004-2013 - A study from the REA-RAISIN network. *J Infect*. 2017;75(1):59–67.
191. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Apr;30(4):710–8.

192. Bassetti M, Scudeller L, Giacobbe DR, Lamoth F, Righi E, Zuccaro V, et al. Developing definitions for invasive fungal diseases in critically ill adult patients in intensive care units. Protocol of the FUNgal infections Definitions in ICU patients (FUNDICU) project. *Mycoses*. 2018 Nov 13;
193. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015 Dec;41(12):2057–75.
194. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
195. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3).
196. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019 Jan;39(1):10–39.
197. Timsit J-F, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019 Feb;45(2):172–89.
198. Zeylemaker MM, Jaspers CA, van Kraaij MG, Visser MR, Hoepelman IM. Long-term infectious complications and their relation to treatment duration in catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2001 Jun;20(6):380–4.
199. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1992 Jan;14(1):75–82.
200. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med*. 1995 Jun 12;155(11):1161–6.
201. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 15;119(4):304–11.
202. Raad II, Bodey GP. Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1992 Aug;15(2):197–208.

203. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Oct;53(10):4069–79.
204. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, Kim HY, Kim Y-S, Lee C-S, et al. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):317–24.
205. Rodríguez-Aranda A, Daskalaki M, Villar J, Sanz F, Otero JR, Chaves F. Nosocomial spread of linezolid-resistant *Staphylococcus haemolyticus* infections in an intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Apr;63(4):398–402.
206. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jul;51(7):2582–6.
207. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2398–402.
208. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012 Jan 1;54(1):51–8.
209. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2007 Jan 15;44(2):190–6.
210. Kim S-H, Kim K-H, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, Oh M, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Jan;52(1):192–7.
211. Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2011 Oct 19;11:279.
212. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Aug 1;61(3):361–7.
213. Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of vancomycin and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterogeneously vancomycin-intermediate *S. aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jan;63(1):155–60.

214. Marco F, de la Mària CG, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jul;52(7):2538–43.
215. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006 Aug 17;355(7):653–65.
216. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Nov;19(11):1049–57.
217. Chaftari A-M, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Aug;36(2):182–6.
218. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Jan 15;48(2):203–12.
219. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Nov;56(5):923–9.
220. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1097–108.
221. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(2):147–55.
222. Mehall JR, Saltzman DA, Jackson RJ, Smith SD. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med*. 2002 Apr;30(4):908–12.
223. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK, Rimmer SH, Todd C, Cabell CH, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med*. 2008 Feb;36(2):385–90.
224. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
225. Jones MA, Lee DY, Segall JA, Landry GJ, Liem TK, Mitchell EL, et al. Characterizing resolution of catheter-associated upper extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010 Jan;51(1):108–13.
226. Falagas ME, Vardakas KZ, Athanasiou S. Intravenous heparin in combination with antibiotics for the treatment of deep vein septic thrombophlebitis: a systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2007 Feb 28;557(2–3):93–8.
227. Verghese A, Widrich WC, Arbeit RD. Central venous septic thrombophlebitis--the role of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Nov;64(6):394–400.

