



# Prévention et maîtrise des infections nosocomiales selon trois approches appliquées à différents niveaux d'action

Céline Bouvier-Slekovec

## ► To cite this version:

Céline Bouvier-Slekovec. Prévention et maîtrise des infections nosocomiales selon trois approches appliquées à différents niveaux d'action. Santé publique et épidémiologie. Université de Franche-Comté, 2013. Français. <NNT : 2013BESA3008>. <tel-01377819>

**HAL Id: tel-01377819**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01377819>**

Submitted on 7 Oct 2016

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

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

**UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE**  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BESANCON  
École doctorale « Environnements-Santé »  
Année 2013 –N°20-130-70

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE**

Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé  
Spécialité : Recherche Clinique, Innovation technologique, Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

**Le 16 octobre 2013**

Par

**Céline BOUVIER-SLEKOVEC**

Née le 13 février 1984 à Toulon (83)

**PRÉVENTION ET MAÎTRISE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES SELON TROIS  
APPROCHES APPLIQUÉES À DIFFÉRENTS NIVEAUX D'ACTION.**

Directeur de thèse : Pr Xavier BERTRAND

Jury

Pr Anne-Marie ROGUES, Université Victor Segalen, Bordeaux	Rapporteur
Dr Nathalie VAN DER MEE, Université de Tours, Tours	Rapporteur
Pr Philippe VANHEMS, Université Claude Bernard, Lyon	Examineur
Pr Philippe BERTHELOT, Université Jean Monnet, Saint-Etienne	Examineur
Pr Gilles CAPELLIER, Université de Franche-Comté, Besançon	Président du Jury
Dr Bruno COIGNARD, Institut National de Veille Sanitaire, Paris	Examineur
Dr Houssein GBAGUIDI-HAORE, Université de Franche-Comté	Examineur
Pr Xavier BERTRAND, Université de Franche-Comté	Directeur de thèse





### **Globalité**

n. f.

Caractère global, universel de quelque chose, qualité de ce qui constitue un tout



## Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du service d'hygiène hospitalière du CHRU Jean Minjoz de Besançon et du laboratoire Chrono-environnement.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mon directeur de thèse, le **Professeur Xavier Bertrand**. Xavier, Je tenais à te remercier pour la confiance que tu m'as accordée pour ce travail de thèse ainsi que pour ces cinq années de collaboration qui furent très enrichissantes. Reçois ici le témoignage de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

Je souhaite également remercier le **Professeur Anne-marie Rogues** et le **Docteur Nathalie van der Mee**, vous me faites l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. Vos lectures précises du document, vos remarques et commentaires m'ont été d'une grande aide pour en parfaire la qualité. En espérant que ce travail réponde à vos attentes, veuillez trouver dans ces lignes mon profond respect et toute ma gratitude.

Mes remerciements s'adressent également aux examinateurs de ce travail de thèse, le **Professeur Philippe Berthelot**, le **Professeur Philippe Vanhems**, le **Professeur Gilles Capellier**, le **Docteur Bruno Coignard** et le **Docteur Houssein Gbaguidi-Haore**. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Vous êtes médecin ou pharmacien, hygiénistes, réanimateur ou épidémiologistes, vous êtes tous concernés par la prévention des infections nosocomiales et par la maîtrise du risque infectieux en générale, mais vos approches peuvent être différentes. J'espère que ce travail saura aiguïser votre curiosité, et bien sûr répondre à vos attentes.

À vous tous M. Talon, Mimi, Amélie, Pascalou, à l'ensemble des services ayant accepté de participer aux études présentées dans cette thèse, à vous qui avez participé à la conception, à la réalisation et au bon déroulement de ces travaux, je vous adresse mes sincères remerciements.

M. Talon, ce fût un honneur pour moi de débiter ma formation de pharmacien hygiéniste dans votre service. Vous m'avez donné l'opportunité de travailler sur de nombreuses thématiques et je vous en remercie.

À vous mes collègues du service d'hygiène, lorsque je suis arrivée en Franche-Comté il y a maintenant 5 ans par un temps de pluie, vous avez été mon premier rayon de soleil, dans cette région au climat hostile pour tout sudiste. Vous avez chacun à votre manière contribué à faire de moi celle que je suis aujourd'hui.

Aurélie, toujours un air dans la tête, Catherine un peu « P-E » mais tu as toujours un regard juste, Josette quelle force de la nature rien ne t'arrête, Véro tu sais faire preuve d'une grande écoute et je t'en remercie, Pascalou je pense que dans moins de 10 ans tu seras promoteur immobilier ou rentier, merci pour ta simplicité et ta bonne humeur à toute épreuve, Didier une force mentale à toute épreuve « j'arrête quand je veux ! » je te remercie pour tes relectures et ta confiance en moi, Mimi reine de l'extraction tu m'as également beaucoup aidé pour les champ pulsés à recoller les morceaux.

À toute l'équipe du RFCLIN. Je suis ravie d'intégrer l'effectif. Nathalie je t'adresse un immense merci pour ton soutien, ta confiance et ton optimisme. Édith, si jamais je devenais une artiste peintre de renom je ne manquerai pas d'exposer à la Chapelle de Ranchot. Lionel webmaster, sans toi l'étude DPC Pyo n'aurait pas été la même merci d'avoir réalisé la version électronique du questionnaire. Fatima, Joël, Vous avez toujours été là pour répondre à mes questions et je vous en remercie.

Mais non, Amélie, je ne t'ai pas oubliée, je te gardais pour la fin, ma très chère collègue et néanmoins amie, que dire sinon merci un immense Merci d'avoir été mes petites mains sur mes différents sujets de recherche, sans toi je n'aurais pas pu y arriver, mais aussi pour toutes nos bousculades et nos politesses échangées.

À toi Kaiser merci pour ton expertise, ton regard avisé et tes commentaires toujours pertinents. Je suis fière de marcher dans tes pas... et....Bon Chance !

À toi Tophie, « maîtresse professionnelle », merci pour ta relecture, merci pour ton... les qualificatifs te concernant ne sont pas aisés à trouver, exubérance, joie de vivre, tu es le contraire d'une synthèse alors en fait merci d'être toi tout simplement.

À toi Sarah, merci ton soutien, nos petits diners depuis l'internat à aujourd'hui. Tu vois une thèse, ça finit toujours par s'achever...

À toi ma moitié, merci pour ta patience, ta confiance en moi, ton soutien indéfectible et ton amour. Sans toi à mes côtés, je crois que je n'aurai pas pu aller au bout de ce travail.

À mes parents, merci pour votre soutien, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir donné les moyens d'en arriver là.

À mes amis, ma famille et à vous tous que j'ai eu la chance de croiser je vous remercie pour avoir contribué à faire de moi celle que je suis aujourd'hui.



## Liste des travaux présentés dans cette thèse

### ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DE L'ÉMERGENCE DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE.

#### Articles publiés

**SLEKOVEC C**, LEROY J, VERNAZ-HEGI N, FALLER JP, SEKRI D, HOEN B, TALON D, BERTRAND X. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2012;34(2):325-9.

**SLEKOVEC C**, LEROY J, HUTTNER A, RUYER O, TALON D, HOCQUET D, BERTRAND X. When the precautionary principle disrupts three years of antibiotic stewardship: Nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infection. (Lettre acceptée dans *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*)

#### Communications orales ou affichées

**SLEKOVEC C**, LEROY J, RUYER O, BERTRAND X. Quand le principe de précaution a un impact sur les bonnes pratiques en antibiothérapie. Communication affichée : Journées Nationales d'Infectiologie 2013.

**SLEKOVEC C**, VERNAZ-HEGI N, LEROY J, FALLER JP, SEKRI D, HOEN B, TALON D, BERTRAND X. Évolution des consommations antibiotiques suite à la diffusion d'un guide régional engagé de bon usage de l'antibiothérapie. Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2010.

BERTRAND X, PATRY I, **SLEKOVEC C**, THOUVEREZ M, CURLIER E, LEROY J. Évaluation de la prescription antibiotique dans un centre hospitalier. Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2009.

### ÉVALUATION DES STRATÉGIES D'ESTIMATION DE LA PERFORMANCE EN MATIÈRE D'HYGIÈNE DES MAINS.

#### Articles publiés

**SLEKOVEC C**, GBAGUIDI-HAORE H, COIGNARD B, BERTRAND X, TALON D. Relationship between prevalence of device-associated infections and alcohol-based hand-rub consumption: a multi-level approach. *Journal of Hospital Infection* 2011;78(2):133-7.

**SLEKOVEC C**, DENIZOT V, VETTORETTI L, PONCHON A, MAUNY F, HOCQUET D, BERTRAND X, TALON D. Evaluation of the number of opportunities for hand hygiene in hospital: a new methodological approach. *International journal of nursing studies*. 2013;50(3):413-8.



#### Communications orales ou affichées

**SLEKOVEC C**, FLORET N, GBAGUIDI-HAORE H, COIGNARD B, BERTRAND X, TALON D. Relation entre la prévalence des infections associées aux dispositifs médicaux et consommation de solution hydro-alcoolique : une approche multiniveau. Communication orale : Nosopicard (Amiens) 2013, Journées Hôpital Propre (Besançon) 2013, Réunion Interdisciplinaire de Chimio-thérapie Anti-infectieuse 2010, communication affichée : Société Française d'Hygiène Hospitalière 2012.

### **ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DE LA DIFFUSION D'UN PATHOGÈNE : PSEUDOMONAS AERUGINOSA.**

#### Travaux en cours

PHRC « DPC Pyo » : Impact des précautions complémentaires dans la prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation. Étude actuellement en cours.

#### Article soumis

VENIER AG, LEROYER C, TALON D, BERTRAND X, **SLEKOVEC C**, PARER S, ALFANDARI S, GUERIN JM, MEGARBANE B, LAWRENCE C, CLAIR B, LEPAPE A, PERRAUD M, CASSIER P, TRIVIER D, BOYER A, DUBOIS V, ASSELINEAU J, ROGUES AM, THIÉBAUT R, AND THE DYNAPYO STUDY GROUP. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units, a prospective multicentric study. *Journal of Hospital Infection*.

#### Article publiés

**SLEKOVEC C**, PLANTIN J, CHOLLEY P, THOUVEREZ M, TALON D, BERTRAND X, HOCQUET D. Tracking down antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a wastewater network. *PloS one*. 2012;7(12):e49300.

#### Communications orales ou affichées

**SLEKOVEC C**, HOCQUET D, ROBERT J, TRYSTRAM D, DELARBRE JM, MERENS A, COSTA Y, CAILLON J, PLÉSIAT P, BERTRAND X. Évolution de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* de 2001 à 2011. Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2012.

**SLEKOVEC C**, PLANTIN J, CHOLLEY P, TALON D, BERTRAND X, HOCQUET D. Caractérisation de *Pseudomonas aeruginosa* dans les effluents hospitaliers et communautaires. Communication orale : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2011.

**SLEKOVEC C**, CHOLLEY P, THOUVEREZ M, BERTRAND X, TALON D. Intérêt du dépistage de *Pseudomonas aeruginosa* dans les services de réanimation. Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2010.

**SLEKOVEC C**, THOUVEREZ M, BERTRAND X, TALON D. Faut-il procéder à un dépistage de *Pseudomonas aeruginosa* dans les services de réanimation ? Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2009.

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence Régionale de Santé
<b>BLSE</b>	$\beta$ -lactamase à spectre étendu
<b>BMR</b>	Bactérie multi-résistante
<b>CC</b>	Complexe clonal
<b>CCLIN</b>	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
<b>CNAMTS</b>	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CTIN</b>	Comité technique des infections nosocomiales
<b>DDJ</b>	Dose définie journalière
<b>EARS-Net</b>	European antimicrobial resistance surveillance network
<b>EBLSE</b>	Entérobactérie productrice de $\beta$ -lactamase à spectre étendu
<b>ECDC</b>	European center for disease preventive and control
<b>ECP</b>	Electrophorèse en champ pulsé
<b>EMS</b>	Établissements médico-sociaux
<b>ENP</b>	Enquête nationale de prévalence
<b>ES</b>	Établissement de santé
<b>ESAC-Net</b>	European Surveillance of antimicrobial consumption network
<b>FHA</b>	Friction hydro-alcoolique
<b>GREPHH</b>	Groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>IAS</b>	Infection associée aux soins
<b>ICALIN</b>	Indicateur composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales
<b>ICATB</b>	Indicateur composite de bon usage des antibiotiques
<b>ICSHA</b>	Indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique
<b>IN</b>	Infection nosocomiale
<b>ISO</b>	Infection du site opératoire
<b>JH</b>	Journées d'hospitalisation
<b>MLST</b>	Multi-locus sequence typing
<b>MLVA</b>	Multiple locus variable number tandem repeat analysis
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PHRC</b>	Programme hospitalier de recherche clinique
<b>PNSP</b>	Programme national pour la sécurité des patients
<b>PRN</b>	Projet de recherche en nursing
<b>RAISIN</b>	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
<b>RFCLIN-PRIMAIR</b>	Réseau franc-comtois de lutte contre les infections nosocomiales et pour le bon usage des antibiotiques
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
<b>SF2H</b>	Société française d'hygiène hospitalière
<b>SHA</b>	Solution hydro-alcoolique
<b>ST</b>	Sequence type
<b>UFC</b>	Unité formant colonie

## Liste des figures

<b>FIGURE 1</b> : ENP 2012, RÉPARTITION DES SITES INFECTIEUX. ....	24
<b>FIGURE 2</b> : ENP 2012, PART RELATIVE DES MICRO-ORGANISMES ISOLÉS D'INFECTION NOSOCOMIALE. ....	25
<b>FIGURE 3</b> : ILLUSTRATION DE LA TRANSMISSION CROISÉE . ....	25
<b>FIGURE 4</b> : DIFFÉRENTES VOIES D'ACQUISITION DE GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES CHEZ LES BACTÉRIES. ....	33
<b>FIGURE 5</b> : EFFET DE LA PRESSION DE SÉLECTION DES ANTIBIOTIQUES SUR LA COMPOSITION DE LA FLORE BACTÉRIENNE. ....	34
<b>FIGURE 6</b> : DENSITÉS D'INCIDENCE DES SARM ET DES EBLSE POUR 1000 JOURNÉES D'HOSPITALISATION . ....	36
<b>FIGURE 7</b> : ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ÉPISODES D'EPC SIGNALÉS EN FRANCE ENTRE 2009 ET LE 1 <sup>ER</sup> AVRIL 2013 ET DE LA PROPORTION D'ÉPISODES SANS LIEN AVEC UN PAYS ÉTRANGER. ....	37
<b>FIGURE 8</b> : CHRONOLOGIE DE MISE SUR LE MARCHÉ DES DIFFÉRENTES B-LACTAMINES ET APPARITION DES DIFFÉRENTES B-LACTAMASES. .....	47
<b>FIGURE 9</b> : FACTEURS INTERVENANT DANS LA RELATION COMPLEXE ENTRE LA CONSOMMATION HUMAINE D'ANTIBIOTIQUE ET LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE À CETTE CLASSE THÉRAPEUTIQUE . ....	48
<b>FIGURE 10</b> : PART RELATIVE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES EN VILLE SELON LES PRESCRIPTEURS, EN FRANCE POUR L'ANNÉE 2010 . ....	49
<b>FIGURE 11</b> : RÉPARTITION DES PRESCRIPTIONS D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE PAR DIAGNOSTIC EN 2009. ....	49
<b>FIGURE 12</b> : EXEMPLE D'EXTRACTION DE DONNÉES DEPUIS LE SITE DE L'EARS-NET. ....	52
<b>FIGURE 13</b> : EXEMPLE D'EXTRACTION DE DONNÉES RÉALISÉE DEPUIS LE SITE ESAC-NET. ....	53
<b>FIGURE 14</b> : PROCESSUS DE PRESCRIPTION ET STRATÉGIES DE GESTION DES ANTIBIOTIQUES. ....	58
<b>FIGURE 15</b> : ÉTUDES AVANT-APRÈS : EXEMPLES DE FAUSSES INTERPRÉTATIONS. ....	63
<b>FIGURE 16</b> : RÉGRESSION SEGMENTÉE : SCHÉMATISATION DES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES ESTIMÉS DANS LE MODÈLE. ....	64
<b>FIGURE 17</b> : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE ENTRE 2000 ET 2012 . ....	83
<b>FIGURE 18</b> : INTERACTIONS ENTRE LES DIFFÉRENTS ACTEURS DE LA STRATÉGIE D'ANTIBIOTHÉRAPIE. ....	84
<b>FIGURE 19</b> : FACTEURS INTERVENANTS DANS LA PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUE . ....	86
<b>FIGURE 20</b> : DESCRIPTION DES CINQ OPPORTUNITÉS D'HYGIÈNE DES MAINS DÉFINIES PAR L'OMS. ....	95
<b>FIGURE 21</b> : LES SEPT ÉTAPES DE LA DÉSINFECTION DES MAINS PAR FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE. ....	97
<b>FIGURE 22</b> : LES CINQ ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DU BIOFILM. ....	133
<b>FIGURE 23</b> : RÉPARTITION DES SITES INFECTÉS PAR <i>P. AERUGINOSA</i> . ....	136
<b>FIGURE 24</b> : ANTIBIOGRAMME DE LA SOUCHE SAUVAGE DE RÉFÉRENCE DE <i>P. AERUGINOSA</i> PAO1 (A) ET D'UN ISOLAT CLINIQUE « TOTO-RÉSISTANT » (B). ....	137
<b>FIGURE 25</b> : MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES. ....	138
<b>FIGURE 26</b> : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA COMPLEXITÉ DU RÉSEAU BACTÉRIEN POTENTIEL DE COMMUNICATION ENTRE LES DIFFÉRENTS MICROBIOTES TOUCHÉS PAR L'UTILISATION D'ANTIBIOTIQUE . ....	195



## Liste des tableaux

<b>TABLEAU I</b> : CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES INFECTIONS NOSOCOMIALES .....	27
<b>TABLEAU II</b> : DESCRIPTION DES TYPES DE PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES, DE LEURS INDICATIONS ET DE LEUR ORGANISATION.....	42
<b>TABLEAU III</b> : DESCRIPTION DES PRINCIPALES CAMPAGNES NATIONALES DE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....	54
<b>TABLEAU IV</b> : CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES STRATÉGIES DE GESTION DES ANTIBIOTIQUES (D'APRÈS MACDOUGALL ET AL). ...	59
<b>TABLEAU V</b> : SCORE DE MAC ISAAC : À UTILISER CHEZ L'ADULTE :.....	61
<b>TABLEAU VI</b> : GESTES D'HYGIÈNE DES MAINS ATTENDUS SELON LA SITUATION.....	96
<b>TABLEAU VII</b> : ÉVOLUTION DU NOMBRE MINIMAL DE FRICTIONS PAR JOUR ET PAR PATIENT POUR CHAQUE SPÉCIALITÉ SERVANT AU CALCUL DE L'INDICATEUR DE CONSOMMATION DE SOLUTION HYDRO-ALCOOLIQUE ENTRE 2009 ET 2013 .....	99
<b>TABLEAU VIII</b> : PLACE DES POINTS D'EAU COMME SOURCE DE COLONISATION ET D'INFECTION PAR <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> . .	132
<b>TABLEAU IX</b> : FRÉQUENCE D'ACQUISITION HOSPITALIÈRE EN SERVICE DE RÉANIMATION DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> PAR TRANSMISSION CROISÉE. ....	135
<b>TABLEAU X</b> : PRINCIPAUX MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ANTIPYOCYANIQUES. ....	139



# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	5
LISTE DES TRAVAUX PRÉSENTÉS DANS CETTE THÈSE .....	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	11
LISTE DES FIGURES .....	13
LISTE DES TABLEAUX .....	15
TABLE DES MATIÈRES .....	17
PRÉAMBULE .....	21
INTRODUCTION .....	23
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES .....	23
1.1. Définition .....	23
1.2. Principales caractéristiques des infections nosocomiales .....	23
1.3. Problématique liée aux infections nosocomiales.....	29
2. PROBLÉMATIQUE DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE .....	31
2.1. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	31
2.2. Origine de la résistance bactérienne aux antibiotiques .....	32
2.3. Épidémiologie globale de la résistance .....	34
2.4. Problématique des infections nosocomiales à bactéries multi-résistantes .....	38
3. STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES .....	39
<b>CHAPITRE 1 : ÉVALUATION DES STRATÉGIES DE JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES POUR LA PRÉVENTION DE L'ÉMERGENCE DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE.....</b>	<b>45</b>
1. STRATÉGIES DE JUSTE USAGE DES ANTIBIOTIQUES .....	50
1.1. Niveau international.....	50
1.2. Niveau national.....	53
1.3. Niveau régional : .....	57
1.4. Niveau local.....	57
2. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'IMPACT DES POLITIQUES DE GESTION DES ANTIBIOTIQUES.....	61
2.1. Analyse quantitative .....	61
2.2. Analyse qualitative .....	65
TRAVAUX PERSONNELS.....	67
ÉTUDE 1 : IMPACT DE LA DIFFUSION D'UN GUIDE RÉGIONAL POUR LE BON USAGE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS URINAIRES DE L'ADULTE. ....	69
ÉTUDE 2 : QUAND LE PRINCIPE DE PRÉCAUTION IMPACTE LES BONNES PRATIQUES EN ANTIBIOTHÉRAPIE.....	77
3. DISCUSSION DU CHAPITRE 1 : .....	83



CONCLUSION DU CHAPITRE 1 .....	89
<b>CHAPITRE 2 : ÉVALUATION DES STRATÉGIES D'ESTIMATION DE LA PERFORMANCE EN MATIÈRE D'HYGIÈNE</b>	
<b>DES MAINS.....</b>	<b>91</b>
1. ÉVALUATION DIRECTE .....	94
1.1. <i>Évaluation qualitative</i> .....	94
1.2. <i>Évaluation quantitative</i> .....	98
2. ÉVALUATION INDIRECTE.....	100
TRAVAUX PERSONNELS.....	103
ÉTUDE 3 : UNE NOUVELLE APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE POUR MESURER LE NOMBRE D'OPPORTUNITÉ D'HYGIÈNE DES MAINS EN UNITÉ D'HOSPITALISATION. ....	105
ÉTUDE 4 : RELATION ENTRE PRÉVALENCE DES INFECTIONS ASSOCIÉES AUX DISPOSITIFS INVASIFS ET CONSOMMATION DE SOLUTION HYDRO-ALCOOLIQUE.....	113
3. DISCUSSION DU CHAPITRE 2.....	121
CONCLUSION DU CHAPITRE 2 .....	127
<b>CHAPITRE 3 : PRÉVENTION DE LA DIFFUSION D'UN PATHOGENE OPPORTUNISTE : <i>PSEUDOMONAS</i></b>	
<b><i>AERUGINOSA</i>. ....</b>	<b>129</b>
1. RÉSERVOIRS ET VECTEURS .....	131
1.1. <i>Réservoirs et vecteurs environnementaux</i> .....	131
1.2. <i>Réservoirs et vecteurs hospitaliers</i> .....	131
1.3. <i>Réservoirs et vecteurs humains</i> .....	134
2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES.....	135
2.1. <i>Épidémiologie générale</i> .....	135
2.2. <i>Particularité des services de réanimation</i> .....	136
2.3. <i>Épidémiologie de la résistance chez <i>P. aeruginosa</i></i> .....	136
2.4. <i>Mécanismes de résistances de <i>P. aeruginosa</i> aux antibiotiques</i> .....	137
3. MESURES DE PRÉVENTION DE LA DIFFUSION DE <i>P. AERUGINOSA</i> DANS L'ENVIRONNEMENT HOSPITALIER .....	140
4. ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE.....	141
TRAVAUX PERSONNELS.....	143
ÉTUDE 5 : DPC PYO : AVANCÉE DES TRAVAUX ET RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES. ....	145
ÉTUDE 6 : FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> DANS LES SERVICES DE RÉANIMATION, UNE ÉTUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE (ÉTUDE DYNAPYO). ....	159
ÉTUDE 7 : DIFFUSION DES SOUCHES RÉSISTANTES DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> DES EFFLUENTS HOSPITALIERS À LA RIVIÈRE. ....	177
5. DISCUSSION DU CHAPITRE 3.....	187
CONCLUSION DU CHAPITRE 3 .....	191
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>193</b>
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>199</b>

<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>201</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>213</b>



## Préambule

Ce travail de thèse s'inscrit très largement dans le cadre de mon internat en pharmacie spécialisée que j'ai réalisé dans le service d'hygiène hospitalière du CHRU de Besançon. Ma formation m'a permis d'aborder différentes approches analytiques mêlant les travaux de laboratoire aux analyses statistiques et autres projets informatiques, ainsi que de nombreuses thématiques (bactéries multi-résistantes, contamination environnementale, hygiène des mains, bon usage des antibiotiques, spécificités de la réanimation et plus récemment, l'approche du secteur médico-social).

Pour ce travail de thèse, je vous propose de vous pencher sur ce qui est, selon moi, l'une des principales préoccupations des hygiénistes : la prévention des infections nosocomiales et notamment celles impliquant des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques. Cette thématique est le plus souvent abordée selon deux axes que sont la prévention de l'émergence de la multi-résistance et la diffusion de cette dernière. Cependant, les stratégies existantes au sein de ces axes sont nombreuses et ne peuvent être traitées de manière exhaustive.

Aussi je vous propose de traiter ce sujet selon trois chapitres : (i) le bon usage des antibiotique avec l'étude de l'impact de recommandations sur les prescriptions antibiotiques, (ii) l'hygiène des mains à travers l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique et enfin (iii) la diffusion environnementale des bactéries multi-résistantes avec l'exemple d'un pathogène opportuniste : *Pseudomonas aeruginosa*.

À travers ce manuscrit, je vous invite à aborder ces notions, évoquées volontairement conjointement, afin de mettre en perspective la continuité entre émergence et diffusion de la résistance mais également la nécessité de prendre en compte cette problématique dans sa globalité dans le but de prévenir les infections nosocomiales impliquant des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques.



# Introduction

## 1. Généralités sur les infections nosocomiales

### 1.1. Définition

Le Ministère de la Santé définit une infection comme nosocomiale (IN) si elle n'était ni présente ni en incubation lors de l'admission du patient (1).

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 IN.

Pour les infections du site opératoire (ISO), les infections survenant dans un délai de 30 jours suivant l'intervention sont habituellement considérées comme associées aux soins tout comme les infections survenant dans l'année qui suit la mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique.

Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge ou l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.

En mai 2007, cette définition a été réactualisée afin de prendre en compte la multiplication des parcours de soins et des intervenants dans leur dispensation, comme la diversification des structures et des systèmes de soins. On parle depuis d'infections associées aux soins (IAS). Toutefois, le terme « infection nosocomiale » implanté dans l'esprit collectif, associé à son ancrage dans différents textes réglementaires tel que le Code de la Santé Publique, a amené le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) à proposer de conserver le terme « infections nosocomiales » pour les IAS d'acquisition hospitalière.

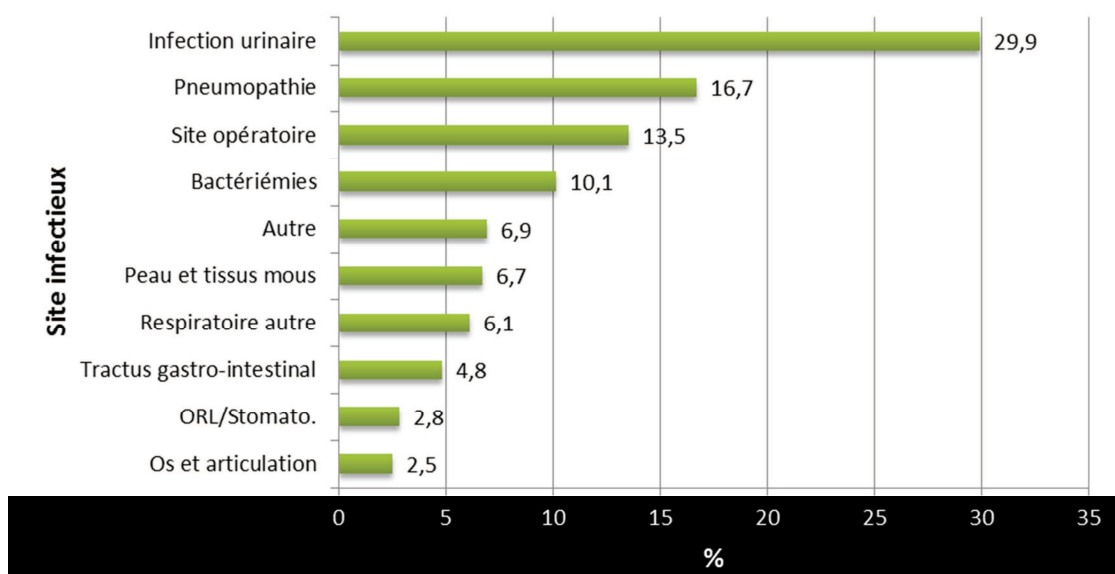
### 1.2. Principales caractéristiques des infections nosocomiales

#### 1.2.1. Principaux sites infectieux

Les données présentées ci-après sont celles obtenues *via* l'enquête nationale de prévalence 2012 (ENP). Ces données sont issues de 1 938 établissements de santé (ES) représentant 376 012 lits d'hospitalisation soit une couverture respective de 74,4 % et 90,6 % (2).

Les trois principaux sites infectieux sont les infections urinaires (29,9 %), les pneumopathies (16,7 %) et les infections du site opératoire (13,5 %). Ces trois localisations d'IN représentaient en 2012, 60,1% des sites infectieux documentés.

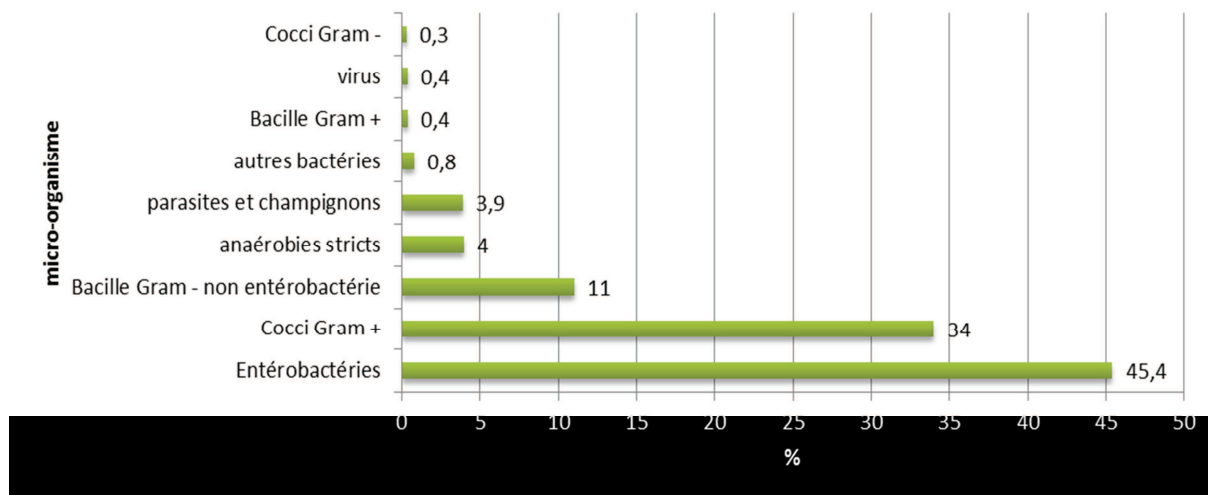
La répartition de l'ensemble des sites infectieux selon l'ENP 2012 est représentée dans la Figure 1 (2).



**Figure 1 :** ENP 2012, Répartition des sites infectieux (2).

### 1.2.2. Principaux agents infectieux responsables.

Parmi l'ensemble des agents infectieux, les bactéries sont prédominantes (Figure 2). En effet, elles sont responsables de 95,9 % des IN (2). Parmi les bactéries, la majorité est représentée par les bacilles à Gram négatif.

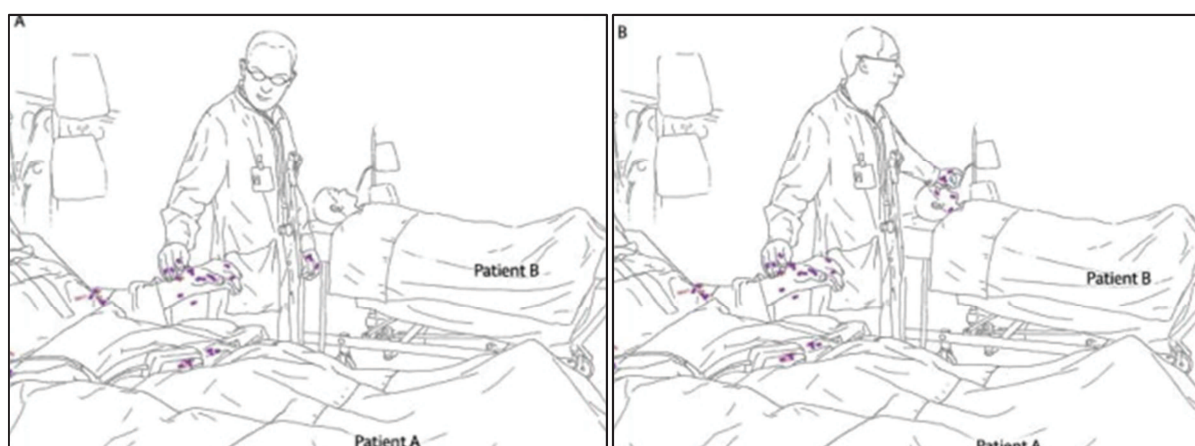


**Figure 2 :** ENP 2012, Part relative des micro-organismes isolés d'infection nosocomiale (2).

### 1.2.3. Acquisition d'infections nosocomiales

Deux modes d'acquisition peuvent être définis :

- Les infections d'origine « endogène » : les sites normalement stériles sont contaminés par la flore dont est porteur le patient, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'un déséquilibre entre le système immunitaire de l'hôte et la virulence du pathogène.
- Les infections d'origine « exogène » : les micro-organismes ont pour origine les autres malades (transmission croisée entre malades, par les mains des personnels ou par les dispositifs médicaux (Figure 3)), les personnels ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipement *etc.*).



**Figure 3 :** Illustration de la transmission croisée (OMS).



### 1.2.3.1. Facteurs de risques génériques

La fréquence de survenue ainsi que la gravité d'une IN varie considérablement en fonction des patients (3), des procédures de soin (4), des dispositifs invasifs et du type de service (2).

Ainsi, côté patient, on identifie certaines affections prédisposant à l'IN telles que l'immunodépression qu'elle soit liée à une pathologie sous-jacente, induite par un traitement (corticothérapie, immunosuppresseur, chimiothérapie anti-cancéreuse) ou encore les âges extrêmes de la vie. Certains traumatismes avec effraction de la barrière cutanée (fractures ouvertes, brûlures étendues) sont également des terrains favorisant les complications septiques. Certains modes de vie tels que l'alcoolisme ou le tabagisme sont également définis comme des facteurs de risque.

Les dispositifs médicaux invasifs, qu'ils soient destinés à un usage diagnostique ou thérapeutique, constituent une porte d'entrée pour les micro-organismes. Le risque infectieux est d'autant plus important que l'acte est invasif, avec effraction des barrières naturelles de la peau, et que la durée de pose est importante.

En outre, le patient est pris en charge au sein d'un service dont il faudra tenir compte de l'écologie bactérienne et de la pression de sélection antibiotique. À l'instar de la durée d'exposition à un dispositif médical invasif, la durée d'hospitalisation est un facteur de risque d'acquérir une IN.

L'ENP 2012, montre que les services de réanimation, les services de soins de suite et réadaptation, et chirurgie sont les services qui ont la prévalence d'infectés la plus importante avec respectivement 23,2 %, 6,6 % et 5,6 % contre 5,1 % dans la population globale de cette étude (2).

### 1.2.3.2. Facteurs de risques spécifiques

Par opposition aux facteurs de risques génériques, les facteurs de risque spécifiques peuvent être définis comme les facteurs de risque d'acquisition d'un type d'infection nosocomiale spécifique : infection urinaire, bactériémie, pneumopathie ou infection du site opératoire. Ils sont résumés dans le Tableaux I.

**Tableau I :** Caractéristiques des principales infections nosocomiales (5).

Type d'infection nosocomiale (IN)	Fréquence parmi l'ensemble des IN	Principaux facteurs de risque de survenue	Principaux micro-organismes responsables	Principales mesures de prévention
<b>Infection urinaire</b>	30-40 %	Sondage urinaire Durée de sondage	<i>E. coli</i> Autres entérobactéries <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	Limiter : les indications la durée de sondage Utiliser un système clos Protocole de pose validé Surveillance épidémiologique
<b>Pneumopathie</b>	10-20% (incidence de 20 à 40% chez les patients ventilés)	Ventilation assistée Réintubation, trachéotomie Pathologie pulmonaire chronique Troubles de déglutition Décubitus dorsal strict	<i>P. aeruginosa</i> Entérobactéries <i>S. aureus</i> <i>Acinetobacter sp</i> <i>H. influenzae</i>	Prévention de la colonisation oro-pharyngée et de l'inhalation (aspiration, soins de bouche) Position semi-assise Décontamination digestive sélective (controversée) Surveillance épidémiologique

Type d'infection nosocomiale (IN)	Fréquence parmi l'ensemble des IN	Principaux facteurs de risque de survenue	Principaux micro-organismes responsables	Principales mesures de prévention
<b>Infection sur cathéter</b>	5-15%	<p>Site d'insertion du cathéter</p> <p>Conditions d'asepsie lors de la pose</p> <p>Type de cathéter et nombre de manipulations</p> <p>Durée du cathétérisme</p>	<p><b>S. aureus</b></p> <p>Autres staphylocoques</p> <p>Entérobactéries</p>	<p>Limiter les indications de pose et retrait des cathéters dès que possible</p> <p>Conditions d'asepsie chirurgicale lors de la pose, expertise du praticien</p> <p>Entretien des cathéters (asepsie, changement de ligne toutes les 48-72h...)</p> <p>Surveillance épidémiologique</p>
<b>Infection du site opératoire</b>	10-20% (Incidence pour 100 interventions : 1 à 5 %)	<p>Score ASA et classes de contamination</p> <p>Type et durée de l'intervention</p> <p>Durée du séjour pré-opératoire</p> <p>Mauvaise préparation cutanée</p>	<p><b>S. aureus</b></p> <p>Autres staphylocoques</p> <p>Entérobactéries</p> <p>Streptocoques</p>	<p>Douche pré-opératoire et préparation cutanée</p> <p>Antibioprophylaxie conforme aux recommandations</p> <p>Douche antiseptique</p> <p>Respect des règles d'hygiène par l'équipe chirurgicale</p> <p>Organisation et maîtrise environnementale des blocs opératoires, expertise des chirurgiens</p> <p>Surveillance épidémiologique</p>

### 1.3. Problématique liée aux infections nosocomiales

#### 1.3.1. Les infections nosocomiales en quelques chiffres

Chaque année en France, 6 à 7 % des hospitalisations, soit près de 750 000 patients, sont concernées par la survenue d'une infection nosocomiale. Ces infections sont responsables d'une augmentation de la morbi-mortalité caractérisée par une augmentation de la durée d'hospitalisation ou encore par la survenue de séquelles à moyen et long termes. Il est estimé qu'une infection urinaire nosocomiale augmente la durée d'hospitalisation de 2 à 4 jours en moyenne, une ISO de 2 à 7 jours, voire 20 à 30 jours pour les infections graves, une pneumopathie nosocomiale de 8 à 15 jours dans une unité de réanimation, une bactériémie de 7 à 14 jours (6). D'après un rapport du Sénat de juin 2006 sur la politique lutte contre les infections nosocomiales, chaque année, 1 250 décès seraient directement imputables aux IN et évitables (7). Leur coût est difficilement estimable car il varie en fonction du type d'IN, du micro-organisme responsable, du site d'infection, du type d'unité d'hospitalisation, des facteurs de risque dont le patient est atteint ainsi que de sa pathologie sous-jacente. Ces surcoûts varient entre 500 euros pour une infection urinaire à 40 000 euros pour une bactériémie sévère en réanimation (7, 8). D'une manière générale ces surcoûts sont essentiellement liés à la prolongation de la durée de séjour. Ainsi, les IN entraîneraient un surcoût variant de 3 500 à 8 000 euros par infection, soit un total de 0,73 à 1,8 milliards d'euros chaque année.

#### 1.3.2. Imputabilité & évitabilité

La connaissance de ces facteurs de risque, amène aux notions d'imputabilité et d'évitabilité.

Pour illustrer la notion d'imputabilité il est intéressant de prendre un exemple :

*M. A âgé de 70 ans, insuffisant respiratoire est hospitalisé suite à un problème articulaire. Il est admis dans le service de rhumatologie de l'hôpital le plus proche. Diverses prises de sang sont réalisées afin d'établir un bilan biologique et des examens radiologiques lui sont prescrits. En attendant le rendez-vous dans le service de radiologie ce patient reste alité de longues heures dans sa chambre d'hôpital et trois jours après son admission il présente une fièvre et est très encombré sur le plan pulmonaire. Le diagnostic d'une infection respiratoire nosocomiale est rapidement posé. Cette infection est liée à sa pathologie pré-existante (insuffisance respiratoire) ainsi qu'au simple fait qu'il soit resté alité (encombrement*

*pulmonaire). Il s'agit donc bien d'une infection nosocomiale mais non nécessairement imputable à la prise en charge.*

Il s'agit à travers cet exemple, de montrer que l'infection nosocomiale n'est pas systématiquement synonyme de non-qualité des soins. Admettre cette idée et analyser les circonstances de survenue des IN pour identifier celles qui sont imputables apparaît comme un prérequis pour améliorer la qualité et la sécurité des patients.

Analyser les circonstances c'est aussi poser la question de l'évitabilité des IN.

*L'état de M. A nécessite la pose immédiate d'une sonde urinaire. Lors de la pose le protocole précisant l'asepsie du geste n'est pas respecté. Trois jours plus tard M. A présente une infection urinaire sur sonde. Il s'agit là d'une infection imputable aux soins (pose de la sonde) et probablement évitable par une asepsie rigoureuse.*

Mais les choses ne sont pas toujours aussi simples. En effet, après la pose d'une sonde urinaire, la colonisation bactérienne du méat urinaire va reprendre ses droits, les bactéries vont coloniser la sonde en remontant progressivement le long de celle-ci, ceci n'étant pas évitable par des soins particuliers. Ainsi, si l'état du patient nécessite un sondage de plus de 10 jours, les bactéries atteindront la vessie et causeront une infection urinaire. Cette infection, imputable aux soins, ne sera pas pour autant évitable car liée à la durée de sondage nécessité par l'état du patient.

L'exemple de ces infections précoces ou tardives sur sonde urinaires illustre la notion d'infection associée aux actes de soins (IAAS). D'autres infections sont quant à elles plutôt associées à l'environnement du soin, ce sont les IAES (infections associées à l'environnement des soins).

Si pour l'ensemble de ces IAAS et IAES, la notion d'imputabilité peut toujours être retenue, celle d'évitabilité doit être discutée au cas par cas.

### 1.3.3. Considération juridique des infections nosocomiales

Le régime légal de responsabilité applicable à l'indemnisation des risques sanitaires, dont font partie les IN, est énoncé aux articles L 1142-1 et suivants du Code de la Santé Publique. Il est étroitement lié à l'institution d'une procédure de règlement amiable des conséquences des infections nosocomiales gérée par les commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (CRCI) et l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (ONIAM). Toute personne (ou représentant légal) victime d'une IN doit être informée par le professionnel ou l'établissement

de santé concerné. Les professionnels de santé, ou les établissements, ne sont responsables des conséquences dommageables qu'en cas de faute avérée. En l'absence de faute, la solidarité nationale se substitue à la responsabilité sous des conditions d'imputabilité, de conséquences anormales et de gravité.

## **2. Problématique de la résistance bactérienne**

### 2.1. Définitions de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Le terme « résistance » bactérienne aux antibiotiques est un terme généraliste qui mérite d'être explicité. En effet, cette résistance peut être qualifiée de naturelle, d'acquise, de clinique, d'associée ou encore de croisée.

La résistance naturelle, ou résistance intrinsèque, concerne toutes les souches d'une même espèce. Elle constitue une caractéristique génétique de l'espèce et permet de définir le spectre clinique d'un antibiotique.

La résistance acquise ne touche que certaines souches d'une espèce normalement sensible à cet antibiotique. Lorsqu'elle est portée par le chromosome bactérien, elle constitue un caractère stable transmissible verticalement. Cependant, dans la majorité des cas, elle est portée par des éléments génétiques extra-chromosomiques mobiles tels que les plasmides. Ces supports permettent à la fois une diffusion verticale et horizontale de la résistance, intra- et inter-espèces.

La résistance est définie comme croisée lorsque le spectre d'inactivation est lié à un mécanisme de résistance vis-à-vis de divers antibiotiques appartenant à la même famille ou sous-groupe.

La résistance peut également être définie comme associée lorsqu'elle concerne une autre famille d'antibiotique, que le mécanisme en cause soit le même ou pas.

Toutes ces résistances peuvent entraîner une résistance clinique à un antibiotique. Cette dernière correspond à l'expression *in vivo* de la résistance à savoir l'échec thérapeutique.

Au regard de la littérature, il apparaît que donner une définition précise de la multi-résistance est une tâche ardue. Comme souvent les mots largement usités recouvrent des concepts qui varient en fonction des utilisateurs. Les bactéries multi-résistantes (BMR) peuvent être définies, de façon simple, comme « des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques » ou plus complexe comme « des bactéries résistantes à beaucoup plus d'antibiotiques que la

connaissance du phénotype sauvage le laissait prévoir » ou plus scientifique, comme « des bactéries résistantes à au moins trois classes majeures d'antibiotiques ». Ces concepts ont été encore compliqués par l'apparition de nouveaux termes comme les bactéries pan- ou toto-résistantes (bactéries résistantes à l'ensemble des antibiotiques commercialisés) ou bactéries à résistance très large (extensive-drug-resistance des Anglo-Saxons). Finalement, ces définitions ne sont pas très explicites et il est difficile de donner une définition univoque de la multi-résistance bactérienne. Pour des raisons pratiques, il est important de retenir une liste de BMR « labellisées » dont les mécanismes de résistance sont acquis et qui posent ou sont susceptibles de poser des problèmes pour le contrôle de leur diffusion :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)
- Entérobactéries productrices de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (EBLSE)
- Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)
- Entérocoques résistants à la vancomycine ou aux glycopeptides (ERV ou ERG)

Ces quatre premières BMR sont aisées à définir car leur multi-résistance est associée à la présence d'un gène spécifique : le gène *mecA* pour SARM, un gène codant une BLSE ou une carbapénémase pour les EBLSE et EPC, et un gène spécifique de type *van* pour les entérocoques.

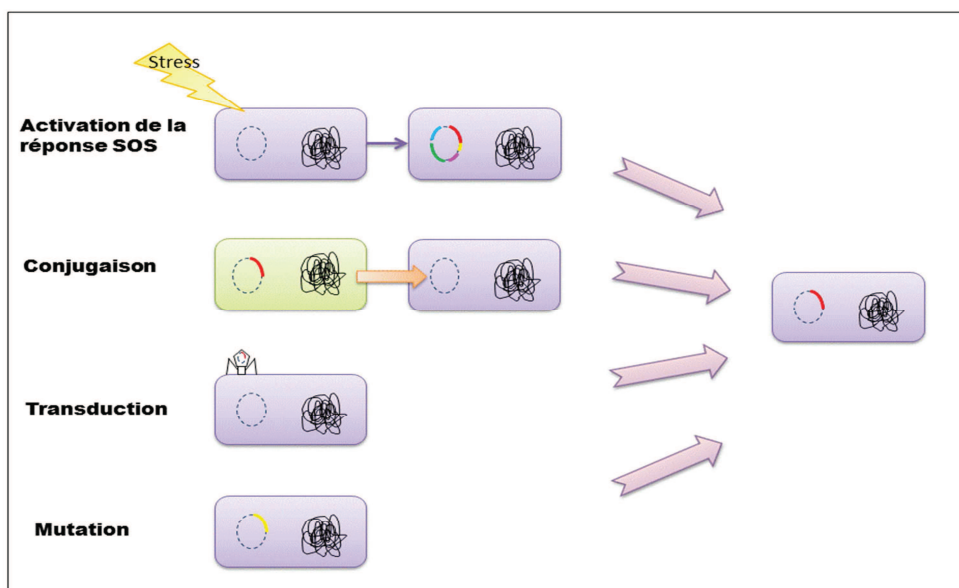
En revanche, pour d'autres BMR, établir une définition unique s'avère plus délicat, car cette dernière est souvent locale, propre à un service, un établissement en fonction de ses caractéristiques épidémiologiques. C'est le cas notamment de :

- *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant
- *Acinetobacter baumannii* multi-résistant

L'European Center for Disease Control (ECDC) a proposé des critères permettant une classification homogène (9).

## 2.2. Origine de la résistance bactérienne aux antibiotiques

Concernant la présence d'un gène de résistance aux antibiotiques chez une bactérie, les origines diverses sont schématisées dans la Figure 4.



**Figure 4 :** Différentes voies d'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

La conjugaison bactérienne correspond à un transfert d'ADN plasmidique entre une bactérie donatrice et une bactérie réceptrice pouvant appartenir à deux espèces différentes.

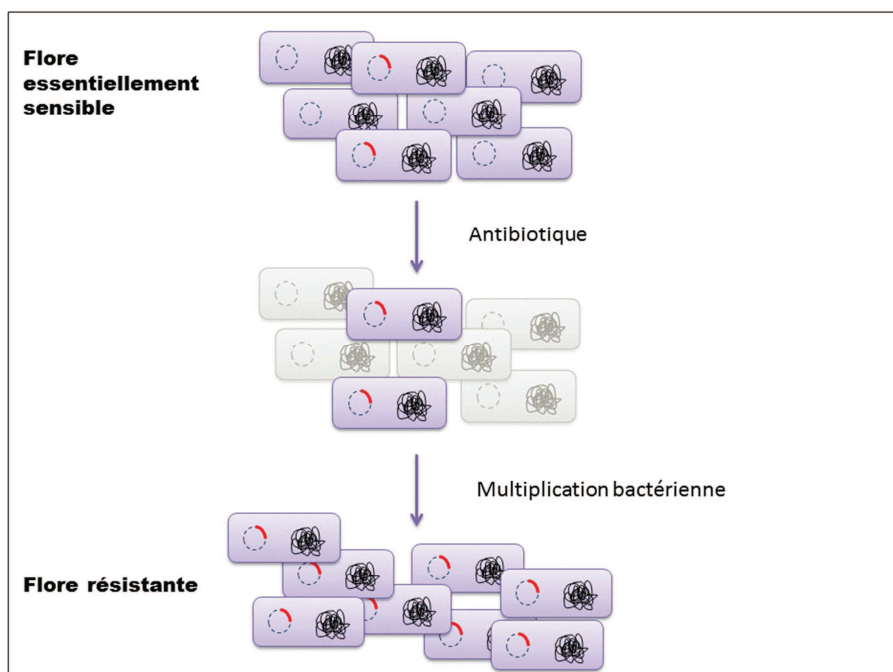
La transduction correspond à un transfert d'ADN par des bactériophages pouvant porter des gènes de virulence ou encore de résistance aux antibiotiques.

Les mutations, spontanées ou induites, peuvent faire apparaître des résistances aux antibiotiques.

La réponse SOS est un mécanisme de régulation permettant l'adaptation et l'évolution des bactéries stressées par des conditions environnementales défavorables à leur croissance (antibiotiques, ultra-violet, etc.). L'activation de la réponse SOS augmente la fréquence d'émergence de mutants résistants aux antibiotiques par plusieurs mécanismes : augmentation de la fréquence de mutation, accélération du transfert de gènes de résistance entre les bactéries et du réarrangement des gènes cassettes portés par les intégrons et augmentation de l'expression de certains mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Une fois la résistance apparue, la pression de sélection des antibiotiques va jouer un rôle important en sélectionnant les bactéries résistantes (Figure 5).





**Figure 5 :** Effet de la pression de sélection des antibiotiques sur la composition de la flore bactérienne.

### 2.3. Épidémiologie globale de la résistance

L'épidémiologie moléculaire permet de différencier parmi les BMR, les souches épidémiques des souches sporadiques et de préciser le rôle prédominant de la pression de sélection antibiotique ou de la transmission croisée. Les facteurs de risque d'acquisition de BMR ont été largement étudiés pour certaines espèces alors qu'ils sont moins connus pour d'autres (10-13) . Ce travail ne pouvant être exhaustif, nous ne nous intéresserons dans cette partie qu'aux BMR « labellisées ».

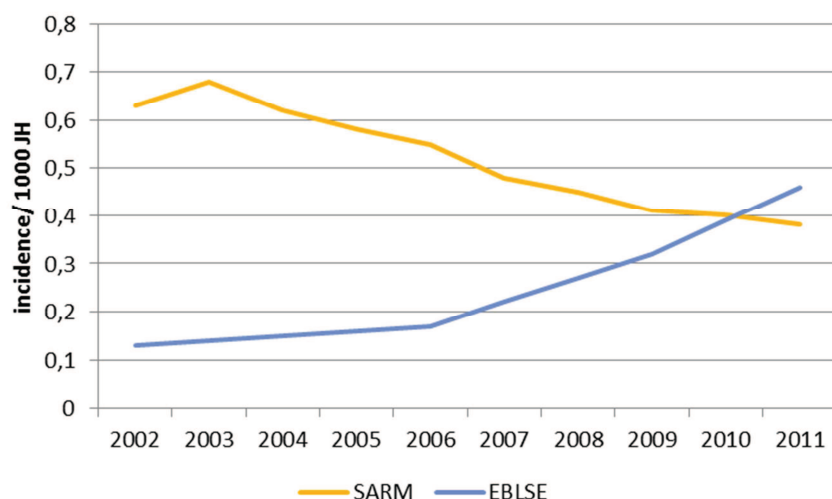
#### 2.3.1. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)

SARM est le type même de BMR "clonale" et sa diffusion repose sur la transmission croisée entre patients (13). L'épidémiologie moléculaire a démontré que la dissémination de SARM est un processus en constant remaniement avec des épisodes multiples de transmissions croisées qui tendent à propager de nouveaux clones épidémiques qui peuvent en vertu de leur propriétés intrinsèques et des conditions environnementales supplanter les clones préexistants (14, 15). Dans la majorité des pays européens, les taux de SARM sont stables ou augmentent, à l'exception notable de quelques-uns, dont la France comme en témoignent les données du réseau de surveillance EARSS, recueillant les taux de SARM parmi les bactériémies à *S. aureus*, qui sont passés de 34% en 2001 à 20% en 2011 (16). Cette

tendance à la baisse est confirmée par la surveillance BMR-RAISIN (Figure 6). Il est difficile d'attribuer cette réduction en France, à une seule mesure. Toutes les études rapportant un succès dans le contrôle de la dissémination des SARM ont utilisé plusieurs mesures de contrôle, mises en œuvre simultanément ou successivement, soulignant, pour le contrôle des BMR, l'importance d'une stratégie globale. Le relatif succès obtenu en France semble aussi tenir à la mise en route d'une politique au niveau national, pilotée initialement par des leaders d'opinion, reprise par les CCLIN et ARLIN ainsi que par la majorité des établissements de santé, et maintenant soutenue par des indicateurs nationaux du tableau de bord des infections nosocomiales (SARM, ICSHA).

