



**École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé**  
**Discipline : Microbiologie, maladies transmissibles et hygiène**  
**Spécialité : Biologie-Santé- Spécialités Maladies Infectieuses**

## Thèse

### **Prévention des infections acquises en réanimation**

Présentée pour obtenir le grade universitaire de docteur par

**Sandrine Dray**

Soutenue le 20/12/2019 devant le jury :

Monsieur le Professeur Souweine Bertrand	Rapporteur
Monsieur le Professeur Dellamonica Jean	Rapporteur
Madame le Professeur Fenollar Florence	Examineur
Monsieur le Professeur Roch Antoine	Directeur de thèse

## RESUME

Les infections nosocomiales concernent 5 à 10% des patients admis à l'hôpital et sont associées à une lourde morbi-mortalité, dont on mesure l'impact en termes de santé publique. En réanimation, le taux de patients présentant une infection nosocomiale atteint les 15% en raison de la sévérité des pathologies, de l'utilisation de procédures diagnostiques et thérapeutiques lourdes et de l'incidence élevée de germes multi-résistants. La prévention est un élément central dans la diminution de leur incidence. Parmi les méthodes de prévention, la lutte contre le portage de germes au niveau cutané et la prévention de la transmission croisée par le lavage des mains du personnel sont des méthodes efficaces. La désinfection de la peau à la Chlorhexidine est une des nouvelles stratégies d'intérêt croissant pour les patients en réanimation. L'utilisation de lingettes imprégnées de Chlorhexidine a donc fait l'objet de plusieurs études, nous avons donc réalisé une revue de la littérature. Cette stratégie nécessite encore des essais explorant la sécurité (résistance, toxicité), le rapport coût-efficacité et l'impact de l'utilisation systématique de lingettes chez les patients à risque élevé d'infection à Gram négatif. La compliance à l'hygiène des mains (HH) reste une limite à la prévention des infections. Dans ce contexte, nous avons réalisé une étude pédagogique par simulation en HH. L'objectif était d'évaluer l'impact de l'utilisation de cabine UV pour lavage des mains à base d'alcool fluorescent pendant la formation des étudiants en médecine sur le taux de conformité aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. L'utilisation des cabinets UV améliore la technique et la conformité aux opportunités en HH. Inclus dans un programme d'éducation multimodal, il doit être considéré comme un outil clé pour la formation. Concernant la prévention des infections pulmonaires, les stratégies préventives nécessitent la connaissance des colonisations. En effet, la colonisation bactérienne trachéobronchique précède souvent l'apparition de la pneumopathie acquises sous ventilation mécanique (PAVM), et il a été postulé que les microbes présents dans les sécrétions trachéales quelques jours avant la PAVM pourraient être identiques à ceux retrouvés dans les voies respiratoires inférieures. La réalisation d'aspirations endotrachéales (AET) régulières serait une méthode préventive permettant une meilleure connaissance de ces colonisations et donc de l'antibiothérapie à débiter. Nous avons réalisé une mise au point des études publiées sur ce sujet dans le but de tenter de déterminer les forces et les faiblesses de la gestion des antibiotiques sur la base des cultures de surveillance AET dans la PAV, en particulier dans le contexte mondial de l'émergence de micro-organismes résistants aux nécessités cruciales de la conservation des molécules à large spectre. Dans certaines conditions, l'AET peut être systématiquement réalisée pour prédire de manière fiable les micro-organismes de la PAVM. Cependant, il manque encore une étude de confirmation basée sur une méthodologie robuste et axée sur le pronostic du patient pour conclure définitivement et recommander le recours généralisé à la surveillance de routine de la flore trachéobronchique. Le défi croissant que représentent les économies d'antibiotiques à large spectre associées au développement d'outils d'identification rapide microbiens pourrait ouvrir la voie à la relance de cette stratégie.

Mots clés : Infections nosocomiales, Bactériémie, Pneumopathie, Réanimation, Prévention

## ABSTRACT

Nosocomial infections concern 5 to 10% of patients admitted to hospital and are associated with a heavy morbidity and mortality, which is measured in terms of public health. In intensive care, the rate of patients with a nosocomial infection reaches 15% because of the severity of the pathologies, the use of heavy diagnostic and therapeutic procedures and the high incidence of multi-resistant germs. Prevention is a central element in reducing their incidence. Among the methods of prevention, the fight against the carriage of germs at the cutaneous level and the prevention of cross-transmission by the washing of the hands of the personnel are effective methods. Disinfection of the skin with Chlorhexidine is one of the new strategies of increasing interest for patients in intensive care. The use of chlorhexidine impregnated wipes has therefore been the subject of several studies, so we conducted a review of the literature. This strategy still requires trials exploring safety (resistance, toxicity), cost-effectiveness and the impact of routine use of wipes in patients at high risk of Gram-negative infection. Compliance with hand hygiene (HH) remains a limit to infection prevention. In this context, we carried out an educational study by simulation in HH. The objective was to evaluate the impact of using fluorescent alcohol-based UV handwash practices during the training of medical students on the rate of compliance with World Health Organization recommendations. The use of UV cabinets improves technique and compliance with HH opportunities. Included in a multiform education program, it must be considered as a key tool for training. Concerning the prevention of pulmonary infections, preventive strategies require knowledge of colonization. Tracheobronchial bacterial colonization often precedes the occurrence of VAP, and it has been postulated that the microbes present in the tracheal secretions a few days before VAP might be the same as those retrieved in the lower respiratory tract. The realization of regular tracheal aspirations (ETA) would be a preventive method allowing a better knowledge of these colonization's and thus of antibiotic therapy to begin. We have realized this review in the aim to provide an updated overview of the literature available in the field and to attempt to determine the strengths and weaknesses of antibiotic stewardship based on ETA surveillance cultures in VAP, particularly in the global context of drug resistant microorganism emergence and the crucial necessity of broad spectrum molecule preservation. Providing some conditions, ETA can be routinely performed to reliably predict the microorganisms of VAP. However a confirmation study with a robust methodology and focusing on the patient's prognosis is still lacking to definitively conclude and recommend the widespread use of routine surveillance of tracheobronchial flora. The growing challenge of broad spectrum antibiotics sparing combined with the development of microbial rapid identification tools might open the way to the revival of this strategy.

Keys: Nosocomial infections, Bacteremia, Pneumonia, ICU, Prevention

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Bertrand Souweine**

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury, d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter ton expertise clinique et tes profondes valeurs humaines.

### **A Monsieur le Professeur Jean Dellamonica**

Je te remercie de me faire l'honneur d'être membre de ce jury, d'avoir accepté de participer à la critique de ce travail en y apportant ton expertise de réanimateur.

Bertrand, Jean, je vous suis extrêmement reconnaissante. Votre expertise et vos avis valorisent grandement ce projet.

### **A Madame le Professeur Florence Fenollar**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Votre présence me semblait indispensable et vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail.

### **A Monsieur le Professeur Antoine Roch**

Je ne pourrais pas assez te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour la confiance que tu m'as donnée, pour tes conseils, ton expertise précieuse, ton accompagnement et ton soutien sans faille tout au long de ces années.

### **A Monsieur le Professeur Pierre Edouard Fournier**

Je vous remercie d'avoir accepté de codiriger cette thèse et d'avoir été présent à un moment clé : celui où il a fallu décider d'un autre chemin de recherche.

### **A Monsieur le Professeur Laurent Papazian**

Sans toi, ce travail n'aurait jamais existé. Laurent, merci de me faire confiance, de me guider, me valoriser et m'encourager depuis tant d'année. Je tiens à t'exprimer toute ma gratitude.

### **A Monsieur le Docteur Jean Marie Forel**

Je te remercie particulièrement pour ton soutien, ton partage et ton aide précieuse dans ce travail. Merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme depuis de si nombreuses années.

### **A Monsieur le Docteur Hraiech Sami**

Je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Je te suis très reconnaissante pour ton aide, ta bienveillance et ta gentillesse tout au long de notre travail.

Jean Marie, Sami, Votre aide a été précieuse. Une spéciale dédicace pour tous ces bons moments passés ensemble au congrès, j'espère bien que nous en partagerons d'autres à l'avenir !

### **A Juliette,**

Elle se reconnaîtra ! Sans elle cette dernière année et l'écriture de ce manuscrit n'aurait pas eu la même valeur. Quel plaisir de t'avoir comme collègue, collaboratrice et amie !

### **À ma famille,**

**À mes parents, A mes deux princes : Nathan et Samuel, A mon frère, À mes grands-parents,** Papi, Mamie et ma Mémé, **A toi Miloud,**

Merci de m'avoir donné autant d'amour, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue et supportée, sans limite et sans faille. Merci de m'avoir permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui... Je vous aime tellement.

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ALAT : Association latino-américaine de thoracologie
- ARLIN : Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales
- ATS : Société thoracique américaine
- BAC : Bactériémie
- BGN : bacille à Gram négatif
- BLC : Bactériémie liée au cathéter
- BLSE :  $\beta$ lactamase à spectre étendu
- BMR : bactérie multi-résistante
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- CDC : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies américains
- CCLIN : Centres de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
- CHX : Gluconate de Chlorhexidine
- CVC : Cathéters veineux centraux
- CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales
- CPIAS : Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins
- CT : Colonisation Trachéale
- CTIN : Comité technique national des infections nosocomiales
- CTINILS : Comité Technique National des Infections Nosocomiales et des Infections liées aux Soins
- ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
- EOHH : Equipe opérationnelle d'hygiène hospitalière
- ERS : Société européenne de pneumologie
- ESCMID : Société européenne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses
- ESICM : Société européenne de médecine de soins intensifs
- IAS : Infection Associée aux Soins
- IAR : Infection Acquisées en Réanimation
- IDSA : Infectious Diseases Society of America
- IN : Infection Nosocomiales
- InVS : Institut nationale de veille sanitaire
- LBA : lavage broncho-alvéolaire
- PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
- PROPIAS : Programme national de référence en matière d'infections associées aux soins
- RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation, de surveillance des infections nosocomiales
- SASM : *S. aureus* sensible à la méticilline
- SHA : Solution hydro-alcoolique
- SPIADI : Surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs

# TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	3
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	5
<b>INTRODUCTION</b> .....	7
<b>I. EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ACQUISES EN REANIMATION</b> .....	10
A. Définitions : de quoi parlons-nous ? .....	10
B. Facteurs de risques et modes de transmissions .....	13
C. Surveillance des infections acquises en réanimation .....	15
D. Les infections acquises en réanimation en quelques chiffres .....	17
<b>II. PREVENTION DES INFECTIONS ACQUISES EN REANIMATION</b> <b>JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b> .....	22
A. Méthodes de prévention des bactériémies acquises en réanimation.....	22
B. Des programmes de prévention des bactériémies acquises en réanimation efficaces.. .....	24
C. Justification du travail de recherche : vers quelles méthodes de prévention ?.....	26
1. La décontamination cutanée : efficacité d'une pratique innovante ?.....	29
2. Hygiène des mains : un élément central de la lutte contre les IAR .....	32
3. Place et utilité de l'aspiration endotrachéale dans la prévention des PAVM ? .....	35
<b>III. LA RECHERCHE : TROIS ARTICLES</b> .....	39
A. What's new in the prevention of healthcare-associated infections using chlorhexidine gluconate-impregnated washcloths ?.....	39
B. Using an ultraviolet cabinet improves compliance with the World Health Organization's hand hygiene recommendations by undergraduate medical students. A randomized controlled trial.....	45
C. Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit ? .....	73
<b>CONCLUSION</b> .....	90
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	92
Références générales.....	92
References article n°1 .....	99
References article n°2 .....	101
References article n°3 .....	104
<b>ANNEXES</b> .....	109
Annexe n° 1 : Principales recommandations concernant l'hygiène des mains, la prévention des infections liées aux cathéters vasculaires et la prévention des infections urinaires sur sonde .....	110
Annexe 2 : Les 5 indications, selon recommandations OMS, « un soin propre est un soin plus sur» octobre 2006, version 1 .....	114

## INTRODUCTION

*La réanimation continuera à traîner l'infection nosocomiale comme un boulet qui finit par faire partie intégrante de sa personnalité* (1), écrivait en 1988 le Pr Maurice Rapin, pionner de la réanimation médicale. 30 ans plus tard, et alors que les techniques de réanimation n'ont cessé d'évoluer pour permettre de sauver de nombreuses vies, elles ne peuvent pas être dépourvues de risques, tels que celui des infections nosocomiales.

Plus généralement, les infections nosocomiales concernent 5 à 10% des patients admis à l'hôpital. Sur les 15 millions d'hospitalisations en France, on dénombre 700 000 cas d'infections nosocomiales soit 1 patient hospitalisé sur 20. On estime à 4200 le nombre de décès chaque année dus à une infection nosocomiale (2) alors même que le pronostic vital n'était pas engagé à l'admission pour 125 d'entre eux. En 2017, parmi 65 581 patients hospitalisés en réanimation, 9.99% ont présenté au moins une infection nosocomiale surveillée (3). Les infections nosocomiales ou infections associées aux soins représentent un véritable enjeu de santé publique particulièrement pour les services de réanimation.

En effet, le risque d'infection nosocomiale est supérieur pour un patient hospitalisé en réanimation (1 patient sur 10) à celui encouru par les patients en hospitalisation conventionnelle (4), en raison de la sévérité des pathologies, de l'utilisation de procédures diagnostiques et thérapeutiques lourdes et invasives et de l'incidence élevée de germes multi-résistants. Un jour donné, près de 1 patient sur 4 en réanimation (24,3%) présente une infection associée aux soins (versus 6,2% en médecine et 7,6% en chirurgie) (4).

En réanimation, les infections nosocomiales les plus fréquentes sont les pneumopathies associées à la ventilation mécanique, les infections urinaires et les bactériémies liées aux dispositifs vasculaires, elles ont une forte mortalité attribuable (5). Elles s'associent à une autre infection nosocomiale (urinaire, pulmonaire, digestive) et en représentent alors la forme la plus grave ou sont liées à une contamination directe (proximité cutanée ou manuportée) d'un cathéter par des germes.

Leur réduction représente donc non seulement un objectif thérapeutique fort mais aussi un indicateur de la qualité des mesures d'hygiène et de prévention des infections nosocomiales.

Ainsi, la lutte contre les infections acquises en réanimation doit passer par tous les axes de prévention, que ce soit en termes d'hygiène générale, de bon usage de tous les dispositifs invasifs en réanimation et des traitements par antibiothérapies. Depuis l'avènement de la réanimation, les professionnels de santé savent que les prévenir est une nécessité incontournable ainsi il existe plusieurs programmes de lutte contre les infections acquises en réanimation qui concernent des mesures de prévention et l'organisation des dispositifs de surveillance (CPIAS).

D'ailleurs, de nombreuses études évaluant des programmes d'action de prévention ont pu montrer leur efficacité notamment sur les infections liées aux dispositifs vasculaires (6) de type voie veineuse centrale. Ces études ont également permis d'établir des recommandations en fonction des types d'infection car la mise en œuvre de mesures de prévention diminue leur incidence.

Les principaux moyens de lutte contre les infections nosocomiales se recoupent en deux catégories selon l'origine de la contamination en fonction qu'elle soit endogène ou exogène.

Les contaminations exogènes sont représentées par l'exposition aux dispositifs invasifs court-circuitant les moyens de défense naturels du patient (comme l'intubation ou les cathéters). Ce sont les facteurs les plus accessibles à la prévention. Il s'agit des mesures faisant appel à l'application des règles d'hygiène standards, telles la désinfection et la stérilisation des équipements ou le lavage des mains, ainsi qu'au respect des procédures d'isolement de différents types. Il s'agit là de protéger le patient d'une contamination environnementale (isolement protecteur) ou de s'opposer à la dissémination d'un microorganisme particulier (précautions contact). Ces mesures ont surtout pour rôle de limiter la contamination par des microorganismes d'origine extérieure éventuellement transmis par le personnel soignant.

Les contaminations endogènes sont peu accessibles à la prévention puisqu'elles sont liées à des facteurs comme l'âge, la gravité, l'existence de comorbidités parfois décompensées et/ou les défaillances d'organe. Ainsi, il s'agit de recommandations (dont l'objectif est de réduire le risque) en lien avec des techniques et/ou thérapeutiques telles que l'aspiration trachéale systématique dans la prévention des PAVM.

En réanimation, la majorité des infections acquises est d'origine endogène, qu'il s'agisse d'infection endogène primitive ou secondaire. Ainsi, la plupart des infections dues à un organisme virulent pour le patient surviennent après une phase de colonisation au cours de laquelle le microorganisme se développe au sein d'une flore normale ou déjà altérée au niveau d'un site particulier tel que l'arbre respiratoire, le tube digestif ou la peau (7).

Il existe donc plusieurs méthodes, mesures et programmes de prévention pour autant le taux d'IN reste stable et ne diminue plus (REARaisin 2017).

Ainsi faire le point et évaluer des actions de prévention innovantes est un axe de ce travail, nous nous sommes alors intéressés :

- A l'utilisation des lingettes imprégnées à la Chlorhexidine lors de l'hygiène quotidienne des patients en réanimation. Une étude (8) réalisée dans le service avait permis de conclure à des perspectives intéressantes nous avons donc réalisé une mise au point sur le sujet.
- A la technique du lavage des mains car on sait qu'il existe un problème d'assiduité des soignants. Il nous a paru important de travailler autour de l'éducation en utilisant une pratique pédagogique innovante : la simulation. Nous avons réalisé une étude randomisée sur l'hygiène des mains dont le but était d'évaluer un programme pédagogique d'enseignement de l'hygiène des mains sur l'efficacité évalué par la présence de germes. Notre hypothèse était la suivante : apprendre à se laver les mains avec un cabinet à Ultra-Violet a un intérêt pédagogique car cela permet une meilleure élimination des germes et une action sur le comportement des futurs soignants.
- Aux méthodes diagnostiques de l'IAR la plus fréquente, les PAVM. Nous avons réalisé une revue de la littérature sur l'utilité d'une méthode diagnostico-préventives des PAVM qui est une pratique réalisée par les infirmiers : les aspirations endotrachéales (AET).

# I. EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS ACQUISES EN REANIMATION

Historiquement, la prise en compte des infections nosocomiales en France a réellement commencé à préoccuper la communauté soignante dans les années 80. L'étude et la surveillance des infections nosocomiales ont permis une évolution des définitions.

## A. Définitions : de quoi parlons-nous ?

La première définition est élaborée en 1984 par le comité des ministres du Conseil de l'Europe. Il s'agit d' « *une infection hospitalière : toute maladie contractée à l'hôpital, due à des micro-organismes, cliniquement ou microbiologiquement reconnaissables, qui affecte soit le malade du fait de son admission à l'hôpital ou des soins qu'il y a reçus, en tant que patient hospitalisé ou en traitement ambulatoire, soit le personnel hospitalier, du fait de son activité, que les symptômes de la maladie apparaissent ou non pendant que l'intéressé se trouve à l'hôpital.* »

Définition que l'on retrouve dans la circulaire du 13 octobre 1988 du décret du 06 Mai 1988, relatif à l'institution des comités de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et dans le décret du 6 décembre 1999<sup>1</sup> qui organise les modalités de cette lutte menée par un CLIN dans chaque établissement (article L. 6111-1 CSP) sous les termes suivants, « *les infections nosocomiales sont des infections contractées dans un établissement de santé* » (9).

En 2007, le Comité Technique National des Infections Nosocomiales et des Infections liées aux Soins (CTINILS anciennement CTIN), avec la participation de membres de la Commission Nationale des Accidents Médicaux et la consultation d'experts pluridisciplinaires, actualise la définition des infections nosocomiales au regard de l'évolution des parcours et pratiques de soins. Ainsi, longtemps limitées aux infections survenant dans un établissement de santé, *les infections nosocomiales sont regroupées sous le terme d'infections associées aux soins.*

---

<sup>1</sup> En application de la Loi du 1/07/1998 relative « au renforcement de la veille sanitaire et au contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme »

Une infection est dite associée aux soins, si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient et si elle n'était *ni présente, ni en incubation à l'admission du patient*. Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS et exclure une infection communautaire. Pour les infections de plaie opératoire, le délai de 48 heures, communément accepté pour distinguer une infection acquise en dehors de l'hôpital d'une infection nosocomiale, est étendue à 30 jours après l'intervention, même si le patient est sorti de l'hôpital. En cas de mise en place d'une prothèse ou d'un implant, ce délai court alors sur l'année qui suit l'intervention.

Elles peuvent donc être directement liées aux soins dispensés au patient ou simplement survenir lors de l'hospitalisation, indépendamment de tout acte médical. Le patient peut s'infecter avec ses propres micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière. Les micro-organismes peuvent aussi avoir pour origine les autres patients par le fait de la transmission croisée (entre patients ou par les mains ou matériels des personnels), les personnels ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, alimentation...).

En synthèse dans le contexte de la réanimation, et selon la *définition stricte*, établies en 2007 par le CTINILS, une infection nosocomiale est une infection qui n'est *ni présente, ni en incubation à l'admission*. La définition opérationnelle est de considérer comme acquise en réanimation toute infection *apparue plus de 48 heures* après l'admission. Une infection associée à un geste invasif peut cependant être considérée comme nosocomiale quel que soit son délai d'apparition, même très bref, après un geste prenons pour exemple, une bactériémie survenant dans les suites immédiates d'un cathétérisme ou une pneumopathie près la mise en œuvre d'une ventilation mécanique. Le délai d'incubation des infections virales, souvent prolongé, pose le problème des infections en incubation et méconnues à l'admission. Avec les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et les infections urinaires, les bactériémies nosocomiales sont une des infections les plus fréquentes en réanimation (REARaisin 2017).

Au départ, nos recherches se sont dirigées vers la prévention des bactériémies (BAC) liées aux CVC car la littérature montre une efficacité des programmes de prévention (baisse signification des taux puis stabilité) et sur la particularité des PAVM, infections fréquemment rencontrées en réanimation en tant qu'infirmière puis cadre de santé. EN ce sens, il est convient d'évoquer les caractéristiques de ces deux types d'infection afin de mieux comprendre les enjeux des méthodes préventives.

### **Caractéristiques d'une bactériémie acquise en réanimation**

Une bactériémie est définie comme l'obtention d'au moins une hémoculture positive non considérée comme contaminée lors du prélèvement (10). Elle est dite nosocomiale lorsqu'elle survient chez un patient hospitalisé depuis au moins 48 heures, par opposition à une bactériémie communautaire, qui complique généralement une infection étant la source de l'admission du patient à l'hôpital. Selon le Center of Diseases Control américain (CDC) (10), une bactériémie nosocomiale (ou associées aux soins) est définie par :

- soit au moins une hémoculture à un germe reconnu comme pathogène,
- soit la combinaison de symptômes cliniques (fièvre > 38°C et/ou frissons et/ou hypotension) et d'au moins deux hémocultures positives pour un germe commensal de la peau à moins de 48h d'intervalle (Diphtheroids [Corynebacterium spp], Bacillus [sauf B anthracis] spp, Propionibacterium spp, Staphylocoques coagulase-negative [y compris S epidermidis], Streptocoques du groupe viridans, Aerococcus spp, Micrococcus spp).

Cette définition est aussi validée en France par l'INVS. La voie de contamination la plus fréquente est celle liée aux cathéters.

### **Caractéristiques d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (ou pneumopathie nosocomiales).**

Une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une pneumopathie survenant après au moins 48 heures de ventilation mécanique (VM). Cette infection nosocomiale correspond à une atteinte du parenchyme pulmonaire, qui ne doit ni être présente, ni être en période d'incubation à l'admission du patient. Une PAVM précoce est définie par une pneumopathie apparaissant dans les 4 premiers jours qui suivent la mise en place de la ventilation mécanique.

Une PAVM tardive se définit quant à elle comme une pneumopathie secondaire à une ventilation mécanique pour une durée supérieure ou égale à 5 jours (11).

Le diagnostic répondra aux critères suivants :

- PAVM certaine: au moins un des trois critères suivants:
  - culture positive d'un épanchement pleural
  - abcédation sur le scanner
  - pneumonie infectieuse histologique (foyer de consolidation avec accumulation de neutrophiles dans les bronchioles et dans les territoires alvéolaires adjacents avec ou sans nécrose tissulaire) à la biopsie ou à l'autopsie
- PAVM probable: LBA ou PDP ou AT avec la présence d'au moins une bactérie ( $\geq 10^4$  cfu/ml pour le LBA -  $\geq 10^3$  cfu/ml pour le PDP -  $\geq 10^5$  cfu/ml pour l'AT)
- PAVM possible: aucun des critères sus-jacents malgré un CPIS modifié  $\geq 5$ .

Le diagnostic de PAVM repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et radiologiques simples tels que : des signes systémiques d'infection, une apparition ou une aggravation d'infiltrats pulmonaires à la radiologie et une confirmation bactériologique de l'infection du parenchyme pulmonaire (12). Le rôle de la microbiologie est central dans le diagnostic et prévention et particulièrement la méthode de prélèvement.

## B. Facteurs de risques et modes de transmissions

Il existe trois grands facteurs de risque d'acquisition d'une IAS : l'environnement, les actes de soins (dont respect de l'hygiène) et l'état pathologique du patient.

Le risque de contracter une infection nosocomiale dépend donc de plusieurs critères notamment du profil du patient, du niveau d'hygiène et des pratiques de soins.

On distingue plusieurs types d'infections acquises en réanimation qui sont liées à l'origine du microorganisme responsable et aux modes de transmissions.

Il s'agit d'infection d'origine endogène quand le patient est porteur du germe à son admission. Le patient s'infecte avec ses propres germes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière (défaillances multi-viscérales ou immunodépression ...).

Dans le cas où le microorganisme a été acquis durant la période de soins, il s'agit d'infection d'origine exogène. Dans ce contexte, plusieurs voies de transmission sont possibles :

- Par contact : ou transmissions croisées, transmises d'un malade à l'autre (inter humaine) par les mains et/ou les dispositifs de soins.
- Par gouttelettes : rentrent dans cette catégorie les infections qui se transmettent via des particules de taille supérieure à 5µm (exemple : méningite à méningocoque). Une toux ou un contact rapproché peuvent être à l'origine de la contamination. A cause de leur taille, les particules sédimentent rapidement et diffusent peu (maximum 1m autour de la personne contaminée).
- Par voie aérienne : pour des particules inférieures à 5µm, le sujet infecté excrète lors d'une toux les particules infectieuses, contaminant ainsi l'air. Du fait de leurs petites tailles, les particules vont potentiellement diffuser à distance. Le sujet sain se contamine par inhalation des particules en suspension dans l'air.
- Par une source commune : contamination par l'alimentation, l'eau ou par l'environnement. Ce mode de transmission est souvent à l'origine de cas groupés d'infections nosocomiales.

Quel que soit son mode de transmission, la survenue d'une IAS est favorisée par la situation médicale du patient, c'est dire le niveau de leur gravité en réanimation, qui dépend de :

- son âge et sa pathologie : sont particulièrement réceptifs les personnes âgées, les immunodéprimés, les nouveau-nés, en particulier les prématurés, les polytraumatisés et les grands brûlés.
- certains traitements (antibiotiques qui déséquilibrent la flore des patients et sélectionnent les bactéries résistantes ; traitements immunosuppresseurs).
- la réalisation d'actes invasifs, nécessaires au traitement du patient : sondage urinaire, cathétérisme, ventilation artificielle et intervention chirurgicale.

En synthèse de ce paragraphe et pour reprendre les termes d'A. Lepape (13), « il est classique de dire que les patients de réanimation sont parmi les patients les plus exposés aux infections acquises lors d'une hospitalisation » notamment du fait de la sévérité des pathologies, de l'utilisation de procédures diagnostiques et

thérapeutiques lourdes et invasives (ventilation mécanique, cathéters) et de l'incidence élevée de germes multi-résistants. Rappelons d'en 2017, 9.99% des patients hospitalisés en réanimation ont contracté une infection nosocomiale (3).

### C. Surveillance des infections acquises en réanimation

La surveillance est un des moyens efficaces pour réduire les infections nosocomiales, particulièrement dans les services exposés (14). Aux USA, le CDC a initié et organisé la surveillance des infections nosocomiales selon un travail en réseau (15). En accord avec les recommandations nationales (9), il a été mis en œuvre en France un système basé sur le même principe avec des modalités de fonctionnement différent. Au fil des années, le dispositif de surveillance a évolué par nécessité de s'adapter aux évolutions des pratiques et organisations de soins mais aussi pour optimiser la mesure du risque d'IAS dans les services de réanimation français et leur mode de prévention. Depuis le début des années 90, la lutte contre les infections nosocomiales s'organise au niveau local puis national et fait l'objet de plans gouvernementaux.

En 1988 et 1995, le système réglementaire organise la surveillance et la prévention des IN dans les établissements de santé, en rendant obligatoire la mise en place des CLIN, CTIN et des 5 CCLIN. Par la suite, d'autres outils législatifs ont permis des actions engagées telles que les EOH ou de préciser les modalités de la 1<sup>ère</sup> enquête de prévalence. Ainsi depuis 1992, le Comité technique national des infections nosocomiales recommandait la surveillance des bactériémies. En 2016, une organisation régionale (ARLIN) est mise en place afin de mieux répondre à l'obligation réglementaire de déclaration des IAS. En résumé, les Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) ont été créés en 1992 pour coordonner les actions de lutte contre les infections nosocomiales. Les 5 CCLIN interrégionaux se partageaient le territoire national pour soutenir les équipes opérationnelles d'hygiène (EOH) des établissements de santé. En 2006, des structures régionales ont été officialisées pour servir de relais aux CCLIN : les Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (ARLIN). Elles avaient pour objectif d'apporter une assistance de proximité aux établissements de santé et médico-sociaux.

