

Université Bordeaux Segalen

Année 2011

Thèse n° 1851

THÈSE

Pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Epidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 décembre 2011

Par Anne-Gaëlle VENIER

Née le 14 janvier 1977 à Saumur

***Pseudomonas aeruginosa* en réanimation : épidémiologie et facteurs de risque d'acquisition**

Membres du Jury

Monsieur le Professeur François SZTARK
Monsieur le Professeur Philippe VANHEMS
Monsieur le Professeur Didier LEPELLETIER
Monsieur le Docteur Daniel TALON
Madame le Professeur Anne-Marie ROGUES

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directeur de thèse

Unité ou laboratoire de rattachement où la thèse a été préparée

Cette thèse a été préparée au sein du service d'hygiène hospitalière de Madame le Professeur Anne-Marie ROGUES, unité INSERM U657 de l'université de Bordeaux 2 Segalen et au sein du CCLIN Sud-Ouest dirigé par Monsieur le Docteur Pierre PARNEIX.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur François SZTARK

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Philippe VANHEMS

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail et nous avons eu la chance d'être votre élève. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Didier LEPELLETIER

Vous nous avez fait l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Daniel TALON

Vous nous avez permis de trouver notre vocation, soyez en toujours remercié. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime.

Madame le Professeur Anne-Marie ROGUES

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse et nous espérons que ce travail sera à la hauteur de votre confiance. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre GACHIE

Vous avez été à l'initiative de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Didier Gruson

Vous nous avez fait bénéficier de vos conseils et de votre expérience. Merci d'avoir été mon tuteur pour ce travail. Trouvez ici le témoignage de mon amitié

Monsieur le Docteur Rodolphe Thiébaud

Vous nous avez fait bénéficier de votre expertise au cours de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime.

Madame le professeur Cécile Bébéar

Nous avons eu la chance de bénéficier de vos conseils lors du comité de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre grande estime.

Madame le Docteur Catherine Dumartin, Monsieur le Docteur Pierre Parneix, Monsieur le Docteur Christophe Gautier *Merci pour votre soutien, trouvez ici le témoignage de mon amitié.*

Mesdames les Docteurs Agnès Lasheras, Frédérique Boyer, Hélène Boulestreau et Camille Leroyer *Vous connaître est une chance, trouvez ici le témoignage de mon amitié.*

A l'ensemble des membres du CCLIN Sud-Ouest et du service d'Hygiène Hospitalière du CHU de Bordeaux *Que de bons moments passés, que de bons moments à venir... trouvez ici le témoignage de mon amitié.*

A monsieur Julien Asselineau et à l'équipe de l'USMR *Merci pour votre aide, votre professionnalisme et nos échanges. Trouvez ici le témoignage de ma profonde sympathie.*

A mes parents, mes frères et ma famille

Vous êtes mon origine et ma force. Trouvez ici tout mon amour.

A ma belle-famille

Trouvez ici toute ma tendresse.

A mon mari et mes enfants

Vous avez participé à cette thèse à votre façon. Trouvez ici tout mon amour.

*« Toute avancée des connaissances
génère autant d'interrogations qu'elle
apporte de réponses. »*

Pierre Joliot

SOMMAIRE

Chapitre 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en réanimation : connaissances actuelles et problématique	10
1.1. Le micro-organisme <i>P. aeruginosa</i>	12
1.2. Epidémiologie de <i>P. aeruginosa</i> en réanimation	18
1.3. Conséquences cliniques de <i>P. aeruginosa</i> en réanimation	24
1.4. Chaîne épidémiologique de <i>P. aeruginosa</i> en réanimation	27
1.5. Recommandations existantes concernant <i>P. aeruginosa</i> en réanimation	32
Chapitre 2. Hypothèses et objectifs	36
Chapitre 3. Facteurs de risque d'infection à <i>P. aeruginosa</i> en réanimation	40
3.1. Contexte	42
3.2. Base de données : REA-RAISIN	43
3.3. Méthode et stratégie d'analyse.....	45
3.4. Facteurs de risque de pneumopathie nosocomiale à <i>P. aeruginosa</i>	48
3.5. Facteurs de risque d'infection urinaire nosocomiale à <i>P. aeruginosa</i>	60
3.6. Conclusion	69
Chapitre 4. Facteurs de risque d'acquisition de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	72
4.1. Contexte	74
4.2. Etude DYNAPYO, synthèse méthodologique	75
4.3. Etude DYNAPYO, description de la population	81
4.4. Modélisation des facteurs de risque individuels et contextuels d'acquisition.....	91
4.6. Conclusion	108
Chapitre 5. Conclusion et perspectives	110
Références	114
Annexes	140
1. Travaux et publications au cours de la thèse	142
2. Protocole de surveillance REA-RAISIN 2006	172
3. Protocole DYNAPYO et grilles de recueil	210