### 2.3.2. Les entérobactéries productrices de $\beta$ -lactamase à spectre étendu (EBLSE)

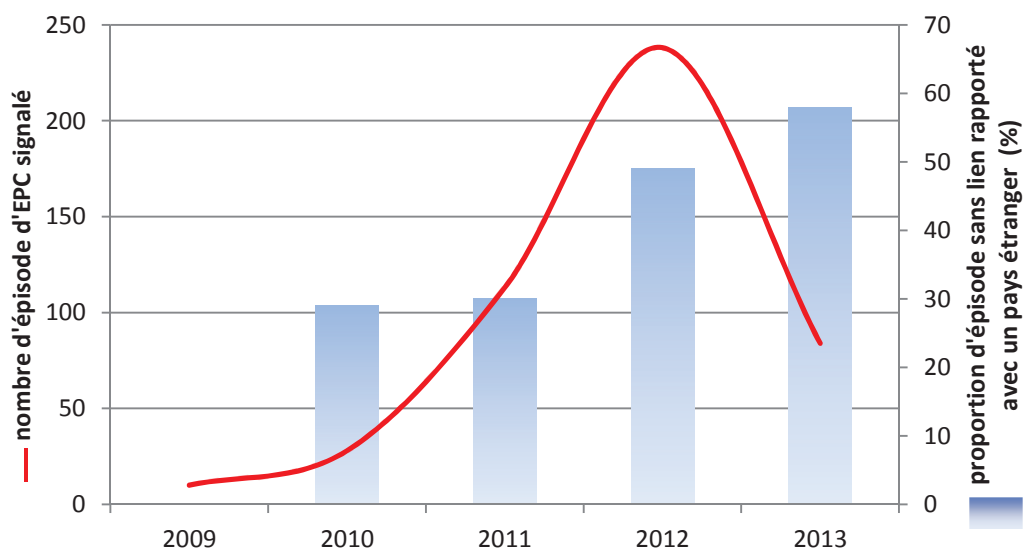
Les BLSE sont des enzymes capables d'hydrolyser la plupart des  $\beta$ -lactamines à l'exception des céfamycines et des carbapénèmes. Les entérobactéries produisant ces enzymes ont émergé dans les années 1980, elles ont été initialement observées dans les services de réanimation, avec à l'origine des espèces prédominantes formées par *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter aerogenes*. Les enzymes produites dérivent d'enzymes à spectre restreint connues telles que TEM et SHV. Jusqu'au début des années 2000, les EBLSE étaient sporadiques ou responsables d'épidémies hospitalières localisées (17, 18). Dans les années 1990 sont apparues des BLSE de type CTX-M qui dérivent d'enzymes chromosomiques de bactéries de l'environnement (19). La diffusion de souches de *Escherichia coli* productrice de BLSE de type CTX-M est très majoritairement responsable de l'augmentation de l'incidence des EBLSE (Figure 6) (20) et représente un enjeu majeur de santé publique. Les données épidémiologiques disponibles suggèrent que l'épidémiologie de *E. coli* BLSE est complexe. Il existe une diffusion communautaire certaine de ces bactéries associée à une acquisition nosocomiale fréquente comportant des cas d'origine exogène (le patient est infecté avec une souche acquise à l'hôpital) et d'origine endogène (le patient développe une infection à partir de sa propre flore). L'augmentation de l'incidence des infections liées à *E. coli* productrices de BLSE est la conséquence, à la fois, de la dissémination de souches bactériennes épidémiogènes (par exemple O25:H4-ST131) (21) et de la dissémination des gènes codant les BLSE *via* des éléments génétiques mobiles. Ce phénomène est d'autant plus complexe qu'il se déroule au sein des hôpitaux mais également dans la communauté (22).



**Figure 6** : Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 journées d'hospitalisation (JH) (23).

### 2.3.3. Les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC)

Les premières carbapénémases ont été décrites dans les années 1990 et se sont diversifiées de manière importante au début du XXI<sup>ème</sup> siècle. Du fait de l'importance croissante de cette problématique, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) a mis en place une surveillance des signalements d'épisodes impliquant des EPC (24). Les résultats en date du 1<sup>er</sup> avril 2013 disponibles sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr>) montrent une grande disparité mondiale en termes d'enzyme responsable de cette activité carbapénémase. Ainsi, dans les pays du Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie) les enzymes identifiées seront essentiellement de type OXA-48, les enzymes de type NDM seront retrouvées essentiellement en Inde, alors qu'en Grèce et en Italie il s'agira principalement de KPC. En France, les EPC sont majoritairement productrices d'OXA-48 (ou OXA-48 like) (67%), mais aussi de KPC et de NDM (respectivement 14 et 12 %) et de manière plus anecdotique d'enzyme de type VIM, IMI ou IMP. Les EPC sont en France majoritairement des *K. pneumoniae* (60 %) et des *E. coli* (21 %). Jusqu'en 2010, il y avait peu de cas décrits en France, mais depuis trois ans, le nombre de cas signalé est en constante augmentation, avec une augmentation de la part des épisodes sans lien rapporté avec un pays étranger (Figure 7).



**Figure 7** : Évolution du nombre d'épisodes d'EPC signalés en France entre 2009 et le 1<sup>er</sup> avril 2013 et de la proportion d'épisodes sans lien avec un pays étranger.

#### 2.3.4. Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV ou ERG)

Les premières souches d'*Enterococcus faecium* résistantes à haut niveau aux glycopeptides, vancomycine et teicoplanine (ERG), ont été rapportées en France et au Royaume-Uni en 1987-1988, puis aux États-Unis en 1989-1990 où elles sont endémiques et au troisième rang des bactéries multi-résistantes dans les unités de soins intensifs. Deux phénomènes expliquent la dissémination de cette résistance : des épidémies de souches clonales d'ERG dans des hôpitaux et le transfert horizontal entre des souches d'entérocoques. Il s'agit le plus souvent d'*E. faecium* résistant à haut niveau à la vancomycine et à la plupart des autres antibiotiques et secondairement de souches d'*E. faecalis*. En Europe, la proportion d'isolats d'entérocoques résistants à la vancomycine est plus faible qu'aux États-Unis. Les données du réseau européen EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) montrent une résistance importante dans quelques pays, notamment au Portugal, en Italie et en Grèce. En France, la proportion de souches d'ERG était stable jusqu'en 2003, comprise entre 1 et 2 % pour *E. faecium* et moins de 0,5 % pour *E. faecalis*. En 2004, la survenue de trois épidémies d'ampleur dans trois CHU causées par des souches épidémiques, différentes d'un établissement à l'autre, combinée à une augmentation des signalements d'ERG a entraîné la publication par les autorités sanitaires de recommandations pour la mise en place de mesures de contrôle drastiques afin de prévenir la diffusion de ces BMR dans le tissu hospitalier français.

## 2.4. Problématique des infections nosocomiales à bactéries multi-résistantes

Les infections liées à des BMR, notamment SARM, apparaissent en général plus coûteuses que les infections à bactéries homologues sensibles, bien que cette différence ne soit pas toujours significative (25, 26). Le surcoût associé aux infections à SARM par rapport aux souches sensibles à la méticilline a été estimé à 74 %, dont 77 % de ce surcoût pouvait être attribué à la durée d'hospitalisation, 21 % à l'antibiothérapie et 2 % aux examens de laboratoire (27). Ces surcoûts peuvent représenter une perte financière pour les établissements dont le financement repose sur une dotation globale, par contre, un système de valorisation à l'activité (comme le système T2A utilisé en France) permet de valoriser financièrement l'infection nosocomiale. Les hôpitaux financés par la T2A ne sont donc pas obligatoirement pénalisés par la survenue d'infections nosocomiales, même si le surcoût global lié aux infections nosocomiales est imputé à l'assurance maladie et par voie de conséquence à la société.

Au-delà du simple aspect financier, et comme nous l'avons déjà évoqué dans le paragraphe relatif à l'épidémiologie des BMR, il existe un risque de diffusion épidémique qui sera d'autant plus important que le statut du patient ne sera pas connu. En effet, il existe un risque de dissémination de la bactérie dès lors qu'un patient est porteur de BMR qu'il s'agisse d'une infection ou d'une simple colonisation.

Ce risque de diffusion épidémique prend toute son ampleur lorsque l'on considère qu'une autre problématique liée aux BMR consiste en un risque d'impasse thérapeutique pour le patient, du fait de la résistance de la bactérie à une partie voire à l'ensemble des antibiotiques disponibles. Cette situation de haute résistance aux antibiotiques avec les bactéries hautement résistantes (BHR) émergentes comme les Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) et les Entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), peut aller jusqu'à la toto-résistance. Cette dernière est d'ores et déjà observée essentiellement pour des bactéries à Gram négatif (*P. aeruginosa* ou *Acinetobacter spp.*, voire *K. pneumoniae*) dans certains pays du pourtour méditerranéen et asiatiques, mais également en France, où le nombre de cas ne cesse d'augmenter. Cette situation ne serait pas si dramatique si l'arsenal thérapeutique s'enrichissait de nouvelles alternatives. Or, malgré le réel besoin de nouveaux antibiotiques, « le pipeline Recherche & Développement » ne compte aujourd'hui que quelques molécules dont le spectre correspond surtout à des bactéries à Gram positif (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*) (28, 29).

Afin d'éviter un retour à l'ère pré-antibiotique, il convient de s'intéresser aux stratégies de préventions des IN.

### 3. Stratégies de prévention des infections nosocomiales

Nous l'avons vu, les causes de l'émergence et de la diffusion de la résistance bactérienne sont multiples. Toutefois, l'usage excessif ou inapproprié des antibiotiques est l'un des déterminants essentiels. En outre, les principaux réservoirs de BMR sont humains et constitués par les patients porteurs.

Les stratégies de prévention des IN peuvent donc être classées en deux grands axes : le premier relatif à la prévention de l'émergence de la résistance aux antibiotiques et le second relatif à la prévention de la diffusion de cette même résistance.

Il s'agit en effet, d'éviter qu'une bactérie acquière et/ou exprime une résistance à plusieurs antibiotiques, mais si celle-ci est d'ores et déjà résistante, il s'agit d'en limiter la diffusion.

#### 3.1.1. Prévention hospitalière de la diffusion bactérienne

Deux types de précautions existent pour prévenir la diffusion : les précautions standard et les précautions complémentaires, qui viennent en complément des premières.

##### 3.1.1.1. Précautions standard

Les précautions standard correspondent à l'ensemble de mesures destinées à assurer une protection des patients et du personnel vis-à-vis du risque infectieux. Elles s'appliquent à tous les patients quel que soit leur statut infectieux, dès lors qu'il existe un risque de contact avec le sang, les liquides biologiques, tous produits d'origine humaine, la peau lésée ou encore les muqueuses.

Les précautions standard reposent sur sept piliers :

- L'hygiène des mains. Elle joue un rôle fondamental dans la prévention de la transmission croisée *via* le personnel soignant et représente donc un axe prioritaire pour la prévention des IAS.
- Le port de gants. Il est préconisé pour tout contact ou risque de contact avec du sang, des liquides biologiques, des objets souillés, la peau lésée ou encore les muqueuses. Il est également recommandé si les mains du soignant sont lésées.
- Les dispositifs de protection individuelle (masques, lunettes de protection et surblouses). Ces protections sont à porter s'il existe un risque de projection de produits à risque infectieux ou chimique.

- Le traitement du matériel souillé. Il est recommandé de travailler avec du matériel à usage unique et de manipuler avec précaution le matériel réutilisable.
- Le nettoyage et la désinfection des surfaces souillées doivent être immédiats.
- Le transport du linge, des déchets et des prélèvements biologiques, et de matériels souillés doit se faire dans un emballage étanche et fermé.
- Les accidents d'exposition au sang (AES), après piqûre ou blessure, doivent être suivis d'un lavage simple et d'une antisepsie au niveau de la plaie. S'il y a eu une projection au niveau d'une muqueuse, il s'agit de réaliser un rinçage abondant.

Parmi toutes ces mesures, les principales mesures visant à prévenir la dissémination bactérienne sont l'hygiène des mains pour la prévention de la transmission croisée, mais également le port de masque qui est recommandé pour toutes personnes (patient, soignant, visiteur etc.) présentant des symptômes respiratoires, tels que de la toux ou des expectorations, doivent porter un masque chirurgical en milieu de soins (30).

L'application des précautions standard, et notamment de l'hygiène des mains, ont montré leur efficacité pour la réduction du taux d'infections nosocomiales ainsi que de la transmission croisée de SARM (31).

Cependant, l'épidémiologie de certains micro-organismes (BMR), leur nature (*Clostridium difficile*) ou leur mode de transmission (*Mycobacterium tuberculosis*) rendent insuffisante l'efficacité des précautions et requièrent des précautions complémentaires.

#### 3.1.1.2. Précautions complémentaires

Les précautions complémentaires sont de trois types. Elles dépendent de l'agent infectieux et de son mode de transmission. On distingue ainsi les précautions complémentaires de type contact, air et gouttelette décrites dans le tableau II.

Les PC de type contact sont à mettre en place dès lors qu'un patient est identifié comme étant porteur d'une BMR.

Jusqu'en mars 2013, lorsqu'un patient était porteur d'une BMR au niveau de la sphère respiratoire, les précautions de type gouttelette attendues. Depuis, le port d'un masque chirurgical par le soignant n'est recommandé qu'à proximité du patient lors des soins et rentre donc dans le cadre des précautions standard.

Ces précautions complémentaires ont montré leur efficacité dans la prévention de la diffusion du SARM dans des établissements ou service dans lesquels sa prévalence était élevée (32, 33).



**Tableau II :** Description des types de précautions complémentaires, de leurs indications et de leur organisation.

	<b>Indications</b>	<b>Organisation des précautions complémentaires</b>
<b>Contact</b>	BMR : SARM, EBLSE, Entérocoque résistant aux glycopeptides, <i>A. baumannii</i> résistant aux antibiotiques	Chambre individuelle ou regroupement Limiter les déplacements du patient si nécessaire protection des zones infectées
	Virus : rotavirus, varicella, zona	Matériel de soins dédié ou à usage unique.
<b>Air</b>	Tuberculose	Chambre individuelle obligatoire et porte fermée
	Varicelle, zona	Ventilation en dépression si possible
	Rubéole,	Masque FFP2 <sup>1</sup> avant l'entrée dans la chambre
	Fièvres hémorragiques africaines, Coronavirose.	Limitation des déplacements du patient, Port d'un masque chirurgical lors des déplacements Éviction du personnel non immunisé.
<b>Gouttelette</b>	Coqueluche	Chambre individuelle ou regroupement
	Grippe	Masque chirurgical à l'entrée de la chambre
	Streptocoque A (angine ou infection généralisé)	Limiter les sorties du patients
	Bronchiolite	Port d'un masque chirurgical lors des déplacements.
	Autres viroses respiratoire	

<sup>1</sup> Filtering Facepiece Particles ou pièce faciale filtrante contre les particules

### 3.1.2. Pour un juste usage des antibiotiques

Il existe une corrélation évidente entre la consommation antibiotique et la résistance bactérienne à l'échelle européenne (34). Cette observation est confirmée quelle que soit l'échelle choisie (un service, établissement de santé ou pays). En effet, de nombreuses études ont permis de mettre en évidence une relation entre consommation antibiotique et incidence des BMR (35-41). Nous l'avons vu, la résistance bactérienne est un phénomène complexe dont le contrôle nécessite une politique concertée et une vigilance permanente et durable de l'ensemble des prescripteurs. Ainsi, mieux et moins utiliser les antibiotiques, c'est diminuer la pression de sélection et par conséquent la résistance bactérienne. Cette démarche implique une interprétation des résultats des prélèvements cliniques selon des critères stricts devant permettre de distinguer les véritables infections des simples colonisations. Il s'agit également de savoir arrêter un traitement antibiotique, les traitements prolongés étant une des causes de la surconsommation. Il est par ailleurs nécessaire de mieux utiliser les antibiotiques. Cela implique de bien choisir le traitement initial adapté au pathogène au regard de l'antibiogramme, au site infectieux, à la clinique, aux co-morbidités des patients, de limiter l'usage des associations si leur supériorité n'est pas prouvée et de choisir les modalités d'administration appropriées. À l'hôpital, il est impératif de réévaluer toutes prescriptions après 48 heures en fonction de l'évolution clinique et des résultats des analyses bactériologiques. Les prescriptions probabilistes associant la plupart du temps des molécules à large spectre doivent être modifiées même si le traitement est efficace et favoriser la désescalade thérapeutique avec réduction du nombre d'antibiotiques et remplacement par des antibiotiques à spectre plus étroit dès réception des résultats microbiologiques, si ceux-ci l'autorisent.

Nous venons de le voir, il existe différentes approches pour la prévention et la maîtrise des infections nosocomiales. L'objectif de ce travail est d'évaluer certaines de ces approches appliquées aux niveaux local, régional ou national.

La prévention et la maîtrise des infections nosocomiales seront abordées dans ce manuscrit, selon trois approches que sont le juste usage des antibiotiques, l'hygiène des mains ainsi que la diffusion environnementale des BMR.

Nous nous intéresserons dans un premier temps aux stratégies de bon usage des antibiotiques existantes, et plus particulièrement à la diffusion de recommandations de prescription à destination des médecins prescripteurs en étudiant quels en sont les intérêts, les limites et les risques éventuels.

Ensuite, nous aborderons le rôle de l'hygiène des mains dans la prévention de la transmission croisée en nous attardant plus particulièrement sur l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA).

Enfin, nous verrons quelles sont les mesures qui peuvent être proposées pour limiter la diffusion des BMR dans l'environnement hospitalier mais également dans la communauté. Pour cela nous prendrons l'exemple d'un pathogène opportuniste : *Pseudomonas aeruginosa*.

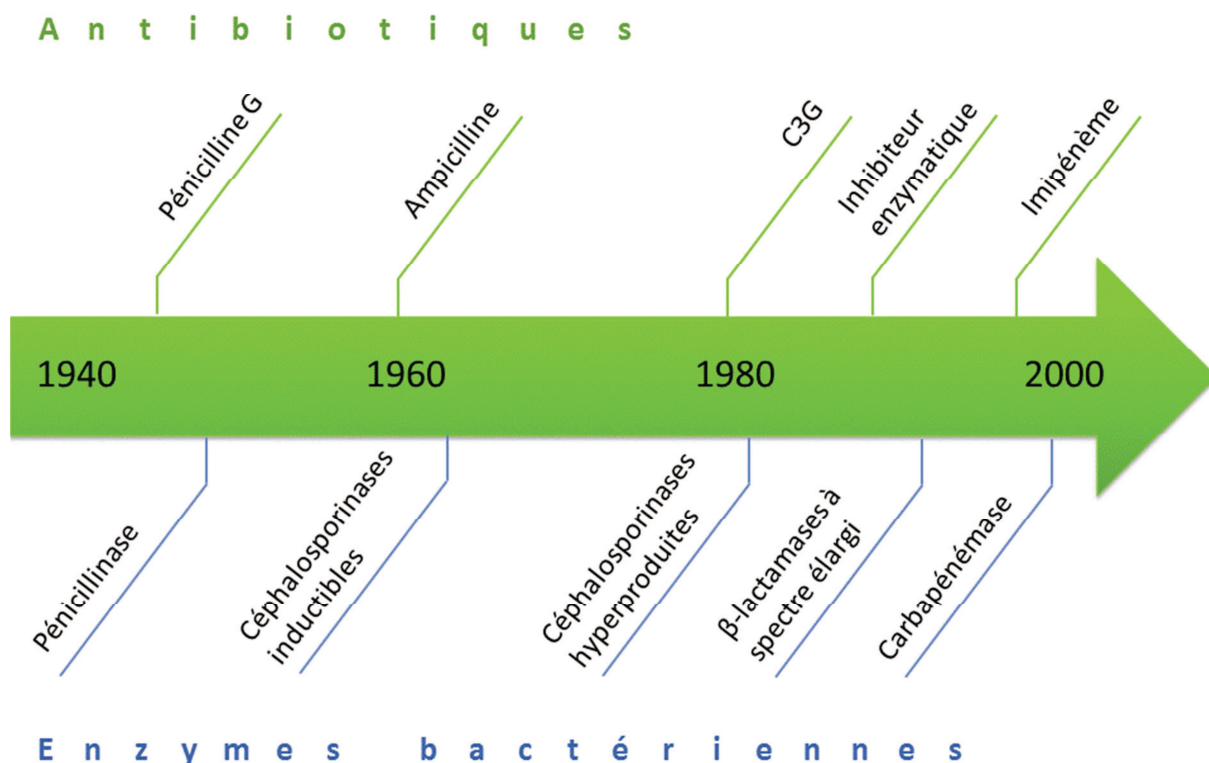
Chapitre 1 : Évaluation des stratégies de juste usage des antibiotiques pour la prévention de l'émergence de la résistance bactérienne.

---



La grande histoire des antibiotiques débuta le 3 septembre 1928 alors que Sir Alexander Fleming constata que les boîtes de Pétri, où il cultivait des Staphylocoques, avaient été contaminées par un champignon microscopique étudié par son voisin de paillasse. Avant de jeter ses boîtes, il les examina et nota une inhibition de croissance du Staphylocoque autour des colonies blanches cotonneuses de *Penicillium notatum*. Il émit alors l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon en était la cause. Il la nomma aussitôt «pénicilline».

Le miracle des antibiotiques était en marche. Grâce à eux, des dizaines de millions de vies allaient être sauvées. Ces médicaments, uniques en leur genre, agissant sur les seules cellules bactériennes, étaient capables de sauver d'une mort probable les patients infectés. Victimes de leur succès, les antibiotiques perçus comme une véritable panacée, ont été massivement utilisés à partir de la seconde Guerre Mondiale. Les conséquences ne se firent pas attendre, et les premières souches résistantes aux antibiotiques émergèrent très rapidement après. Ce constat fût de nouveau observé lors de chaque découverte de nouveaux antibiotiques (Figure 8).

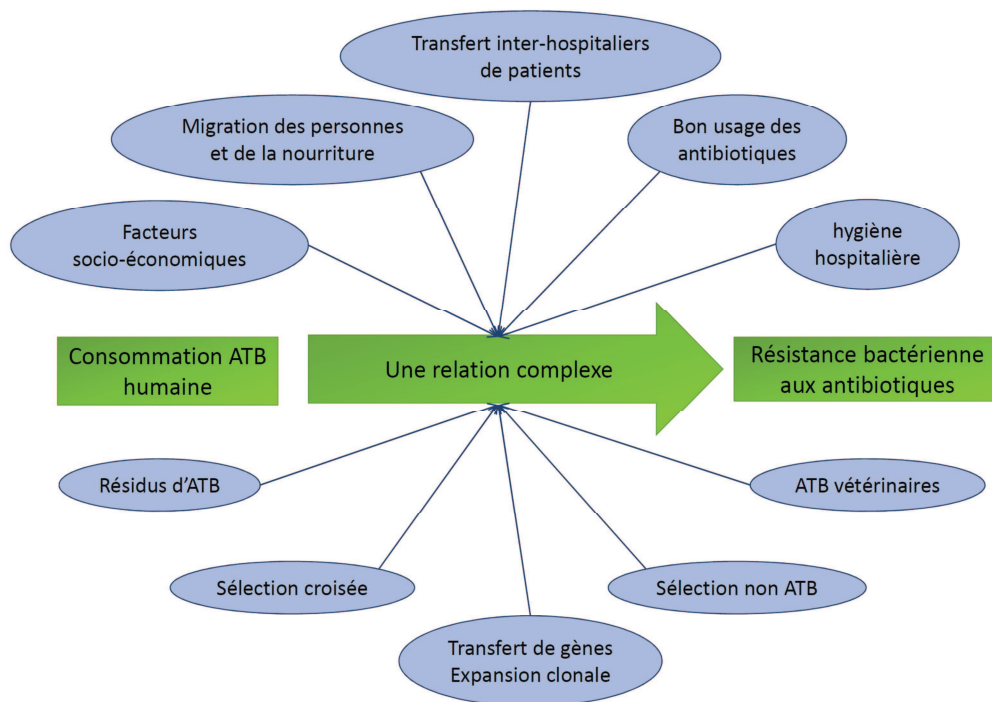


**Figure 8 :** Chronologie de mise sur le marché des différentes  $\beta$ -lactamines et apparition des différentes  $\beta$ -lactamases.

Dès 1945, soit quatre ans après sa première utilisation en clinique (1941), Fleming lança un avertissement concernant une utilisation abusive des antibiotiques dont il était le découvreur

: "Au lieu d'éliminer l'infection le risque serait que les microbes apprennent à résister à la pénicilline et que ces mêmes microbes soient ensuite transmis d'un individu à l'autre et provoquer une infection que la pénicilline ne pourra guérir" (42).

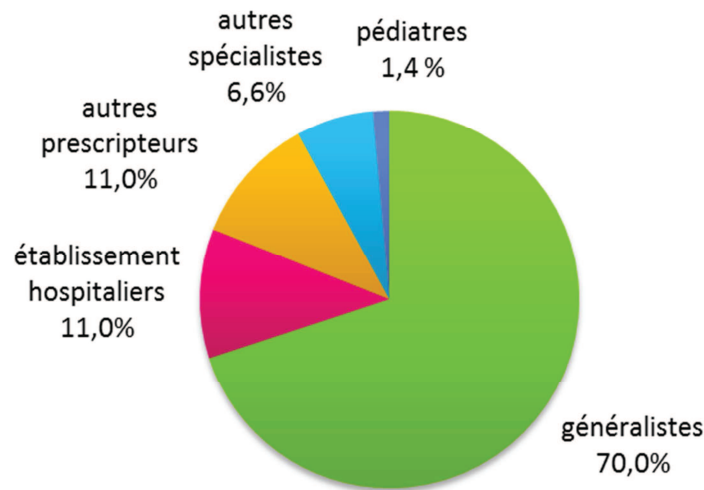
La résistance aux antibiotiques est liée à de nombreux facteurs (Figure 9), dont la consommation antibiotique humaine en est, sans doute, le déterminant essentiel (34, 43).



**Figure 9** : Facteurs intervenant dans la relation complexe entre la consommation humaine d'antibiotique et la résistance bactérienne à cette classe thérapeutique (D'après Huttner B.).

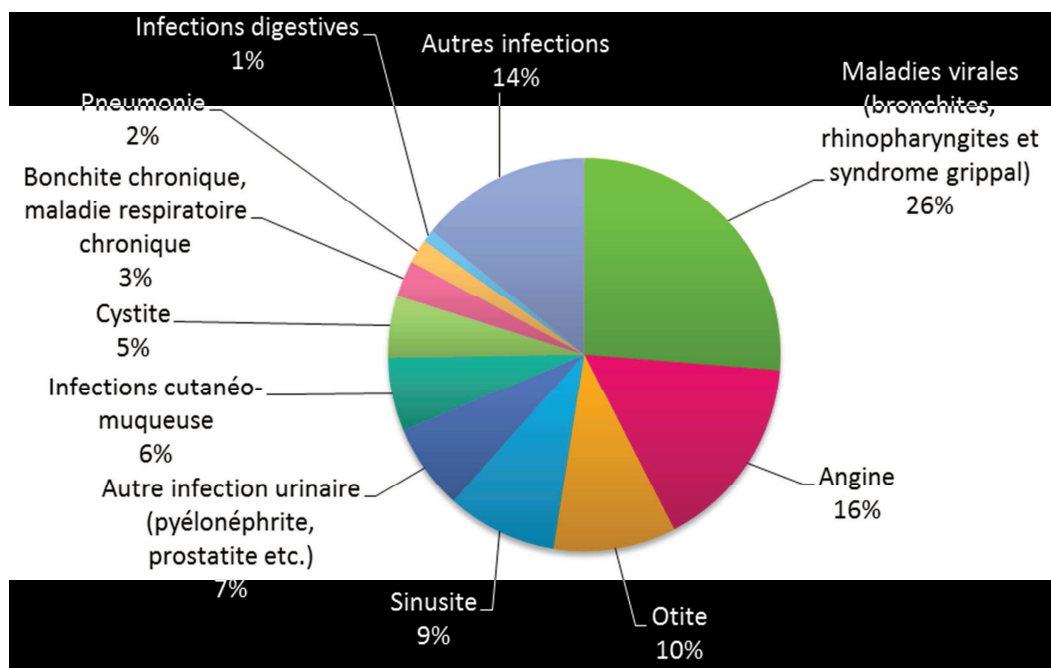
Dans la croyance populaire, les vertus des antibiotiques sont souvent surestimées et le risque de résistance associé souvent méconnu. Les antibiotiques sont très largement utilisés que ce soit en médecine de ville ou en milieu hospitalier. Toutefois, la consommation diffère selon les secteurs. En effet, l'ANSM rapportait en 2010, que les antibiotiques étaient plus largement utilisés dans le secteur de ville avec une consommation en DDJ pour 1000 habitants de 28,2, alors qu'elle n'était que de 2,2 pour le secteur hospitalier. Ces consommations représentaient un chiffre d'affaire (en prix fabricant) de 637 millions d'euros pour le secteur ville et de 157 millions d'euros pour le secteur hospitalier.

Contrairement à d'autres classes thérapeutiques dont les prescriptions sont laissées aux spécialistes comme les anticancéreux par exemple, les prescriptions d'antibiotiques sont, quant à elles, essentiellement communautaires, et donc faites en grande majorité par des médecins généralistes (Figure 10).



**Figure 10** : Part relative des prescriptions d'antibiotiques en ville selon les prescripteurs, en France pour l'année 2010 (44).

En 2009, en France, les infections virales (de type bronchite, rhinopharyngite et syndrome grippal) et les angines, représentaient plus de 40 % des prescriptions d'antibiotiques en ville par les médecins généralistes et spécialistes (Figure 11), alors que les antibiotiques sont purement inutiles pour traiter des infections virales.



**Figure 11** : Répartition des prescriptions d'antibiotiques en France par diagnostic en 2009.

(Source IMS HEALTH, 2009)



Depuis Sir A. Fleming en 1945, les avertissements, promouvant les stratégies de bon usage des antibiotiques, ont été repris et illustrés par d'autres auteurs pour se généraliser dès la fin des années 90, dans les pays forts consommateurs d'antibiotiques (45, 46).

Ces stratégies correspondent à un effort pluridisciplinaire dont le but est de réduire la résistance bactérienne aux antibiotiques dans un contexte où les nouvelles molécules se font rares (47). Les stratégies proposées reposent sur un usage raisonné de cette classe thérapeutique, d'une limitation des durées de traitement, et d'une promotion des molécules à faible impact écologique.

Dans ce travail, nous nous proposons de réaliser un état des lieux des différentes stratégies ayant été mises en place ainsi que des moyens existants pour en évaluer l'impact.

## **1. Stratégies de juste usage des antibiotiques**

### 1.1. Niveau international

#### 1.1.1. The Microbial Threat

La menace bactérienne caractérisée par la résistance bactérienne aux antibiotiques n'a été considérée comme une préoccupation internationale que lors de la conférence européenne « The Microbial Threat » en 1998. À l'issue de cette conférence européenne, différentes recommandations ont été émises parmi lesquelles la promotion du développement de nouveaux agents anti-infectieux, la promotion de recherches visant à combattre les phénomènes de résistance bactérienne, l'organisation de surveillance des consommations antibiotiques ainsi que des résistances à ces molécules mais également la promotion du bon usage des anti-infectieux.

#### 1.1.2. European center for disease prevention and control (ECDC)

Le centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies a été institué par le règlement CE n° 851/2004 du Parlement européen et du Conseil du 21 avril 2004, mais n'est devenu opérationnel qu'un an plus tard, le 20 mai 2005.

L'ECDC a de nombreuses missions parmi lesquelles :

- Renforcer la capacité de la Communauté et des différents États membres de protéger la santé humaine grâce à la prévention et au contrôle des maladies humaines

- Agir de sa propre initiative lorsque des foyers de maladies d'origine inconnue menacent la Communauté.
- Garantir la complémentarité et la cohérence des mesures dans le domaine de la santé publique en assurant la liaison entre les tâches et les responsabilités des États membres, des institutions de l'Union Européenne et des organisations internationales compétentes.

Chaque année, le 18 novembre depuis 2008, l'ECDC, en partenariat avec l'OMS ainsi que de nombreux partenaires européens, organise une journée européenne de sensibilisation au bon usage des antibiotiques. L'objectif de cette journée est de sensibiliser à la menace que représente la résistance aux antibiotiques en termes de santé publique et de promouvoir le juste usage des antibiotiques. L'ECDC fournit une plateforme ainsi qu'un soutien aux campagnes nationales sur l'utilisation prudente des antibiotiques que ce soit dans la communauté ou dans les établissements de santé.

Il dispose d'un personnel de base restreint mais surtout d'un réseau étendu de partenaires issus de l'ensemble de l'Union Européenne et dans les états membres de l'Association Européenne de Libre Échange (AELE) faisant partie de l'Espace Économique Européen (EEE). L'ECDC travaille en association avec les systèmes de surveillance sanitaire et d'alerte précoce à l'échelle du continent. Grâce à cette collaboration, l'ECDC centralise les connaissances au niveau européen dans le domaine de la santé de manière à élaborer des avis scientifiques sur les risques présentés par les maladies infectieuses nouvelles et émergentes.

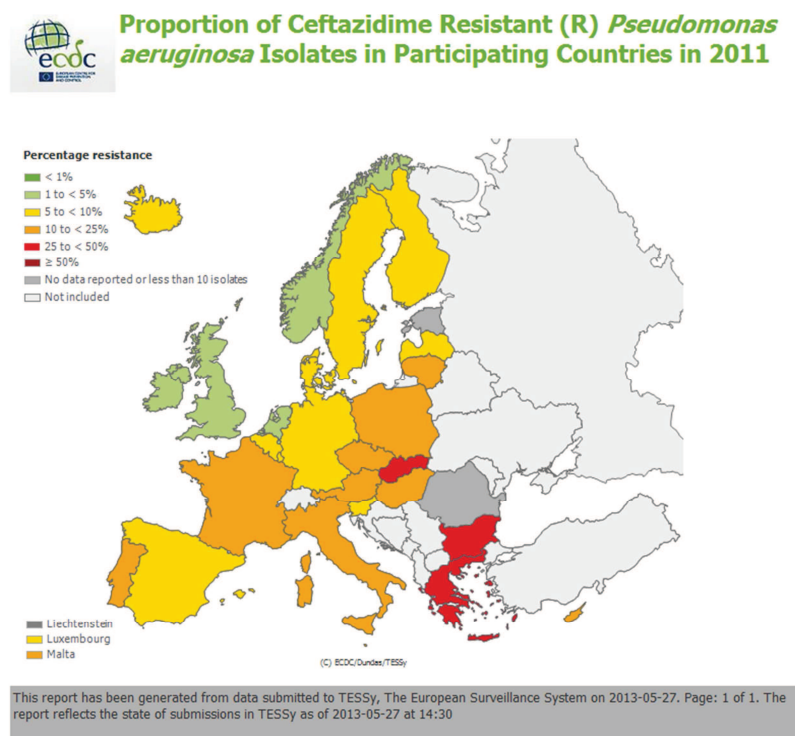
Depuis janvier 2010 et juillet 2011, l'ECDC assure, respectivement, la coordination des réseaux de surveillance aux anti-infectieux (anciennement EARSS) et de la consommation antibiotique (anciennement ESAC). Du fait de cette intégration, les réseaux ont été renommés EARS-Net et ESAC-Net.

#### 1.1.2.1. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

Depuis sa mise en place en 1998 par la commission européenne, le réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques a permis de préciser la place de chaque pays par rapport à ses voisins pour sept espèces bactériennes isolées d'hémocultures : *S. aureus* et *S. pneumoniae* en 1999, *E. coli*, *E. faecalis* et *E. faecium* depuis 2001, *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* depuis 2005. En 2012, 29 pays de l'espace économique Européen ont communiqué leurs données de résistance aux antimicrobiens (données se rapportant à 2011).

L'EARS-Net collecte les données des différents pays concernant les sept espèces précitées, analyse les tendances (temporelles et géographiques), fournit des protocoles et des lignes directrices de façon à améliorer l'homogénéité et la qualité des données collectées.

L'ensemble de ces données sont disponibles gratuitement sous forme de cartes, graphiques ou tableaux. La Figure 12 ci-après montre un exemple d'extraction : *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime en 2011.

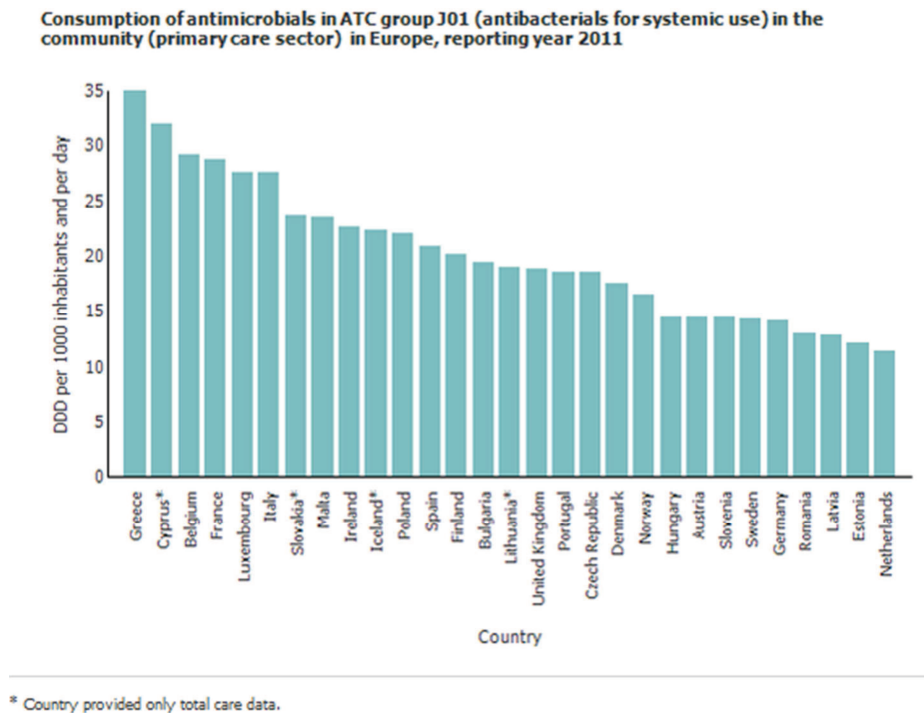


**Figure 12 :** Exemple d'extraction de données depuis le site de l'EARS-Net. ([www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/)).

#### 1.1.2.2. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)

Le comité européen de surveillance des consommations d'antibiotiques est un projet européen coordonné par l'Université d'Anvers en Belgique. Trente-quatre pays font partie de ce réseau parmi lesquels 27 états membres de l'Union Européenne. Chaque pays possède son propre réseau national expert qui collecte les données concernant les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques et les envoie à l'université d'Anvers. L'ESAC-Net est subventionnée par l'ECDC. À l'instar du réseau EARS-Net, le réseau ESAC-Net met à disposition la base de données des consommations des pays participants, que ce soit en

médecine de ville ou à l'hôpital. Le portail internet permet d'accéder aux données comparées de consommation par classe et par pays (Figure 13).



**Figure 13 :** Exemple d'extraction de données réalisée depuis le site ESAC-Net. Données de consommation antibiotique communautaire extraites pour la classification ATC<sup>2</sup> J01 : antibiotique à visée systémique pour les 29 pays participant en 2011. (<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/esac-net/>).

## 1.2. Niveau national

### 1.2.1. Campagnes nationales de promotion du bon usage des antibiotiques

Huttner et ses collaborateurs ont réalisé une revue des campagnes publiques pour l'amélioration des pratiques en antibiothérapie (48). Ce travail recensait, entre 1990 et 2007, 22 campagnes nationales ou régionales réalisées dans des pays ayant une consommation d'antibiotiques élevée. Les principales campagnes sont décrites dans le Tableau III.

<sup>2</sup> Anatomical therapeutic chemical

**Tableau III** : Description des principales campagnes nationales de bon usage des antibiotiques (48).

Pays	Nom de la campagne	Type d'intervention	Impact sur la consommation antibiotique
<b>Australie</b> (2000-2008)	Pour le Rhume il faut du bon sens pas des antibiotiques	Brochures, affiches, panneau d'affichage, radio, télévision, presse écrite, site Internet, guides, courriers, séminaires, formations continues.	Entre 1999 et 2003, diminution de 0,18 prescriptions pour 1000 consultations par médecin généraliste par mois. Pas de changement significatif avec la période pré-intervention.  Entre 1996 et 2006, diminution de 14 % essentiellement avant 1999. Entre 2003-2004 et 2007-2008, les consommations d'antibiotiques oraux prescrits pour des infections respiratoires hautes étaient stables dans la plupart des territoires.
<b>Belgique</b>  En cours depuis 2000 (sauf 2003-2004)	Les antibiotiques sont inefficaces sur le rhume la bronchite et la grippe	Brochures, affiches, radio, télévision, presse écrite, site Internet, guides, formations continues.	Entre 1999-2000 et 2006-2007, diminution de 36 % des conditionnements remboursés pour 1000 habitants et par jour.
<b>Canada</b> (1996-2006)	Programme national d'information sur les antibiotiques	Brochures, affiches, radio, presse écrite, site Internet, courriers.	Entre 1997 et 2005 : diminution de 9 % des prescriptions d'antibiotique pour 100 habitants. Entre 2000 et 2004 : diminution du nombre de prescriptions pour 1000 habitants de 739 en 2000 à 678 en 2004 et augmentation à 697 en 2005.
<b>France</b>  2002 -	Les antibiotiques, c'est pas automatique  Les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort	Brochures, affiches, radio, télévision, presse écrite, site Internet, guides, séminaires, formations continues.	Entre 2002 et 2007 : diminution de 26,5 % du nombre de prescription pour 1000 habitants ajusté sur les variations saisonnières des pathologies grippales avec une diminution maximale de 35,8 % chez les enfants âgés de 6 à 15 ans.
<b>Allemagne</b>  1 <sup>ère</sup> campagne en cours depuis 2000	Résistance explosive aux antibiotiques	Brochures, affiches, site Internet.	Pas d'évaluation de l'impact de ces campagnes.
2 <sup>nde</sup> campagne en cours depuis 2007	Campagne d'information sur la résistance bactérienne	Brochures, affiches, presse écrite, site Internet, séminaires.	

<b>Grèce</b> 2001-2003	Pour une utilisation prudente des antibiotiques	Brochures, affiches, radio, télévision, site Internet, courriers, guides, séminaires.	Pas d'impact significatif.
<b>Islande</b> 1991-1998	Pas de nom spécifique	Brochures, affiches, courriers, guides, séminaires.	Entre 1992 et 1997 : diminution de 35 % et entre 1992 et 1995 : diminution de 12,9 % de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants exprimée en DDJ.
<b>Israël</b> 2001, 2003, 2006	Campagne antibiotique	Brochures, affiches, panneaux d'affichage, radio, télévision, site Internet, courriers, guides.	Diminution significative de la proportion d'enfants de moins de 18 ans souffrant d'une infection respiratoire haute, d'otite ou de pharyngite et recevant un traitement antibiotique en période hivernale 2005-2006 en comparaison avec la saison 2004-2005. Les données ESAC ne montrent pas de diminution apparente de la consommation antibiotique (DDJ) entre 2002 et 2007.
<b>Luxembourg</b> 2004-2005, 2006-2007, 2008-2009	Campagne de sensibilisation pour le bon usage des antibiotiques	Brochures, affiches, panneaux d'affichage, radio, télévision, site Internet, courriers, guides.	Entre 2003 et 2004 : diminution de 10 % de la consommation des antibiotiques à large spectre.  Entre 2006 et 2007 : augmentation de 9 % (DDJ).
<b>Malte</b> 2003-2004	Les antibiotiques ne soignent pas toutes les infections	Brochures, affiches, panneaux d'affichage, site Internet, guides, séminaires.	Pas d'évaluation de l'impact de ces campagnes, pas de données disponibles.
<b>Nouvelle Zélande</b> En cours depuis 1999	Utilisation rationnelle des antibiotiques	Brochures, affiches, radio, télévision, site Internet, courriers, guides.	Entre 1997 et 2007 : diminution des prescriptions antibiotiques chez les enfants de 0 à 5 ans. Pas de données concernant les autres tranches d'âge.
<b>Norvège</b> 2004	Utilisation appropriée des antibiotiques - pour le plus grand intérêt des enfants	Brochures, affiches, site Internet, courriers, séminaires.	Pas d'évaluation de l'impact de ces campagnes, les données ESAC suggèrent qu'il n'y aurait pas eu d'impact.
<b>Portugal</b> 2004-2007	Antibiotiques, utilisez-les de manière adéquate	Brochures, affiches, presse écrite, radio, site Internet, courriers.	Pas d'évaluation de l'impact de ces campagnes, les données ESAC suggèrent une tendance à la baisse entre 2002 et 2007.
<b>Espagne</b> 2006-2008	Campagne pour une utilisation responsable des antibiotiques	Brochures, affiches, presse écrite, panneaux d'affichage, radio, télévision, site Internet, courriers, guides, séminaires.	Entre 2006 et 2007 : les analyses préliminaires suggèrent un effet limité après la première année.
<b>USA</b> En cours	1995-2002 : campagne pour une	Brochures, affiches, presse écrite, panneaux	Données de la surveillance nationale des soins médicaux ambulatoires : diminution de 36 % des prescriptions pour infections

depuis 1995	utilisation appropriée des antibiotiques dans la communauté	d'affichage, radio, télévision, site Internet, courriers, guides, séminaires, formations continues.	respiratoires hautes chez les enfants de moins de 5 ans entre 1995-1996 et 2005-2006, diminution de 18 % chez les enfants de plus de 5 ans.
	Depuis 2003 : faire preuve d'intelligence : savoir quand les antibiotiques fonctionnent	Interventions variables en fonction des États.	<p>Analyse des prescriptions de 225 000 enfants de 9 caisses d'assurance maladie aux USA entre 1996 et 2000 montrent une diminution entre 16 et 25 % des prescriptions antibiotiques aux enfants.</p> <p>Arkansas : augmentation de la proportion d'enfant non traités par antibiotique pour des infections respiratoires hautes de 67,5 % en 2000 à 70,4 % en 2004.</p> <p>Oregon : diminution de la proportion de patients traités par antibiotiques pour des bronchites (70 - 61 %) et sinusite (78 - 74 %) ; pas de changement significatif pour les otites et pharyngites.</p> <p>Wisconsin : entre 1998 et 2003 : diminution du taux de prescription antibiotique de 20,4 %.</p>

Ces campagnes s'adressent aux médecins prescripteurs, maillon indispensable de la chaîne de prescription, mais dans certains cas également à la population générale.

L'impact de ces campagnes est variable en fonction des pays, des moyens mis en œuvre, des supports utilisés, et du public auquel elles s'adressent. Toutefois, deux pays sont régulièrement cités en exemple pour le fort impact de leurs campagnes. Il s'agit de la Belgique et de la France, dont les campagnes furent accompagnées d'une diminution des consommations antibiotiques respectivement de 36 %, et de 26,5 %, cette diminution pouvant atteindre en France 38,5 % (IC 95 % : -48,3 % à -23,2 %) chez les enfants âgés de 6 à 15 ans (49). Par ailleurs, une enquête téléphonique menée en 2007 auprès de 300 médecins généralistes français rapportait que 66 % des médecins interviewés reconnaissaient prescrire moins d'antibiotiques (50).

### 1.2.2. Les politiques françaises de bon usage des antibiotiques

En France, le bon usage des antibiotiques est au centre de différentes politiques telles que le troisième plan national intitulé : « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques », la circulaire DHOS/E2- DGS/SD5A n°2002-272 du 2 mai 2002 prévoyant la création d'une Commission des Antibiotiques, ou encore l'accord-cadre national relatif au bon usage des antibiotiques. Ce bon usage est également abordé dans le contrat de bon usage des médicaments depuis 2005, ou encore dans la certification des établissements de santé dans



laquelle le critère 8.h « bon usage des antibiotiques » recommande l'utilisation d'indicateurs d'objectif, de moyens et d'actions pour le suivi des antibiotiques (ICATB2).

Ces différentes politiques ont entre autres points communs celui de mobiliser des acteurs très divers tels que : les prescripteurs, les pharmaciens, les patients, les établissements de santé ou médico-sociaux, les instances formulant des recommandations, les chercheurs, les experts mais encore les Agences Régionales de Santé (ARS) ou le Ministère chargé de la Santé.

### 1.3. Niveau régional :

Le niveau régional été défini comme le niveau optimal de la planification des actions et de la coordination des acteurs dans la loi du 9 août 2004. Il est confirmé par la loi HPST<sup>3</sup> du 21 juillet 2009 avec la création des ARS ainsi que par le dernier plan antibiotique 2011-2016.

La circulaire DHOS/E 2 - DGS/SD5A n° 2002-272 du 2 mai 2002 proposait de mettre en place à titre expérimental, à partir de certains établissements de santé, des centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux. Certaines régions ont ainsi pu mettre en place un tel réseau, c'est le cas de la Lorraine avec le réseau Antibiolor, du Pays de Loire avec Medqual, ou encore de la région Franche-Comté avec le réseau RFCLIN-Primair.

Les actions menées par ces réseaux régionaux s'adressent plus volontiers aux médecins prescripteurs.

Ces réseaux communiquent *via* leur site Internet, l'organisation de formations ou encore *via* la diffusion de guides locaux (51). Afin d'améliorer l'impact d'un guide, il doit préférentiellement être élaboré en toute indépendance de l'industrie pharmaceutique, et associer à sa rédaction, des spécialistes et des médecins prescripteurs. En outre, l'intérêt du dimensionnement régional est de pouvoir tenir compte de l'épidémiologie ainsi que des pratiques locales.

### 1.4. Niveau local.

#### 1.4.1. Équipes « d'antibiologie »

Certaines publications ont montré l'intérêt de disposer d'une équipe d'antibiologie au niveau d'un établissement de santé. Ces équipes se veulent pluridisciplinaires, composées généralement d'infectiologues, pharmaciens et microbiologistes ayant un temps dédié au programme (52).

---

<sup>3</sup> « Hôpital, patients, santé et territoires »

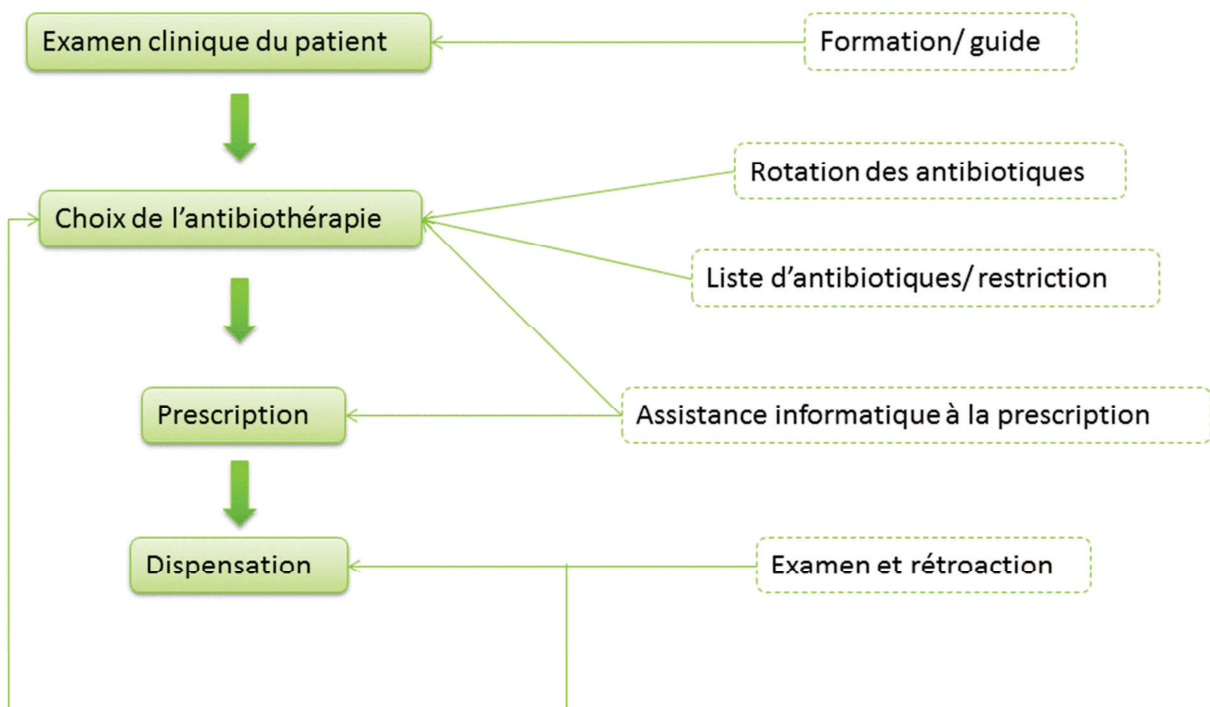


Une étude australienne a montré que la formation des infirmiers au bon usage des antibiotiques, du fait d'une meilleure connaissance permettait une modification de la gestion des antibiotiques en réduisant notamment le délai du relai des formes intraveineuses aux formes per-os (53).

Toutefois, afin de mener à bien une politique de gestion des antibiotiques, l'adhésion de la direction hospitalière est indispensable en termes de financement et d'autorité (54). En effet, les politiques de gestion des antibiotiques ne générant pas directement de revenus, leur financement par la direction est nécessaire ; mais également pour inciter les prescripteurs récalcitrant à adhérer à cette politique (52).

#### 1.4.2. Stratégies de gestion des antibiotiques disponibles.

Les stratégies de gestion des antibiotiques sont variées et peuvent être mises en œuvre à différents moments du processus de prescription (Figure 14). Ces stratégies sont décrites dans le Tableau IV.



**Figure 14** : Processus de prescription et stratégies de gestion des antibiotiques.

**Tableau IV** : Caractéristiques des principales stratégies de gestion des antibiotiques (d'après MacDougall et al) (52).

<b>Stratégie</b>	<b>Procédure</b>	<b>Personnel</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Formation/guide</b>	Création de guide de bon usage des antibiotiques Formation collective ou individuelle des médecins prescripteurs	Comité d'antibiothérapie pour la rédaction des guides Formateurs (médecins, pharmaciens)	Doit permettre la modification des comportements Évite la perte d'autonomie des prescripteurs	Éducation passive probablement peu efficace
<b>Liste d'antibiotique/restriction</b>	Dispensation restreinte d'antibiotiques cibles en fonction des indications	Comité d'antibiothérapie pour la rédaction des guides Comité de validation (infectiologue, pharmacien)	Contrôle direct de la dispensation des antibiotiques Opportunité de formation individuelle	Perte d'autonomie des prescripteurs Nécessite la présence permanente d'un référent
<b>Examen et rétroaction (ou analyse pharmaceutique)</b>	Examen quotidien de la bonne prescription d'antibiotiques cibles Proposition d'alternatives thérapeutiques aux prescripteurs	Comité d'antibiothérapie pour la rédaction des guides Pharmacien	Évite la perte d'autonomie des prescripteurs Opportunité de formation individuelle	Adhésion aux recommandations
<b>Assistance informatique</b>	Utilisation de l'informatique pour la mise en œuvre de stratégies existantes	Validation des commandes informatiques par le comité d'antibiothérapie Comité de validation (médecin, pharmacien) programmeurs informatique	Données spécifiques à chaque patient Aide pour d'autres stratégies	Temps et investissement important pour la mise en place de systèmes sophistiqués
<b>Rotation des antibiotiques</b>	Prévision de rotation des antibiotiques disponibles dans une structure ou un service	Comité d'antibiothérapie pour la rédaction des protocoles de rotation Personnel pour superviser l'adhésion au protocole	Réduction potentielle de la résistance bactérienne en diminuant la pression de sélection	Difficulté d'assurer l'adhésion au protocole de rotation Efficacité controversée

### 1.4.3. Apport de la biologie :

#### 1.4.3.1. Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi pharmacologique thérapeutique d'un antibiotique consiste à vérifier chez un patient que la concentration plasmatique de cet antibiotique se situe dans un intervalle thérapeutique préétabli dans le but d'améliorer l'efficacité tout en prévenant la toxicité.

Ce dernier est indiqué dès lors qu'il n'existe pas de corrélation entre la dose prescrite et la concentration plasmatique alors qu'il existe une corrélation entre cette dernière et l'effet produit par l'antibiotique. Il est également indiqué lorsque l'intervalle thérapeutique (marge entre la concentration thérapeutique et la concentration toxique) est étroit.

C'est le cas notamment pour les aminosides (amikacine, gentamicine, tobramycine et nétilmicine) du fait de leur faible index thérapeutique et de leur toxicité résiduelle ; ou encore de la vancomycine dont le suivi doit être réservé aux patients dont la fonction rénale est altérée ; ou enfin de la teicoplanine ou de la ceftazidime dont le suivi est limité à certaines indications dans les centres permettant leur dosage (55).