Au 1<sup>er</sup> avril 2017, CCLIN et ARLIN évoluent du fait de la réforme territoriale pour former les 17 Centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPIAS). A l'échelle nationale, la surveillance épidémiologique des IN bénéficie de la mise en place effective d'une coordination nationale sous l'égide du réseau d'alerte, d'investigation, de surveillance des IN (RAISIN) en lien avec l'InVS.

De 2004 à 2018, la surveillance des IAS en réanimation était réalisée par le réseau REA du RAISIN et elle était portée par l'équipe du CCLIN du sud-Est. La surveillance nationale REA-Raisin ciblait les infections associées à un dispositif invasif : pneumopathie et ventilation mécanique, infection locale ou bactériémie et cathéter veineux central, et l'ensemble des bactériémies. Du fait de la réorganisation des missions nationales, la surveillance REA-RAISIN a été arrêtée à la fin de l'année 2018. En 2019, la surveillance des infections associées aux soins en réanimation est incluse dans la mission nationale SPIADI (2 niveaux REA-BACT-ADI ou REA INF-ADI) qui s'intéresse aussi de manière élargie aux bactériémies associées aux dispositifs invasifs dans tout l'hôpital (BACT-ADI). Ce nouveau programme vise une participation d'un plus grand nombre de services de réanimation ainsi qu'un élargissement de la surveillance des bactériémies associées aux cathéters hors des services de réanimation et hors des établissements de santé.

Avec le soutien des deux sociétés savantes (SFAR et SRLF), des services de réanimation ont souhaité maintenir un réseau de surveillance spécifique des pratiques et de l'environnement de la réanimation adulte, s'inscrivant dans la continuité de REA-Raisin et fonctionnant sur un mode indépendant. REA-REZO est orienté vers la recherche et l'épidémiologie clinique avec la mise en œuvre d'études complémentaires au service de la pratique et des stratégies de changement.

Par ailleurs, et sur la base des données, des plans gouvernementaux de lutte contre les IAS sont mis en œuvre. Le 1<sup>er</sup> plan national de lutte contre les IAS (PROPIAS 1995-2000) avait pour objectif la réduction des IN et la fréquence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Une réduction de 30% des IAS a été constatée. Aujourd'hui, le programme national en cours et de référence en matière d'IAS est le Propias. Diffusé en 2015, il fait suite au plan stratégique 2009-2013 et vise à favoriser la mutualisation des moyens, la cohérence et la continuité des actions de prévention tout au long du parcours de santé. Il poursuit deux objectifs :

- Réduire le risque d'IA aux actes invasifs
- Renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibio-résistance

Au terme de ces évolutions, la surveillance des IAS, coordonnée par « Santé Publique France » repose sur des enquêtes de prévalence et d'incidence sur la mesure des taux d'attaque globaux, spécifiques.

La lutte contre les IAS s'organise autour d'un programme national d'actions de prévention (PROPIAS) sous l'égide du ministère de la santé. L'ensemble des données permet de décrire la situation en France par rapport à d'autres pays d'Europe mais aussi le recueil d'indicateurs de résultats et de moyens pour les services participants afin qu'ils puissent évaluer leurs actions de prévention et améliorer de façon continue leur pratique.

#### D. Les infections acquises en réanimation en quelques chiffres

En Europe, les bactériémies liées aux soins sont la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité estimée (16) et la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité liée aux soins. Des enquêtes de prévalence menée à l'échelle européenne par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) tous les cinq ans montraient que le taux de prévalence des infections nosocomiales de la France, alors de 5,1 %, se situait en deçà de la moyenne européenne. Selon les données de 2017, avec un taux de 5,8 %, la France se situe désormais au-dessus de la moyenne européenne (5,5 %). Par rapport aux autres pays européens, elle se place au 19<sup>ème</sup> rang des pays avec la plus faible prévalence dans les hôpitaux de soins de courte durée. Celle-ci variait de 2,9 % en Lituanie à 10% en Grèce, l'Allemagne se situant à 3,6 % et les Pays-Bas à 3,8 %.

En France, les premiers résultats épidémiologiques datent de 1990. N'ayant pas de réelles structures de surveillance avant cette date, les données utilisées alors étaient des extrapolations de résultats américains.

Une première enquête de prévalence a été réalisée sur 39 établissements et avait montré un taux de 7,4% d'infections nosocomiales (QUENON, et al. 1993). Depuis les enquêtes de prévalence nationale annuelle, ont permis de constater une diminution des IN et une stabilité du nombre de patients ayant contracté une IAS. Alors que la prévalence avait diminué entre 2001 (6,9 %) et 2006 (4,97 %), elle est restée globalement stable depuis 2006 et semble ainsi avoir atteint un palier.

En effet, l'ENP 2017 (4) montre une réduction de la prévalence des IN (5,21% IC 95% [4,82-5,61]) et une prévalence stable des patients infectés entre 2012 et 2017 : 4,98 %) (4), soit 1 patient hospitalisé sur 20 est porteur d'au moins une IAS surveillée. Ces données sont issues de l'enquête qui a eu lieu en mai et juin 2017 auprès de 403 établissements de santé et a permis de collecter des données auprès de 80 988 patients. D'ailleurs, elle a encore une fois, souligné que les patients en réanimation étaient les plus impactés par les IAS : près d'un patient sur 4 est porteur d'au moins une infection nosocomiale. Le type de séjour est un facteur de variation du taux de prévalence des patients infectés : il oscille de 0.8 pour un séjour en obstétrique à 23.2% pour un séjour en réanimation (Invs 2012). Les pneumopathies restent encore les infections les plus fréquemment observées (66% des infections), suivies des bactériémies (28%). Entre 2012 et 2016, l'incidence des infections à Staphylocoque Doré résistant à la Méricilline (SARM) en réanimation a diminué passant de 0,53 à 0,26 pour 100 patients. Les trois bactéries sont le plus fréquemment responsables d'une infection nosocomiale sont l'Escherichia coli (près d'1/4 des IN), le staphylocoque doré (13%), l'Enterococcus faecalis (6,5%).

Depuis, il est important de souligner qu'en 2016, cette surveillance a intégré un module permettant d'évaluer des pratiques préventives. Ainsi ces données suggèrent un effet positif de certaines d'entre elles comme l'utilisation de solutions hydro-alcooliques (SHA) et la réévaluation de l'antibiothérapie. Mais aussi des axes d'amélioration comme la durée d'exposition au cathétérisme veineux central et au sondage urinaire. L'amélioration continue des pratiques et la mise en œuvre des mesures de prévention dans les services de réanimation permettent de faire reculer les infections nosocomiales chez les patients admis dans ces services.

### **Les données de l'enquête nationale REA-Raisin 2017**

Avec une participation s'élevant à 47,2% des lits de réanimation de France, les données de REA-Raisin constituent la référence nationale pour mieux connaître les IN en réanimation et permettre aux services participants de se comparer, d'évaluer et orienter leurs actions de prévention.

L'enquête a eu lieu de janvier à décembre. Elle a concerné au total, 199 services de réanimation sur l'ensemble du territoire français, ce qui représentait 68581 patients, d'âge moyen 64,2 ans et hospitalisés pour une durée moyenne de 10,4 jours. 70,0% relevaient à l'admission de la médecine, 17,8% de chirurgie urgente et 12,2%

de chirurgie réglée; 8,1% des patients sont traumatisés, 15,8% immunodéprimés et 55,8% ont reçu un traitement antibiotique à l'admission. Le score IGS II moyen est de 45,7 et la mortalité intra-service de 16,7%. L'exposition à un dispositif invasif est fréquente : intubation (60,0%), cathéter veineux central (63,3%) et sonde urinaire (85,3%).

Parmi les 68 581 patients surveillés par l'étude, 9,99% ont présenté au moins une infection surveillée (PNE, ILC, BLC, BAC). Les taux d'incidence sont de 15,46 PNE pour 1000 j-intubation, 3,62 BAC pour 1000 j d'hospitalisation, 0,61 ILC et 0,49 BLC pour 1000 j-CVC. Ces taux varient fortement d'un service à l'autre en lien avec les caractéristiques des patients. Les principales bactéries en cause sont : les entérobactéries dont *Escherichia coli* (près d'1/4 des infections) et le staphylocoque doré (13%). Les micro-organismes les plus fréquemment isolés sont *P.aeruginosa* (15%), *S.aureus* (11,2%), *S. epidermidis* (8,4%).

Les pneumopathies sont les IAS les plus fréquemment observées (5 303 ont présenté au moins un épisode de pneumopathie), suivies des bactériémies (2 429 ont présenté au moins un épisode de bactériémie). Les délais d'apparition par rapport à l'admission en réanimation sont de huit jours pour les pneumopathies, de onze jours pour les bactériémies (toutes origines confondues) et de quatorze jours pour les BLC. Dans 87,4% des cas, la pneumopathie est associée à l'intubation (premiers épisodes) ce qui donne un taux d'incidence cumulée de 11,27 pneumopathies pour 100 patients intubés et un taux d'incidence de 15,46 pneumopathies pour 1000 j d'intubation, ce dernier variant de 0,8 à 52,3 selon les services, avec une médiane à 14,1.

Le taux d'incidence cumulée est de 3,54 bactériémies pour 100 patients soit un taux d'incidence de 3,61 bactériémies pour 1000 j d'hospitalisation en réanimation. Cette incidence varie de 0,0 (pour cinq services) à 19,9 avec une médiane à 3,2. Les trois portes d'entrée les plus fréquemment identifiées pour les bactériémies sont les voies vasculaires (29,3%), la sphère pulmonaire (20%) et l'appareil digestif (14,3%), alors que 27,6% des bactériémies demeurent d'origine inconnue (le patient étant sous antibiotiques ou non). Parmi les voies d'abord vasculaires en cause, on retrouve, par ordre de fréquence décroissante, les CVC (12,8%), suivis des cathéters artériels (7,7%), cathéters périphériques (1,9%), d'hémodialyse (1,6%), et enfin les chambres à cathéter implantable (0,6%), ECMO (0,7%) et autres (1,4%).

Au cours des cinq dernières années (2013 à 2017) sur l'ensemble du réseau, on a pu constater que certains facteurs de risque varient (hausse des patients traumatisés, baisse d'antibiothérapie à l'admission, moins de chirurgie réglée et urgente) et le ratio d'exposition à l'intubation diminue avec le développement de la ventilation non-invasive. On observe une diminution des taux d'incidence pour 1000 j d'exposition : significative pour BLC (-19,7%) et les ILC (-21,8%).

L'analyse multivariée met en évidence une hausse significative de 2014 à 2017 des PNE liées à l'intubation (OR ajusté: 1,16 ; IC95: 1,09-1,22). Par contre elle confirme une baisse significative des BLC en 2017 (OR ajusté: 0,63 ; IC95: 0,49-0,81).

A cette étape, il semble intéressant de mettre en relation ces données avec l'amélioration des pratiques professionnelles associées aux dispositifs invasifs en réanimation tel que des programmes d'action de type « Keystone ICU project »(6).

### **Morbi-Mortalité des PAVM ET BAC acquises en réanimation**

L'évaluation de la mortalité directement attribuable aux pneumopathies et bactériémies nosocomiales en réanimation est difficile à évaluer car elles surviennent souvent chez des patients à niveau de gravité élevée pour lesquels la cause du décès est multifactorielle.

Selon Melsen et coll (17), la PAVM est associée à un taux de décès d'environ 20 %. Cependant, la mortalité attribuable à cette infection reste débattue, étant estimée entre 5 et 13 % (17). La mortalité attribuable est probablement plus importante dans certaines populations spécifiques comme les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et tend à être nulle chez les traumatisés.

Bien que l'impact direct de cette infection sur la mortalité soit controversé, elle est associée à un surcroît de morbidité, du fait de la prolongation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour (en réanimation et à l'hôpital) (19). Elle est également à l'origine d'une grande part de la consommation d'antibiotiques en réanimation.

Une étude française (20) menée sur 2001 patients de réanimation notait une mortalité attribuable aux bactériémies nosocomiales de 35%. Dans une étude multicentrique française ayant apparié sur le niveau de gravité des patients de réanimation ayant ou n'ayant pas présenté de BN, Garrouste-Orgeas et coll. ont montré que la survenue de BN multipliait par 3 le risque de décès (21).

De même, une méta-analyse a montré une mortalité deux fois plus importante chez les patients de réanimation ayant présenté une bactériémie associée aux cathéters (22). En France, on peut considérer que le nombre total de bactériémies nosocomiales est supérieur à 100000 par an, celles-ci étant responsables d'un décès direct pour 10000 et d'une aggravation du pronostic pour 10000 autres patients (23). Les bactériémies nosocomiales en réanimation adulte représentant 15 à 30% des bactériémies nosocomiales selon les rapports.

La réanimation est un secteur à haut risque d'IAS : le risque est bien supérieur à celui encouru par les patients en hospitalisation conventionnelle (13,1% contre 5,4% en France) (24). De plus elle est un réservoir important de bactéries multi résistantes. Ce risque généré directement par la réalisation des soins est favorisé par le caractère invasif des procédures (3) et un défaut d'hygiène (mains notamment). La gestion du risque infectieux en réanimation constitue aujourd'hui une priorité pour laquelle une meilleure maîtrise des facteurs de risque exogènes permettrait de diminuer ce taux de 30% (25,26) par la mise en place et le suivi de programme d'action préventif.

## II. PREVENTION DES INFECTIONS ACQUISES EN REANIMATION : JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE

La prévention des infections nosocomiales est complexe car nous l'avons vu, la plupart d'entre elles relève de l'intrication de plusieurs facteurs. S'il n'est pas possible de maîtriser intégralement les facteurs liés à la situation médicale des patients, les méthodes de prévention ciblées permettent une réduction des risques liés aux pratiques et soins en réanimation. Depuis la fin des années 70, il est démontré que les stratégies de prévention validées et standardisées permettent de réduire les IAS. L'étude américaine SENIC (27) a montré que 32% des infections nosocomiales pouvaient être ainsi évitées. Certaines mesures ou programmes de lutte ont montré leur efficacité notamment sur les PAVM, les bactériémies liées à la pose de cathéters veineux centraux et les infections urinaires.

Dans ce paragraphe, nous proposons une analyse de méthodes de prévention existantes concernant les bactériémies acquises en réanimation qui s'associent généralement à une autre infection (urinaire, pulmonaire..) ou sont liées à une contamination directe (proximité cutanée ou manuportée) d'un cathéter par des germes. Ce choix est justifié par le fait que la lutte contre les bactériémies nosocomiales passe par la prévention de toutes les infections nosocomiales, que ce soit en termes d'hygiène générale ou de bon usage de tous les dispositifs invasifs en réanimation. Mais principalement car la littérature montre que ces programmes ont permis une baisse significative des taux d'IN, type BAC liée au CVC puis une stabilisation.

### A. Méthodes de prévention des bactériémies acquises en réanimation

#### **Des facteurs de risques aux recommandations**

Les facteurs de risque de survenue de bactériémies nosocomiales en réanimation sont nombreux. Les dispositifs invasifs (cathéters vasculaires et urinaires, ventilation artificielle) représentent le principal facteur de risque de bactériémie. La plupart des études se sont intéressées aux bactériémies liées aux cathéters et ont montré que la durée de cathétérisme, le site de pose autre que sous-clavier ou la colonisation du site de ponction en favorisaient la survenue, de même que la gravité

de la maladie (10). Or, il apparait que la majorité des facteurs de risque d'infections nosocomiales pourvoyeuses de bactériémies sont liés à l'hygiène et sont donc accessibles à tous professionnels de santé.

Aussi et même si certains facteurs de risque de bactériémies sont d'ordre technique (choix du site de pose d'un cathéter, type de cathéter...) ou liées à la gravité de la pathologie, le respect des mesures d'hygiène générales et spécifiques (cathéters, sondes...) prend évidemment une part importante dans la prévention et le respect des recommandations sur l'hygiène des mains en est la pierre angulaire (28).

Les recommandations les plus récentes pour la prévention des infections liées aux cathéters vasculaires et urinaires (détaillées en annexe 1) sont basées sur les données de la littérature (29,30).

Concernant les infections liées aux cathéters, il apparait que le risque d'infection est lié au risque de thrombose et à la densité de la flore cutanée au site d'insertion. Le choix du site influence le risque d'infection liée au cathéter et de thrombose. Même si aucune étude n'a correctement comparé les taux d'infection liée aux cathéters entre les cathéters veineux centraux (CVC) posés au site jugulaire, sous-clavier et fémoral, les études rétrospectives observationnelles ont généralement montré un taux de colonisation du cathéter ou d'infection liée aux cathéters inférieur pour le site sous-clavier que pour le site jugulaire. Les CVC fémoraux ont de plus un taux de colonisation plus élevé que les sites sous-clavier ou jugulaire, et parfois un taux plus élevé d'infection liée aux cathéters. Enfin, les CVC fémoraux entraînent un risque de thrombose plus important que les CVC jugulaires ou sous-claviers. Ainsi, chez l'adulte, le site sous-clavier est préférable concernant le risque infectieux, même si d'autres facteurs (risque de complication mécanique – pneumothorax/hémithorax, expérience de l'opérateur, risque de sténose sous-clavière chez les patients insuffisants rénaux chroniques, confort du patient, capacité à maintenir l'asepsie du site, malformation anatomique, risque hémorragique) doivent être pris en compte dans le choix du site.

Concernant l'asepsie de la peau avant la pose et pour l'entretien des CVC, deux études rigoureuses ont montré que l'utilisation d'une solution contenant de la Chlorhexidine > 0.5% réduit le risque de colonisation du cathéter ou d'infection liée aux cathéters en comparaison avec soit de la povidone iodine, soit de l'alcool, pour la désinfection régulière du site de ponction du CVC. La Chlorhexidine n'a cependant pas été comparée à la povidone iodine alcoolisée. De plus, la Chlorhexidine 0.5% ne semble pas réduire le risque infectieux par rapport à la povidone iodine.

Concernant le changement des tubulures et rampes des CVC, des études de bonne qualité ont montré que le remplacement des tubulures et rampes pas plus fréquemment que toutes les 96h n'augmente pas le risque d'infection liée aux cathéters. D'autres études suggèrent qu'ils peuvent ne pas être changés plus souvent qu'une semaine s'ils n'ont pas été utilisés pour la perfusion de solutés qui augmentent la pullulation microbienne (nutrition parentérale et produits sanguins).

Concernant les cathéters artériels (CA), le risque d'infection liée au cathéter avec les CA est égal ou légèrement inférieur à celui avec les CVC non tunnelisés. Une méta-analyse a suggéré que les sites de pose radiale, fémorale ou axillaire entraînaient le même risque d'infection liée au cathéter. Cependant, la colonisation du CA est beaucoup plus fréquente au site fémoral et une étude observationnelle sur 2900 cathéters a montré un taux d'infection 8 fois plus élevé au site fémoral qu'au site radial, notamment par des BGN.

Les infections urinaires liées au sondage surviennent chez plus de 5% des patients en réanimation (Rearaisin 2009). La source de contamination des urines peut être endogène, par colonisation du méat, du rectum ou du vagin, ou exogène, par transmission par les mains du personnel ou les équipements. Malgré la réduction importante des bactériuries observées depuis la mise en place des systèmes de drainage clos, la colonisation des urines survient tout de même en raison des ouvertures du système clos ou par voie extraluminale (29).

Les principales recommandations en termes de lutte contre les bactériémies acquises en réanimation concernent la pose, le maintien et le changement des CVC.

## B. Des programmes de prévention des bactériémies acquises en réanimation efficaces

Nous venons de voir que la lutte contre les bactériémies nosocomiales doit forcément passer par la prévention de toutes les infections nosocomiales, que ce soit en termes d'hygiène générale ou de bon usage de tous les dispositifs invasifs en réanimation.

Les infections liées aux cathéters vasculaires étant la principale source de bactériémies acquises en réanimation et étant à priori facilement accessibles à des mesures de prévention, la plupart des études publiées se sont focalisées sur les

infections liées aux cathéters et ont évalué l'impact de mesures de prévention sur leur incidence.

Les mesures évaluées étaient soit ciblées (choix du site de pose, type de cathéter, technique d'asepsie lors de la pose et de l'entretien...), soit, plus récemment, ont évalué des stratégies plus globales intégrant plusieurs recommandations fortes des sociétés savantes (29).

Ainsi, plusieurs programmes d'action, principalement menés aux Etats-Unis, ont permis une réduction très significative des bactériémies liées aux cathéters vasculaires. Un exemple marquant en fût le « Keystone ICU project » (6), mené dans 103 services de réanimation du Michigan. Il comprenait les éléments suivants :

- La sélection de 5 interventions considérées comme ayant le plus fort niveau de preuve et une faisabilité démontrée (« bundle ») : retrait des cathéters non nécessaires (évaluation quotidienne par le staff infirmier qui notifie aux médecins les cathéters non nécessaires), abandon de la voie fémorale chaque fois que possible, hygiène des mains, nettoyage de la peau avec la Chlorhexidine, asepsie chirurgicale (masque, gants et champs stériles, sur blouse et calot) pendant l'insertion et le retrait du cathéter;
- La formation du personnel responsable de l'insertion et de la maintenance des cathéters à l'application des 5 interventions sélectionnées, avec des sessions régulières pour les personnels responsables de la prescription et de l'insertion des cathéters ;
- Une équipe, dans chaque réanimation, composée d'un médecin et d'une infirmière consacrant chacun 20% de leur temps à cette activité, cette équipe recevant une formation spécifique à la conduite du projet et à la surveillance de l'application des 5 interventions ci-dessus ;
- Un comité de pilotage comprenant un médecin senior, un cadre de santé et l'équipe ci-dessus ;
- Le recueil mensuel des bactériémies avec retour d'information auprès des équipes concernées.

Après 3 mois de mise en place, le taux de bactériémies liées aux cathéters veineux centraux est passé de 7.7 à 2.3 bactériémies pour 1000 jours de cathétérisme, puis à 1.3 après 18 mois et à 1.1 après 18 mois d'arrêt de l'étude (6). Des études ultérieures dans ces services ont estimé qu'en 6 ans après la mise en place du projet, le taux d'infections liées aux cathéters a chuté de 60% (31).

Une étude récente comparant les taux de mortalité dans les réanimations du Michigan, avant et après le lancement du Keystone ICU Project, et dans la région du Midwest (ne participant pas au projet) a montré une réduction de 10% de la mortalité totale dans les réanimations du Michigan, pendant et après le projet (32).

D'autres études ont été menées ou lancées sur le même principe dans plusieurs pays et ont confirmé ces résultats ou montré des résultats intermédiaires encourageants. Une étude menée en Suisse a aussi montré qu'une stratégie d'enseignement théorique et pratique associé à une évaluation continue des pratiques permettait une réduction de 70% des bactériémies liées aux cathéters en réanimation (33). Cette étude de Zingg W et al, reposait sur un programme éducatif associant un enseignement de l'hygiène des mains, des guidelines d'entretien des cathéters et de préparation de médicaments par voie intraveineuse.

En réanimation, la majorité des infections associées aux soins sont liées à la présence d'un dispositif invasif (ventilation invasive, cathéters vasculaires) mais aussi aux comportements des soignants face au respect des « bonnes pratiques ». Nous avons vu que la plupart de ces infections, particulièrement celles provenant de cathéters peuvent être évitées par la mise en œuvre de mesures de prévention simples.

### C. Justification du travail de recherche : vers quelles méthodes de prévention ?

**30 % des infections nosocomiales sont évitables** : « Au total, compte tenu des origines multiples des infections nosocomiales. Il est estimé à 70 % la proportion de celles qui ne pourraient pas être évitées par une application plus rigoureuse de mesures simples telles que le lavage des mains et une formation continue, notamment en raison de leur origine endogène (34). On a vu que le risque de contracté une IN varie selon plusieurs facteurs et que les germes responsables proviennent le plus souvent du patient lui-même, et qu'ils sont souvent transportés sur le site infectieux par l'intermédiaire du personnel ou de dispositifs médicaux. Ainsi la transmission croisée durant le séjour reste importante malgré l'identification, la diffusion et l'incitation à appliquer des mesures de prévention dont l'efficacité scientifique est largement prouvée (ex de l'hygiène des mains).

La réflexion va bien au-delà, et invite à se poser des questions qui relèvent des sciences humaines et sociales, de type *comment inciter un soignant à utiliser systématiquement le SHA ?*

Les recommandations de sociétés savantes abordent de nombreux points pour lesquels la preuve de l'efficacité des programmes de prévention est variable, le plus souvent gradée en catégories. On sait que la diffusion de telles recommandations, souvent longues, améliore la connaissance des soignants mais qu'elle modifie peu les comportements (35). La sélection des mesures ayant le plus fort niveau de preuve et jugées les plus faisables dans la pratique quotidienne est donc séduisante. Ainsi, le concept de « bundle » s'est largement développé. Il a été défini par l'Institute for Healthcare Improvement (IHI) comme un groupe d'interventions basées sur des preuves médicales qui sont plus efficaces lorsqu'elles sont associées que lorsqu'elles sont mises en place de façon individuelle (36). La force d'un bundle repose sur la simplicité des interventions, leur cohérence et sur la preuve médicale de leur efficacité. La réduction de l'incidence des infections acquises en réanimation doit passer par l'utilisation de bundle. L'utilisation d'un bundle suffit-il à réduire le risque d'IAS ? Quelles sont les impacts ?

L'étude Surgery 2008 a montré que l'utilisation d'un bundle « sonde urinaire » diminuait le taux des infections urinaires sur sonde en réanimation. Dans cette étude, les mesures composant le bundle associaient :

- l'hygiène des mains,
- l'antisepsie de la peau et du méat à la Chlorhexidine lors de la pose,
- le changement de sonde lors de chaque essai de sondage,
- le maintien d'un gonflage adéquat du ballonnet,
- le retrait du cathéter lorsqu'il n'était plus nécessaire,
- les indications de pose et de maintien de la sonde comportant uniquement la nécessité d'un suivi de la diurèse quotidienne chez un patient incontinent ou le suivi pluriquotidien de la diurèse chez un patient instable d'un point de vue hémodynamique.

Précisons donc qu'il s'agit non seulement de la distribution de supports comportant les mesures du bundle, mais aussi de l'intervention de personnel pour former les acteurs de soins, réaliser des audits de pratique et évaluer quotidiennement le besoin de maintenir la sonde en place.

Il en est de même pour la prévention des infections liées aux cathéters, l'IHI définit le bundle comme l'association :

- de l'hygiène des mains,
- l'utilisation d'une asepsie stricte lors de l'insertion du cathéter,
- l'antisepsie de la peau à la Chlorhexidine,
- le choix du site incluant notamment d'éviter les KT fémoraux chez l'adulte,
- la vérification quotidienne de la nécessité du KT et son retrait immédiat en cas d'inutilité.

Plusieurs études ont montré une réduction des infections liées aux cathéters avec l'utilisation de ce type de bundle (37). C'est précisément le cas du Keystone ICU project, sus cité dans ce travail (6).

Il est intéressant de considérer que ces études (Keyston et Surgery) n'ont pas montré une réduction significative des durées de cathétérisme veineux ou urinaire ou d'utilisation de la voie fémorale. Il apparaît donc que le renforcement des mesures d'hygiène lors de la pose et l'entretien comme **un lavage des mains conformes** aux recommandations et **la décontamination cutanée**, peut agir sur leur incidence. De plus, toutes ces études ont inclus le bundle dans un programme de formation, d'encadrement et de contrôle, nécessitant la présence de personnel formé et dédié pour accompagner l'application du « bundle ». Le bundle est donc associée à la pédagogie.

Plusieurs travaux de recherche ont donc permis de mieux comprendre la dynamique des infections acquises en réanimation, de les prévenir et même de les guérir par la mise en œuvre de méthodes de prévention. Ces méthodes sont nombreuses certaines plus accessibles et efficaces et que d'autres. Parmi les réflexions qui ressortent de l'épidémiologie des IAR et des études (comme le Keystone ICU project), la question de l'impact de méthodes préventives innovantes des IAS « évitables » d'origine endogène cutanée par transmission croisée et celle des PAVM (IAS les plus fréquentes en réanimation) retient particulièrement notre attention.

Une 1<sup>ère</sup> idée d'axe de recherche est fondée sur le fait que le respect des règles élémentaires d'hygiène générale de type lavage de main et décontamination ont un impact majeur sur la réduction des IAS. Une hygiène appropriée et conforme des

mains est essentielle pour prévenir la transmission des agents pathogènes et réduire les infections nosocomiales (38). Dans le même sens, une seconde idée était de faire le point parmi les études sur les produits antiseptiques efficaces contre les IAS qui de plus, promettent une simplification des actes de soins infirmiers, telles que l'utilisation de lingettes pré-imprégnées à la CHX lors de la toilette quotidienne du patient.

Enfin, et compte tenu de l'enjeu majeur que représente les PAVM, une troisième idée était de faire le point sur une méthode diagnostico-préventive des PAVM : l'AET. En effet, cet acte est réalisé couramment par les infirmiers alors que son utilité continue à faire débat dans un contexte d'émergence des MDR.