CHAPITRE 1

***P. aeruginosa* en réanimation, connaissances actuelles et problématique**

Malgré les progrès thérapeutiques et les progrès réalisés en matière d'hygiène, *Pseudomonas aeruginosa*, pathogène ubiquitaire et opportuniste, reste fréquemment isolé chez les patients de réanimation. Les infections qu'il provoque sont souvent sévères et de pronostic péjoratif. Les données disponibles sur la chaîne de transmission de *P. aeruginosa* en réanimation sont en faveur de modes de transmission multiples. Ce premier chapitre fait l'état des lieux de la littérature et des connaissances concernant *P. aeruginosa* en réanimation

1.1. Le micro-organisme *Pseudomonas aeruginosa*

Le bacille pyocyanique, du grec puon = pus et Kuanos = bleu foncé, est désigné sous le nom d'espèce *Pseudomonas aeruginosa* du latin *aeruginosus* = couvert de rouille. C'est l'espèce la plus pathogène du genre *Pseudomonas*.^{1,2}

Habitat

Bactérie ubiquiste, *P. aeruginosa* vit normalement à l'état de saprophyte dans l'eau et le sol humide ou sur les végétaux et résiste mal à la dessiccation. Cette bactérie opportuniste peut survivre et se multiplier sur de nombreux milieux, supports et matériels, surtout s'ils sont humides.

Morphologie, culture

Bâtonnet non sporulé, très mobile grâce à un cil polaire, *P. aeruginosa* est parfois entouré d'une pseudo-capsule. La membrane externe contient des porines dont le nombre et la taille sont susceptibles de varier ; la structure du lipopolysaccharide de cette membrane est également très hétérogène.

La culture se fait strictement en aérobiose et dégage une odeur caractéristique de fleur de seringas. Un milieu sélectif tel que le milieu de Drigalski peut convenir à sa culture. Des milieux sélectifs à base de Cétrimide sont proposés pour sa recherche dans des produits très contaminés ou les eaux.

P. aeruginosa produit deux pigments qui diffusent dans le milieu de culture : la pyocyanine, pigment bleu, et la pyoverdine, pigment jaune vert fluorescent. Il existe de rares souches produisant d'autres pigments (noir pyomelanine ou rouge-brun pyorubine) et des souches

apigmentées (moins de 5% des souches sauvages ne produisent aucun pigment et sont fréquemment isolées chez des patients sous antibiotiques).

Marqueurs épidémiologiques

Certains éléments phénotypiques permettent de comparer plusieurs souches entre elles. On parle alors de marqueurs épidémiologiques.

Sérotype : il existe chez *P. aeruginosa* un antigène somatique lipopolysaccharidique AgO thermostable dont on connaît actuellement 20 variants. Ces antigènes sont la base d'une classification sérologique.³ On ne dispose, en pratique courante, que de 17 antisérums spécifiques permettant d'identifier 90 à 95% des souches par une technique d'agglutination sur lame. Les sérotypes O:6 et O:11 sont les plus fréquemment isolés en bactériologie médicale. Le sérotype O:12 est souvent très résistant aux antibiotiques. La sérotypie présente néanmoins des limites : il existe des souches non agglutinables, poly- agglutinables ou auto-agglutinables, génétiquement non différenciables mais de sérotype différents. De plus, il a été observé des modifications de sérotype après traitement antibiotique.

Marqueurs moléculaires : deux types d'approche sont utilisés pour typer les souches de *P. aeruginosa*, le typage par restriction de l'ADN (électrophorèse en champ pulsé ou PFGE, pulsed field gel electrophoresis, ribotypage avec analyse par RFLP, restriction fragment length polymorphism) et le typage par amplification de gènes (techniques de RAPD, Random amplified polymorphic DNA et MLST, Multilocus Sequence Typing).