#### 1.4.3.2. Intérêt de la procalcitonine

La procalcitonine est considérée aujourd'hui comme étant un des meilleurs marqueurs de l'infection bactérienne systémique. Son intérêt est variable en fonction des types d'infection (infection respiratoire, urinaire, septicémies *etc.*) et des patients (nouveau-nés, personnes âgées *etc.*) mais il semble surtout être lié à un arrêt de l'antibiothérapie. Certaines études ont montré que la procalcitonine était utile pour l'orientation du traitement non seulement pour les infections respiratoires (56-59), mais également pour les infections chez des patients de réanimation pour lesquels une infection d'origine bactérienne était suspectée (60-64). Une étude française multicentrique (PRORATA) a montré que les patients dans le groupe procalcitonine avaient significativement moins de jours d'antibiotique que ceux du groupe témoin (14,3 jours vs 11,6 jours) (62).

#### 1.4.3.3. Intérêt des tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide de l'angine, mis à disposition par la caisse nationale d'assurance maladie et des travailleurs salariés (CNAMTS) à tous les médecins généralistes en 2002, est un outil d'aide au diagnostic qui en présence d'une angine permet d'en déterminer l'origine virale ou bactérienne en 5 à 10 minutes. La sensibilité de ce test varie en fonction des laboratoires de 92 à 97 % avec une spécificité de 95 %.

Ces tests de diagnostic rapide sont d'autant plus importants que les angines représentent 16 % des prescriptions antibiotiques, et que seuls 20 % des angines sont d'origine bactérienne.

L'utilisation de ce test est recommandée devant toute angine chez l'enfant de 3 ans ou plus et chez l'adulte ayant un score de Mac Isaac supérieur ou égal à 2 (Tableau V).

**Tableau V** : Score de Mac Isaac : à utiliser chez l'adulte :

<b>Critère</b>	<b>Points</b>
<b>Fièvre &gt;38°C</b>	1
<b>Absence de toux</b>	1
<b>Adénopathie cervicale antérieure douloureuse ou &gt;1,5 cm</b>	1
<b>Tuméfaction et/ou exsudat amygdalien</b>	1
<b>Âge 15-44 ans</b>	0
<b>Âge ≥45 ans</b>	-1

Certaines études ont montré une diminution des consommations antibiotiques consécutive à la mise en place de ces tests, toutefois cette diminution s'avère modeste et semble s'atténuer dans le temps.

D'autres tests de diagnostic rapide sont également disponibles notamment pour la grippe. Plus qu'une aide au diagnostic, ils sont surtout une aide quant au choix thérapeutique.

## **2. Méthodes d'évaluation de l'impact des politiques de gestion des antibiotiques**

Dans son guide méthodologique « Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques » de juin 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) mettait en avant l'importance de l'évaluation des interventions destinées à améliorer la qualité des soins (65). Dans les études relatives aux programmes de gestion des antibiotiques, le choix de la variable d'intérêt va dépendre de l'objectif du programme, de la conception de l'étude, de sa durée, ainsi que des capacités de mesures.

Deux principaux types d'évaluation se dégagent : l'évaluation quantitative et l'évaluation qualitative.

### **2.1. Analyse quantitative**

L'analyse quantitative va permettre des comparaisons inter- et intra- établissements, dès lors qu'une unité commune sera adoptée.

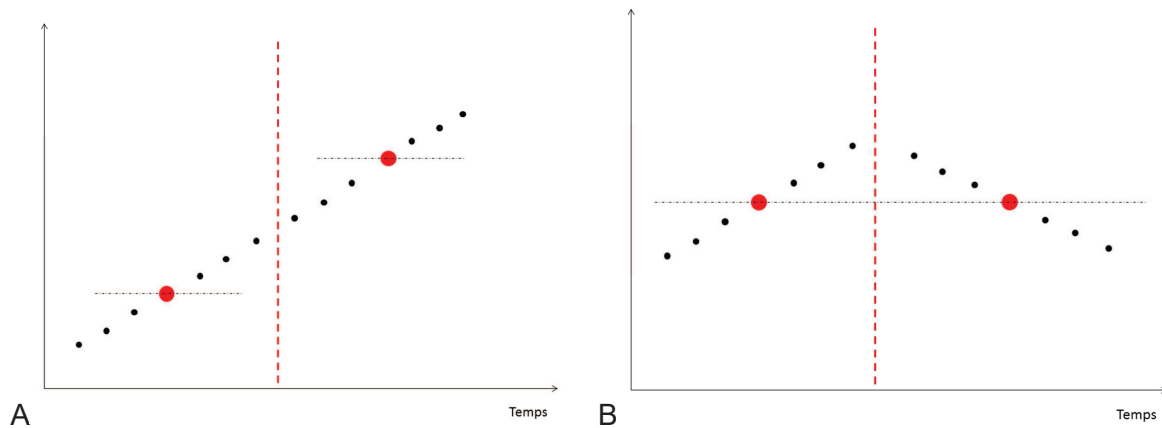
### 2.1.1. Choix de l'unité

Afin d'assurer un suivi des consommations d'antibiotiques, plusieurs unités peuvent être choisies telles que le volume (nombre de boîte), le coût (euros), mais ces dernières peuvent varier dans le temps. C'est pour cela que l'OMS recommande l'utilisation de la dose définie journalière (DDJ), définie comme la dose moyenne journalière d'un médicament (ou plus exactement de la substance active qu'il contient) dans son indication principale, pour un adulte de 70 kilogrammes. La valeur de la DDJ est définie pour chaque médicament par un panel d'experts internationaux au sein de l'OMS. La DDJ est une unité de mesure de la consommation et un outil de comparaison ; ce n'est en aucun cas un instrument de mesure de qualité du bon usage des médicaments. Afin de prendre en compte les différences importantes de population d'un pays à l'autre ou encore d'un établissement à un autre et de rendre ainsi possibles des comparaisons, la consommation d'antibiotiques est communément exprimée en nombre de doses définies journalières pour 1000 habitants et par jour (defined daily doses per 1000 inhabitants per day, DID).

### 2.1.2. Approches méthodologiques

#### 2.1.2.1. Études avant/après :

En raison des tendances préexistantes à l'amélioration ou de variations liées à autre chose que l'intervention, il est difficile, voire impossible, d'attribuer les variations observées à l'intervention. Il a de plus été suggéré que les résultats des études avant/après pouvaient surestimer les effets des interventions ayant pour but d'améliorer la qualité des soins. Les études avant/après, très (trop) souvent réalisées, ne devraient donc pas être utilisées pour évaluer l'impact d'une intervention, sans que l'on puisse confirmer que les modifications observées sont liées à l'intervention. En effet, le fait de ne comparer que deux valeurs sans tenir compte des tendances d'évolution peut conduire à de fausses interprétations, comme le montre la Figure 15.



**Figure 15** : Études Avant-Après : exemples de fausses interprétations.

Dans le cas A, on pourrait conclure en un impact lié à l'intervention matérialisée par la ligne rouge, or il ne s'agit que d'une tendance déjà amorcée avant cette dernière. À l'inverse dans les cas B, on pourrait conclure en une absence d'impact, alors que l'on voit une très nette inflexion de la tendance au moment de l'intervention.

#### 2.1.2.2. Séries chronologiques – analyse par régression segmentée

L'analyse par régression segmentée est une méthode statistique puissante pour estimer l'effet des interventions dans les études de séries chronologiques interrompues. Cette méthode décrite par Wagner, Ansari et leurs collaborateurs (66, 67) a été utilisée par différents auteurs (68-70). Cette approche permet, sans groupe contrôle, de différencier les tendances pré-intervention de l'impact propre de l'intervention en identifiant un changement immédiat (changement de niveau) et un changement à plus long terme (changement de pente) (Figure 16).

Le modèle de régression segmentée est de la forme suivante :

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * \text{temps} + \beta_2 * \text{intervention} + \beta_3 * \text{temps post-intervention} + e_t$$

$Y_t$  : nombre moyen de DDJ mensuelle.

*Temps* : temps écoulé au temps t depuis le début de la période d'observation.

*Intervention* : codée 0 avant la date d'intervention et 1 par la suite.

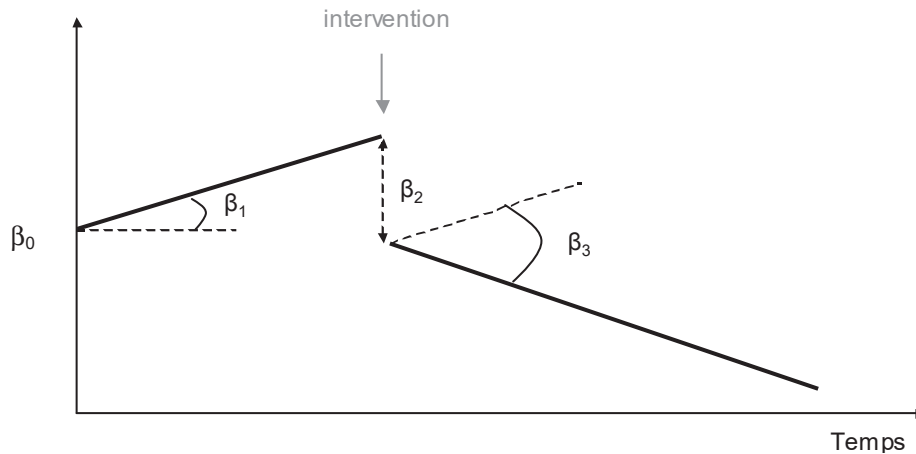
*Temps post-intervention* : temps écoulé après l'intervention au temps t.

$\beta_0$  : correspond à l'intercept.

$\beta_1$  : estime la pente avant intervention.

$\beta_2$  : estime le changement de niveau dû à l'intervention.

$\beta_3$  : estime le changement de pente après intervention.



**Figure 16** : Régression segmentée : schématisation des différents paramètres estimés dans le modèle.

Autres paramètres étudiés :

- $R^2$  ajusté : le coefficient de détermination ajusté, compris entre 0 et 1, mesure l'adéquation entre le modèle et les données observées tout en tenant compte du nombre de variable du modèle final.
- Test de Durbin Watson : d'une valeur comprise entre 0 et 4, ce test évalue l'autocorrélation d'ordre 1. Une valeur proche de zéro indique une autocorrélation positive, les valeurs situées autour de 2 montrent une absence d'autocorrélation et si l'on s'approche de 4, il existe une autocorrélation négative.

Choix du modèle :

Les variables sont sélectionnées selon la procédure de pas à pas descendant (avec un seuil de significativité retenu  $p = 0,05$ ). Le choix du modèle final se fait selon le critère de parcimonie.

Expression de l'effet de l'intervention :

Le résultat peut être exprimé en variation absolue ou relative.

- Variation absolue =  $Y_t(\text{avec intervention}) - Y_t(\text{sans intervention})$

- Variation relative (%) = 
$$\frac{Y_t(\text{avec intervention}) - Y_t(\text{sans intervention})}{Y_t(\text{sans intervention})} \times 100$$

Cette méthode robuste a comme principal inconvénient de nécessiter un nombre de mesures important à savoir un minimum de 12 mesures pré-intervention et autant en post-intervention, cependant l'augmentation à 24 mesures permet de tenir compte de la saisonnalité (66).

D'après le guide méthodologique de la HAS (65), cette approche est surtout utile dans deux situations :

- Lorsqu'il est impossible de randomiser, car l'intervention ne peut être limitée à une partie des centres, c'est le cas par exemple d'une campagne télévisée visant à réduire le tabagisme des jeunes ;
- Lorsque l'on dispose d'un système d'informations permettant d'obtenir des données enregistrées systématiquement depuis de nombreuses années, c'est le cas des données de consommation antibiotique (classe pharmaceutique soumise à prescription) dont les données de remboursement peuvent être obtenues auprès des caisses d'assurance maladie.

L'analyse quantitative présente l'avantage d'être peu coûteuse, toutefois elle ne permet pas d'évaluer les bonnes pratiques en antibiothérapie. Pour cela, il faut adopter une autre approche analytique : l'analyse qualitative.

## 2.2. Analyse qualitative

L'évaluation qualitative permet d'affiner l'analyse précédente en évaluant différents points tels que : la présence de protocoles, les prescriptions (posologie, voie d'administration, mode d'administration, durée), les indications (efficacité clinique, bactériologique), le choix de la molécule (tolérance, coût), la réévaluation *etc.* Ce type d'analyse est le plus souvent réalisé sous la forme d'enquête de prévalence (réalisée un jour donné). Les établissements ont la



possibilité d'organiser de telles enquêtes en interne, en fonction de problématique particulière (évaluation des pratiques des internes *versus* senior, lors de la mise en place d'une nouvelle molécule...) ou de participer à des enquêtes nationales telles que la surveillance de la prescription antibiotique (SPA) organisée par la société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF) et l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA) ou européenne telle que l'enquête européenne de prévalence de l'utilisation des antibiotiques dans les hôpitaux financée par l'ECDC.

## **TRAVAUX PERSONNELS**



## **Étude 1 : Impact de la diffusion d'un guide régional pour le bon usage de l'antibiothérapie dans les infections urinaires de l'adulte.**

---

### **Présentation de l'étude**

Les fluoroquinolones ont un large spectre, une bactéricidie rapide, une excellente absorption orale ainsi qu'une bonne tolérance. Ces qualités en font une classe majeure d'antibiotique très fréquemment utilisée, notamment dans les infections urinaires non compliquées. La largeur du spectre antibiotique des fluoroquinolones a pour conséquence un fort impact écologique, responsable de l'émergence de résistance aux antibiotiques. La limitation des prescriptions des fluoroquinolones est fondamentale dans la lutte contre la diffusion des résistances bactériennes. C'est la raison pour laquelle, un guide de bon usage de l'antibiothérapie dans les infections urinaires de l'adulte a été diffusé à l'ensemble des médecins prescripteurs de Franche-Comté en avril 2008. Ce guide préconisait des antibiotiques à spectre plus étroit tels que la nitrofurantoïne ou l'association fosfomycine-trométamol pour le traitement des infections urinaires non compliquées et de réserver les fluoroquinolones pour des infections tissulaires (pyélonéphrites, prostatites) ou pour des infections compliquées.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la diffusion de ce guide sur les prescriptions antibiotiques.

Les données mises à disposition par l'assurance maladie correspondait aux données de remboursement d'antibiotiques à visée urinaire : nitrofurantoïne, association fosfomycine-trométamol et fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine et loméfloxacine), prescrits aux femmes âgées de 15 à 65 ans. Ces données ont été collectées pour la période mai 2007 – décembre 2009 et converties en dose définie journalière (DDJ). L'analyse par régression segmentée a été utilisée pour mettre en évidence des modifications de prescriptions. La date d'intervention retenue était celle de la diffusion du guide (avril 2008).

### **Résultats**

Durant les 12 mois précédents la diffusion du guide, les consommations antibiotiques étaient stables. Au cours des 20 mois suivant l'intervention, le nombre de prescription de nitrofurantoïne et de fosfomycine-trométamol a augmenté respectivement de 36,8 % (intervalle de confiance 95 % : 30,6 – 42,2) et de 28,5 % (intervalle de confiance 95 % : 22,9

– 35,4). Les prescriptions de norfloxacine ont diminué sur cette même période de 9,1 % (intervalle de confiance 95 % : -15,3 - -3,5).

## **Conclusion**

Les données de l'assurance maladie offraient une couverture de 95 % de la population de la région Franche-Comté. Cependant, ces dernières ne permettaient pas de connaître l'indication des traitements antibiotiques, raison pour laquelle cette étude s'est limitée aux antibiotiques à visée urinaire (nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol et fluoroquinolones urinaires), chez les femmes âgées de 15 à 65 ans (population la plus sujette aux infections urinaires). L'utilisation d'un modèle de régression segmentée permet d'obtenir des résultats robustes, montrant que la diffusion d'un guide de bon usage de l'antibiothérapie dans les infections urinaires de l'adulte a eu un effet, avec une augmentation, conformément aux recommandations, des prescriptions de nitrofurantoïne et de fosfomycine-trométamol, ainsi qu'une diminution de celles de norfloxacine. Un report partiel des prescriptions de norfloxacine a pu se faire vers d'autres classes antibiotiques telles que les  $\beta$ -lactamines (essentiellement l'association amoxicilline-acide clavulanique et cefixime). Toutefois ces molécules n'ont pas été étudiées du fait de la faible proportion de leurs indications urinaires.

L'effet positif de ce guide sur les prescriptions antibiotiques dans le cadre d'infections urinaires peut être en partie expliqué par le fait qu'il tenait compte de l'épidémiologie locale, et qu'il a été rédigé par un groupe de travail pluridisciplinaire (infectiologues, microbiologistes, hygiénistes, pharmaciens et médecins prescripteurs) indépendant de l'industrie pharmaceutique. De plus, la diffusion de ce guide aux formats papier et électronique a également été accompagnée d'une présentation orale aux médecins au moment de sa diffusion.

La diffusion du guide a modifié les pratiques d'antibiothérapie. Toutefois, le suivi doit être poursuivi afin de s'assurer de la durabilité de l'effet, et le cas échéant de proposer de nouvelles séances de formations.

## Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns

Celine Slekovec · Joël Leroy · Nathalie Vernaz-Hegi · Jean-Pierre Faller · Danièle Sekri · Bruno Hoen · Daniel Talon · Xavier Bertrand

Received: 28 March 2011 / Accepted: 3 January 2012  
© Springer Science+Business Media B.V. 2012

**Abstract** *Background* Fluoroquinolones are frequently prescribed for non complicated urinary tract infection treatments and have a negative ecological impact. We aimed to substitute them by antibiotics with narrower activity spectrum in order to preserve fluoroquinolone activity in complicated hospital infections. *Objective* To assess the impact of a multi-modal approach that combines the dispatching of antibiotic prescription guidelines and voluntary attendance at educational sessions on general practitioners' (GP) antibiotic prescription habits. *Setting* This study was led in Franche-Comté, a French eastern region, where GPs were given a guideline recommending a restricted use of fluoroquinolones for urinary tract infections. *Method* Segmented regression analysis of interrupted time series was used to assess changes in antibiotic

prescription. Main outcome measure: The antibiotic prescription data of nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and fluoroquinolones for women aged 15–65 years were obtained from the regional agency of health insurance. *Results* Twenty months after intervention, the number of nitrofurantoin and fosfomycintrometamol prescriptions increased by 36.8% (95% CI: 30.6–42.2) and 28.5% (95% CI: 22.9–35.4), respectively, while that of norfloxacin decreased by 9.1% (95% CI: –15.3 to –3.5). *Conclusion* This study suggests that the dispatch of the guideline on urinary tract infection had a moderate impact on antibiotic prescriptions.

**Keywords** Antibiotic · Antibiotic stewardship · France · Prescription · Regional guideline · Segmented regression · Urinary tract infection

C. Slekovec · D. Talon · X. Bertrand (✉)  
Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire  
Besançon, 3 Bd Fleming, 25030 Besançon, Cedex, France  
e-mail: xavier.bertrand@univ-fcomte.fr;  
xbertrand@chu-besancon.fr

C. Slekovec · J. Leroy · B. Hoen · D. Talon · X. Bertrand  
UMR 6249 Chrono-environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France

J. Leroy · B. Hoen  
Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier  
Universitaire Besançon, Besançon, France

N. Vernaz-Hegi  
Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland

J.-P. Faller  
Service de Maladies Infectieuses et Réanimation, Centre  
Hospitalier de Belfort-Monbeliard, Monbeliard, France

D. Sekri  
Agence Régionale de la Santé, Besançon, France

### Impact of findings on practice

- New regional guidelines for the management of UTIs should recommend not to use fluoroquinolones for uncomplicated acute cystitis.
- Fosfomycin-trometamol or nitrofurantoin should be prescribed by GPs as first-line treatment for uncomplicated UTIs.
- The dispatch of a new guideline seems to have a moderate impact on antibiotic prescriptions in France

### Introduction

Despite innumerable lives saved by antibiotics over the last six decades, use and misuse of these drugs was followed by



a dramatic raise in bacterial resistance to antibiotics. This worldwide public health issue is responsible for an increase in morbidity, mortality, length of stay and cost of hospitalisation. Fluroquinolones (FQs) represent a major antibiotic class. Their wide spectrum of activity, rapid bactericidal effect, excellent oral absorption and tolerability has resulted in their extensive use. However, the ecological impact of a mis- or over-use of these antibiotics is a matter of concern. At equal consumption, the ecological impact of FQs seems to be more important than that of other antibiotic classes [1–4]. In numerous clinical situations, alternatives to FQs prescription are available and have demonstrated their efficacy. Antibiotics with lesser ecological impact may be substituted for FQs to preserve their activity in complicated hospital infections. Actually the rate of resistance of *Escherichia coli* to ciprofloxacin reached 20% in our university hospital and 10% in the surrounding community. This is why a regional committee for prudent use of antibiotics proposed guidelines on management of antibiotic prescription in urinary tract infections (UTIs).

#### Aim of the study

To assess the impact of a multi-modal approach that combines the dispatching of antibiotic prescription guidelines and voluntary attendance at educational sessions on antibiotic prescription.

## Method

### Setting and population

Our study took place in Franche-Comté, a region of eastern France that accounts for 1.1 million inhabitants. Since UTIs are the most frequent bacterial infections in women aged 15–65 years, we defined this population, which represents 305,000 inhabitants, as our study population. The

number of general practitioners (GPs) working in Franche-Comté is about 2 200.

### Intervention

In April 2008, the new guidelines for the management of UTIs were mailed to all GPs and were made available on the website <http://www.rfclin.info>. During this month, about two hundred GPs attended to training sessions related to these guidelines. Training sessions included didactic lecture, actual clinical examples, information on antibiotic use and resistance (general data and local data). These guidelines proposed a definition for UTIs, a diagnostic strategy, a reminder on the micro-organisms most frequently responsible for UTI and preferred antibiotic options. Briefly, the recommendations pointed out two main messages which seemed to be essential for FQs stewardship: first, FQs should not be used for uncomplicated acute cystitis; and secondly, fosfomycin-trometamol (3 g monodose) or nitrofurantoin (300 mg-day for 5 days) should be preferred as first-line treatment for uncomplicated UTIs.

Table 1 summarizes the details of the study population, antibiotic stewardship policies implemented during the study period, as proposed by the ORION statement [5].

### Data collection

To estimate the number of antibiotic prescriptions, we used the monthly antibiotic reimbursement data for ambulatory care which were obtained from the regional agency of health insurance. We analysed the 12-month period prior to the intervention (May 2007 to April 2008) and the 20-month time period post-intervention (May 2008 to December 2009). The interest outcome was the number of prescription per month. Targeted antibiotics were nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol, and fluoroquinolones, such as norfloxacin (multi-dose package) which is widely used for treatment of UTIs, as well as single-dose FQs and

**Table 1** Population, setting, dates, antibiotic policy

*Setting:* Antibiotic prescription data from the regional agency of health insurance of Franche-Comté (a French eastern region)

*Dates:* May 2007 to December 2009

12-month prior-intervention period: May 2007–April 2008

20-month post-intervention period: May 2008 to December 2009

*Population characteristics:* women aged 15–65 years representing 305,000 inhabitants.

The number of general practitioners is close to 2,200 in this region

*Antibiotic stewardship:* Dispatching of a guideline of antimicrobial prescription in urinary tract infections and voluntary attendance at educational sessions in April 2008

*Phase 1:* No fluoroquinolone stewardship

*Phase 2:* Norfloxacin and other fluoroquinolones stewardship in favour of nitrofurantoin and fosfomycin-trometamol

*Antibiotic data:* the number of prescriptions per antimicrobial per month and in Daily Defined Doses

other multi-dose FQs (ciprofloxacin and ofloxacin) with the exception of anti-pneumococcal FQs (levofloxacin and moxifloxacin). Antibiotic consumption was expressed as monthly number of prescriptions and as Daily Defined Doses (DDD) according to the World Health Organization (WHO) recommendations [6].

#### Data analysis

Segmented regression analysis of interrupted time series data is used to assess the longitudinal effects of the change in antibiotic prescribing. The level and slope of the pre-intervention segment served as control for the post-intervention segment in single group time series. This approach represents a methodologically acceptable design for measuring the impact of interventions, as described by Wagner et al. and Ansari et al. [7, 8].

Analysis of antibiotic use was performed using a step-wise backward approach. We tested autocorrelation with the Durbin-Watson test (d). The d-statistic values range is [0; 4]. Values around 2 indicate no correlation; lower values indicate positive auto-correlation while values close to 4 indicate negative auto-correlation. The  $R^2$  statistic was calculated as a measure to evaluate goodness-of-fit of the final segmented regression model to the data. The intervention effect is expressed as the absolute and relative difference between the predicted outcome based on the intervention and the counterfactual value [7]. Moreover, this methodology has already been used by other authors whose aim was to assess the impact of an intervention [9–11].

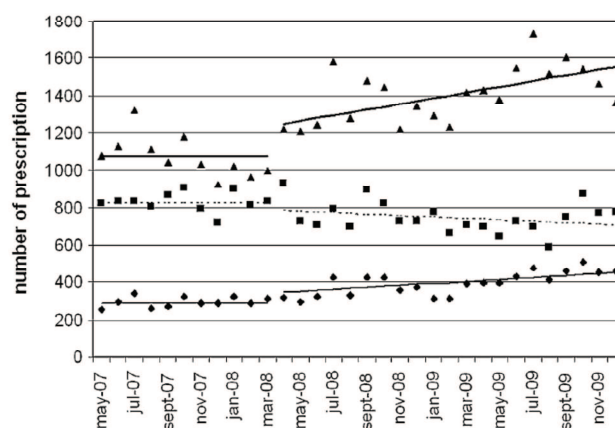
The statistical analysis was performed with Eviews 6.0 (Quantitative Micro Software Irvin, USA). The level of significance was 0.05.

#### Results

In our region, the global number of antimicrobial prescriptions of nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and norfloxacin in women aged 15–65 years was stable during the 12-month pre-intervention period (Fig. 1).

Mean monthly data of antibiotic prescriptions expressed in number of prescriptions or in DDD before and after intervention are reported in Table 2.

Segmented regression modelling is presented in the Fig. 1 for nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and norfloxacin. A significant change in slope after intervention was found for these 3 antibiotics ( $P < 0.001$ ) the post-intervention slope of nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and norfloxacin was equal to 5.29, 15.34 and  $-3.78$  prescriptions per month, respectively. Conversely the prescription level was not affected by the intervention. For the



**Fig. 1** Graphic representation of the segmented regression modelisation. *Square*: monthly prescription number of norfloxacin observed. *Broken line*: prescription of norfloxacin modelisation. *Diamond*: monthly prescription of nitrofurantoin observed. *Thin line*: prescription of nitrofurantoin modelisation. *Triangle*: monthly prescription of fosfomycin-trometamol observed. *Thick line*: prescription of fosfomycin-trometamol modelisation

single-dose FQ prescription a significant decrease of the prescription level by 8.7 prescriptions was observed ( $P = 0.002$ ), it was not associated with a change of slope. For the multi-doses FQs (ciprofloxacin and ofloxacin) no significant change was observed during the study period.

Table 3 summarizes absolute and relative variations of the prescription number of nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and norfloxacin 20 months after intervention and the results of both Durbin-Watson test and  $R^2$ .

#### Discussion

The regional agency of health insurance covers more than 95% of the population in our region and provides robust data on ambulatory antibiotic prescription (drug and patient's age and sex). As no clinical information is available in the agency database to attribute antibiotic prescription to a specific infectious syndrome, we included in our survey all molecules which were frequently prescribed in UTIs in our region: FQs and particularly norfloxacin [12], fosfomycin-trometamol and nitrofurantoin. In contrast to other multi-dose FQs, which are also prescribed for pyelonephritis, osteo-articular or broncho-pulmonary infections, norfloxacin is prescribed only for UTIs. The 3 target drugs (i.e. norfloxacin, fosfomycin-trometamol and nitrofurantoin) are almost exclusively prescribed for UTIs.  $\beta$ -lactams (mainly amoxiclav and cefixime) and cotrimoxazole may also be prescribed in UTIs. They were not analysed because of low-level prescription of cotrimoxazole in this indication, due to a decreased susceptibility of enterobacteria [13], and weak consumption of  $\beta$ -lactams



**Table 2** Mean monthly data of antibiotic prescriptions expressed in number of prescription and in Daily Defined Doses (DDD) before and after intervention, in women aged from 15 to 65 years, Franche-Comté

	Prior-intervention (May 2007 to April 2008)		Post-intervention (May 2008 to December 2009)	
	DDD (95% CI)	No. Prescriptions (95% CI)	DDD (95% CI)	No. Prescriptions (95% CI)
Nitrofurantoin	2 542.3 (2380.9–2703.6)	295.9 (279.5–312.4)	3 431.9 (3161.6–3702.1)	398.9 (370.4–427.3)
Fosfomycin-trometamol	1 263.7 (1178.2–1349.1)	1 082.8 (1011.2–1154.5)	1 645.7 (1561.8–1729.5)	1 412.6 (1344.0–1481.2)
Norfloxacin	7 095.8 (6744.8–7446.9)	836.9 (800.5–873.4)	6212.0 (5906.4–6517.6)	737.5 (703.3–771.7)
Short course FQ	40.4 (37.1–43.8)	48.8 (45.0–52.5)	32.5 (29.2–35.8)	40.1 (36.8–43.3)
Multi-doses FQ	5 650.2 (5181.7–6118.7)	707.8 (651.5–764.0)	5 668.6 (5328.0–6009.2)	689.4 (648.1–730.7)

FQ Fluoroquinolones

Short course FQ: ciprofloxacin, ofloxacin and lomefloxacin

Multi-doses FQ: ciprofloxacin and ofloxacin

**Table 3** Variations of the prescription number of nitrofurantoin, fosfomycin-trometamol and norfloxacin 20 months after intervention and values of the Durbin-Watson test and  $R^2$ 

	Nitrofurantoin	Fosfomycin-trometamol	Norfloxacin
Absolute variation: n (CI 95%)	+105.8 (81.4–130.3)	+306.8 (231.7–381.8)	–75.6 (–120.4 to –30.6)
Relative variation: % (CI 95%)	+36.8 (30.6–42.2)	+28.5 (22.9–35.4)	–9.1 (–15.3 to –3.5)
Durbin-Watson test values	1.64	1.51	1.88
$R^2$	0.695	0.671	0.242

in UTIs compared to other infections. We then focused our analysis on the switch from norfloxacin to the drugs recommended in the guidelines, i.e. fosfomycin-trometamol and nitrofurantoin.

Our segmented regression analysis over a 32-month period, suggests that the guideline dispatch was followed by a change in prescribers' habits. We recorded an increase in the number of nitrofurantoin and fosfomycin-trometamol prescriptions, 20 months after the guideline dispatching by 36.8% (95% CI: 30.6–42.2) and 28.5% (95% CI: 22.9–35.4) respectively, and a decrease in norfloxacin prescriptions by 9.1% (95% CI: –15.3 to –3.5). It is unlikely that the incidence of UTIs varied during the study period and difference observed between the increase of fosfomycin-trometamol/nitrofurantoin prescription and the

decrease of norfloxacin prescription could be due to replacement of other antibiotics potentially prescribed for UTIs such as  $\beta$ -lactams or multi-doses fluoroquinolones (ofloxacin or ciprofloxacin) [14]. But on the whole, the number of other FQs prescription did not significantly change over the study period.

Segmented regression analysis is a robust statistical method that allows the analysis of dynamic changes in various outcomes, if there is no autocorrelation between observations. In our study, Durbin Watson values close to 2 supported the absence of autocorrelation in our series. Moreover, our statistical models are powerful, explaining about 70% of variance with the exception of norfloxacin series where  $R^2$  is equal to 24%.

The comparison of our results with previous studies is hard since the methods vary between interventions. For instance, STRAMA (the Swedish strategic programme against antibiotic resistance) have monitored the antibiotic use and the resistance at a national level with interesting findings (en.strama.se) and others interventions have been trialled to improve prescribing. Cals et al. [15] reported use of point-of-care CRP testing to improve diagnosis of respiratory tract infections and communication skills. Francis et al. [16] compared paper-based and web-based modelling experiments to reduce inappropriate antimicrobial use in respiratory tract infections using booklets and educational sessions. Finally, McNulty and colleagues [17] reported the influence of antibiotic susceptibility reporting on GPs prescription. All these approaches suggest that improving GP prescription should include communication skills and commitment of GPs. Our guidelines results from

a multidisciplinary collaboration: infectious disease specialists, microbiologists, infection control practitioners, clinical pharmacists and others experts were consulted for its writing. Because they take into account local epidemiology and contain a bundle of useful information, without any economic side, in general these guidelines were looked at as unbiased by prescribers [18, 19]. However, introducing guidelines for antimicrobial stewardship is not sufficient to bring out the desired outcomes. For sustainable and effective adherence to best practice, prescribers need to be encouraged to internalize the new recommendations. It is likely that GPs that had participated to trainings accompanying the guideline dispatching, were more prone to follow the new recommendations, because they were involved in the decision-making process [20]. The participation was voluntary and participating GPs were aware of antimicrobial resistance concern. Sustainable efforts are necessary to involved all the GPs in the project.

**Acknowledgments** We thank all the GPs of Franche-Comte, who enabled the use of their prescription data.

**Funding** No specific funding.

**Conflicts of interest** None.

## References

- Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, Castiglioni A, Metlay JP, Edelstein PH, et al. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *Arch Intern Med*. 2002;162(21):2469–77.
- Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, et al. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991–2000. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1643–8.
- Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, Ramakers M, Daubin C, du Cheyron D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):778–84.
- Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(4):878–81.
- Stone SP, Cooper BS, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. The ORION statement: guidelines for transparent reporting of outbreak reports and intervention studies of nosocomial infection. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(4):282–8.
- World Health Organization (WHO). Anatomic therapeutic chemical (ATC) classification index with defined daily doses (DDDs). WHO, Oslo, Norway; 2001.
- Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):299–309.
- Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(5):842–8.
- Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K, Monnet DL, Daures JP, Gould IM. Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):169–76.
- Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Zack JE, et al. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):704–11.
- Matowe L, Ramsay CR, Grimshaw JM, Gilbert FJ, Macleod MJ, Needham G. Effects of mailed dissemination of the Royal College of Radiologists' guidelines on general practitioner referrals for radiography: a time series analysis. *Clin Radiol*. 2002;57(7):575–8.
- J Leroy, I Patry, C Faure, E Ariskina, JP Gaume, T Henon, et al. [Regional audit on fluoroquinolones usage in the hospital and the community: Are these antibiotics over-used?]. *Pathol Biol (Paris)*, 2011;59(5):103–7.
- Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):483–7.
- Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(Suppl 5):4–16.
- Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *Bmj*. 2009;338:b1374.
- Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *Bmj*. 2009;339:b2885.
- CA McNulty, GM Lasseter, A Charlett, A Lovering, R Howell-Jones, A Macgowan, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1396–1404.
- Jiang HJ, Lagasse RS, Ciccone K, Jakubowski MS, Kitain EM. Factors influencing hospital implementation of acute pain management practice guidelines. *J Clin Anesth*. 2001;13(4):268–76.
- Christakis DA, Rivara FP. Pediatricians' awareness of and attitudes about four clinical practice guidelines. *Pediatrics*. 1998;101(5):825–30.
- Costanza ME, Stoddard AM, Zapka JG, Gaw VP, Barth R. Physician compliance with mammography guidelines: barriers and enhancers. *J Am Board Fam Pract*. 1992;5(2):143–52.





## Étude 2 : Quand le principe de précaution impacte les bonnes pratiques en antibiothérapie

---

### Présentation de l'étude

Suite aux signalements d'effets indésirables graves hépatiques et respiratoires survenus chez des patients traités au long court par la nitrofurantoïne, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS, devenue l'ANSM en 2012) a émis en février 2011 un message de pharmacovigilance à l'intention des professionnels de santé, mettant en garde contre l'utilisation de la nitrofurantoïne notamment dans les traitements longs. La nitrofurantoïne est un antibiotique à spectre étroit et à faible impact écologique. Sa prescription est recommandée par le guide régional de bon usage de l'antibiothérapie (diffusé en avril 2008) dans le traitement court d'infection urinaire non compliquée de l'adulte.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact potentiel du message de pharmacovigilance sur les prescriptions antibiotiques.

Les consommations d'antibiotiques à visée urinaire (nitrofurantoïne, fosfomycine, fluoroquinolones : norfloxacin, loméfloxacine, ciprofloxacine et ofloxacine) prescrits aux femmes de 15 à 65 ans, ont été étudiées entre mai 2007 et août 2012. Les données converties en Doses Définies Journalières (DDJ) ont été analysées par régression segmentée.

### Résultats

La diffusion du message de l'AFSSAPS s'est accompagnée d'une diminution significative des prescriptions de nitrofurantoïne en termes de niveau et de pente ( $p < 0,001$ ), avec une diminution relative de 49 % (6290 DDJ sans intervention à 3191 DDJ après intervention). Un report partiel a été observé vers la loméfloxacine + 234 DDJ et l'ofloxacine + 324 DDJ. Les prescriptions de fosfomycine-trométamol n'ont pas été impactées.

## **Conclusion**

La diffusion du message de l'AFSSAPS a été suivie d'une réduction de moitié des prescriptions de nitrofurantoïne. Les données obtenues ne permettaient pas connaître les indications des prescriptions, il n'était donc pas possible de dissocier les traitements longs des traitements courts. Cependant, certaines études ont montré que 75 % des prescriptions de nitrofurantoïne concernaient des traitements courts. Nos résultats laissent donc penser que la diminution observée concerne également pour partie des traitements courts. Or, les effets indésirables graves à l'origine de ce message de pharmacovigilance ne sont que très rarement décrits pour des traitements courts, et les infectiologues s'accordent pour ne pas remettre en question la recommandation de la nitrofurantoïne dans le traitement des infections urinaires non compliquées de l'adulte. Ainsi, la diffusion du message de l'AFSSAPS a induit un retour des prescripteurs vers les fluoroquinolones, dont l'impact écologique négatif est bien connu.

Dans ce contexte, le message aurait mérité d'être ciblé pour préciser les limites de prescription afin d'en faciliter l'appropriation par les prescripteurs. En effet, le remplacement de la nitrofurantoïne par d'autres antibiotiques à impact écologique important facilite la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

*J Antimicrob Chemother*  
doi:10.1093/jac/dkt328

## When the precautionary principle disrupts 3 years of antibiotic stewardship: nitrofurantoin in the treatment of urinary tract infections

C. Slekovec<sup>1,2</sup>, J. Leroy<sup>3</sup>, A. Huttner<sup>4</sup>, O. Ruyer<sup>5</sup>, D. Talon<sup>1,2</sup>, D. Hocquet<sup>1,2</sup> and X. Bertrand<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon, France; <sup>2</sup>UMR 6249 Chrono-environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France; <sup>3</sup>Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon, France; <sup>4</sup>Service de Prévention et Contrôle de l'Infection, Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva, Switzerland; <sup>5</sup>Service de Maladies Infectieuses et Réanimation, Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard, Belfort, France

\*Corresponding author. Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, Besançon, France. Tel: +33-3-81669053; Fax: +33-3-81668914; E-mail: xbertrand@chu-besancon.fr

**Keywords:** fluoroquinolones, fosfomycin, adverse effects

Sir,

In 2008, the alarming level of antibiotic resistance in France led us to release regional guidelines for the treatment of urinary tract infections (UTIs).<sup>1</sup> Briefly, we recommended (i) the avoidance of fluoroquinolones for uncomplicated UTIs and (ii) the use of fosfomycin (single 3 g dose) or nitrofurantoin (100 mg three times a day, 5 days) as first-line treatment. Accordingly, fosfomycin and nitrofurantoin prescriptions increased, while fluoroquinolone prescriptions declined.<sup>2</sup> In February 2011, the French Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM) published a drug monitoring alert concerning nitrofurantoin.<sup>3</sup> This letter reported new cases of severe hepatic and pulmonary toxicity after prolonged treatments with nitrofurantoin. National guidelines were suspended, while nitrofurantoin's use as prophylaxis for UTIs was strongly discouraged. One year later the ANSM issued its new guidelines, stating that: (i) nitrofurantoin is responsible for severe pulmonary and hepatic toxicity; (ii) nitrofurantoin should be used for documented cystitis due to susceptible microorganisms only when no other antimicrobial presenting a better benefit/risk ratio can be used orally; (iii) nitrofurantoin can nevertheless be considered for empirical treatment in cases of urgency or in the setting of a previous history of multidrug-resistant bacteria; and (iv) nitrofurantoin must not be used as prophylaxis.

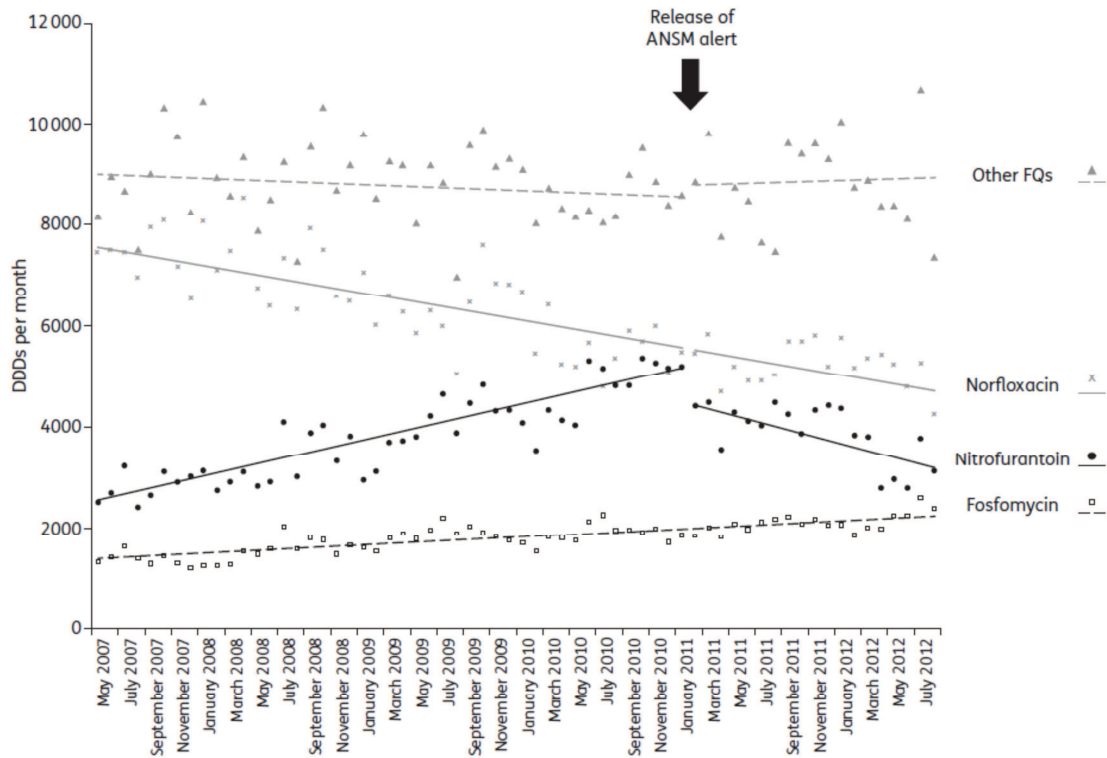
We assessed the impact of the ANSM guidelines on drugs prescribed for UTIs in our region using antibiotic prescription data (nitrofurantoin, fosfomycin and fluoroquinolones with the exception of anti-pneumococcal fluoroquinolones) extracted from the region's health insurance agency (ambulatory care for women aged 15–65 years). Antibiotic consumption was measured from May 2007 to August 2012 via monthly totals of daily defined doses (DDDs) according to WHO recommendations.<sup>4</sup>

The publication of the drug monitoring alert led to a prompt and significant ( $P < 0.001$ ) decrease in nitrofurantoin use: the relative variation was  $-49.3\%$  16 months after the release (Figure 1). We also observed a significant increase in 3 day fluoroquinolone treatment packs (lomefloxacin), single-dose fluoroquinolone packs (ofloxacin or ciprofloxacin) and multi-dose ofloxacin packs. Throughout the entire study period, the consumption of fosfomycin increased, that of ciprofloxacin was stable and that of norfloxacin decreased, with no change in trend (Figure 1). Our dataset did not allow the tracing of indications for nitrofurantoin prescriptions (i.e. short-term use versus prophylaxis or intermittent use). However, a French global prescription survey suggests that  $\sim 75\%$  of nitrofurantoin is prescribed for short-term treatments.<sup>5</sup> It is thus very likely that the two-to-one reduction in nitrofurantoin use in our region is not only linked to the ban on nitrofurantoin for UTI prophylaxis but has also impacted short-term use. For the latter, prescribers largely replaced nitrofurantoin with fluoroquinolones.

The alert was the consequence of a survey of nitrofurantoin's adverse effects: the French Committee on Drug Monitoring reported severe adverse effects, mainly pulmonary or hepatic, with a frequency of 12.7 per year (1 per 20 551 nitrofurantoin prescriptions).<sup>5</sup> This frequency increased with treatment duration: from 1 case per 24 800 short-term prescriptions ( $< 1$  month) to 1 case per 7666 long-term prescriptions ( $> 1$  month). In addition, the context of this alert must be taken into account. It was issued shortly after the French medical community had been rocked by the Mediator scandal, which appeared to some to expose the French pharmaceutical oversight apparatus as relatively permissive, if not lax.<sup>6</sup>

To our knowledge, no other European country has released similar recommendations, while most of them use more nitrofurantoin than France, including for recurrent UTIs.<sup>7</sup> According to most European experts' analyses, there is no strong scientific evidence to limit the use of nitrofurantoin for both incident and recurrent short-term UTI treatment, and its use is now recommended in numerous guidelines worldwide.<sup>8</sup> The incidence of serious adverse events due to antibiotic classes deserves scrutiny. A survey led by the CDC estimated nearly identical incidence rates in emergency department visits triggered by nitrofurantoin and quinolone use (9.8 versus 9.2 visits per 10 000 outpatient prescriptions, respectively); the study aggregated data for short- and long-term nitrofurantoin therapy.<sup>9</sup>





**Figure 1.** Graphical representation of the segmented regression modification of antibiotic use before and after the release of the ANSM alert. FQs, fluoroquinolones.

From our point of view, the unfortunate phrasing of new French guidelines left virtually no room for nitrofurantoin in UTIs, given that cultures are not routinely collected and thus true infection is rarely documented in women presenting with symptoms of UTI. In conclusion, while long-term, prophylactic nitrofurantoin should be restricted, we believe that nitrofurantoin should retain its place in the therapeutic armamentarium for UTIs, especially in the face of rising multidrug-resistant Enterobacteriaceae. The tremendous impact of increased fluoroquinolone consumption on antimicrobial resistance has been well documented.<sup>10</sup> In the setting of rapidly increasing antimicrobial resistance and an alarming paucity of novel therapeutic options, it is imperative that policy makers avoid reactionary measures and take instead the long view.

**Acknowledgements**

We would like to thank Didier Carel and Bernard Huchet for providing antimicrobial use data.

**Funding**

This work was supported by the University Hospital of Besançon.

**Transparency declarations**

None to declare.

**References**

- 1 Réseau Franc-Comtois de lutte contre les infections nosocomiales-Programme régional interdisciplinaire pour la maîtrise des résistances aux anti infectieux (RFCLIN-PRIMAIR). [Urinary Tract Infections in Adults]. [http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/doc\\_primaire/Bon\\_usage\\_de\\_l\\_antibio\\_therapie\\_en\\_FC.pdf](http://projet.chu-besancon.fr/rfclin/doc_primaire/Bon_usage_de_l_antibio_therapie_en_FC.pdf) (28 May 2013, date last accessed).
- 2 Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hegi N *et al.* Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. *Int J Clin Pharm* 2012; **34**: 325–9.
- 3 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). [Professional Letter]. [http://www.infectiologie.com/site/medias/\\_documents/consensus/lp-110311-nitrofurantoin.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/lp-110311-nitrofurantoin.pdf) (28 May 2013, date last accessed).
- 4 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index With Defined Daily Doses (DDD)*. Oslo, Norway: Norwegian Institute of Public Health, 2001.
- 5 Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques département de pharmacovigilance, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). [National Commission for

*Pharmacovigilance. Minutes of the Meeting of Tuesday, May 24, 2011*. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/99a60cf5689464353d7567fe7c079892.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/99a60cf5689464353d7567fe7c079892.pdf) (28 May 2013, date last accessed).

**6** Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet* 2011; **377**: 890–2.

**7** ESAC-Net. *Antimicrobial Consumption Rates by Country*. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/database/Pages/consumption-rates-by-country.aspx> (28 May 2013, date last accessed).

**8** Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and

pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: e103–20.

**9** Shehab N, Patel PR, Srinivasan A et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 735–43.

**10** Gbaguidi-Haore H, Dumartin C, L'Heriteau F et al. Antibiotics involved in the occurrence of antibiotic-resistant bacteria: a nationwide multilevel study suggests differences within antibiotic classes. *J Antimicrob Chemother* 2013; **68**: 461–70.





### 3. Discussion du Chapitre 1 :

En 2011, les grands noms de l'infectiologie mondiale s'unissaient pour dénoncer « l'incapacité de la société à protéger une ressource précieuse : les antibiotiques » (71). L'arsenal stratégique développé pour promouvoir le juste usage des antibiotiques est aujourd'hui riche, offrant une grande diversité d'outils variables en fonction de l'échelon ou encore du public auquel on souhaite les appliquer. Toutefois, ces stratégies sont d'efficacité inégale. Alors, existe-t-il une approche à privilégier ?

Parmi les différentes alternatives, nos travaux portaient essentiellement sur la diffusion de guides régionaux destinés aux médecins prescripteurs. Nos travaux ont montré l'efficacité d'une telle approche en soulignant notamment, l'intérêt de l'échelon régional et d'une conception pluridisciplinaire indépendante de l'industrie pharmaceutique.

Toutefois, cette approche n'est pas la seule à avoir fait preuve de son efficacité et définir une approche gagnante risque de s'avérer délicat pour plusieurs raisons :

Premièrement, le succès d'une campagne de sensibilisation est intimement lié à un contexte national (facteurs socio-culturel, système de santé, habitudes de prescription...) ainsi, une action réussie dans un pays ne fait pas nécessairement « recette » à l'étranger. De la même manière, une campagne ayant eu un important succès à un temps T, n'aura pas forcément le même quelque temps plus tard. C'est le cas par exemple, de la seconde campagne française de 2010 « les antibiotiques, utilisés à tort, ils deviendront moins fort » qui ne semble pas avoir eu le même succès puisque les consommations antibiotiques françaises tendent à remonter (Figure 17).

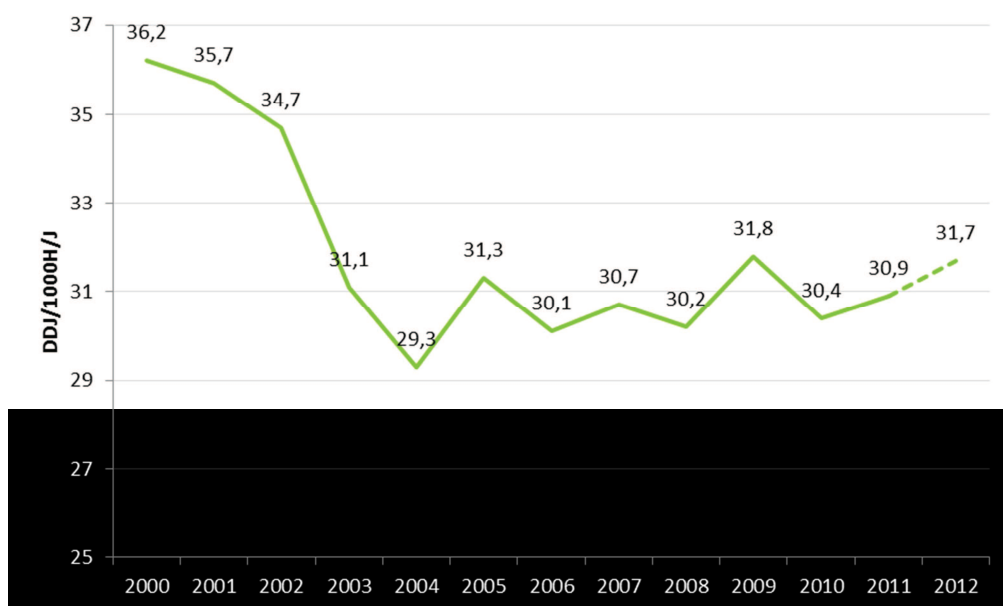
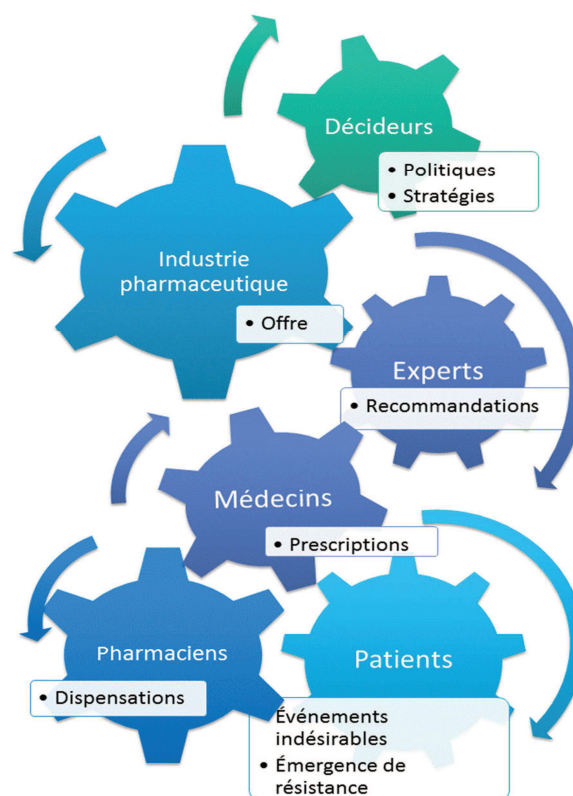


Figure 17 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012 (44)

Deuxièmement, les différentes mesures permettant la mise en œuvre des politiques de gestion des antibiotiques peuvent être employées individuellement ou simultanément (à des échelons différents et/ou à un même échelon). Il devient alors audacieux de leur attribuer leur part respective de l'impact, d'autant que les méthodologies d'analyses varient entre les différentes études et qu'un certain nombre d'entre elles ne sont pas toujours correctement menées (choix de la méthodologie, période d'étude trop courte *etc.*), conduisant à une sur- ou sous-estimation de l'impact (72). La démarche analytique recommandée est l'analyse de séries chronologiques dont les régressions segmentées font partie. Ces dernières seront d'autant plus faciles à réaliser que des réseaux de surveillance de la consommation antibiotique et des résistances bactériennes associées seront en place. La région Nord-Pas-de-Calais a développé un observatoire des consommations antibiotiques qui pourrait être mis en place dans d'autres régions. Cet observatoire dispose d'indicateurs de suivi tels que les dépenses remboursées en antibiothérapie, des tests de diagnostic rapide, des indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales mais également des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Enfin, en matière d'antibiothérapie, les médecins prescripteurs ne sont pas les seuls concernés. L'ensemble des acteurs interagissent les uns avec les autres à l'instar des rouages d'une machinerie complexe (Figure 18). Les différentes actions devront donc être adaptées à chaque acteur et coordonnées.