228. Malinoski DJ, Ewing T, Patel MS, Nguyen D, Le T, Cui E, et al. The natural history of upper extremity deep venous thromboses in critically ill surgical and trauma patients: what is the role of anticoagulation? *J Trauma*. 2011 Aug;71(2):316–21; discussion 321-322.
229. Visscher M, deCastro MV, Combs L, Perkins L, Winer J, Schwegman N, et al. Effect of chlorhexidine gluconate on the skin integrity at PICC line sites. *J Perinatol*. 2009 Dec;29(12):802–7.
230. Loewenthal M, Dobson P, Boyle M. Chlorhexidine 2% and choice of transparent dressing increase skin reactions at central venous catheter insertion sites. *Am J Infect Control*. 2016 Dec 1;44(12):1712–4.
231. Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Beyer A-S, Feigl G, et al. Consecutive, prospective case series of a new method for ultrasound-guided supraclavicular approach to the brachiocephalic vein in children. *Br J Anaesth*. 2011 May;106(5):732–7.
232. Breschan C, Platzer M, Jost R, Stettner H, Feigl G, Likar R. Ultrasound-guided supraclavicular cannulation of the brachiocephalic vein in infants: a retrospective analysis of a case series. *Paediatr Anaesth*. 2012 Nov;22(11):1062–7.
233. Nardi N, Wodey E, Laviolle B, De La Brière F, Delahaye S, Engrand C, et al. Effectiveness and complications of ultrasound-guided subclavian vein cannulation in children and neonates. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016 Jun;35(3):209–13.
234. Byon H-J, Lee G-W, Lee J-H, Park Y-H, Kim H-S, Kim C-S, et al. Comparison between ultrasound-guided supraclavicular and infraclavicular approaches for subclavian venous catheterization in children—a randomized trial. *Br J Anaesth*. 2013 Nov;111(5):788–92.
235. Oulego-Eroz I, Muñoz-Lozón A, Alonso-Quintela P, Rodríguez-Nuñez A. Comparison of ultrasound guided brachiocephalic and internal jugular vein cannulation in critically ill children. *J Crit Care*. 2016 Oct;35:133–7.
236. Camkiran Firat A, Zeyneloglu P, Ozkan M, Pirat A. A Randomized Controlled Comparison of the Internal Jugular Vein and the Subclavian Vein as Access Sites for Central Venous Catheterization in Pediatric Cardiac Surgery: *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Sep;17(9):e413–9.
237. Karapinar B, Cura A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2007 Oct;49(5):593–9.
238. Habas F, Baleine J, Milési C, Combes C, Didelot M-N, Romano-Bertrand S, et al. Supraclavicular catheterization of the brachiocephalic vein: a way to prevent or reduce catheter maintenance-related complications in children. *Eur J Pediatr*. 2018 Mar;177(3):451–9.
239. Lu W-H, Yao M-L, Hsieh K-S, Chiu P-C, Chen Y-Y, Lin C-C, et al. Supraclavicular versus infraclavicular subclavian vein catheterization in infants. *J Chin Med Assoc J CMA*. 2006 Apr;69(4):153–6.
240. Casado-Flores J, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdivielso A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2001 Jan;2(1):57–62.

241. Gray BW, Gonzalez R, Warriar KS, Stephens LA, Drongowski RA, Pipe SW, et al. Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants. *J Pediatr Surg*. 2012 Jun;47(6):1159–66.
242. Chauhan S, Saxena N, Mehrotra S, Rao BH, Sahu M. Femoral artery pressures are more reliable than radial artery pressures on initiation of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Jun;14(3):274–6.
243. Cho HJ, Lee SH, Jeong IS, Yoon NS, Ma JS, Ahn BH. Differences in perioperative femoral and radial arterial blood pressure in neonates and infants undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Jan;94(1):76–81.
244. Shin YH, Kim HY, Kim YR, Yoon JS, Ko JS, Gwak MS, et al. The Comparison of Femoral and Radial Arterial Blood Pressures During Pediatric Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2013 Jun;45(5):1924–7.
245. Cetin S, Pirat A, Kundakci A, Camkiran A, Zeyneloglu P, Ozkan M, et al. Radial Mean Arterial Pressure Reliably Reflects Femoral Mean Arterial Pressure in Uncomplicated Pediatric Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Feb;28(1):76–83.
246. Brotschi B, Hug MI, Latal B, Neuhaus D, Buerki C, Kroiss S, et al. Incidence and predictors of indwelling arterial catheter-related thrombosis in children: Arterial thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2011 Jun;9(6):1157–62.
247. Zanolta GR, Baldisserotto M, Piva J. How useful is ultrasound guidance for internal jugular venous access in children? *J Pediatr Surg*. 2018 Apr;53(4):789–93.
248. Leyvi G, Taylor DG, Reith E, Wasnick JD. Utility of ultrasound-guided central venous cannulation in pediatric surgical patients: a clinical series. *Paediatr Anaesth*. 2005 Nov;15(11):953–8.
249. RECANVA collaborative study, Oulego-Eroz I, González-Cortes R, García-Soler P, Balaguer-Gargallo M, Frías-Pérez M, et al. Ultrasound-guided or landmark techniques for central venous catheter placement in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):61–72.
250. Lau CSM, Chamberlain RS. Ultrasound-guided central venous catheter placement increases success rates in pediatric patients: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2016 Aug;80(2):178–84.
251. Froehlich CD, Rigby MR, Rosenberg ES, Li R, Roerig P-LJ, Easley KA, et al. Ultrasound-guided central venous catheter placement decreases complications and decreases placement attempts compared with the landmark technique in patients in a pediatric intensive care unit*: *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):1090–6.
252. Anantasit N, Cheeptinnakorntaworn P, Khositseth A, Lertbunrian R, Chantra M. Ultrasound Versus Traditional Palpation to Guide Radial Artery Cannulation in Critically Ill Children: A Randomized Trial. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2017 Dec;36(12):2495–501.
253. Aouad-Maroun M, Raphael CK, Sayyid SK, Farah F, Akl EA. Ultrasound-guided arterial cannulation for paediatrics. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 14;9:CD011364.