Formation de biofilm

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie capable de développer et de subsister au sein d'un biofilm.⁴ La matrice ainsi produite par *P. aeruginosa* est principalement constituée d'exopolysaccharides (dont 85% d'alginate), de protéines et d'ADN.^{4,5} Cette couche d'alginate rend *P. aeruginosa* difficilement accessible aux produits désinfectants,⁶ aux antibiotiques ou aux défenses immunitaires du patient.⁷⁻⁹

P. aeruginosa possède ainsi deux états physiologiques : l'état planctonique (bactérie isolée) et l'état sessile (bactérie fixée sur une surface ou présente dans un biofilm, moins active métaboliquement que les bactéries planctoniques mais capable de se déplacer et ayant une meilleure résistance aux perturbations environnementales et aux antibiotiques). La diversité génétique qui opère au sein d'un biofilm constitue un avantage de survie pour les bactéries relâchées ensuite par rapport aux souches sauvages.⁴

Génétique

L'ensemble du génome de *P. aeruginosa* est désormais séquencé.¹⁰ *P. aeruginosa* possède de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction et la plupart des souches sont multilysoènes ; ceci explique les nombreuses variations génétiques observées dans l'espèce avec pour conséquence, en particulier, la fréquence des souches polymédicamenteuses aux antibiotiques. Autant il a pu être constaté une faible diversité génétique parmi les *P. aeruginosa* contaminant les patients atteints de mucoviscidose, autant il a pu être observé une forte variation chez les patients de réanimation.^{11,12} Les souches de *P. aeruginosa* responsables de pneumopathies chez les sujets ventilés n'appartiennent pas à un groupe clonal particulier par rapport aux souches de l'environnement mais semblent réparties de façon aléatoire au sein de l'espèce.¹³ Il est probable que des différences dans l'expression de certains gènes soient à l'origine de la survenue des infections.

Facteurs de virulence

De très nombreux facteurs de virulence ont été décrits chez *P. aeruginosa* sans qu'il semble y avoir de répartition différentielle de ces facteurs entre les souches responsables d'infections et celles isolées de l'environnement.¹³ La grande variété de facteurs de virulence de *P. aeruginosa* en font un pathogène opportuniste efficace.^{1,2,14-16} *P. aeruginosa* élabore des protéines et des substances toxiques pour l'homme telles que hémolysine thermostable, exo-enzymes (protéases, phospholipase) et toxines protéiques (exotoxine, entérotoxine). Les hémolysines, glycolipide et phospholipase C agissent en synergie. Le facteur de perméabilité vasculaire produit par *P. aeruginosa* provoque une réaction érythémateuse et capillaire. Le lipopolysaccharide joue également un rôle important dans le pouvoir pathogène de *P. aeruginosa* via une résistance à la phagocytose liée au complément ou la possibilité d'échapper aux défenses de l'hôte par absence de ligand. L'alginate est produit par les souches dites « muqueuses » de *P. aeruginosa* isolées chez les patients atteints d'infections chroniques comme dans la mucoviscidose : cette substance obstrue les voies aériennes, protège la bactérie des défenses immunitaires et empêche la pénétration des antibiotiques. La production et l'expression de ces facteurs de virulence est régulée par de nombreux facteurs environnementaux (ex carence en fer, phosphate, oxygène, antibiothérapie). Leur régulation obéit à deux mécanismes : la transduction du signal par des systèmes à deux composants (protéines cytoplasmiques régulant l'expression des gènes) et la régulation par quorum sensing. Le système de communication bactérienne appelé quorum sensing

consiste en un mode de communication de nature chimique dépendant de la densité bactérienne. Chez *P. aeruginosa*, le quorum sensing amplifie et coordonne l'expression des gènes de virulence par activation de leur transcription et de l'activité cytotoxique.^{13,17} Il peut être considéré comme un mécanisme de régulation clé dans l'adaptation écologique et la pathogénicité de *P. aeruginosa*. Une défaillance d'expression des gènes liés au quorum sensing a un rôle crucial quant à la non possibilité de la bactérie à former une structure de type biofilm. Enfin, la présence chez *P. aeruginosa* d'un système de sécrétion de type III fonctionnel (système de contact entre les cellules permettant la sécrétion et la translocation dans la cellule cible de plusieurs protéines cytotoxiques) est associée à une évolution clinique défavorable en cas de pneumopathies chez les patients de réanimation intubés ventilés.¹⁸⁻²¹