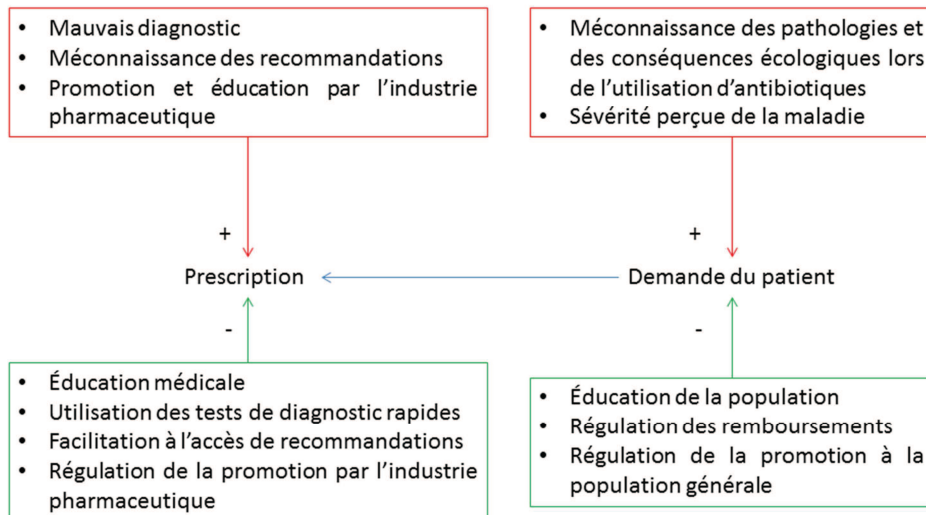


**Figure 18** : Interactions entre les différents acteurs de la stratégie d'antibiothérapie.

Concernant les médecins prescripteurs, les stratégies de promotion du bon usage des antibiotiques existantes peuvent s'inscrire dans le cadre des formations initiale et continue. Des initiatives de formations novatrices se développent, il est ainsi possible de citer parmi elles, le « team teaching » ou co-enseignement, la simulation ou encore les jeux sérieux. Le co-enseignement permet d'apporter une transversalité. On imagine ainsi aisément que l'enseignant du module concernant la sphère respiratoire soit accompagné d'un infectiologue pour parler antibiothérapie dans les infections respiratoires. La simulation peut prendre différentes formes. Si cette méthode est à privilégier pour les pratiques gestuelles, elle peut se rapprocher des jeux sérieux ou éducatifs pour l'aspect théorique. Ces jeux vont présenter certains avantages tels qu'une plus grande attractivité que les techniques classiques mais également certains inconvénients comme leur caractère chronophage (conception, développement, explication des règles, temps de jeu et analyse des résultats), si bien que certains auteurs ne peuvent conclure, dans un sens ou dans l'autre, sur le bienfondé d'une telle approche (73). Un de ces jeux, « sarcoptes invasion », a été développé pour apprendre à gérer une épidémie de gale par le CCLIN Sud-Ouest. Les résultats évaluant l'impact de cette formation, présentés lors du congrès de la SF2H de 2013, étaient plutôt encourageants. Une déclinaison de ces supports est envisagée pour la grippe mais une adaptation à l'antibiothérapie serait à proposer. Le développement du multimédia et des réseaux Internet, nécessite aussi la dématérialisation des documents existants (généralement des guides de bonne pratique) avec la création d'application pour smartphones consultables aisément en tout lieu par les praticiens. L'ensemble de ces nouvelles approches pédagogiques (transversalité et simulation sous toutes ses formes) est décrit dans le programme national pour la sécurité des patients (PNSP) 2013-2017 (disponible sur le site internet du Ministère des Affaires sociales et de la Santé : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)) comme une méthode prioritaire en formation initiale et continue.

Parallèlement à ces nouveaux modes de formation, les médecins doivent pouvoir compter sur un accompagnement que ce soit sous la forme de réseaux type RFCLIN-PRIMAIR pour les médecins de ville ou d'équipe d'antibiologie dans les établissements de santé. À ce niveau, et nos travaux le confirment, le format guide semble être un complément de formation continue adapté.

Par ailleurs, nous l'avons vu avec les campagnes nationales, il semblerait que celles s'adressant non seulement aux prescripteurs mais également à la population générale aient un meilleur impact. Ceci peut être attribuable à une relation médecin-patient à double sens, rendant les pratiques médicales aujourd'hui encore très influencées par de nombreux facteurs dont les attentes des patients (Figure 19) (74).



**Figure 19 :** Facteurs intervenants dans la prescription antibiotique (74).

En effet, d'après Feron *et al.* les mécanismes pouvant expliquer la consommation d'antibiotique en pratique ambulatoire sont au nombre de 4 : (i) l'incertitude diagnostique et thérapeutique, (ii) la propension des patients à consulter et leur demande influençant la prescription, (iii) la prescription influençant à son tour la propension des patients à consulter et (iiii) le système de soins à l'acte potentialise le cycle demande-prescription (75).

La communication joue donc un rôle majeur dans la relation médecin-patient, si bien que la formation des professionnels médicaux et paramédicaux aux compétences relationnelles fait partie des actions prévues par le PNSP 2013-2017 (action 6).

En termes de communication, le pharmacien est un maillon important puisqu'il est non seulement responsable de l'analyse pharmaceutique mais il joue également à son comptoir, un rôle d'éducateur thérapeutique pour les patients.

Mais l'aspect communication ne se limite pas à une relation professionnel de santé – patients. Suite à l'affaire Médiateur, les messages de pharmacovigilance peuvent avoir un écho particulier. Depuis, faire rimer infectiovigilance avec pharmacovigilance nécessite d'utiliser des messages clairs, précis et dénué de toute ambiguïté. En outre, ces messages doivent être accompagnés d'alternatives thérapeutiques et/ou de toutes autres recommandations relatives à la prise en charge du patient, afin d'aider le médecin dans son choix de prescription.

Cette affaire témoigne de l'importance de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la santé publique, et le marché de l'antibiothérapie ne fait pas exception. En effet, le marché financier des antibiotiques n'incite pas les industriels à investir dans la recherche et le développement de nouvelles molécules. Les autorités sanitaires conscientes de l'importance

de ce secteur, devraient pouvoir les inciter à promouvoir la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques mais aussi à explorer de nouvelles pistes telles que la phagothérapie, la vaccination ou encore les anticorps monoclonaux (76).

L'aspect financier est une dimension importante de toute politique, orientant les priorités des laboratoires pharmaceutiques, comme nous venons de l'évoquer, ou d'une manière plus générale les politiques et autres stratégies d'action et de communication des décideurs. Si ces mesures sont généralement décrites comme coût-efficaces, chacun souhaitera opter pour une stratégie dont le rapport coût/efficacité sera le plus favorable possible. Or, on observe une grande variabilité dans les coûts des différentes politiques. La prise en compte de ce facteur pour aider au choix d'une stratégie est d'autant plus complexe que le coût des campagnes n'est précisé que dans un petit nombre d'étude, et que toutes ne prennent pas en compte les mêmes critères. Ainsi, alors que certaines prendront en compte le coût global d'une campagne en incluant notamment le salaire des intervenants, d'autres se limiteront aux seuls frais d'impression.

À l'issue de ce chapitre, la prévention de l'émergence de la résistance aux antibiotiques apparaît donc complexe et plurifactorielle, et ce d'autant plus qu'au-delà de la question de l'émergence, se dessine la question de la diffusion de la résistance.



## Conclusion du Chapitre 1

S'il n'est pas possible de définir une approche à privilégier, nos travaux ont montré que les prescriptions antibiotiques pouvaient être modifiées suite à la diffusion de guides régionaux mais aussi de message de pharmacovigilance. Ces derniers doivent donc être clairs, précis, choisis avec prudence et accompagnés d'avis expert en termes d'alternatives thérapeutiques.

Toutefois, les stratégies de bon usage des antibiotiques choisies devront être adaptées à chacun des acteurs : médecins sous forme de réforme des formations mais également d'un accompagnement sous forme de réseau régional ou d'équipe d'antibiologie, patients sous forme de campagne de promotion du bon usage des antibiotique, pharmaciens à travers leur analyse pharmaceutique des prescriptions et de leur rôle d'éducateur thérapeutique, des industriels pharmaceutiques pour promouvoir le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, décideurs pour la mise en œuvre des politiques.

Il est indispensable d'organiser un suivi des consommations antibiotiques couplé à celui des résistances bactériennes associées, à tous les échelons (local, régional ou national), afin de pouvoir évaluer l'efficacité des stratégies précitées à l'aide de méthodologies adaptées telles que les analyses de séries chronologiques.





## Chapitre 2 : Évaluation des stratégies d'estimation de la performance en matière d'hygiène des mains.

---



L'hygiène des mains est, aujourd'hui, reconnue comme étant la pierre angulaire de la maîtrise de la diffusion bactérienne et notamment celle des bactéries multi-résistantes. Mais il faut remonter 150 ans en arrière, pour comprendre l'origine de cette mesure clé dans la prévention des IAS, et rencontrer celui que l'on reconnaît comme le père fondateur de l'hygiène des mains : Ignaz Semmelweis (1818-1865).

Dans la maternité de l'hôpital de Vienne où il exerçait, I. Semmelweis observa un taux de mortalité plus élevé dans le service où travaillaient les étudiants en médecine que dans celui où les parturientes n'étaient accouchées que par des sages-femmes alors que ces deux services étaient situés dans le même bâtiment de l'hôpital. Par la suite, il décrivit un mode de transmission impliquant «des particules cadavériques» adhérentes aux mains des étudiants en médecine, qui seraient secondairement introduites dans les voies génitales des femmes lors d'examens obstétricaux. Il fit installer des cuvettes contenant du chlorure de calcium et préconisa un lavage méticuleux des mains avant tout examen. Grâce à l'application de ces mesures, et en seulement quelques mois, le taux de mortalité chuta de 12 % à 2,4 %, résultat comparable à celui de la deuxième clinique. Il demanda que ce lavage fût étendu à l'ensemble des examens qui mettaient les médecins en contact avec de la matière organique en décomposition. Le taux de mortalité chuta alors encore, pour atteindre 1,3 %. En 1861, il publia «Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers» (L'étiologie, le concept et la prophylaxie de la fièvre puerpérale) dans lequel il traitait non seulement de la désinfection des mains mais également de celle des objets. Il fut le premier à élaborer une méthode d'asepsie et à prouver son efficacité. Cependant, malgré l'éclat de sa démonstration, Semmelweis ne fût pas l'unanimité et ne fût pas reconnu de son vivant. Sa postérité tardive fut néanmoins sa récompense, puisque Louis-Ferdinand Destouches alias Céline lui consacra en 1924 sa thèse de médecine.

Depuis, il a été montré que les mains étaient colonisées d'une part, par une flore résidente habituellement stable, et d'autre part, par une flore dite transitoire. Cette dernière a pour origine le milieu extérieur (bactéries de l'environnement), ou le tube digestif. Ainsi en milieu hospitalier, les patients comme les soignants pourront être colonisés de manière transitoire par des germes dits de « l'hospitalisme », comme les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques.

L'hygiène des mains est un terme générique qui rassemble différentes techniques ayant chacune leurs spécificités. Le lavage simple permet de réduire la flore transitoire grâce à l'effet mécanique d'un savon doux non désinfectant. Le lavage hygiénique correspond à l'utilisation d'un savon désinfectant. Cette pratique n'est aujourd'hui, plus recommandée au

profit de la solution hydro-alcoolique (SHA). La friction hydro-alcoolique (FHA) est massivement recommandée depuis le 5 décembre 2001, date de l'avis du comité technique des infections nosocomiales (CTIN) qui tenait compte des recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) publiées à la même période. En effet, la FHA s'est imposée comme la méthode de référence du fait de son efficacité mais aussi de sa bonne tolérance cutanée et de sa facilité d'emploi (77-80). L'engouement pour cette technique est confirmé dans les recommandations de 2009 (prévention de la transmission croisée).

L'efficacité de la FHA n'est plus à démontrer, toutefois, il semble important de pouvoir évaluer le niveau de performance intra- mais également inter-établissement que ce soit pour évaluer l'impact de formation, pour comparer les établissements entre eux, ou encore dans un objectif de recherche scientifique. Il s'agit dans ce chapitre, de recenser les différents moyens d'évaluation de la performance relative à l'hygiène des mains par FHA et d'évaluer leurs champs d'utilisation.

Ces moyens d'évaluation seront présentés en fonction de leur objet de mesure. Nous distinguerons ainsi les moyens d'évaluation directs et indirects et détaillerons également les aspects qualitatifs ou quantitatifs de ces approches.

## **1. Évaluation directe**

Cette évaluation correspond aux mesures directes de la pratique d'hygiène des mains qui peuvent être abordées selon deux axes l'un qualitatif et l'autre quantitatif.

### **1.1. Évaluation qualitative**

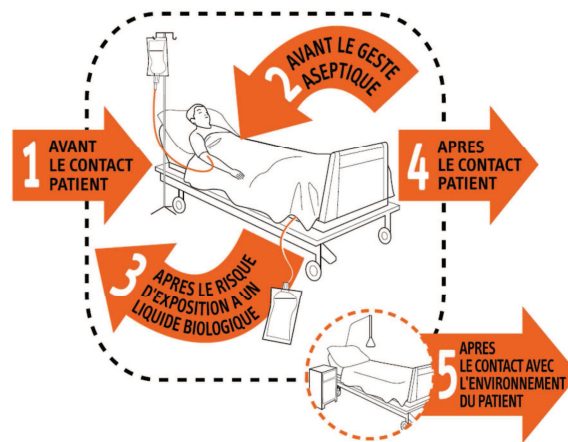
La méthodologie de l'audit est reconnue comme étant le « Gold Standard » pour la mesure de la compliance à l'hygiène des mains.

La qualité globale de la réalisation des gestes d'hygiène des mains repose sur trois composantes : l'observance, la pertinence et la qualité technique du geste réalisé. Ces aspects sont importants car s'il est nécessaire de réaliser un geste d'hygiène des mains au moment opportun avec le produit adapté, il est tout aussi important de bien réaliser ce geste.

#### **1.1.1. Évaluation de l'observance**

L'observance de l'hygiène des mains est définie comme le respect d'une ou plusieurs opportunités, par réalisation d'une hygiène des mains avant et/ou après un soin, geste ou acte technique (81).

Les indications d'hygiène des mains ont été précisées dans les recommandations 2006 de l'OMS et sont décrites dans la Figure 20 ci-après.



**Figure 20** : Description des cinq opportunités d'hygiène des mains définies par l'OMS.

Ces cinq importunités sont globales et peuvent correspondre à de nombreux gestes qu'il serait difficile de lister de manière exhaustive. Aussi, le groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière (GREPHH) recommande d'évaluer sept situations pour lesquelles une observance de 100 % est attendue (81).

Ces sept situations sont rapportées dans le Tableau VI.

### 1.1.2. Évaluation de la pertinence

La pertinence de l'hygiène des mains est définie comme l'adéquation entre l'opportunité observée (avant ou après le soin réalisé) et le type d'hygiène des mains choisi (à savoir FHA, lavage simple ou lavage hygiénique) (81).

**Tableau VI** : Gestes d'hygiène des mains attendus selon la situation (81).

Situation à observer	Avant		Après	
	Observance	Pertinence	Observance	Pertinence
	HDM attendue	Type HDM attendue	HDM attendue	Type HDM attendue
<b>Manipulation des déchets, excréta et linge souillés</b>	NON	-	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Soins sur peau saine</b>	OUI	FHA <sup>1</sup>	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Change de patients</b>	OUI	FHA <sup>1</sup>	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Pose de voie veineuse périphérique ou sous-cutanée.</b>	OUI	FHA <sup>2</sup>	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Injection intraveineuse et toute manipulation d'un dispositif intravasculaire</b>	OUI	FHA <sup>2</sup>	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Pose d'une sonde urinaire à demeure, sondage évacuateur</b>	OUI	FHA <sup>2</sup>	OUI	FHA <sup>1</sup>
<b>Prise en charge d'un patient nécessitant des précautions complémentaires de type « contact »</b>	OUI	FHA <sup>1</sup>	OUI	FHA <sup>2</sup>

HDM : hygiène des mains ; FHA : friction hydro-alcoolique ; <sup>1</sup> ou à défaut lavage simple ; <sup>2</sup> ou à défaut lavage hygiénique.

### 1.1.3. Évaluation de la qualité technique

Pour être optimale, la FHA doit respecter certains pré-requis, tels qu'avoir des ongles courts, sans vernis ni faux ongles, ne porter ni montre ni bijoux, porter une tenue à manche courte (82).

En effet il a été démontré, que le vernis à ongle (idem pour les faux-ongles) créait de microsillons favorisant le développement bactérien. Suite à un non-respect de ce premier prérequis, certains auteurs ont rapporté une augmentation de la colonisation (83, 84) ou encore des épidémies impliquant des pathogènes tels que *P. aeruginosa*, *S. marcescens* ou des entérobactéries productrices de BLSE (85-88).

Le port de bijoux est quant à lui associé à une plus forte contamination des mains, y compris par des bactéries pathogènes (83, 89). Ceci est dû à une moins bonne efficacité de l'hygiène des mains, ceci est d'autant plus vrai lorsque les bijoux sont volumineux ou non lisse.

Les mains doivent par ailleurs être visuellement propres et sèches. En effet, la FHA aura un effet limité sur des mains souillées, il faut dans ce cas préférer un lavage simple qui sera suivi d'une FHA lorsque les mains seront correctement séchées (environ 10 minutes). La présence d'une humidité résiduelle diminue l'efficacité de la FHA, et augmente le risque d'intolérance cutanée.

Une fois ces conditions remplies, la FHA, pour être efficace, devra être réalisée selon une technique dérivant de la norme EN 1500, utilisée pour tester l'efficacité des SHA. Il s'agit d'utiliser un volume suffisant pour permettre de couvrir complètement les mains et les poignets, en réalisant les sept étapes décrites dans la Figure 21 durant environ 30 secondes (temps à définir en fonction du produit). En règle générale, on considère qu'un volume de 3 ml par friction est nécessaire, ce dernier pouvant varier en fonction des individus et du produit. L'évaluation de la gestuelle est généralement faite par un auditeur, mais dans un objectif de formation il est possible d'utiliser un caisson pédagogique ou « boîte à coucou ». Ce système composé d'une lampe ultra-violet et d'une solution de SHA phosphorescente permet de visualiser les zones frictionnées et ainsi d'évaluer si la dose de 3 ml est suffisante.



**Figure 21** : Les sept étapes de la désinfection des mains par friction hydro-alcoolique.

Étape 1 : paume sur paume, 2 : paume sur dos, 3 : doigts entrelacés, 4 : paume/doigt, 5 : pouces, 6 : ongles, 7 : poignets.



## 1.2. Évaluation quantitative

L'approche quantitative consiste à évaluer les consommations de SHA.

### 1.2.1. Évaluation de la consommation globale

Ces dernières peuvent être exprimées en litres, ou en litres rapportés à une activité. L'expression en L/1000 Journées d'hospitalisation (JH) permet la comparaison entre structures (services, pôles ou établissements) de même catégorie. Cette approche, utilisée dans la littérature internationale, peut être précisée en la rapportant à un objectif personnalisé comme c'est le cas avec l'indicateur suivant.

### 1.2.2. Indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA)

L'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA) est le second indicateur du tableau de bord des infections nosocomiales créé après l'indicateur composite de lutte contre les infections nosocomiales (ICALIN) (Site du ministère des Affaires sociales et de la Santé : [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)). Publié depuis 2005, il est un marqueur indirect de la mise en œuvre effective de l'hygiène des mains. En 2010, l'ICSHA est réévalué pour devenir l'ICSHA.2, diffusé pour la première fois en 2011. Cette évolution de la première version est plus exigeante, avec une augmentation du nombre de frictions attendues par jour et par patient, en prenant en compte de nouvelles activités et en modifiant les classes de performances. Ce nouvel indicateur est présenté sous la forme d'un pourcentage (%) et d'une classe de performance (A à F).

L'ICSHA.2, exprimé en pourcentage est le rapport entre le volume de SHA commandé par l'établissement pour l'année et l'objectif personnalisé de volume de SHA vers lequel l'établissement doit tendre. Celui-ci est déterminé à partir d'un référentiel national prenant en compte les types d'activités de l'établissement, dont le nombre minimal d'opportunité associé à chaque spécialité est présenté dans le Tableau VII.

$$\text{ICSHA} = \frac{\text{Volume de SHA commandé}}{3\text{ml} \times \text{nombre minimal d'opportunité par type d'activité} \times \text{nombre de journées d'hospitalisation par type d'activité}}$$

**Tableau VII** : Évolution du nombre minimal de frictions par jour et par patient pour chaque spécialité servant au calcul de l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique entre 2009 et 2013 (90).

<b>Hospitalisation complète (et de semaine)</b>	<b>Bilan 2009</b>	<b>Bilan 2010</b>	<b>Bilan 2011</b>	<b>Bilan 2012</b>	<b>Bilan 2013</b>
<b>Médecine</b>	7	7	7	7,5	8
<b>Chirurgie</b>	9	9	9	9	9
<b>Réanimation</b> (frictions supplémentaires par rapport à la Médecine-Chirurgie)	40	40	40	40	40
<b>USI-USC</b> (frictions supplémentaires par rapport à la Médecine-Chirurgie)	/	7	14	21	28
<b>Obstétrique</b>	8	9	10	11	12
<b>Accouchement sans césarienne</b>	/	3	7	10	14
<b>Accouchement avec césarienne</b>	/	2	4	6	8
<b>Soins de suite</b>	5	6	7	8	9
<b>Soins de rééducation fonctionnelle</b>	5	5,5	6	6,5	7
<b>Soins de longue durée</b>	4	4	4	4	4
<b>Psychiatrie</b>	2	2	2	2	2
<b>Hospitalisation de jour</b>					
<b>Médecine</b>	/	1	2	2,5	3
<b>Chirurgie</b>	/	1	1,5	2	3
<b>Obstétrique</b>	/	1	2,5	3,5	5
<b>Soins de suite et réadaptation fonctionnelle</b>	/	0,5	1,5	2,5	3
<b>Bloc chirurgical</b> (1 par entrée en service de chirurgie, et par entrée en HDJ)	/	2	4	6	8
<b>Chimiothérapie</b> (par séance)	/	1	2,5	3,5	5
<b>Transfusion sanguine</b> (par séance)	/	1	2,5	3,5	5
<b>Hémodialyse</b> (par séance)	6	7	8	9	10
<b>HAD</b> (par jour)	2	2,5	3	3,5	4
<b>Urgences</b> (par passage)	2	2	2	2	2

NB : le bilan de l'année  $n$  correspond à un recueil des données et à une publication des résultats en année  $n+1$ .

Les résultats peuvent également être présentés sous forme de classes de performance allant de A à F. Lorsque l'ICSHA.2 est supérieur à 80 % de l'objectif personnalisé, la classe de performance est égale à A. Les classes B à E s'échelonnent tous les 20% en décroissant et la classe F correspond aux établissements non répondant. Cette classification permettra, une fois le nombre minimal d'opportunité fixé, de suivre l'évolution du pourcentage d'établissement dans chacune des classes.

Ces informations doivent être affichées dans chaque établissement de santé mais elles sont également disponibles sur le site Internet Platines (plateforme d'information sur les établissements de santé). Un rapport national sur le tableau de bord des infections nosocomiales est également disponible sur le site du Ministère de la Santé.

### 1.2.3. Distributeurs électroniques de SHA

Afin de disposer de données consommations de SHA plus sensibles, des distributeurs électroniques de SHA équipés d'un système de comptage ont été développés. Ces distributeurs permettent non seulement de s'affranchir de tout contact avec le dispositif (risque de contamination rétrograde de la SHA) mais également d'obtenir des données temporelles et géographiques relative à chaque délivrance de SHA. Ainsi, il est possible de connaître les fréquences d'utilisation de chaque distributeur. Ce qui pourra conduire au déplacement d'un distributeur peu utilisé du fait de son emplacement. De même, les données temporelles permettront de mettre en évidence d'éventuelles différences de pratiques en fonction du jour de la semaine ou du moment de la journée. En effet, du fait de contraintes organisationnelles, peu d'études portent sur les périodes de week-end et de nuit.

## 2. Évaluation indirecte

La résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* est liée à la présence d'un gène de résistance *mecA*. L'acquisition de ce gène *mecA* par une souche de *S. aureus* est très marginale. Il est ainsi possible d'affirmer que la présence de souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) chez un patient est liée à une acquisition dans 98 à 100 % des cas par transmission croisée. En France, l'acquisition est essentiellement hospitalière, seuls 1 à 2 % des cas concernant des souches communautaires de SARM (CA-SARM).

Le fait que l'acquisition de SARM soit très étroitement liée à de la transmission croisée en milieu hospitalier, fait de ce pathogène un indicateur de choix pour l'évaluation indirecte des pratiques d'hygiène des mains. Ainsi en 2009, l'indice triennal SARM est publié dans le tableau de bord des infections nosocomiales. Cet indice reflète l'écologie microbienne du SARM dans l'établissement en termes d'acquisition et d'importation, mais également la

capacité de la structure à la maîtriser par des mesures de prévention de la transmission de patient à patient ou par une politique de maîtrise des prescriptions antibiotiques.



## **TRAVAUX PERSONNELS**



### **Étude 3 : Une nouvelle approche méthodologique pour mesurer le nombre d'opportunité d'hygiène des mains en unité d'hospitalisation.**

---

#### **Justificatif de l'étude**

L'hygiène des mains, à travers l'utilisation de solution hydro-alcoolique (SHA), est reconnue comme étant la mesure phare dans la prévention de la transmission croisée. Afin de connaître le niveau de performance des établissements, le Ministère de la Santé a mis en place en 2005 un indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA). Cet indicateur fait partie du tableau de bord des infections nosocomiales qui doit être renseigné par tous les établissements de santé. L'ICSHA correspond au rapport entre le volume de SHA commandé et le volume théorique de consommation : l'objectif personnalisé. Ce volume théorique est basé sur nombre minimal d'opportunités d'hygiène des mains pour chaque type d'activité (médecine, chirurgie, etc.). Il est l'objet de débats. Afin d'estimer ce nombre d'opportunités, certains auteurs ont utilisé des méthodes observationnelles directes alors que d'autres ont préféré des méthodes indirectes. Chacune de ces approches présentent des limites. Les approches directes étaient extrêmement chronophages et ne tenaient que très rarement compte des activités de nuit et de week-end. Les approches indirectes, certes moins chronophage, se sont révélées beaucoup moins précises.

L'objectif de cette étude était de déterminer un nombre d'opportunité d'hygiène des mains par jour et par patient en utilisant une nouvelle approche utilisant la charge en soin comme outil de mesure.

L'étude s'est déroulée sur une période de deux ans et incluait neuf services issus des activités de médecine, chirurgie et de réanimation du CHU de Besançon. La charge en soin a été mesurée à l'aide d'un outil de recherche en nursing le PRN. Le PRN mesure les soins directs requis par l'état du patient, tant en nature qu'en durée. À partir du plan de soins infirmiers, sont listées les différentes actions de soins requises. Des points d'indice sont attribués à chaque action en utilisant la grille élaborée par les Canadiens dans leur projet intitulé PRN 80. Cet outil a été mis en place en 1990 dans notre établissement. Pour ce travail, nous avons développé une autre grille de correspondance que celle du PRN 80, permettant ainsi d'attribuer à chaque geste un nombre d'opportunités d'hygiène des mains telles que définies par l'OMS.

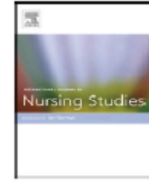


## Résultats

Cette étude comptabilisait 122 866 journées d'hospitalisation, 21 905 patients inclus et 1 252 671 gestes évalués. Les trois types d'activité se différenciaient par leur nombre moyen de gestes évalués par patient et par jour, avec une moyenne de 6,1 gestes pour les services de médecine, 7,6 pour ceux de chirurgie et 14,8 gestes pour les services de réanimation. Le nombre minimal d'opportunité par jour et par patient était de 35 pour les services de médecine, de 49 pour les services de chirurgie et de 237 pour les services de réanimation.

## Conclusion

Cette étude a permis de démontrer que le nombre minimal d'opportunités défini par l'ICSHA était très clairement sous-estimé, d'en moyenne 27 opportunités pour les services de médecines, de 40 pour ceux de chirurgie et de 188 pour le service de réanimation. Nos résultats confirment ceux d'études bibliographiques et observationnelles. En outre, notre étude présente de nombreux avantages. L'utilisation du PRN est une approche innovante qui aura permis de prendre en compte plus d'un million de gestes réalisés de jour comme de nuit, chaque jour de la semaine, non seulement par le personnel infirmier mais aussi par les aide-soignants. Un recrutement aurait été impossible en utilisant des méthodologies plus classiques comme l'audit. Cependant, cette analyse présente également quelques limites. En effet, du fait de sa conception, le PRN ne permettait pas de tenir compte des contacts avec l'environnement du patient qui sont également des opportunités d'hygiène des mains, ni des soins en série pour lesquels, l'opportunité de fin du premier geste est confondu avec celle préalable à la réalisation du second. Enfin, cette étude monocentrique mériterait d'être étendue à d'autres établissements afin de prendre en compte des organisations différentes.



## Evaluation of the number of opportunities for hand hygiene in hospital: A new methodological approach

Céline Slekovec<sup>a</sup>, Véronique Denizot<sup>a</sup>, Lucie Vettoretti<sup>b</sup>, Anne Ponchon<sup>b</sup>,  
Frédéric Mauny<sup>b</sup>, Didier Hocquet<sup>a</sup>, Xavier Bertrand<sup>a,\*</sup>, Daniel Talon<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Service d'Hygiène Hospitalière, UMR6249 Chrono-environnement, CHRU Besançon, France

<sup>b</sup>Centre d'Investigation Clinique, CHRU Besançon, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 6 April 2012

Received in revised form 7 September 2012

Accepted 13 September 2012

#### Keywords:

Hand-rub disinfection

Hand hygiene

Infection control

Healthcare associated infections

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the number of alcohol-based hand rubbing (ABHR) opportunities in different wards of a university hospital.

**Materials and methods:** The amount of care procedures was measured in nine wards (4 medical wards, 4 surgical wards, 1 intensive care unit) over a two-year period. We converted the number of care procedures into a number of ABHR opportunities using the definition provided by the World Health Organization that takes in account the nature of the care procedure and the number of healthcare workers involved in. We compared these data with those obtained by other authors and the theoretical minimal number of ABHR opportunities defined by the French Ministry of Health.

**Results:** 1,252,671 care procedures (with a mean period of 734 days/department, 122,866 days of hospitalization and 21,905 patients) were converted into ABHR opportunities. The mean number of care procedures and ABHR per day and per patient was 6.1 and 35 for the medical departments, 7.6 and 49 for the surgery departments, 14.8 and 237 for the intensive care unit, respectively.

**Conclusion:** Our methodological approach strengthens the results of previous observational studies. Here, we showed that the number of ABHR opportunities is far higher than that defined by the French Ministry of Health to measure the hand hygiene hospital endeavour.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### What is already known about the topic?

- Alcohol-based hand rubbing has become the reference method in hospitals for hand hygiene.
- The consumption of alcohol-based solutions reflects how efficient hospitals are in tackling the hygiene issue.
- The French Ministry of Health has defined an index of alcohol-based solutions consumption based on theoretical minimal number of daily hand-rubbing opportunities (48 per bed in intensive care units, 7 per bed in

medical units and 9 per bed in surgical units) considering a volume of 3 mL for each opportunity

- The index French is expressed as the ratio of real annual consumption/theoretical annual consumption and hospitals are benchmarked according this index.

### What this paper adds

- The measuring tool (Nursing Research Project) available in our hospital for the overall nursing workload was combined with the number of hand hygiene opportunities defined by the WHO to assess the number of ABHR opportunities.
- Our study concerns over a million procedures, for more than 120,000 hospitalization days and for more than 21,000 patients.

\* Corresponding author at: Service d'Hygiène Hospitalière, CHRU Besançon, 3 Bd Fleming, Besançon 25030, France. Tel.: +33 381 669 053.  
E-mail address: [xbertrand@chu-besancon.fr](mailto:xbertrand@chu-besancon.fr) (X. Bertrand).



- The mean number of opportunities obtained with our method was 35 per day and per patient for medical departments, 49 for surgery departments and 237 for the intensive care unit.
- We showed that the number of opportunities is far higher than the number of opportunities defined by the French Ministry of Health to measure the hand hygiene hospital endeavour.

## 1. Introduction

The hand hygiene of healthcare workers (HCWs) is a priority in healthcare associated infection prevention. Alcohol-based hand rubbing (ABHR) has become the reference technique because it has been proved to decrease infection rates significantly as a result of improved compliance, is well tolerated and easy to use (Girard et al., 2006; Girou and Oppein, 2001; Lucet et al., 2002; Zaragoza et al., 1999). Hand hygiene is the leading measure for preventing the spread of antimicrobial resistance and reducing healthcare-associated infections (Allegranzi and Pittet, 2009). The consumption of alcohol-based solutions (ABS) in hospitals reflects how efficient they are in tackling the hygiene issue. In other words, the level of consumption of ABS is a surrogate marker for adequacy of hand hygiene. Consequently, the French Ministry of Health has defined an index of ABS consumption based on theoretical minimal number of daily hand-rubbing opportunities (48 per bed in ICUs, 7 in medical units and 9 in surgical units) (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010).

The consumption expected for a given hospital depends on the number of opportunities for hand hygiene. Moreover, the efficiency depends on the adequacy between the observed and the expected consumptions (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010). However, the expected consumption for a given hospital is hardly known. There is still no agreed definition of opportunities, as the recommendations vary significantly from a country to another and can quickly change. Furthermore, for a given definition of opportunities, the various methods used to measure the number of opportunities provide mixed results (number of contacts per hour per patient from 0.8 to 1.5 in a medical department and from 1.8 to 2.8 in an intensive care department) (Boyce and Pittet, 2002; Garner, 1996; Kac, 2008). The methodological approaches for evaluating the number of opportunities mostly involve HCWs observing other HCWs. However, these observational studies vary in design (follow-up period, measurement of hand-hygiene adherence alone or as part of a broader investigation) and are extremely time-consuming. An increase in ABS consumption is linked to a reduction of the number of infections due to multidrug-resistant bacteria. Hence, an indirect approach estimates the number of ABHR opportunities from the reduction in infections associated with care (Eveillard et al., 2009; Slekovec et al., 2011; Talon et al., 2009). This methodology is less time-consuming but gives presumably less accurate results due to important confounding factors (i.e. variations in colonization pressure).

The measuring tool (Nursing Research Project, NRP) available in our hospital for the overall nursing workload (technical care, nursing care, etc.) combined with the number of hand hygiene opportunities defined by the WHO allowed us to assess the number of ABHR opportunities. This methodological approach showed that the real number of ABHR opportunities is far higher than the minimal number of opportunities defined by the French Ministry of Health.

## 2. Materials and methods

### 2.1. NRP description

The NRP is the result of Canadian studies initiated in 1969 in Montréal (O'Brien-Pallas et al., 1989; Tilquin et al., 1989). It measures the nature and duration of care required according to the patient's condition. The various care procedures required are listed using the nursing care plan. Index points are allocated to each procedure using the Canadian NRP grid (called NRP 80). The workload is the total time necessary per 24-h period to respond to patients' needs. It is measured by dividing this time by the time each staff member spends at work per day, thereby obtaining the number of staff necessary in the department.

### 2.2. Study place and study period

The NRP data were gathered daily over a two-year period (from April 2008 to March 2010) for each patient admitted to nine departments at Besançon University Hospital: four surgery departments (two vascular surgery wards, one digestive surgery ward, one urology ward), four medicine departments (one infectious disease ward, one internal medicine ward, one nephrology ward and one rheumatology ward) and one adult surgical intensive care unit. Nurses and nursing assistants were included in the calculation. We collected daily checklists filled out by these HCWs.

### 2.3. Defining the opportunities

According to the guidelines of the French Society for Hospital Hygiene (SFHH, 2009), French hospitals recommend only ABHR for hand hygiene. Hands are washed with water and plain soap only if they are visibly soiled and ABHR is recommended after hand drying. In other words, we never substitute ABHR with hand washing. We used the definition of hand hygiene opportunities defined by the WHO in the program "Clean care is a safer care". This include hand hygiene opportunities: (1) before touching a patient, (2) before clean/aseptic procedures, (3) after body fluid exposure/risk, (4) after touching a patient, and (5) after touching patient surroundings (Sax et al., 2007). However, as the NRP does not report the number of contact times with the patient environment or the number of exposures to body fluids, only the three other opportunities were taken into account. For some procedures, there are two opportunities each time they are carried out (such as taking blood pressure). For others, this number may

**Table 1**  
Example of nursing procedures with their NRP codes and the number of ABHR opportunities.

Nursing procedures	NRP codes	ABHR opportunities <sup>a</sup>
<i>Common procedures</i>		
Distributing meals, clearing meal trays	A04, A05, A06	2
<i>Nursing care</i>		
Stretcher passenger handling, putting a patient on a chair	M01, M02, M03	2
Taking vital signs	D08–D017	2
Providing comfort care	M04, M05	2
Providing body hygiene care	H05–H09, H13, H14	2
Preventing bedsores, massage without lesions	M04, M05	1
Putting on compression stockings, making the patient comfortable	H21, H22, M08, T58, T59	2
<i>Medication</i>		
Oral medication setting up	T01–T05	2
Aerosol setting up and implementation	R08, R09	3
Nasal, auricular or ocular drops administration	T02–T05	2
Others such as: perfusion setting up	T14–T16	1
<i>Care and invasive procedures</i>		
Intramuscular or sub-cutaneous injections	T06–T08	2
Genital care with contact with mucous membrane	E09–E13	2
Venous blood collection	D42–D44	2
Gastric suction	R10–R13	2
Patient's diaper changing	E09–E11	2
Urine collection for examination	D29–D31, D35, D38–D40	2
Emptying basin or drainage bag	E04–E06, T43–T47	2
Venous catheter setting up	T17, T18	3
Urinary catheter setting up	T32, T33	3
Post-operative care of central venous catheter	T35–T42, T71–T73, D18–D22	3
Tracheostomy care	R14, R15	3
Dialysis setting up and disconnection	T27–T31	5
Injection in, excision of, dressing of peripheral venous catheters	T09–T13, T19–T22	2
Injection using central venous catheters	D19–D22	2

Adapted from the reference SFHH (2009).

<sup>a</sup> Number of ABHR opportunities by procedure by staff member.

vary, in particular depending on the number of staff involved (e.g. moving a patient), or the number of a repeated procedure per day (e.g. tracheal aspiration between 1 and 6 times per day: code R10, and between 7 and 19 times: code R11). For some procedures, a minimum number (referring to one staff member involved), a maximum number (referring to four staff members involved) and a mean number (referring to the number of staff members usually involved) were established. The system is built in such a way that two different procedures can have the same NRP code. When these two procedures are associated with a different number of opportunities, the minimum was defined as the lower value and the maximum was defined as the higher value. Table 1 details the number of opportunities for some procedures.

#### 2.4. Estimation of the number of opportunities per department

The mean number of daily procedures was calculated for each of the nine departments and then converted into number of opportunities (Table 1). The mean number of ABHR opportunities/patient/day was established for each department.

### 3. Results

A total of 1,252,671 procedures were allocated a NRP code for the nine departments included during the study

period. This number refers to a mean period of data gathering of 734 days per department for a total of 122,866 days of hospitalization, including 21,905 patients. The mean number of procedures per day and per patient during the study period was 6.1 for the medical departments (from 5.3 to 6.9), 7.6 for the surgery departments (from 6.1 to 9.6) and 14.8 for the intensive care department. Fig. 1 shows the variability of nursing workload for each of the nine departments over a 24-h period. The mean number of ABHR opportunities per procedure was established as 3.0 in medical departments, 3.4 in surgery departments and 9.4 in the intensive care unit. The mean number of opportunities obtained with this method was 35 per day and per patient for medical departments, 49 for surgery departments and 237 for the intensive care unit (Fig. 2). We compared these data with those obtained by other authors (Guyot and Garnier, 2008; Kac, 2008) and the theoretical minimal number of ABHR opportunities defined by the French Ministry of Health (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010). Data obtained by Guyot et al. were in the same range as ours for medicine, surgery and ICU units (Guyot and Garnier, 2008). Kac (2008) reported numbers of ABHR opportunities in line with our data for medicine and surgical units, but far below our data for the ICU unit. In every type of hospitalization unit, we found that the ABHR opportunities per patient per day is far above the theoretical minimal number of ABHR opportunities defined by the French Ministry of Health (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010).



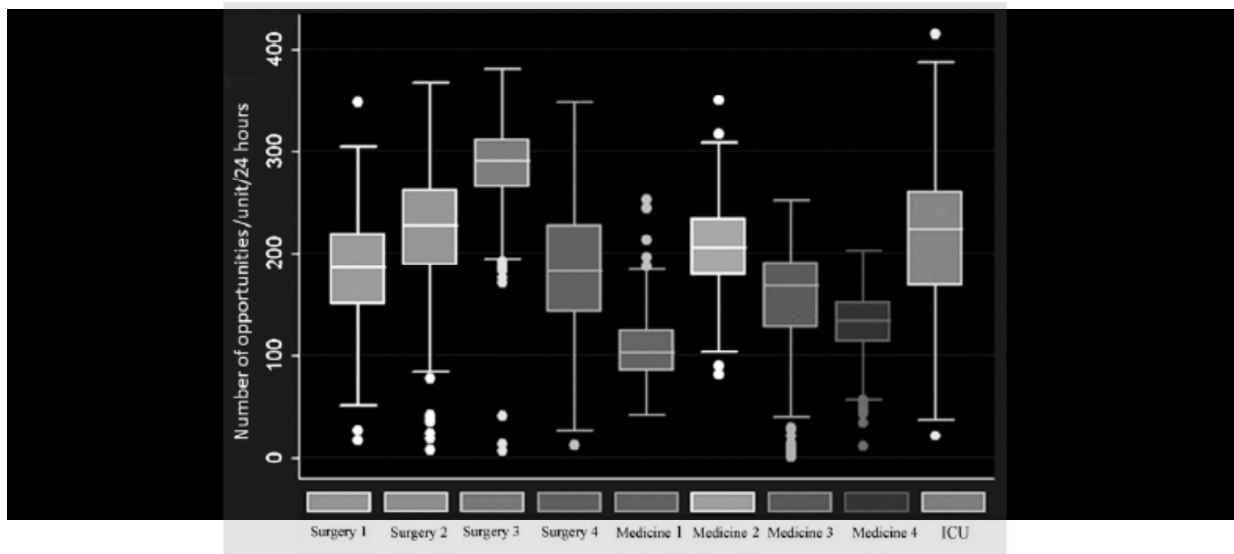


Fig. 1. Variation of the number of ABHR opportunities per 24 h for each department included in the study. Each rectangle covers the first quartile to the third quartile, and is cut by a horizontal line at the mean. The two vertical lines that come out of these boxes end at the first and ninth decile values. The dots represent the out-layers values.

4. Discussion

For all types of medical department, we report a much higher number of ABHR opportunities/day/patient than that recommended by the French Ministry of Health which is based on a theoretical number of daily hand-rubbing (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010). In contrast, our data are consistent with those reviewed by Kac in medical and surgical units (Kac, 2008) or from the observational study conducted by others (Guyot and Garnier, 2008). We confirmed the wide variations of the number of ABHR opportunities per 24 h from one department to another, even between departments of the same type

(i.e. medicine, surgery, intensive care) but also confirm wide temporal variations within the same department (Fig. 1) (Pittet et al., 1999a, b, 2004). We did not take in account the ABHR opportunities related to contact with the environment that should have further enhanced our results.

ABHR opportunity after contact with environment may occur just before a “patient contact” ABHR opportunity. When there is a care sequence, hand hygiene before the second procedure is often confused with hand hygiene after the first procedure. An important number of ABHR opportunities may then be neglected during observational studies. In contrast, our method took in account those ‘hidden’ opportunities.

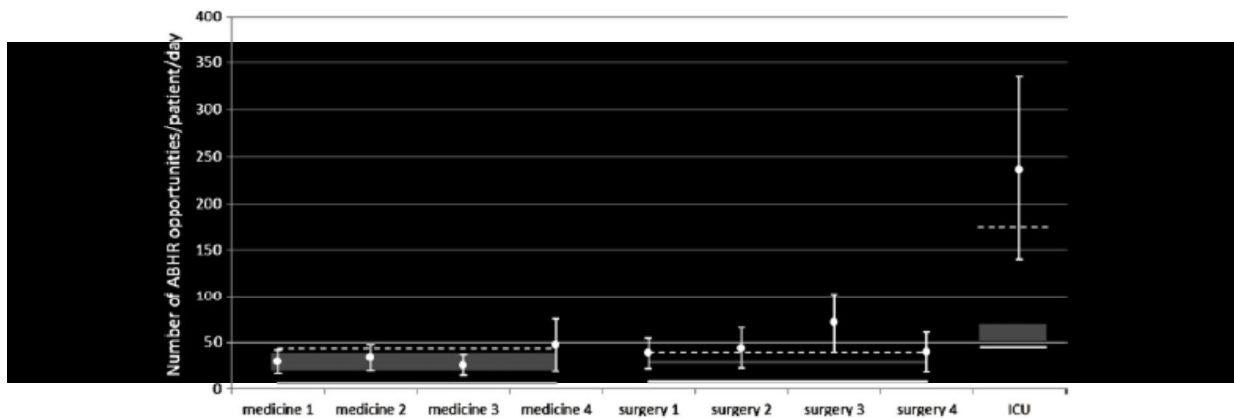


Fig. 2. Alcohol-based handrub (ABHR) opportunities per patient and per day according to the department. Black dots show the mean value of ABHR opportunities ± SEM (standard error of the mean). The dotted lines indicate the values obtained by Guyot and Garnier (2008). The light gray areas indicate the range of ABHR opportunities reported in the review by Kac (2008). Black solid lines represent the theoretical minimal number of ABHR opportunities defined by the French Ministry of Health (Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010).

Our study has several limitations. Although medical, surgical and intensive care departments were included, our study was monocentric. We did not take into account the “environment contact” and care system (care sequences compared to overall care). However, our method has a number of advantages compared to the direct observational method used so far: (i) the workload for observing the HCW when carrying out a large number of procedures and over a long period would have been totally unacceptable (one hour of observation equates to 7–80 opportunities) (Hugonnet et al., 2002; Jenner et al., 2006; Pittet et al., 1999a, b); (ii) the majority of studies have limited or ignored the nocturnal period. Our method better reports the patient's care 24 h/day (Kac, 2008); (iii) all types of HCWs (nurses and nursing assistants) were involved in our study whereas observation-based studies might have discriminated between categories of HCWs (Kac, 2008); (iv) in the previous studies, the maximum number of ABHR opportunities observed was 33,630 and the maximum observation time was 2430 h. Our study concerns over a million procedures, for more than 120,000 hospitalization days and for more than 21,000 patients.

Some studies suggest a threshold in the ABS consumption, above which ABHR was effective in reducing nosocomial infections, particularly to prevent cross transmission of multidrug-resistant bacteria (MDRB) (Eveillard et al., 2009; Talon et al., 2009). These studies usually showed a significant reduction in the incidence of MDRB (particularly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) for a number of ABHR/day/patient  $\geq 3$  in medicine and surgery departments, and  $\geq 24$  in intensive care units (Eveillard et al., 2009; Talon et al., 2009). These results are not confirmed by the present results, which suggest that the number of opportunities is ten times higher. Several factors may explain this discrepancy: (i) any non-observed opportunity does not always lead to MDRB cross transmission and thus the link between ABHR opportunity and the risk of infection cannot be calculated; (ii) HCW hand hygiene observance is presumably better with MDRB carriers than for others. These inconsistencies must be taken into account to determine the ABS consumption to target in a given hospital.

In conclusion, we show that the real number of ABHR opportunities is far higher than the number of opportunities defined by the French Ministry of Health. The study should be broadened to other health institutions and for other medical or surgical specialities in order to obtain a range of results that represent the different medical fields and different care organizations.

#### Conflict of interest

None of the authors has a conflict of interest.

#### Funding

This study was funded by a grant from the French Ministry of Health “Programme de Recherche en Qualité Hospitalière 2007”.

#### Ethical approval

Approved by the local ethical board.

#### Acknowledgments

The authors would like to thank Frances Thivet-Sheppard for editorial assistance.

#### References

- Allegranzi, B., Pittet, D., 2009. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. *Journal of Hospital Infection* 73 (4), 305–315.
- Boyce, J.M., Pittet, D., 2002. Guideline for hand hygiene in health-care settings Recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. *American Journal of Infection Control* 30 (8), S1–S46.
- Eveillard, M., Kouatchet, A., Rigaud, A., Urban, M., Lemarie, C., Kowalczyk, J.P., Mercat, A., Joly-Guillou, M.L., 2009. Association between an index of consumption of hand-rub solution and the incidence of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 71 (3), 283–285.
- Garner, J.S., 1996. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *American Journal of Infection Control* 24 (1), 24–31.
- Girard, R., Bousquet, E., Carre, E., Bert, C., Coyault, C., Coudrais, S., Regard, A., Garcia, E.L., Valdeyron, M.L., Pergay, V., 2006. Tolerance and acceptability of 14 surgical and hygienic alcohol-based hand rubs. *Journal of Hospital Infection* 63 (3), 281–288.
- Girou, E., Oppein, F., 2001. Handwashing compliance in a French university hospital: new perspective with the introduction of hand-rubbing with a waterless alcohol-based solution. *Journal of Hospital Infection* 48 (Suppl. A), S55–S57.
- Guyot, J., Garnier, P., 2008. Etude réalisée par U44: Enquête sur le nombre d'opportunités d'hygiène des mains par spécialité médico-chirurgicale. Direction générale de la santé, Paris, France, p. 137.
- Hugonnet, S., Perneger, T.V., Pittet, D., 2002. Alcohol-based handrub improves compliance with hand hygiene in intensive care units. *Archives of Internal Medicine* 162 (9), 1037–1043.
- Jenner, E.A., Fletcher, B.C., Watson, P., Jones, F.A., Miller, L., Scott, G.M., 2006. Discrepancy between self-reported and observed hand hygiene behaviour in healthcare professionals. *Journal of Hospital Infection* 63 (4), 418–422.
- Kac, G., 2008. Etude bibliographique sur les opportunités d'hygiène des mains en milieu hospitalier. In: Etude sur l'évaluation des pratiques dans le cadre de la lutte contre les infections nosocomiales sur les frictions de produits hydro-alcooliques par spécialités médico-chirurgicales. Direction générale de la santé, Paris, France, p. 68.
- Lucet, J.C., Rigaud, M.P., Mentre, F., Kassis, N., Deblangy, C., Andreumont, A., Bouvet, E., 2002. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *Journal of Hospital Infection* 50 (4), 276–280.
- Ministère du travail de l'emploi et de la santé, 2010. Tableau de bord des infections nosocomiales dans les établissements de santé. In: Year, Ministère du travail de l'emploi et de la santé, Paris, France.
- O'Brien-Pallas, L., Leatt, P., Deber, R., Till, J., 1989. A comparison of workload estimates using three methods of patients classification. *Canadian Journal of Nursing Administration* 2, 16–23.
- Pittet, D., Dharan, S., Touveneau, S., Sauvan, V., Perneger, T.V., 1999. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Archives of Internal Medicine* 159 (8), 821–826.
- Pittet, D., Mourouga, P., Perneger, T.V., 1999. Compliance with handwashing in a teaching hospital, Infection Control Program. *Annals of Internal Medicine* 130 (2), 126–130.
- Pittet, D., Simon, A., Hugonnet, S., Pessoa-Silva, C.L., Sauvan, V., Perneger, T.V., 2004. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Annals of Internal Medicine* 141 (1), 1–8.
- Sax, H., Allegranzi, B., Uckay, I., Larson, E., Boyce, J., Pittet, D., 2007. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *Journal of Hospital Infection* 67 (1), 9–21.
- Slekovec, C., Gbaguidi-Haore, H., Coignard, B., Bertrand, X., Talon, D., 2011. Relationship between prevalence of device-associated infections and

- alcohol-based hand-rub consumption: a multi-level approach. *Journal of Hospital Infection* 78 (2), 133–137.
- Société Française d'Hygiène Hospitalière, 2009. *Recommandations pour l'hygiène des mains*. *Hygiènes* 17 (3), 141–240.
- Talon, D., Thouverez, M., Bertrand, X., 2009. Is there a threshold above which hand-rub solution consumption is efficient for decreasing MRSA incidence? *Journal of Hospital Infection* 72 (2), 178–179.
- Tilquin, C., Saulnier, D., Roussel, B., 1989. PRN87: Measuring the Level of Nursing Care Required. EROS (Equipe de Recherche Opérationnelle en Santé), Montréal, p. 175.
- Zaragoza, M., Salles, M., Gomez, J., Bayas, J.M., Trilla, A., 1999. Hand-washing with soap or alcoholic solutions? A randomized clinical trial of its effectiveness. *American Journal of Infection Control* 27 (3), 258–261.



## **Étude 4 : Relation entre prévalence des infections associées aux dispositifs invasifs et consommation de solution hydro-alcoolique.**

---

### **Justificatif de l'étude**

En France près de 30 % des patients sont exposés à un dispositif invasif au cours de leur hospitalisation. Or ces dispositifs vont nécessiter de nombreuses manipulations qui sont autant d'opportunités de transmission croisée pouvant conduire à la survenue d'une infection associée aux dispositifs invasifs telles que les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), les infections urinaires sur sondes (IUS) ou encore les bactériémies liées aux cathéters (BLC). En outre, l'utilisation de solution hydro-alcoolique, recommandée pour prévenir la transmission croisée est formalisée en France sous la forme d'un indicateur du tableau de bord des infections nosocomiales : l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA).

L'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre la prévalence des infections associées aux dispositifs médicaux invasifs et l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique.

Deux bases de données nationales ont été utilisées : l'enquête nationale de prévalence disponible au moment de la réalisation de l'étude (ENP 2006) et les données du tableau de bord des infections nosocomiales 2006.

Nous avons réalisé une analyse multi-niveau afin de tenir compte de la structure hiérarchique des données.

### **Résultats**

L'analyse a porté sur 53 459 patients hébergés dans 814 établissements. La prévalence globale des infections associées aux dispositifs médicaux invasifs était de 6,7 % (intervalle de confiance 95% : 6,4 - 6,9). Le score ICSHA médian était de 37,2 %. Aucune relation entre prévalence des infections associées aux dispositifs médicaux invasifs et ICSHA n'a pu être mise en évidence. L'analyse multi-niveau a confirmé le rôle des facteurs de risque individuels dans la survenue d'infections associées aux dispositifs médicaux invasifs. Ces facteurs de risque étaient l'âge > 65 ans, la durée de séjour > 5 jours, l'immunodépression, un antécédent de chirurgie dans les 30 jours, le score de gravité McCabe, l'exposition à des dispositifs médicaux invasifs. Dans le modèle incluant uniquement les variables individuelles,



seuls 25,0 % de la variance du modèle était expliqué, ce pourcentage atteignait 40,4 % dans le modèle complet.

## **Conclusion**

Cette étude nationale incluait un nombre important d'établissements et de patients et l'utilisation d'une approche méthodologique adaptée à la structure hiérarchique des données. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la prévalence des infections associées aux dispositifs médicaux invasifs et l'ICSHA. Ceci peut être dû à plusieurs raisons. Premièrement, à un manque de sensibilité du modèle : en effet, plus de 60 % de la variance du modèle final reste à expliquer par des variables non disponibles dans cette étude. Il s'agit notamment de facteurs de risques tels que la durée d'exposition aux dispositifs médicaux invasifs ou de l'application de mesures de préventions spécifiques. Deuxièmement, en 2006, soit un an après la mise en place de l'ICSHA, les scores des établissements de santé étaient très inférieurs aux objectifs attendus atténuant ainsi la force de la relation entre les deux paramètres. Cette atténuation était accentuée par le fait que la manipulation de dispositifs médicaux invasifs ne représente que 38 % des opportunités d'hygiène des mains observées. D'autres études sont à conduire afin d'évaluer cette relation, en utilisant, notamment, les données 2012 ENP et ICSHA.2.



## Relationship between prevalence of device-associated infections and alcohol-based hand-rub consumption: a multi-level approach

C. Slekovec<sup>a,b</sup>, H. Gbaguidi-Haore<sup>a,b</sup>, B. Coignard<sup>c</sup>, X. Bertrand<sup>a,b,\*</sup>, D. Talon<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, France

<sup>b</sup>UMR 6249, Chrono-environnement, Besançon, France

<sup>c</sup>Institut de Veille Sanitaire, Paris, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 20 October 2010

Accepted 4 March 2011

by S.J. Dancer

Available online 17 April 2011

#### Keywords:

Device-associated infection

Hand-rub consumption

Multi-level analysis

### SUMMARY

Using a multi-level logistic regression model, we determined whether there was any relationship between alcohol-based hand-rub consumption and prevalence of device-associated infections (DAIs) in French healthcare facilities (HCFs). Two national databases were used: the 2006 French prevalence survey of nosocomial infections, and the 2006 French infection control indicator database which includes alcohol-based hand-rub consumption as an indicator (ICSHA: indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique). Only patients with at least one medical device (urinary catheter, vascular catheter or tracheal tube) who were present in an HCF for at least two days were included in the analysis. A multi-level statistical analysis was performed to assess the joint effect of patient-level and hospital-level variables. In all, 814 HCFs, each with a minimum of 15 study patients, were included, giving a total of 53 459 patients. The overall prevalence of DAI was 6.7% (95% confidence interval: 6.4–6.9). The median value of ICSHA was 37.2%. There was no association between DAI prevalence and ICSHA, but all patient-level variables were associated with DAI prevalence. Patient-level variables explain 25% of the hospital-level variation in DAI prevalence, although 60% of this variation remains unexplained when both patient and hospital variables are included in the model. To further assess any association between DAI prevalence and hand hygiene, additional studies on hand hygiene practices specifically associated with invasive medical device manipulation are required.