### 1. La décontamination cutanée : efficacité d'une pratique innovante ?

Les quatre grandes catégories d'infections (80 % du total) sont, par ordre de fréquence, respiratoires, urinaires, bactériémies et de cathéter, et de la peau (4). Les infections de site opératoire occupent la deuxième place en réanimation chirurgicale. Ces quatre catégories d'infections sont toutes liées en grande majorité à des effractions cutanées ou muqueuses par interventions ou dispositifs invasifs et donc à une contamination par portage des germes cutanés. Les patients porteurs de bactéries sur la peau présentent un risque de mortalité presque 2 fois plus élevé, séjournent beaucoup plus longtemps à l'hôpital et affichent des frais d'hospitalisation moyens beaucoup plus élevés (39).

#### **Rappels physiologiques : caractéristiques de la flore cutanée**

La flore résidente est constituée de micro-organismes implantés de façon permanente sur la peau ; elle se trouve sur la couche superficielle de la peau (stratum corneum). Elle joue un rôle important dans la résistance à la colonisation. Elle prévient la colonisation par d'autres micro-organismes potentiellement plus pathogènes.

La flore transitoire (de contamination récente) est constituée de Micro-organismes contaminants récemment la peau et provenant : du tube digestif ou acquis de patients colonisés ou infectés, ou à partir de l'environnement ou d'un matériel contaminé. Ils font un séjour bref sur la peau car ces micro-organismes ne peuvent pas se multiplier à la surface de la peau et ne peuvent pas survivre très longtemps sur

la peau à cause de l'effet protecteur de la flore résidente et d'un environnement peu favorable (froid, sécheresse...). La flore transitoire des malades hospitalisés est le reflet de l'écosystème microbien hospitalier.

D'une façon générale, les antiseptiques ont une action limitée sur la flore résidente, mais rapide et efficace sur la flore transitoire. Selon Huang et al, les lingettes de soins pré-imprégnées au gluconate de Chlorhexidine à 2 % préviennent les pathogènes sur la peau de la personne, un facteur de risque d'infections connu (40).

L'utilisation des lingettes imprégnées à la Chlorhexidine est une pratique émergente qui pourrait être une mesure de prévention des IAS d'origine endogène par portage cutané des patients de réanimation vulnérables et porteurs de dispositifs invasifs.

De plus, elle concerne les soins infirmiers et promettent une simplification de leur travail lors des soins d'hygiène (toilette) tout en recueillant une plus grande satisfaction des patients (41). La toilette du patient en réanimation selon la technique conventionnelle demande une logistique importante (eau chaude, savon, rinçage...) et représente un acte de soin chronophage pour les infirmiers.

Ce produit innovant représente un avantage en éliminant les facteurs de risques de contamination tels que le risque de point d'eau contaminé ou de bassine mal désinfectée. Ainsi, elle est conforme aux directives de prévention des infections du CDC (42). Dans l'étude de Stone S et al, où seules les lingettes pré-imprégnées à la CHX étaient utilisées au sein deux unités médicales et chirurgicales, en l'espace d'un mois, le nombre des infections des voies urinaires associées aux cathéters est tombé à zéro et est resté nul pendant cinq mois (43).

En 2013, Climo et al, ont réalisé une étude multicentrique randomisée d'une durée de 18 mois sur 7 727 patients hospitalisés en unités de soins critiques et de greffe de moelle osseuse (44). La toilette des patients avec les lingettes pré-imprégnées à la CHX était réalisée de façon aléatoire dans chaque unité pendant 6 mois (2x6mois/unité). Le critère de jugement étant le BMR et l'incidence des bactériémies sur la période, ils ont conclu que l'utilisation des lingettes pré-imprégnés antiseptiques réduisent les bactéries à l'origine des infections cutanées. Grâce à leur effet antimicrobien persistant contre un large éventail de micro-organismes, ces lingettes peuvent contribuer à éradiquer les bactéries susceptibles d'entraîner des infections de la peau. L'utilisation lors de la toilette quotidienne des lingettes à la Chlorhexidine a

considérablement réduit les risques de l'acquisition d'organismes multirésistants. A cette issue, les auteurs recommandaient l'utilisation de carrés de soins à base de CHG à 2 % pour tous les patients en unités de soins intensifs, afin de permettre un meilleur contrôle à la source d'infection et de réduire la transmission des organismes multirésistants.

Une mesure préventive innovante contre les bactériémies liées aux soins à SARM et ERV. Mais qu'en est-il sur les microorganismes les plus fréquents ?

En Europe, les 1<sup>ers</sup> microorganismes responsables d'infection associée aux soins sont les Entérobactéries et BGN non-fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*) (45) pour lesquels il existe une émergence de la résistance (46). En effet, la flore transitoire (entérobactéries, BGN non-fermentant..) est augmentée chez les patients hospitalisés avec des diarrhées fréquentes chez les patients de réanimation (47). D'autres études ont montré que la Chlorhexidine, antiseptique agissant sur la membrane cytoplasmique est efficace sur les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (48).

En 2015, une étude randomisée (49) réalisée au sein de notre service de réanimation CHU Nord AP-HM avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une toilette quotidienne avec du gluconate de Chlorhexidine sur les taux d'incidence des IAS, en mettant l'accent sur leur bactérie responsable.

De mars 2012 à mai 2013, 325 patients présentant au moins un épisode de suspicion de sepsis sont recrutés, au cours de deux périodes de six mois. Le groupe d'intervention a été soumis quotidiennement à un nettoyage de la peau avec des lingettes imprégnées de CHG à 2%, tandis que le groupe de contrôle a bénéficié d'une toilette quotidienne avec du savon et de l'eau. Les IAS surveillées comprenaient les bactériémies, les PAVM et les infections urinaires. Les taux d'incidence correspondaient au nombre d'infections pour 1000 jours-patients.

L'incidence des IAS était significativement réduite dans le groupe d'intervention (29 vs 56;  $p = 0,01$ ). Après ajustement pour les caractéristiques de base des patients, le risque accru d'IAS dans le groupe eau et savon était significatif (OR = 1,993; intervalle de confiance à 95% [IC], 1,323-3,508;  $p = 0,017$ ). Le taux d'incidence des cultures cliniques positives pour les bactéries à Gram négatif, y compris les Enterobacteriaceae et les bacilles non fermentants, a diminué dans le groupe d'intervention (rapport de risque = 0,588; IC 95%, 0,346-0,978;  $P = 0,04$ ).

L'étude a permis de conclure que l'utilisation de lingettes pré-imprégnées de chlorhexidine à 2% en réanimation permet :

- Réduction significative du taux d'incidence des bactériémies causées par des BGN + (entérobactéries et BGN non fermentants)
- Amélioration du confort ressenti et une meilleure tolérance pour les patients
- Diminution de la charge de travail paramédical

Plus largement, le nettoyage quotidien avec la CHX a permis de réduire le taux d'incidence des IAS, causé par des bactéries à Gram négatif, en soulignant le rôle de la colonisation transitoire de la peau des bactéries à Gram négatif dans la pathogenèse de l'IHA.

D'autres études internationales avaient comparées la toilette réalisée avec des lingettes de Chlorhexidine par rapport à la toilette standard réalisée avec de l'eau et du savon ou avec des gants de toilette sans solution antimicrobiennes.

Ces études sont hétérogènes et la plus part avaient reçus un financement de l'industrie fabriquant les produits à base de CHX. Si les résultats en terme d'impact sur les IAS et le travail infirmiers sont séduisants, ils ne permettent pas de conclure significativement que les patients qui sont lavés avec des lingettes de CHX sont moins susceptibles de contracter une infection pendant leur séjour en réanimation, de moins mourir ou rester hospitalisés moins longtemps. Néanmoins, les essais randomisés contrôlés, certes en cluster permettent de dire qu'il faut probablement décontaminer la peau avec des lingettes pré-imprégnées à la CHX à 2% pour réduire les infections et colonisations.

Pourtant à ce jour, les lingettes pré-imprégnées à la CHX n'ont pas réussi à intégrer définitivement tous les services de réanimation et la toilette quotidienne du patient, à l'eau et le savon, semble rester le « gold standard ». Réaliser une mise au point sur la prévention des IAS avec les lingettes imprégnées de CHX permet de compléter l'intérêt de ce produit.

## 2. Hygiène des mains : un élément central de la lutte contre les IAR

En 1847, le jeune médecin viennois Ignaz Semmelweis entreprend d'établir des statistiques de mortalité dans deux maternités voisines. Les chiffres parlent d'eux-mêmes : davantage de femmes meurent lorsqu'elles sont accouchées par des

médecins plutôt que par des sages-femmes. La cause, le fait que les médecins et les chirurgiens pratiquaient jusque-là leur art sans jamais se laver les mains.

Depuis la fin du 19<sup>ième</sup> siècle, nous savons que « les mains, par leur simple contact peuvent être infectantes » (50). Elle revêt un caractère encore plus fondamental en soins critiques du fait du risque infectieux et de la fragilité des patients.

Si le lavage des mains, *technique d'hygiène de base* pourrait sembler à la marge des thème de recherche habituellement abordés en réanimation, nous avons choisi de nous y intéresser car la très grande majorité des agents infectieux nosocomiaux sont transmis par voie manuportée et qu'elles sont à l'origine d'IAS évitables.

Une hygiène appropriée des mains est donc essentielle pour prévenir la transmission des agents pathogènes et réduire les infections nosocomiales. D'ailleurs et à l'occasion de la Journée de l'hygiène des mains (le 5 mai 2104), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) invite instamment les personnels de santé à bien respecter les règles d'hygiène des mains pour soigner les patients, afin de les protéger contre le risque de contracter des IAS. Les résultats initiaux d'une enquête mondiale de l'OMS confirment que ces infections sont souvent résistantes aux antibiotiques utilisés pour les traiter. Les IAS surviennent généralement par transfert des germes présents sur les mains d'un agent de santé lorsqu'il touche le patient. Sur 100 patients hospitalisés, au moins 7 dans les pays à revenu élevé et 10 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire vont contracter une infection nosocomiale. Ainsi maîtriser et être observant dans la technique de lavage des mains en terme de conformité et d'indications doit être une règle incontournable pour tout acteur de soin. La pratique de l'hygiène des mains est une compétence transversale dont l'impact en santé n'est plus à démontrer mais pour laquelle le mode d'apprentissage est à définir.

En effet, les acteurs de santé peuvent protéger les patients contre des infections difficiles à traiter en respectant les règles d'hygiène pour les 5 indications essentielles, de préférence en utilisant une Solution hydro-Alcoolique (SHA) ou en se lavant les mains à l'eau et au savon, si elles sont visiblement souillées. Ces « 5 indications » sont les suivantes (illustration en annexe) :

- avant le contact avec un patient;
- avant le geste aseptique (par exemple l'insertion de dispositifs comme des cathéters);

- après le risque d'exposition à un liquide biologique;
- après le contact avec un patient;
- après le contact avec l'environnement du patient

L'utilisation de SHA pour se frotter les mains est un facteur clé pour obtenir des améliorations, car elles sont d'un emploi rapide sur le lieu des soins lorsque l'hygiène des mains est nécessaire pour garantir la sécurité du patient et elles sont plus efficaces contre les germes que l'eau et le savon. A cela s'ajoute la qualité du lavage des mains effectué.

L'observance de la technique de référence de désinfection des mains est un axe central de la prévention des infections d'origine manuportées (51). Il y a déjà 20 ans, une étude avait montré qu'un seuil d'observance minimum de 70 % semble associé à une diminution des transmissions manuportées de micro-organismes (52). Pourtant et alors que la littérature a mis en évidence que l'amélioration de l'hygiène des mains réduisait le taux d'infection (53,54), il existe toujours un manque de compliance et de non observance de cette pratique chez les acteurs de soins. Parmi eux, les médecins arrivent en fin de classement en ce qui concerne la réalisation d'un lavage des mains conforme (38), son origine étant probablement le manque d'apprentissage de ce comportement qui devrait être essentiel au cours des études de médecine dès premier cycle (55). Les études de médecine prévoient un socle de formation obligatoire en matière de prévention des IAS de seulement 8h durant les cinq premières années. Compte tenu de l'étendu et des enjeux, ce temps de formation est faible d'ailleurs depuis 2017 (56), certains internes de spécialités (réanimation, maladies infectieuses, santé publique ou biologie option agents infectieux) peuvent bénéficier d'une année complémentaire de formation à l'hygiène. L'amélioration de l'éducation à l'hygiène des mains (HDM) des étudiants en médecine est apparue pour nous comme un enjeu du changement des pratiques au sein de ce groupe professionnel. *Comment s'assurer que le lavage des mains est conforme ?*

De plus, la réalisation d'un travail en pédagogie concernent deux aspects importants à encourager dans les missions des managers en santé : l'enseignement et la recherche. Il s'inscrit par ailleurs dans la continuité de plusieurs années d'investissements sur le thème de la prévention de l'infection nosocomiale auprès du personnel soignant et des étudiants. En effet, dans le cadre de mes missions de cadre de santé, nous avons mis au point un programme d'éducation à la prévention de

l'infection nosocomiale incluant des audits répétés. Leurs résultats montraient que le niveau de connaissance et de pratique de l'hygiène des mains des étudiants en médecine était très en dessous des autres catégories professionnelles auditées. Or les indicateurs nationaux de lutte contre les IAS disponibles aujourd'hui, comme le taux de consommation des SHA sur 1000 j d'hospitalisation ne permettent pas d'évaluer le respect de la technique du lavage des mains selon les recommandations. Ainsi, cette étude pourrait permettre de disposer d'indicateurs précis sur le niveau d'observance des professionnels à la technique du lavage des mains.

Partant de ce constat et devant l'essor des méthodes pédagogiques innovantes, de l'impact sur l'amélioration des pratiques de soins et de l'appropriation par les professionnels de santé, nous avons décidé d'investir ce champs dans le cadre de la création d'un programme de simulation en santé pour les étudiants hospitaliers.

En collaboration avec l'équipe médicale, nous avons donc réalisé une étude pédagogique par simulation auprès des étudiants de médecine sur la compliance à l'hygiène des mains. Enfin, le développement de moyens pédagogiques innovants étant un enjeu dans la formation des acteurs de soins, nous espérons qu'il trouvera un écho favorable auprès des étudiants, futurs acteurs de soins. Les soignants jouent un rôle crucial dans la prévention des IAR, les responsabiliser à l'hygiène des mains dès la formation initiale selon une approche innovante pourrait permettre une meilleure connaissance, appropriation et observance de la pratique. Cette approche innovante associe l'utilisation du « bundle » hygiène des mains (51) et apprentissage de la technique par simulation.

### 3. Place et utilité de l'aspiration endotrachéale dans la prévention des PAVM ?

La prévalence et les conséquences de la PAVM chez les patients hospitalisés en réanimation représentent un véritable enjeu en termes de méthodes diagnostiques et préventives de ces IAR. Elles posent notamment des difficultés d'identification et le diagnostic est souvent porté par excès entraînant une prise en charge inadaptée avec des conséquences potentiellement lourdes pour les patients.

La pneumonie est responsable de plus de 60% des infections diagnostiquées chez les patients en unités de soins intensifs (57) dans le monde.

Les PAVM sont à la pointe des infections nosocomiales en réanimation et concernent 10 à 20% des patients sous ventilation mécanique (VM) au-delà de 48 heures (58).

En Europe, plus de la moitié des infections survenant chez les patients en USI sont des PVAM (59). En France, selon le rapport du réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation (rapport REA-Raisin 2012), l'incidence de la PAV oscille entre 2004 et 2012 autour de 12,5% des patients sous ventilation mécanique (MV) (densité d'incidence: 14,5 par 1000 jours d'exposition). La mortalité due à la PAV est diversement évaluée principalement en raison de la difficulté à déterminer la part des décès directement imputables à ces infections (11,60,61,62,63,17). La mortalité associée à la PAVM varie de 24 à 76% (11). Cependant, l'impact négatif de la PAVM sur le pronostic des patients de réanimation a été clairement démontré. Les PAVM augmentent la durée de la ventilation mécanique et la durée des séjours en réanimation d'environ 5 à 7 jours et sont à l'origine d'une consommation accrue d'antibiotiques (64,65). Ils entraînent un surcoût important des soins hospitaliers (58), (64,65). La survenue d'une PVAM est associée à une consommation plus élevée de soins hospitaliers et de dispositifs médicaux (58), (65,66).

On a vu dans la définition que la microbiologie avait une place centrale dans le diagnostic et la prévention des PAVM. *Mais alors quelle technique de prélèvement ?*

Le diagnostic microbiologique de la PVAM est alors incontournable et précieux dans la prise en charge des PAVM. La suspicion de PVAM nécessite sa confirmation et l'identification de microorganismes afin d'adapter le traitement antibiotique à leur profil de susceptibilité. Pour cela, il est recommandé de prélever un échantillon microbiologique avec une culture de sécrétions des voies respiratoires avant de commencer une antibiothérapie (67-69). Plusieurs méthodes de diagnostic microbiologique ont été évaluées (70-72), les plus courantes étant l'aspiration endotrachéale (AET), le lavage broncho-alvéolaire (BAL), l'échantillonnage distal protégé (PDS) et la brosse télescopique. Le seuil de positivité de ces échantillons varie en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité. Néanmoins, il n'existe actuellement aucune directive (67-69,73) recommandant l'utilisation d'échantillons dits "invasifs" (BAL, PDS ou brosse) plutôt que des spécimens non invasifs (AET), la littérature ne permettant pas de conclure à la supériorité des techniques invasives sur le pronostic

du patient (74,75). L'enjeu est de limiter la prescription d'antibiotiques à large spectre qui favorise un phénomène grave : la résistance bactérienne.

Quel que soit la méthode utilisée, le délai nécessaire pour obtenir la culture de l'échantillon nécessite l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre permettant de traiter toutes les bactéries potentiellement impliquées (67,68). Cela conduit à la prescription de molécules favorisant l'émergence de bactéries multirésistantes telles que les céphalosporines de 3<sup>ième</sup> ou 4<sup>ième</sup> génération, les carbapénèmes, les fluoroquinolones ou les médicaments (oxazolidinones, vancomycine) actifs contre le *Staphylococcus aureus* (MRSA) résistant à la méthicilline (67,68). Certains de ces médicaments sont également coûteux. En outre, dans un grand nombre de cas où la suspicion de PAVM n'est pas confirmée, ces antibiotiques à large spectre sont prescrits inutilement. La prescription excessive d'antibiotiques est l'un des principaux facteurs responsables de l'émergence des souches MDR et cette augmentation du nombre d'organismes résistants est elle-même la cause d'une intensification de la prescription d'antibiotiques à large spectre (76). L'émergence de souches MDR, notamment d'Entrobactérie (77) résistantes au Carbapénème ou de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux bêta-lactamines, représente une menace mondiale, en particulier en ce qui concerne la rareté de nouvelles molécules en cours de développement.

Dans ce contexte, il a été recommandé de réduire la durée des traitements aux antibiotiques et la désescalade dans le traitement des PVAM (68,69). Des données récemment publiées ont montré qu'une réduction de la durée des traitements antibiotiques (guidée par la cinétique de la procalcitonine) était associée à une diminution de la mortalité à court et à long terme (78). En outre, d'autres études évaluant le coût et l'efficacité de la procalcitonine pour guider l'antibiothérapie ont montré qu'une réduction de la durée du traitement par antibiotiques entraînait une réduction des coûts hospitaliers (79,80). Certaines études suggèrent également que cela réduisait la durée du séjour à l'hôpital (81,82).

Il est donc crucial, pour des raisons médicales, d'économiser des antibiotiques et aussi d'un point de vue économique d'adopter une stratégie de diagnostic de la PAVM qui puisse limiter la consommation d'antibiotiques en réanimation.

Dans ce contexte, une alternative aux antibiotiques probabilistes à large spectre est l'adaptation du traitement de la PAVM à la flore microbienne colonisant les voies respiratoires supérieures du patient.

Cette méthode, basée sur une surveillance régulière de l'ETA, a été décrite pour la première fois au début des années 1990 (74) et a fait l'objet de plusieurs études depuis. Le contexte dramatique d'émergence d'une résistance bactérienne pourrait faire renaître l'intérêt pour cette technique.

Aussi et devant l'incidence élevée des PAVM au sein des services de réanimation ainsi que de l'importance d'une prise en charge rapide pour une adaptation précoce de l'ATB, nous avons souhaité réaliser une revue de la littérature pour faire le point sur un débat non résolu : les méthodes diagnostic des PAVM et particulièrement de l'utilisation de l'AET. Le but général de cet axe de notre travail était d'améliorer l'état des connaissances sur les méthodes diagnostico-préventives de l'IAR la plus fréquente dont l'impact sur le risque ATB résistance est majeur. Cette méthode nous intéresse particulièrement car elle est une technique simple, non invasive et à faible coût, couramment réalisée par les infirmiers.

### III. LA RECHERCHE : TROIS ARTICLES

Notre travail de recherche s'articule donc autour de trois méthodes préventives et diagnostiques d'infections acquises en réanimation :

- L'utilisation des lingettes pré-imprégnées à la Chlorhexidine pour réaliser la toilette quotidienne des patients
- L'apprentissage de la technique du lavage des mains par la simulation auprès des futurs médecins
- L'aspiration endotrachéale systématique pour prévenir la survenue d'une PAVM et proposer une antibiothérapie adaptée.

#### A. What's new in the prevention of healthcare-associated infections using chlorhexidine gluconate-impregnated washcloths?

Les microorganismes cutanés jouent un rôle majeur dans les IAS d'origine endogènes (83) telles que les bactériémies liées au cathéter dont la prévalence en France est de 0,3-5 % (84). Depuis 2012, la tendance des bactériémies est en baisse notamment grâce à des programmes de prévention dédiés tels que « Keystone ICU project ». Or en réanimation, les IAS sont fortement associées à une durée de séjour prolongé, à une mortalité accrue et une augmentation des coûts. Pour aller plus dans la réduction des IAS liés aux microorganismes cutanés, nous nous sommes intéressés à un produit innovant les lingettes imprégnées à la CHX. Particulièrement à l'intérêt d'une utilisation des lingettes imprégnées à la CHX lors du soin d'hygiène quotidien (toilette) du patient en réanimation dans la réduction des IAS d'origine endogène par voie cutanée et son impact sur les microorganismes multirésistants.

La toilette des patients de réanimation est un soin à haut risque de dissémination des microorganismes et transmission croisée. Par ailleurs, la désinfection de la peau à la CHX (d'action antimicrobienne large) est une des nouvelles stratégies d'intérêt croissant pour les patients en réanimation. La peau des patients étant considérée comme un important réservoir de pathogènes associés aux IAS, et les interventions visant à réduire la charge bactérienne et le risque d'infection qui en découle présentent un intérêt potentiel. La CHX en forme liquide est utilisée comme l'antiseptique de 1<sup>er</sup> choix (effet résiduel) pour la désinfection de la peau avant l'insertion d'un cathéter.

Des études ont montré l'efficacité sur les patients de réanimation de la toilette quotidienne avec des lingettes imprégnées de Chlorhexidine à 2% versus la toilette à l'eau et au savon, en termes de réduction :

- du taux d'incidence des bactériémies liées aux soins (7),
- de la durée d'hospitalisation (8)
- et du taux d'acquisition de SARM et ERV (8).

Sous sa nouvelle forme, la CHX en lingette pré-imprégnée et pré-emballée est un dispositif à usage unique sans rinçage dont il a été prouvé qu'il libérait plus efficacement le gluconate de CHX (500mg) entraînant donc une réduction plus importante de la charge bactérienne sur la peau (3). Or il est démontré que la richesse et la diversité des bactéries présentes sur la peau des patients en réanimation sont modifiées par l'utilisation de lingettes pré-emballées imprégnées de CHX. En effet, chez les patients à J7 d'hospitalisation en soins critiques, la toilette quotidienne réalisée avec les lingettes de CHX sont associés à une réduction à la fois de la richesse et de la diversité bactérienne de la peau par rapport aux patients témoins pour lesquels l'eau et le savon ont été utilisés (5). Fait intéressant, dans cette étude, cette modification était principalement due à une réduction significative de la colonisation par des bactéries à Gram négatif (5). Cette efficacité vis-à-vis des bactéries à Gram négatif a également été suggérée par une étude clinique réalisée dans une unité de soins critiques médicale, qui a montré que l'utilisation de lingettes pré-emballées imprégnées de CHX était associée à une baisse du taux d'incidence d'IAS causée par des bactéries à Gram négatif (6). Ceci est un problème clé car de grands essais contrôlés randomisés (7,8,9,10,11) ont été réalisés dans le but de réduire l'incidence de SARM.

Il a été rapporté que les lingettes pré-emballées imprégnées de CHX étaient efficaces en termes de protection contre les bactériémies primaires après 5 jours ou plus dans une étude (7) et augmentait avec le temps dans une autre (8). Il est dès lors crucial d'évaluer avec soin l'utilisation des lingettes pré-emballées imprégnées de CHX chez les patients hospitalisés durant au moins 7 jours et à risque élevé d'infection à Gram négatif (BAC la plus fréquente).

La question de la résistance à la CHX a été également soulevée dans le cadre des PAVM (13).

L'utilisation croissante de la Chlorhexidine a suscité des inquiétudes quant à l'apparition possible d'une résistance au CHX mis en évidence par un nombre élevé des souches résistantes à la CHX alors qu'elles sont responsables d'une PAVM (13).

En ce qui concerne le spectre antibactérien de la CHX, il faut être prudent quant à l'activité contre certaines entérobactéries comme l'Escherichia coli.

Si une faible résistance à la Chlorhexidine (tolérance) est bien décrite sur les staphylocoques, une étude récente n'a pas permis de mettre en évidence de modification significative du profil de résistance des isolats de S. aureus liée à l'utilisation intensive de CHX (14).

Aussi, il faut rester prudents avec ce risque et inclure dans des études ultérieures l'évaluation à long terme de la résistance à la CHX, en particulier en ce qui concerne les infections à Gram négatif.

Enfin, l'un des principaux aspects qui pourrait expliquer sa faible utilisation c'est le coût économique d'une stratégie préventive fondée sur l'utilisation complète de lingettes pré-imprégnées de CHX. Dans le contexte du système de santé actuel, cet axe important ne peut pourtant pas faire l'économie d'une mise en balance avec l'adoption facile et la durabilité de l'utilisation par les infirmières et l'amélioration du confort rapporté par les patients.

Des essais supplémentaires reposant sur des méthodologies solides sont nécessaires pour en évaluer l'innocuité (résistance, toxicité), le rapport coût-efficacité, l'impact chez les patients à risque élevé d'infection à Gram négatif liée à une infection.

WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE



# What's new in the prevention of healthcare-associated infections using chlorhexidine gluconate-impregnated washcloths

Sandrine Dray, Jean-Marie Forel and Laurent Papazian\*

© 2018 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature and ESICM

Critically ill patients hospitalized in intensive care units (ICUs) are at high risk for health care-associated infections (HAIs) in relation to their underlying conditions, comorbidities, impaired host defences, and the placement of invasive devices (endotracheal tubes, bladder catheters, and intravascular devices including catheters). These HAIs include surgical site infections, central line-associated bloodstream infections, catheter-associated urinary tract infections, ventilator-associated pneumonias (VAPs), and bloodstream infections. HAIs are strongly associated with prolonged length of stay, increased mortality and increased costs. In addition, the number of infections related to multidrug resistant organisms (MDROs) is increasing and is associated with a limited number of effective antimicrobial drugs. Many of these organisms such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonize the skin of hospitalized patients.

Several strategies are proposed for preventing HAIs, including adequate nursing staff, hand hygiene compliance, aseptic techniques for the insertion of a catheter, avoidance of unnecessary use of indwelling devices, and contact isolation precautions for patients colonized/infected with MDRO. One of the newer strategies of growing interest for ICU patients is skin disinfection with chlorhexidine. Indeed, the skin of patients is considered to be a major reservoir for pathogens associated with HAIs, and interventions aiming to reduce

bacterial burden and the subsequent risk of infection are of potential interest. Chlorhexidine gluconate (CHG) is a widely used antiseptic agent with broad antimicrobial action against Gram-positive and Gram-negative organisms, facultative anaerobes, aerobes, and yeasts. It has also been shown that the use of CHG-impregnated wipes is able to reduce cross-transmission and colonization in the ICU in an endemic situation resulting from multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* [1]. However, it has been clearly established that the activity of CHG on MDR Gram-negative is dependent on the skin concentration [2]. CHG has been successfully assessed as an effective skin antiseptic since the early 1970s. It exhibits a prolonged residual effect and is the agent of choice for skin disinfection in ICU patients before catheter insertion. This agent may also lower the risk of horizontal transmission of bacteria to other patients. Whole-body bathing with CHG is one of the approaches intended to reduce bacterial density on the skin of patients instead of, or after, normal soap-and-water bathing. A CHG body bath or skin cleansing is used in a variety of settings including the haematology/oncology units or prior to high-risk surgical procedures. While CHG is usually used in basic hygienic care as a liquid bathing agent, it can also be applied directly as a solution by clean wipes or as an ingredient in soaps and gels. It is now available as pre-packaged CHG-impregnated washcloths. This is a unique no-rinse system involving impregnated CHG in a

\*Correspondence: laurent.papazian@ap-hm.fr  
Centre d'Études et de Recherches sur les Services de Santé et qualité de vie EA3279; APHM, Hôpital Nord, Médecine Intensive-Réanimation, Aix-Marseille Université, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

polyester disposable preparation cloth, which has been shown to deliver CHG (500 mg) more effectively, leading to a greater and rapid reduction in bacterial load on the skin [3]. Indeed, in healthy volunteers, cleansing with 2% CHG-impregnated cloths yielded higher residual CHG concentrations and lower bacterial densities than cleansing with a 4% CHG liquid applied with either of two different cloth types and followed by rinsing [4]. Application of CHG on the patient's body without rinsing, by washcloths impregnated or saturated with CHG, may have a different impact due to the residual effect compared with the application of CHG that involves a post-application rinse.