Sensibilité aux antibiotiques

P. aeruginosa présente naturellement une résistance aux antibiotiques du fait d'une mauvaise perméabilité de la membrane externe, de la présence de nombreuses pompes d'efflux inductibles (induites uniquement en présence de l'antibiotique), de la production de biofilm et de la production constante d'une céphalosporinase et d'une pénicillinase induite.^{1,2,7,22-27}

Le phénotype sauvage est sensible aux carboxypénicillines (ticarcilline), ureidopenicillines (pipéracilline), monobactames (aztreonam), carbapénèmes (imipénème) et à certaines céphalosporines de deuxième génération.

P. aeruginosa peut produire des

- β -lactamases de type PSE, TEM ou OXA (constitutives plasmidiques, nombreux types d'oxacillinases OXA-1 à OXA-20) qui entraînent une résistance aux carboxypénicillines, ureidopenicillines, cefsulodine, céfoperazone (l'acide clavulanique et le tazobactam restaurant l'activité de la ticarcilline et de la pipéracilline, respectivement),
- céphalosporinases constitutives chromosomiques (céphalosporinase hyperproduite : résistance à toutes les β -lactamines sauf céfépime et imipénème et céphalosporinase hyperproduite à très haut niveau : résistances à toutes les β -lactamines sauf imipénème),
- β -lactamases à spectre étendu (BLSE), l'une plasmidique (OXA-11) et l'autre chromosomique PER-1. Depuis 1990, on assiste à l'émergence de nouvelles

enzymes appelées « metallo- β -lactamases » (IMP, VIM, SPM, GIM principalement) conférant une résistance accrue aux β -lactamines.

La résistance de *P. aeruginosa* peut être aussi due à des mécanismes non enzymatiques :

- Imperméabilité aux β -lactamines (par mutations chromosomiques) touchant la totalité des β -lactamines anti-pyocyaniques (seuls restent actifs céfépime et imipénème) ou touchant électivement les carbapénèmes (*P. aeruginosa* ne synthétisant plus la porine OprD),
- système d'efflux actif mis en évidence par une résistance aux tétracyclines, quinolones et chloramphénicol.

L'utilisation d'antibiotiques (dont des antibiotiques anti-*Pseudomonas*) ainsi que la durée du traitement jouent un rôle majeur dans l'acquisition de résistance chez *P. aeruginosa*. La pression de sélection exercée par les antibiotiques oblige les bactéries à une évolution rapide pour survivre et *P. aeruginosa*, en cas de nécessité de survie, est capable de créer des mutations chromosomiques sur son propre génome sans nécessité d'ADN étranger. Amikacine (A), netilmicine (N), tobramycine (T) et gentamicine (G) sont habituellement actifs sur *P. aeruginosa*. Les mécanismes de résistance peuvent entraîner une imperméabilité vis à vis de tous les aminosides ou vis à vis de certains d'entre eux (phénotypes de résistance possibles : G, GT, GTN, GTNA et rarement TNA). Concernant les quinolones, une résistance par mutation de la cible (ADN gyrase) ou par imperméabilité se manifeste dans 15% des cas. Il n'est pas exceptionnel de retrouver pour une seule souche, plusieurs mécanismes de résistance. HOCQUET et al²² ont ainsi identifié 7 mécanismes différents pour une souche clinique de *P. aeruginosa* résistante à 11 antibiotiques.

Il existe des résistances en pathologie communautaire pour *P. aeruginosa* avec une grande diversité clonale.^{28,29} Au niveau hospitalier, la synthèse des résistances publiée en 2007 par l'ONERBA indiquait que le niveau de sensibilité de *P. aeruginosa* aux anti-pyocyaniques était stable depuis 1998.³⁰ Le pourcentage de sensibilité moyen était de 60% pour la ticarcilline, 70% pour la ciprofloxacine, 80% pour l'association pipéracilline-tazobactam, 80% pour l'imipénème, 85% pour l'amikacine et la ceftazidime. Toutefois ces données variaient selon l'établissement et le type de service. Parmi les souches étudiées pour l'étude de l'ONERBA, 0,7% produisaient une BLSE et 11,2% des souches résistantes à la ceftazidime produisaient une BLSE.²⁹ La distribution des BLSE était la suivante : 6 oxacillinases (1 OXA-28, 5 OXA-19), 2 PER-1, 1 SHV2 (6 non identifiées au moment de la parution du rapport). Les carbapénémases représentaient 0,01% des souches de *P. aeruginosa* isolées au cours de l'étude. Les analyses génotypiques étaient en faveur d'une grande diversité clonale. La

production de BLSE ou de carbapénémases chez *P. aeruginosa* demeure peu fréquente dans les hôpitaux Français, moins de 1% de l'ensemble des souches.