© 2011 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

Healthcare-associated infections (HAIs) lead to increases in morbidity and mortality as well as in hospitalisation costs and length of stay. Their management is therefore a major ongoing challenge for any institution. Factors favouring HAI development include the patient's medical condition (age and underlying disease), treatments such as antibiotics or immunosuppressives, and the presence of invasive devices.<sup>1</sup> Device-associated infections (DAIs) account for a substantial proportion of HAIs. The latest French National Prevalence Survey (NPS) reports that 26.6% of patients have at least one invasive device.<sup>1</sup> The most commonly

used devices are vascular catheters (24%), urinary catheters (9.4%), and tracheal tubes (1.8%). In intensive care units (ICUs), the prevalence of tracheal tube usage is 41.5%. Between 9% and 27% of these patients suffer from ventilator-associated pneumonia (VAP), which represents 2.1–10.7 episodes of VAP per 1000 days of ventilation.<sup>2</sup> Similarly, vascular catheters may cause catheter-associated bloodstream infection (CABSI) which accounts for an estimated 87 500–350 000 infections in the USA each year.<sup>2</sup> In 2009, an annual French ICU survey showed that 23.8% of bacteraemias occur in patients with vascular catheters. According to the 2006 NPS, the urinary tract represents the main site of infection, accounting for more than 30% of nosocomial infections.<sup>1</sup> Urinary catheters are also responsible for 3.1–7.7 catheter-associated urinary tract infections (CAUTIs) per 1000 urinary catheter-days.<sup>2</sup>

The presence of an invasive medical device creates a risk for hand transmission of infection through recurrent manipulation; and the World Health Organization recommends good hand-hygiene practice before manipulation of such devices. Use of

\* Corresponding author. Address: Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire Besançon, 3 Bd Fleming, 25030 Besançon cedex, France. Tel.: +33 3 81669053; fax: +33 3 81668914.

E-mail address: [xavier.bertrand@univ-fcomte.fr](mailto:xavier.bertrand@univ-fcomte.fr) (X. Bertrand).



alcohol-based hand rub (ABHR) has been promoted as a quick, effective, and easy means of hand disinfection; hence alcohol-based hand hygiene is recognised as a leading measure for reducing healthcare-associated infection and preventing DAI. Although the relationship between hand disinfection and multidrug-resistant bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is well described,<sup>3–8</sup> its relationship with DAI has been less well studied.<sup>9,10</sup>

In this study, we used a multi-level analysis to assess whether there was any association between ABHR consumption and the prevalence of DAI in French healthcare facilities (HCFs). We also evaluated whether this relationship varied according to the type of DAI (CABSI, CAUTI or VAP).

## Methods

### Definitions

Healthcare-associated infection was defined as an infection not found to be present or incubating at the time of admission. DAI was defined according to the recommendations of the French Ministry of Health (MoH) and the US Centers for Disease Control and Prevention.<sup>11</sup> CAUTI was defined as signs of urinary infection associated with the presence of a urinary catheter on the same day or within the previous seven days, with positive urinary culture ( $\geq 10^5$  micro-organisms/mL) for one or two different micro-organisms. CABSI was defined as bacteraemia occurring within 48 h of catheter removal and a positive culture of the catheter or insertion site with the same micro-organism, or central line and peripheral blood culture with the same micro-organism. VAP was defined as pneumonia occurring in a patient whose respiration was assisted by a ventilator.

ICSHA (indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique) is the French index of consumption of ABHR solution. This indicator is defined for each healthcare facility by the MoH as the ratio of the volume of ABHR ordered to the personalised objective of volume of ABHR to be used by that HCF over the year. The personalised objective was calculated by considering the number of annual patient-days per specialty, and a volume of 3 mL for each opportunity of hand disinfection. With respect to each specialty, the MoH considered there to be 48 minimum opportunities for hand rubbing per patient per day in ICUs, nine in surgical units, eight in obstetric units, seven in medical units, five in chronic care units, four in long term care units, and two in psychiatric units.

### Data sources

Data were obtained from two databases that were merged using a code linked to the hospital administration ID number. The first database, the 2006 NPS, includes information on patient and HCF characteristics (2337 HCFs accounting for 358 353 patients). Public and private HCFs were invited to include information on all inpatients present on a given date between 29 May and 30 June 2006 (each establishment could choose the day of the survey). With the help of a physician or nurse on each ward, trained investigators used standardised questionnaires to collect data on all patients and any present nosocomial infection. Clinical and microbiological data were collected from medical records, microbiology laboratories, temperature charts, and interviews with ward staff. Data were entered by each hospital using a standardised database programme and were aggregated at regional and national level.

The second database was the 2006 French Infection Control Indicators database which contains ICSHA values for each HCF (Figure 1).

### Study population

All patients or hospitals with missing data were excluded. We chose to evaluate the relationship between ABHR and DAI, and therefore only patients with a medical device (urinary catheter, vascular catheter, or tracheal tube) who were present in the HCF for at least two days were retained for analysis. In this population, the prevalence of DAI was 6.7% (95% confidence interval: 6.4–6.9). To be able to observe at least one event in each HCF, we restricted our analysis to institutions with at least 15 included patients.<sup>12</sup> The final study population consisted of 53 459 inpatients from 814 HCFs (Figure 1).

### Specific study population

To analyse the impact of ICSHA on different DAIs, specific subpopulations were defined among the total study population, to include only patients with urinary catheter for CAUTI, vascular catheter for CABSI, or tracheal tube for VAP. VAP was studied only in ICUs. In these subpopulations, we calculated the prevalence of CAUTI, CABSI, and VAP as well as the minimum number of patients required per HCF to be able to observe at least one event.

The prevalence of CAUTI for the subpopulation of patients with urinary catheters was 6.5% and only HCFs with at least 16 patients were included. The prevalence of CABSI for patients with vascular catheters was 0.7% and HCFs needed to have at least 143 patients to be included. Finally, the prevalence of VAP among patients with tracheal tubes was 22.4% and only HCFs with intensive care units of least five patients were included for this subpopulation.

The final sizes of the subpopulations were 17 700 patients with urinary catheters from 422 hospitals, 13 869 patients with vascular catheters from 55 hospitals, and 1537 patients with tracheal tubes from 112 hospitals.

### Outcome and explanatory variables

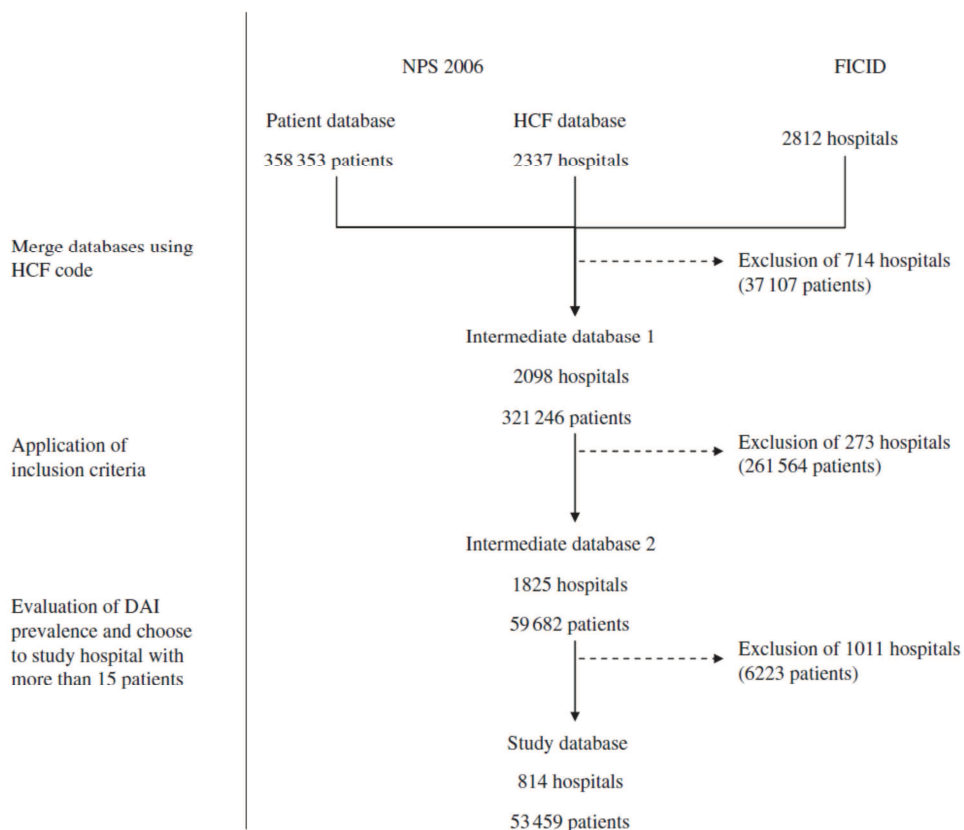
Outcome was assessed as a binary variable that indicated whether a given patient had a DAI recorded on the day of the survey. In addition, the following characteristics were considered as potential confounders at the patient level: sex, age, length of stay, patient's ward (medicine, paediatrics, surgery, intensive care, gynaecology, emergency, and other), intrinsic risk factors (immunodeficiency and McCabe score),<sup>13</sup> and extrinsic risk factors (presence of at least one invasive device and/or surgery within the previous 30 days). As in other studies, age was categorised as <65 or  $\geq 65$  years.<sup>3,9</sup> Length of stay was defined as either 2–5 days or >5 days.

At the HCF level, the main explanatory variable of interest was the ICSHA indicator; other data included were status of HCF (public, private for-profit or private not-for-profit), and type of HCF (university hospital, general hospital, chronic and long term care, and others including clinics and cancer centre).

### Statistical analysis

Chi-square tests were used to compare individual variables (sex, age, length of stay, patient's ward, immunodeficiency, McCabe score and surgery within the previous 30 days) according to the infection status of the patient.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Analyses were performed with Epi Info 6.04 (1996, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA).

We used a two-level hierarchical logistic regression model that accounts for the hierarchical structure of data, with patient at the first level nested within hospital for the second level. First, we



**Figure 1.** Flow chart showing the merger of databases and selection of the final study database. NPS, French National Prevalence Survey of nosocomial infection (NI); FICID, French infection control indicators database; HCF code, healthcare facility code; DAI, device-associated infection.

estimated a random intercept model without any predictor variables (model 1) to obtain the baseline hospital-level variance ( $\text{var}^1$ ). In the second model (model 2), we included patient variables. This allowed us to investigate the association between prevalence of DAI and patient-level variables ( $\text{var}^2$ ). We used the proportional change in the variance ( $\text{PCV} = (\text{var}^1 - \text{var}^2) / \text{var}^1$ ) to assess the extent to which differences in the prevalence of DAI in HCFs may be explained through differences in the distribution of patient-level characteristics. In a third model, we added HCF characteristics. The odds ratios (ORs) for ICSHA correspond to a change of one standard deviation of the factor considered. For multi-modal variables, the ORs are calculated with regard to a modality which serves as reference. The reference was chosen as the modality with the lesser DAI prevalence. Descriptive, univariate and multi-level analyses were performed using the software Stata, version 10.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

## Results

### Patient characteristics

Patient characteristics are summarised in Table I: 76.9% of patients had only one invasive device, 19.3% had two invasive devices, and 3.8% had all three types of invasive device. The mean prevalence of any DAI in the total studied population was 6.7% and

varied according to the type of DAI; the prevalence of CAUTI, VAP and CABSIs was 3.7%, 2.7% and 0.6%, respectively; 0.3% of the patients had more than one DAI.

### Hospital characteristics

The characteristics of the 814 HCFs included in the study are summarised in Table II. Almost half (46.3%) had an ICU. ICSHA values ranged from 2.0% to 206.8%, with a mean and a median value equal to 43.6% and 37.2%, respectively. Only 245 HCFs (30.1%) reached at least 50% of their personalised objective.

### Multi-level analysis

#### Global analysis

The global multi-level analysis included 814 HCFs and 53 459 patients who fulfilled the inclusion criteria (Figure 1, Table III). In this analysis, DAI prevalence was the lowest for McCabe score = 0; unit: gynaecology; HCF type: other; and HCF status: private for profit. Thus these modalities were chosen as reference. After inclusion of individual variables, PCV was equal to 25.0%, increasing to 40.4% after inclusion of both individual and collective variables in the final model.



**Table I**  
Characteristics of inpatients with or without device-associated infection (DAI) in 814 French healthcare facilities (HCFs) with  $\geq 15$  patients having one or more invasive devices

	With DAI % (N = 3592)	Without DAI % (N = 49 867)	P-value
Sex			
Female	46.8	51.7	<0.001
Male	53.2	48.3	
Age			
$\geq 65$ years	68.5	62.2	<0.001
<65 years	31.5	37.8	
Immunodeficiency			
Yes	26.6	20.8	<0.001
No	73.4	79.2	
Surgery			
Yes	34.3	34.1	NS
No	65.7	65.9	
Tracheal tube			
Yes	18.7	6.6	<0.001
No	81.3	93.4	
Vascular catheter			
Yes	77.6	80.1	<0.001
No	22.4	19.9	
Urinary catheter			
Yes	63.1	37.9	<0.001
No	36.9	62.1	
McCabe score			
0	32.4	47.2	<0.001
1	35.2	30.9	<0.001
2	32.4	21.9	<0.001
Unit			
Medicine	35.1	38.4	<0.001
Paediatrics	0.8	2.5	<0.001
Surgery	19.9	26.8	<0.001
Intensive care	19.5	6.2	<0.001
Gynaecology	0.7	5.4	<0.001
Emergency	0.1	0.2	NS
Other	23.9	20.5	<0.001
HCF type			
University hospital	37.4	29.0	<0.001
General hospital	43.2	44.4	NS
Chronic and long term care facilities	2.7	2.7	NS
Other	16.7	23.9	<0.001
HCF status			
Public	82.2	74.9	<0.001
Private for-profit	10.2	17.6	<0.001
Private not-for-profit	7.6	7.5	NS

NS, non-significant.

#### Specific analysis

CAUTI was significantly associated with female sex, age  $\geq 65$  years and length of stay; CAUTI prevalence was more than 10 times higher in paediatric units than in gynaecology. No CABSIs were observed in emergency units. Chronic and long term care facilities

**Table II**  
Characteristics of healthcare facilities (HCFs)

	Proportion of HCFs (%) or mean (N = 814)
HCF type	
University hospital	9.1
General hospital	39.2
Chronic and long term care facilities	8.2
Other	43.5
HCF status	
Public	54.5
Private for-profit	12.4
Private not-for-profit	33.1
ICSHA <sup>a</sup> (mean)	43.6
No. of inpatients (mean)	65.7
Prevalence of invasive devices (mean)	39.9

<sup>a</sup> Indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique: the French index of consumption of alcohol-based solution.

**Table III**  
Multi-level analysis of the association of patient and healthcare facility (HCF) characteristics with prevalence of device-associated infection (DAI)

Variables	Global analysis	
	OR (95% CI)	P-value
Male	1.08 (1.01–1.16)	0.032
Age $\geq 65$ years	1.11 (1.02–1.21)	0.013
Immunodeficiency	1.19 (1.09–1.30)	<0.001
Surgery	1.12 (1.02–1.24)	0.022
Stay $\geq 5$ days	6.56 (5.37–8.02)	<0.001
Tracheal tube	1.74 (1.53–1.97)	<0.001
Vascular catheter	1.33 (1.21–1.47)	<0.001
Urinary catheter	3.04 (2.78–3.11)	<0.001
McCabe score		
0	Reference	
1	1.21 (1.11–1.32)	<0.001
2	1.39 (1.26–1.54)	<0.001
Unit		
Medicine	4.97 (3.30–7.50)	<0.001
Paediatrics	3.21 (1.83–5.61)	<0.001
Surgery	3.62 (2.42–5.43)	<0.001
Intensive care	6.95 (4.56–10.59)	<0.001
Gynaecology	Reference	
Emergency	2.67 (0.77–9.21)	NS
Other	5.81 (3.83–8.79)	<0.001
HCF type		
University hospital	1.15 (0.81–1.61)	NS
General hospital	1.02 (0.74–1.40)	NS
Chronic long term care	0.93 (0.71–1.23)	NS
Other	Reference	
HCF status		
Private	Reference	
Public	1.34 (0.96–1.88)	NS
Private not-for-profit	1.25 (1.02–1.54)	0.034
ICSHA	1.00 (0.99–1.00)	NS

OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, non-significant; ICSHA, indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique.

and 'other' HCF type were not represented in the study population, nor were private establishments. CABSIs were significantly associated with male sex, immunodeficiency, previous surgery, and length of stay; CABSIs prevalence was about six times higher in ICUs than in other units. VAP was studied among 1537 patients in 112 HCFs. No VAP was observed in chronic and long term care facilities, 'other' type and private not-for-profit HCFs. VAP was significantly associated with male sex and length of stay.

No association was identified between ICSHA and DAI prevalence in either the global or specific analysis.

#### Discussion

Our findings of no association between ICSHA and DAI prevalence in either the global or specific analysis is in agreement with those of others. Grammatico-Guillon *et al.* found no relationship between the prevalence of MRSA infection and ICSHA.<sup>3</sup> In a prospective, controlled cross-over trial, Rupp *et al.* observed no substantial changes in the rates of DAI associated with improved hand hygiene.<sup>10</sup> In our study, certain patient-level variables were associated with an increase in the prevalence of DAI (sex, age  $\geq 65$  years, McCabe score, immunodeficiency, length of stay, surgery during the 30 previous days). These findings are consistent with those of previous studies.<sup>2,8</sup>

The present study offers an original approach to a poorly studied subject. Because more than 80% of French HCFs were involved in the French NPS and the Infection Control Indicators database, we obtained a nationwide data source, with a diverse range of HCFs and patient profiles. Prevalence data must be interpreted carefully, considering both compositional (patient variables) and contextual (HCF variables) effects. A two-level hierarchical logistic regression model allowed us to evaluate the joint effects of patient-level

variables and hospital-level indicators of infection control measures on the prevalence of DAI. There are two advantages in using this approach. First, an ordinary logistic regression model might have led to false conclusions and would not have allowed us to estimate the interhospital component of the variance. Second, aggregation of individual data using an ecological model would have caused a loss of information. A multi-level model can quantify how much the variation in DAI prevalence across hospitals might be explained by patient- and hospital-level variables. In our global multi-level analysis, 25% of hospital-level variation in DAI prevalence was attributed to patient-level variables. This percentage increased to 40.4% when both patient and hospital variables were included in the model. The high contribution of patient-level variables suggests a substantial compositional effect. Nevertheless, 60% of hospital variance in DAI prevalence across hospitals remains unexplained, although it may be due to non-observed variables at patient-level such as the length of time for which an invasive medical device was fitted.

Whether the use of ABHR prevents HCAI has not been reappraised. DAI can be prevented by other specific methods summarised by Barsanti *et al.*<sup>2</sup> For example the frequency of DAI can be reduced by limiting the indications for medical devices as well as their duration of use. Crouzet *et al.* showed that duration of catheterisation and related catheter changes were associated with late CAUTI, so confirming the necessity of taking duration of use into account.<sup>14</sup>

Another source of unexplained variance of DAI prevalence could be the infection control measures at the HCF. Although the ICSHA accounts for individual hospital organisation through the personalised objective, it is not a perfect indicator for ABHR use. The ratio is based on the quantities of ABHR ordered by hospital pharmacies, which may not reflect actual use or guideline compliance. Adherence to hand hygiene recommendations is often poor.<sup>7</sup> Hand hygiene audit information appears to be a complementary and necessary measure to investigate the impact of hand hygiene.

The absence of a significant association between DAI prevalence and ICSHA may also be due to two other factors. First, fewer than 30% of HCFs (245 HCFs) achieved more than 50% of their personalised objective (mean 74.5%) in 2006. Several authors have reported a threshold effect between 40% and 75% achievement rate of the personalised objective.<sup>4,5,9</sup> The low proportion of HCF with a high ICSHA could be responsible for a lack of power in the analysis. Second, the relationship between DAI and ABHR could not be fully evaluated because ABHR is not used only for invasive medical device manipulation. Indeed, a recent hand-hygiene audit performed in our university hospital (unpublished data) demonstrated that manipulation of medical devices represents only 38% of 2322 ABHR opportunities observed. This could lead to mitigation of the effect of ABHR, making its detection more difficult. Other methods of hand hygiene, including conventional soap and water, were not considered in the analysis. French recommendations for safer care have focused on hand disinfection. Hand washing with soap is now recommended after contact with body fluids or when hands are visibly dirty, and HCWs should disinfect their hands with ABHR after washing with soap for invasive device manipulation.

In conclusion, this study demonstrates no association between ICSHA and DAI prevalence. This finding may be due to a low proportion of hospitals with a high ICSHA score (an indicator not specific to invasive medical device manipulation) or to due to a lack

of information concerning those devices. To further assess the association between DAI prevalence and hand hygiene, additional studies that account for hand hygiene practices specifically associated with invasive device manipulation are required. These studies also need to account for other specific risk factors such as the duration of time for which invasive medical devices are fitted.

#### Acknowledgements

We thank the French hospitals that contributed to data collection for the two databases used in our study. We also thank the National Nosocomial Infection Surveillance network, the 2006 National Prevalence Survey group, Ministry of Health (which provided the data on 2006 nosocomial infection control indicators, and the Directorate of Research, Studies, Evaluation, and Statistics that provided the 2006 hospital administrative data.

#### Funding sources

None.

#### Conflict of interest statement

None declared.

#### References

- Thiolet JM, Lacavé L, Jarno P, *et al.* Prévalence des infections nosocomiales, France, 2006. *Bull Epidemiol Hebd*; 2007;429–432.
- Barsanti MC, Woeltje KF. Infection prevention in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:703–725.
- Grammatico-Guillon L, Thiolet JM, Bernillon P, *et al.* Relationship between the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and indicators of nosocomial infection control measures: a population-based study in French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:861–869.
- Eveillard M, Kouatchet A, Rigaud A, *et al.* Association between an index of consumption of hand-rub solution and the incidence of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2009;71:283–285.
- Talon D, Thouverez M, Bertrand X. Is there a threshold above which hand-rub solution consumption is efficient for decreasing MRSA incidence? *J Hosp Infect* 2009;72:178–179.
- Sroka S, Gastmeier P, Meyer E. Impact of alcohol hand-rub use on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis of the literature. *J Hosp Infect* 2010;74:204–211.
- Vernaz N, Sax H, Pittet D, *et al.* Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:601–607.
- Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:479–483.
- Hénard S, Bertrand X, Talon D, *et al.* L'objectif personnalisé de consommation de produits hydro-alcooliques: tentative de validation à travers l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. *Hygienes* 2009;17:369–374.
- Rupp ME, Fitzgerald T, Puumala S, *et al.* Prospective, controlled, cross-over trial of alcohol-based hand gel in critical care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:8–15.
- Emori TG, Edwards JR, Culver DH. Accuracy of reporting nosocomial infections in intensive-care-unit patients to the National Nosocomial Infection Surveillance System: a pilot study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:308–316.
- Moineddin R, Matheson FI, Glazier RH. A simulation study of sample size for multilevel logistic regression models. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:34.
- MacCabe W, Jackson G. Gram-negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962;110:847–864.
- Crouzet J, Bertrand X, Venier AG, *et al.* Control of the duration of urinary catheterization: impact on catheter-associated urinary tract infection. *J Hosp Infect* 2007;67:253–257.





### 3. Discussion du Chapitre 2

L'hygiène des mains est la mesure phare dans la prévention de la diffusion des bactéries multi-résistantes telles que le SARM et plus généralement dans la prévention des infections nosocomiales. L'OMS a fait d'« un soin propre est un soin plus sûr » le premier défi mondial pour la sécurité des patients. Parmi les axes de travail, une campagne mondiale intitulée « Sauvez des vies : lavez-vous les mains » témoigne de l'importance de cette mesure. Connaître le niveau de performance d'hygiène des mains au sein des services et des établissements, apparaît être une étape indispensable à la prévention de la survenue d'IN. Dans ce chapitre nous avons vu qu'il existait des approches variées.

Nos travaux se sont particulièrement attachés à un des indicateurs du tableau de bord des infections nosocomiales : l'ICSHA, en montrant que son intérêt pouvait dépasser le simple affichage d'un score dans un établissement. Les études réalisées ont également permis de mettre en exergue certaines limites de cet indicateur, notamment la sous-estimation du nombre minimal d'opportunités servant à son calcul.

Ses limites font-elles de l'ICSHA un moyen d'évaluation imparfait pour les établissements ? Est-il à mettre en place conjointement à d'autres approches ou faut-il plutôt, lui préférer un autre moyen d'évaluation ?

Le choix d'une approche analytique, directe ou indirecte, qualitative ou quantitative, va finalement dépendre du niveau d'intérêt et par conséquent de l'objectif du travail (pédagogique, recherche scientifique *etc.*).

Lorsque le niveau d'intérêt est local (service ou établissement), les objectifs seront essentiellement pédagogiques. La réalisation d'un audit répondra parfaitement à cet objectif, puisqu'il permet l'identification des pratiques perfectibles en termes d'observance, pertinence ou de la qualité technique. Une fois identifiées, ces pratiques pourront être corrigées immédiatement ou ultérieurement, sous la forme d'une restitution individuelle ou collective lors d'une réunion de service par exemple, ou à défaut, sous la forme d'un compte-rendu écrit. Les usagers pourront également être informés *via* l'affichage d'un poster dans le service. Cependant cette approche qualitative présente un certain nombre de contraintes et de limites. En effet, les audits mobilisent des professionnels, généralement ceux de l'équipe opérationnelle en hygiène, pour observer d'autres professionnels médicaux et paramédicaux dans les services cliniques. Cette pratique est donc très chronophage et présente, par conséquent, un coût important (91, 92). De plus, il faut noter une variabilité dans les observations, inhérente aux observateurs et aux institutions (93, 94). Cette variabilité pourra être atténuée par l'utilisation de supports consensuels tels que les audits proposés par le



GREPHH qui sont accompagnés d'une formation de l'auditeur. Par ailleurs, les résultats d'audit peuvent être biaisés par l'effet Hawthorne (31, 92, 95). Il apparaît ainsi possible d'observer, lors de l'audit d'un professionnel, une meilleure adhésion aux recommandations que lorsque celui-ci ne se sait pas audité. En outre, certaines études ont montré des différences dans les pratiques d'hygiène des mains entre les observations faites le jour, la nuit ou encore le week-end. Or, la majorité des évaluations sont réalisées en semaine et de jour, ce qui ne permet pas de connaître la compliance globale, et ce d'autant plus qu'il n'est possible d'auditer qu'une part des opportunités (93, 96).

Afin de compléter cette approche qualitative réalisée ponctuellement, il est possible d'organiser un suivi continu de la consommation de SHA. L'idéal serait d'utiliser des distributeurs électroniques de SHA équipés d'un système de comptage. Ces derniers permettent de disposer de données de consommations de SHA, plus fines que celles obtenues globalement *via* les commandes, et d'avoir également connaissance des pratiques d'hygiène des mains en service de nuit ou de week-end. Certains de ces dispositifs comportent un système d'envoi des données, et offrent ainsi la possibilité de générer des rapports aisément. Ces dispositifs apparaissent donc comme complémentaires aux audits de pratiques, puisqu'ils permettent un gain de temps certain. Le service, plus autonome, sera davantage responsabilisé et pourra, malgré tout, faire appel à l'équipe opérationnelle en hygiène pour évaluer les actions correctrices à mettre en œuvre (formation du personnel, disposition des distributeurs *etc.*) L'équipement complet d'un établissement avec de tels dispositifs présente un coût, aussi les résultats d'audits peuvent aider à prioriser les services à équiper. À défaut, un suivi des consommations des SHA pourra être mis en place localement.

Si l'approche quantitative, dès lors qu'elle est rapportée à l'activité, permet de comparer différents services ou établissements de même type entre eux, l'organisation de l'audit ne permet pas, quant à elle, cette généralisation. Or à un niveau plus global, régional ou national, la connaissance du niveau de maîtrise des pratiques d'hygiène des mains peut avoir un impact en termes de recommandations, ou servir dans un objectif de recherche.

Il s'agit donc dans cette configuration, de pouvoir disposer de données facilement accessibles et informatives telles que les indicateurs du tableau de bord.

L'indicateur du tableau de bord des infections nosocomiales ICSHA (dans ses deux versions), présente un double intérêt : celui de sa lisibilité en termes de communication et celui de son exhaustivité en termes de participation. En effet, ces renseignements sont accessibles au plus grand nombre sur Internet ([www.platines.sante.gouv.fr](http://www.platines.sante.gouv.fr)) ce qui permet à tout usager ou professionnel de connaître la situation d'un établissement donné. En 2011,

99,6 % des établissements avaient renseigné leur tableau de bord, ce qui permet une comparaison inter-établissement, mais surtout d'avoir une idée relativement précise du niveau de performance en termes d'hygiène des mains sur le territoire.

En outre, cet indicateur quantitatif, basé sur des commandes, présente l'avantage de pouvoir être généré facilement. Cependant il présente également un certain nombre de limites. En effet, nos travaux ont permis de confirmer que le nombre d'opportunités d'hygiène des mains utilisé pour le calcul de l'indicateur ICSHA était très clairement sous-estimé. Malgré une réévaluation en 2009, le nombre d'opportunités minimales défini pour le calcul de l'ICSHA 2 reste en deçà des estimations produites par différentes études (97, 98). Toutefois, il s'agit de rester pragmatique, réaliser 237 FHA par jour pour chaque patient de réanimation est irréaliste (en prenant un temps moyen de 30 secondes par FHA, il faudrait environ compter 2 heures par patient et par jour, dédiées à la seule FHA). Ceci apparaît d'autant plus injustifié que toutes les opportunités non-respectées n'entraînent pas une transmission croisée, et que les transmissions croisées ne conduisent pas nécessairement à la survenue d'une infection nosocomiale. Il apparaît alors intéressant de se demander s'il existe un niveau d'atteinte des objectifs au-delà duquel on observerait une diminution de la transmission croisée. Autrement dit, existe-t-il un effet seuil ? Certains auteurs ont tenté de répondre à cette question, et ont identifié un objectif compris entre 40 et 50 % d'atteinte de l'objectif personnalisé de l'ICSHA (99, 100). Cependant, dans une réponse aux deux précédentes études, Nicolau et ses collaborateurs ont montré qu'il n'existerait *a priori* pas d'effet seuil mais une simple relation proportionnelle entre le niveau d'atteinte des objectifs et le taux de SARM (101). Définir un nombre minimal d'opportunité par type d'activité et donc un objectif personnalisé n'est pas chose aisée. À défaut de pouvoir quantifier raisonnablement les attentes en termes d'objectif des mains et donc les causes d'une bonne pratique d'hygiène des mains, il apparaît plus probablement plus simple d'en observer les conséquences.

Effectivement, les mesures indirectes permettent d'observer l'effet des bonnes pratiques d'hygiène des mains à savoir la diminution de la transmission croisée et donc, d'en déduire la bonne application des recommandations. Il apparaît alors intéressant de mettre en parallèle des données de consommation, un indicateur de mesures indirectes. Cependant pour que l'information soit de qualité, il est indispensable de bien choisir l'indicateur. L'indice triennal SARM du tableau de bord des infections nosocomiales, reflète non seulement les cas acquis mais également les cas importés. Or, certaines structures (établissement ou service) accueillant un patient déjà porteur voient leur score impacté alors que la maîtrise de la diffusion de la résistance n'y est pas nécessairement moins bonne. Certains auteurs se sont interrogés sur les qualités nécessaires à un tel indicateur. Aussi, il apparaît que les cas

acquis doivent être considérés mais l'idéal est de les rapporter à la pression de colonisation de l'unité considérée (102).

Concernant l'objectif de recherche, le programme national de prévention des infections nosocomiales 2009-2013 recommandait, parmi ses six grandes orientations proposées, l'optimisation du recueil et l'utilisation des données de surveillance, mais faisait également la promotion de la recherche scientifique. Les travaux que nous avons réalisés, s'inscrivent dans cette démarche, et ont montré que les indicateurs permettaient de disposer des données concernant un très grand nombre d'établissements dont un tel recrutement serait impossible dans une étude multicentrique, mais également de montrer les limites de telles données. Nos travaux, basés sur l'analyse de l'ENP et de l'ICSHA, en sont un bon exemple. Afin d'optimiser l'exploitation des données dans un objectif de recherche scientifique, l'enquête nationale de prévalence mériterait d'être complétée. En effet, si l'ENP tient compte de l'exposition à un dispositif invasif, ni la durée d'exposition ni les mesures de prévention susceptibles d'avoir été mises en place n'y sont renseignées. De plus, certaines informations sont susceptibles d'évoluer, c'est le cas de l'ICSHA. Du fait de sa réévaluation, il est impossible de suivre l'évolution de la réalisation des objectifs personnalisés. Or, à l'instar de l'antibiothérapie, le suivi temporel d'indicateur permettrait d'évaluer l'impact de nouvelles recommandations, campagnes d'information ou de toute autre action de santé.

En marge des approches préalablement développées, il est possible de s'interroger sur le développement de nouvelles approches. Dans notre établissement, nous avons eu la possibilité d'utiliser le projet de recherche en nursing (PRN) pour évaluer les opportunités d'hygiène des mains (103). Si cette approche permet l'obtention de données détaillées sur les types de gestes réalisés, elle n'apparaît pas applicable en routine car elle reste très chronophage. Par ailleurs, certains établissements ont opté pour d'autres approches telles que l'installation de caméras ou de puces électroniques (104). Ces dispositifs servent à vérifier que les soignants ont bien réalisé une FHA avant tout contact avec le patient, à déterminer le temps de lavage, ou encore à détecter la distribution de SHA et à terme, signaler tout manquement. L'utilisation de telles mesures s'est accompagnée d'un effet non négligeable puisque l'observance de l'hygiène des mains est passée de moins de 10 % à 81,6 % (104). Si pour certains auteurs, « la contrainte semble être aujourd'hui le seul moyen de changer radicalement des comportements sanitaires inacceptables » (105), ces mesures enfreignant les libertés individuelles doivent nous mettre en garde contre toute dérive vers un éventuel effet « Big Brother ». Ne faudrait-il pas, plutôt, tenter de multiplier les actions de promotion d'hygiène des mains ? Car lorsque l'on comprend les raisons qui font de l'hygiène des mains la pierre angulaire de la prévention des IAS, on adopte bien plus volontiers les bonnes pratiques. Les actions de promotion se développent et se diversifient afin de toucher

un public de plus en plus large. Il est possible de citer la journée mondiale de l'hygiène des mains initiée par l'OMS qui a lieu chaque année depuis 2009, la danse du SHA à l'initiative du CCLIN Sud-Ouest ou encore le fait d'impliquer le patient avec l'exemple de la campagne « Demandez-moi si je me suis lavé les mains » (106).

La nécessité d'évaluer le niveau de performance en matière d'hygiène des mains associée au besoin de promotion de cette mesure pourtant phare des précautions standard, est un témoin indirect d'une adhésion incomplète aux pratiques d'hygiène des mains. Or, les mains sont des vecteurs d'une flore transitoire dont le réservoir est autre. Ce qui nous conduit à appréhender un point peu évoqué jusqu'à présent et qui mérite d'être développé, à savoir le rôle de l'environnement dans la diffusion de la résistance bactérienne.



## Conclusion du Chapitre 2

Nos travaux ont mis en avant quelques limites de l'ICSHA tel que le nombre minimal d'opportunités d'hygiène des mains défini arbitrairement qui s'avère très clairement sous-estimé. Toutefois, l'ICSHA en particulier mais de manière plus générale l'ensemble des indicateurs, surveillances et autres enquêtes présentent l'avantage de nous permettre de disposer de données nationales standardisées.

Il apparaît ainsi que les différentes approches décrites, audit, suivi des consommations, suivi de témoins de la transmission croisée, sont complémentaires et toutes méritent d'être encouragées car l'utilité sera différente en fonction de l'objectif attendu.

Ainsi au niveau local il faudra privilégier les audits, et les compléter si possible, de données de consommation (idéalement issues de distributeurs électroniques de SHA équipés d'un système de comptage), alors qu'aux niveaux supérieurs, régional et national, les indicateurs du tableau de bord seront à privilégier en ayant conscience de leurs limites.



Chapitre 3 : Prévention de la diffusion d'un pathogène  
opportuniste : *Pseudomonas aeruginosa*.

---





Nous l'avons vu, les mains des soignants sont certes, un vecteur important dans la diffusion de la résistance bactérienne aux antibiotiques, mais ne constituent pas la seule voie de diffusion. L'environnement joue également un rôle non négligeable. Il s'agit dans cette troisième partie d'analyser différents aspects de la prévention de la diffusion de résistance bactérienne en prenant pour exemple un pathogène opportuniste : *Pseudomonas aeruginosa*.

*P. aeruginosa* ou bacille pyocyanique est un bacille à Gram négatif, oxydase positive, mis en évidence pour la première fois en 1882 par Carle Gessard et décrit comme étant à l'origine du phénomène du pus bleu des plaies (107). Ce pathogène ubiquiste, présent dans l'environnement essentiellement hydrique, est également très présent en milieu hospitalier où il est le troisième agent responsable d'infections nosocomiales (2). Le bacille pyocyanique devient un pathogène opportuniste invasif redoutable à la faveur d'une diminution des défenses immunitaires locales et/ou systémiques de l'hôte, conditions notamment réunies par les patients des services de réanimation et d'hématologie. Il est invasif en raison de la production de facteurs de virulence qui lui permettent d'adhérer, de coloniser et d'envahir les tissus. Il secrète des toxines qui endommagent les tissus et déclenchent des processus inflammatoires.

## **1. Réservoirs et vecteurs**

### 1.1. Réservoirs et vecteurs environnementaux

Le réservoir naturel et permanent de *P. aeruginosa* est représenté par les sols humides (108), les végétaux mais surtout par les eaux douces (109, 110) et marines (111). En outre, *P. aeruginosa* est capable d'utiliser de très nombreux substrats comme source d'énergie. Ceci lui permet de survivre durant de longues périodes et se multiplier sur des supports inertes dès lors qu'ils sont suffisamment humides (lavabos, robinets, savons, nébuliseurs et humidificateurs des appareils de ventilation). De plus, ses capacités de résistance et sa versatilité métabolique lui permettent de survivre et se multiplier dans des solutions antiseptiques (ammoniums quaternaires, chlorhexidine).

### 1.2. Réservoirs et vecteurs hospitaliers

Le rôle de l'environnement hospitalier dans la colonisation des patients par *P. aeruginosa* est une question clé en matière de prévention des IN. Ainsi, la présence d'une souche dans

l'environnement peut être tout autant la cause que la conséquence de la colonisation du patient.

### 1.2.1. Environnement hydrique

De nombreuses études ont évalué la part des points d'eau dans la colonisation/infection des patients (Tableau I). Certaines leur attribuent un rôle majeur sur l'incidence de la colonisation des patients dans les unités de soins intensifs (112), posant ainsi le problème de la décontamination durable des points d'eau. D'autres, en revanche, ne rapportent qu'un faible lien épidémiologique entre la présence de *P. aeruginosa* dans l'environnement hospitalier et la survenue d'infections chez les patients (113, 114). Toutes ces études ont été réalisées dans des services de réanimation et reposaient sur des prélèvements séquentiels des points d'eau et des patients. Le génotypage des souches isolées permettait de déterminer la proportion de colonisations humaines dont l'origine était probablement environnementale. Selon les études, de 7 à 50 % des patients colonisés l'étaient par une souche auparavant présente dans son environnement hydrique (Tableau VIII).

**Tableau VIII :** Place des points d'eau comme source de colonisation et d'infection par *Pseudomonas aeruginosa*.

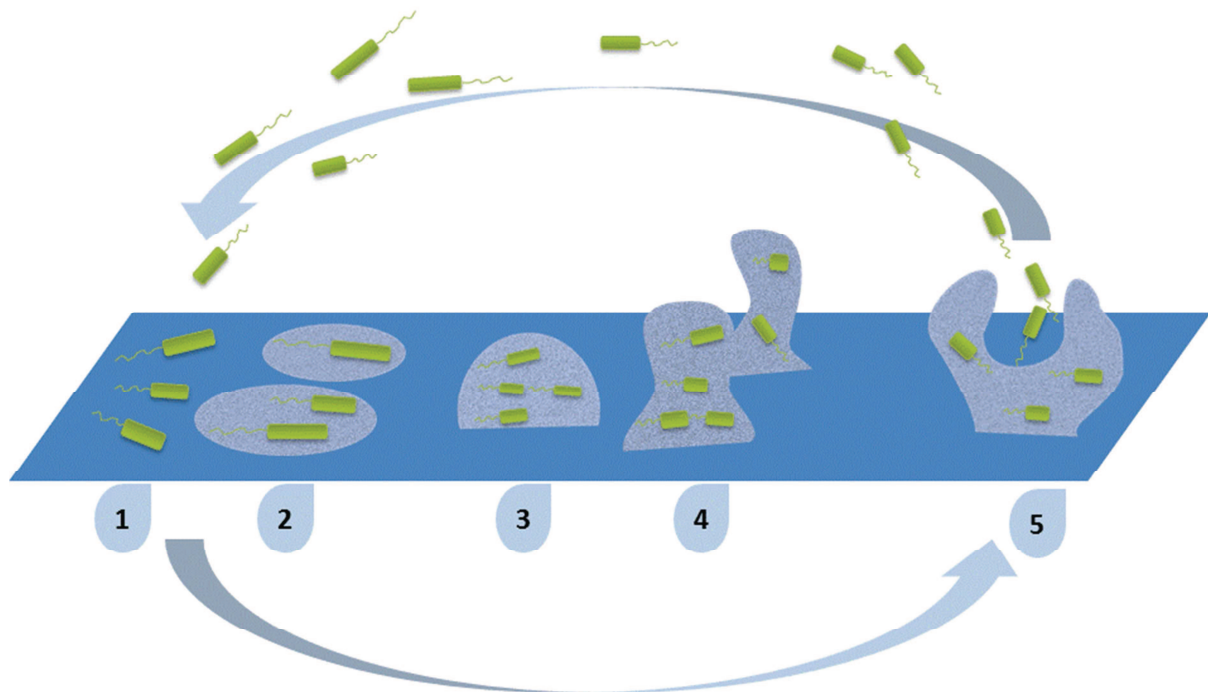
<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Pays</b>	<b>Pourcentage de patient colonisé par une souche préalablement isolée dans l'environnement</b>
<b>Cholley et al. (114)</b>	2008	France	7,1
<b>Rogues et al. (115)</b>	2007	France	11,4
<b>Trautmann et al. (116)</b>	2005	Allemagne	14,2
<b>Ferroni et al. (117)</b>	1998	France	21,4
<b>Berthelot et al. (118)</b>	2001	France	25,0
<b>Blanc et al. (119)</b>	2004	Suisse	27,3
<b>Reuter et al. (120)</b>	2002	Allemagne	29,4
<b>Vallés et al. (121)</b>	2004	Espagne	41,0
<b>Trautmann et al. (122)</b>	2006	Allemagne	50,0

### 1.2.2. Environnement inerte

Le bacille pyocyanique peut également contaminer les dispositifs médicaux hospitaliers (endoscopes, nébuliseurs, équipements de dialyse *etc.*). Ces dispositifs peuvent être à l'origine d'épidémies hospitalières. Dans ce cas, la bactérie se transmet directement du réservoir aux patients.

### 1.2.3. Rôle du biofilm

Les microorganismes sont capables de coloniser les surfaces (canalisation, sonde *etc.*) en se regroupant en communauté structurée, appelée «biofilm». Le processus de formation du biofilm est décrit dans la Figure 22.



**Figure 22** : Les cinq étapes du développement du biofilm.

- 1 Attachement initial
- 2 Attachement irréversible
- 3 Apparition et première étape de maturation du biofilm
- 4 Seconde étape de maturation
- 5 Érosion et dispersion

Le biofilm se forme à l'interface entre les solides et les liquides où les forces de cisaillement sont importantes. La physiologie des bactéries des biofilms (fonctions métaboliques et expression des facteurs de virulence) est très différente des bactéries en phase planctonique. La modification de l'état physiologique bactérien et l'effet barrière de la matrice extracellulaire sont à l'origine d'une plus grande résistance des bactéries aux défenses naturelles de l'hôte, aux anti-infectieux et aux agents désinfectants.

### 1.3. Réservoirs et vecteurs humains

L'homme représente également un réservoir potentiel. Les sujets sains sont rarement colonisés par *P. aeruginosa*. Par contre, 3 à 12 % des patients admis en réanimation sont colonisés et ce pourcentage augmente jusqu'à près de 30 % avec la durée de séjour dans ces mêmes services (118, 123-125).

Par ailleurs, le personnel médical peut être également réservoir et vecteur potentiel de *P. aeruginosa*. Certaines études rapportent des épidémies hospitalières liées aux ongles artificiels portés par le personnel soignant ou liées à la colonisation chronique de l'ongle du pouce d'une infirmière (84, 85), ces descriptions restant anecdotiques.

L'origine des souches responsables d'infections (endogène provenant de la flore du patient ou exogène acquise par transmission croisée) varie en fonction des services de soins. Toutefois, nous pouvons retenir un taux moyen de transmission croisée de 50 % (variant entre 22 et 64 %) dans les services de réanimation adulte (Tableau IX). Les variations entre ces différentes études peuvent être expliquées par des différences dans l'application des mesures générales d'hygiène, dans les pratiques d'antibiothérapie ou encore par des différences dans le recrutement des patients.

**Tableau IX :** Fréquence d'acquisition hospitalière en service de réanimation de *Pseudomonas aeruginosa* par transmission croisée.

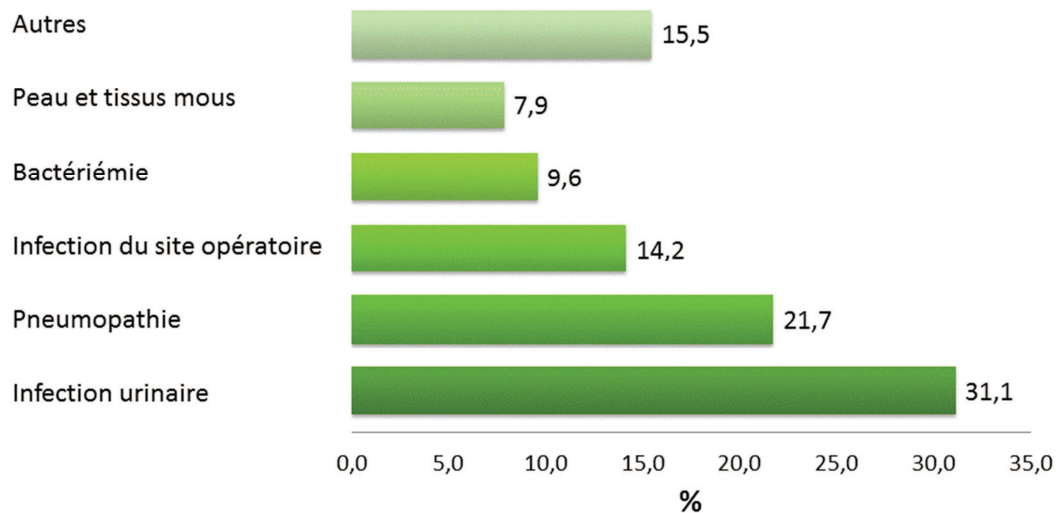
Auteurs	Établissement	Nombre de patient inclus dans l'étude	Nombre de cas acquis	Nombre de cas exogène	Taux de TC (%)
<b>Bonten et al. (126)</b>	Hôpital universitaire Maastricht Pays-Bas	297	50 (dont 44 typés)	10	22,7
<b>Johnson et al. (127)</b>	Centre Médical Universitaire du Maryland États-Unis d'Amérique	7071	149	46	31,0
<b>Bergmans et al. (123)</b>	Hôpital universitaire Maastricht Pays-Bas	100	24	10	41,7
<b>Rogues et al. (115)</b>	CHU Bordeaux France	415	36	15	41,7
<b>Bertrand et al. (128)</b>	CHU Besançon France	1646	237 (dont 155 typés)	83	53,5
<b>Berthelot et al. (118)</b>	CHU St-Etienne France	59	9	5	55,6
<b>Ortega et al. (129)</b>	Hôpital universitaire Amsterdam Pays-Bas	436	18 (dont 14 typés)	9	64,0

## 2. Données épidémiologiques

### 2.1. Épidémiologie générale

Dans la communauté, *P. aeruginosa* n'est essentiellement redouté que chez les patients atteints de mucoviscidose. En milieu hospitalier, il joue un rôle important dans les infections associées aux soins, notamment chez les patients immunodéprimés et/ou exposés à des dispositifs invasifs (130, 131). D'après l'enquête nationale de prévalence réalisée en 2012, avec une prévalence de 8,4 %, le bacille pyocyanique est le 3<sup>ème</sup> micro-organisme responsable d'IAS derrière *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (2). Cette prévalence varie de 1,0 % pour les services d'obstétrique à 14,0 % pour les ceux de réanimation (2). Le

bacille pyocyanique est principalement responsable d'infections urinaires et pulmonaires (Figure 23) (2).



**Figure 23** : Répartition des sites infectés par *P. aeruginosa* (n=1053) (2).

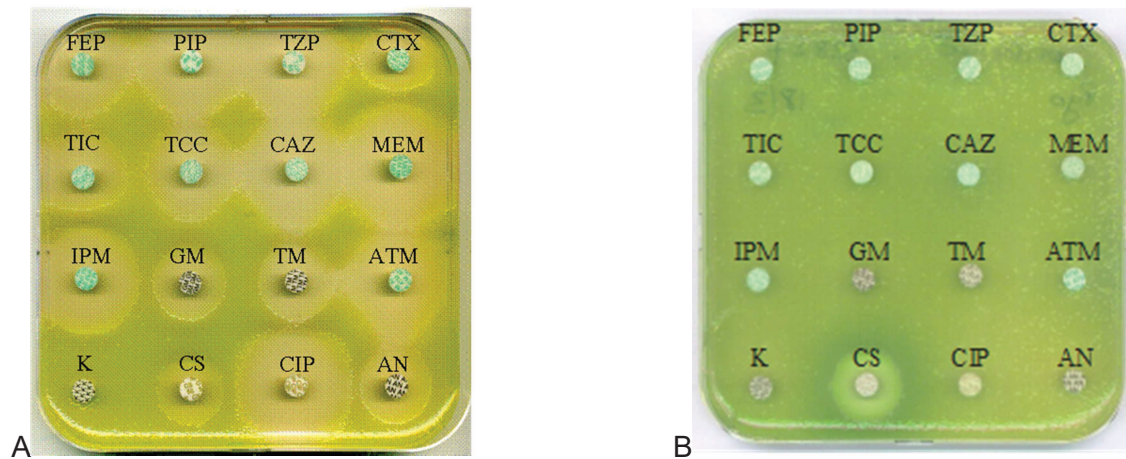
## 2.2. Particularité des services de réanimation

Les services de réanimation accueillent des patients fragiles bénéficiant le plus souvent de dispositifs invasifs. Ce sont des unités de forte endémicité pour le bacille pyocyanique. Cette bactérie y est à l'origine de 14 % des IN contre environ 8 % dans les services de médecine et de chirurgie (2). D'après les données d'incidence de l'enquête Réa-RAISIN de 2011, *P. aeruginosa* est le germe le plus fréquemment retrouvé. Il est responsable de 14,8 % des épisodes essentiellement de type pneumopathies (19,3 %), infections urinaires (12,8 %) et bactériémies (9,3 %) (132). Les infections à *P. aeruginosa* sont souvent sévères et associées à une mortalité élevée proche de 30 % (133-135). La mortalité des pneumopathies à *P. aeruginosa* chez les patients ventilés mécaniquement peut varier de 24 à 76 % (136, 137).

Cette mortalité importante est liée à la virulence de *P. aeruginosa*, par la gravité des pathologies sous-jacentes mais aussi à la résistance de cette bactérie aux antibiotiques.

## 2.3. Épidémiologie de la résistance chez *P. aeruginosa*

Des épidémies hospitalières de souches de *P. aeruginosa* multi-résistantes sont de plus en plus souvent rapportées (138-141). Certaines souches décrites sont même dites « toto-résistantes », dès lors qu'elles ne sont plus sensibles qu'à la colistine (Figure 24).



**Figure 24 :** AntibioGramme de la souche sauvage de référence de *P. aeruginosa* PAO1 (A) et d'un isolat clinique « toto-résistant » (B).

Antibiogrammes réalisés selon la méthode de diffusion en milieu gélosé conformément aux recommandations 2013 de la CA-SFM.

Liste des antibiotiques testés :

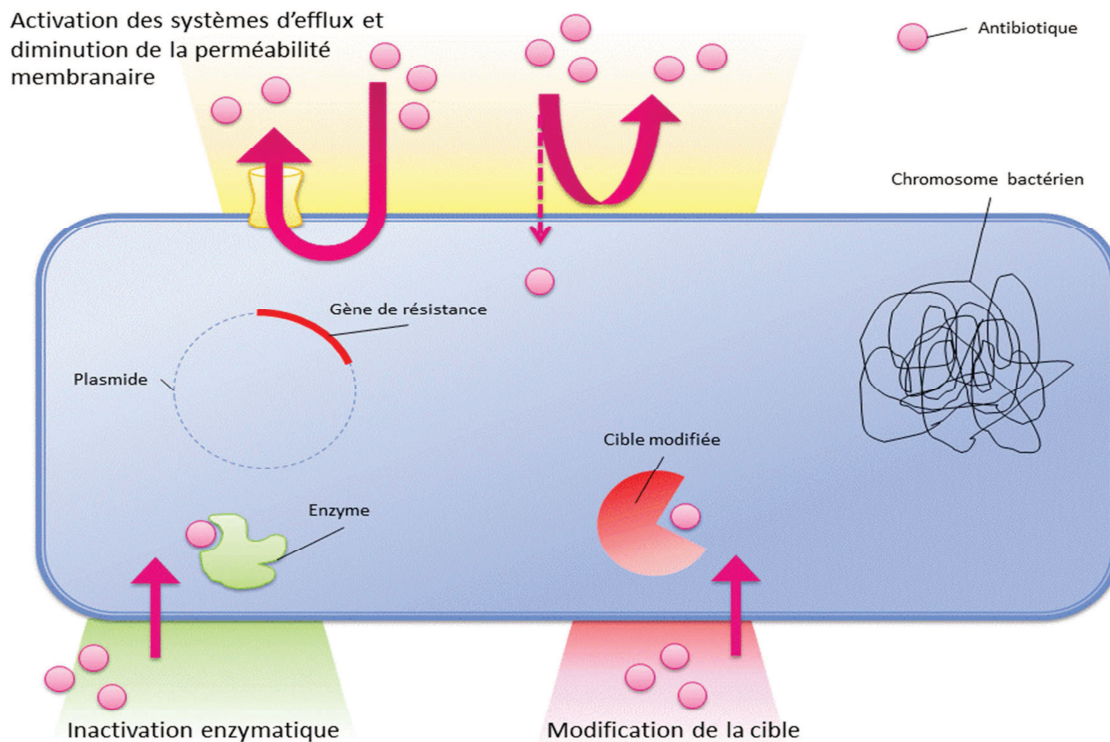
FEP : céfépime, PIP : pipéracilline, TZP : pipéracilline-tazobactam, CTX : céfotaxime, TIC : ticarcilline, TCC : ticarcilline-acide clavulanique, CAZ : ceftazidime, MEM : méropénème, IMP : imipénème, GM : gentamicine, TM : tobramycine, ATM : aztréonam, K : kanamycine, CS : colistine, CIP : ciprofloxacine, AN : amikacine.

Ces souches toto-résistantes compliquent la prise en charge et entraînent une sur-mortalité des patients infectés (142). La diffusion hospitalière de souches toto-résistantes est d'ores et déjà rapportée dans la littérature (143-145). Les infections dues à une souche résistante aux antibiotiques sont associées à des évolutions cliniques le plus souvent défavorables avec une mortalité 3 à 4 fois plus élevée, un risque de bactériémie secondaire 9 fois plus élevé et un doublement de la durée d'hospitalisation (142, 146, 147).