The richness and diversity of bacteria found on the skin of ICU patients are modified by the use of pre-packaged CHG-impregnated washcloths. Indeed, for patients at day seven of ICU hospitalization, daily CHG bathing is associated with a reduction in both skin bacterial richness and diversity compared with control patients for whom water and soap were used [5]. Interestingly, in this latter report, this modification was mainly due to a significant reduction in Gram-negative bacteria colonization [5]. This efficacy regarding Gram-negative bacteria was also suggested by a clinical study done in a medical ICU that showed that the use of pre-packaged CHG-impregnated washcloths was associated with a drop in the incidence rate of HAI caused by Gram-negative bacteria [6]. This is a key issue because major randomised controlled trials [7–11] have been done in order to decrease the incidence of MRSA (Table 1). In these latter studies [7–11], no beneficial effect has been reported regarding Gram-negative bacteraemia (Table 1). This is mainly due to the very low incidence of such infections observed in the participating ICUs, which is probably related to the short duration of stay [7–11]. It was reported that protection against primary bloodstream infection by pre-packaged CHG-impregnated washcloths was apparent after 5 or more days in one study [7] and increased with time in another one [8]. Indeed, among patients who were in the ICU for more than 7 days, the relative risk of a primary bloodstream infection was 0.69 (for patients bathed with chlorhexidine compared with those bathed with non-antimicrobial washcloths) and reached 0.51 among patients who were in the unit for more than 14 days. It is, therefore, crucial now to carefully evaluate the use of pre-packaged CHG-impregnated washcloths in patients at high risk of Gram-negative infection from remaining in the ICU for at least 1 week. Indeed, in a recent report [12] investigating 571 episodes of ICU-acquired bloodstream infection, more than 40% were related to Gram-negative bacteria.

Regarding the antibacterial spectrum of CHG, we have to be cautious regarding the activity against certain

**Table 1 Comparison of the main randomised controlled trials**

	Main objective	Study design	Control group	Main result	Incidence of bloodstream infection related to Gram-negative bacteria	Gram-negative bacteria bloodstream infections reduction
Bleasdale et al. [7]	Bacteraemia	Randomised, crossover	Soap and water	Reduction in the incidence of bacteraemia	0.002% (control) vs. 0.005%	No
Milstone et al. [10]	Bacteraemia	Cluster-randomised, crossover	Soap and water or non-antimicrobial washcloths	Non-significant reduction in the incidence of bacteraemia	0.006% (control) vs. 0.004%	No
Climo et al. [8]	MRSA and VRE acquisition	Cluster-randomised, crossover	Non-antimicrobial washcloths	Decreased acquisition of MRSA and VRE	0.007% (control) vs. 0.006%	No
Huang et al. [9]	MRSA clinical isolates and infections	Cluster-randomised	Screening + isolation ± decolonisation of MRSA carriers	Reduction in MRSA-positive clinical cultures	0.004% (control) vs. 0.004%	No
Noto et al. [11]	Incidence of health care-associated infections	Cluster-randomised, crossover	Non-antimicrobial washcloths	No effect	0.005% (control) vs. 0.004%	No

*Enterobacteriaceae* such as *Escherichia coli*. A recent study done in mechanically ventilated patients showed that about one quarter of the 260 strains responsible for VAP were resistant to CHG [13]. The increasing use of chlorhexidine has generated concern regarding the possible emergence of CHG resistance. Low-level chlorhexidine resistance (tolerance) is well described in *Staphylococci* and is due to the activity of multidrug-efflux pumps mediated by genes *qacA* and *qacB*. However, a recent single-center study covering 7.5 years was unable to show any significant modification in the resistance profile of *S. aureus* isolates related to extensive use of CHG [14]. However, we have to be cautious with this risk and include in further studies the long-term evaluation of CHG resistance especially regarding Gram-negative infections. Moreover, standardized methods of resistance testing and interpretation need to be established.

Regarding skin toxicity, it has been reported that receiving daily chlorhexidine bathing was well tolerated in patients treated with remission induction chemotherapy or autologous or allogeneic stem cell transplantation; these patients did not develop skin lesions even when treated with IV cytarabine [15].

Finally, one major aspect is the economic burden of a strategy based on a widespread use of pre-packaged CHG-impregnated washcloths. This economical parameter should be balanced with the easy adoption and sustainability of use by nurses and the improved comfort reported by patients. Finally, other antiseptic agents could be used. One major issue is to define the targeted population, probably patients at risk of prolonged ICU stay.

To summarize, there is a need for trials exploring the safety (resistance, toxicity), the cost-efficiency, and the impact of the systematic use of pre-packaged CHG-impregnated washcloths in patients at high-risk for Gram-negative infections related to a prolonged stay in the ICU.

#### Compliance with ethical standards

#### Conflicts of interest

No conflict of interests.

Received: 17 July 2018 Accepted: 21 August 2018

Published online: 26 November 2018

#### References

- Ruiz J, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, Saez I, Rodriguez A, Castaneda MJ, Castellanos-Ortega A (2017) Daily bathing strategies and cross-transmission of multidrug-resistant organisms: impact of

- chlorhexidine-impregnated wipes in a multidrug-resistant gram-negative bacteria endemic intensive care unit. *Am J Infect Control* 45:1069–1073
- Lin MY, Lolans K, Blom DW, Lyles RD, Weiner S, Poluru KB, Moore N, Hines DW, Weinstein RA, Hayden MK, Centers for Disease C, Prevention Epicenter P (2014) The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:440–442
- Edmiston CE Jr, Seabrook GR, Johnson CP, Paulson DS, Beausoleil CM (2007) Comparative of a new and innovative 2% chlorhexidine gluconate-impregnated cloth with 4% chlorhexidine gluconate as topical antiseptic for preparation of the skin prior to surgery. *Am J Infect Control* 35:89–96
- Rhee Y, Palmer LJ, Okamoto K, Gemunden S, Hammouda K, Kemble SK, Lin MY, Lolans K, Fogg L, Guanaga D, Yokoe DS, Weinstein RA, Frenzl G, Hayden MK, Centers for Disease C, Prevention Epicenter P (2018) Differential effects of chlorhexidine skin cleansing methods on residual chlorhexidine skin concentrations and bacterial recovery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39:405–411
- Cassir N, Papazian L, Fournier PE, Raoult D, La Scola B (2015) Insights into bacterial colonization of intensive care patients' skin: the effect of chlorhexidine daily bathing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:999–1004
- Cassir N, Thomas G, Hraiech S, Brunet J, Fournier PE, La Scola B, Papazian L (2015) Chlorhexidine daily bathing: impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control* 43:640–643
- Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA (2007) Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 167:2073–2079
- Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES (2013) Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 368:533–542
- Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombosov A, Terpstra L, Hartford F, Hayden MK, Jernigan JA, Weinstein RA, Fraser VJ, Haffenreffer K, Cui E, Kaganov RE, Lolans K, Perl JB, Platt R, Program CDCPE, Network AD, Healthcare-Associated Infections P (2013) Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 368:2255–2265
- Milstone AM, Elward A, Song X, Zerr DM, Orscheln R, Speck K, Obeng D, Reich NG, Coffin SE, Perl TM, Pediatric STSG (2013) Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 381:1099–1106
- Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, Wheeler AP (2015) Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:369–378
- Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, Ruckly S, Duménil AS, Kallel H, Argaud L, Marcotte G, Barbier F, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Clec'h C, Azoulay E, Souweine B, Timsit JF, Group\* OS (2017) Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect* 74:131–141
- La Combe B, Bleibtreu A, Messika J, Fernandes R, Clermont O, Branger C, Billard-Pomares T, Barnaud G, Magdoud F, Evellard M, Kouatchet A, Lasocki S, Asfar P, Corvec S, Lakhil K, Armand-Lefevre L, Wolff M, Timsit JF, Bourdon S, Reignier J, Martin S, Fihman V, de Prost N, Bador J, Charles PE, Goret J, Boyer A, Wallet F, Jaillette E, Nseir S, Landraud L, Ruimy R, Danin PE, Dellamonica J, Creminier J, Frat JP, Jaureguiy F, Clec'h C, Decre D, Maury E, Dreyfuss D, Denamur E, Ricard JD (2018) Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med* 44:531–533
- Marolf CT, Alter R, Lyden E, Fey PD, Rupp ME (2017) Susceptibility of nosocomial staphylococcus aureus to chlorhexidine after implementation of a hospital-wide antiseptic bathing regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38:873–875
- Deeren D, Dewulf E, Verfaillie L (2016) Daily chlorhexidine bathing does not increase skin toxicity after remission induction or stem cell transplantation. *Acta Clin Belg* 71:379–382

B. Using an ultraviolet cabinet improves compliance with the World Health Organization's hand hygiene recommendations by undergraduate medical students. A randomized controlled trial.

***L'utilisation d'une armoire à ultraviolets améliore le respect des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé en matière d'hygiène des mains par les étudiants en médecine de premier cycle. Un essai contrôlé randomisé.***

L'article est en cours de préparation pour soumission à la revue BMC Medical Education.

### **Introduction et contexte**

Une hygiène appropriée des mains est essentielle pour prévenir la transmission des agents pathogènes et réduire les infections nosocomiales. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'éducation et la formation dans le cadre d'une stratégie multimodale visant à améliorer les connaissances et l'observance à l'hygiène des mains des acteurs de soins. Parmi les catégories soignantes, les médecins ont une hygiène médiocre [1,2]. La cause de cet état de fait pourrait être la méthode d'apprentissage de la technique du lavage des mains par les étudiants en médecine de premier cycle. Bien que des études antérieures aient recommandé de mettre davantage l'accent sur la santé dans l'enseignement au premier cycle [1 à 5], très peu d'études à ce jour ont exploré l'élaboration et la mise œuvre de modules d'éducation en termes de compliance au lavage des mains pour les étudiants en médecine [6 à 8]. La plupart des essais se sont concentrés sur le respect des indications d'hygiène des mains plutôt que de la technique. En effet, si le respect des indications peut être plus prépondérant dans la prévention des infections nosocomiales, une hygiène des mains mal effectuée peut également entraîner la transmission d'agents pathogènes, comme indiqué dans la section «Comment se frotter les mains» de la directive de l'OMS [9]. Parmi les outils pédagogiques disponibles pour améliorer les applications de SHA, il a été rapporté que l'utilisation d'une cabine d'inspection par rayons ultraviolets (cabinet à UV) pour la rétroaction supervisée (ou feedback) améliorerait les performances de la technique pour de courtes périodes [10-13].

L'amélioration de l'éducation à l'hygiène des mains des étudiants en médecine est un enjeu du changement des pratiques au sein de ce groupe professionnel. Notre objectif était d'évaluer l'intérêt d'une auto-évaluation supervisée à l'aide de cabinet à ultraviolets (UV) dans le cadre d'un programme multimodal d'éducation à l'hygiène des mains par solution hydro-alcoolique (SHA) d'une durée de deux ans. Notre hypothèse était que son utilisation pour un apprentissage de la procédure d'hygiène des mains en première année du programme entraînerait une augmentation du taux de bonne application du produit en deuxième année.

## **Méthodes**

Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé en simple aveugle avec deux groupes parallèles comparant un groupe utilisant l'auto-éducation supervisée à un groupe contrôle. L'étude a été réalisée entre novembre 2015 et mai 2017 dans le cadre d'un programme pédagogique de 2 ans obligatoires pour les étudiants en 2<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> année de médecine de l'université Aix-Marseille. La première année, avant une séance de travaux dirigés incluant de la simulation, les étudiants avaient accès à une formation théorique en ligne (ppt [14] et vidéo [15]) puis étaient convoqués par groupes pour une séance incluant une démonstration de la procédure d'hygiène des mains décrites par l'Organisation Mondiale de la Santé. A l'issue de la démonstration, chaque groupe était randomisé en cluster. Dans le bras contrôle, l'étudiant s'entraînait à la procédure sous la supervision puis les conseils d'un professionnel de la prévention de l'infection nosocomiale. Dans le groupe d'intervention, après la même supervision, la complétude de l'étalement de la SHA fluorescente sur les mains était révélée à l'aide d'un cabinet à ultraviolets et exposée à l'étudiant. Il lui était ensuite donné un accès libre au cabinet à UV pour répéter sa technique jusqu'à ce que l'étalement soit jugé complet par lui-même et son superviseur. Un renforcement de cet apprentissage par simulation était ensuite proposé aux deux groupes.

En deuxième année, tous les groupes d'étudiants étaient à nouveau convoqués et il leur était demandé de réaliser la procédure avec la SHA fluorescente. Un superviseur en aveugle du groupe de randomisation contrôlait visuellement la qualité de la procédure, la complétude de l'application à l'aide du cabinet à UV et enfin la compliance aux opportunités d'hygiène des mains de l'OMS au cours d'une simulation.

## Principaux résultats

Parmi les 280 étudiants en médecine inclus dans notre programme éducatif, 20 ont refusé de participer à l'étude et 18 n'étaient pas éligibles en raison des données manquantes attendues la première ou la deuxième année. Après randomisation, 242 (86%) étudiants ont finalement été inclus dans l'analyse, 140 élèves du groupe d'intervention (17 grappes) et 102 du groupe témoin (15 grappes) (figure 2)

En deuxième année, le taux d'application complète de la SHA révélée par UV était augmenté dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle (60% versus 30,4%  $p < 0,001$ ). Mais il n'y avait pas différence significative dans l'évaluation visuelle de la procédure d'hygiène des mains.

Une régression logistique incluant le genre, la survenue de formations d'hygiène des mains dans l'intervalle (stage chirurgie par exemple), l'utilisation intercurrente de cabinets UV, la réalisation d'un stage hospitalier dans un service de chirurgie et l'utilisation régulière de SHA rapportée par l'étudiant, le OR de l'intervention était de 3,837 (IC: 2.086-7.058),  $p < 0,001$ , le sexe féminin (HR=1,857 [1,024-3,37]  $p=0,041$ ) et le stage en chirurgie (HR=1,853 [1,002-3,426]  $p=0,049$ ) étaient significativement associés à une application complète de la solution alcoolique (tableau 2).

Dans toute la cohorte, après formation théorique et démonstration, le respect total de la procédure d'hygiène des mains de l'OMS était de 63,8% la première année et de 56,7% la deuxième année ( $p = 0,170$ ). Les taux de respect de la procédure d'hygiène des mains de l'OMS étaient similaires entre les deux groupes de la première année (tableau 3) et de la deuxième année (tableau 4).

Le taux de respect complet des opportunités de l'OMS au cours de la simulation était meilleur dans le groupe d'intervention (58,1% versus 42,4%,  $p < 0,018$ ). L'effet de l'intervention persistait dans le modèle de régression logistique.

## Discussion

Cette étude visait à déterminer si l'ajout d'un « feedback » personnel supervisé avec un cabinet à UV pour la formation d'étudiants en médecine de premier cycle à la technique d'hygiène des mains pourrait améliorer leurs performances.

Nos résultats montrent que, lorsqu'elle est incluse à un stade précoce d'études médicales dans un programme multimodal ciblant la connaissance des règles d'hygiène, les risques infectieux liés à une technique d'hygiène médiocre, l'intervention permet une amélioration continue de la conformité de l'application de SHA.

Comme l'ont récemment souligné Kaur et al, nous manquons d'évaluation rigoureuse d'outils et de matériel pédagogique qui n'avaient pas été initialement développés pour les étudiants en médecine [8]. Dans notre étude, la présence d'un groupe de contrôle nous a permis d'individualiser l'effet de l'intervention dans notre programme éducatif multimodal. Il est frappant de constater que malgré notre programme multimodal, le taux global d'application complète de la procréation assistée (respectivement 60% dans le groupe d'intervention et 30,4% dans le groupe témoin) est resté faible. Notre hypothèse est que l'évaluation du résultat à long terme reflète également la perte progressive du bénéfice d'une telle intervention et peut préconiser des rappels réguliers avec retour personnel supervisé pour tendre au respect parfait de la procédure.

L'utilisation de commentaires personnels supervisés avec un cabinet à UV inclus dans un programme éducatif et pédagogique destiné aux étudiants en médecine de premier cycle a déjà été rapportée. Dans toutes ces études, l'absence de groupe de contrôle n'a pas permis d'individualiser l'effet approprié du retour d'information avec les UV dans le reste du programme éducatif.

Scheithauer et al. [11] ont observé des étudiants de troisième année inclus dans un programme éducatif de formation rapide de l'hygiène des mains et ils ont pu montrer une réduction de 22% des applications incomplètes immédiatement après une surveillance par cabinet à UV. Le taux de base d'application complète de la procréation assistée après un premier enseignement sans évaluation préalable par UV était de 29%, très similaire au taux de base observé dans le groupe d'intervention la première année (30,7%). L'étude a également suggéré un impact positif d'une formation régulière sur plusieurs années.

Lehotsky et al. [16] ont observé des étudiants dans le cadre des techniques chirurgicales de base pour les étudiants de troisième année et utilisait un système basé sur les UV pour l'évaluation et le retour automatique des informations immédiatement après l'éducation des ménages. L'étude a rapporté un taux d'application complète de la procréation assistée de 61,8%, également très similaire au taux observé la deuxième année dans notre groupe d'intervention (60%).

Vanyolos et al. [12] ont observé 285 étudiants en médecine inclus dans un programme éducatif sur les «techniques chirurgicales de base» avec un exposé sur la santé au travail et une formation en groupe de 5 à 7 étudiants. Le taux de demande complète n'a pas été enregistré immédiatement après la première demande. Après l'intervention, les auteurs ont signalé un taux d'application complète de la procréation assistée de 51,4% à la semaine 14 et de 74,3% à la semaine 10 après l'intervention. De manière inattendue, au cours de la deuxième année, la différence de taux de procédure d'OMS parfaitement respectée entre le groupe intervention et le groupe témoin n'était pas significative (tableau 2, 61,3% contre 50,5%,  $p = 0,096$ ). Cela peut être dû à un manque de sensibilité de l'évaluation visuelle pour détecter les étapes oubliées de la procédure HH de l'OMS. Cela peut s'expliquer autrement par une intégration des zones manquées malgré une procédure correcte et, par conséquent, par l'ajout de mouvements supplémentaires pour atteindre une application complète.

La procédure d'hygiène des mains de l'OMS a été conçue pour assurer une couverture homogène de la surface des mains (conformité) grâce à la technique de reproduction assistée, mais elle n'a pas été développée pour être conviviale et des études récentes ont mis en doute son applicabilité. En effet, lorsqu'il est surveillé, le niveau de conformité de l'agent de santé aux 6 étapes de la procédure est faible [17,18], les dernières étapes (doigts et pouces) étant plus souvent omises [16]. Des méthodes alternatives avec une efficacité bactérienne équivalente ont été proposées [19,20]. Nos données suggèrent que la connaissance des zones les plus souvent omises plutôt que le strict respect de la procédure est plus efficace pour une application correcte de la procréation assistée. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine pour conclure.

Nous avons également retrouvé une tendance non significative à une diminution du taux de respect total de la procédure HH dans les deux groupes alors qu'aucun rappel de la technique n'avait été proposé au début de la deuxième session de facilitation. Cela suggère que, comme pour les autres professionnels de santé, une formation régulière est indispensable pour maintenir une bonne adhésion aux bonnes pratiques en matière d'hygiène générale [21]. La formation tout au long de la vie.

Nos résultats suggèrent que le groupe d'intervention a eu une influence positive sur la prise en compte des opportunités de l'OMS en matière de santé au cours de l'apprentissage par scénario.

Ce résultat est conforme à l'étude de Higgins et al, qui ont signalé une amélioration soutenue de la conformité aux règlements de santé de 20% à 58% au cours d'un an après la mise en œuvre d'un outil de retour d'informations personnel utilisant la technologie de jeu [22]. Cela n'a toutefois pas été confirmé dans une étude de Kwok et al [23]. Cet effet peut être lié au rôle du feedback personnel dans la prise de conscience de l'importance de la santé pour prévenir la transmission croisée.

### **Les limites de l'étude**

Tout d'abord, nous voulions nous assurer que le groupe contrôle ne bénéficierait d'aucun retour d'information avec le cabinet à UV, nous n'avons pas évalué l'intégralité de la procédure d'hygiène des mains de l'OMS avec les cabinets à UV la première année. Par conséquent, leur premier taux d'application complète sous UV n'était disponible que pour leur session de deuxième année.

Mais ce taux n'était pas très différent du taux du groupe d'intervention (avant le retour personnel supervisé) évalué la première année (30,4% contre 30,7%,  $p = 0,957$ ).

Deuxièmement, notre cabinet d'évaluation UV ne nous permettait pas de stocker des photos des mains pour une analyse rétrospective exhaustive de la localisation des zones manquantes. Nous avons donc choisi de dichotomiser la demande d'hygiène des mains comme complète ou non. Ainsi, nous n'avons pas pu étudier la relation entre les étapes oubliées lors de l'intervention et les zones omises. Cette information aurait pu nous aider à comprendre plus précisément l'évolution de la technique d'application de la procréation assistée induite par le retour d'information avec lampe UV.

Enfin, il est spéculatif de savoir si nos résultats peuvent être extrapolés dans des établissements de santé où les étudiants sont plus exposés à des modèles de comportement négatifs.

En Conclusion, l'utilisation de cabinets UV pour auto-évaluation supervisée dans le cadre de l'éducation à l'HDM permet d'améliorer le taux d'application complète de la SHA sur les mains et le respect des opportunités d'HDM. Inclus dans un programme multimodal d'éducation, cet outil doit être considéré comme un pivot de l'éducation à l'hygiène des mains des étudiants en médecine.

**The article: *Using an ultraviolet cabinet improves compliance with the World Health Organization's hand hygiene recommendations by undergraduate medical students. A randomized controlled trial.***

**Authors:**

Sandrine Dray, RN, ADON, MS; Samuel Lehingue, MD, MS; Sabine Valera, RN; Michel Salah Boucem MD, PhD; Philippe Nouguier, MD; Florence Daviet, MD; Delphine Bastian, MD; Estelle Pilarczik, MD; Isabelle Jousset, RN; Sébastien Le Floch, RN; Georgette Grech, CNC; Georges Leonetti, MD, PhD; Laurent Papazian, MD, PhD; Nadim Cassir, MD, PhD; Jean-Marie Forel, MD, MS

**Authors' Information:**

**S. Dray, RN**, is Assistant Director Of Nursing, at the Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord. S Dray holds a Master of Science degree from Méditerranée Infection Hospital-University Institute at Aix Marseille University, Marseille, France.

**Samuel Lehingue, MD**, is Associate Professor in Medical Faculty, Aix Marseille University, Marseille, France. Dr Lehingue holds a Master of Science degree from Méditerranée Infection Hospital-University Institute at Aix Marseille University, Marseille, France. Dr Lehingue practices at the Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord's Intensive Care Department, Marseille, France.

**Sabine Valera, RN**, is a research nurse, in the Intensive Care Medicine Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Michel Salah Boucem, MD, PhD**, Assistant Professor, Medical Faculty, Aix Marseille University, Marseille France, staffs the Intensive Care Médecine Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Timone, Marseille, France.

**Philippe Nouguier, MD** affiliated with Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) de Marseille, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Timone, Marseille, France.

**Florence Daviet, MD**, is Associate Professor in Medical Faculty, Aix Marseille University, Marseille, France. and practices in the Intensive Care Medicine Department, *Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.*

**Delphine Bastian, MD**, practices in the Intensive Care Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Estelle Pilarczik, MD**, staffs the Intensive Care Medicine Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France in Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Isabelle Jousset, RN**, is a hygienist nurse with the Intensive Care Medicine Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Sébastien Le Floch, RN**, staffs the Intensive Care Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France

**Georgette Grech, RN**, is a hygienist nurse, in the Hygiene Department, CLIN (Comité de lutte contre les Infections Nosocomiales), Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Georges Leonetti, MD, PhD**, Dean of Medicine, Aix Marseille University, Marseille, France.

**Laurent Papazian, MD, PhD**, Faculty Professor, Aix Marseille University, and Assistant Director in EA 3279, CEReSS - Health Service Research and Quality of life Center, Aix Marseille University, Marseille, France and Head of Intensive Care Medicine Department, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Nadim Cassir, MD, PhD**, Associate researcher in Méditerranée Infection Hospital-University Institute, Aix Marseille University, Marseille, and Head of Hygiene Department (CLIN) at Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Jean-Marie Forel, MD**, Associate researcher in EA 3279, CEReSS - Health Service Research and Quality of life Center, Aix Marseille University, Marseille, France, and Head of Intensive Care Medicine Unit, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Nord, Marseille, France.

**Correspondence should be addressed to:**

Sandrine DRAY

Intensive Care Medicine

Réanimation Détresses Respiratoires et Infections Sévères

CHU Nord

Chemin des Bourrely

13015, Marseille, France

Phone: +33491965836; Fax: +33491965837; e-mail: sandrine.dray@ap-hm.fr

## **Abstract (250)**

**Purpose:** The authors assessed if the use of Ultraviolet-cabinets (UV) for fluorescent-alcohol-based handrubs (AHR) during an undergraduates' medical student training improved the compliance rate with the World Health Organization's (WHO) hand hygiene (HH) recommendations.

**Methods:** This was a simple blind randomized trial comparing HH training with personal feedback using UV cabinet to a control group.

On first year, prior to facilitation sessions, students had access to a theoretical formation then were convened by groups for a demonstration of the correct execution of world health organization's (WHO) procedure. Before HH training, each group underwent a cluster randomization. In the control group, the student hand rubbed under visual supervision and advises of a trainer. In the intervention group after the same visual assessment, completeness of AHR hand application was recorded under UV light and shown to the student. He was given free access to the UV cabinet to repeat the technique, until perfect application complete under UV light. An enhancement of HH practices with a scenario-based learning was proposed to both groups. On second year, every student were asked to hand rub with the fluorescent AHR. A supervisor blinded to the group of randomization assessed the quality of the HH procedure visually, the completeness of hand application under UV light and compliance with the WHO's opportunities for HH during the simulation

**Results:** 242 students participated (140 in the intervention group and 102 in the control group). One year after the initial training, the rate of complete application of AHR solution was doubled in the intervention group (60% versus 30.4%,  $p < 0.001$ ). In a multivariate analysis which included gender, additional HH or UV training, surgical traineeship and regular use of AHR, the hazard ratio for the intervention was 3.84 (95%CI: 2.09-7.06). The compliance with the HH WHO's opportunities (indications) was increased in the intervention group (42.4%, vs 58.1%  $p < 0.018$ ).

**Conclusion:** Using UV for undergraduate medical students' to hand hygiene education improve their technique and compliance with WHO's recommendations for the handrubbing.