Résistance aux produits désinfectants

P. aeruginosa peut développer des résistances aux produits désinfectants utilisés dans le milieu hospitalier, notamment grâce à la faible perméabilité de sa membrane mais également par la présence de biofilm et à l'acquisition potentielle de résistance par des mécanismes non enzymatiques.³¹ Les ammoniums quaternaires sont connus pour pénétrer difficilement à l'intérieur du bacille.³² La résistance n'est cependant pas systématique, une étude sur 10 ans d'utilisation d'un même désinfectant de surface dans un service n'a pas montré d'évolution de résistance chez *P. aeruginosa* vis à vis de ce produit.³³ Concernant les produits désinfectant utilisés dans l'eau, le chlore pénètre dans les cellules planctoniques malgré la faible perméabilité et ainsi tue la bactérie en provoquant une oxydation des enzymes présentes dans le cytoplasme. En revanche, lorsque *P. aeruginosa* se trouve à l'intérieur d'un biofilm, les hypochlorites ne pénètrent pas la matrice de polysaccharides et de glycoprotéines qui le constituent.^{6,34-36}

Conclusion

P. aeruginosa est un micro-organisme ubiquitaire qui dispose de multiples facteurs de virulence et présente une capacité de résistance naturelle et inducible aux antibiotiques et aux désinfectants. Ces caractéristiques en font un pathogène préoccupant pour les cliniciens et il importe d'en connaître l'épidémiologie spécifique en réanimation.

1.2. Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation

P. aeruginosa est une bactérie fréquemment identifiée dans les réanimations et unités de soins intensifs avec des disparités intra-hospitalières et inter-hospitalières.^{36,37} Selon les études, l'incidence de *P. aeruginosa* parmi les infections associées aux soins en réanimation varie de 16% à 50% et de 2 à 34/1000 admissions (les taux les plus élevés étant rencontrés dans les réanimations prenant en charge les brûlés).³⁸⁻⁴¹

Il existe une forte hétérogénéité entre les pays. Ainsi, c'est le premier micro-organisme responsable d'infections associées aux soins en réanimation en Turquie (où une enquête de prévalence dans 56 réanimations du pays a pu noter que 21% des infections nosocomiales identifiées étaient liées à *P. aeruginosa* (chiffre ultérieurement confirmé par une enquête d'incidence),^{42,43} mais également le premier pathogène nosocomial en réanimation au Brésil (toutes infections confondues)^{44,45} dans la principale réanimation médico-chirurgicale du Koweït⁴⁶ et dans l'hôpital national de Nairobi au Kenya.⁴⁷

P. aeruginosa est le deuxième micro-organisme identifié en réanimation en Iran (après *A. baumannii*)⁴⁸ à Chypre (après *S aureus*)⁴⁹ au Pakistan (après *E. coli*)⁵⁰ et en Grèce (après *A baumannii*).⁵¹

Il est le troisième micro-organisme responsable d'infections associées aux soins dans la plupart des réanimations d'Europe,⁵² au Canada et aux Etats-Unis (après *S aureus* et *E coli*),⁵³ en Thaïlande,⁵⁴ dans l'hôpital de Riyad en Arabie saoudite (après *A. baumannii* et *K. pneumoniae*),⁵⁵ et dans 3 réanimations de Malaisie (après *A. baumannii* et *K. pneumoniae*).⁵⁶

En France, *P. aeruginosa* était le deuxième germe identifié en réanimation lors de l'enquête de prévalence⁵⁷ de 2006 et était le premier micro-organisme responsable d'infection nosocomiale identifié dans le réseau de surveillance nationale REA-RAISIN en 2009 (il était ainsi identifié dans 16% des infections nosocomiales, tous types d'infection confondus).⁵⁸