#### 2.4. Mécanismes de résistances de *P. aeruginosa* aux antibiotiques

*P. aeruginosa* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques appartenant aux  $\beta$ -lactamines, aux fluoroquinolones ou encore aux aminosides, ce qui restreint d'emblée l'arsenal thérapeutique anti-pyocyanique. Le nombre d'antibiotiques actifs peut encore se réduire par la surexpression de certains mécanismes naturels ou encore par l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance. Ces résistances font intervenir trois grands types de mécanismes (Figure 25) : (i) l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, (ii) l'imperméabilité membranaire et les systèmes d'efflux et (iii) la modification de la cible de l'antibiotique.





**Figure 25 :** Mécanismes de résistance aux antibiotiques.

Les principaux mécanismes de résistance observés chez les souches cliniques sont détaillés dans le Tableau X. La résistance acquise aux  $\beta$ -lactamines est la conséquence de la surproduction d'une céphalosporinase AmpC constitutivement présente chez le bacille pyocyanique, de l'acquisition d'une  $\beta$ -lactamase extrinsèque, de la surexpression d'une pompe d'efflux ou encore d'un déficit en porine OprD. La résistance aux fluoroquinolones est essentiellement due à des mutations de leur cible d'action : l'ADN gyrase (*gyrA* et *gyrB*) et de la topoisomérase IV (*parC* et *parE*). Les principaux mécanismes de résistance aux aminosides sont la modification enzymatique impliquant des acétyl-, phospho-, ou des nucléotidyl- transférases et la surexpression des mécanismes d'efflux.

**Tableau X** : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques antipyocyaniques (148).

Antibiotique	Mécanisme														
	Diminution de l'accumulation				Enzyme inactivant						Modification de la cible				
	Perte de OprD	Efflux actif			β-lactamases			Enzymes modifiant les aminoglycosides*			Mutation	Méthylation ribosomale			
	MexAB	MexCD	MexEF	MexXY	Céphalosporinase (surexpression)	Pénicillines à spectre étroit	Oxacilline à spectre élargi	β-lactamase à spectre élargi	Métallo-β-lactamases	AAC(3)-I	AAC(3)-II	AAC(6')-I	ANT(2')-I		
β-lactamines															
<b>Pénicillines</b>		+	+	+	+	+	+	+	+						
<b>céphalosporines</b>		+		+	+	(+)	(+)	+	+						
<b>Aztréonam</b>		+	+		+	(+)	+	+							
<b>Imipénème</b>	+								+						
<b>Méropénème</b>	(+)	+			+				+						
Aminoglycosides				+						G	G N T	N T A	G T		+
Fluoroquinolones		+	+	+	+									+	

\***G** : gentamicine ; **N** : netilmicine ; **T** : tobramycine ; **A** : amikacine

### **3. Mesures de prévention de la diffusion de *P. aeruginosa* dans l'environnement hospitalier**

#### 3.1. Place du dépistage de *P. aeruginosa*

La mise en place de mesures barrières n'est possible qu'après la détection du portage. Les seuls prélèvements à visée diagnostique ne reflètent qu'une partie de l'épidémiologie. La partie immergée de l'iceberg peut quant à elle, être identifiée grâce aux prélèvements de dépistage tels que l'écouvillonnage rectal, le prélèvement de gorge ou l'aspiration trachéale. Dans ses recommandations nationales : « prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact » d'avril 2009, la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H) recommande de ne dépister *P. aeruginosa* à l'admission en réanimation que lors de situation d'épidémie récente, ou lors d'une situation d'épidémie installée ou situation « endémo-épidémique » avec une souche épidémique (recommandation R67). De même, en dehors de situations épidémiques caractérisées, il n'existe pas d'indication à dépister les patients en médecine et chirurgie obstétrique hors réanimation (recommandation R70) (149).

#### 3.2. Précautions complémentaires

La SF2H recommande d'appliquer les précautions complémentaires de type contact uniquement aux patients porteurs d'une souche de *P. aeruginosa* résistante à l'impénème associée à une autre résistance (recommandation R84) (149).

#### 3.3. Contrôle des points d'eau

Les points d'eau des chambres de réanimation doivent faire l'objet de contrôles microbiologiques (150). Si la réglementation ne fixe aucune fréquence, il est recommandé de réaliser un contrôle trimestriel sur les points d'eau considérés comme représentatif de la qualité de l'eau distribuée. Une eau conforme ne contient pas de bacille pyocyanique (< 1 UFC/100 ml) (150).

Une robinetterie peut être contaminée de différentes manières, par contamination du réseau d'eau, par rétro-contamination ou encore par une contamination locale des points d'usage.

### 3.3.1. Mesures préventives :

Le tartre présent dans les canalisations et la robinetterie favorise le développement du biofilm et rend plus difficile son élimination. Aussi toutes les mesures visant à prévenir l'entartrage du réseau (utilisation d'eau adoucie, détartrage de la robinetterie) préviennent la contamination bactérienne de l'eau. La rétro-contamination peut être prévenue par une robinetterie désaxée, sans que toutefois, cette mesure face l'objet de recommandations.

### 3.3.2. Mesures correctrices

Si en dépit de l'application de ces mesures de prévention, on observe une contamination du réseau d'eau par *P. aeruginosa*, différentes mesures correctrices peuvent être proposées. Celles-ci font intervenir deux types de mesures que sont la désinfection et la filtration.

#### 3.3.2.1. Désinfection des points d'eau

Il est possible de faire couler un filet d'eau chaude (> 50°C) pendant deux heures afin de chauffer la robinetterie. L'utilisation de détergent-désinfectant fait partie de l'entretien courant des points d'eau.

#### 3.3.2.2. Utilisation de filtres

L'utilisation systématique de filtres aux points d'eau n'est pas recommandée. Toutefois cette recommandation peut être faite dans des services accueillant des immunodéprimés, tels que les services d'hématologie.

## 4. Épidémiologie moléculaire

L'épidémiologie des IAS, et notamment celles impliquant des bactéries multi-résistantes a considérablement bénéficié de l'apport de la biologie moléculaire (151) pour le typage des micro-organismes en cause. En effet, si l'antibiotypie (marqueur phénotypique, comparaison des profils de résistance aux antibiotiques) garde un intérêt, des méthodes (marqueurs) génotypiques permettent de dépasser les limites de cette technique (faible pouvoir discriminant, modification possible des profils de résistance au cours du temps, au gré de l'évolution de la pression de sélection).

Il existe différentes techniques dont le choix sera fonction de l'utilisation. Ainsi, pour l'investigation locale d'une épidémie la méthode à privilégier est l'électrophorèse en champ pulsé (ECP). Cette méthode de référence est relativement longue, en effet, un délai minimal de sept jours est à prévoir avant l'obtention de résultat. C'est pourquoi d'autres méthodes

sont développées. C'est notamment le cas de la Multiple Locus Variable number tandem repeat Analysis (MLVA). En revanche, lorsqu'il s'agit d'étudier la diffusion bactérienne sur une grande échelle de temps ou d'espace l'analyse par Multi-Locus Sequence Typing (MLST) moins discriminante que la première sera à privilégier.

## **TRAVAUX PERSONNELS**



## Étude 5 : DPC Pyo : avancée des travaux et résultats intermédiaires.

---

### Présentation de l'étude

*Pseudomonas aeruginosa* est non seulement un saprophyte de l'environnement hydrique mais aussi un pathogène opportuniste dont le comportement à l'hôpital pourrait être comparé à celui du SARM. De ce fait, l'application de stratégies globales de prévention associant dépistage et précautions complémentaires qui ont d'ores et déjà fait preuve dans la gestion du SAMR sont à envisager pour *P. aeruginosa*.

Pour ce travail, nous avons fait l'hypothèse que l'application des précautions complémentaires associées au dépistage des patients pourrait réduire de 30 % l'incidence des infections liées à *P. aeruginosa* d'origine exogène en service de réanimation adulte.

L'objectif de cette étude, actuellement en cours, est de mesurer l'impact de l'application de précautions complémentaires chez les patients porteurs de *P. aeruginosa* sur l'incidence des infections à bacille pyocyanique en service de réanimation adulte.

Six centres participent à cette étude dont les inclusions ont commencé 1<sup>er</sup> janvier 2012 et s'achèveront en avril 2014. L'étude comprend deux périodes de 6 mois chacune, l'une « avec intervention » qui consiste en la mise en place des précautions complémentaires dès lors qu'un patient est porteur (colonisé et/ou infecté) de *P. aeruginosa* quel que soit son profil de résistance, l'autre « sans intervention » où les précautions complémentaires sont mises en place selon les recommandations nationales<sup>4,5</sup>. Une campagne de dépistage de *P. aeruginosa* est mise en place tout au long de l'étude afin de connaître le statut colonisé/infecté à *P. aeruginosa* du patient à l'admission et au cours de son séjour.

Par ailleurs, des audits sont réalisés dans la période « avec intervention » chez les patients porteurs afin de vérifier la bonne application des précautions complémentaires.

### Résultats

Seuls deux centres (Besançon et Tours) avaient fini leurs inclusions au moment de l'exploitation des données pour ce travail de thèse. Les résultats présentés ci-après sont

---

<sup>4</sup> Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Recommandations Nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. Avril 2009.

<sup>5</sup> Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Recommandations Nationales - Prévention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelette. Mars 2013



donc des résultats préliminaires et portent sur les 1 456 patients issus de ces 2 centres (soit 29 % de l'effectif attendu pour l'ensemble de l'étude).

Lors de cette analyse intermédiaire, l'incidence de l'acquisition de bacille pyocyanique est plus faible dans la période avec intervention (16,5 %) que dans la période sans intervention (18,2 %), sans que cette différence soit significative ( $p = 0,404$ ). Le nombre de prélèvements respiratoires protégés positifs à *P. aeruginosa* est passé de 20 (34 %) à 8 (14 %) lors du passage de la phase sans à celle avec intervention ( $p=0,008$ ). Les précautions complémentaires mises en place étaient essentiellement de type contact quelle que soit la période. Au total, 170 audits hebdomadaires ont été réalisés chez 71 patients porteurs de *P. aeruginosa*. Ces audits ont montré que l'hygiène des mains avait tendance à ne pas être réalisée en sortie de chambre lorsque la durée de mise en place des précautions complémentaires augmentait.

## **Conclusion**

Ces résultats préliminaires n'ont pas mis en évidence de différence significative entre chacune des deux périodes. Les prévalences d'acquisition observées pour chaque période étaient cohérentes avec les données de la littérature. Suite à cette analyse préliminaire, les recommandations actuelles d'application des précautions complémentaires chez les patients porteurs de *P. aeruginosa* n'ont pas lieu d'être modifiées. Toutefois, les différences observées, bien que non significatives, allaient dans le sens de l'hypothèse. Cette analyse partielle portant sur moins d'un tiers des inclusions prévues, il est donc possible que l'absence de différence significative soit liée à un manque de puissance. Ainsi, ces résultats intermédiaires devront être complétés par des analyses multivariées et multi-niveau mais également de données de géotypage, nécessaires pour mettre en évidence la transmission croisée du pathogène, avant de pouvoir conclure.

## **Impact des précautions complémentaires dans la prévention des infections à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation.**

### **Résultats préliminaires**

---

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un programme de recherche hospitalier national, auquel 6 hôpitaux participent (soit 10 services de réanimation). Le budget alloué à cette étude était de 226 000 €.

Mon rôle dans ce projet peut être dissocié en un volet conception avec la réalisation des questionnaires et un volet gestion avec le recueil des données pour le centre de Besançon, l'assistance aux autres centres, l'organisation de réunions téléphoniques ainsi que l'analyse des données de l'ensemble des centres.

Les grilles de recueil (questionnaire patient, fiches de renseignement des prélèvements et questionnaire service) sont disponibles en Annexe.

### **Justificatif de l'étude**

Les infections liées à *P. aeruginosa*, 3<sup>ème</sup> micro-organisme responsable d'infections nosocomiales, ont un impact lourd en termes de morbi-mortalité. L'image univoque d'un pathogène opportuniste responsable d'épidémies chez des patients fragiles contaminés *via* le réseau d'eau tend à être modifiée du fait d'un rôle de la transmission croisée qui semble avoir été sous-estimé au profit du rôle de l'environnement hydrique.

Le bacille pyocyanique tend à être rapproché d'autres pathogènes hospitaliers rassemblés sous la terminologie bactérie multi-résistante (BMR) du fait de la fréquence de son portage chez des patients non infectés, de la transmission directe fréquente de patient à patient ainsi que de sa résistance naturelle à de nombreux antibiotiques. En tant que « BMR », n'est-il pas temps de tester l'efficacité de stratégies globales de prévention des infections, associant dépistage et application de précautions complémentaires, qui ont fait leurs preuves dans la gestion du SARM.

## Hypothèse de recherche

Nous faisons l'hypothèse que l'application de mesures d'hygiène (précautions complémentaires) associées au dépistage des patients pourrait réduire de 30 % l'incidence des infections liées à *P. aeruginosa* d'origine exogène en service de réanimation adulte.

## Objectifs de l'étude

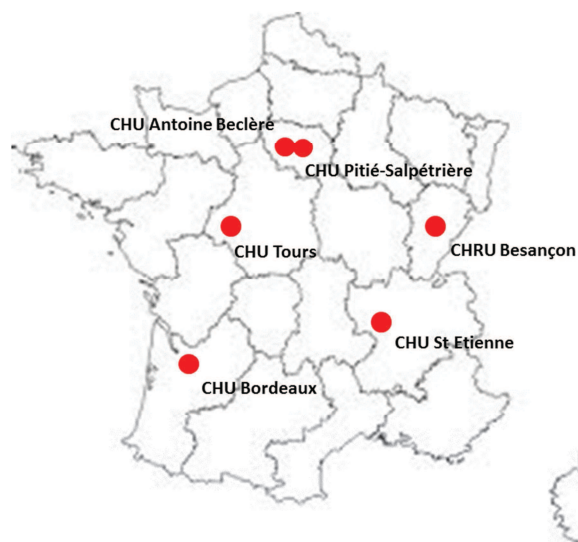
L'objectif principal de cette étude consistait à mesurer l'impact de l'application de précautions complémentaires chez les patients porteurs de *P. aeruginosa* sur l'incidence des infections à *P. aeruginosa* chez les patients hospitalisés en services de réanimation adulte.

Les objectifs secondaires correspondaient, quant à eux, en une mesure du taux de transmission croisée entre les patients par génotypage des souches d'une part, et d'autre part de l'observance des précautions complémentaires par des audits.

## Méthodes

### Schéma de l'étude

Cette étude est une étude de cohorte ouverte prospective interventionnelle multicentrique en cross-over, à laquelle participent 10 services de réanimations issus de six centres (Figure1)



**Figure 1** : Répartition des différents centres hospitaliers participant à l'étude DPC Pyo.

### Population de l'étude

Les patients hospitalisés plus de 24 heures en réanimation adulte et âgés de plus de 15 ans ont été inclus dans l'étude.

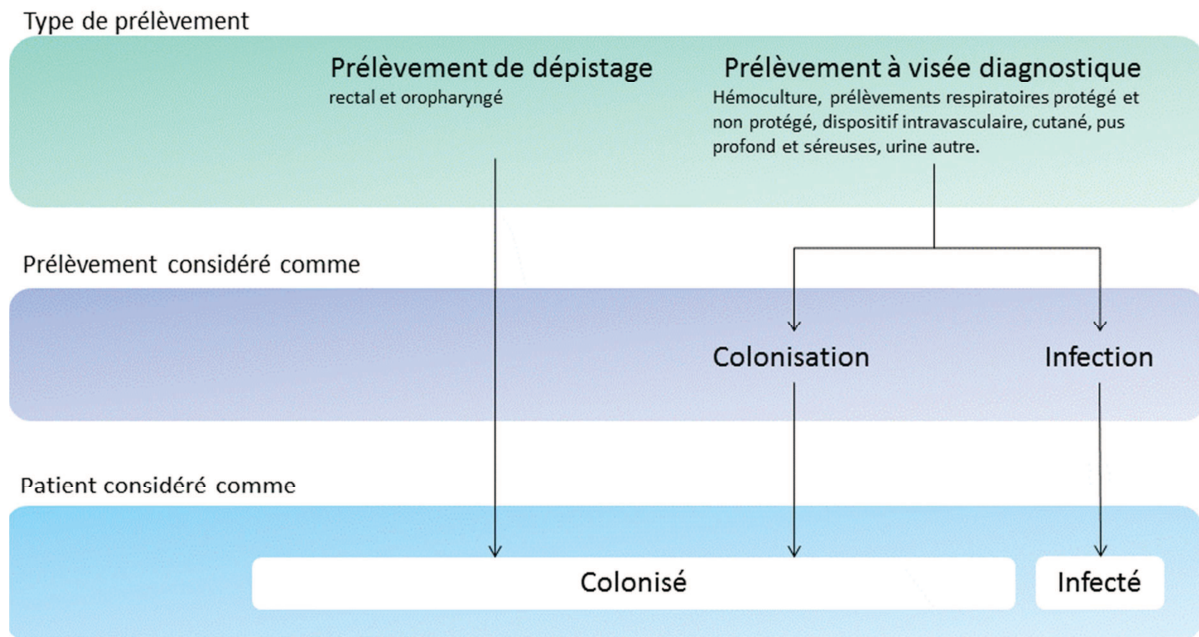
### Déroulement de l'étude

Cette étude s'est déroulée sur deux périodes détaillées dans le Tableau I, séparées par une période dite de « wash-out ». Les centres participants avaient la possibilité de commencer par l'une ou l'autre des périodes.

**Tableau I** : Description des périodes d'étude.

	<b>Période avec intervention</b>	<b>Période de wash-out</b>	<b>Période sans intervention</b>
Durée	6 mois	3 mois	6 mois
Sites de dépistage	Rectum oro-pharyngé (nez, gorge ou aspiration trachéale)		
Fréquence dépistage	À l'admission puis 1 fois /semaine		
Mesure à mettre en place en cas de prélèvement positif	Mise en place des précautions complémentaires jusqu'à la sortie du patient	Respect des recommandations habituelles	
Audits	Hebdomadaire	Non	Non
Questionnaires	Service et Patient	Non	Service et Patient

## Définitions



**Figure 2 :** Définition des cas en fonction du type de prélèvements positif à *P. aeruginosa*.

Le portage (colonisation et/ou infection) à *P. aeruginosa* était défini comme importé si le premier prélèvement positif du patient datait de moins de 48 heures suivant l'admission du patient dans le service. À l'inverse, il était considéré comme acquis s'il datait d'au moins 48 heures suivant l'admission et que le dépistage réalisé lors de l'admission était négatif.

## Analyse statistique

La comparaison des variables continues a été réalisée en utilisant le test t de Student. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide d'un test de Chi<sup>2</sup>.

Les différences ont été considérées comme significatives si  $p \leq 0,05$ .

## **Résultats**

### Population de l'étude

Lors de l'extraction des données en mai 2013, seuls deux centres (correspondant à 3 services de réanimation : 2 médicales et 1 chirurgicale) avaient terminé leurs inclusions et la saisie informatique des données.

Cette pré-analyse porte sur les 1 456 patients inclus issus de ces deux centres. Les caractéristiques de ces patients sont données dans le Tableau II.

**Tableau II** : Description de la population incluse dans l'étude.

Caractéristiques	Proportion en % (n)	Moyenne	IC 95 %
Âge		60,4	59,6-61,3
IGS II		46,3	45,3-47,2
Durée d'hospitalisation (en jours)		10,7	10,0-11,3
Immunodépression	17,2 (250)		15,2-19,1
Décès	17,7 (258)		15,8-19,7
Patients colonisés			
	Dépistage	15,0 (218)	13,1-16,8
	Prélèvements clinique et dépistage	16,2 (235)	14,3-18,1
Patients infectés	5,2 (75)		4,0-6,3

Le sexe-ratio était de : 1,9

Caractéristiques des patients en fonction des périodes :

Le Tableau III donne les caractéristiques des patients en fonction de la période.

**Tableau III** : Description de la population en fonction de la période de l'étude.

Caractéristiques	Période avec intervention n (%)	Période sans intervention n (%)	p-value	
N	757	699		
Sexe-ratio (H/F)	1,8	2,0		
Âge	60,5	60,4	0,873	
IGS II	46,1	46,4	0,747	
Durée d'hospitalisation	10,2	11,2	0,108	
Immunodépression	16,2	18,2	0,332	
Décès	18,0	17,5	0,798	
Patient ayant eu au moins un prélèvement positif à <i>P. aeruginosa</i>				
	Dont acquisition	68 (54,4)	81 (63,8)	0,130
Colonisés				
	Dépistage	110 (14,5)	108 (15,5)	0,623
	Tous prélèvements	117 (15,5)	119 (17,0)	0,417
	Dont acquisition	64 (54,7)	76 (63,9)	0,152
Infectés				
	Dont acquisition	42 (5,5)	33 (4,7)	0,476
	Dont acquisition	11 (26,2)	12 (36,4)	0,343

La prévalence d'acquisition de *P. aeruginosa* diminuait de 11,6 % (81/699) dans la période sans intervention à 9,0 % (68/757) dans la période avec intervention, toutefois cette tendance était non significative ( $p = 0,09$ ).

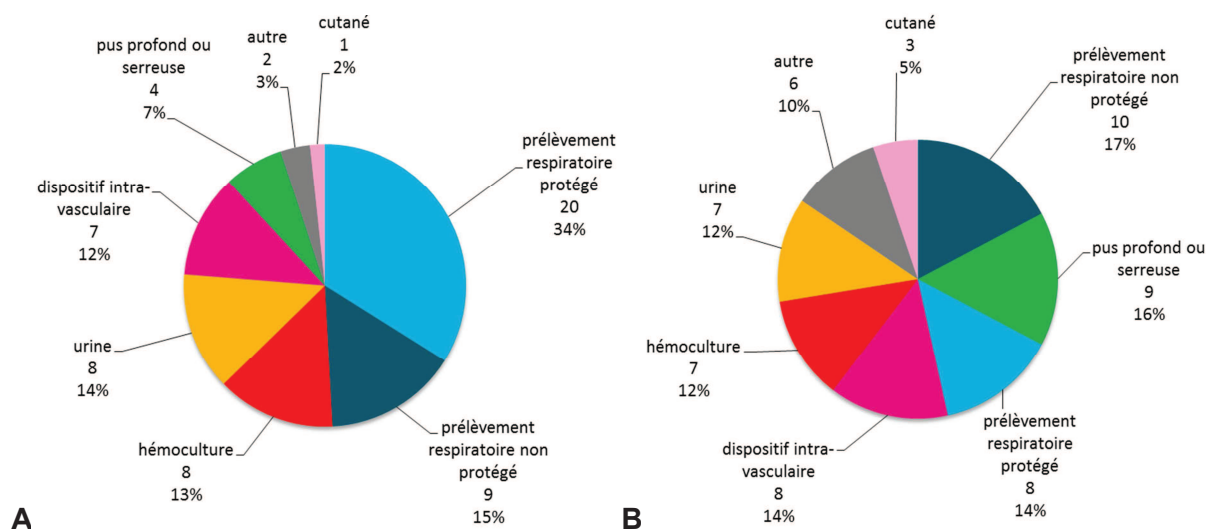
Le délai médian d'acquisition tous prélèvements confondus était de 7,0 jours (percentile 25 = 5,0 – percentile 75 = 14,0) en période sans intervention et de 8,0 jours (5,0 – 13,3) lors de la période avec intervention.

### Caractéristiques des prélèvements

Au total 9 792 prélèvements de dépistage ont été réalisés :

- 3 813 dépistages par écouvillonnage rectal dont 314 (8,2 %) positifs.
- 5 979 dépistages oro-pharyngés (nez-gorge-aspiration trachéale) dont 412 (6,9 %) positifs.

La distribution des principaux prélèvements à visée diagnostique considérés comme infection est donnée dans la Figure 3.



**Figure 3** : Répartition des prélèvements associés à une infection.

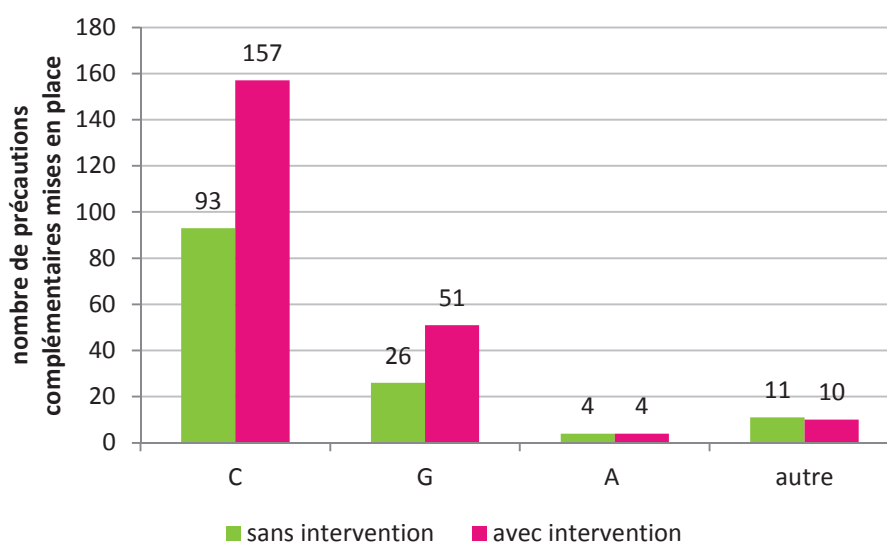
A période sans intervention (n=58), B période avec intervention (n=59).

## Description de l'application des précautions complémentaires

**Tableau IV** : Description de l'application des précautions complémentaires et isolement protecteur en fonction de la période de l'étude.

Caractéristiques	Période avec intervention n (%)	Période sans intervention n (%)	p-value
<b>Nombre de précautions complémentaires mises en place</b>	188	125	
<b>Dont pour <i>P. aeruginosa</i></b>	91 (48,4)	7 (5,6)	< 0,01
<b>Nombre de patient en isolement protecteur</b>	70 (9,2)	58 (8,3)	NS

Les précautions complémentaires mises en place étaient très majoritairement de type contact quelle que soit la période (Figure 4).

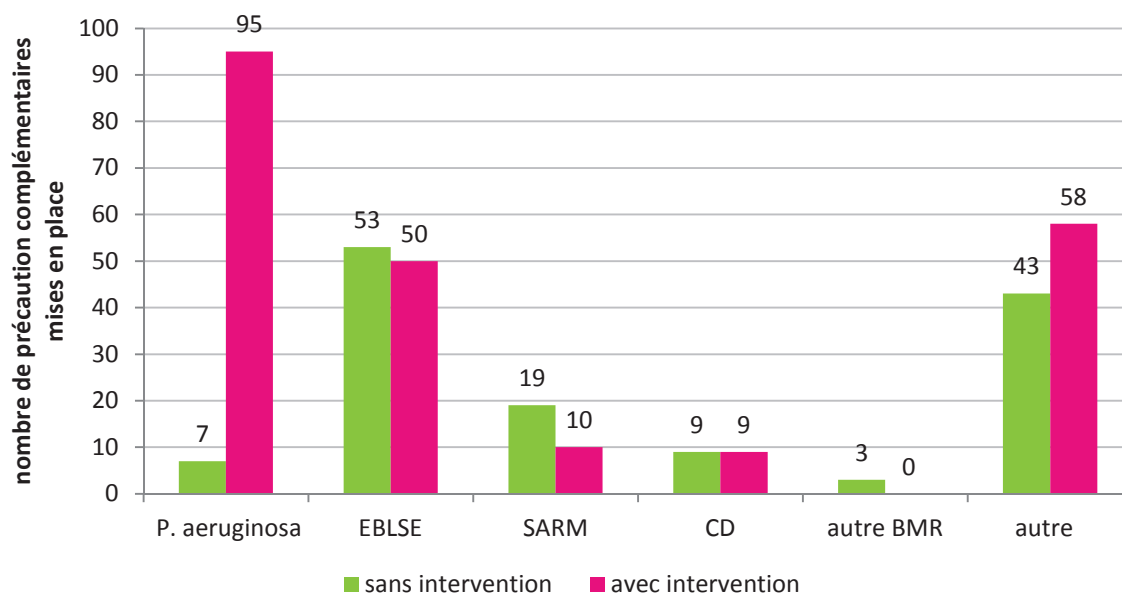


**Figure 4** : Répartition des principaux types de précautions complémentaires mis en place en fonction de la période avec ou sans intervention.

C : contact, G : gouttelette, A : air, autre : exemple *Clostridium difficile*

Hormis le bacille pyocyanique, les autres indications des précautions complémentaires étaient principalement les EBLSE, puis les SARM (Figure 5). L'application des précautions complémentaires de manière préventive était fréquente, et ces précautions étaient souvent maintenues sans prise en compte des résultats négatifs des dépistages.





**Figure 5** : Répartition des principaux micro-organismes nécessitant l'application de précautions complémentaires.

EBLSE : entérobactérie productrice de  $\beta$ -lactamase à spectre étendu, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, BMR : bactérie multi-résistante.

#### Description des résultats d'audit

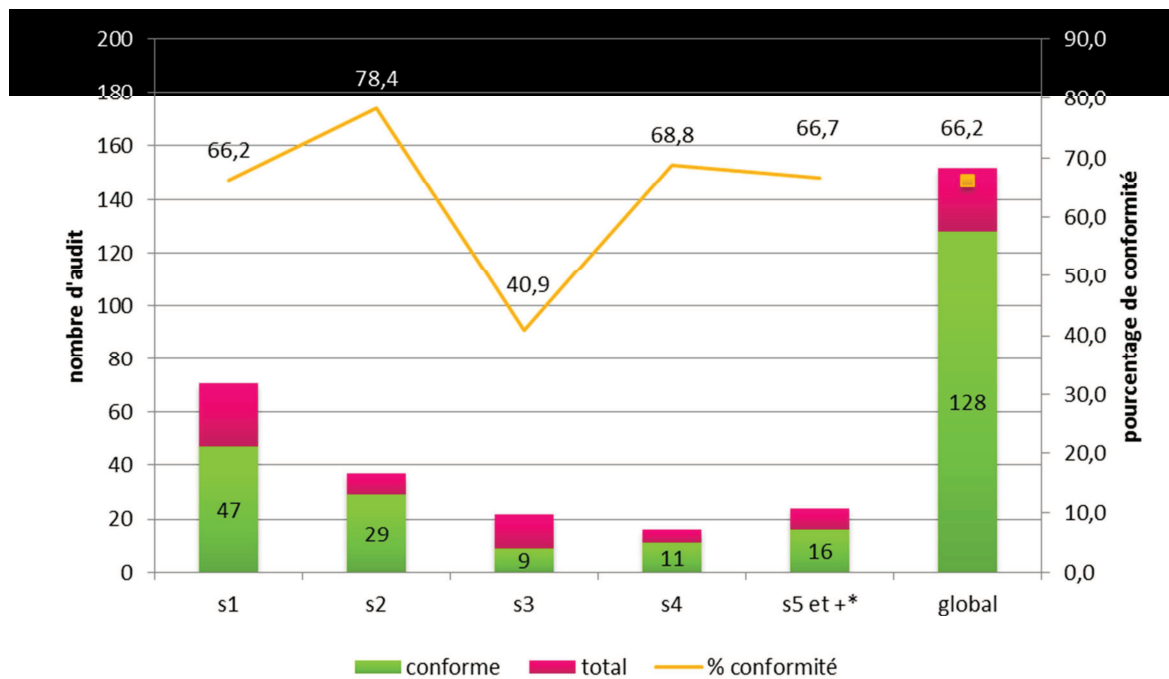
Au total 170 audits ont été réalisés chez 71 des 125 patients porteurs de *P. aeruginosa* durant la période avec intervention, soit une moyenne de 2,4 audits /patient.

Chez 54 patients les audits n'ont pas pu être réalisés pour essentiellement deux raisons : pour certains la date d'information du portage était concomitante ou postérieure à la date de sortie du patient pour d'autres, lors du passage de l'auditeur aucun personnel soignant n'était présent dans la chambre du patient.

Les audits évaluaient quatre paramètres : (i) présence d'une signalétique sur la porte, (ii) inscription de la prescription des précautions complémentaires dans le dossier médical du patient, (iii) réalisation d'une hygiène des mains adaptée à la sortie de la chambre et (iiii) port d'une surblouse ou d'un tablier lors de contact rapproché avec le patient

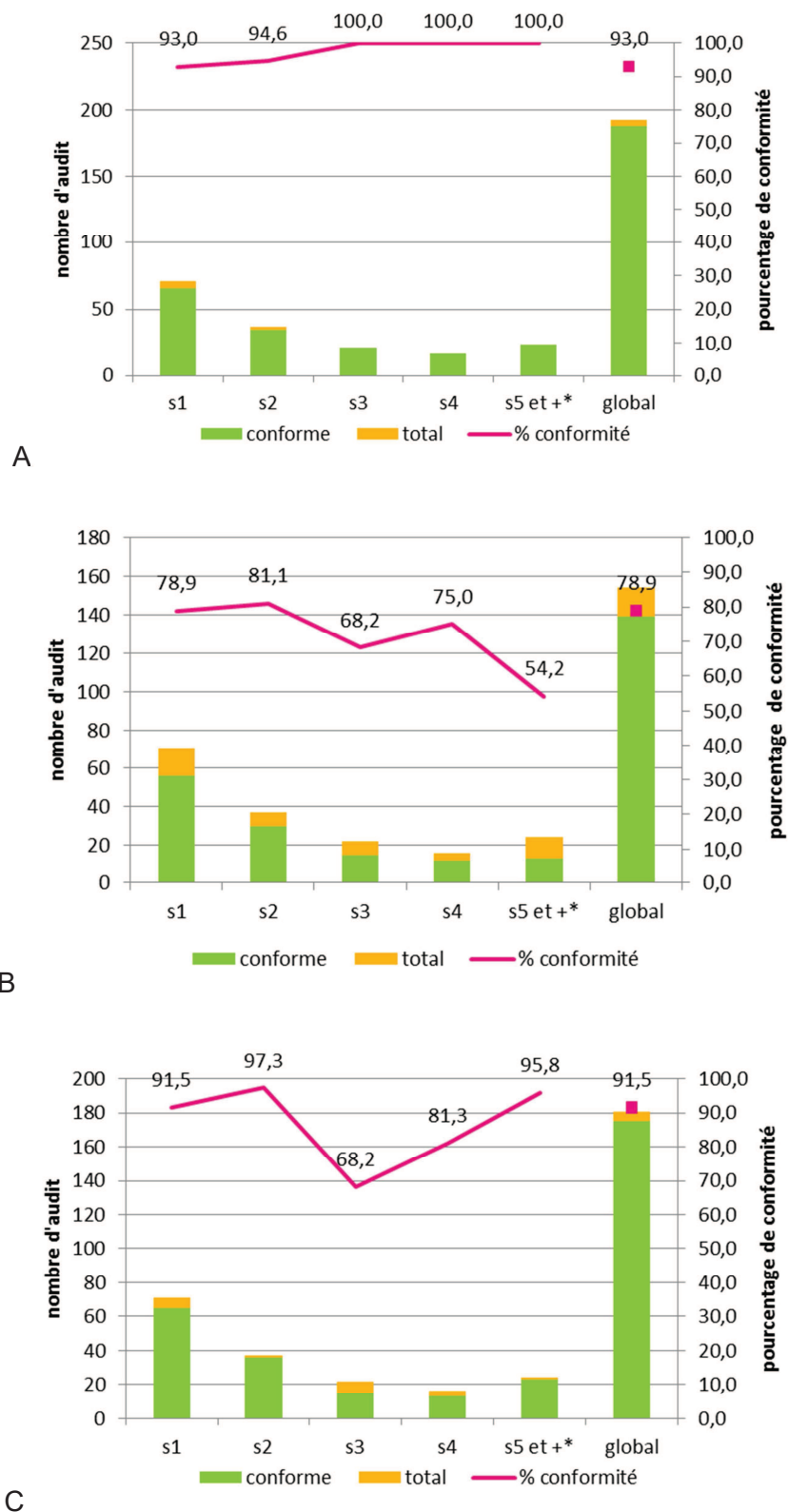
Les audits ont été considérés comme conformes lorsque les quatre critères évalués étaient réunis.

Les résultats des audits sont présentés dans la Figure 6.



**Figure 6 :** Évolution du nombre d'audit réalisé et de leur conformité en fonction de la durée de mise en place des précautions complémentaires chez les patients porteurs de *P. aeruginosa*.

Parmi les critères audités, seule la signalétique était systématiquement présente. Le pourcentage de conformité en fonction du nombre d'audit réalisé est donné pour chaque paramètre dans les Figures 7 A, B et C.



**Figure 7** : Pourcentage de conformité en fonction du nombre d'audit réalisé et donné pour chaque paramètre : A : inscription de la prescription de précaution complémentaire dans le dossier du patient, B : réalisation d'une hygiène des mains à la sortie de la chambre et C : port d'une surblouse lors de tout contact avec l'environnement proche du patient.

\* correspond aux résultats moyens sur la période semaine 5 à 8.

## Discussion

Les résultats intermédiaires ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative entre les deux périodes. Toutefois, on observe une diminution entre les deux périodes de la prévalence de l'acquisition de bacille pyocyanique, essentiellement de la colonisation mais également, dans une moindre mesure, des infections. Ces résultats sont à interpréter avec prudence. Le génotypage prévu sur tous les isolats permettra d'identifier les cas d'infections acquises par transmission croisée dans le service.

Cette étude a également permis de mettre en évidence une modification de la proportion des différents types de prélèvements à visée diagnostique responsables d'infection. En effet, durant la période avec intervention, on note la diminution significative de la proportion des prélèvements respiratoires protégés ( $p=0,008$ ) et donc des pneumopathies à bacille pyocyanique, principales infections dues à ce pathogène en réanimation.

Concernant l'application des précautions complémentaires, les audits réalisés mettent en évidence une inscription non immédiate des prescriptions de précautions complémentaires dans le dossier du patient, une observance de l'hygiène des mains en baisse tout au long de la période d'application des précautions complémentaires, ainsi qu'un port de la surblouse non systématique lors de tout contact avec l'environnement proche du patient.

Cette étude ne tenant pas compte du type de personnel audité (médecin, infirmier, kinésithérapeute, ou autre), ne permet pas de montrer d'éventuelles différences entre les catégories socio-professionnelles. Or, un audit de pratique d'hygiène des mains réalisé au niveau de l'inter-région Sud-Ouest montrait une différence de conformité de l'observance/pertinence selon la catégorie de personnel (elle était de 45,1 % avant et après le soin pour les médecins et de 70,1 % pour les infirmiers) (152).

Les résultats présentés dans cette analyse sont préliminaires et nécessitent d'être confirmés par des analyses complémentaires statistiques (analyses multivariée et multi-niveau) et de biologie moléculaire (génotypage) sur les données de l'ensemble des centres participants.



## **Étude 6 : Facteurs de risque d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* dans les services de réanimation, une étude prospective multicentrique (étude DYNAPYO).**

---

### **Rôle dans l'étude :**

Ce projet de recherche multicentrique avait pour promoteur le CHU de Bordeaux. Sept autres centres participaient à cette étude : les CHU de Besançon, Lyon Sud et Montpellier, les Centres Hospitaliers de de Tourcoing et de Lens, ainsi que pour l'APHP l'hôpital Lariboisière et l'hôpital Poincaré.

Pour cette étude, j'étais chargée d'organiser l'étude pour le centre de Besançon (recueil de données, analyse des dossiers patients, *etc.*).

### **Présentation de l'étude**

*Pseudomonas aeruginosa* est un pathogène nosocomial majeur notamment dans les services de réanimation. Les facteurs de risque individuels d'acquisition ont déjà fait l'objet d'étude mais les facteurs de risque collectif tels que la pression de colonisation ou la charge de travail ne sont pas connus. De plus, l'acquisition exogène, *via* l'environnement hydrique, est controversée. C'est pourquoi cette étude multicentrique DYNAPYO (Dynamique d'Acquisition de *Pseudomonas aeruginosa*) a été réalisée.

Cette étude prospective s'est déroulée sur 5 mois entre février et octobre 2009 et a permis l'inclusion de 10 services de réanimation. Afin de tenir compte de la chronologie d'acquisition, les patients étaient dépistés à l'admission, une fois par semaine et lors de leur sortie, les prélèvements cliniques à visée diagnostique étaient également pris en compte, les points d'eau étaient prélevés chaque semaine.

### **Résultats**

L'étude a inclus 1 314 patients. La prévalence d'acquisition de *P. aeruginosa* était de 15 % (11 à 21 % en fonction des services). Le fait d'occuper un lit précédemment occupé par un patient porteur n'avait pas d'impact sur le statut du nouveau patient. En moyenne, 17 % des prélèvements d'eau étaient contaminés à *P. aeruginosa*. Cette fréquence variait de 2 % à 62 % en fonction des services avec une médiane à 7 %. Parmi les patients ayant acquis un

bacille pyocyanique, 32 % ont eu au moins un prélèvement du point d'eau de leur chambre positif avant la date d'acquisition, alors que seuls 19 % des patients n'ayant pas acquis le pathogène occupaient une chambre dont le point d'eau était contaminé. L'analyse de Cox ajustée a identifié les facteurs de risque individuels et contextuels. Les facteurs de risque individuels étaient l'âge, l'antécédent de portage de *P. aeruginosa*, la durée cumulée d'intubation et celle d'exposition à des antibiotiques inactifs sur les souches de *P. aeruginosa* sauvages. Les facteurs de risques contextuels étaient la présence d'un point d'eau contaminé dans la chambre ainsi que la charge en soins exprimée en nombre de jour cumulé au niveau de l'unité du score NEMS<sup>6</sup>.

## Conclusion

La prévalence d'acquisition obtenue dans notre étude de 15 % est conforme aux données de la littérature. Cette étude multicentrique a permis de travailler sur une cohorte importante en minimisant les biais de sélection (seuls les patients hospitalisés dans le service depuis au moins 24 heures étaient inclus). Compte-tenu de la sensibilité des tests de dépistage, il existe probablement une sous-estimation des porteurs, toutefois cette sous-estimation est la même quel que soit les patients que quel que soit le centre.

Cette étude a permis d'identifier des facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa* individuels mais également contextuel en démontrant le rôle des points d'eau dans les chambres ainsi que celui de la charge en soins. L'identification de ces facteurs de risque contextuels est d'autant plus importante qu'ils sont ceux sur lesquels il est possible d'agir le plus facilement.

---

<sup>6</sup> Nine equivalent of nursing manpower use score

Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in intensive care units, a prospective multicentric study.

Authors: Anne-Gaëlle Venier<sup>1,2</sup>, Camille Leroyer<sup>3</sup>, Daniel Talon<sup>4</sup>, Xavier Bertrand<sup>4</sup>, Céline Slekovec, Sylvie Parer<sup>5</sup>, Serge Alfandari<sup>6</sup>, Jean-Michel Guerin<sup>7</sup>, Bruno Megarbane<sup>8</sup>, Christine Lawrence<sup>9</sup>, Bernard Clair<sup>10</sup>, Alain Lepape<sup>11</sup>, Michel Perraud<sup>12</sup>, Pierre Cassier<sup>12</sup>, Dominique Trivier<sup>13</sup>, Alexandre Boyer<sup>14</sup>, Véronique Dubois<sup>15,16</sup>, Julien Asselineau<sup>17</sup>, Anne-Marie Rogues<sup>2,3</sup>, Rodolphe Thiébaud<sup>17,18</sup>, and the DYNAPYO study group.

Laboratory or institution of origin

CHU, CCLIN Sud-Ouest, F-33000 Bordeaux, France

Université Bordeaux Segalen, INSERM U657, F-33000 Bordeaux, France

CHU, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France

CHU, Hygiène hospitalière, F-25000 Besançon, France

CHU, Hygiène hospitalière, F-34000 Montpellier, France

CH DRon, Réanimation et maladies infectieuses, F-59200 Tourcoing, France

CHU Lariboisière, AP-HP, Hygiène hospitalière, F-75000 Paris, France

CHU Lariboisière, AP-HP, réanimation médicale, F-75000 Paris, France

CHU Poincaré, AP-HP, Hygiène hospitalière, F-92380 Garches, France

CHU Poincaré, AP-HP, Réanimation médicale, F-92380 Garches, France

CHU Lyon Sud, Réanimation médicale, F- 69000 Lyon, France

CHU Lyon Hôpital E. Herriot, Laboratoire d'hygiène, F- 69437 Lyon, France

Hôpital de Lens, Hygiène hospitalière, F- 62300 Lens, France

CHU, Réanimation médicale, F-33000 Bordeaux, France

CHU, Laboratoire de bactériologie, F-33000 Bordeaux, France

UMR 5234 CNRS, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

CHU, Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique et épidémiologique, F-33000 Bordeaux, France.

Université Bordeaux Segalen, INSERM, U897 Epidemiologie et Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France

DYNAPYO study group: authors and Camille Ducerf, Nadine Aubin, Hélène Boulestreau, Violaine Caillaux, Souad Chaaraki, Patrick Chardon, Sylvie Conrozier, Armelle Delahaye, Didier Gruson, Amadou Kane, Donika Krasteva, Vincent Lubet, Arnaud Mahy, Catherine Maldonado, Marion Provent, Laurent Raskine, Hélène Thizy, Eve Tognet, Amélie Varin.

Corresponding author: Anne-Gaëlle Venier, CCLIN Sud-Ouest, CHU Pellegrin, place Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex. Tel.: +33 556 796 058, Fax: +33 556 796 012. E-mail [anne-gaëlle.venier@chu-bordeaux.fr](mailto:anne-gaëlle.venier@chu-bordeaux.fr)

Alternate corresponding author: Anne-Marie Rogues, Hygiène hospitalière, CHU Pellegrin, place Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex. Tel.: +33 556 795 553, Fax: +33 556 794 997. E-mail [anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr](mailto:anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr)





## Abstract

**Purpose.** *Pseudomonas aeruginosa* is a major nosocomial pathogen in intensive care unit (ICU) however endogenous versus exogenous origin of contamination remains unclear.

**Methods.** To identify individual and contextual ICU risk factors for *P. aeruginosa* acquisition (colonization or infection), a five-month prospective multicentric study was performed in 10 French ICUs. Adult patients hospitalized in ICU for 24 hours or more were included and screened for *P. aeruginosa* colonization on admission, weekly and before discharge. *P. aeruginosa* acquisition was defined by a subsequent colonization or infection if screening swabs on admission were negative. Water samples were obtained weekly on tap waters of the ICUs. Patient characteristics, invasive devices exposure, antimicrobial therapy, *P. aeruginosa* water and patient colonization pressure and ICU characteristics were collected. Hazard ratios (HR) were estimated using multivariate Cox model.

**Results.** Among the 1314 included patients without *P. aeruginosa* on admission, 201 (15%) acquired *P. aeruginosa* during their ICU stay. Individual characteristics significantly associated with *P. aeruginosa* acquisition were history of previous *P. aeruginosa* infection or colonization, cumulated duration of mechanical ventilation and cumulated days of antibiotics ineffective against wild-type *P. aeruginosa*. Contextual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition were cumulated daily ward nine equivalents of nursing manpower use score (HR = 1.47 for 30 points higher, 95% confidence interval (CI):1.06 to 2.03) and contaminated tap water in patient's room (HR = 1.76, CI: 1.09 to 2.84).

**Conclusions.** This study identified individual risk factors as well as contextual factors related to water contamination on which prevention measures are feasible.

**Key words:** intensive care unit, *Pseudomonas aeruginosa*, cross-transmission, hospital environment, infection control

## Introduction

*Pseudomonas aeruginosa* is a ubiquitous micro-organism responsible for hospital-acquired infections such as pneumonia, urinary tract infection or bacteraemia [1, 2]. In the rank order of pathogens causing ICU-related infections *P. aeruginosa* has held a nearly unchanged position over recent decades and belongs to the third main incident nosocomial pathogens [3]. Several patient and pathogen-specific risk factors are known to be associated with acquisition of *P. aeruginosa* in ICUs, such as length of stay, severity of underlying disease and exposure to invasive procedures but also bacterium-virulence, adherence, and antimicrobial drug resistance [4-6]. Nevertheless, those risk factors were identified in monocentric studies which most often focused on antimicrobial resistant *P. aeruginosa* and rarely took in account the context of cares, *i.e.* colonization pressure or nurse staffing that play a role in *P. aeruginosa* acquisition [7]. However, the patient's case-mix, the ecology, the organisation and the practices are varying among ICUs. In the past, endogenous origin was regarded as the most relevant route of *P. aeruginosa* infection. During the last ten years, a significant proportion of *P. aeruginosa* isolates were demonstrated to stem from ICU environment (moist reservoirs) and cross-transmission [8-11]. Nseir et al [12] reported in their ICU that the prior occupant colonized with multidrug resistant *P. aeruginosa* was an independent risk factor for ICU-acquired *P. aeruginosa*. The relevance of exogenous reservoirs and the importance of cross-transmission have been convincingly documented but mostly during outbreaks and their importance in non-epidemic situation remains controversial. A pilot study suggested contextual factors might be associated with *P. aeruginosa* acquisition [6] and contrary to patients' and pathogen characteristic contextual factors such as nurse workload or contamination of tap waters can be modified. Research is needed to evaluate the respective contribution of contextual modifiable factors and individual risk factors to better understand why *P. aeruginosa* remains so prevalent in ICU and which prevention measures could be effective to reduce *P. aeruginosa* acquisition. A prospective cohort study in ten French ICUs: DYNAPYO (Dynamics of Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*) was performed to identify both individual and ICU contextual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition.

## METHODS

### **Study design.**

A prospective 5-month observational survey was performed from February to October 2009 in ten ICUs from eight French health care facilities including four medical, two surgical and four mixed (medical and surgical) ICUs. The estimation of the number of subjects needed was about 2000 for a minimum of 112 acquisitions to be able to show a relative risk of 1.7 or

more with 80% of statistical power and 5% alpha risk. This estimation was based on the incidence measured in a pilot study [Doussau, Boyer 2011]. University hospital of Besançon and Lyon included two ICUs each, University hospital of Bordeaux, Garches, Montpellier and Paris and general hospitals of Lens and Tourcoing included one ICU. These ICUs had 9 to 20 beds and 10 to 47 tap waters. Their average length of stay was 8 to 16 days and they admitted from 27 to 35 patients per month. Specific and trained health care professionals were identified in each centre for data collection which was performed on a secured online electronic case report form.

### ***Study population.***

Every adult patient admitted more than 24 hours was included.

### ***Microbiological surveillance.***

Screening samples (oropharyngeal, rectal swab and tracheobronchial aspirate) were collected for each patient on admission (within the first 48h of ICU stay), once a week and before discharge. If *P. aeruginosa* infection occurred, the site of infection was also collected. In addition, water samples were performed weekly on tap waters of the ICUs. Cultures were performed on cetrimide agar and identification of *P. aeruginosa* was performed using standard techniques.

### ***Definition of acquisition status.***

Outcome variable was *P. aeruginosa* acquisition. Acquisition was defined by a subsequent positive swab culture or positive diagnosis sample if screening swabs or diagnosis samples on admission were negative. Only the first acquisition was considered. It was assumed that the acquisition status of the patient did not change between two screenings.

### ***Patients' characteristics***

The following data were collected on admission: age, sex, immunodeficiency, primary diagnosis of infection, simplified acute physiology score within 24 hours of admission (SAPS II) [13], Charlson comorbidity index including chronic disease [14], history of previous hospitalisation (< 1 year before admission), previous antimicrobial therapy (< 30 days), previous surgery (< 30 days) and previous *P. aeruginosa* infection or colonization.

During ICU stay, data regarding the use and duration of the following devices and procedures were collected: bronchoscopic endoscopy, mechanical ventilation, non invasive ventilation, urinary tract catheterisation, nasogastric tube, parenteral nutrition and intravascular catheterisation.

### **Antimicrobial exposition**

Antimicrobial therapy type and duration were recorded during ICU stay and antibiotics were classified into ineffective or effective against standard wild-type *P. aeruginosa* strains. [6]

### **Contextual characteristics**

The level of patient care was evaluated daily by the nursing staff using the nine equivalents of nursing manpower use score NEMS [15]. For each ward, the global daily average nursing workload was estimated by the sum of all the patients' daily NEMS divided by the number of patients. We called this average "daily ward NEMS".

To estimate a patient colonization pressure, patient were identified as in close proximity (or not) to the others. For a patient, patients in close proximity were patients hospitalized in the same room and patients hospitalized in adjacent rooms. This categorization was defined according to the organisation of cares by ICU staff and the localization of rooms on the ICU floor plan. The cumulated number of contaminated patients in close proximity (or not) could be calculated for each patient (in patients-days, from admission to the previous day of acquisition or from admission to the previous day of discharge according to acquisition status). It was also evaluated if the last patient previously hospitalized in the bed of a patient was positive (or not) for *P. aeruginosa*.

To estimate a water colonization pressure, tap waters were identified as in close proximity (or not) to beds of patients. For a patient, tap water(s) in close proximity were tap water(s) of his room and other tap waters that were considered to be more at risk to be used before a care in his room. This categorization was defined according to the organisation of cares and use of tap waters by ICU staff and the localization of beds and tap waters on the ICU floor plan. The cumulated number of contaminated tap waters in close proximity (or not) could be calculated for each patient in tap waters-days, from admission to the previous day of acquisition or from admission to the previous day of discharge according to their acquisition status.

### **Statistical analysis.**

Hazard ratios for acquisition of *P. aeruginosa* were estimated for individual and ICU factors using Cox regression model stratified on ward. Baseline was the date of entry in the ICU. Patients with imported *P. aeruginosa* (*i.e.* with at least one screening swab positive for *P. aeruginosa* within the first 48h of admission) were not considered at risk of being contaminated and they only contributed to assess patient colonization pressure. This led to left-truncation that has been taken into account. Follow-up was censored at the time of

occurrence of event of interest (*P. aeruginosa* acquisition), death or ICU discharge. Interval censored data linked to colonisation onset were replaced by the mid-interval delay. Factors concerning devices and procedures, antimicrobial therapy, patient and water colonisation pressure and daily ward NEMS were introduced as time-dependent variables. Because invasive factors were correlated, mechanical ventilation has been included in the model as a surrogate of all other invasive procedures. Factors were selected in the final model following an unadjusted analysis ( $p < 0.25$ ) and a backward-manual selection multivariable analysis ( $p < 0.05$ ). Antimicrobial therapy and patient and water colonisation pressure were systematically introduced in the set of the backward selection model. Interactions between antimicrobial therapy and patient or water colonisation pressure were tested ( $p < 0.05$ ) in the final model. Hazards proportionality assumptions was checked through introduction of interactions between factors and time in the model. Linearity of the effect of continuous variables was checked by comparing with categorization according to quantiles. All analyses were performed using SAS software (version 1.9.3, SAS Institute, Cary, NC, USA).

## RESULTS

Over the 1314 patients without *P. aeruginosa* on admission, 201 (15%) acquired *P. aeruginosa* during their ICU stay.. ICUs included 81 to 233 patients each (median 123) and *P. aeruginosa* acquisition ranged from 11% to 21% according to the ICU. Incidence density of *P. aeruginosa* acquisition was 12.7 per 1000 days of hospitalisation, ranging from 9.4 to 15.9 according to the ICU. Median delay for *P. aeruginosa* acquisition was 9 days (7 to 15 days according to the ICU). Main characteristics of patients are described in table 1 according to their *P. aeruginosa* acquisition status.

The previous patient in the bed was positive for *P. aeruginosa* for 23% of the patients (22% and 23% for patients with *P. aeruginosa* acquisition and patients with no acquisition, respectively,  $p = 0.87$ ).

Median cumulated number of contaminated patients in close proximity was 5 patients-days (Inter Quartile Range (IQR): 2-14) for patients with *P. aeruginosa* acquisition versus 2 patients-days (IQR: 0-6) for patients without *P. aeruginosa* acquisition ( $p = 0.04$ ).

Water was contaminated in 17% of samples (2% to 62% according to the ICU, median 7%); 32% of patients with *P. aeruginosa* acquisition had at least one *P. aeruginosa* contaminated tap water sample in their room before the previous day of acquisition and 19% of patients with no acquisition had at least one *P. aeruginosa* contaminated tap water sample in their room before the previous day of discharge for,  $p < 10^{-2}$ ).