## Introduction

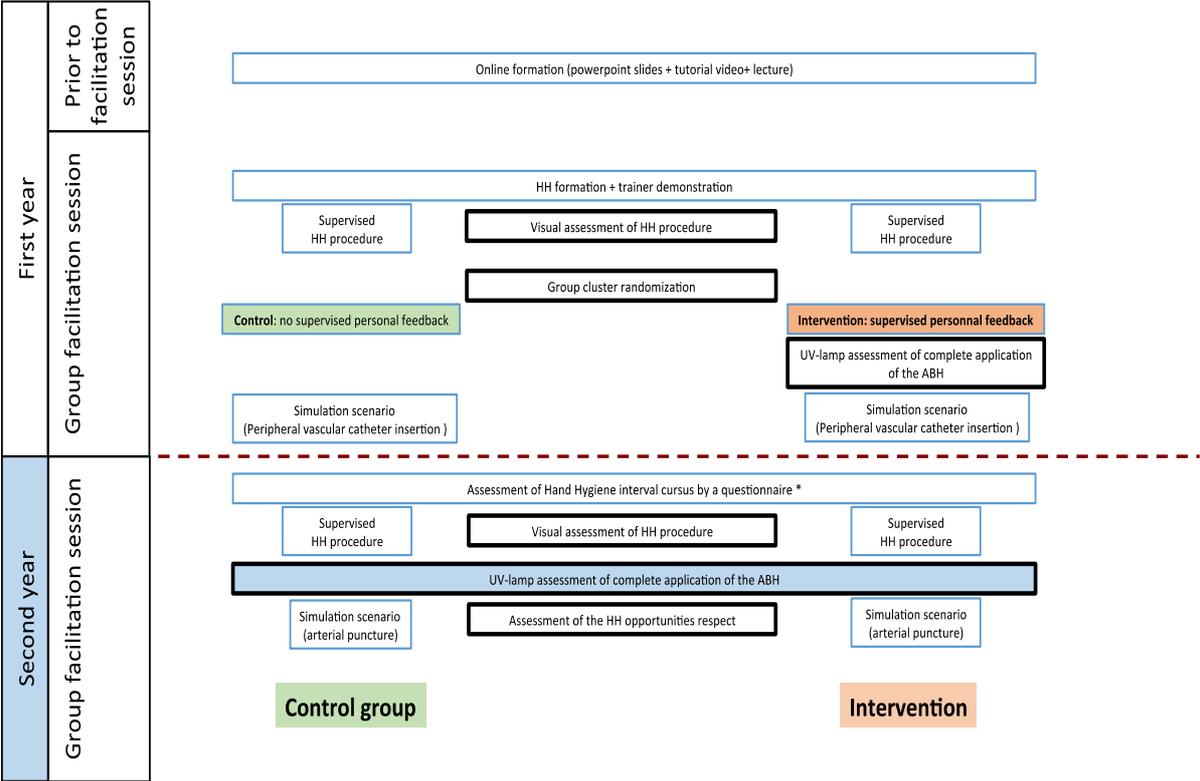
Appropriate hand hygiene (HH) is key to both preventing pathogen transmissions and reducing healthcare-acquired infections. The World Health Organization (WHO) recommends education and training as part of a multimodal strategy to improve HH knowledge and compliant handwashing. Physicians are ranked among the worst of all healthcare workers (HCW) for compliant handwashing,<sup>1, 2</sup> with its origin probably being the failure to learn this essential behavior during undergraduate medical studies. Despite the fact that past studies recommended an increased emphasis on HH in undergraduate teaching,<sup>1-5</sup> very few studies to date explore the development and testing of HH education modules, particularly for first years medical students.<sup>6-8</sup> The focus is rather on being compliant with HH indications rather than with HH techniques. While compliant handwashing for nosocomial infection prevention is more preponderant, poorly performed HH may also lead to pathogen transmission as outlined in the “how to handrub” section of the WHO guidelines.<sup>9</sup> These guidelines use an ultraviolet (UV) light inspection cabinet among the pedagogical tools to enhance alcohol-based handrubs (AHR). Supervised personal feedback states that the use of UV improves performance of the technique for short-term periods in medical and nursing students.<sup>10-13</sup>

The aim of the present study was to evaluate the long-term contribution of supervised personal feedback using UV light inspection cabinets in a HH education program for pre-internship second and third year undergraduate medical students. Our main hypothesis was that the use of a supervised personal feedback for fluorescent AHR using a UV cabinet during the program’s first year would increase the rate of complete AHR handwashing on the 2<sup>nd</sup> year. Our secondary hypothesis was that this could enhance compliant handwashing according to WHO's HH procedures and objectives during simulation scenario-based learning activities in the second year of medical training.

**Methods**

This study was a cluster randomized trial with two parallel groups comparing training with supervised personal feedback using UV cabinet to a control group (without UV). The study was conducted between November 2015 and May 2017 during two years of a medical training program. This program was mandatory for second and third year undergraduate medical students prior to their internship at the Aix-Marseille University. The study was approved by our Institutional Review Board. Each participant provided a signed consent after reading a related information document. Twenty students refused to participate.

The study's design is described in Figure 1.



**Figure 1: study design**

\*: New Hand hygiene formation; Extra-university use of UV tool; Infectious disease unit or surgical unit or intensive care unit traineeship; Care of a patient needing contact precautions; Care of a patient hospitalized for nosocomial infection; Familiarity with alcoholic solution for hand hygiene.

Abbreviations: HH: hand hygiene

During the first year, and prior to their first simulation session, second year undergraduate medical students had digital work station access to online PowerPoint slides as well as a short video extracted from the “WHO tools and resources”.<sup>14,15</sup> The program’s first module occurred prior to their in-hospital traineeships. Simulation sessions by groups of seven to nine students were set up to enhance learning HH practices.

This was achieved via simulation scenario-based learning activities on common medical acts (insertion of a peripheral vascular catheter during the first year of training and an arterial puncture during the second year’s training). Each student’s group met at the simulation center. The first module was partitioned into the following steps: **1)** a short lecture on the basics of HH, **2)** an Infection Control Department trainer demonstrating the correct execution of WHO’s six-step HH procedures (Supplemental Digital Appendix 1), **3)** HH training on AHR’s correct technique and finally, **4)** a simulation scenario based on learning a peripheral vascular catheter insertion showing HH objectives and opportunities (“the five moments for HH in health care of WHO” *i.e.* before touching a patient, before clean/aseptic procedures, after body fluid exposure/risk, after touching a patient, and after touching patient surroundings) translated into practice. After the same HH review and demonstration the training differed between the two groups as follows:

Control Group	Intervention Group
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Students handrubbed under the supervision of a trainer to assess their technique’s quality.</li> <li>- The student was then given individualized recommendations and requested to handrub again until the trainer judged compliance with the WHO’s HH procedure had been achieved.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Students used a fluorescent AHR and UV cabinet (Daro UV Systems®, England) and supervised personal feedback.</li> <li>- Each student received the same visual assessment as the control group, and after being shown their compliance level under the UV light, the trainer recorded those results.</li> <li>- The student was then given open access to the fluorescent AHR and the UV cabinet to repeat the WHO’s HH procedure, until both the trainer and the student judged their technique compliant.</li> </ul>

Each student's group underwent a computer-generated cluster randomization into the control group or the intervention group of the study just before the HH training. On the second year, the program was the same but without new reminder and demonstration. On the second year of this HH educational program, the same students received no HH technique and demonstration review.

They received a questionnaire which assessed their HH training and other potential confounding factors during the time interval between the two simulation sessions (new HH formation, experiences related to HH during training, supplementary experiences with the UV cabinet) (see Supplemental Digital Appendix 2). Before the beginning of the scenario-based learning for an arterial puncture, every student was asked to perform the WHO's HH procedure using the fluorescent AHR. The first year's supervisor was replaced by another who was blinded to the assigned group. On a standardized document, the supervisor visually assessed and recorded the quality of the WHO's HH procedure; the completeness of hand hygiene by using UV light and finally their compliance with the WHO's objectives for HH during the simulation session (see Supplemental Digital Appendix 3 and 4).

A senior hygienist physician (Dr N.C.) supervised the educational program. Students' training and evaluations were performed by four ICU physicians and four hygienist nurses, each with a HH post-graduate certification. These eight supervisors were randomly assigned to a group. Preliminary meetings were conducted to standardize their evaluations of the WHO's HH procedure, the completeness of handwashing under UV light and the compliance with the WHO's HH objectives. Compliant use of the fluorescent AHR was defined as fluorescence for all the surfaces of both hands and wrists. Compliance with HH objectives was defined as the achievement of "the five moments for HH in health care" from the WHO during scenario-based learning (peripheral vascular catheter insertion and arterial puncture). A standardized document (Supplemental Digital Appendix 3 and 4) was used by supervisors for the students' evaluations. In order to calibrate the evaluation procedure, the eight supervisors jointly evaluated the first twenty-one students. The degree of agreement between the supervisors was carried out using the Fleiss kappa coefficient to test the interrater reliability.

## **Statistical analysis**

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviations. Comparisons between control and intervention groups were performed using the Student t-test. Qualitative variables were expressed as the absolute value and percentage and compared by using the Chi<sup>2</sup> Pearson test.

Comparisons of HH compliant handwashing between the first and the second-year data were tested using the Mc Nemar test. The associations between groups' allocation and qualitative variables were assessed using the Chi<sup>2</sup> Pearson test. During the second year, a multinomial logistic regression procedure was performed to identify factors associated with complete hand cleansing and compliant handwashing with the WHO's HH objectives using the control group as the reference. All of the variables with univariate test p-value < 0.20 were included in the logistic regression model. Statistical analysis was conducted using SPSS v.20.0 (IBM, New York, USA). Two-sided p value < 0.05 was significant.

## **Results**

### **Students' characteristics**

Among the 280 medical students eligible, 20 refused to participate, and 18 were ineligible because of missing data during their first or second year. A total of 242 (86 %) students were included in the analysis, with 140 being in the intervention group (17 student groups). The remaining 102 were in the control group (15 student groups) (Figure 2).

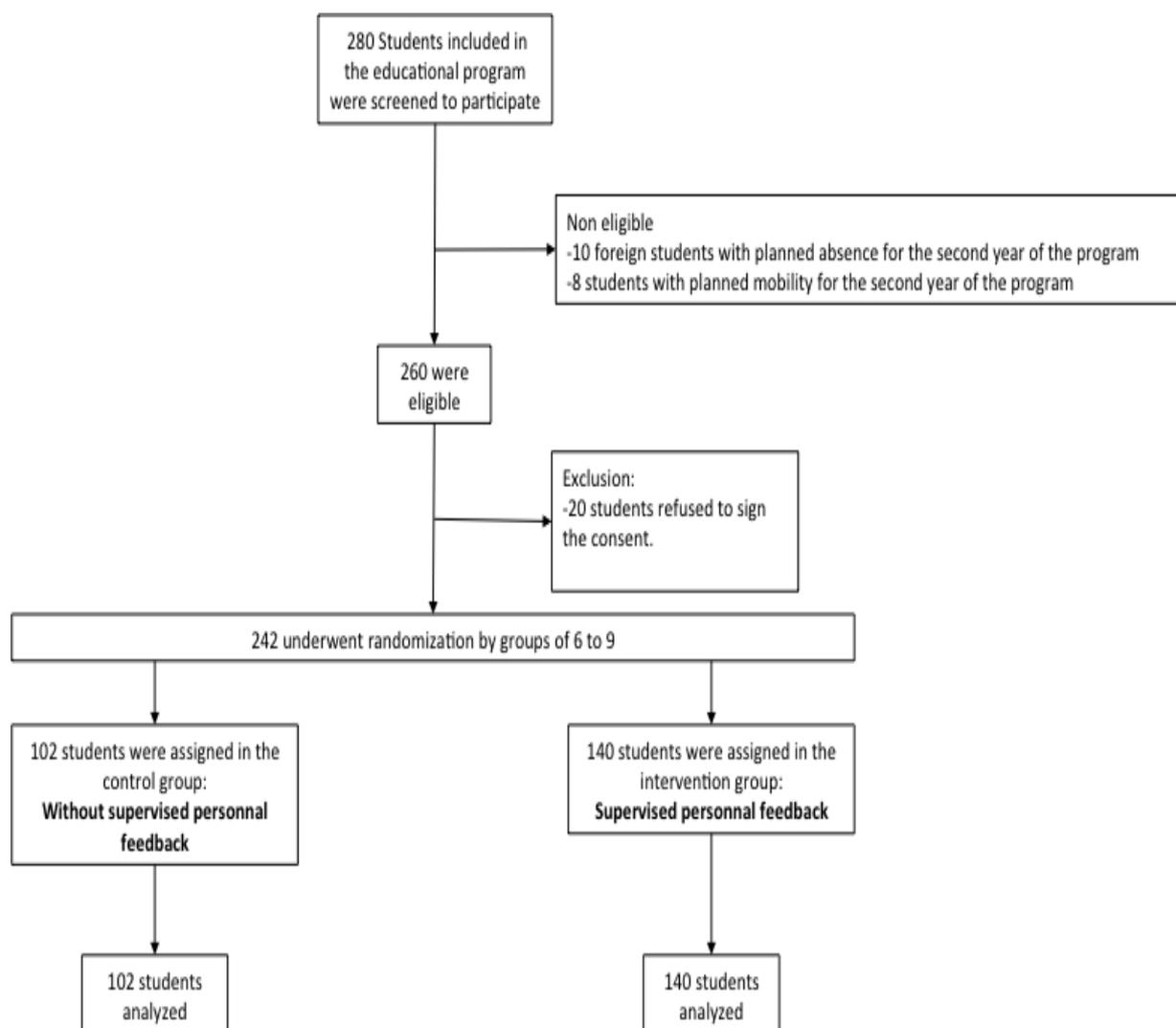


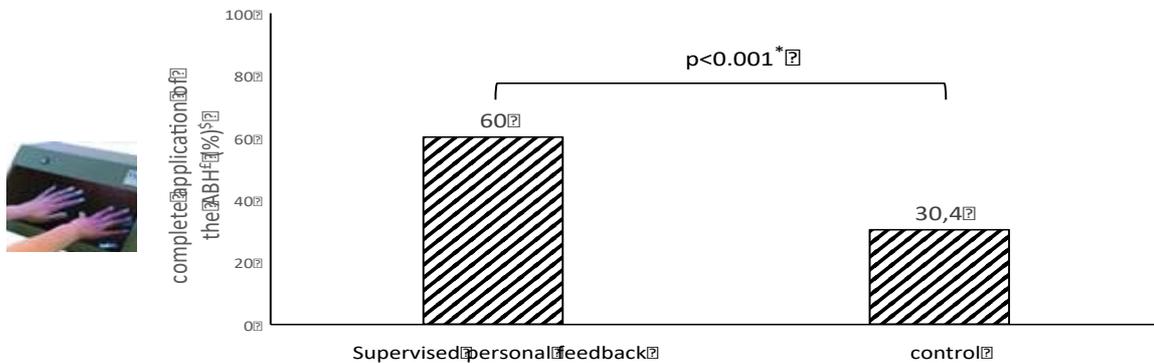
Figure 2. Enrollment, randomization and follow-up of the study participants

The mean age was 21(2.5) years in the intervention group and 21 (1.8) years in the control group ( $p=0.36$ ).

There were 87 (62.1%) women included in the intervention group and 68 (66.7%) in the control group ( $p=0.47$ ). The Fleiss Kappa coefficient showed an important agreement between the supervisors (0.74 (95% CI: 0.66-0.82)).

### Influences of supervised personal feedback on the complete AHR compliance rate.

The rate of complete compliance using the fluorescent AHR was significantly increased in the intervention group as compared to the control group (60% versus 30.4%  $p < 0.001$ ). (Figure 3)



**Figure 3. Histogram indicating the rate of complete application of the ABH<sup>£</sup> in the 2 groups of randomization on second year after the intervention**

\*: Khi-2 test

§: UV-lamp= Ultraviolet lamp

§: Evaluation under UV light (Daro UV Systems©, England) from a supervisor blinded to the group of randomization

£ABH: alcohol based hand rub

Other factors significantly associated with complete compliance included supplemental training in a hospital surgical unit ( $p=0.011$ ) as well as the use of the UV cabinet for extra-university HH training (hospital training) in the interval between the first and second modules ( $p=0.004$ ) (Table 1). In the logistic regression model, the intervention group (those using the UV cabinet), women and the supplemental training in a hospital surgical unit had an increased compliance using the fluorescent AHR (Table 1).

**Table 1. Factors associated with complete hand hygiene application of fluorescent alcohol-based handrub under ultraviolet-light (second year)**

Variable	AHR Incomplete application (n=127)	AHR Complete application (n=115)	p-value	Hazard ratio	95 % confidence interval	p'-value
	Univariate					
Personal feedback with UV cabinet (%)	44.1	73.0	<0.001	3.84	2.09-7.06	<0.001
Female gender (%)	59.1	69.6	0.08	1.86	1.02-3.37	0.041
Age ± SD (years)	21±1.7	21±2.7	0.68	-	-	-
New Hand hygiene formation (%)	31.5	43.8	0.057	1.59	0.82-3.09	0.17
Extra-university use of UV cabinet (%)	14.5	30.4	0.004	1.18	0.54-2.58	0.67
Infectious disease unit traineeship (%)	19.4	16.1	0.51	-	-	-
Surgical unit traineeship (%)	54.5	70.5	0.011	1.85	1.00-3.43	0.049
Intensive care unit traineeship (%)	10.5	13.4	0.49	-	-	-
Care of a patient needing contact precautions (%)	70.2	75.0	0.41	-	-	-
Care of a patient hospitalized for nosocomial infection (%)	16.1	15.3	0.86	-	-	-
Familiarity with alcoholic solution for HH (%)	75.0	82.1	0.17	1.44	0.73-2.86	0.29

*p-value: comparison by univariate test between the group with AHR Incomplete application versus the group with AHR Complete application*

*p'-value: p-value by the multivariate logistic regression*

*AHR incomplete application corresponds to the presence of one or more areas without fluorescence on the hands and wrists of the students under UV-light.*

*AHR complete application corresponds to the absence of areas without fluorescence on the hands and wrists of the students under UV-light.*

*Abbreviations: AHR: Alcohol-based handrub, SD: standard deviation; UV: Ultraviolet.*

During the first year, only 43 of the 140 intervention group students (30.7%) had complete handwashing compliance by using the alcohol solution under UV-light before supervised personal feedback. The mean number of attempts before compliant handwashing was achieved was 2.4 (0.5).

At that time, the UV cabinet was not made accessible to the control group, and their first rate of complete compliance under UV light was only available to them during their second-year sessions. This rate was not significantly different from the intervention group (before supervised personal feedback) evaluated on the first year (n=31/102, 30.4% versus n=43/140, 30.7%, p=0.96).

### **Influence of supervised personal feedback on complying with the WHO's HH procedure**

After didactic theoretical training and visual demonstrations, compliant handwashing with the WHO's HH procedure was 63.8 % during the first year and 56.7% for the second year (p=0.17). The groups' rates of compliant handwashing of the WHO's HH procedure were similar between each compared year (Table 2).

**Table 2. Visual assessment of the World Health Organization’s hand hygiene procedure on first year (baseline before training) and on second year (after training).**

	Variable	Control group n=102	Intervention group (Supervised personal feedback) n=140	P-value
<b>YEAR 1 BASELINE BEFORE TRAINING</b>	Fully respected procedure (%)	58.9	66.9	0.22
	Palm to palm application (%)	97.8	98.6	0.66
	Right palm over left dorsum with interlaced fingers application + Palm to palm with fingers interlaced application (%)	92.2	95.0	0.40
	Backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked (%)	85.6	89.9	0.32
	Rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa (%)	86.7	91.4	0.26
	Rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa (%)	85.6	87.1	0.75
	Duration ≥ 20 seconds (%)	86.7	92.1	0.18
	<b>YEAR 2 AFTER TRAINING</b>	Fully respected procedure (%)	50.5	61.3
Palm to palm application (%)		98.0	97.1	0.66
Right palm over left dorsum with interlaced fingers application + Palm to palm with fingers interlaced application (%)		95.0	90.5	0.19
Backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked (%)		71.3	80.3	0.11
Rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa (%)		79.2	82.5	0.52
Rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa (%)		90.1	91.2	0.76
Duration ≥ 20 seconds (%)		92.1	96.3	0.16

*p-value: chi-2 Pearson test*

### **Influence of the UV auto-training on handwashing compliant with the WHO’s HH opportunities**

During the second year, the rate of full compliance with the WHO’s HH opportunities (“the five moments for HH in health care”) in the intervention group was 58.1% versus 42.4% in the control group ( $p=0.018$ ) (Table 3) (figure 4).

**Table 3. Respect of the WHO's hand hygiene opportunities on second year ("the five moments for HH in health care")**

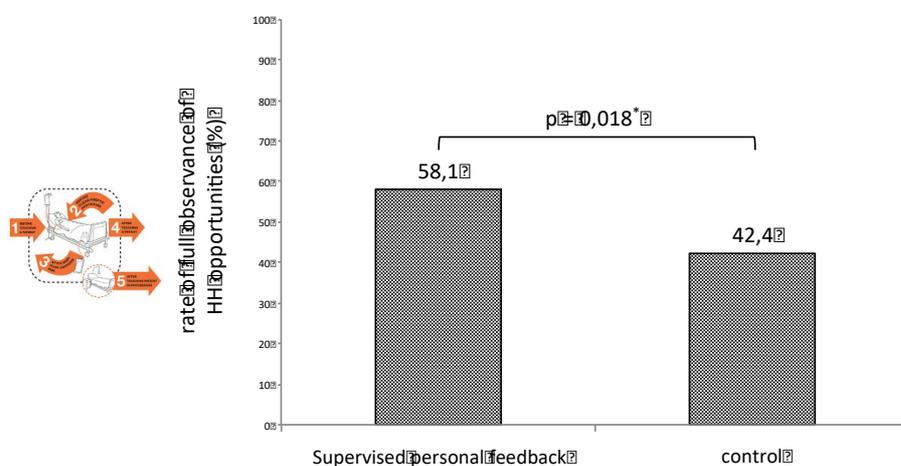
Variable	Control group n=102	Intervention group (Supervised personal feedback) n=140	p-value
Full observance (%)	42.4	58.1	0.018
Entry/before preparing the material (respect of moment 2) (%)	100	100	-
Before touching the patient (respect of moment 1) (%)	77.8	85.3	0.14
Before glove for puncture (respect of moment 2) (%)	80.9	79.8	0.84
After gloves for puncture (respect of moment 3)	74.7	80.9	0.26
After gloves for material evacuation (respect of moment 3) (%)	76.8	81.6	0.36
After touching the patient before exit (respect of moment 5) (%)	75.8	84.6	0.09

*p-value: chi-2 Pearson test*

*The moments refer to the WHO's indications for hand hygiene ("the five moments for HH in health care")*

*Compliance at the entry is 100% in both groups because assessment of application of the AHR under UV light was done at this step*

*Abbreviations: UV: Ultraviolet, AHR: alcohol-based handrub.*



**Figure 4. Rate of full observance of HH opportunities**

*p-value\*: Chi-2 test*

*Abbreviations: HH: Hand hygiene; UV: Ultraviolet*

In the logistic regression, the intervention group was the only variable associated with complete compliance of the WHO's HH opportunities (Table 4).

**Table 4. Factors associated with the respect of the WHO's hand hygiene opportunities (“the five moments for HH in health care”) on second year**

Variable	Incomplete respect (n=117)	Full respect (n=125)	p-value	Hazard ratio	95 % confidence interval	p'-value
	Univariate			Logistic regression		
Personal feedback with UV cabinet (%)	50.0	65.3	0.016	1.88	1.10-3.21	0.02
Female gender (%)	60.5	67.8	0.247	-	-	-
Age ± SD (years)	21±2.6	21±1.8	0.254	-	-	-
New Hand hygiene formation (%)	41.6	33.1	0.179	0.70	0.40-3.20	0.20
Extra-university use of UV cabinet (%)	22.1	21.2	0.863	-	-	-
Infectious disease unit traineeship (%)	17.7	17.8	0.985	-	-	-
Surgical unit traineeship (%)	66.1	58.5	0.235	-	-	-
Intensive care unit traineeship (%)	11.5	12.7	0.779	-	-	-
Care of a patient needing contact precautions (%)	71.7	72.9	0.839	-	-	-
Care of a patient hospitalized for nosocomial infection (%)	17.7	13.7	0.401	-	-	-
Familiarity with alcoholic solution for HH (%)	73.5	82.2	0.109	0.55	0.88-3.18	0.11

*p value= comparison by univariate test between the group with incomplete respect versus the group with complete respect of the WHO's HH opportunities*

*p'-value: p-value by the multivariate logistic regression Abbreviations: SD: standard deviation; UV: Ultraviolet ; HH : Hand hygiene.*

The HR for the intervention group was 1.88 (95% CI: 1.10-3.21,  $p=0.02$ ). Even after forcing the variable “women” in the model, the intervention group’s full observance was significantly associated with the WHO’s HH objectives (data not shown).

## Discussion

With the participation of second and third year undergraduate medical students, we assessed if the HH was enhanced by the addition of supervised personal feedback with a fluorescent AHR and UV light inspection system (UV cabinet) during simulation scenario-based for training.

Our results showed that when HH educational program include the use of a supervised personal feedback with a fluorescent AHR and UV light inspection system, the completeness with AHR hand compliance, the WHO's HH procedures and opportunities were sustainably improved.

Kaur *et al* recently underlined a lack of a rigorous evaluation of tools and educational material for medical students.<sup>8</sup> In our study, the presence of a control group allowed individualization of the proper effect of the intervention group inside our multimodal educational program.

Despite this multimodal program, overall, there was a low rate of complete AHR compliance (60% in the intervention group and 30.4% in the control group). Our hypothesis was that long-term outcome evaluations revealed a progressive decline in compliant handwashing and regularly supervised personal feedback was needed to receive the procedure's benefits.

Some studies previously reported using supervised personal feedback with UV light inspection systems in the medical students' training programs.<sup>11,12,16</sup> In all these studies, the absence of a control group did not allow individualizing the proper effect of feedback with UV within the rest of the training program. Scheithauer *et al.* observed that third-year students receiving timely training of HH had an immediate (22%) reduction in non-compliant handwashing after monitoring with the UV cabinet.<sup>11</sup> The AHR compliant handwashing baseline rate after the first UV training was 29%. This was similar to the baseline rate observed in the first-year intervention group (30.7 %), with ongoing training yielding a positive impact on outcomes. Lehotsky *et al.* observed that third-year students in the basic surgical techniques class used a UV based system for assessment and auto feedback immediately after receiving HH education.<sup>16</sup> This study reported a compliant handwashing rate 61.8%, which is also very similar to the rate observed during the second-year intervention group (60%). Vanyolos *et al.* observed 285 medical students who were included in an educational program on "basic surgical techniques" which included a lecture on HH and a training with groups of 5 to 7 students.<sup>12</sup> The rate of compliant handwashing wasn't recorded immediately after the first application. The authors reported a rate of complete AHR compliance of 51.4 % at week 14 and 74.3% at week 10 after the intervention.<sup>12</sup>

Unexpectedly, when the supervisor visually assessed the quality of the WHO's HH procedure without UV cabinet, the difference in the rate of fully compliant handwashing in the second-year students between the two groups was not significant (Table 2,

61.3% versus 50.5%,  $p = 0.096$ ; intervention vs. control groups, respectively). This may be due to a lack of sensibility of single visual assessment without UV light to detect the forgotten steps of the WHO's HH procedure. It may also be explained by integrating the missed skin areas despite correct procedures and consequently, the addition of supplementary movements to reach complete compliant handwashing. The WHO's HH procedure was designed to ensure homogenous hand surface coverage by applied AHR. However, it is not user friendly and recent studies question its adaptability. Indeed, when monitored, HCW compliance with all six steps of the procedure, is low with the last steps (fingertips and thumbs) being the most frequently missed.<sup>16-18</sup> Alternative methods with equivalent bacterial effectiveness have been proposed.<sup>19,20</sup> Our data suggest that awareness of the most frequently missed areas rather than strict compliance to the procedure is a more efficient approach for correct AHR use. However, more research is needed in order to validate this conclusion.

At the beginning of the second simulation session, there was a non-significant trend towards a decrease in the rate of complete compliance of the HH procedure in both groups when no technique review had been proposed. This suggests that, as with other HCWs, regular training is obligatory to comply with HH practices.<sup>21</sup>

Our results suggested that the intervention group had a positive influence on compliant handwashing with the WHO's HH opportunities during the simulation scenario-based learning. This was in accordance with the Higgins *et al* study, which reported a sustained improvement of HH compliant handwashing from 20% to 58% within a year after implementation of a personal feedback tool using gaming technology with an automated auditing and training unit.<sup>22</sup> This was however not confirmed in the Kwok *et al.* study.<sup>23</sup> This effect may be related to the role of personal feedback in awareness of HH's importance to prevent cross transmission.

Our study has several limitations. Firstly, since we wanted to ensure that control clusters wouldn't benefit from any feedback with the UV cabinet, we didn't assess the completeness of their WHO's HH procedure with UV cabinets during the first year. Consequently, their first rate of complete compliance under a UV light was only available during their second year. This rate was not significantly different from the intervention group's rate (before supervised personal feedback) evaluated first year (data not shown). Secondly, our UV assessment cabinet didn't provide photo storage after fluorescent AHR use for a retrospective, exhaustive analysis of the missed locations with a planimetry system.

Thus, we chose to divide the AHR application as complete or not, since we could not study the relationship between the steps forgotten during the HH procedure and the areas missed. This information could have helped us better precisely understand the change in the AHR techniques induced by the UV lamp feedback. Thirdly, whether or not our results can be extrapolated in healthcare settings is speculative because students have a higher exposure to negative role models, as a poor compliance of the WHO's HH recommendations by some health care workers.

## **Conclusion**

A key component of the undergraduate medical students' training for hand hygiene should include supervised personal feedback with UV cabinets in handrubbing procedures to improve their compliance rate with WHO's recommendations (handrubbing procedure and hand hygiene opportunities).

## **Figures legends**

### **Figure 1. Study design**

*a: New Hand hygiene training; Extra-university use of UV cabinet; infectious disease unit or surgical unit or intensive care unit traineeship; care of a patient needing contact precautions; care of a patient hospitalized for nosocomial infection; familiarity with alcohol-based solutions for hand hygiene.*

*Abbreviations: HH: hand hygiene, UV: ultraviolet.*

### **Figure 2. Study's Flowchart**

Funding/Support: None reported.

Other disclosures: None reported.

Ethical approval: The Institutional Review Board approved the study. All participants received written information on the study and provided us with written consent to participate.