Epidémiologie des infections

Peu virulent pour l'individu normal, *P. aeruginosa* peut être responsable d'infections pulmonaires, urinaires, ostéo-articulaires, oculaires, ORL, méningées, cutanées, mais aussi de bactériémies, entérites et endocardites. En réanimation, il est principalement responsable d'infections associées aux soins telles que les pneumopathies, les infections urinaires et les sepsis.⁵⁹⁻⁶² Premier micro-organisme responsable de pneumopathie en réanimation en France et en Italie, deuxième ou troisième micro-organisme en Allemagne, *P. aeruginosa* fait également partie des 3 premiers micro-organismes responsables d'infection urinaire dans les réanimations Européennes.^{58,63,64}

Dans les pays occidentaux les patients de réanimation pédiatrique sont différents des patients de réanimation adulte et les infections à *P. aeruginosa* en pédiatrie sont essentiellement des infections pulmonaires.⁶⁵ Il existe par ailleurs des variations intra et inter-hospitalières dans la répartition des micro-organismes responsables de pneumopathie entre la réanimation pédiatrique et la réanimation néonatale.³⁷

Des facteurs de risque spécifiques de survenue d'une infection à *P. aeruginosa* ont été décrits. Pour les pneumopathies, il s'agissait de l'âge, l'immunodépression, un antécédent de chirurgie, un antécédent d'antibiothérapie, la présence d'une sonde gastrique, la durée de ventilation mécanique, un antécédent de trachéo-bronchite pendant le séjour,^{41,62} une broncho-pneumopathie obstructive^{66,67} et l'intubation chez un patient colonisé en orotrachéal au préalable.^{68,69} Pour les infections urinaires, il s'agissait d'une vessie neurologique, un antécédent de chirurgie de la prostate et la prise au long court de corticoïdes ou d'antibiotiques.^{15,70-72} Pour les bactériémies, il s'agissait de la présence d'un dispositif vasculaire central,^{73,74} un antécédent de transplantation et un antécédent d'hospitalisation en réanimation.⁷⁵

Ces facteurs de risque ont été identifiés à partir d'études monocentriques et rejoignent les facteurs de risque classiquement décrits pour expliquer la survenue d'infections nosocomiales et ne sont donc en cela que peu discriminants, et apparaissent difficilement modifiables.

Epidémiologie des colonisations

Si les infections font l'objet dans plusieurs pays d'une surveillance et sont faciles à identifier, la colonisation, portage de *P. aeruginosa* par le patient sans répercussion clinique, ne peut être objectivée que par un prélèvement de dépistage.

La colonisation à *P. aeruginosa* est un facteur de risque de survenue d'une infection nosocomiale à ce micro-organisme⁷⁶⁻⁷⁸ et certains auteurs considèrent qu'évaluer la colonisation à *P. aeruginosa* pourrait être utile pour appréhender le risque lié à ce pathogène dans un service de réanimation.^{79,80}

Les sites de dépistages utilisés dans la littérature sont multiples (rectal, nasal, oropharyngé, gorge, aspiration trachéo-bronchique ou liquide gastrique). La colonisation du tractus respiratoire supérieur a été considéré comme étant un important réservoir de *P. aeruginosa*.⁸¹ Selon les études, le premier site de colonisation (notamment en cas de ventilation mécanique) serait endotrachéal.^{78,82-86} Les délais de colonisation du tractus respiratoire chez les patients intubés varient selon le micro-organisme avec un délai de colonisation médian de 8 jours pour le *P. aeruginosa* contre environ 4 jours pour les autres micro-organismes ; une étude a pu noter une persistance de la colonisation jusqu'à 3 mois après la sortie de la réanimation.⁸⁷

Chez le sujet sain, l'incidence de la colonisation à *P. aeruginosa* semble varier entre 2% et 10%⁸⁸ mais celle ci augmente chez le patient hospitalisé, pour être maximale chez le patient de réanimation intubé-ventilé sur de longues périodes. *P. aeruginosa* peut ainsi coloniser entre 3 et 32% des patients hospitalisés en réanimation^{15,88-90} une étude ancienne rapporte même jusqu'à 100% de colonisation chez des patients intubés-ventilés.⁹¹