Median cumulated number of contaminated tap waters in close proximity was 5 tap waters-days (IQR: 0-26) for *P. aeruginosa* acquisition versus 0 tap waters-days (IQR: 0-6) for patients without *P. aeruginosa* acquisition ( $p = 0.01$ ).

Results of adjusted Cox analysis are presented in table 2. Independent risk factors at individual level for *P. aeruginosa* acquisition were: age, history of previous *P. aeruginosa* infection or colonization (hazard ratio (HR) 3.78), cumulated duration of mechanical ventilation (HR 2.56) and cumulated days of antibiotics ineffective against wild-type *P. aeruginosa* (HR 1.85). Independent ICU contextual risk factors were contaminated tap water in patient's room (HR 1.76) and cumulated daily ward NEMS (HR 1.47)

## DISCUSSION

This prospective multicentric study identified several patient's and ICU risk factors for *P. aeruginosa* acquisition. The two contextual variables represent the risk linked with tap water in the room of hospitalisation and cumulated global level of nursing workload.

### Strength and limitations

This study was original because of the measurement of contextual factors in the context of a large cohort study. Selection biases were limited because every patient hospitalized more than 24 hours was included. Several limitations should however be underlined. First, the proportion of positive patients on screening swabs could have been underestimated because of an unknown potentially suboptimal sensitivity of the swab technique in detecting a small inoculum. However, this lower sensitivity is expected to be the same for all swabs [16]. The overall prevalence of acquisition was 15% in our study that is in the range (from 6 to 32%) of reported estimations in previous studies conducted in ICU using similar screening method [19, 24, 27]. Second, the censoring due to death or hospital discharge may be informative but we expect an underestimation of effects as acquisition of *P. aeruginosa* should lead to a decreased probability of discharge.

### Patient individual risk factors

According to individual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition, history of previous *P. aeruginosa* infection had the strongest hazard ratio and assessed the intrinsic endogenous risk for each patient to be colonized or infected by *P. aeruginosa*. [16] This might result from either a colonization which was undetected by screening or an increased individual susceptibility to colonization or infection by this micro-organism.

Duration of mechanical ventilation was previously described as a risk factor for *P. aeruginosa* pneumonia [7, 16] bacteraemia [18], colonization or global acquisition [19, 20]. Mechanically-

ventilated patients usually have an increased severity score and also more frequent other invasive devices [5, 20]. A previous study identified presence of an invasive device was linked with *P. aeruginosa* acquisition in ICU. [6]

History of *P. aeruginosa* or need for mechanical ventilation cannot be changed by ICU staff but the third identified patient risk factor, i.e. cumulated ineffective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa*, can directly be linked to clinical practices in the ICU. Patients with a history of long course antimicrobial therapy, especially piperacillin, tazocillin, fluoroquinolones, aminoglycosides could be at risk of *P. aeruginosa* acquisition [5, 21-23]. Selective pressure in the digestive tract is an inevitable result of antibiotic therapy. Reducing susceptible intestinal flora would select naturally resistant *P. aeruginosa* and the prevalence of colonization would rise. However, indiscriminate use of antibiotics effective against *P. aeruginosa* would lead to increased selective pressure and ultimately, to selecting even more resistant micro-organisms. Cumulated effective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa* had no significant protective effect in multivariate analysis but this hypothesis was already suggested in literature [19, 24].

Other individual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition that have been previously described in ICU are prolonged length of stay, burns, sinusitis, diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease [19, 24, 26]. These studies were monocentric and did not take into account contextual factors. Research is needed to estimate how these identified patient characteristics remain significantly linked with *P. aeruginosa* acquisition when adjusted on contextual variables.

### **ICU contextual risk factors**

A contaminated tap water in the patient's room was at risk for *P. aeruginosa* acquisition. Prevalence of patients contamination by the *P. aeruginosa* tap water strain ranged from 15 to 50% in published studies.[9, 27-30] Petignat and coll. demonstrated that the rate of *P. aeruginosa* colonization and infection in ICU patients decreased by eradicating *P. aeruginosa* in faucets and by reinforcing standard precautions and hand hygiene [31]. In some outbreaks, cleaning and chlorine disinfection of sinks could help to reduce the number of infections due to *P. aeruginosa* in association with infection control measures such as hand hygiene.[9] Nevertheless, as a routine measure, the efficacy of regular disinfection to control retrograde contamination has not been proven. However, in ICUs where sinks may be a reservoir of nosocomial pathogens, water surveillance would help to assess water colonization pressure. According to our results, in case of water contamination, practices should prevent to expose the patient. Decontamination of a contaminated tap water in a patient room might be useful but no study published guidelines on efficient decontamination



strategy. There is nevertheless good reasons to promote compliance with alcohol hand disinfection in order to limit the spread of *P. aeruginosa* in case of water contamination.

Cumulated daily ward NEMS assessed the cumulated global level of patients'cares. A high workload in an ICU can decrease compliance to prevention measures and increase the risk of cross-transmission. NEMS has never been used to assess risk for *P. aeruginosa* acquisition before; a previous 70 patients study used ICU-PRN (nurse workload system Projet de Recherche en Nursing en Réanimation) as explanatory variable for *P. aeruginosa* acquisition in ICU however results were non significant [19]. Our study did not identify the prior occupant colonized with *P. aeruginosa* was an independent risk factor for ICU-acquired *P. aeruginosa* but we did not focus only on antimicrobial resistant *P. aeruginosa*. However, increased nurse workload could result in underperforming in infection control measures (such as room cleaning or hand hygiene) which could favour both *P. aeruginosa* persistence in the environment (as *P. aeruginosa* is well adapted to the various niches available in the ICU) and cross-transmission [32].

The cumulated number of contaminated patients in close proximity to a patient was not an independent risk factor for *P. aeruginosa* acquisition in multivariable analysis. This factor was chosen to approximate the colonization pressure due to other ICU patients. In a previous single-centre study, one colonized patient (or more) present in the ward on the previous day was independently associated with *P. aeruginosa* acquisition. [6] Analysis of the French national database of nosocomial infections surveillance in ICU (REA-RAISIN) found that hospitalization in an ICU with elevated rate of *P. aeruginosa* infected patients was significantly and independently linked with a *Pseudomonas* origin in nosocomial pneumoniae but the contamination of tapwaters and NEMS score were not assessed [7]. Cross-transmission has many variations according to the ward [4, 24, 33-39] and this multicentric prospective study identified that colonization pressure was not the main contextual risk factor for *P. aeruginosa* acquisition..

Currently *P. aeruginosa* represents one of the most challenging pathogenic bacteria in the ICU. Our results indicated a patient exposed to prolonged antibiotics ineffective against wild-type *P. aeruginosa*, exposed to contaminated water in his room was more at risk for *P. aeruginosa* acquisition during his ICU stay. Those results could lead to simple recommendations such as to reduce unnecessary antibiotic consumption, to enhance standard precautions and hand hygiene compliance but also to identify water contamination in ICU.

## **Acknowledgements**

Authors thank the ICUs, microbiology laboratories and infection control teams of the eight participating centres.

**Financial support:** This work was supported by the French Ministry of Health. CHUBX 2008/15, 03/12/2008.

**Conflict of interest:** None.

## References

1. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram negative bacilli in Europe. *Euro Surveill.* **2008**, 13:pii: 19045.
2. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control.* **1999**;27:520–32.
3. Lambert ML, Suetens C, Savey A, *et al.* Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* **2011**; 11: 30-8.
4. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* **2001**; 27: 1263-8.
5. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* **2006**; 50: 43-8.
6. Boyer A, Doussau A, Thiébaud R, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. *Crit Care.* **2011**;15: R55.
7. Venier AG, Gruson D, Lavigne T, Jarno P, L'Hériveau F, Coignard B, Savey A, Rogues AM and the REA-RAISIN group. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *J Hosp Infect.* **2011** ; 79: 44-8
8. Vallés J, Mariscal D, Cortés P, *et al.* Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia.. *Intensive Care Med.* **2004**; 30: 1768-75.
9. Rogues AM, Boulestreau H, Lasheras A, Boyer A, Gruson D, Merle C. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect.* **2007**; 67: 72-8.
10. Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, *et al.* Reservoirs and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Med Mal Infect.* **2006**; 36: 99-104.
11. Corona-Nakamura AL, Miranda-Novales MG, Leañós-Miranda B, *et al.* Epidemiologic Study of *Pseudomonas aeruginosa* in critical patients and reservoirs. *Arch Med Res.* **2001**; 32: 238-42.
12. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the ICU. *Clin Microbiol Infect.* **2010**. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03420.x.
13. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA.* **1994**; 272: 1049-55.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A. New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* **1987**; 40: 373–83.

15. Reis Miranda D, Moreno R, Iapichino G. Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS). *Intensive Care Med.* **1997**; 23: 760-5.
16. Floret N, Bertrand X, Thouverez M, Talon D. Nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Exogenous or endogenous origin of this bacterium?. *Pathol Biol.* **2009**; 57: 9-12.
17. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* **2001**; 27: 503-12.
18. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Macas A, Sakalauskas R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina.* **2010**; 46: 490-5.
19. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, *et al.* Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for colonization acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* **2003**; 53: 274-82.
20. Ortega B, Groeneveld AB, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2004**; 25: 825-31.
21. Martínez JA, Delgado E, Martí S, *et al.* Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* **2009**; 35: 439-47.
22. Levin PD, Fowler RA, Guest C, Sibbald WJ, Kiss A, Simor AE. Risk factors associated with resistance to ciprofloxacin in clinical bacterial isolates from intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2007**; 28: 331-6.
23. Marschall J, Agniel D, Fraser VJ, Doherty J, Warren DK. Gram-negative bacteraemia in non-ICU patients: factors associated with inadequate antibiotic therapy and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother.* **2008**; 61: 1376-83.
24. Bonten MJM, Bergmans DCJJ, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med.* **1999**; 160: 1212-1219.
25. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, *et al.* Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control.* **2011**; 39: 396-400.
26. Keen EF 3rd, Robinson BJ, Hospenthal DR, Aldous WK, Wolf SE, Chung KK, Murray CK. Incidence and bacteriology of burn infections at a military burn center. *Burns.* **2010**; 36: 461-8.
27. Cholley P, Thouverez M, Floret N, Bertrand X, Talon D. The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* **2008**; 34: 1428-33.
28. Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. *Intensive Care Med.* **2004**; 30: 1964-8.
29. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med.* **2002**; 30: 2222-8.

30. Trautmann M, Bauer C, Schumann C, Hahn P, Hoher M, Haller M. Common RAPD pattern of *Pseudomonas aeruginosa* from patients and tap water in a medical intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health*. **2006**; 209:325-31
31. Petignat C, Francioli P, Nahimana I, Wenger A, Bille J, Schaller MD, Revelly JP, Zanetti G, Blanc DS. Exogenous sources of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit patients: implementation of infection control measures and follow-up with molecular typing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2006**; 27: 953-7.
32. Schwab F, Meyer E, Geffers C, Gastmeier P. Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse:ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect*. **2012** ; 80 :133-9.
33. Azim A, Dwivedi M, Rao PB, Baronia AK, Singh RK, Prasad KN, Poddar B, Mishra A, Gurjar M, Dhole TN. Epidemiology of bacterial colonization at intensive care unit admission with emphasis on extended-spectrum beta-lactamase- and metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria--an Indian experience. *J Med Microbiol*. **2010**; 59: 955-60.
34. Cuttelod M, Senn L, Terletskiy V, *et al*. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998-2007). *Clin Microbiol Infect*. **2011**;17: 57-62.
35. Chetchotisakd P, Phelps CL, Hartstein AI. Assessment of bacterial cross-transmission as a cause of infections in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. **1994**; 18: 929-37.
36. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax*. **1998**; 53: 1053-8.
37. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. *Pseudomonas aeruginosa* colonization, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med*. **2007**;33: 1155-61.
38. Mikolajczyk RT, Sagel U, Bornemann R, Krämer A, Kretzschmar M. A statistical method for estimating the proportion of cases resulting from cross-transmission of multi-resistant pathogens in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. **2007**; 65: 149-55.
39. Weist K, Pollege K, Schulz I, Rüden H, Gastmeier P. How many nosocomial infections are associated with cross-transmission? A prospective cohort study in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. **2002**; 23: 127-32.

**Table 1. Characteristics of the patients according to their *Pseudomonas aeruginosa* status, DYNAPYO study. Univariable analysis.**

Characteristics	<i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 201)	No <i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 1113)	p
<b>General characteristics</b>			
Sex-ratio (M/F)	1.91	1.35	0.27
Age (years)*	60.4 (18.4)	56.7(18.4)	0.02
Charlson comorbidity index on admission*	2.1 (2.3)	1.9 (2.2)	0.29
SAPS II score within the first 24 hours*	50.9 (17.6)	42.7 (19.3)	0.03
Immunodeficiency on admission†	17 (9%)	127 (11%)	0.48
History of previous <i>P. aeruginosa</i> colonisation or infection†	9 (5%)	18 (2%)	<10 <sup>-2</sup>
Hospitalization <1 year before admission†	95 (48%)	503 (46%)	0.51
Surgery < 30 days before admission†	45 (23%)	238 (21%)	0.36
Antibiotics before admission†	74 (38%)	317(30%)	0.34
Cumulated NEMS during ICU stay‡	172 (110-308)	82 (26-205)	0.02
Exposition to invasive devices			
Duration of central vascular catheter‡	5 (3-10)	0 (0-6)	<10 <sup>-3</sup>
Duration of nasogastric tube‡	5 (4-10)	1 (0-6)	<10 <sup>-3</sup>
Duration of urinary catheter‡	6 (4-11)	2 (0-7)	10 <sup>-3</sup>
Duration of parenteral nutrition ‡	0 (0-1)	0 (0-0)	0.01
Duration of mechanical ventilation‡	5 (4-10)	1 (0-6)	<10 <sup>-3</sup>
Duration of non invasive ventilation‡	0 (0-0)	0 (0-0)	0.04
Bronchoscopic endoscopy†	30 (15%)	79 (7%)	0.15

\* means (standard error); †n (%); ‡ median (p25-p75), SAPS: simplified acute physiology score, ICU: intensive care unit, Acquisition: at least one screening or diagnosis sample positive to *P. aeruginosa* during ICU stay, NEMS: nine equivalents of nursing manpower use score.

Characteristics during ICU Stay were considered from admission to previous day of acquisition in case of *P. aeruginosa* acquisition and from admission to previous day of discharge in case of no acquisition

**Table 2. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in DYNAPYO ICUs . Multivariable Cox model.**

Patient Characteristics	Multivariable Cox model		
	HR	CI 95%	p
<b>Age (ref. ≤ 43)</b>			0.03
43-59	0.63	0.40-1.01	
>59	1.06	0.72-1.56	
History of previous <i>P. aeruginosa</i> colonisation or infection at admission	3.78	1.80-7.97	10 <sup>-3</sup>
Cumulated duration of mechanical ventilation (for 10 days higher)	2.56	1.46-4.50	10 <sup>-3</sup>
Cumulated days of antibiotics ineffective against wild-type <i>P. aeruginosa</i> (ref. ≤ 2 days)	1.85	1.33-2.57	<10 <sup>-3</sup>
<b>Contextual (ICU) characteristics</b>			
Cumulated daily ward NEMS (for 30 pts higher)	1.47	1.06-2.03	0.02
Tap water of the room contaminated by <i>P. aeruginosa</i>	1.76	1.09-2.84	0.02

HR Hazard Ratio; CI 95% Confidence Interval 95%; pt point. ICU: intensive care unit, Acquisition: at least one screening or diagnosis sample positive to *P. aeruginosa* during ICU stay, NEMS: nine equivalents of nursing manpower use score. Characteristics during ICU Stay were considered from admission to previous day of acquisition in case of *P. aeruginosa* acquisition and from admission to previous day of discharge in case of no acquisition.

## Étude 7 : Diffusion des souches résistantes de *Pseudomonas aeruginosa* des effluents hospitaliers à la rivière.

---

### Présentation de l'étude

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* sont remarquables tant par leur fréquence (3<sup>ème</sup> micro-organisme responsable d'IAS) que par leur gravité, liée notamment à l'importance de la résistance aux antibiotiques dans cette espèce. De plus, les fluides biologiques contaminés issus de patients colonisés ou infectés à *P. aeruginosa* sont rejetés dans les réseaux d'eau usée des établissements de santé. La dissémination de ces souches dans l'environnement *via* les réseaux d'eau usée apparaît comme un risque écologique potentiel mais également comme un problème de santé publique. Bien que certaines études se soient intéressées à la contamination bactérienne des effluents hospitaliers, aucune étude ne s'est vraiment focalisée sur la dynamique des souches de *P. aeruginosa* au sein des réseaux d'eau usée.

L'objectif de cette étude était de quantifier et de caractériser les souches de *P. aeruginosa* dans les effluents hospitaliers et communautaires de l'agglomération bisontine. Pour cela 11 points d'eau situés à différents niveaux du réseau d'assainissement (2 effluents hospitaliers, 3 effluents communautaires, 4 prélèvements réalisés à la station d'épuration et 2 prélèvements de rivières en amont et en aval de la station) ont fait l'objet de 10 prélèvements hebdomadaires. *P. aeruginosa* a été recherché et quantifié par culture, le phénotype de résistance a été déterminé ainsi que les mécanismes impliqués dans la résistance aux bêta-lactamines. Deux méthodes de génotypage ont été réalisées : l'électrophorèse en champ pulsé (ECP) ainsi que la *multi-locus sequence typing* (MLST).

### Résultat

Nos travaux ont montré que la présence de *P. aeruginosa* était quasi permanente dans les effluents. La charge moyenne en *P. aeruginosa* des effluents hospitaliers était plus de 20 fois supérieure à celle retrouvée dans les effluents communautaires. La fréquence des souches d'antibiotype sauvage était plus faible parmi les souches des effluents hospitaliers (23,7 %) comparativement aux souches des effluents communautaires, de la station d'épuration et de la rivière de rejet, respectivement 87,1, 85,2 et 85,8 %. Le traitement des effluents par la



station d'épuration diminuait de 94 % la charge en *P. aeruginosa*. L'analyse génotypique par ECP et MLST montre une grande diversité clonale avec toutefois certains clones majoritairement hospitaliers avec des profils résistants voire multi-résistants. La plupart des isolats multi-résistants appartenaient aux ST235, CC111 et ST395. Certaines souches retrouvées dans les effluents hospitaliers étaient productrices de BLSE telle que PER-1 ou de MBL comme IMP-29.

## **Conclusion**

Cette étude a mis en évidence une diffusion de souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques des hôpitaux à l'environnement *via* le réseau d'eau usées. Le traitement de l'eau par la station d'épuration réduit la charge bactérienne de manière importante. Toutefois, l'isolement de souches résistantes et multi-résistantes en sortie de la station indique que le rejet dans le réseau d'eau usée de *P. aeruginosa* d'origine hospitalière constitue un risque de contamination environnementale.

# Tracking Down Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in a Wastewater Network

Céline Slekovec<sup>1,2</sup>, Julie Plantin<sup>1,2</sup>, Pascal Cholley<sup>1,2</sup>, Michelle Thouverez<sup>1,2</sup>, Daniel Talon<sup>1,2</sup>, Xavier Bertrand<sup>1,2</sup>, Didier Hocquet<sup>1,2\*</sup>

**1** Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Universitaire, Besançon, France, **2** Unité Mixte de Recherche 6249 Chrono-environnement, Université de Franche-Comté, Besançon, France

## Abstract

The *Pseudomonas aeruginosa*-containing wastewater released by hospitals is treated by wastewater treatment plants (WWTPs), generating sludge, which is used as a fertilizer, and effluent, which is discharged into rivers. We evaluated the risk of dissemination of antibiotic-resistant *P. aeruginosa* (AR-PA) from the hospital to the environment via the wastewater network. Over a 10-week period, we sampled weekly 11 points (hospital and urban wastewater, untreated and treated water, sludge) of the wastewater network and the river upstream and downstream of the WWTP of a city in eastern France. We quantified the *P. aeruginosa* load by colony counting. We determined the susceptibility to 16 antibiotics of 225 isolates, which we sorted into three categories (wild-type, antibiotic-resistant and multidrug-resistant). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) were identified by gene sequencing. All non-wild-type isolates ( $n=56$ ) and a similar number of wild-type isolates ( $n=54$ ) were genotyped by pulsed-field gel electrophoresis and multilocus sequence typing. Almost all the samples (105/110, 95.5%) contained *P. aeruginosa*, with high loads in hospital wastewater and sludge ( $\geq 3 \times 10^6$  CFU/l or/kg). Most of the multidrug-resistant isolates belonged to ST235, CC111 and ST395. They were found in hospital wastewater and some produced ESBLs such as PER-1 and MBLs such as IMP-29. The WWTP greatly reduced *P. aeruginosa* counts in effluent, but the *P. aeruginosa* load in the river was nonetheless higher downstream than upstream from the WWTP. We conclude that the antibiotic-resistant *P. aeruginosa* released by hospitals is found in the water downstream from the WWTP and in sludge, constituting a potential risk of environmental contamination.

**Citation:** Slekovec C, Plantin J, Cholley P, Thouverez M, Talon D, et al. (2012) Tracking Down Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in a Wastewater Network. PLoS ONE 7(12): e49300. doi:10.1371/journal.pone.0049300

**Editor:** Holger Rohde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Germany

**Received:** August 24, 2012; **Accepted:** October 8, 2012; **Published:** December 19, 2012

**Copyright:** © 2012 Slekovec et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The study was funded by the University Hospital of Besançon. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

\* E-mail: dhocquet@univ-fcomte.fr

## Introduction

*Pseudomonas aeruginosa* is a rod-shaped Gram-negative aerobic bacterium that can grow in many niches, but prefers moist environments. It is found in both low-nutrient or oligotrophic environments and highly nutritious environments, such as sewage and the human body.

*P. aeruginosa* is a common hospital-acquired pathogen of the respiratory and urinary tracts, in all hospital departments, but particularly intensive care units, in which 15% of healthcare-associated infections are attributed to this pathogen [1]. Hospital outbreaks linked to multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa* are widely reported [2–5]. The intrinsic resistance of *P. aeruginosa* to many classes of antibiotics and its capacity to acquire resistance to almost all effective antibiotics during treatment render infections with this microorganism very difficult to treat [6–8]. Multidrug-resistant *P. aeruginosa* is thought to emerge principally at hospitals, where large amounts of antibiotics are used [9]. Antibiotic resistance in *P. aeruginosa* mostly results from chromosomal mutations, but may also be acquired by horizontal gene transfer [10]. Resistance to  $\beta$ -lactams is of particular concern in clinical practice. High-level resistance to these compounds is achieved by AmpC cephalosporinase overproduction or by the production of

acquired  $\beta$ -lactamases with an extended spectrum (*i.e.* ESBLs, MBLs and extended-spectrum oxacillinases) [11].

*P. aeruginosa* also causes community-acquired infections, including folliculitis and ear infections acquired by recreational exposure to water containing the bacterium and keratitis, particularly in patients who wear contact lenses. Although some *P. aeruginosa* strains are shared by cystic fibrosis patients, the source of the contamination remains unknown and could include the natural environment (*e.g.* soil and water) as reservoir.

Typically, the wastewater from urban sewerage systems (containing rainwater, hospital and urban wastewater) is treated at a wastewater treatment plant (WWTP), to generate clean effluent for discharge into rivers and of sludge, which may be used as a fertilizer. Antibiotic-resistant *P. aeruginosa* (AR-PA) strains are found in the effluent of WWTPs and in the river water downstream from these plants [12]. However, the source of these resistant bacteria has yet to be clearly established. The potential dissemination of *P. aeruginosa* from hospitals to natural environments may contribute an increase in the number of community-acquired infections with multidrug-resistant pathogens.

We evaluated the risk of AR-PA dissemination from hospitals to the environment. We quantified the *P. aeruginosa* load throughout the wastewater network and determined the antibiotic resistance

profile of the isolates obtained, focusing in particular on enzyme-based mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactams. We then determined the genotype of antibiotic-resistant isolates, to facilitate the tracking of their spread from the hospital to the environment. We conclude that the AR-*PA* strains released by hospitals are found in the water downstream from the WWTP and in sludge, constituting a potential risk of environmental contamination.

## Materials and Methods

### Study setting

This study was carried out in the city of Besançon, in eastern France (130,000 inhabitants). The WWTP studied serves approximately 120,000 people and had a mean hydraulic load in 2011 of 30,000 m<sup>3</sup> per day. The effluent treated by the plant includes effluents from two University hospital sites, with 800 and 400 beds, urban wastewater and rainwater (Figure 1). The water is treated by a sequence of three typical treatments (sedimentation, biological content degradation and effluent polishing) before sludge production and the discharge of the treated effluent into the river. Of the 7,500 metric tons of sludge produced each year, 4,500 metric tons are used as fertilizer. The river upstream from the WWTP contained treated water originating from medical facilities 80 km upstream from the city of Besançon. Mean monthly rainfall was 46 mm during the study period, and 88 mm over the last decade.

### Wastewater sampling

Samples were collected from 11 sites distributed throughout the wastewater network of the city (Figure 1). Each collecting point was sampled weekly, over a 10-week period, between January and April 2011. We collected (i) wastewater from the two sites of our hospital (containing only hospital effluent and rainwater), (ii) three urban wastewater samples independent of hospitals and healthcare facilities. We also collected samples within the WWTP: (iii) untreated water containing urban and hospital wastewater ( $n = 1$ ),

(iv) treated water before its discharge into the river ( $n = 2$ ; the daily samples consisted of pools of aliquots taken from each 10 m<sup>3</sup> volume of water) and (v) the anaerobically digested sludge ready for spreading on farm fields ( $n = 1$ ). We also collected samples of river water (vi) upstream and (vii) downstream from the WWTP.

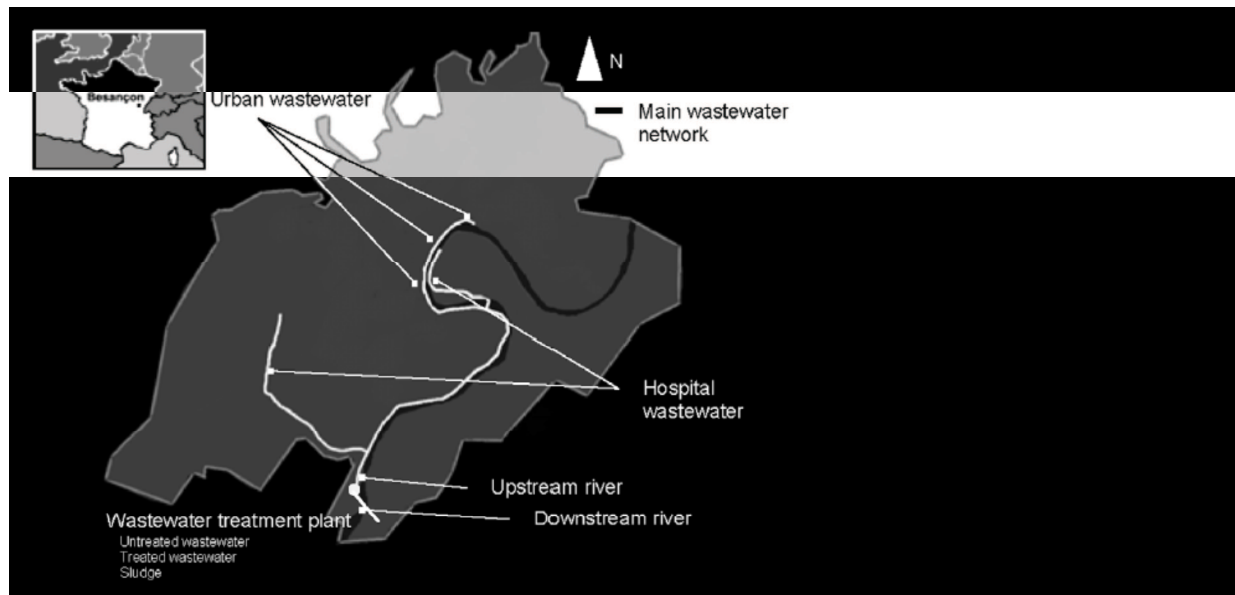
### *P. aeruginosa* load determination

Samples were analyzed within eight hours of collection. We quantified *P. aeruginosa* in heavily loaded samples (urban wastewater, untreated water, sludge and hospital wastewater), by serial dilution method, after appropriate dilution in sterile water. A 100- $\mu$ l aliquot of each diluted sample was plated on a *Pseudomonas*-specific agar plate (CN/agar, Bio-Rad, Marnes-La-Coquette, France). The *P. aeruginosa* load of lightly contaminated samples (treated water and river water) was assessed by the membrane filtration method. A 100-ml aliquot of the water to be tested was passed through a filter with 0.45- $\mu$ m pores, which was then placed on a CN/agar plate. CN/agar plates were incubated for 48 h at 37°C. *P. aeruginosa* colonies were initially detected by standard microbiology methods (*i.e.* colony morphology, positive oxidase reaction, pigment production). Identification was then confirmed with a biochemical test (ID 32 GN, Biomérieux, Mercy l'Étoile, France). We analyzed a maximum of five colonies per plate, selected on the basis of colony morphology, and these colonies were stored in brain heart infusion broth supplemented with 20% glycerol at -80°C until analysis.

### Bacterial clearance rates

The clearance rate at the WWTP was determined as follows:

$$\frac{(\text{Mean } P. \text{ aeruginosa load in untreated water} - \text{mean } P. \text{ aeruginosa load in treated water})}{P. \text{ aeruginosa load in untreated water}} \times 100$$



**Figure 1. Map of the study area.** The large map indicates the precise location of the sampling sites, with the inset map indicating the location of the area in France.

doi:10.1371/journal.pone.0049300.g001



### Antimicrobial susceptibility testing and $\beta$ -lactamase identification

We aimed to assess the diversity of the resistance profiles within each sample. We used colony morphology methods, despite the limitations of this method (maximum of five morphotypes per sample). We assessed the activity of 16 antibiotics from four different classes (non-carbapenem  $\beta$ -lactams: cefepime, piperacillin, piperacillin-tazobactam, cefotaxime, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, ceftazidime, aztreonam; carbapenems: meropenem, imipenem; aminoglycosides: gentamicin, tobramycin, amikacin; fluoroquinolones: ciprofloxacin) against the selected *P. aeruginosa* isolates by the disk diffusion method, as recommended by the AntibioGram Committee of the French Society for Microbiology [13]. Three resistance phenotypes were defined: 'wild-type' (susceptible to all the tested antibiotics), 'resistant' (not susceptible to antibiotics from one or two classes), and 'multidrug-resistant' (not susceptible to antibiotics from three or more classes). We also identified ESBLs and MBLs in isolates resistant to third-generation cephalosporins, by the phenotypic method described elsewhere [14]. For isolates considered positive by this approach, the enzymes involved were identified by PCR and sequencing with primers targeting ESBL- and MBL-encoding genes [15].

### Genotyping by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

The clonality of strains was investigated by PFGE, with *DraI* digestion, as previously described [16]. The electrophoresis was performed at 14°C and 5.5 V/cm using the CHEF DR III apparatus (Bio-Rad Laboratories, Hercules, Calif.) in 15-cm by 20-cm 1% agarose gels (Life Technologies, Saint Aubin, France). We used two successive sequences of electrophoresis. The first sequence lasted 12 h with a constant switch time of 20 s. The second sequence lasted 17 h with a switch time increasing from 5 s to 15 s. Samples of *SmaI*-restricted DNA from *Staphylococcus aureus* NCTC 8325 were included in each run as an internal reference. The banding patterns were analyzed by scanning photographic negatives. GelCompar software was used for cluster analysis (Applied Maths, Kortrijk, Belgium). Each strain was first compared with all other strains. The Dice correlation coefficients were grouped and the UPGMA clustering algorithm was used to depict the groups as a dendrogram. Pulsotypes (PTs) were defined according to international recommendations [17].

### Genotyping by multi-locus sequence typing (MLST)

MLST was performed according to the protocol of Curran *et al.* [18], as modified by van Mansfeld *et al.* [19]. Nucleotide sequences were determined for internal fragments of the *acsA*, *aroE*, *guaA*, *mutL*, *nuoD*, *ppsA* and *tpfE* genes, on both strands, and were compared with sequences in the *P. aeruginosa* MLST website (<http://pubmlst.org/paeruginosa/>) for the assignment of allele numbers and sequence types (ST).

### Analysis of MLST data

We investigated the evolutionary relationship between isolates with the minimal spanning tree (MST) algorithm, which is based on allelic profiles. The MST algorithm is a graphical tool that links the nodes by unique minimal paths in a given dataset, *i.e.* the total summed distance of all the branches is minimized [20]. The algorithm uses the ST with the highest number of single locus variants (SLVs) as a root node, from which it derives the other STs. Using a stringent definition of 5/7 shared alleles, MST then connects all the strains and links all related STs into clonal complexes. Singletons were thus defined as STs with at least three allelic mismatches with all other STs.

**Ethics statement.** This study was approved by the 'Comité d'Etude Clinique' ethics committee of Besançon Hospital, Besançon, France. All the water and sludge samples came from public areas and facilities. All necessary permits were obtained by Christian IMPERAS, Technical Director of Water Supply and Water Treatment Service of the City of Besançon. We confirm that the location is not privately-owned or protected in any way. We confirm that the field studies did not involve endangered or protected species.

### Statistical analysis

Continuous variables were compared in non-parametric Kruskal-Wallis tests and categorical variables were compared in Pearson's Chi-squared test. All tests were two-tailed, and a *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### *P. aeruginosa* load of the samples

Over the study period, we processed 110 samples, 105 (95.5%) of which tested positive for *P. aeruginosa*. The *P. aeruginosa* load at the sampling locations is detailed in Figure 2. The *P. aeruginosa* load of hospital wastewater was 25 times higher than that of urban wastewater ( $4.46 \times 10^6$  vs.  $0.18 \times 10^6$  CFU/l, respectively;  $p = 0.0001$ ). The effluent treatment carried out by the WWTP resulted in an overall *P. aeruginosa* clearance rate of 94.0% ( $2.5 \times 10^5$  CFU/l in untreated water versus  $1.1 \times 10^4$  CFU/ml in treated water;  $p = 0.0001$ ). However, wastewater treatment concentrated *P. aeruginosa* in the sludge, resulting in a high load ( $2.95 \times 10^6$  CFU/kg). The *P. aeruginosa* load in the river downstream from the WWTP was significantly higher than that in the river upstream from the WWTP (128 versus 27 CFU/l, respectively,  $p = 0.0012$ ).

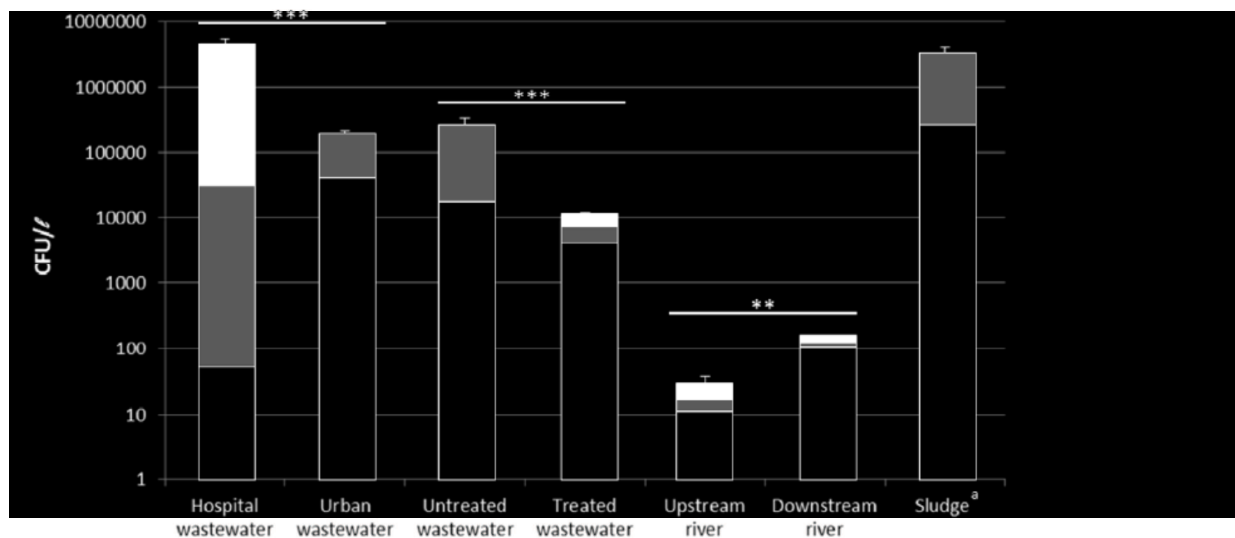
### Resistance profile analysis

Based on colony morphology (see above), we selected 238 isolates for further testing: 38 were isolated from hospital wastewater, 70 from urban wastewater, 88 from the WWTP (27 from untreated water, 49 from treated water and 12 from sludge) and 42 were isolated from the river (13 upstream from the WWTP, 29 downstream from the WWTP). We classified 182 of these 238 isolates as wild-type, 39 as resistant and 17 as multidrug-resistant. Wild-type and resistant strains were ubiquitous, whereas multidrug-resistant strains were found only in hospital wastewater, treated water and the river. For identification of the ESBLs and MBLs harbored by *P. aeruginosa* in the wastewater network, we characterized the enzymatic mechanism of resistance to  $\beta$ -lactams in the 11 isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefepime and/or ceftazidime). Eight of these isolates overproduced the chromosomally encoded cephalosporinase AmpC as the sole enzyme conferring resistance to  $\beta$ -lactams. Two *P. aeruginosa* isolates from hospital wastewater produced the ESBL PER-1. One isolate from treated water within the WWTP produced the MBL IMP-29 (Figure 3).

### Genotyping

We determined the PFGE profile of all 56 non-wild-type isolates (39 resistant and 17 multidrug-resistant isolates) and a similar number (54 of the 182) of wild-type isolates selected at random. Of the 110 *P. aeruginosa* isolates analyzed, 32 were from hospital wastewater, 26 were from urban wastewater, 36 were from the WWTP and 16 were from the river (see details in the Table S1). This analysis yielded 80 different PTs, 65 of which were unique (Table S1). Fifteen multiple PFGE patterns were each found in two





**Figure 2.** *P. aeruginosa* load of the water and sludge at the various sampling points. The proportion of the isolates with each resistance profile (white: wild-type; gray: resistant; black: multidrug-resistant) is shown. <sup>a</sup> The bacterial load in the sludge is expressed in CFU per kg. doi:10.1371/journal.pone.0049300.g002

to eight strains: nine PTs included two strains, two PTs included three strains, two PTs included four strains, one PT included five strains and one PT included eight strains.

As PFGE typing is more discriminatory than MLST, we assumed that all the isolates with a given PT belonged to the same ST. We therefore determined the MLST profiles of the 54 PTs including at least one resistant or multi-resistant isolate. These 54 PTs included 81 isolates: 25 wild-type and all 56 resistant or multidrug-resistant isolates. These PTs belonged to 41 different STs. Three major STs were identified: ST235 (including 13 isolates from hospital wastewater and WWTP); ST395 (including eight isolates from the various sampling points of the wastewater network) and ST253 (including six isolates from the river and the WWTP) (Figure 4). We determined the clonal relationship between STs by the MST method based on allelic profile [21]. Two allelic mismatches were allowed for group definition, as in group definition with eBURST. We represented the MST of the isolates with respect to their resistance profiles (Figure 3) or their origins (Figure 4). The 41 STs identified were distributed into 35 singletons (73 isolates) and two clonal complexes of six isolates (CC111, which included ST111 and ST966; and CC446, which included ST446 and ST296). The details of the STs (antibiotic resistance profile and origin) are provided in Table S1.

## Discussion

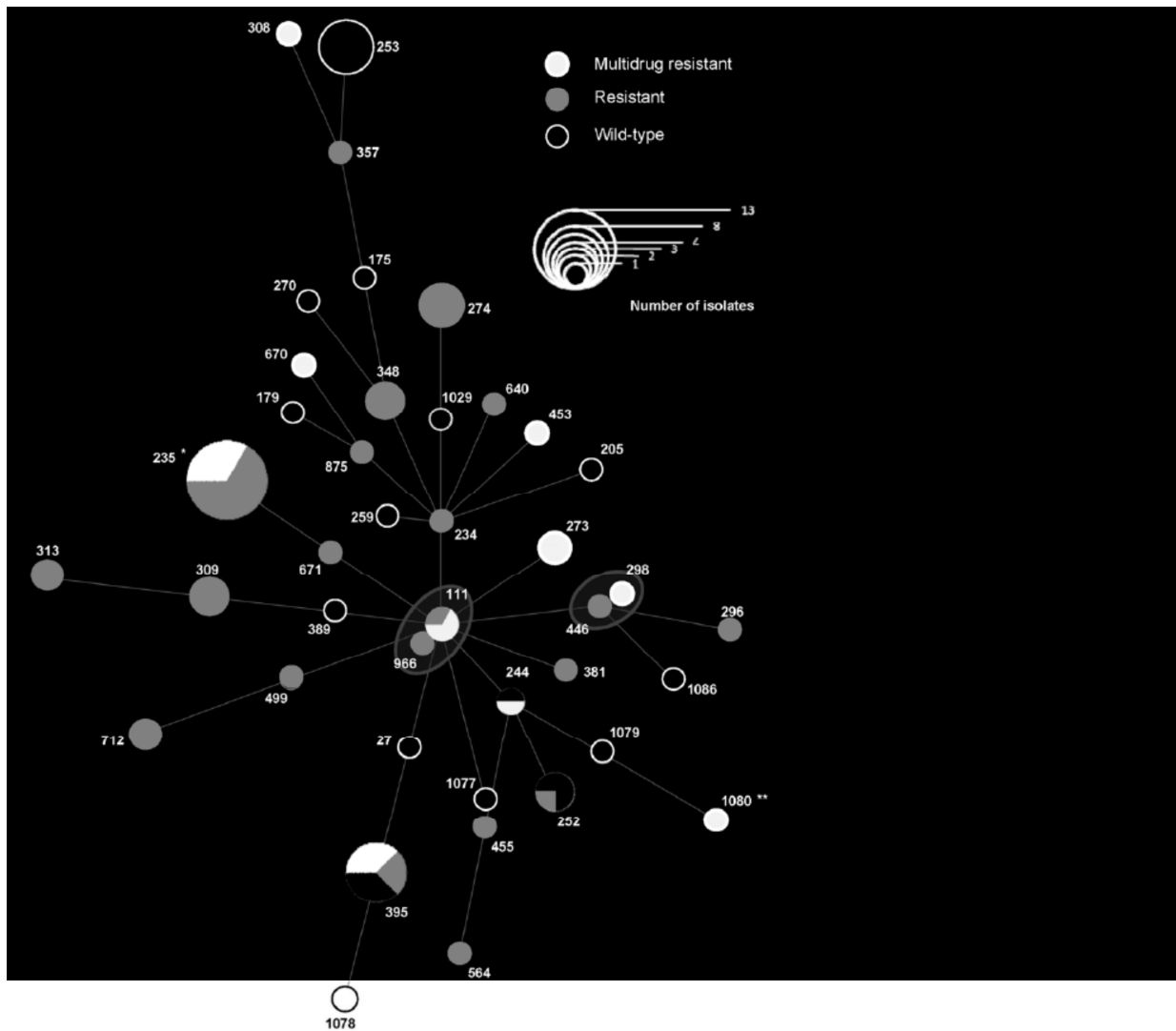
### *P. aeruginosa* in the wastewater network

More than 95% of the water samples tested positive for *P. aeruginosa*, demonstrating the presence of this species throughout the wastewater network (Figure 2). The clearance rate at the WWTP was high (94%; Figure 2), but we nevertheless found resistant and multidrug-resistant isolates in the treated water before its release in the river and in the sludge produced by the WWTP. Of particular interest, the treated water was found to contain an isolate producing the MBL IMP-29 recently described at our hospital [22]. The PT of the clinical isolates described by Jeannot *et al.* differed from that of the isolate in our series (data not shown), suggesting horizontal transfer of the resistance gene. Such

resistance transfer has clearly been described in WWTPs, in the absence of antibiotic selection [23]. We found an unexpectedly high concentration of *P. aeruginosa* in the sludge produced by the WWTP ( $2.95 \times 10^6$  CFU/kg), a concentration within the range generally found in hospital wastewater (Figure 2). This sludge is used as a fertilizer and is applied to the soil directly, without dilution. Thus, treated water and sewage sludge may constitute a potential risk of environmental contamination with AR-*PA*.

### *P. aeruginosa* release from the hospital

The release of AR-*PA* into the environment by hospitals is a controversial issue. *P. aeruginosa* isolates resistant to ciprofloxacin or producing VIM-type MBLs have been obtained from wastewater and hospital discharge sites [12,24,25]. By contrast, a pilot study showed that our hospital did not release AR-*PA* into the environment [26]. However, hospital wastewater is a highly selective environment that may contribute to the maintenance of resistant bacteria discharged into the natural environment [27,28]. This study was designed to address these issues. The *P. aeruginosa* load was found to be significantly higher in hospital wastewater than in urban wastewater, consistent with previous findings [12]. This is particularly important given the much higher dilution phenomenon in hospitals than in the community (1,000 l of wastewater per bed per day versus only 150 l per inhabitant per day in the community). As expected, the STs found in hospital effluent (ST111, ST235, ST395 and ST446) had all previously been isolated from patients hospitalized in our medical facility [11]. We have shown that most of the multidrug-resistant isolates from hospitals belong to a few clonal types [11]. We therefore hypothesized that, in this series, the high frequency of resistance to antibiotics was due to the overrepresentation of certain resistant clones. Resistant isolates from hospital wastewater were genotyped and most were found to belong to ST235, ST395, ST309, ST273, CC111 and CC446 (Table S1). The overall frequency of resistant *P. aeruginosa* isolates was higher in hospital wastewater than among isolates obtained directly from clinical samples (Bertrand X., personal data). This suggests that the hospital wastewater



**Figure 3. Minimal spanning tree analysis of *P. aeruginosa* strains based on MLST data and resistance profiles.** The proportion of isolates with each antibiotic resistance profile is indicated for each ST. Each dot represents a single ST, with a diameter proportional to the number of isolates (see frame). The relationships between strains are indicated by the connections between the dots and the lengths of the branches linking them. The gray areas surround STs belonging to the same clonal complex. \* One ST235 isolate (from hospital wastewater) produced the ESBL PER-1 and another (from the water treated by the WWTP) produced the MBL IMP-29. \*\*: One ST1080 isolate (from hospital wastewater) produced PER-1. doi:10.1371/journal.pone.0049300.g003

environment (containing antibiotics, disinfectants and heavy metals, in particular) [29] favors these antibiotic-resistant clones over susceptible clones.

#### Tracking down antibiotic-resistant *P. aeruginosa* from the hospital

We assessed the fate of AR-*PA* clones released into the wastewater network by the hospital, including their presence in the WWTP, downstream river water and sludge. Genotyping of the resistant isolates throughout the network showed that three STs or clonal complexes present in the hospital wastewater (ST235, ST395, and CC111) were also present in the WWTP or the river. ST235 was represented by 13 resistant and multidrug-

resistant strains, mostly isolated from hospital wastewater ( $n = 10$ ), but also found in untreated water ( $n = 1$ ) and in treated water released from the WWTP ( $n = 2$ ). Two ST235 isolates produced either the MBL IMP-29 (see above) or the ESBL PER-1. ST235 clones producing PER-1 have spread worldwide and have also been identified at our hospital [11]. CC111 includes isolates from ST111 and ST966 (Figures 3 and 4). Resistant CC111 isolates were isolated from both hospital wastewater ( $n = 3$ ) and from treated water from the WWTP ( $n = 1$ ). Finally, we found eight ST395 isolates at various points in the network: in hospital ( $n = 1$ ) and urban ( $n = 2$ ) wastewater, in untreated water from the WWTP ( $n = 2$ ) and in the river downstream from the WWTP ( $n = 3$ ). We previously showed that the widespread ST235, ST111 and ST395 were overrepresented among clinical AR-*PA* isolates in eastern





## Acknowledgments

We thank Christian Imperas, Laurent Coty, Frédéric Pothin and the staff of the water supply facilities and wastewater treatment plant of the city of Besançon, France. We are also grateful to Emeline Muller from the Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques (Pr Patrick Plésiat) for the  $\beta$ -lactamase identification.

## References

- BMR-Raisin network (2010) Multidrug-resistant bacteria survey in French medical facilities: 2008 results. Available: <http://www.invs.sante.fr>. Accessed 17 July 2012.
- Normark S (1995)  $\beta$ -Lactamase induction in gram-negative bacteria is intimately linked to peptidoglycan recycling. *Microb Drug Resist* 1: 111–114.
- Liao X, Hancock RE (1995) Cloning and characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* *pdpB* gene encoding penicillin-binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 1871–1874.
- Khodursky AB, Cozzarelli NR (1998) The mechanism of inhibition of topoisomerase IV by quinolone antibacterials. *J Biol Chem* 273: 27668–27677.
- Yoshida H, Nakamura M, Bogaki M, Nakamura S (1990) Proportion of DNA gyrase mutants among quinolone-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1273–1275.
- Vettoretti L, Floret N, Hocquet D, Dehecq B, Plésiat P, et al. (2009) Emergence of extensive-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28: 1217–1222.
- Mesáros N, Nordmann P, Plésiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, et al. (2007) *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 13: 560–578.
- Strateva T, Yordanov D (2009) *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* 58: 1133–1148.
- Kerr KG, Snelling AM (2009) *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect* 73: 338–344.
- Hocquet D, Berthelot P, Roussel-Delvallez M, Favre R, Jeannot K, et al. (2007) *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 51: 3531–3536.
- Cholley P, Thouverez M, Hocquet D, van der Mee-Marquet N, Talon D, et al. (2011) Most multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types. *J Clin Microbiol* 49: 2578–2583.
- Schwartz T, Volkman H, Kirchen S, Köhnen W, Schön-Hözl K, et al. (2006) Real-time PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical and municipal wastewater and genotyping of the ciprofloxacin-resistant isolates. *FEMS Microbiol Ecol* 57: 158–167.
- Antibiogram Committee of the French Society for Microbiology (2012) 2012 guidelines. Available: <http://www.sfm-microbiologie.org>. Accessed 17 July 2012.
- Hocquet D, Dehecq B, Bertrand X, Plésiat P (2011) Strain-tailored double-disk synergy test detects extended-spectrum oxacillinases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 49: 2262–2265.
- Hocquet D, Plésiat P, Dehecq B, Mariotte P, Talon D, et al. (2010) Nationwide investigation of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, metallo-  $\beta$ -lactamases and extended-spectrum oxacillinases produced by ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in France. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 3512–3515.
- Talon D, Cailleaux V, Thouverez M, Michel-Briand Y (1996) Discriminatory power and usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in epidemiological studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 32: 135–145.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, et al. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 33: 2233–2239.
- Curran B, Jonas D, Grundmann H, Pitt T, Dowson CG (2004) Development of a multilocus sequence typing scheme for the opportunistic pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 42: 5644–5649.
- van Mansfeld R, Willems R, Brimicombe R, Heijerman H, van Berkhouft FT, et al. (2009) *Pseudomonas aeruginosa* genotype prevalence in Dutch cystic fibrosis patients and age dependency of colonization by various *P. aeruginosa* sequence types. *J Clin Microbiol* 47: 4096–4101.
- Schouls LM, van der Heide HG, Vauterin L, Vauterin P, Mooi FR (2004) Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis of Dutch *Bordetella pertussis* strains reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s. *J Bacteriol* 186: 5496–5505.
- Maatallah M, Cheriaa J, Backhrouf A, Iversen A, Grundmann H, et al. (2011) Population structure of *Pseudomonas aeruginosa* from five Mediterranean countries: evidence for frequent recombination and epidemic occurrence of CC235. *PLoS One* 6: e25617.
- Jeannot K, Poirel L, Robert-Nicoud M, Ghollay P, Nordmann P, et al. (2012) IMP-29, a novel IMP-type metallo-  $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2187–2190.
- Mach PA, Grimes DJ (1982) R-plasmid transfer in a wastewater treatment plant. *Appl Environ Microbiol* 44: 1395–1403.
- Quinteira S, Peixe L (2006) Multiniche screening reveals the clinically relevant metallo-  $\beta$ -lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* far from the hospital setting: an ongoing dispersion process? *Appl Environ Microbiol* 72: 3743–3745.
- Scotta C, Juan C, Cabot G, Oliver A, Lalucat J, et al. (2011) Environmental microbiota represents a natural reservoir for dissemination of clinically relevant metallo-  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 5376–5379.
- Tuméo E, Gbaguidi-Haoré H, Patry I, Bertrand X, Thouverez M, et al. (2008) Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? *Int J Hyg Environ Health* 211: 200–204.
- Prado T, Pereira WC, Silva DM, Seki LM, Carvalho AP, et al. (2008) Detection of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Letts Appl Microbiol* 46: 136–141.
- Yang CM, Lin MF, Liao PC, Yeh HW, Chang BV, et al. (2009) Comparison of antimicrobial resistance patterns between clinical and sewage isolates in a regional hospital in Taiwan. *Letts Appl Microbiol* 48: 560–565.
- Morita Y, Murata T, Mima T, Shiota S, Kuroda T, et al. (2003) Induction of *mexCD-opeJ* operon for a multidrug efflux pump by disinfectants in wild-type *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *J Antimicrob Chemother* 51: 991–994.
- Hocquet D, Bertrand X, Köhler T, Talon D, Plésiat P (2003) Genetic and phenotypic variations of a resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemic clone. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1887–1894.
- Tuc Dinh Q, Alliot F, Moreau-Guignon E, Eurin J, Chevreuil M, et al. (2011) Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC–MS/MS. *Talanta* 55: 1238–1245.
- Tamtam F, Mercier F, Eurin J, Chevreuil M, Le Bot B (2009) Ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry performance evaluation for analysis of antibiotics in natural waters. *Anal Bioanal Chem* 393: 1709–1718.
- Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilback C, Sandegren L, et al. (2011) Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog* 7: e1002158.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CS DT XB DH. Performed the experiments: CS JP PC. Analyzed the data: CS MT XB DH. Wrote the paper: CS XB DT DH.





## 5. Discussion du Chapitre 3

Contrairement au SARM dont l'acquisition est essentiellement due à la transmission croisée, *P. aeruginosa* est un pathogène ubiquiste opportuniste majeur dont les infections peuvent être tant d'origine endogène qu'exogène. Nous avons vu dans ce chapitre les différentes stratégies de prévention existantes. Il s'agit à présent de définir si elles diffèrent ou non en fonction de l'origine du pathogène (endogène ou exogène) et donc de la situation que l'on cherche à prévenir (prévention de la survenue d'une infection ou prévention de la diffusion de la bactérie).

Les travaux de ce chapitre concernaient l'approche de l'origine exogène, les notions développées ci-après pour les infections d'origine endogènes ayant déjà été abordées dans les deux précédents chapitres.

En effet, dans le cadre des infections d'origine endogène, ce que l'on cherche à prévenir c'est la survenue d'une infection à *P. aeruginosa* chez un patient colonisé. Le passage de colonisation à infection n'est pas systématique mais peut survenir à l'occasion d'un déséquilibre entre les défenses immunitaire de l'hôte et la virulence du pathogène, ou encore lors de la translocation d'une souche endogène du site colonisé à un second site exposé à un dispositif médical invasif. La prévention des infections endogènes passe donc essentiellement par le respect des précautions standard, en particulier par l'hygiène des mains, et par conséquent par la friction hydro-alcoolique.

Un autre aspect de la prévention de l'infection endogène est la prévention de l'émergence de la résistance, l'objectif étant que le patient ne développe pas d'infection à une souche multi-résistante voire toto-résistante. Il ne s'agit pas ici de revenir sur les méthodes développées dans le Chapitre 1, mais d'aborder un autre point important : le choix de l'antibiothérapie. En effet, tous les antibiotiques ne vont pas avoir le même impact écologique. Les antibiotiques dont l'impact sera faible ne sélectionneront des souches résistantes qu'à cet antibiotique, alors que pour les antibiotiques à fort impact écologique, la sélection sera croisée et concernera différentes classes d'antibiotiques. Le bacille pyocyanique étant naturellement résistant à de nombreux antibiotiques, et étant également capable d'acquérir de nombreuses autres résistances, le choix de l'antibiothérapie anti-pyocyanique sera fondamental. En pratique, certains antibiotiques, comme la fosfomycine, ont un impact faible contrairement aux fluoroquinolones et aux aminosides. Ainsi, les fluoroquinolones sélectionneront facilement *in vivo* des mutants multi-résistants par surproduction d'efflux actif (153-155). Ces mutants seront alors résistants non seulement aux fluoroquinolones mais encore aux  $\beta$ -lactamines et aux aminosides (156, 157). En théorie une bithérapie pourrait donc, réduire le risque d'émergence de bactéries mutantes grâce à une synergie d'action, sous réserve que

les deux antibiotiques utilisés ne soient pas affectés par le même mécanisme de résistance, comme l'efflux actif.