Disclaimers: None

Previous presentations: None

## Appendix numérique 1

World health organization's hand hygiene procedure with Alcohol-based handrub/  
Procédure d'hygiène des mains à l'aide d'alcool pour mains de l'Organisation mondiale de la Santé

### RUB HANDS FOR HAND HYGIENE! WASH HANDS WHEN VISIBLY SOILED

 Duration of the entire procedure: 20-30 seconds



**1a** Apply a palmful of the product in a cupped hand, covering all surfaces;

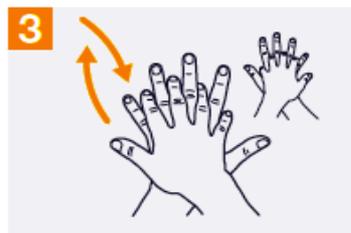


**1b**



**2**

Rub hands palm to palm;

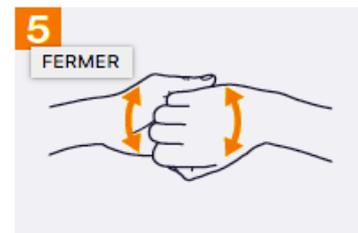


**3** Right palm over left dorsum with interlaced fingers and vice versa;



**4**

Palm to palm with fingers interlaced;

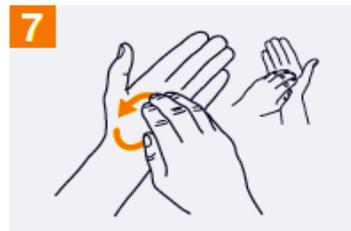


**5**

Backs of fingers to opposing palms with fingers interlocked;

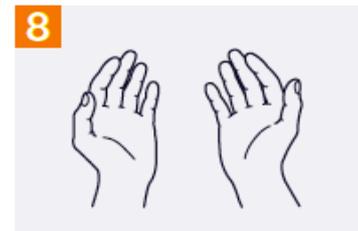


**6** Rotational rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa;



**7**

Rotational rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa;



**8**

Once dry, your hands are safe.

## Appendix numérique 2

Second year questionnaire about hand hygiene cursus in the interval between the two facilitation sessions

Concerning your Hand Hygiene practice in the interval between your first and second facilitation session, please complete this quick questionnaire:

	Yes	No
Did you have any new Hand hygiene formation?		
Did you experiment extra-university use of ultraviolet cabinet?		
Did you have a traineeship in Infectious disease unit?		
Did you have a traineeship in surgical unit?		
Did you have a traineeship in intensive care unit?		
Did you have the Care of at least one patient needing contact precautions?		
Did you have the Care of a patient hospitalized for nosocomial infection?		
Did you mainly use alcoholic solution for hand hygiene?		

### Appendix numérique 3

Standardized assessment form for Alcohol-based handrub application

#### Assessment of AHR application

Date (jj/mm/aa)		Nom étudiant		Nom Observateur	
Groupe		Prénom étudiant		Prénom Observateur	
		N° étudiant			

**Assess the completeness of the WHO'S HH procedure when the student enter the patient's room**



Steps of the HH procedure	1 = yes 0 = <u>no</u>
1. <u>palm</u> to palm application	
2. Right palm over left dorsum with interlaced fingers application + Palm to palm with fingers interlaced application	
3. <u>Backs</u> of fingers to opposing palms with fingers interlocked	
4. <u>Rotational</u> rubbing of left thumb clasped in right palm and vice versa	
5. <u>Rotational</u> rubbing, backwards and forwards with clasped fingers of right hand in left palm and vice versa	
Duration ≥20 seconds	

(Circle the case) **ASSESS IN THE UV CABINET ONLY AFTER THE FIRST AHR APPLICATION**



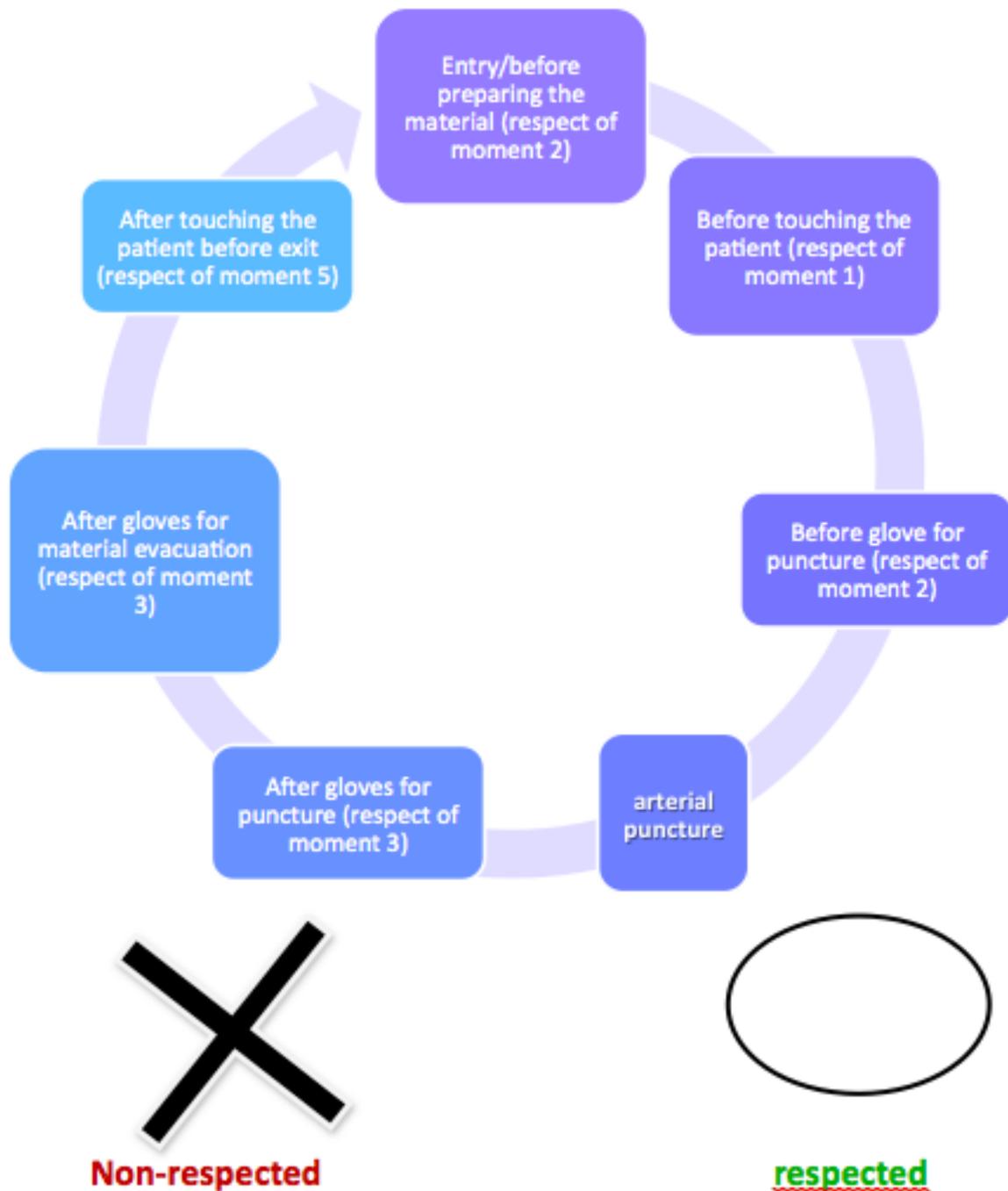
Complete application	Any missing spot under UV light
<u>Complet</u>	<u>Incomplete</u>

## Appendix numérique 4

Standardized assessment form for Alcohol-based handrub opportunities

### Respect of Alcohol-based hand rub (AHR) opportunities

Date (j/m/aa)  Nom étudiant  Nom Observateur   
Groupe  Prénom étudiant  Prénom Observateur



## C. Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit?

### Résumé de l'article

Les cultures de surveillance de l'aspiration endotrachéale (AET) ont été utilisées pour prédire les micro-organismes responsables de la pneumopathie acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients hospitalisés en réanimation pendant trois décennies. Cependant, bien que plus d'une douzaine d'études aient été réalisées, l'utilité et la sécurité de cette stratégie font encore débat. La colonisation bactérienne trachéobronchite précède souvent l'occurrence de PAVM (21.22), et il a été énoncé que les microbes présents dans les sécrétions trachéales quelques jours avant l'épisode de PAVM pourraient être les mêmes que ceux récupérés dans les voies respiratoires inférieures.

Un grand nombre d'études, avec des conceptions hétérogènes et des résultats variables, ont remis en question la possibilité de prédire, par les cultures régulières de l'ETA après la 48<sup>ième</sup> heure de ventilation mécanique, la microbiologie d'une PAVM et donc de déterminer le traitement antibiotique pour limiter la sur-prescription de molécules à large spectre en application des recommandations. Il semblerait donc qu'une surveillance bihebdomadaire de l'AET avec un traitement antibiotique sur la base du résultat du dernier échantillon précédant la PAVM pourrait permettre d'améliorer l'adéquation des antibiotiques et de réduire leur spectre par rapport à une stratégie probabiliste. De plus, la stérilité d'une AET réalisée en moins de 72 heures remet en question la probabilité d'une PAVM, ce qui permettrait d'éviter la prescription d'antibiotiques inutiles mais aussi d'inciter à rechercher un autre site infectieux.

En ce sens, nous avons souhaité réaliser une revue de la littérature pour faire le point sur un débat non résolu : les méthodes diagnostic des PAVM. En effet et bien qu'elle ait donné des résultats prometteurs, la stratégie n'a pas fait l'unanimité en raison de certaines données discordantes.

L'objectif de cet article était de fournir un aperçu actualisé de la littérature disponible sur le terrain et de tenter de déterminer les forces et les faiblesses de la gérance des antibiotiques en fonction des cultures de surveillance de l'AET dans l'épisode de PAVM, en particulier dans le contexte mondial de l'émergence de la résistance des micro-organismes et la nécessité cruciale de la conservation de molécule de large spectre.

## **De la colonisation trachéale à la PAV: aspects physiopathologiques**

La littérature suggère une association de colonisation trachéale et le développement subséquent de la PAVM avec les mêmes microorganismes (21,22). La colonisation trachéale (CT) ou trachéobronchique est courante chez les patients nécessitant une intubation et une VM. L'incidence de CT varie considérablement dans la littérature, allant de 20% à près de 100% des patients sous ventilation mécanique (24-26). Cette colonisation survient généralement tôt après l'intubation, souvent dans les 24 premières heures (27). Il existe plusieurs voies de CT : primaire sans colonisation préalable dans d'autres sites (28), aspiration des sécrétions colonisées de l'oropharynx (29) et/ou aspiration du contenu gastrique colonisé (30). Il existe facteurs favorisant notamment le traitement antimicrobien, la durée de la MV, la réintubation, les méthodes prélèvements et la fréquence des prélèvements de sécrétions respiratoires (tous les jours vs trois fois/semaine), la sédation, la paralysie, la position couchée et des facteurs « hôte » [personnes âgées, BPCO, coma, traumatisme, brûlures, insuffisance organique, sinusite...] (4,22,24). Malgré des stratégies efficaces de prévention de la PAVM, une colonisation trachéale peut survenir et favoriser la pneumonie nosocomiale. Comme le suggère l'association peu fréquente de PAVM avec une bactériémie, la majorité de ces infections semblent résulter de l'aspiration d'agents pathogènes potentiels qui ont colonisé les surfaces muqueuses des voies respiratoires oropharyngées (34). La première étude décrivant la surveillance régulière de la microflore bronchique chez des patients nécessitant une VM grâce à des cultures quantitatives par lavage bronchique non dirigé a montré que, pendant les jours précédant immédiatement la PVAM, une augmentation significative du nombre de bactéries était détectée (20).

Le suivi systématique des cultures d'AET pourrait donc être un outil de diagnostic permettant de connaître la flore bactérienne colonisant le tractus trachéobronchique des patients sous VM. D'un point de vue physiopathologique, cette colonisation est probablement en partie responsable du développement de la PAV, car la colonisation trachéobronchique précède souvent l'apparition de la pneumonie (29), bien que cette colonisation ne soit pas systématiquement suivie du développement d'une infection des voies respiratoires inférieures. Ainsi, la connaissance de la flore microbienne colonisant la trachée pourrait aider à prédire les microorganismes impliqués dans une suspicion de PVAM.

Plusieurs études ont étudié la corrélation entre les bactéries identifiées lors de la surveillance de routine de l'AET et celles responsables de la PVAM.

### **Utilité des ETA de routine pour le diagnostic de la PVAM**

Dans une étude observationnelle prospective, Michel et al. (30) ont effectué une surveillance bihebdomadaire des cultures d'AET chez des patients sous MV pendant plus de 48 heures. Les auteurs ont évalué la concordance entre les résultats d'AET et ceux du BAL réalisés au moment de la suspicion de PVAM. Ils ont trouvé une corrélation de 83% (IC 95%: 70-96%) entre les deux techniques en ne considérant que la dernière heure AET réalisée avant la PVAM. Ils ont également démontré une meilleure adéquation des antibiotiques prescrits lors du suivi du résultat de l'AET par rapport à une stratégie probabiliste selon les directives de l'American Thoracic Society (ATS) (95% contre 68%, IC à 95%: entre 88 et 100%). Dans 95% des cas, lorsque le dernier AET précédant la suspicion de PAVM était stérile, il était possible de s'abstenir de commencer une antibiothérapie probabiliste, le BAL retournant enfin stérile. Enfin, la surveillance de routine de l'AET a permis une réduction spectaculaire de la prescription de bêta-lactamines à large spectre par rapport aux recommandations adaptées de l'ATS (45% contre 80% (p = 0,002)). Avec un seul AET par semaine, Jung et al. (31) ont trouvé que 85% des antibiotiques probabilistes prescrits étaient adéquats, contre 73% (p <0,05) des antibiotiques basés sur les recommandations les plus récentes de l'ATS (13). Néanmoins, Luna et al. (32) ont constaté qu'une stratégie basée sur les directives ATS était plus efficace si le délai entre le dernier AET disponible et le BAL était de 3 jours ou plus. Enfin, dans une méta-analyse récente, Brusselaers et al. (33) ont retrouvé une sensibilité de 78% et une spécificité de 96% d'une surveillance de l'AET effectuée deux fois par semaine en se concentrant uniquement sur la dernière AET avant la PVAM. La performance de la stratégie n'a pas été améliorée lorsque l'AET a été collecté 3 fois par semaine.

### **Résultats cliniques**

Aucune étude n'a comparé les résultats des patients atteints de PVAM traités selon la surveillance ou les directives de l'AET. Jung et al. (39) ont constaté que la concordance ou la discordance entre l'ETA et le BAL n'affectait pas la mortalité en réanimation. L'étude n'a pas été conçue pour démontrer un effet sur la mortalité ou d'autres paramètres cliniques avec la stratégie de traitement guidée par une AET pré-PVAM.

## **Ratio coût-efficacité**

L'aspect économique d'une stratégie de surveillance AET a été brièvement décrit par Michel et al. (38). Le coût total des antibiotiques administrés en attendant les résultats de la culture BAL et une culture de routine du spécimen AET réalisée deux fois par semaine pour tous les patients ayant reçu la VM pendant plus de 48 h au cours de la période de l'étude était significativement plus élevé que le traitement empirique (imipénem, amikacine et vancomycine pendant 48 h) pour tous les patients suspectés d'avoir une PAVM. Cependant, ces résultats ne prenaient pas en compte l'impact potentiel de la stratégie de surveillance de l'AET sur la réduction des traitements et la réduction de la consommation globale d'antibiotiques.

## **Synthèse et messages clés**

Il semblerait qu'une surveillance bihebdomadaire de l'AET associé à un traitement antibiotique sur la base du résultat du dernier échantillon précédant la PAVM pourrait permettre d'améliorer l'adéquation des antibiotiques et de réduire leur spectre par rapport à une stratégie probabiliste. De plus, la stérilité d'un AET réalisée en moins de 72h remet en question la probabilité de PAVM. Cette stratégie pourrait éviter la prescription d'antibiotiques inutiles et surtout inciter les soignants à rechercher un autre site infectieux. Néanmoins, aucune étude n'a principalement évalué l'impact clinique d'une telle stratégie sur le pronostic des patients en réanimation. Il n'y a actuellement aucune étude en cours évaluant le rôle d'une méthode de diagnostic de la PAVM pour réduire la consommation d'antibiotiques. Même s'il manque des essais contrôlés randomisés pour renforcer les preuves, certains messages clés peuvent être tirés de la littérature.

## **Messages clés de la littérature**

- La méthode diagnostique des PAVM est un débat non « entièrement » résolu
- Le rationnel de la prise en charge des PAVM
  - Morbidité: durée de séjour, durée de VM
  - Coût ++ mais impact médico-économique inconnu
  - Mortalité : aucune RCP ne permet de répondre

- Les objectifs de prise en charge des PAVM doivent être :
  - Adéquation précoce de l'ATB thérapie dans l'attente des résultats des prélèvements
  - Ne pas sur-traiter ni méconnaître une PAVM
  - Epargner les molécules ATB à large spectre
- La place des (AET) dans le diagnostic microbiologique est la suivante :
- Elles doivent être réalisées à la demande du clinicien ou en systématique et de façon régulière
- La stratégie ATB repose sur :
  - Selon recommandations ATS (large spectre)
  - Guidée par les AET régulières (en particulier la dernière)
- ***Il n'existe pas de recommandation formelle***

Néanmoins, il est possible répondre aux questions suivantes :

- *Peut-on prédire le micro-organisme responsable de PAVM (ou l'absence de PAVM) ?* Oui, en particulier :
  - 2 AET par semaine
  - Résultat de la dernière AET < 72h
  - Pour prédire les BMR ou pour exclure le diagnostic de PAVM
- *Peut-on guider l'antibiothérapie probabiliste de la PAVM ?*

Oui, si:

- Résultat de la dernière AET < 72h
- En particulier pour BMR (type *Pseudomonas*) ou SARM
- Peut-on permettre une épargne antibiotique ?

Oui, notamment sur:

- Les carbapénèmes et céphalosporines anti-pseudomonales
- La desescalade
- Le nombre de jours de prescription d'antibiotiques
- Existe-t-il un impact sur le pronostic des patients ?
  - Aucune RCT ne permet de répondre
  - Impact médico-économique ?

## Conclusion et perspectives

Plusieurs études ont démontré que, dans certaines conditions, l'AET peut être systématiquement réalisée pour prédire de manière fiable les micro-organismes de la PVA. Cependant, la littérature est incohérente et il manque encore une étude de confirmation basée sur une méthodologie robuste et axée sur le pronostic du patient pour conclure définitivement et recommander le recours généralisé à la surveillance systématique de la flore trachéobronchique. Cependant, le défi croissant que représentent les économies d'antibiotiques à large spectre associées au développement d'outils d'identification rapide microbiens pourrait ouvrir la voie à la relance de cette stratégie.

Ainsi, il pourrait être intéressant d'évaluer si une surveillance systématique et bi-hebdomadaire de l'AET pourrait réduire l'utilisation globale d'antibiotiques et limiter la prescription de molécules à large spectre pendant la suspicion de PAVM sans augmentation de la mortalité par rapport à une stratégie probabiliste de prescription d'antibiotiques basée sur des recommandations. Une telle étude permettrait également d'évaluer l'efficacité de la surveillance systématique par l'AET sur la durée de la VM et des soins intensifs, ainsi que sur les séjours à l'hôpital, la consommation d'antibiotiques, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, l'incidence d'infections ou de colonisation impliquant des souches MDR, et l'analyse médico-économique la stratégie.



## Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit?

Sandrine Dray<sup>1,2</sup>, Benjamin Coiffard<sup>1,2</sup>, Nicolas Persico<sup>3,4</sup>, Laurent Papazian<sup>1,2</sup>, Sami Hraiech<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine Intensive - Réanimation, APHM, Hôpital Nord, Marseille, France; <sup>2</sup>CEReSS - Center for Studies and Research on Health Services and Quality of Life EA3279, Aix-Marseille University, Marseille, France; <sup>3</sup>Service d'Accueil des Urgences Adultes, <sup>4</sup>Aix-Marseille Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Marseille, France

**Contributions:** (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: S Hraiech, L Papazian; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: S Dray, B Coiffard, N Persico, S Hraiech; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

**Correspondence to:** Sami Hraiech. Service de Médecine Intensive - Réanimation, APHM, Hôpital Nord, Marseille 13015, France.

Email: sami.hraiech@ap-hm.fr.

**Abstract:** Endotracheal aspirate (ETA) surveillance cultures have been used to predict the microorganisms responsible for ventilator associated pneumonia (VAP) in intensive care unit (ICU) patients for 3 decades. However, although more than a dozen studies have been performed, the usefulness and the safety of this strategy are still debated. Tracheobronchial bacterial colonization often precedes the occurrence of VAP, and it has been postulated that the microbes present in the tracheal secretions a few days before VAP might be the same as those retrieved in the lower respiratory tract. A large number of studies, with heterogeneous designs and variable results, have questioned the possibility of predicting, by regular ETA cultures after the 48<sup>th</sup> hour of mechanical ventilation (MV), the microbiology of VAP and therefore of determining the adequate antibiotic therapy to limit the over-prescription of broad spectrum molecules when following guidelines. Although it has shown some promising results, the strategy has not achieved unanimity because of some discordant data. The aim of this review is to provide an updated overview of the literature available in the field and to attempt to determine the strengths and weaknesses of antibiotic stewardship based on ETA surveillance cultures in VAP, particularly in the global context of drug resistant microorganism emergence and the crucial necessity of broad spectrum molecule preservation.

**Keywords:** Ventilator associated pneumonia (VAP); endotracheal aspirate (ETA); routine surveillance cultures; antibiotics; intensive care unit (ICU)

Submitted Jul 31, 2018. Accepted for publication Aug 17, 2018.

doi: 10.21037/atm.2018.08.39

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.08.39>

### Introduction and general context

Pneumonia accounts for more than 60% of the infections diagnosed in intensive care unit (ICU) patients worldwide (1). Ventilator associated pneumonia (VAP) is at the forefront of nosocomial infections in the ICU and affects 10% to 20% of patients under mechanical ventilation (MV) for more than 48 hours (2). In Europe, more than half of the infections in ICU patients are VAP (3). In France, according to the report of the nosocomial infections surveillance network in intensive care (REA-Raisin 2012 report), the incidence of VAP between 2004 and 2012 oscillated around

12.5% of patients under MV (density of incidence: 14.5 per 1,000 days of exposure).

The mortality due to VAP is assessed by varying means, mainly because of the difficulty of determining the proportion of deaths directly attributable to these infections (4-6) VAP-associated mortality ranges from 24% to 76% (4). However, the negative impact of VAP on the prognosis of ICU patients has been clearly demonstrated: VAP increases the duration of MV and the ICU stay by approximately 5 to 7 days and is a cause of increased consumption of antibiotics (7). VAP results in a significant additional cost of hospital care (2,7,8). The occurrence of a VAP is associated

with a higher consumption of hospital devices estimated between 5 and 40 K € per VAP (2,8,9).

The suspicion of VAP requires its confirmation and the identification of microorganisms to adapt the antibiotic treatment to the profile of susceptibility. For this, microbiological sampling with cultures of airway secretions is recommended before initiating antibiotic therapy (10,11). Several methods of microbiological diagnosis have been evaluated, the most common being endotracheal aspirate (ETA), bronchoalveolar lavage (BAL), protected distal sampling (PDS) and telescopic brush. The positivity threshold of these samples varies according to their respective sensitivity and specificity. Nevertheless, current guidelines differ concerning the preferred diagnostic method. The American Thoracic Society (ATS)/ Infectious Diseases Society of America (IDSA) suggest the use of (10) so-called “non-invasive” samples (ETA) rather than invasive specimens (BAL, protected specimen brush), considering that the literature is not conclusive on the superiority of invasive techniques with respect to the patient’s prognosis (12,13). On the other hand, the European Respiratory Society (ERS)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)/ Latin American Thoracic Association (ALAT) (11) suggest obtaining distal quantitative samples to reduce antibiotic exposure in stable patients with suspected VAP and to improve the accuracy of the results. Both of these guidelines are weak recommendations, with low quality of evidence.

Regardless of the diagnostic method, the delay necessary to obtain the sample’s culture requires the initiation of broad spectrum probabilistic antibiotic therapy to treat all the bacteria that are potentially involved (10,14), leading to the prescription of molecules that favour the emergence of multi-drug resistant (MDR) bacteria, such as 3rd or 4th generation cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones or drugs (oxazolidinones, vancomycin) with activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (10,14). Some of these drugs also represent a significant cost. Moreover, in a non-negligible proportion of cases, these broad spectrum antibiotics are prescribed unnecessarily, with VAP being ultimately not confirmed. The over-prescription of antibiotics is one of the main factors responsible for the emergence of MDR strains, and this increase in the number of resistant organisms is itself the cause of an escalation in the prescription of broad-spectrum antibiotics (15). The emergence of MDR strains, and especially carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (16)

or beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, represents a global threat, especially considering the scarcity of new molecules in the pipeline. In this context, reducing the length of antibiotic treatments and de-escalation have been recommended in the care of VAP (10,11). Recently published data showed that a reduction in the length of antibiotic treatments (guided by procalcitonin kinetics) was associated with a decrease in short- and long-term mortality (17). Additionally, other studies evaluating the cost and efficacy of procalcitonin to guide antibiotic therapy have shown that a reduced duration of antibiotic treatment led to reduced hospital costs (18,19). It is therefore crucial, for medical reasons, to reduce antibiotic use and, from an economic point of view, to have a rigorous stewardship of antibiotics for VAP.

In this context, one alternative to broad spectrum probabilistic antibiotics is the adaptation of VAP treatment to the microbial flora colonizing the patients’ upper respiratory tract. This method, based on regular surveillance of ETA, was first described in the early 1990’s (20) and has been investigated in several studies since then. The dramatic context of bacterial resistance emergence could renew interest in this technique.

#### **From tracheal colonization (TC) to VAP: physiopathological aspects**

The literature largely suggests an association between the occurrence of TC in the ICU and the subsequent development of VAP with the same microorganisms (21,22). In healthy subjects, the airway is sterile and protects itself from constant exposure to microorganisms to protect the respiratory tract from colonization or invasion by environmental microbes. Several mechanisms are involved, such as anatomic barriers (the glottis and larynx), cough reflex, mucociliary clearance, phagocytosis by resident macrophages, and respiratory secretions. These mechanisms have strong antimicrobial capacities due to multiple factors including lysozyme, lactoferrin, and secretory leuko-proteinase inhibitor (23).

When the barriers and mechanisms of host defence are affected, potentially pathogenic microorganisms might occur in the lower respiratory tract. This phenomenon is called tracheal or tracheobronchial colonization and is defined as the presence of microorganisms in cultures of the trachea samples in the absence of clinical signs of respiratory infection. TC is common among critically ill patients requiring intubation and MV. The incidence of TC

varies widely in the literature from 20% to almost 100% of mechanically ventilated patients (24-26). This colonization generally occurs early after intubation, often within the first 24 hours (27).

Several routes of TC have been proposed: primary TC without previous colonization in other sites (28), aspiration of colonized secretions from the oropharynx (29), and/or aspiration of colonized gastric contents (30). For the latter, in this hypothesis, microorganisms initially colonize the stomach, subsequently develop in the upper respiratory tract, and finally are aspirated into the lungs. Gastric colonization might be stimulated by decreased gastric acidity, as a result of stress ulcer prophylaxis or gastric nutrition. Many other factors were demonstrated to influence TC and VAP incidences, including antimicrobial treatment, the duration of MV, reintubation, methods used to collect respiratory secretions, frequency of respiratory specimen collection (i.e., daily *vs.* twice or thrice weekly), sedation, paralytic agents, supine position and host factors [elderly, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), coma, trauma, burns, organ failure, sinusitis...] (4,22,24). The endotracheal tube can also become colonized, a process likely facilitated by biofilm formation (31). Biofilm accumulates on the tube, providing a protected environment for pathogens, and can become detached spontaneously or during suctioning or bronchoscopy.

The aetiology and microorganisms responsible for TC and VAP depend on multiple factors mentioned above such as the duration of MV, prior administration of antibiotics, presence of COPD, and local factors. Gram-negative bacteria (GNB) and *Staphylococcus aureus* are the most common agents but the proportion might widely differ according to the characteristics of the geographic area and ICU. GNB, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* and *Enterobacteriaceae*, represent 55% to 85% of VAP cases. *Staphylococcus aureus* is involved in 20% to 30% of incidences of trachea-bronchial colonization and infection. Forty percent to 60% of VAP are polymicrobial infections (32).

Despite the somewhat different definitions of early-onset pneumonia, high rates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), or susceptible *Enterobacteriaceae* were constantly found in early-onset VAP, whereas *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and MDR GNB were significantly more frequent in late-onset VAP (32,33). It is now well known that during critical illness, especially in ICU patients, the

oral flora shifts dramatically to a predominance of aerobic Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*. Ewig *et al.* found that, upon admission to the ICU, patients were colonized mainly with *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae*; however, follow-up cultures showed rapid replacement of the normal oropharyngeal flora with enteric Gram-negative bacilli and *P. aeruginosa* (22). This different distribution pattern of aetiological agents between early- and late-onset VAP is also linked to the frequent administration of prior antimicrobial therapy in many patients with late-onset VAP.

Despite strong strategies to prevent VAP, tracheal colonization might occur and favour nosocomial pneumonia. As suggested by the infrequent association of VAP with bacteraemia, the majority of these infections appear to result from the aspiration of potential pathogens that have colonized the mucosal surfaces of the oropharyngeal airways (34). Pneumonia results from the microbial invasion of the normally sterile lower respiratory tract and lung parenchyma caused by a defect in host defences, challenge by a particularly virulent microorganism, or a substantial inoculum. Experimental investigations have linked some of the risk factors of VAP listed above to changes in the adherence of GNB to respiratory epithelial cells. Although formerly attributed to losses of cell surface fibronectin, these changes in adherence more likely reflect alterations of cell surface carbohydrates, which might facilitate bacterial adhesion.