254. Siddik-Sayyid SM, Aouad MT, Ibrahim MH, Taha SK, Nawfal MF, Tfaili YJ, et al. Femoral arterial cannulation performed by residents: a comparison between ultrasound-guided and palpation technique in infants and children undergoing cardiac surgery. Ramamoorthy C, editor. *Pediatr Anesth*. 2016 Aug;26(8):823–30.
255. Gilbert RE, Mok Q, Dwan K, Harron K, Moitt T, Millar M, et al. Impregnated central venous catheters for prevention of bloodstream infection in children (the CATCH trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10029):1732–42.
256. Weber JM, Sheridan RL, Fagan S, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG. Incidence of Catheter-Associated Bloodstream Infection After Introduction of Minocycline and Rifampin Antimicrobial-Coated Catheters in a Pediatric Burn Population: *J Burn Care Res*. 2012;33(4):539–43.
257. Chelliah A, Heydon KH, Zaoutis TE, Rettig SL, Dominguez TE, Lin R, et al. Observational trial of antibiotic-coated central venous catheters in critically ill pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep;26(9):816–20.
258. Cox EG, Knoderer CA, Jennings A, Brown JW, Rodefild MD, Walker SG, et al. A Randomized, Controlled Trial of Catheter-Related Infectious Event Rates Using Antibiotic-Impregnated Catheters Versus Conventional Catheters in Pediatric Cardiovascular Surgery Patients. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2013 Mar 1;2(1):67–70.
259. Biasucci DG, Pittiruti M, Taddei A, Picconi E, Pizza A, Celentano D, et al. Targeting zero catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care unit: a retrospective matched case-control study. *J Vasc Access*. 2018 Mar;19(2):119–24.
260. Düzakaya DS, Sahiner NC, Uysal G, Yakut T, Çitak A. Chlorhexidine-Impregnated Dressings and Prevention of Catheter-Associated Bloodstream Infections in a Pediatric Intensive Care Unit. *Crit Care Nurse*. 2016 Dec;36(6):e1–7.
261. Gerçeker GÖ, Yardımcı F, Aydınok Y. Randomized controlled trial of care bundles with chlorhexidine dressing and advanced dressings to prevent catheter-related bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2017 Jun;28:14–20.
262. Levy I, Katz J, Solter E, Samra Z, Vidne B, Birk E, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for prevention of colonization of central venous catheters in infants and children: a randomized controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Aug;24(8):676–9.
263. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1431–6.
264. Hatler C, Buckwald L, Salas-Allison Z, Murphy-Taylor C. Evaluating Central Venous Catheter Care in a Pediatric Intensive Care Unit. *Am J Crit Care*. 2009 Nov 1;18(6):514–20.
265. Onder AM, Chandar J, Coakley S, Francoeur D, Abitbol C, Zilleruelo G. Controlling exit site infections: does it decrease the incidence of catheter-related bacteremia in children on chronic hemodialysis? *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2009 Jan;13(1):11–8.