L'objectif de la prévention des infections d'origine exogène, est d'éviter que les souches présentes chez un patient ou dans l'environnement soient responsables d'infections chez d'autres patients. Cette mesure passe donc par la prévention de la diffusion à proprement parlé. Il est possible de distinguer deux niveaux de diffusion : la diffusion localisée qui concernera non seulement l'environnement proche du patient mais l'ensemble d'un service ou d'un établissement alors que la diffusion étendue ira au-delà de l'établissement.

La prévention de la diffusion localisée correspond pour les principales BMR (SARM, EBLSE) à une surveillance épidémiologique associée à l'application de précautions complémentaires. Les recommandations actuelles ne privilégient ni la réalisation du dépistage ni la mise en place de telles précautions pour *P. aeruginosa*. Cependant, dans une précédente étude, nous nous interrogeons sur la légitimité de la réalisation du dépistage et à l'application des précautions complémentaires, dans les services de réanimation, à l'instar de ce qui est fait pour le SARM (158). Les résultats préliminaires de l'étude DPC Pyo montrent une tendance à la baisse, bien que non significative, du taux d'infections acquises liée à l'application des précautions complémentaires. Cette tendance devra être confirmée lors de l'analyse des données issues de l'ensemble des centres ainsi que par les techniques de typage moléculaire, avant de constituer un élément de discussion en vue d'une éventuelle modification des recommandations. Un autre aspect non évalué dans notre étude et qui mérite d'être pris en compte est la qualité de prise en charge d'un patient en précaution complémentaire. En effet, l'intérêt des précautions complémentaires dans la maîtrise de la diffusion des pathogènes a été démontré sur le plan collectif, mais certaines études révèlent un impact délétère sur le plan individuel de ces précautions, en montrant qu'elles étaient associées à des visites et des soins moins fréquents (159). Il est par ailleurs important de rappeler que ces mesures viennent en complément des précautions standard, et que le respect des bonnes pratiques d'hygiène des mains reste la mesure phare dans la prévention de la diffusion bactérienne. En outre, l'étude DYNAPYO, a permis de mettre en évidence deux facteurs de risque contextuels d'acquisition de *P. aeruginosa* dans les services de réanimation à savoir les points d'eau, ainsi que la charge en soins. Ces facteurs sont d'autant plus importants à connaître qu'il est possible d'adopter des actions correctives.

Le rôle de la charge en soins pourrait sembler jouer un rôle probablement moins évident, toutefois, nos résultats vont dans le sens d'autres études qui montraient qu'une augmentation de la charge en soins était associée à de moins bonnes pratiques pouvant causer à terme une perte de chance pour le patient. En effet, il a été montré qu'en deçà

d'un ratio infirmier/patient égal à 2,2, le risque de survenue d'IN était augmenté (160). L'augmentation des effectifs n'étant pas toujours possible, il convient de se tourner vers une autre manière de diminuer la charge de travail, en faisant appel notamment à des aspects organisationnels en agissant notamment sur le turnover du personnel ainsi que la proportion d'étudiant, dont il a été montré qu'ils étaient associés à une augmentation du risque de survenue d'infection chez des résidents d'établissements médico-sociaux (161).

Concernant l'autre facteur contextuel mis en avant dans l'étude DYNAPYO à savoir le réseau d'eau, il pourra être tout autant une source responsable d'une diffusion localisée (données étude DYNAPYO) qu'un vecteur de la diffusion étendue.

Le contrôle des points d'eaux ainsi que l'application des mesures préventives et correctrices le cas échéant, décrite dans ce chapitre doivent permettre de maîtriser la diffusion localisée liée à une contamination du réseau d'eau propre.

Concernant la diffusion étendue, elle est étroitement liée aux effluents hospitaliers où les bactéries sont exposées à une forte pression de sélection antibiotique favorable au développement de souches résistantes. Nos travaux ont montré une diminution de 94 % de la charge de *P. aeruginosa* résistant et multi-résistant dans les eaux usées, après traitement par la station d'épuration. Cependant, des souches résistantes et multi-résistantes étaient, malgré tout, rejetées dans la rivière et dans les boues d'épandage. Un projet Européen PILLS (Pharmaceutical Input and elimination from Local Sources) réunissant 6 pays (Allemagne, Luxembourg, Suisse, Pays-Bas, Grande-Bretagne et France) a montré que l'utilisation de système de prétraitement des effluents hospitaliers impliquant des bioréacteurs à membranes permettait de réduire significativement la quantité d'antibiotique ainsi que celle des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les effluents hospitaliers. D'autres systèmes de pré-traitement utilisant des rayonnements ultra-violet sont également disponibles. Ce type d'initiative doit être encouragé.

Ce troisième chapitre montre ainsi que la problématique initialement hospitalière de la résistance bactérienne aux antibiotiques peut facilement être exportée à la communauté.



### Conclusion du Chapitre 3

La prévention des infections à *P. aeruginosa* diffère selon l'objectif : prévention de la survenue d'une infection chez un patient porteur et/ou prévention de la diffusion de souche dans l'environnement comme entre patients.

Dans le premier cas, les mesures reposeront essentiellement sur l'hygiène des mains et donc le respect des précautions standard mais également sur le choix de l'antibiothérapie pour prévenir de l'émergence de résistance.

Alors que dans le second cas, les mesures reposeront non seulement sur l'hygiène des mains mais également sur les réseaux d'eau. Nos travaux l'ont démontré, les réseaux d'eau jouent un rôle important qu'il s'agisse du réseau d'eau propre au sein de la structure mais également du réseau d'eau usée. Ce dernier est d'autant plus important qu'il facilite la diffusion de souches souvent résistantes aux antibiotiques, voire multi-résistantes. Concernant la prévention de la transmission croisée au sein de nos structures, les seuls résultats préliminaires de l'étude DPC Pyo, ne sont pas suffisants pour alimenter le débat au sujet d'une éventuelle modification des recommandations relatives à l'application des précautions complémentaires.





## Discussion Générale

Les infections nosocomiales impliquant des bactéries multi-résistantes constituent une problématique majeure de santé publique. Au cours de ces chapitres, la prévention et la maîtrise des infections nosocomiales ont été évaluées selon trois approches : le juste usage des antibiotiques, l'hygiène des mains et la diffusion environnementale d'un pathogène opportuniste.

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir s'il existait une stratégie de promotion d'un juste usage des antibiotiques à privilégier. L'évaluation des différentes stratégies existantes ne nous avait pas permis de dégager une approche particulière. Toutefois, nos travaux ont montré que les messages relatifs à l'antibiothérapie, qu'ils prennent la forme de guide ou de message de pharmacovigilance, avaient un impact sur les prescriptions d'antibiotiques. Ces travaux témoignent de l'importance d'une rédaction rassemblant des spécialistes mais également des médecins prescripteurs, de la prise en compte de l'épidémiologie locale ainsi que la nécessité d'adopter un message clair, précis et dénué de toute ambiguïté. Afin de faciliter leur application, les messages de pharmacovigilance doivent proposer des alternatives thérapeutiques validées par des experts de la discipline, afin d'éviter tout report non souhaité vers d'autres molécules. En outre, nos travaux montrent l'importance de la surveillance des consommations antibiotiques. C'est pourquoi, nous avons comme projet de développer dès 2014, au sein de l'ARLIN de Franche-Comté (RFCLIN-PRIMAIR), un observatoire de la consommation antibiotique et de la résistance bactérienne. Le développement d'un tel observatoire devrait nous permettre de palier à certaines limites mises en évidence dans ces deux travaux, à savoir : l'absence d'information sur l'indication de prescription des antibiotiques ainsi que l'absence de données concernant les autres familles d'antibiotiques.

La transmission croisée manuportée jouant un rôle non négligeable dans la diffusion bactérienne, nous nous sommes intéressés, dans le deuxième chapitre, à l'évaluation de la performance en matière d'hygiène des mains à travers l'ICSHA. Un premier travail utilisant une approche originale impliquant un outil de calcul de la charge en soin (le PRN) et portant sur plus de 20 000 patients, a confirmé que le nombre minimal d'opportunité d'hygiène des mains servant à son calcul variait en fonction des services mais qu'il était également très nettement sous-estimé. Ce travail pourra alimenter le débat pour une réévaluation de l'ICSHA. Cependant, il s'agit de garder à l'esprit que le nombre d'opportunités attendues doit rester cohérent et réaliste aux vues des pratiques. Nous avons ensuite étudié le lien entre la

prévalence des infections nosocomiales associées aux dispositifs médicaux invasifs et l'ICSHA. Ce travail portant sur des données nationales a permis de montrer les limites dans une approche scientifique des deux bases de données nationales utilisées (ENP et tableau de bord des infections nosocomiales). Les résultats de cette étude pourraient être utilisés pour argumenter en faveur de l'ajout de certaines variables dans la prochaine ENP, telles que la durée d'exposition aux dispositifs médicaux invasifs ou la mise en place de mesures préventives. Ce dernier travail met également en avant le fait que si l'hygiène des mains est une mesure majeure dans la prévention de la transmission croisée, elle n'est pas la seule en matière de prévention des IAS notamment lorsqu'il s'agit d'infections associées aux dispositifs médicaux invasifs.

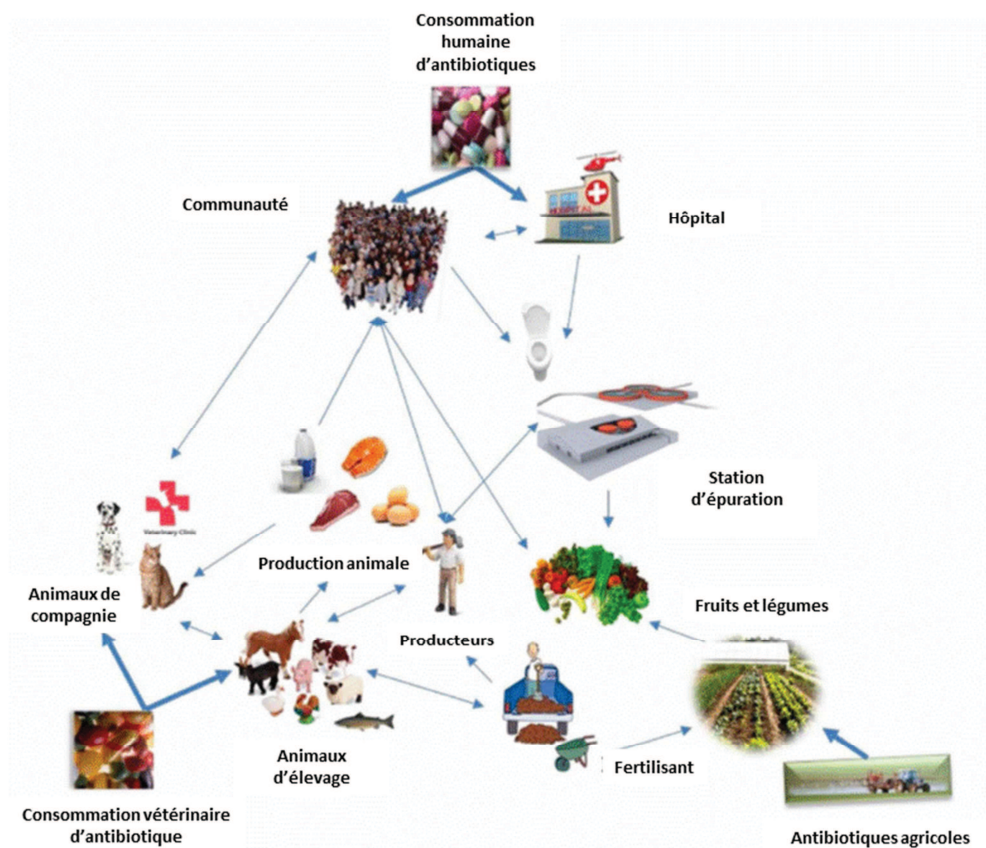
Ces travaux laissent transparaître le caractère multi-factoriel de l'infection nosocomiale. L'hygiène des mains, mesure phare promue par tous les hygiénistes peut donc s'avérer indispensable mais non suffisante. Il s'agissait donc de s'intéresser à un autre aspect souvent méconnu de la diffusion bactérienne à savoir l'environnement.

Dans un troisième chapitre, nous avons cherché à identifier différents facteurs impliqués dans la diffusion environnementale de *P. aeruginosa*. Les résultats de l'analyse préliminaire de l'étude DPC Pyo n'ont pas permis de conclure quant à l'intérêt d'une stratégie globale associant dépistage et précautions complémentaires chez les patients porteurs de bacille pyocyanique. Avec l'étude DYNAPYO, nous avons montré l'importance de facteurs contextuels tels que la charge en soins et les réseaux d'eau propre dans l'acquisition de ce pathogène en service de réanimation. Ces deux premiers travaux sont importants car ils portent sur une part d'infections nosocomiales accessibles à la prévention et mettent en avant l'importance de la prise en compte de l'environnement hospitalier dans la prévention des IN. Enfin, dans le dernier travail, nous avons montré que les réseaux d'eau mais cette fois-ci usée, étaient incriminés dans la dissémination de souches hospitalières résistantes voire multi-résistantes dans l'environnement extra-hospitalier.

Si ces trois chapitres peuvent être pris indépendamment les uns des autres, ils n'en sont pas moins complémentaires et s'intègrent dans une réflexion plus globale (Figure 26). En effet, les antibiotiques utilisés en milieu hospitalier génèrent une pression de sélection élevée, responsable de la forte prévalence de la résistance. Cependant, les antibiotiques sont essentiellement prescrits en dehors de l'hôpital que ce soit dans la communauté comme nous avons pu l'évoquer dans le premier chapitre, ou en médecine vétérinaire. L'utilisation en médecine vétérinaire constitue les deux tiers des consommations antibiotiques françaises (162). Ainsi, le lit de la résistance bactérienne ne se limite pas à l'hôpital. Qu'il s'agisse de la communauté, du monde animal avec les animaux de compagnie et d'élevage, mais aussi du

secteur agricole, tous sont concernés, et les échanges à double sens sont fréquents. En effet, nos travaux ont montré une diffusion de souches hospitalière de *P. aeruginosa* dans la communauté (rivière, épandage) malgré un traitement. Ce constat a également été fait pour d'autres pathogènes tels qu'*E. coli* BLSE (23, 163).

À l'inverse, nous assistons aux seins de nos établissements à une augmentation préoccupante de souches multi-résistantes d'origine communautaire telles que *E. coli* BLSE. En outre, l'épidémiologie locale est très fortement liée à l'épidémiologie mondiale. En effet, à l'heure de la mondialisation, des échanges de biens et de personnes entre les différents pays, ce sont aussi les bactéries que nous échangeons et partageons. L'épidémie de *E. coli* producteur de NDM-1 en est un bon exemple.



**Figure 26 :** Représentation schématique de la complexité du réseau bactérien potentiel de communication entre les différents microbiotes touchés par l'utilisation d'antibiotique (164).

Nos travaux confirment le caractère très étroit des frontières entre les établissements de santé et la communauté. Certains lieux comme les établissements médico-sociaux (EMS), à la fois lieu de vie et lieu de soins, sont ainsi, situés exactement à mi-chemin entre les deux. Le programme national de prévention des infections dans le secteur médico-social (circulaire interministérielle DGCS/DGS n°2012-118 du 15 mars 2012) constitue pour les années 2011 à 2013 la déclinaison dans les EMS du plan stratégique national 2009-2013 de prévention

des infections associées aux soins. Dans ce contexte et dans le cadre de la déclinaison régionale de la politique de prévention des IAS, la région Franche-Comté s'est dotée d'un dispositif d'appui territorialisé aux EMS soutenu financièrement par l'Agence régionale de santé (ARS). Faisant partie prenante de ce dispositif, mes futurs projets ont pour objectif de développer l'appui aux EMS en réalisant une analyse au niveau régional de la maîtrise du risque infectieux dans ces structures et en participant à l'élaboration de guides de bonnes pratiques.

Le caractère global de l'approche des infections nosocomiales et de l'importance grandissante des EMS et services d'hospitalisation à domicile, se traduit par la réévaluation en 2007 de la définition des infections nosocomiales avec l'introduction des infections associées aux soins (IAS). De la même manière, le programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2009-2013 est décliné pour les établissements de santé, les établissements médico-sociaux, ainsi que pour le secteur ambulatoire.

La prévention des infections nosocomiales doit donc recourir, en sus des stratégies d'actions appliquées aux établissements de santé, à d'autres leviers impliquant d'aborder la thématique sous un angle transversal décliné en fonction des acteurs, des niveaux et moyens d'actions.

La question des acteurs est primordiale puisqu'ils sont les moteurs des stratégies de préventions choisies. Ce travail a plusieurs fois mis en avant leur diversité en termes de rôle ou de niveaux de connaissance ainsi que les interactions auxquels ils sont confrontés. Il est indispensable pour que cette machinerie fonctionne, que les différents rouages disposent d'informations adaptées à leurs rôles et compétences. Pour cela, les messages doivent émaner d'experts issus des différentes spécialités, être clairs, dénués d'ambiguïté et adaptés au public auquel ils s'adressent (professionnel *versus* profane).

Concernant les niveaux d'actions, au cours de ce travail, nous avons souvent opposé le niveau local correspondant à un service ou à un établissement aux niveaux supérieurs régionaux, nationaux ou internationaux. Or, comme cela a été montré dans le second chapitre, la déclinaison des actions aux différents niveaux est à encourager car elle permet d'avoir une connaissance globale de la situation. Cependant, cette déclinaison va nécessiter de disposer de définitions et d'indicateurs communs, pour permettre des suivis et des comparaisons (9, 165).

Enfin, pour ce qui est des moyens d'actions, et sans revenir sur ce qui a été décliné dans les précédents chapitres, il s'agit ici de présenter des approches génériques, répondant à cette

conception globale, qui pourront ensuite être déclinées en fonction des besoins. Ces approches génériques font intervenir deux notions : le monitoring et la formation.

Premièrement, le monitoring, qui correspond à la surveillance de paramètres, permettra d'avoir une connaissance de l'évolution des pratiques. Ces paramètres peuvent être la consommation d'antibiotiques, la résistance bactérienne ou encore le suivi. Néanmoins, ce monitoring ne pourra être réalisé que si ces derniers ne sont pas modifiés au cours de la période de surveillance. À l'image de ce qui peut être mis en place pour les patients, ce monitoring permet de repérer précocement les actions à mettre en place mais également d'en évaluer l'impact. Cette démarche est à rapprocher de ce qui est proposé par les démarches qualité avec notamment la roue de Deming (Plan, Do, Check, Act).

Deuxièmement, la formation devra être déclinée différemment selon qu'il s'agisse d'un public spécialisé ou de la population générale.

Le public spécialisé bénéficie d'une formation initiale validée par un diplôme lui permettant l'exercice de sa profession au cours duquel il pourra bénéficier de formations continues. Au cours de ce travail, nous avons présenté différentes pistes. Pour la formation initiale, nous avons notamment parlé du co-enseignement qui permet d'avoir une vision transversale, multi-disciplinaire d'une thématique. Concernant la formation continue, nous avons évoqué, les guides et autres supports d'information, mais il est également possible de citer des méthodes d'accompagnement telles que le compagnonnage, ou encore l'appui par les équipes d'antibiologie dans les ES ou par les réseaux régionaux.

Nous avons montré dans le premier chapitre que les campagnes nationales de bon usage des antibiotiques avaient un meilleur impact lorsqu'elles s'adressaient aux professionnels ainsi qu'à la population générale. Nous avons également montré que cette population pouvait influencer le choix thérapeutique du médecin. L'objectif est donc d'expliquer au plus grand nombre que nous vivons dans un monde bactérien où certaines de ces bactéries sont indispensables à notre survie, alors que d'autres sont de redoutables pathogènes. Sans chercher à vivre dans un environnement aseptique, il est nécessaire de rappeler que des règles d'hygiène de base doivent être appliquées.

Afin de former le maximum de personnes, cet enseignement pourrait s'intégrer aux enseignements scolaires tels que ceux relatifs aux sciences de la vie et de la terre, ce qui est proposé par démarche européenne innovante intitulée e-BUG, initiée dans 28 pays membres. L'objectif principal du projet est de sensibiliser les élèves du primaire (CM1 et CM2) ainsi que ceux du collège (6<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup>) à la microbiologie, à l'hygiène, au traitement et à la prévention des maladies. E-Bug vise également à renforcer la prise de conscience des

avantages de l'utilisation prudente des antibiotiques et comment l'utilisation inappropriée peut avoir un effet négatif sur la résistance aux antibiotiques dans la communauté. Les thématiques de l'hygiène des mains et de la propagation des infections dans la communauté sont également couvertes. Les ressources e-Bug comprennent d'un dossier pédagogique pour les enseignants et les étudiants ainsi qu'un site Internet (<http://www.e-bug.eu/>) d'hébergement de jeux complémentaires et interactifs, de fiches de maladies et bien plus encore.

Par ailleurs, la compréhension des différents freins à la bonne application des recommandations apparaît être complémentaire à la formation. G. Levy Hara a identifié ce qui était selon les principaux freins la mise en place de politique de bon usage des antibiotiques (166). Il citait :

- le manque d'intérêt des directeurs d'hôpitaux pour ces politiques,
- le manque de ressources humaines et matérielles pour la prévention des IAS et des consommations antibiotiques,
- le manque de connaissance et d'intérêt des professionnels sur les conséquences d'un mésusage des antibiotiques,
- le manque de compliance des prescripteurs à ces politiques,
- le manque d'information disponible (données de consommation antibiotiques et de résistance bactérienne régulièrement actualisées),
- l'influence de l'industrie pharmaceutique dans l'orientation des choix de prescriptions des médecins.

Toutefois, des études visant à évaluer le niveau de connaissance et la perception du risque infectieux chez les professionnels mais également dans la population générale, mériteraient d'être conduites ou poursuivies. Pour cela elle pourront s'inspirer de disciplines aussi diverses que la psychologie sociale, la sociologie, l'anthropologie, la recherche qualitative ou encore l'histoire (167, 168).

Il apparaît aujourd'hui indispensable pour aborder la prévention des infections nosocomiales de ne pas se limiter au seul secteur hospitalier et d'adopter une vision globale de la situation. C'est pourquoi, à l'issue de ce travail et d'une manière générale, il me semble que le choix d'une stratégie de prévention ne peut ni se limiter aux établissements de santé ni porter exclusivement sur l'un ou l'autre de ces deux axes (antibiothérapie ou maîtrise de la diffusion), mais doit les aborder conjointement, non seulement à l'intérieur des hôpitaux mais aussi en dehors, dans une démarche pluridisciplinaire et coordonnées entre les différents niveaux d'action.



## **Conclusion générale**

La prévention des infections nosocomiales est une problématique globale. Ce travail a été abordé selon trois approches complémentaires.

Nous avons ainsi pu montrer qu'en termes de communication, certains messages forts méritent d'être précisés et accompagnés. Ainsi, en matière d'antibiothérapie, il est nécessaire de diffuser des messages clairs portés par des experts et adaptés au public auquel ils s'adressent. Concernant le suivi d'indicateurs, il s'agit d'être vigilant quant à leur construction, cette dernière pouvant limiter leur utilisation. La problématique des BMR dépassant les frontières de l'hôpital, nécessite, quant à elle, d'adopter une vision globale de la situation. Pour ce faire, la stratégie privilégiée définira des moyens d'action adaptés au public cible et coordonnés entre les différents niveaux d'intervention.





## Références bibliographiques

1. Ministère de la Santé de la Jeunesse et des Sports. Définition des infections associées aux soins. 2007.
2. Institut de veille sanitaire (InVS). Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales 2012.
3. Sax H, Pittet D. Interhospital differences in nosocomial infection rates: importance of case-mix adjustment. *Arch Intern Med.* 2002;162(21):2437-42. Epub 2002/11/20.
4. Wilson J, Ramboer I, Suetens C. Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance (HELICS). Inter-country comparison of rates of surgical site infection--opportunities and limitations. *J Hosp Infect.* 2007;65 Suppl 2:165-70. Epub 2007/08/19.
5. Talon D, Hocquet D, Bertrand X. Infections nosocomiales. Encyclopédie médico-chirurgicale. (sous presse).
6. Brun-Buisson C, Durand-Zaleski I. Impact économique des infections nosocomiales. *Hygiène hospitalière: N. Hygis;* 2010. p. 99-110.
7. Vasselle A. Prévenir les infections nosocomiales : une exigence de qualité des soins hospitaliers. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2006.
8. CCECQA, Anaes. Les coûts de la qualité et de la non-qualité des soins dans les établissements de santé : états des lieux et propositions. 2004.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. Epub 2011/07/29.
10. Lepelletier D, Andremont A, Grandbastien B. Risk of highly resistant bacteria importation from repatriates and travelers hospitalized in foreign countries: about the French recommendations to limit their spread. *Journal of travel medicine.* 2011;18(5):344-51. Epub 2011/09/08.
11. Venier AG, Gruson D, Lavigne T, Jarno P, L'Heriteau F, Coignard B, et al. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *J Hosp Infect.* 2011;79(1):44-8. Epub 2011/07/12.
12. Boucher HW, Corey GR. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 5:S344-9.
13. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet.* 2006;368(9538):874-85.
14. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:S74-9.
15. Dauwalder O, Lina G, Durand G, Bes M, Meugnier H, Jarlier V, et al. Epidemiology of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones collected in France in 2006 and 2007. *J Clin Microbiol.* 2008;46(10):3454-8.
16. European Antimicrobial Resistance Surveillance System aahrne. available from <http://www.rivm.nl/earss/>.

17. De Champs C, Chanal C, Sirot D, Baraduc R, Romaszko JP, Bonnet R, et al. Frequency and diversity of Class A extended-spectrum beta-lactamases in hospitals of the Auvergne, France: a 2 year prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(3):634-9.
18. De Champs C, Sirot D, Chanal C, Bonnet R, Sirot J. A 1998 survey of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae in France. The French Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(11):3177-9.
19. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):1-14.
20. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, Bertrand X, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother.* 2012. Epub 2012/12/01.
21. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Canica MM, et al. Intercontinental emergence of Escherichia coli clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):273-81.
22. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* 2012. Epub 2012/11/13.
23. InVS. Surveillance des bactéries multi-résistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin - Résultats 2011. 2011.
24. Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, Jarlier V, Coignard B. Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2011;16(22). Epub 2011/06/15.
25. Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection and those with methicillin-susceptible S. aureus bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(5):453-60. Epub 2009/04/07.
26. Rubio-Terres C, Garau J, Grau S, Martinez-Martinez L. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):722-8. Epub 2009/08/29.
27. Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M. Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infections. *Am J Infect Control.* 1988;16(5):185-92. Epub 1988/10/01.
28. Theuretzbacher U. Accelerating resistance, inadequate antibacterial drug pipelines and international responses. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(4):295-9. Epub 2012/02/22.
29. Trémolières F, Gauzit R. [Are there any more antibiotics in the pipeline]. *Réanimation.* 2012;21:317-24.
30. Hôpitalière SFdH. Prvention de la transmission croisée par voie respiratoire : Air ou Gouttelettes. *Hygienes.* 2013;XXI(1).
31. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet.* 2000;356(9238):1307-12.
32. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med.* 2010;170(6):552-9. Epub 2010/03/24.

33. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Timsit JF, et al. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2005;31(8):1051-7. Epub 2005/07/02.
34. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87. Epub 2005/02/15.
35. Muller A, Mauny F, Talon D, Donnan PT, Harbarth S, Bertrand X. Effect of individual- and group-level antibiotic exposure on MRSA isolation: a multilevel analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):878-81.
36. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1432-41. Epub 2004/10/22.
37. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, et al. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis.* 2003;36(8):971-8. Epub 2003/04/10.
38. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X, Talon D. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(1):173-7. Epub 2004/05/20.
39. MacDougall C, Harpe SE, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and fluoroquinolone use. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1197-204. Epub 2005/08/17.
40. Monnet DL, Lopez-Lozano JM. Relationship between antibiotic consumption and resistance in European hospitals. *Med Mal Infect.* 2005;35 Suppl 2:S127-8. Epub 2005/06/28.
41. Pakyz A, Powell JP, Harpe SE, Johnson C, Edmond M, Polk RE. Diversity of antimicrobial use and resistance in 42 hospitals in the United States. *Pharmacotherapy.* 2008;28(7):906-12. Epub 2008/06/26.
42. Fleming A. Nobel lecture. 1945 [22/04/2013]; Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf).
43. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14(1):21-31. Epub 2000/03/16.
44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012. 2013.
45. McGowan JE, Jr., Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz.* 1996;4(3):370-6. Epub 1996/08/01.
46. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med.* 1973;79(4):555-60. Epub 1973/10/01.
47. Canton R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 1: surveillance and risk factors for resistance. *Expert review of anti-infective therapy.* 2012;10(11):1269-71. Epub 2012/12/18.
48. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(1):17-31. Epub 2010/02/05.

49. Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, Pepin S, Leroy M, Boelle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS medicine*. 2009;6(6):e1000084. Epub 2009/06/06.
50. V. Hunsinger, S. Benhamed. Antibiotiques, dans la pratique, c'est moins systématique ! *Le Généraliste*. 2008(2446).
51. May T, Burty C, Demore B, Aissa N, Birge J, Rabaud C, et al. Antibiolor, the Lorraine antibiometry network: update on 7 years of activity. *Med Mal Infect*. 2012;42(8):355-60. Epub 2012/07/07.
52. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-56. Epub 2005/10/15.
53. Gillespie E, Rodrigues A, Wright L, Williams N, Stuart RL. Improving antibiotic stewardship by involving nurses. *Am J Infect Control*. 2013;41(4):365-7. Epub 2012/10/17.
54. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, et al. Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;275(3):234-40. Epub 1996/01/17.
55. Davani S, Muret P, Royer B, Hoen B, JP. K. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des principaux antibiotiques. *Ann Biol Clin*. 2002;60:655-61.
56. 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*. 2004;363(9409):600-7. Epub 2004/02/28.
57. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller 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;174(1):84-93. Epub 2006/04/11.
58. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131(1):9-19. Epub 2007/01/16.
59. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(5):651-62. Epub 2012/05/11.
60. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):498-505. Epub 2007/12/22.
61. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13(3):R83. Epub 2009/06/06.
62. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9713):463-74. Epub 2010/01/26.
63. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009;34(6):1364-75. Epub 2009/10/03.

64. Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepato-gastroenterology*. 2007;54(74):359-63. Epub 2007/05/26.
65. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide Méthodologique - Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. 2007.
66. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):299-309.
67. Ansari F, Gray K, Nathwani D, Phillips G, Ogston S, Ramsay C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(5):842-8.
68. Mahamat A, MacKenzie FM, Brooker K, Monnet DL, Daures JP, Gould IM. Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time-series analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(2):169-76.
69. Apisarnthanarak A, Pinitchai U, Thongphubeth K, Yuekyen C, Warren DK, Zack JE, et al. Effectiveness of an educational program to reduce ventilator-associated pneumonia in a tertiary care center in Thailand: a 4-year study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):704-11.
70. Matowe L, Ramsay CR, Grimshaw JM, Gilbert FJ, Macleod MJ, Needham G. Effects of mailed dissemination of the Royal College of Radiologists' guidelines on general practitioner referrals for radiography: a time series analysis. *Clin Radiol*. 2002;57(7):575-8.
71. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, et al. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 2011;378(9788):369-71. Epub 2011/04/12.
72. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(5):764-71. Epub 2003/10/18.
73. Akl EA, Kairouz VF, Sackett KM, Erdley WS, Mustafa RA, Fiander M, et al. Educational games for health professionals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD006411. Epub 2013/04/02.
74. Monnet DL, Sorensen TL. The patient, their doctor, the regulator and the profit maker: conflicts and possible solutions. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 6:27-30. Epub 2002/05/07.
75. Feron JM, Legrand D, Pestiaux D, Tulkens P. [Antibiotic use in general practice in Belgium and France: between collective factors and individual responsibility]. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57(1):61-4. Epub 2008/10/14. Prescription d'antibiotiques en medecine generale en Belgique et en France: entre determinants collectifs et responsabilite individuelle.
76. Hughes JM. Preserving the lifesaving power of antimicrobial agents. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(10):1027-8. Epub 2011/02/24.
77. Girou E, Oppein F. Handwashing compliance in a French university hospital: new perspective with the introduction of hand-rubbing with a waterless alcohol-based solution. *J Hosp Infect*. 2001;48 Suppl A:S55-7.
78. Lucet JC, Rigaud MP, Mentre F, Kassis N, Deblangy C, Andremont A, et al. Hand contamination before and after different hand hygiene techniques: a randomized clinical trial. *J Hosp Infect*. 2002;50(4):276-80.
79. Zaragoza M, Salles M, Gomez J, Bayas JM, Trilla A. Handwashing with soap or alcoholic solutions? A randomized clinical trial of its effectiveness. *Am J Infect Control*. 1999;27(3):258-61.
80. Girard R, Bousquet E, Carre E, Bert C, Coyault C, Coudrais S, et al. Tolerance and acceptability of 14 surgical and hygienic alcohol-based hand rubs. *J Hosp Infect*. 2006;63(3):281-8.

81. Groupe d'évaluation des pratiques en hygiène hospitalière (GREPHH). Guide méthodologique : Audit "Hygiène des mains" partie 1 : Observance/Pertinence. 2008.
82. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Recommandations pour l'hygiène des mains. Hygiènes. 2009;XVII(3).
83. Rupp ME, Fitzgerald T, Puumala S, Anderson JR, Craig R, Iwen PC, et al. Prospective, controlled, cross-over trial of alcohol-based hand gel in critical care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(1):8-15.
84. McNeil SA, Nordstrom-Lerner L, Malani PN, Zervos M, Kauffman CA. Outbreak of sternal surgical site infections due to *Pseudomonas aeruginosa* traced to a scrub nurse with onychomycosis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):317-23.
85. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, Sewell LV, Hutwagner LC, Carson LA, et al. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(2):80-5.
86. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, et al. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med.* 2000;343(10):695-700. Epub 2000/09/07.
87. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(3):210-5. Epub 2004/04/06.
88. Gordin FM, Schultz ME, Huber R, Zubairi S, Stock F, Kariyil J. A cluster of hemodialysis-related bacteremia linked to artificial fingernails. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):743-4. Epub 2007/05/24.
89. Trick WE, Vernon MO, Hayes RA, Nathan C, Rice TW, Peterson BJ, et al. Impact of ring wearing on hand contamination and comparison of hand hygiene agents in a hospital. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1383-90. Epub 2003/05/27.
90. Laporal S, Parneix P, Pefau M, Venier AG, Ouest. C-S. ICSHA version 2, proposition d'évaluation - Rapport final.
91. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med.* 1999;130(2):126-30.
92. Haas JP, Larson EL. Measurement of compliance with hand hygiene. *J Hosp Infect.* 2007;66(1):6-14. Epub 2007/02/06.
93. van de Mortel T, Murgu M. An examination of covert observation and solution audit as tools to measure the success of hand hygiene interventions. *Am J Infect Control.* 2006;34(3):95-9. Epub 2006/04/25.
94. Gould DJ, Chudleigh J, Drey NS, Moralejo D. Measuring handwashing performance in health service audits and research studies. *J Hosp Infect.* 2007;66(2):109-15. Epub 2007/04/17.
95. Boyce JM. Measuring healthcare worker hand hygiene activity: current practices and emerging technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(10):1016-28. Epub 2011/09/21.
96. Larson EL, Albrecht S, O'Keefe M. Hand hygiene behavior in a pediatric emergency department and a pediatric intensive care unit: comparison of use of 2 dispenser systems. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses.* 2005;14(4):304-11; quiz 12. Epub 2005/06/28.
97. Kac G. Etude bibliographique sur les opportunités d'hygiène des mains en milieu hospitalier. 2008 13/06/2008. Report No.



98. Guyot J, Garnier P. enquête sur le nombre d'opportunités d'hygiène des mains par spécialité médico-chirurgicale. U44. Ingénierie médicale., 2008.
99. Eveillard M, Kouatchet A, Rigaud A, Urban M, Lemarie C, Kowalczyk JP, et al. Association between an index of consumption of hand-rub solution and the incidence of acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2009;71(3):283-5.
100. Talon D, Thouverez M, Bertrand X. Is there a threshold above which hand-rub solution consumption is efficient for decreasing MRSA incidence? *J Hosp Infect.* 2009;72(2):178-9.
101. Nicolau DV, Jr., Kith G, Oshmyansky A. Evidence for a simple linear relationship between MRSA rates and hand-washing compliance. *J Hosp Infect.* 2010;75(2):140-1. Epub 2010/03/20.
102. Talon D, Muller A, Thouverez M, Bertrand X. MRSA incidence as an indicator of infection control practices: do the results reflect the reality? *J Hosp Infect.* 2004;57(3):265-6. Epub 2004/07/09.
103. Tilquin C, Saulnier D, Roussel B. Measuring the level of nursing care required. 1989.
104. Armellino D, Hussain E, Schilling ME, Senicola W, Eichorn A, Dlugacz Y, et al. Using high-technology to enforce low-technology safety measures: the use of third-party remote video auditing and real-time feedback in healthcare. *Clin Infect Dis.* 2012;54(1):1-7. Epub 2011/11/24.
105. Raoult D. Et si les médecins se lavaient les mains? . *Le Point.* 2013(2126):18.
106. McGuckin M, Govednik J. Patient empowerment and hand hygiene, 1997-2012. *J Hosp Infect.* 2013;84(3):191-9. Epub 2013/04/24.
107. Gessard C. Sur les colorations bleue et verte des linges à pansements. *Comptes-rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences.* 1882;94:536-8.
108. Ferguson MW, Maxwell JA, Vincent TS, da Silva J, Olson JC. Comparison of the *exoS* gene and protein expression in soil and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun.* 2001;69(4):2198-210.
109. Pirnay JP, Matthijs S, Colak H, Chablain P, Bilocq F, Van Eldere J, et al. Global *Pseudomonas aeruginosa* biodiversity as reflected in a Belgian river. *Environ Microbiol.* 2005;7(7):969-80.
110. Filali BK, Taoufik J, Zeroual Y, Dzairi FZ, Talbi M, Blaghen M. Waste water bacterial isolates resistant to heavy metals and antibiotics. *Curr Microbiol.* 2000;41(3):151-6.
111. Kimata N, Nishino T, Suzuki S, Kogure K. *Pseudomonas aeruginosa* isolated from marine environments in Tokyo Bay. *Microb Ecol.* 2004;47(1):41-7.
112. Trautmann M, Michalsky T, Wiedeck H, Radosavljevic V, Ruhnke M. Tap water colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical intensive care unit (ICU) and relation to *Pseudomonas* infections of ICU patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(1):49-52.
113. Ruiz L, Dominguez MA, Ruiz N, Vinas M. Relationship between clinical and environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting. *Arch Med Res.* 2004;35(3):251-7.
114. Cholley P, Thouverez M, Floret N, Bertrand X, Talon D. The role of water fittings in intensive care rooms as reservoirs for the colonization of patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1428-33.
115. Rogues AM, Boulestreau H, Lasheras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, et al. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2007;67(1):72-8.
116. Trautmann M, Lepper PM, Haller M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *Am J Infect Control.* 2005;33(5 Suppl 1):S41-9.

117. Ferroni A, Nguyen L, Pron B, Quesne G, Brusset MC, Berche P. Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in a paediatric surgical unit associated with tap-water contamination. *J Hosp Infect.* 1998;39(4):301-7.
118. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):503-12.
119. Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30(10):1964-8.
120. Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M. Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. *Crit Care Med.* 2002;30(10):2222-8.
121. Valles J, Mariscal D, Cortes P, Coll P, Villagra A, Diaz E, et al. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1,607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004;30(9):1768-75.
122. Trautmann M, Bauer C, Schumann C, Hahn P, Hoher M, Haller M, et al. Common RAPD pattern of *Pseudomonas aeruginosa* from patients and tap water in a medical intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209(4):325-31.
123. Bergmans DC, Bonten MJ, van Tiel FH, Gaillard CA, van der Geest S, Wilting RM, et al. Cross-colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax.* 1998;53(12):1053-8.
124. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1263-8.
125. Speijer H, Savelkoul PH, Bonten MJ, Stobberingh EE, Tjhie JH. Application of different genotyping methods for *Pseudomonas aeruginosa* in a setting of endemicity in an intensive care unit. *J Clin Microbiol.* 1999;37(11):3654-61.
126. Bonten MJ, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE. Characteristics of polyclonal endemicity of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1212-9.
127. Johnson JK, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, et al. The role of patient-to-patient transmission in the acquisition of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the intensive care unit. *J Infect Dis.* 2009;200(6):900-5.
128. Bertrand X, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D. [*Pseudomonas aeruginosa* epidemiology in intensive care units: importance of cross-transmission]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003;22(6):505-9. Importance de la transmission croisee dans l'epidemiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs.
129. Ortega B, Groeneveld AB, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25(10):825-31.
130. Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Current therapies for *pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):261-78, viii.
131. Bertrand X, Bailly P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D. Large outbreak in a surgical intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin Infect Dis.* 2000;31(4):E9-E14.

132. RAISIN. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales, 2011.
133. Osmon S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2004;125(2):607-16. Epub 2004/02/11.
134. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53. Epub 2006/01/21.
135. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Ruden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(4):466-72. Epub 2007/03/27.
136. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903. Epub 2002/04/06.
137. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1210-8. Epub 2006/05/11.
138. Normark S. beta-Lactamase induction in gram-negative bacteria is intimately linked to peptidoglycan recycling. *Microb Drug Resist*. 1995;1(2):111-4.
139. Liao X, Hancock RE. Cloning and characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* pbpB gene encoding penicillin-binding protein 3. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1871-4.
140. Khodursky AB, Cozzarelli NR. The mechanism of inhibition of topoisomerase IV by quinolone antibacterials. *J Biol Chem*. 1998;273(42):27668-77.
141. Yoshida H, Nakamura M, Bogaki M, Nakamura S. Proportion of DNA gyrase mutants among quinolone-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(6):1273-5.
142. Wang CY, Jerng JS, Chen KY, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, et al. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk-factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(1):63-8.
143. Cholley P, Gbaguidi-Haore H, Bertrand X, Thouverez M, Plesiat P, Hocquet D, et al. Molecular epidemiology of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital. *J Hosp Infect*. 2010;76(4):316-9. Epub 2010/08/10.
144. Deplano A, Denis O, Poirel L, Hocquet D, Nonhoff C, Byl B, et al. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(3):1198-204. Epub 2005/03/08.
145. Vettoretti L, Floret N, Hocquet D, Dehecq B, Plesiat P, Talon D, et al. Emergence of extensive-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(10):1217-22.
146. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):43-8. Epub 2005/12/27.
147. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49(2):229-33. Epub 2002/01/30.
148. Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(6):560-78.

149. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Recommandations Nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. 2009.
150. Ministère de la Santé et des Solidarités. Guide technique de l'eau dans les établissements de santé. 2005.
151. van Belkum A, Tassios PT, Dijkshoorn L, Haeggman S, Cookson B, Fry NK, et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13 Suppl 3:1-46.
152. Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales inter-région Sud-Ouest (C-CLIN Sud-Ouest). Audit de pratiques - Hygiène des mains, Observance/Pertinence. 2008-2009.
153. Join-Lambert OF, Michea-Hamzehpour M, Kohler T, Chau F, Faurisson F, Dautrey S, et al. Differential selection of multidrug efflux mutants by trovafloxacin and ciprofloxacin in an experimental model of *Pseudomonas aeruginosa* acute pneumonia in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(2):571-6.
154. Le Thomas I, Couetdic G, Clermont O, Brahimi N, Plesiat P, Bingen E. In vivo selection of a target/efflux double mutant of *Pseudomonas aeruginosa* by ciprofloxacin therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(4):553-5.
155. Hocquet D, Muller A, Blanc K, Plesiat P, Talon D, Monnet DL, et al. Relationship between antibiotic use and incidence of MexXY-OprM overproducers among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1173-5. Epub 2008/01/09.
156. Islam S, Oh H, Jalal S, Karpati F, Ciofu O, Hoiby N, et al. Chromosomal mechanisms of aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(1):60-6.
157. Henrichfreise B, Wiegand I, Pfister W, Wiedemann B. Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Germany and correlation with hypermutation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):4062-70.
158. Slekovec C, Talon D, Bertrand X. Which screening is needed in intensive care units: MRSA or *Pseudomonas aeruginosa*? *J Hosp Infect.* 2010;75(4):329-30.
159. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2003;290(14):1899-905. Epub 2003/10/09.
160. Hugonnet S, Chevrolet JC, Pittet D. The effect of workload on infection risk in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007;35(1):76-81. Epub 2006/11/11.
161. Zimmerman S, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Sloane PD, Magaziner J. Nursing home facility risk factors for infection and hospitalization: importance of registered nurse turnover, administration, and social factors. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2002;50(12):1987-95. Epub 2002/12/11.
162. Moulin G, Cavalie P, Pellanne I, Chevance A, Laval A, Millemann Y, et al. A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(3):617-25. Epub 2008/05/21.
163. Korzeniewska E, Korzeniewska A, Harnisz M. Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission to the environment. *Ecotoxicology and environmental safety.* 2013;91:96-102. Epub 2013/02/26.
164. Cantas L, Shah SQ, Cavaco LM, Manaia CM, Walsh F, Popowska M, et al. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Frontiers in microbiology.* 2013;4:96. Epub 2013/05/16.

165. Keller SC, Linkin DR, Fishman NO, Lautenbach E. Variations in identification of healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(7):678-86. Epub 2013/06/07.
166. Levy Hara G. Antimicrobial stewardship in hospitals: Does it work and can we do it? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2013.
167. Le rat C, Quélier C, Jarno P, *et al*. Approche socio-historique de la lutte contre les infections nosocomiales en France. *Santé publique*. 2010;22(4):367-78.
168. Galand C, Salès-Wuillemin E. Apport de l'étude des représentations sociales dans le domaine de la santé. *Sociétés*. 2009;3(105):35-44.



## **ANNEXES**





## **Questionnaires de l'étude DPC PYO**

## DPC PYO Fiche patient

### Centre – Service

Numéro d'anonymat : \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Sexe :  Masculin  Féminin  Inconnu

Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date d'entrée dans le service : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Date de sortie du service : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

N° d'hospitalisation dans le service : \_\_

IGS II à l'admission : \_\_\_\_

Immunodépression :  Oui  Non

Statut du patient à sa sortie :  Vivant  Décédé

### Données de dépistage

Site	Date du 1 <sup>er</sup> prélèvement positif	Nb de prélèvements positifs	Nb total de prélèvements
Rectum	____ / ____ / 20 ____		
Prélèvement Oropharyngé Nez/gorge/AT	____ / ____ / 20 ____		

### Données infections

Type de prélèvement*	Date du 1 <sup>er</sup> prélèvement positif	Colonisation (C) Infection (I)
	____ / ____ / 20 ____	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> I
	____ / ____ / 20 ____	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> I
	____ / ____ / 20 ____	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> I
	____ / ____ / 20 ____	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> I

\*1. Hémoculture, 2. Prélèvement respiratoire protégé, 3. Prélèvement respiratoire non protégé, 4. Cutané, 5. Pus profond ou séreuse, 6. Dispositif intravasculaire, 7. Urine, 8. Autre.

## Données précautions complémentaires

Précautions complémentaires (PC) mises en place :  oui  non

Type de PC A/C/G/autre	Bactérie impliquée	Date de début
	<i>P. aeruginosa</i>	___ / ___ / 20 ___
	SARM	___ / ___ / 20 ___
	EBLSE	___ / ___ / 20 ___
	Autre, préciser :	___ / ___ / 20 ___

Isolement protecteur:  oui, date de début : \_\_\_ / \_\_\_ / 20 \_\_\_  non

## Audit hebdomadaire

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
<b>Signalisation présente :</b>								
Sur la porte de la chambre								
Dans le dossier patient								
<b>Quick audit :</b>								
Hygiène des mains adaptée								
Sur-blouse ou tablier								

Code anonymat patient : \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Date de naissance : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
N° d'hospitalisation en réa : \_\_\_\_

**DPC Pyo**  
**Fiche Prélèvement**

Date du prélèvement : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Type de prélèvement : \_\_\_\_

N° du prélèvement : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Souche conservée

N° de la souche : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

OUI  NON

N° de la souche : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

OUI  NON

N° de la souche : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

OUI  NON

# Fiche service

Centre – service Nombre de lit : \_\_\_\_

**Période 1** :  AVEC intervention  SANS Intervention

Du \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_ au \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

## Charge en soin du personnel

ETP en personnel médical (dont internes) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

ETP IDE (dont élève) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

ETP AS : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

Nombre de JH sur la période : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

Nombre d'admission sur la période : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

## Consommations

Solution hydro-alcoolique (L) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

Gants (non stériles) (unité) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

Tablier (et/ou surblouse) (unité) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

Masque (unité) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_

## Entretien des points d'eau

Points d'eau dans les chambres

Nombre : \_\_\_\_

Périodicité :  journalier  hebdomadaire  bimensuel  
 mensuel  <1 fois par mois

Partie nettoyée :  robinet  siphon  robinet et siphon

Produit utilisé :  eau de Javel diluée  Autre : \_\_\_\_\_

Points d'eau en dehors des chambres

Nombre : \_\_\_\_

Périodicité :  journalier  hebdomadaire  bimensuel  
 mensuel  <1 fois par mois

Partie nettoyée :  robinet  siphon  robinet et siphon

Produit utilisé :  eau de Javel diluée  Autre : \_\_\_\_\_

## Consommation antibiotique

Consommation totale (DDJ) : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_





## **Autres travaux réalisés**

## Autres travaux réalisés

### Articles publiés

BERTRAND X, LOPEZ-LOZANO JM, **SLEKOVEC C**, THOUVEREZ M, HOCQUET D, TALON D. Temporal effects of infection control practices and the use of antibiotics on the incidence of MRSA. *J Hosp Infect.* 2012;82(3):164-9.

SERGEANT AP, **SLEKOVEC C**, PAUCHOT J, JEUNET L, BERTRAND X, HOCQUET D, Pazart L, Talon D. Bacterial contamination of the hospital environment during wound dressing change. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR.* 2012;98(4):441-5.

SAUGET M, VERDY S, **SLEKOVEC C**, BERTRAND X, TALON D. Bacterial contamination of organ graft preservation solution and infection after transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(4):331-4.

**SLEKOVEC C**, BERTRAND X, LEROY J, FALLER JP, TALON D, HOCQUET D. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2218-9;

**SLEKOVEC C**, TALON D, BERTRAND X. Which screening is needed in intensive care units: MRSA or *Pseudomonas aeruginosa*? *J Hosp Infect.* 2010;75(4):329-30.

BERTRAND X, **SLEKOVEC C**, TALON D. Use of mupirocin-chlorhexidine treatment to prevent *Staphylococcus aureus* surgical-site infections. *Future Microbiol.* 2010;5(5):701-3.

### Communications orales ou affichées

**SLEKOVEC C**, BERJAMY F, TISSOT E, BAVEREL J, FLORET N. État des lieux de la gestion du risque infectieux dans les EHPAD de Franche-Comté : bilan à mi-parcours d'un dispositif innovant. Communication orale : Société Française d'Hygiène Hospitalière 2013.

**SLEKOVEC C**, GBAGUIDI-HAORE H, VARIN A, TALON D, HOCQUET D, BERTRAND X. Contamination de l'environnement hospitalier par les entérobactéries productrices de BLSE : différence entre *E. coli* et *K. pneumoniae*. Communication orale : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2012.

JURINE A, CREMILLEUX B, VERDY S, LORIOD E, **SLEKOVEC C**, TALON D, DI MARTINO V, PILI-FLOURY S, SAMAIN E. étude des facteurs associés à une infection précoce après transplantation hépatique. Communication affichée : Société française d'Anesthésie Réanimation 2011.

SAUGET M, VERDY S, **SLEKOVEC C**, BERTRAND X, TALON D. bacterial contamination of organ graft preservation solution and infection after transplantation. Communication affichée : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse 2010.

## Résumé

La résistance bactérienne aux antibiotiques dans les établissements de santé complique la prise en charge thérapeutique et entraîne une surmortalité des patients infectés. L'objectif de ce travail était d'évaluer différentes approches ayant pour finalité la prévention et la maîtrise des infections nosocomiales. Ce travail s'articule autour de trois questions : (i) Existe-t-il une stratégie de promotion d'un juste usage des antibiotiques à privilégier ? (ii) Comment évaluer la performance en matière d'hygiène des mains ? (iii) Quelles mesures pouvons-nous proposer pour limiter la diffusion de *P. aeruginosa* ?

Nous avons d'abord montré que la diffusion de recommandations sous la forme de guides régionaux ou de messages de pharmacovigilance était suivie d'une modification des prescriptions antibiotiques conformes aux recommandations.

Ensuite, nous avons évalué le niveau de performance des établissements de santé en matière d'hygiène des mains en étudiant plus particulièrement l'indicateur de consommation de solution hydro-alcoolique (ICSHA). Nous avons ainsi pu montrer que le nombre minimal d'opportunité d'hygiène des mains servant à son calcul, était sous-estimé. Dans une autre étude, nous avons été confrontés aux limites liées à sa construction, ces dernières étant en partie responsable de l'absence de relation observée entre cet indicateur et la prévalence des infections associées aux dispositifs invasifs.

Enfin, nous avons montré que la charge en soins et la contamination des réseaux d'eau propre des établissements de santé étaient des facteurs de risque contextuels d'acquisition du bacille pyocyanique. Un autre travail a mis en évidence que les réseaux d'eau usée étaient impliqués dans la diffusion extra-hospitalière de souches résistantes. Une étude est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'une approche globale associant dépistage et précautions complémentaires chez les patients porteurs de *P. aeruginosa*.

En conclusion, si ce travail confirme l'efficacité de certaines actions de prévention tout en mettant en avant les limites d'autres approches, il ne permet pas de privilégier une stratégie particulière. Il apparaît ainsi nécessaire de mettre en place des stratégies globales et transversales allant au-delà des seuls établissements de santé.

**Mots clé :** infection nosocomiale, bactérie multi-résistante, antibiotique, solution hydro-alcoolique, *Pseudomonas aeruginosa*, réseau d'eau.

Bacterial resistance to antibiotics in health care facilities complicates the therapeutic burden and increased mortality of infected patients. The objective of this work was to evaluate different approaches which aim was to prevent and control hospital-acquired infections. This work focuses on three issues: (i) Is there a strategy already in place to promote the appropriate use of antibiotics? (ii) How can we evaluate performance in terms of hand hygiene? (iii) What measures can we implement to limit the spread of *P. aeruginosa*?

We first showed that the distributions of regional guidelines or drug monitoring alerts were followed by a change in the uptake of antibiotic prescriptions in line with such recommendations.

Then we evaluated the performance of health care facilities for hand hygiene, focusing especially on the index of consumption of alcohol-base hand-rub solution. We showed that the number of alcohol-based hand-rub is far higher than that defined by the French Ministry of Health. In another study, we were faced with limitations in its construction, the latter being partly responsible for the lack of a relationship between this indicator and the prevalence of invasive devices associated with infections.

Finally, we have shown that the burden of care and the contamination of clean water networks of health facilities were contextual risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa*. Another study showed that wastewater networks were involved in extra-hospital spread of resistant strains. A study is currently underway to assess the value of a global approach combining screening and additional precautions in patients with *P. aeruginosa*.

In conclusion, this study confirms the effectiveness of some preventive measures while underlining the limitations of other approaches. However it does not promote a particular strategy. Because in terms of BMR, it is necessary to define global and cross-sectorial strategies which go beyond the health care facilities.

**Key words:** Nosocomial infection, multidrug-resistant bacteria, antibiotic, alcohol-base hand-rub solution, *Pseudomonas aeruginosa*, water network.