The aspiration of contaminated oropharyngeal, gastric, or tracheal secretions around the cuffed endotracheal tube into the normally sterile lower respiratory tract results in most cases of TC. Over time, bacterial concentrations and inflammation increase in mechanically ventilated patients, resulting in a greater risk of progression to VAP. The complex interactions between the patient's host defences *vs.* the quantity and virulence of the bacterial pathogen(s) entering the lower respiratory tract determines if colonization progresses to VAP (35).

There is a probable continuum process that ranges from airway colonization to ventilator associated tracheobronchitis (VAT) and VAP (36). Even if VAP occurs without previous airway colonization or VAT, colonization of the upper respiratory tract is one of the most important risk factors for VAP, especially VAP caused by *Enterobacteriaceae* or *Pseudomonas species* (24). Oropharyngeal colonization has been shown to be a powerful independent predictor of subsequent tracheobronchial colonization and a large portion of the pathogens isolated from patients with

VAP were previously recovered from the oropharynx (37).

The first study describing regular surveillance of bronchial microflora in patients requiring MV using non-directed bronchial lavage quantitative cultures showed that during the days immediately before VAP, a significant increase in bacterial counts was detected (20). Taken together, all these elements led to the idea that routine surveillance of tracheal aspirates could be of interest to facilitate microbiological diagnosis and guide the treatment of VAP and consequently led to several trials to investigate this hypothesis.

#### Usefulness of routine ETA for VAP diagnosis: performance and limits

We tried to identify the strengths and weaknesses of ETA cultures surveillance-based antibiotic therapy for VAP according to the literature data. We focused on adult studies designed to investigate the following:

- (I) correlation between the bacteria identified during the routine monitoring of ETA and those responsible for VAP;
- (II) antimicrobial treatment adequacy.

The results are presented according to 6 clinically relevant endpoints.

#### Microbiological diagnosis

In a prospective observational study performed in a French medical ICU, Michel *et al.* (38) evaluated the concordance between the results of ETA routinely performed and those of the BAL carried out at the time of the suspicion of VAP. The authors conducted a biweekly monitoring of ETA cultures in 299 patients under MV for more than 48 hours. The diagnosis of VAP was made by BAL culture, and only the ETA performed just before the suspicion of VAP was taken into consideration. Sensitivities were determined for microorganisms present at a concentration of  $\geq 10^3$  for ETA and  $\geq 10^4$  CFU/mL for BAL. The authors compared the antibiotics prescribed following the ETA results to those that would have been prescribed if the ATS recommendations had been applied. VAP was diagnosed in 41 of the 75 patients with VAP suspicion. Among the 41 BAL specimens that were positive, ETA and BAL had identified the same microorganisms (with the same antibiotic resistance patterns) in 34 cases (83%; 95% CI: 70–96%) considering only the last ETA performed before VAP. This concordance was even higher when considering

only late-onset VAP. The last ETA before VAP was positive in 39/41 (95%) patients in whom VAP was confirmed. Antibiotic therapy was delayed in 2 patients in which ETA ignored a VAP that was confirmed on BAL. ETA preceding VAP suspicion was sterile in 22/34 (65%) patients in whom BAL finally confirmed the VAP suspicion.

In a prospective analysis of retrospective data, Jung *et al.* (39) evaluated the impact of a routine weekly EA in medical and surgical patients who had VAP confirmed by BAL. Of 113 VAP cases analysed, 90 ETA-BAL samples were assessable. Only the last ETA collected before the BAL was considered. The first finding of the study was that the most recent ETA before clinical suspicion of VAP and BAL were concordant (the same microorganisms with the same antibiotic resistance pattern) in 72% of patients (65/90). There was no difference between early and late-onset pneumonia [concordance rate 25/33 (75%) *vs.* 40/50 (80%), respectively]. Of note, antibiotics at the time of ETA did not impact the concordance with BAL. In the 28% patients with ETA/BAL discordance, the main reason was the absence of growth in ETA culture (not enough time between last ETA and VAP occurrence). Finally, the time between the last ETA and the BAL did not affect the rate of concordance ( $P > 0.99$ ). These data were not supported in most other studies.

Different results were found in a prospective, observational, cohort study by Luna *et al.* (40) conducted in a 15-bed ICU in Argentina and including 283 patients mechanically ventilated for  $\geq 48$  h. The authors compared a strategy based on routine ETA to probabilistic antibiotics based on the ATS/IDSA in VAP. Interventions included twice-weekly ETA, and BAL was performed if VAP was suspected. The results of the ETA cultures were not routinely given to the attending physicians, as it was not part of the standard of care. One hundred and forty-six BAL (collected at the time of VAP) plus ETA culture (collected  $\leq 7$  days before VAP) pairs were defined. The authors compared two models of 10 days of empirical antimicrobials (ETA-based *vs.* ATS/IDSA guidelines-based strategies), analysing their impact on the appropriateness of therapy and total antimicrobial-days, using the BAL result as the standard for comparison. Overall, ETA predicted the pathogens in 62.4% of all pairs. The concordance was only 46.2% of pairs if ETA was performed 3 to 7 days before BAL but increased to 74.0% of pairs if ETA was performed  $< 3$  days before BAL ( $P = 0.016$ ). The ETA/BAL concordance increased to 86.7% for the diagnosis of a subsequent episode of BAL and when the last ETA available had been

performed less than 3 days before VAP.

In 53 burn patients with inhalation injury necessitating MV, Brusselsaers *et al.* (41) evaluated the role of routine surveillance of ETA performed thrice weekly. Microbiological confirmation of VAP required semi-quantitative growth of a pathogen. The authors found the sensitivity and specificity of the surveillance cultures to be 83.3% (95% CI: 64.1–93.3) and 96.2% (95% CI: 89.4–98.7), respectively. When calculated based on the total number of VAP episodes (n=70) instead of the total number of microorganisms (n=101), the sensitivity and specificity were slightly lower (respectively 82.6% and 95.7%) and the positive and negative predictive values (NPV) were higher (respectively 90.5% and 91.8%).

Brusselsaers *et al.* (42) performed a systematic review and a diagnostic test accuracy meta-analysis in which they analysed the sensitivity and specificity of surveillance cultures in predicting pathogens in VAP. Fourteen studies were included, showing a high accuracy of surveillance cultures, with pooled sensitivities up to 0.75 and specificities up to 0.92 in culture-positive VAP. They recovered a sensitivity of 78% and a specificity of 96% of an ETA monitoring performed twice weekly when focusing solely on the most recent ETA before VAP. No additional benefit could be demonstrated for thrice weekly sampling.

These last results argue for a good diagnostic performance of routine ETA surveillance cultures under specific conditions (be-weekly sample performance, considering only the last ETA results). However, clinical and statistical heterogeneity, limited sample sizes, and bias remain important limitations of this meta-analysis.

#### Drug resistance diagnosis

In a retrospective observational study investigating the usefulness of periodical ETA to identify the bacteria responsible for subsequent late onset of VAP (35), the positive predictive values for *P. aeruginosa* and MRSA from routine ETA samples were 92% and 90%, respectively. The NPV for *P. aeruginosa* and MRSA from routine ETA samples were 75% and 89%, respectively. Chan *et al.* (43) also found a high NPV of ETA routine surveillance for the diagnosis of MRSA in VAP.

In Brusselsaers *et al.*'s study (41), 23 MDR pathogens were isolated in surveillance culture, and 20 of these were found in the VAP as well. Routine ETA surveillance cultures predicted MDR pathogens with an 87% PPV and a 95% NPV, in particular for *P. aeruginosa* and MDR

*Enterobacteriaceae*.

Finally, in the meta-analysis by Brusselsaers *et al.* (42), the presence of MDR microorganisms in surveillance cultures of the lower respiratory tract predicted the pathogen(s) with a 75–82% confidence rate. Overall, ETA surveillance appears to be a reliable tool to diagnose and to exclude the implication of MDR pathogens in VAP.

#### Antimicrobial treatment adequacy

In a Michel *et al.* study (38), routine ETA performed twice a week made it possible to prescribe adequate antibiotic therapy in 95% of the patients in whom a VAP was ultimately diagnosed by BAL. ETA-based treatment was superior to a probabilistic strategy based on the ATS guidelines (95% vs. 68%, P=0.005). With only one ETA per week, Jung *et al.* (39) found that 85% of the prescribed probabilistic antibiotic therapies were adequate, compared to 73% (P<0.05) for antibiotic therapies based on the most recent ATS recommendations. In this study, ATS strategy failure was mainly due to beta lactam *P. aeruginosa* resistance, MRSA and extended spectrum beta-lactamases (ESBL) *Enterobacteriaceae*. However, Luna *et al.* (40) found that a strategy based on the ATS guidelines was more efficient in guiding antibiotic treatment (appropriate therapy in 97.9% and 82.2% of pairs, respectively, for ATS strategy and ETA surveillance; P<0.002), with the difference between the 2 strategies being smaller when the time between the last ETA available and the BAL was less than 3 days. In this study, inappropriate therapy would have been no therapy for the first 2 days before BAL data were available (false negative) or wrong or incomplete antimicrobial coverage.

#### Antibiotics sparing

In Michel *et al.*'s (38) study, when the last ETA preceding the suspicion of VAP was sterile, it was possible to avoid starting a probabilistic antibiotic therapy in 95% of cases, the BAL finally returning sterile too. Based on ETA results, the use of carbapenems, anti-pseudomonal B-lactams was restricted to 45% patients, whereas they would have been used in 80% patients if the ATS recommendations had been used (P<0.002). Antibiotics were prescribed (based on the ETA-pre VAP results) in excess in 8 patients in whom VAP was not confirmed by BAL. In these “false positive” patients, based on the ATS-based strategy, a broad spectrum antibiotic would have been used in 91% of patients. In

a Luna *et al.* (40) study, the ETA-based strategy would have led to the prescription of 24.4% fewer antimicrobial-days than the ATS/IDSA guidelines-based strategy. De-escalation was possible in 95% of patients following the ATS strategy, compared to only 40% of patients following ETA surveillance.

#### **Clinical outcomes**

No study has compared the outcomes of patients with VAP being treated according to ETA surveillance or guidelines. Jung *et al.* (39) found that the concordance or discordance between ETA and BAL did not affect ICU mortality. The study was not designed to demonstrate an effect on mortality or other clinical endpoints with the strategy of treatment guided by pre-VAP ETA.

#### **Cost effectiveness ratio**

The economic aspect of an ETA surveillance strategy was briefly reported by Michel *et al.* (38). The total cost of the antibiotics administered while waiting for BAL culture results (based on the ETA-pre VAP culture results) and a routine ETA specimen culture performed twice a week for all patients who received MV for more than 48 hours during the study period was significantly higher than empirical treatment with imipenem, amikacin, and vancomycin for 48 hours (while waiting for the BAL culture result) for all patients who were suspected of having VAP. However, these results did not take into account the potential impact of the ETA surveillance strategy on shortening treatments and decreasing overall antibiotic consumption.

### **Synthesis and perspectives**

#### **Key messages from the literature**

Even if randomized control trials (RCTs) are lacking to strengthen the evidence, some key messages can be drawn from the literature.

First, routine ETA surveillance appears to be able to successfully predict the microorganisms responsible for VAP in a large portion of cases. However, the performance of such a strategy is influenced by several factors that are linked to the patient and the technique, which probably explains the discrepancies in the results of some studies. Twice weekly ETA is likely necessary to limit the time between the availability of the last sample and the day of

VAP occurrence. Indeed, the diagnostic performance of the strategy clearly decreases when this duration is 3 days or more. Moreover, the method performs better when considering only the most recent culture and subsequent episodes of VAP rather than in early-onset VAP, when TC colonization is not yet present. Under these conditions, routine surveillance of ETA appears to be a reliable tool, especially to exclude an uncertain diagnosis of VAP or to predict a VAP involving MDR strains, including MRSA. The high sensitivity and specificity of the technique could be used to question the diagnosis of VAP when the last ETA performed in the abovementioned conditions is sterile. This could lead to two major consequences as follows: the search for another site of infection with the realization of large microbiological sampling and/or the absence of prescription of antibiotic treatments. Of course, the safety of such an approach needs to be first investigated in a RCT. One of the main limitations of the design of such a study would be the exclusion of patients with septic shock or worsening ARDS in whom delayed antibiotic treatment would be unacceptable.

Second, as a consequence of the diagnostic performance of the technique, it appears reasonably feasible to guide the probabilistic antibiotic treatment according to the susceptibility profile of the bacteria retrieved in the last ETA. This is of crucial importance especially for ESBL *Enterobacteriaceae* or non-fermenting GNB such as *P. aeruginosa* or *Acinetobacter species*, which are frequently associated with inadequate antibiotic treatments and increased mortality (44,45). Routine surveillance antibiotic adaptation demonstrated a higher adequacy than guideline based treatment concerning these microorganisms in several studies (38,39).

Third, ETA surveillance could allow for limiting the prescription of broad spectrum molecules, in particular sparing carbapenems, which is of crucial interest in this period of drug scarcity and carbapenem-resistant bacteria emergence. Of note, the literature is consistent in this field. Even the work from Luna *et al.* (40), which is conclusive on the superiority of guidelines for the strategy concerning antibiotics adequacy, highlights the fact that de-escalation was possible in 95% of cases when using the ATS guidelines strategy but in only 40% of cases when following ETA surveillance, allowing 3 days or more of broad spectrum antibiotic saving. The same study found a significant reduction in the antimicrobial days in the ETA-based strategy.

What is less clear is the cost-effectiveness ratio of the

strategy. The economic evaluation of routine diagnostic tests followed by early targeted antibiotic therapies has not been evaluated. It would be necessary to evaluate the balance between the possible savings achieved as a result of the reduction in antibiotic use and the additional cost of prescribing ETA twice a week in all patients with MV for more than 48 hours. A medico-economic study with a methodology specifically designed to evaluate both health benefits and costs may provide the necessary information on the cost efficiency of such a strategy. It is possible that the additional costs of sampling and diagnosis would be counterbalanced by the avoided costs related to decreased antibiotic consumption, in particular of expensive drugs, and perhaps a decrease in the length of the ICU stay.

#### **Potential benefits of the ETA strategy**

Systematic monitoring of ETA could reduce the number of days with antibiotics and limit the use of broad-spectrum molecules. Direct benefits could be expected for the patient, mainly the reduction of the risk of colonization and infections due to MDR bacteria. Antibiotic stewardship has also been shown to improve the outcomes of patients with *Clostridium difficile* infections (46). Moreover, some studies have demonstrated that de-escalation was associated with a decrease in mortality (47-49) and ICU length of stay (49), even if conflicting data exist about these endpoints.

A strategy based on ETA monitoring could be generalized and help improve the quality and safety of health care systems and decrease health costs.

#### **Limitations**

Two factors must be considered and probably explain why current guidelines do not include ETA surveillance as a potential strategy to limit antibiotic consumption in the ICU.

The first limitation is the conflicting data concerning the adequacy of microbiological diagnosis and, consequently, the accuracy of antibiotic treatment. The main concern raised by some authors is the risk of VAP diagnosis misleading and causing under-treatment in the ETA strategy. However, the meta-analysis from Brusselaers *et al.* (42) concluded with coherent evidence for the accuracy of surveillance cultures of the respiratory tract to predict bacterial pathogens in VAP, in particular, the absence of multidrug-resistant pathogens. Moreover, the most

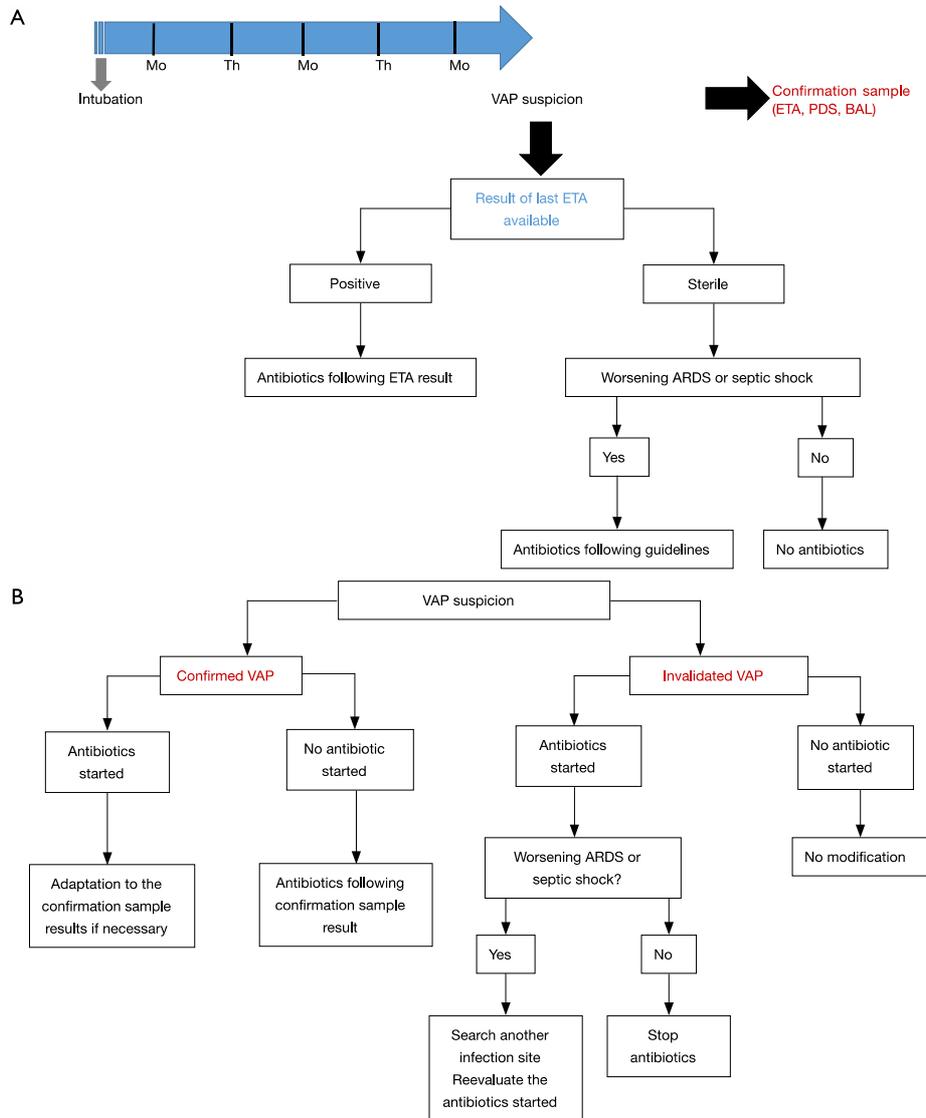
important clinical implication is the high specificity and negative likelihood of surveillance cultures. In other words, if a recent surveillance culture does not contain MDR microorganisms, the newly symptomatic VAP is unlikely to be caused by MDR. This message must be tempered considering the clinical and statistical heterogeneity and limited samples sizes of the studies included in the meta-analysis.

The second limitation, and the main barrier, is the absence of a RCT evaluating the impact of the ETA strategy on the prognosis of ICU patients. To date, all of the studies have focused on the microbiological accuracy and the ability of antibiotic sparing. However, the prerequisite for the large diffusion of the ETA strategy is the demonstration of its safety compared to the guidelines strategy. Before being largely advised, ETA surveillance cultures must demonstrate, using a strong design, that an increase in mortality or morbidity is not the price to pay for potential beneficial effects of antibiotic use.

#### **Perspectives**

No study has primarily evaluated the clinical impact of such a strategy on the prognosis of ICU patients. It could be of interest to evaluate if systematic and bi-weekly ETA monitoring could reduce the global use of antibiotics and limit the prescription of broad spectrum molecules during VAP suspicion without increasing mortality compared to a probabilistic strategy of antibiotic prescriptions based on guidelines. Such a study would also assess the efficacy of ETA routine surveillance on the duration of MV and ICU as well as hospital stay, antibiotic consumption, broad-spectrum antibiotic use, incidence of infections or colonization involving MDR strains, and medico-economic analysis impact of the strategy.

Despite the lack of data from a RCT, routine surveillance of ETA might be one way to limit over-prescription of broad spectrum antibiotics. In *Figure 1*, we provide an illustration of a potential prescription algorithm based on ETA surveillance cultures. Immunosuppressed patients (severely neutropenic, AIDS patients) would not be affected by this strategy. Moreover, because of the (minor) risk of antibiotic delay in cases of sterile last ETA but positive BAL, septic shock or worsening ARDS patients should not be managed following the algorithm. A meaningful number of patients with suspicion of VAP and without criteria of severity could however be concerned by such a protocol.



**Figure 1** A proposed algorithm of VAP antibiotic prescription based on ETA surveillance cultures. (A) In this example, ETAs are routinely performed on Monday and Thursday after the 48<sup>th</sup> hour of MV. In cases of VAP suspicion, a confirmation sample is performed to confirm or not confirm the VAP-onset. Antibiotics are prescribed according to the results of the most recent ETA available. Immunocompromised patients should not be affected by this algorithm; (B) propositional strategy after VAP confirmation or non-confirmation. Mo, Monday; Th, Thursday; ETA, endotracheal aspirate; PDS, protected distal sample; BAL, broncho-alveolar lavage; VAP, ventilator-associated pneumonia; ARDS, acute respiratory distress syndrome.

Finally, the main practical limit to the execution of such a strategy could be the time to obtain the culture results of ETA. In real life, it is often difficult to obtain these results within 2 or 3 days, and the technique performance clearly decreases when relying on older sampling. The recent advances in bacterial identification, such as molecular biology and/or mass-spectrometry, might eliminate this weakness and renew interest in the routine surveillance of ETA.

### Conclusions

Several studies have demonstrated that, providing some conditions, ETA can be routinely performed to reliably predict the microorganisms of VAP. However, the literature is inconsistent, and a confirmation study with a robust methodology and focusing on the patient's prognosis is still lacking to definitively conclude and recommend the widespread use of routine surveillance of tracheobronchial flora. The growing challenge of broad spectrum antibiotics sparing combined with the development of microbial rapid identification tools might open the way to the revival of this strategy.

### Acknowledgements

None.

### Footnote

*Conflicts of Interest:* The authors have no conflicts of interest to declare.

### References

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005;33:2184-93.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995;274:639-44.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
5. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:116-23.
6. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-71.
7. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21.
8. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003;31:1312-7.
9. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:250-6.
10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:61-111.
11. Torres A, Niederman M, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50:1700582.
12. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30.
13. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006;355:2619-30.
14. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
15. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113.
16. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*

- 2017;215:S28-36.
17. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27.
  18. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84-93.
  19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-7.
  20. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, et al. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635-48.
  21. Cardeñosa Cendrero JA, Solé-Violán J, Bordes Benítez A, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:462-70.
  22. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98.
  23. Revenis ME, Kaliner MA. Lactoferrin and lysozyme deficiency in airway secretions: association with the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:262-70.
  24. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339-46.
  25. de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, et al. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028-33.
  26. Drakulovic MB, Bauer TT, Torres A, et al. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: bacteriological pattern and risk factors. *Respiration* 2001;68:58-66.
  27. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-72.
  28. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989;95:155-61.
  29. Schwartz SN, Dowling JN, Benkovic C, et al. Sources of gram-negative bacilli colonizing the tracheae of intubated patients. *J Infect Dis* 1978;138:227-31.
  30. Torres A, el-Ebiary M, González J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-7.
  31. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072-6.
  32. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.
  33. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5.
  34. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, et al. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:77-83.
  35. Lampati L, Maggioni E, Langer M, et al. Can routine surveillance samples from tracheal aspirate predict bacterial flora in cases of ventilator-associated pneumonia? *Minerva Anestesiol* 2009;75:555-62.
  36. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483-9.
  37. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839-47.
  38. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-97.
  39. Jung B, Sebbane M, Chanques G, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009;35:101-7.
  40. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia?

- Chest 2013;144:63-71.
41. Brusselsaers N, Logie D, Vogelaers D, et al. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 2012;38:364-70.
  42. Brusselsaers N, Labeau S, Vogelaers D, et al. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:365-75.
  43. Chan JD, Dellit TH, Choudhuri JA, et al. Active surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a tool to predict methicillin-resistant *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2012;40:1437-42.
  44. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31:S131-8.
  45. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, et al. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2170-3.
  46. Welch HK, Nagel JL, Patel TS, et al. Effect of an antimicrobial stewardship intervention on outcomes for patients with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control* 2016;44:1539-43.
  47. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
  48. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8.
  49. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533-40.

**Cite this article as:** Dray S, Coiffard B, Persico N, Papazian L, Hraiech S. Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit? *Ann Transl Med* 2018;6(21):421. doi: 10.21037/atm.2018.08.39

## CONCLUSION

En 2017, près de 10% des patients hospitalisés en réanimation présentaient au moins une infection nosocomiale. Le nombre total de bactériémies nosocomiales est supérieur à 100000 par an, celles-ci étant responsables d'un décès direct pour 10000 et d'une aggravation du pronostic pour 10000 autres patients. En outre, 15 à 30% des bactériémies nosocomiales concernent les patients hospitalisés en réanimation. La lutte contre ces infections représente donc un objectif thérapeutique fort mais aussi un indicateur pertinent de la qualité des mesures d'hygiène et de prévention des infections nosocomiales à l'échelle d'un service.

Il existe plusieurs méthodes diagnostiques et préventives des infections nosocomiales, notre étude a évalué trois méthodes à visées différentes.

La première méthode consiste en l'utilisation d'un produit innovant tel que des lingettes jetables pré-imprégnées de gluconate de Chlorhexidine pour réaliser la toilette du patient. Elle présente une réelle opportunité de prévention d'une infection nosocomiale par voie cutanée, notamment sur les infections liées aux organismes multirésistants. Ce dispositif médical délivre plus de CHG (500 mg) et entraîne donc une réduction plus importante et plus rapide de la charge bactérienne sur la peau. Chez les patients à J+7 d'hospitalisation en réanimation, la réalisation de la toilette quotidienne avec lingettes imprégnées CHG est associée à une réduction de la richesse et de la diversité bactérienne de la peau par rapport aux patients contrôles pour lesquels de l'eau et du savon ont été utilisés. Cette stratégie a également un impact positif sur le temps de soins et le confort du patient lors de la toilette.

La seconde méthode concerne la formation et consiste par le biais de pratiques pédagogiques innovantes d'agir sur l'acquisition des bonnes pratiques dès la formation initiale des étudiants en santé. Nous avons étudié l'impact de l'utilisation des cabinets UV dans l'apprentissage de la technique du lavage des mains. Ainsi, l'utilisation des cabinets UV améliore la technique et la conformité aux opportunités en hygiène des mains. Le taux de conformité complète à l'aide des cabinets UV était significativement plus élevé dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle (60% contre 30,4%  $p < 0,001$ ). Cette méthode accessible au sein de tous les programmes de formation des étudiants en santé représente un atout majeur de la lutte contre les infections associées aux soins.

La troisième méthode étudiée est à visée diagnostic, et de régulation des antibiothérapies afin d'éviter les phénomènes de multi-résistances. Les aspirations trachéales systématiques (AET) trouvent un intérêt dans la prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation (PVAM) en permettant de prédire de manière fiable les micro-organismes responsables pour prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée. Des études montrent qu'une antibiothérapie basée sur les résultats d'une AET est plus adaptée qu'à une stratégie probabiliste basée sur les recommandations de l'ATS (95% contre 68%,  $p = 0,005$  ou 85% contre 73%,  $p < 0,05$ ). Cependant, une autre étude a constaté l'inverse, traitement approprié dans 97,9% et 82,2%  $p < 0,002$ , respectivement, pour la stratégie ATS et la surveillance de l'AET. Ainsi, il manque encore une étude de confirmation basée sur une méthodologie robuste et axée sur le pronostic du patient pour conclure définitivement et recommander le recours généralisé à la surveillance de routine de la flore trachéobronchique.

Notre étude a évalué trois méthodes qui représentent une réelle opportunité de lutter efficacement contre les infections acquises en réanimation même si elles nécessitent des investigations supplémentaires. Le défi sanitaire et économique croissant que représente la prévention des infections nosocomiales pourrait ouvrir la voie à la relance d'une stratégie globale préventive, formative et systématique.

# BIBLIOGRAPHIE

## Références générales

1. Rapin M, 1988 Introduction in L'infection en réanimation. Masson Editor, pp 1.3
2. Données 2015 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)
3. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau REARaisin, France, résultats 2017. Saint-maurice: institut de veille sanitaire; 2018.
4. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017. Santé Publique France ; 2018.
5. Garrouste et Renaud B., Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J., and the French Bacteremia- Sepsis group. Bacteremia. – Outcome of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2001 ; 163 : 1584-90
6. Pronovost P<sup>1</sup>, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU, NEJM. 2006 Dec 28;355(26):2725-32
7. Thiolet JM, Lacavé L, Jarno P, Metzger MH, Tronel H, Gautier C, et al. Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. Bull Epidemiol Hebd 2007; (51-52):429-32
8. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, Brunet J, Fournier PE, La Scola B, Papazian L. Chlorhexidine daily bathing: impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. Am J Infect Control, 2015 Jun; 43(6):640-3. doi:10.1016/j.ajic.2015.02.010. Epub 2015 Mar 19. PubMed PMID: 25798778.
9. « Cent recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales », BEH édité en 1999 et actualisée en 2006.
10. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36(5):309-32
11. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(7):867-903.
12. Charles MP, Kali A, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M, Srinivasan S, et al. Ventilator-associated pneumonia. Australas Med J. 2014; 7(8):334-44.

13. A. Lepape and al, *Méd. Intensive Réa* (2018) 27:197–203 Réseau national Réa-Raisin de surveillance des infections acquises en réanimation adulte\* Méthodes et principaux résultats *Méd. Intensive Réa* (2018) 27:197–203
14. Haley R.W. The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infection rates (1995). *J. Hosp. Infect.* 30 (Suppl, 3-14)
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). Report, data summary from October 1986 - April 1996, issued May 1996 *Am J. Infect Control* 1996, 24: 380-388.
16. Raoult D and Richet H. *Clin Microbiol Infect* 2011
17. Melsen WG, and al, Attributable mortality of ventilator associated pneumonia: a metaanalysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(8):665W71.
18. Bekaert M, and al, Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(10):1133W9.
19. Koulenti D, and al, Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 Jun 10.
20. Renaud B., Brun-Buisson C., Doyon F., Carlet J., and the French Bacteremia-Sepsis group. Bacteremia. – Outcome of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001 ; 163 : 1584-90)
21. Garrouste-Orgeas et coll, *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 15;42(8):1118-26
22. Siempos II, Kopterides P, Tsangaris I, Dimopoulou I, Armaganidis AE. Impact of catheter-related bloodstream infections on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37(7):2283-9
23. Rapport public annuel 2019, février 2019, Cour des comptes [www.ccomptes.fr](http://www.ccomptes.fr)
24. Stone PW, Braccia D, Larson E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. *American Journal of Infection Control.* 2005; 33:501–509.
25. Njah M, Nouria A, Héni K, et al. Estimation des coûts associés aux infections nosocomiales. *Microb Hyg Ali.* 2002;14(39):33–36.
26. Astagneau P. Epidémiologie des infections nosocomiales. *Rev Prat.* 1998;48:1525–1529.

27. Haley RW and al, Update from the SENIC project. Hospital infection control: recent progress and opportunities under prospective payment, *Am J Infect Control*. 1985 Jun; 13(3):97-108.
28. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:S3-40.
29. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):e162-93
30. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(4):319-26
31. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, et al. Sustaining reductions in catheter-related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ* 2010; 340:c30
32. Lipitz-Snyderman. Impact of a statewide intensive care unit quality improvement initiative on hospital mortality and length of stay: Retrospective comparative analysis. *BMJ*. 2011; 342:d219
33. Zingg W<sup>1</sup>, 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. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a02d8f.
34. Rapport de l'OPEPS n° 421 (2005-2006) de M. Alain VASSELLE, fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, déposé le 22 juin 2006
35. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, et al: Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995; 274: 700–705
36. 5 Million Lives Campaign. Getting Started Kit: Prevent Central Line Infections How-to Guide. Cambridge, MA, Institute for Healthcare Improvement, 2008. Available at <http://www.ihl.org>. Accessed June 7, 2010)
37. Chittick P, Sherertz RJ. Recognition and prevention of nosocomial vascular device and related bloodstream infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38(8 Suppl):S363-72
38. Selon recommandations OMS, « un soin propre est un soin plus sûr » octobre 2006, version 1.

39. Calfee DP, et al., Strategies to Prevent Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Transmission and Infection in Acute Care Hospitals: 2014 Update, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2015; 35(7):772-96.
40. Huang SS, et al., Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection, *N Engl J Med* 2013; 368:2255-65.
41. Skiba B, Comfort Bath Cleansing System from Sage Products vs. the basin bath: patient preference. Chicago, IL 2000.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003; 52 (No. RR-10):5, 14.
43. Stone S, et al., Removal of bath basins to reduce catheter-associated urinary tract infections. Poster presented at APIC 2010, New Orleans, LA, July 2010.
44. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES (2013) Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 368:533–542
45. Gaynes R et al. *Clin Infect Dis* 2005
46. Peleg AY, and Hooper DC. *N Engl J Med* 2010
47. Thibault R, *Crit Care* 2007
48. Milstone AM et al. *Clin Infect Dis* 2008
49. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, Brunet J, Fournier PE, La Scola B, Papazian L. Chlorhexidine daily bathing: impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control*, 2015 Jun; 43(6):640-3. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.010. Epub 2015 Mar 19. PubMed PMID: 25798778.
50. Expérience historique : 1847, Semmelweis et l'asepsie, source INSERM
51. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:S3-40.
52. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, and Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: Transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:6908-13.

53. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *J Hosp Infect.* 2009 Dec; 73(4):305-15.
54. Pittet and al., Impact of better handhygiene compliance on HCAI and incidence of nosocomial MRSA *Lancet* 2000;356:1307-1312
55. Mann CM, Wood A. How much do medical students know about infection control, *J Hosp Infect* 2006; 64:366–70. doi:10.1016/j.jhin.2006.06.030
56. Nouvelle formation spécialisée transversale “Hygiène Prévention de l’infection, Vigilances et résistances” article 6 de l’arrêté du 12 avril 2017 portant organisation du troisième cycle des études de médecine
57. 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.
58. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med.* 2005 Oct; 33(10):2184–93.
59. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995 Aug 23; 274(8):639–44.
60. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996 Mar 20; 275(11):866–9.
61. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jul; 154(1):116–23.
62. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jul; 154(1):91–7.
63. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15; 184(10):1133–9.
64. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002 Dec; 122(6):2115–21.
65. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among

- intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med.* 2003 May; 31(5):1312–7.
66. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012 Mar; 33(3):250–6.
67. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb 15; 171(4):388–416.
68. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Sep 1; 63(5):e61–111.
69. Torres, Antoni; Hospital Clinic de Barcelona, Pneumology, Clinical Thorax, Institute; Ciberes-IDIBAPS, School of Medicine, University of Barcelona, Applied Research in Respiratory Diseases, Niederman, Michael; Department of Medicine, Winthrop University Hospital, Mineola, New York, USA., Chastre, Jean; Hopital Pitie-Salpetriere, et al. International 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 Latino-americana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal.* 2017;
70. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Verra F, Brochard L, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis.* 1991 May; 143(5 Pt 1):1055–61.
71. Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Oct; 146(4):1059–66.
72. Luyt C-E, Combes A, Nieszkowska A, Reynaud C, Tonnellier M, Trouillet J-L, et al. Does invasive diagnosis of nosocomial pneumonia during off-hours delay treatment? *Intensive Care Med.* 2007 Apr; 33(4):734–7.
73. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009 Jan; 35(1):9–29.
74. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-

associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 18; 132(8):621–30.

75. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 21; 355(25):2619–30.
76. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care Lond Engl.* 2010; 14(3):R113.
77. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017 Feb 15;215(suppl\_1):S28–36.
78. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul; 16(7):819–27.
79. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jul 1; 174(1):84–93.
80. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Feb 21; 363(9409):600–7.
81. Roh YH. Antibiotic therapy with the guidance of procalcitonin in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010; 138 <http://dx.doi.org/101378/chest10630>.
82. Roh YH, Lee BJ. Treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia with the guidance of procalcitonin. *Chest.* 144 <http://dx.doi.org/101378/chest1703693>.:2013.

## References article n°1

### What's new in the prevention of healthcare-associated infections using chlorhexidine gluconate-impregnated washcloths ?

1. Ruiz J, Ramirez P, Villarreal E, Gordon M, Saez I, Rodriguez A, Castaneda MJ, Castellanos-Ortega A (2017) Daily bathing strategies and cross-transmission of multidrug-resistant organisms: impact of chlorhexidine-impregnated wipes in a multidrug-resistant gram-negative bacteria endemic intensive care unit. *Am J Infect Control* 45:1069–1073
2. Lin MY, Lolans K, Blom DW, Lyles RD, Weiner S, Poluru KB, Moore N, Hines DW, Weinstein RA, Hayden MK, Centers for Disease C, Prevention Epi-center P (2014) The effectiveness of routine daily chlorhexidine gluconate bathing in reducing klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae skin burden among long-term acute care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:440–442
3. Edmiston CE Jr, Seabrook GR, Johnson CP, Paulson DS, Beausoleil CM (2007) Comparative of a new and innovative 2% chlorhexidine gluconate-impregnated cloth with 4% chlorhexidine gluconate as topical antiseptic for preparation of the skin prior to surgery. *Am J Infect Control* 35:89–96
4. Rhee Y, Palmer LJ, Okamoto K, Gemunden S, Hammouda K, Kemble SK, Lin MY, Lolans K, Fogg L, Guanaga D, Yokoe DS, Weinstein RA, Frenzl G, Hayden MK, Centers for Disease C, Prevention Epicenter P (2018) Differential effects of chlorhexidine skin cleansing methods on residual chlorhexidine skin concentrations and bacterial recovery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39:405–411
5. Cassir N, Papazian L, Fournier PE, Raoult D, La Scola B (2015) Insights into bacterial colonization of intensive care patients' skin: the effect of chlorhexidine daily bathing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34:999–1004
6. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, Brunet J, Fournier PE, La Scola B, Papazian L (2015) Chlorhexidine daily bathing: impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control* 43:640–643
7. Bleasdale SC, Trick WE, Gonzalez IM, Lyles RD, Hayden MK, Weinstein RA (2007) Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med* 167:2073–2079
8. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES (2013) Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med* 368:533–542
9. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombosov A, Terpstra L, Hartford F, Hayden MK, Jernigan JA, Weinstein RA, Fraser VJ, Haffenreffer K, Cui E, Kaganov RE, Lolans K, Perlin JB, Platt R, Program CDCPE,

Network AD, Healthcare-Associated Infections P (2013) Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 368:2255–2265

10. Milstone AM, Elward A, Song X, Zerr DM, Orscheln R, Speck K, Obeng D, Reich NG, Coffin SE, Perl TM, Pediatric STSG (2013) Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet* 381:1099–1106

11. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, Talbot T, Rice TW, Bernard GR, Wheeler AP (2015) Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA* 313:369–378

12. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, Ruckly S, Dumenil AS, Kallel H, Argaud L, Marcotte G, Barbier F, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Clec'h C, Azoulay E, Souweine B, Timsit JF, Group\* OS (2017) Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect* 74:131–141

13. La Combe B, Bleibtreu A, Messika J, Fernandes R, Clermont O, Branger C, Billard-Pomares T, Barnaud G, Magdoud F, Eveillard M, Kouatchet A, Lasocki S, Asfar P, Corvec S, Lakhal K, Armand-Lefevre L, Wolff M, Timsit JF, Bourdon S, Reignier J, Martin S, Fihman V, de Prost N, Bador J, Charles PE, Goret J, Boyer A, Wallet F, Jaillette E, Nseir S, Landraud L, Ruimy R, Danin PE, Dellamonica J, Cremniter J, Frat JP, Jaureguy F, Clec'h C, Decre D, Maury E, Dreyfuss D, Denamur E, Ricard JD (2018) Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med* 44:531–533

14. Marolf CT, Alter R, Lyden E, Fey PD, Rupp ME (2017) Susceptibility of nosocomial staphylococcus aureus to chlorhexidine after implementation of a hospital-wide antiseptic bathing regimen. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38:873–875

15. Deeren D, Dewulf E, Verfaillie L (2016) Daily chlorhexidine bathing does not increase skin toxicity after remission induction or stem cell transplantation. *Acta Clin Belg* 71:379–382

## References article n°2

### **“Using an ultraviolet cabinet improves compliance with the World Health Organization's hand hygiene recommendations by undergraduate medical students. A randomized controlled trial.”**

- [1] Feather A, Stone SP, Wessier A, Boursicot KA, Pratt C. “Now please wash your hands”: the handwashing behaviour of final MBBS candidates. *J Hosp Infect* 2000;45:62–4. doi:10.1053/jhin.1999.0705.
- [2] Mann CM, Wood A. How much do medical students know about infection control? *J Hosp Infect* 2006;64:366–70. doi:10.1016/j.jhin.2006.06.030.
- [3] Graf K, Chaberny IF, Vonberg R-P. Beliefs about hand hygiene: A survey in medical students in their first clinical year. *Am J Infect Control* 2011;39:885–8. doi:10.1016/j.ajic.2010.08.025.
- [4] Roberto MS, Mearns K, Silva SA. Social and moral norm differences among Portuguese 1st and 6th year medical students towards their intention to comply with hand hygiene. *Psychol Health Med* 2012;17:408–16. doi:10.1080/13548506.2011.626431.
- [5] Hunt DCE, Mohammudally A, Stone SP, Dacre J. Hand-hygiene behaviour, attitudes and beliefs in first year clinical medical students. *J Hosp Infect* 2005;59:371–3. doi:10.1016/j.jhin.2004.09.002.
- [6] Kaur R, Razee H, Seale H. Setting the right foundations: improving the approach used to teach concepts of hand hygiene to medical students. *J Hosp Infect* 2017;95:355–8. doi:10.1016/j.jhin.2017.01.006.
- [7] Kaur R, Razee H, Seale H. Facilitators and barriers around teaching concepts of hand hygiene to undergraduate medical students. *J Hosp Infect* 2014;88:28–33. doi:10.1016/j.jhin.2014.06.006.
- [8] Kaur R, Razee H, Seale H. Exploring the approaches used to teach concepts of hand hygiene to Australian medical students. *J Infect Prev* 2015;16:162–6. doi:10.1177/1757177415580466.
- [9] World Health Organization, editor. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge: clean care is safer care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Patient Safety; 2009.
- [10] Hautemanière A, Diguio N, Daval MC, Hunter PR, Hartemann P. Short-term

assessment of training of medical students in the use of alcohol-based hand rub using fluorescent-labeled hand rub and skin hydration measurements. *Am J Infect Control* 2009;37:338–40. doi:10.1016/j.ajic.2008.06.007.

[11] Scheithauer S, Haefner H, Schwanz T, Lopez-Gonzalez L, Bank C, Schulze-Röbbecke R, et al. Hand hygiene in medical students: Performance, education and knowledge. *Int J Hyg Environ Health* 2012;215:536–9. doi:10.1016/j.ijheh.2012.02.009.

[12] Vanyolos E, Peto K, Viszlai A, Miko I, Furka I, Nemeth N, et al. Usage of Ultraviolet Test Method for Monitoring the Efficacy of Surgical Hand Rub Technique Among Medical Students. *J Surg Educ* 2015;72:530–5. doi:10.1016/j.jsurg.2014.12.002.

[13] Lehotsky á., Szilágyi L, Ferenci T, Kovács L, Pethes R, Wéber G, et al. Quantitative impact of direct, personal feedback on hand hygiene technique. *J Hosp Infect* 2015;91:81–4. doi:10.1016/j.jhin.2015.05.010.

[14] Safety WP, Organization WH, others. Hand hygiene technical reference manual: to be used by health-care workers, trainers and observers of hand hygiene practices 2009.

[15] WHO | Hand Hygiene VIDEOS in The New England Journal of Medicine in YOUR language. WHO n.d. [http://www.who.int/gpsc/5may/hand\\_hygiene\\_video/en/](http://www.who.int/gpsc/5may/hand_hygiene_video/en/) (accessed September 7, 2017).

[16] Lehotsky Á, Szilágyi L, Demeter-Iclănzan A, Haidegger T, Wéber G. Education of hand rubbing technique to prospective medical staff, employing UV-based digital imaging technology. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2016;63:217–28. doi:10.1556/030.63.2016.2.6.

[17] Tschudin-Sutter S, Sepulcri D, Dangel M, Schuhmacher H, Widmer AF. Compliance with the World Health Organization Hand Hygiene Technique: A Prospective Observational Study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:482–3. doi:10.1017/ice.2014.82.

[18] Stewardson AJ, Iten A, Camus V, Gayet-Ageron A, Caulfield D, Lacey G, et al. Efficacy of a New Educational Tool to Improve Handrubbing Technique amongst Healthcare Workers: A Controlled, Before-After Study. *PLoS ONE* 2014;9:e105866. doi:10.1371/journal.pone.0105866.

[19] Tschudin-Sutter S, Rotter ML, Frei R, Nogarth D, Häusermann P, Strandén A, et al. Simplifying the WHO ‘how to hand rub’ technique: three steps are as effective as

six—results from an experimental randomized crossover trial. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:409.e1-409.e4. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.030.

[20] Pires D, Bellissimo-Rodrigues F, Soule H, Gayet-Ageron A, Pittet D. Revisiting the WHO “How to Handrub” Hand Hygiene Technique: Fingertips First? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:230–3. doi:10.1017/ice.2016.241.

[21] Whitby M, McLaws M-L, Slater K, Tong E, Johnson B. Three successful interventions in health care workers that improve compliance with hand hygiene: Is sustained replication possible? *Am J Infect Control* 2008;36:349–55. doi:10.1016/j.ajic.2007.07.016.

[22] Higgins A, Hannan MM. Improved hand hygiene technique and compliance in healthcare workers using gaming technology. *J Hosp Infect* 2013;84:32–7. doi:10.1016/j.jhin.2013.02.004.

[23] KwUne hygiène appropriée des mains (HH) est essentielle pour prévenir la transmission des agents pathogènes et réduire les infections nosocomiales. ok YLA, Callard M, McLaws M-L. An automated hand hygiene training system improves hand hygiene technique but not compliance. *Am J Infect Control* 2015;43:821–5. doi:10.1016/j.ajic.2015.04.201.

## References Articles n°3

### “Are tracheal surveillance cultures useful in the intensive care unit?”

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184-93. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274:639-44. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903 [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Timsit JF, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116-23 [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665-71. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:250-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:61-111. [[Crossref](#)]
11. Torres A, Niederman M, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50:1700582. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416 [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010; 14:R113. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis* 2017; 215:S28-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract

- infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363:600-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. A'Court CH, Garrard CS, Crook D, et al. Microbiological lung surveillance in mechanically ventilated patients, using non-directed bronchial lavage and quantitative culture. *Q J Med* 1993;86:635-48. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Cardañosa Cendrero JA, Solé-Violán J, Bordes Benítez A, et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:462-70. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:188-98. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Revenis ME, Kaliner MA. Lactoferrin and lysozyme deficiency in airway secretions: association with the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;121:262-70. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1339-46. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. de Latorre FJ, Pont T, Ferrer A, et al. Pattern of tracheal colonization during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1028-33. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Drakulovic MB, Bauer TT, Torres A, et al. Initial bacterial colonization in patients admitted to a respiratory intensive care unit: bacteriological pattern and risk factors. *Respiration* 2001;68:58-66. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:1369-72. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Niederman MS, Mantovani R, Schoch P, et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989;95:155-61. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

29. Schwartz SN, Dowling JN, Benkovic C, et al. Sources of gram-negative bacilli colonizing the tracheae of intubated patients. *J Infect Dis* 1978;138:227-31. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Torres A, el-Ebiary M, González J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:352-7 [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25:1072-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:281-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Kunac A, Sifri ZC, Mohr AM, et al. Bacteremia and ventilator-associated pneumonia: a marker for contemporaneous extra-pulmonic infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15:77-83. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Lampati L, Maggioni E, Langer M, et al. Can routine surveillance samples from tracheal aspirate predict bacterial flora in cases of ventilator-associated pneumonia? *Minerva Anestesiol* 2009;75:555-62. [\[PubMed\]](#)
36. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. George DL, Falk PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1839-47. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Michel F, Franceschini B, Berger P, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest* 2005;127:589-97. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Jung B, Sebbane M, Chanques G, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009;35:101-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

40. Luna CM, Sarquis S, Niederman MS, et al. Is a strategy based on routine endotracheal cultures the best way to prescribe antibiotics in ventilator-associated pneumonia? *Chest* 2013;144:63-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Brusselaers N, Logie D, Vogelaers D, et al. Burns, inhalation injury and ventilator-associated pneumonia: value of routine surveillance cultures. *Burns* 2012;38:364-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, et al. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:365-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Chan JD, Dellit TH, Choudhuri JA, et al. Active surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a tool to predict methicillin-resistant *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2012;40:1437-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31:S131-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, et al. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2170-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Welch HK, Nagel JL, Patel TS, et al. Effect of an antimicrobial stewardship intervention on outcomes for patients with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control* 2016;44:1539-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

## ANNEXES

Annexe 1 : Principales recommandations concernant l'hygiène des mains, la prévention des infections liées aux cathéters vasculaires (Boyce JM,2002) et la prévention des infections urinaires sur sonde (O'Grady NP,2011)

Annexe 2 : Les 5 indications, selon recommandations OMS, « un soin propre est un soin plus sûr» octobre 2006, version 1

## Annexe n° 1 : Principales recommandations concernant l'hygiène des mains, la prévention des infections liées aux cathéters vasculaires et la prévention des infections urinaires sur sonde

### Hygiène des mains :

Effectuer un lavage des mains au savon :

- lorsqu'elles ont été en contact avec du matériel biologique
- après avoir mangé ou en sortant des toilettes (catégorie 1A)

Effectuer une friction avec une solution hydro alcoolique dans les autres situations :

- Avant et après un contact direct avec le patient
- Avant et après avoir porté des gants ou avant toute pose de cathéter
- Après tout contact dans l'environnement du patient

### Les principales recommandations concernant la pose, le maintien et le changement des CVC (10) sont les suivantes:

- Peser les bénéfices attendus en termes de prévention d'infection et les risques liés au choix du site lors du choix du site de pose du CVC (catégorie 1A)
- Utiliser une asepsie maximale lors de la pose d'un CVC : calot, masque, blouse et gants stériles, large champ stérile (catégorie 1A)
- Eviter la pose de CVC en site fémoral lorsque celui-ci n'est pas tunnelisé (catégorie 1A)
- Pour les CVC non tunnelisés, préférer le site sous-clavier au site jugulaire (et fémoral à fortiori) (catégorie 1B)
- Poser un CVC ayant le nombre minimum de lumières nécessaire à la prise en charge du patient (catégorie 1B)
- Enlever sans délai un CVC qui n'est plus essentiel (catégorie 1A). Pour cela, discussion quotidienne au staff ou à la visite du maintien ou non du CVC.
- Remplacer dès que possible (dans les 48h) un CVC posé en urgence lors de la prise en charge du patient (catégorie 1B)
- Ne pas changer systématiquement un CVC (ou CAP ou cathéter de dialyse) à un intervalle de temps prédéterminé (catégorie 1B) ;
- Ne pas retirer un CVC (ou CAP ou cathéter de dialyse) devant une fièvre isolée (catégorie 2)
- Ne pas changer sur guide systématiquement un CVC (ou CAP ou cathéter de dialyse) à un intervalle de temps prédéterminé (catégorie 1B)

- Ne pas changer sur guide un CVC suspect d'infection (catégorie 1B)
- Changer sur guide un CVC qui dysfonctionne sans signe d'infection (catégorie 1B)
- Lors du changement de CVC sur guide, changer systématiquement de gants stériles après avoir retiré l'ancien CVC et avant de prendre le nouveau CVC (catégorie 2)
- Réaliser l'antisepsie de la peau avant pose de CVC avec de l'alcool à 70%, de la povidone iodine ou de la chlorhexidine (catégorie 1B)
- Réaliser l'antisepsie de la peau avant pose et lors du changement de pansement de CVC ou de CA avec une solution de chlorhexidine > 0.5%. En cas d'allergie à la chlorhexidine, utiliser de l'alcool à 70% ou de la povidone iodine
- Changer les tubulures et rampes (jusqu'au cathéter) tous les 4 à 7 j (catégories 1A)
- Changer les tubulures utilisées pour l'alimentation parentérale ou les produits sanguins toutes les 24h (jusqu'au cathéter) (catégorie 1B)
- Changer les tubulures utilisées pour l'administration de propofol toutes les 12h (catégorie 1A)

Les principales recommandations concernant la pose, le maintien et le changement des cathéters veineux périphériques (CVP) (10) sont les suivantes:

- Porter des gants non stériles pour la pose seulement si le site peut ne pas être touché après l'application d'antiseptiques (catégorie 1C)
- Poser un CVP sur un membre supérieur et remplacer un cathéter posé sur un membre inférieur par un CVP au membre supérieur dès que possible (catégorie 2)
- Retirer ou remplacer le CVP dès que le patient présente des signes de thrombose recherchés quotidiennement (chaleur, induration, rougeur ou veine palpable) ou des signes d'infection locale (catégorie 1B)
- Ne pas remplacer un CVP plus souvent que toutes les 72-96 h (catégorie 1B)

Les principales recommandations concernant la pose, le maintien et le changement des cathéters artériels (CA) (10) sont les suivantes:

- Préférer le site radial, brachial ou pédieux plutôt que le site fémoral pour réduire le risque d'infection (catégorie 1B)
- Utiliser les mêmes mesures d'asepsie à la pose que pour un CVC (catégorie 1B)
- Enlever sans délai un CA qui n'est plus essentiel (catégorie 1A). Pour cela, discussion quotidienne au staff ou à la visite du maintien ou non du CA (catégorie 2)

- Ne pas changer systématiquement un CA à un intervalle de temps prédéterminé (catégorie 2) ;
- Remplacer la tête de pression et son système de tubulures toutes les 96h (catégorie 1B)

Concernant tous les cathéters vasculaires, les recommandations pour l'entretien des pansements (10) sont les suivantes :

- Utiliser indifféremment un pansement transparent ou avec compresse (catégorie 1A)
- Remplacer le pansement s'il est humide, n'est plus étanche, ou souillé (catégorie 1B)
- Ne pas utiliser de crème antibiotique car augmente le risque d'infection fongique ou de résistance bactérienne (catégorie 1B)
- Changer les pansements à base de compresses toutes les 48h (catégorie 2)
- Changer les pansements transparents au moins tous les 7j (catégorie 1B)
- Surveiller quotidiennement l'aspect et palper le site d'insertion, lors du changement de pansement ou à travers un pansement intact. En cas d'induration, de fièvre sans autre cause évidente ou de signe d'infection, enlever le pansement et examiner en détail le site d'insertion (catégorie 1B).

Les principales recommandations pour la prévention des infections urinaires (11) sont les suivantes :

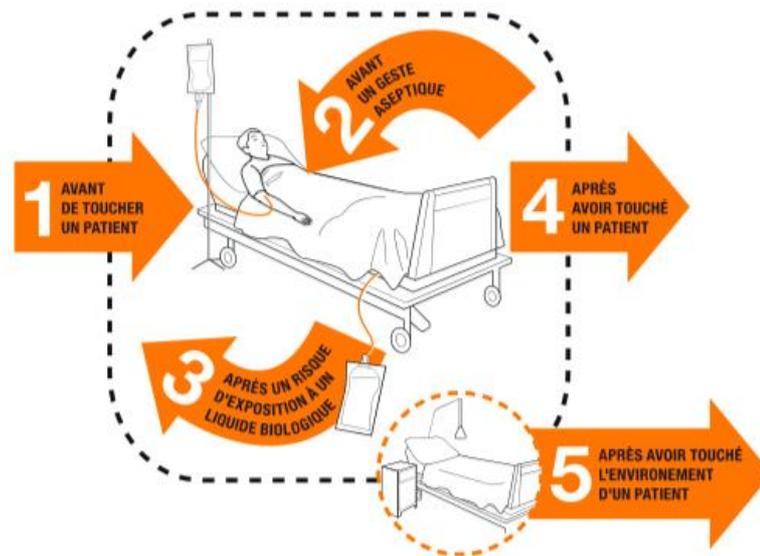
- réduire au maximum la durée de la sonde, notamment chez les patients à risque accru d'infection (femmes, personnes âgées, immunodéprimés) (catégorie 1B)
- éviter le sondage en cas d'incontinence isolée (catégorie 1B)
- chez les patients chirurgicaux, en l'absence d'indication formelle, retirer la sonde dans les 24 h suivant l'intervention (catégorie 1B)
- privilégier l'utilisation de peniflow chez l'homme en l'absence de rétention urinaire (catégorie 2)
- utiliser la sonde la plus fine possible pour éviter les traumatismes de l'urètre et de la vessie (catégorie 2)
- connecter le système de drainage de manière aseptique avant la pose (catégorie 2)
- respecter une asepsie stricte pour la pose : gants stériles, champ, solution antiseptique ou stérile pour le nettoyage du méat, lubrifiant stérile (évite les traumatismes et réduit le risque infectieux) (catégorie 1B)

- fixer le système de drainage afin d'éviter les tractions sur l'urètre (catégorie 1B)
- en cas de sondage intermittent, le réaliser à intervalles réguliers afin d'éviter la distension de la vessie (catégorie 1B)
- en cas d'utilisation de bladder-scan, s'assurer de son utilisation protocolisée, par un personnel entraîné et avec un appareil stérilisé entre chaque utilisation (catégorie 1B)
- en cas de rupture dans l'asepsie du dispositif de drainage (fuite, déconnection), changer la sonde et le système de drainage (catégorie 1B)
- maintenir le système de drainage au-dessous du niveau de la vessie et pas sur le sol (catégorie 1B)
- ne changer la sonde et le système de drainage qu'en cas d'infection, d'obstruction ou de rupture de l'asepsie du drainage (catégorie 2)
- ne pas utiliser d'antiseptique mais un lavage simple du méat pour l'entretien du drainage (catégorie 1B)
- pour un prélèvement, aspirer l'urine avec une seringue stérile après nettoyage du port d'insertion de la seringue avec une solution antiseptique (catégorie 1B)

Annexe 2 : Les 5 indications, selon recommandations OMS, « un soin propre est un soin plus sur » octobre 2006, version 1

# Quand ?

Les 5 indications de l'hygiène des mains



*Sax H, Allegranzi B, Uçkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. J Hosp Infect 2007;67:9-21*