Epidémiologie des résistances

Il existe de vraies disparités entre les pays concernant les taux de résistance en réanimation.⁹²⁻⁹⁴ Un point commun néanmoins est la constatation d'une hausse des résistances aux antibiotiques traditionnellement actifs contre *P. aeruginosa*, que ce soit en Europe⁹⁵⁻⁹⁷ aux Etats-Unis,^{98,99} mais également en Arabie Saoudite,¹⁰⁰ Palestine,¹⁰¹ Israël,¹⁰² ou en Chine.^{103,104} Le réseau de surveillance Canadien des infections en réanimation indique que 12% des *P. aeruginosa* sont résistants à au moins 3 antibiotiques.¹⁰⁵ Le réseau REA-RAISIN⁵⁸ recense 25% de résistance à la ticarcilline parmi les *P. aeruginosa* identifiés et une réanimation Française a publié un taux de résistance à la gentamicine de 48% pour les *P. aeruginosa* isolés chez ses patients.¹⁰⁶

Les souches de *P. aeruginosa* responsables d'infections en réanimation seraient plus résistantes que celles identifiés dans d'autres services.^{93,107} Un même patient peut par ailleurs être colonisé par des souches de *P. aeruginosa* différentes, avec des profils de résistance différents.^{108,109} Certains auteurs pensent que les résistances identifiées pourraient être spécifiques à la réanimation ainsi, dans un hôpital en Espagne, les *P. aeruginosa* de réanimation étaient plutôt résistant à l'imipénème et à la ceftazidime alors que ceux identifiés hors réanimation étaient plutôt résistants à la ciprofloxacine.¹¹⁰⁻¹¹³ La

résistance aux fluoroquinolones augmente,¹¹⁴ notamment dans les pays en voie de développement où plus de la moitié des *P. aeruginosa* peuvent être résistants à ces molécules.^{115,116} A Taiwan une élévation de 8% de la résistance à la ciprofloxacine sur 5 ans a été constatée dans les réanimations de 10 hôpitaux.¹⁰⁴

La proportion de *P. aeruginosa* résistants à la ceftazidime peut atteindre 50% dans les réanimations Colombiennes¹¹⁷ 51%, en Turquie,^{116,118} 60% à Taiwan,¹¹⁹ 65% en Inde.¹²⁰ Elle était de 18% pour les *P. aeruginosa* identifiés dans REA-RAISIN en 2009, sans élévation depuis 2004.⁵⁸ La résistance à l'imipénème peut atteindre 19% dans les réanimations Colombiennes,¹¹⁷ 15% à Taiwan,¹¹⁹ 20% en Espagne,¹²¹ 22% en Croatie,¹²² 30% en Turquie,^{116,118} 42% au Brésil⁴⁵ et en Inde.^{111,120} La proportion de *P. aeruginosa* résistants à l'association pipéracilline-tazocilline peut atteindre 30% dans les réanimations Turques,^{116,118} 33% en Colombie¹¹⁷ et au Brésil.⁴⁵

Les mécanismes de résistance de *P. aeruginosa* en réanimation ne sont pas toujours rapportés. En Inde, il a été estimé que près de 21% des *P. aeruginosa* en réanimation pouvaient être producteurs d'une métallo- β -lactamase. Une équipe Algérienne a identifié dans une réanimation que 16% de ses *P. aeruginosa* étaient producteurs d'une bêta-lactamase transférable, 12% avaient une dérégulation du gène AmpC, 35% avaient perdu la porine OprD, 24% surproduisaient le mécanisme d'efflux MexA-OprM.¹²³ Aux Pays-Bas, dans une réanimation chirurgicale, les *P. aeruginosa* résistants identifiés étaient plutôt résistants du fait d'une dérégulation du gène AmpC.¹²⁴ En France, à Pau, une souche responsable d'une épidémie avait quatre mécanismes de résistance : production d'une pénicillinase PSE-1, surproduction de cephalosporinase chromosomique, perte de OprD et surexpression de systèmes d'efflux MexAB-OprM et MexEF-OprD.¹²⁵ Une épidémie en réanimation médicale à Besançon concernant 55 patients colonisés/infectés a identifié un seul clone circulant avec surexpression d'une pompe à efflux.¹²⁶ Il a été décrit une épidémie d'infection/colonisation à *P. aeruginosa* producteur d'une VIM-2 métallo bêta-lactamase aux Pays-Bas.¹²⁷ En France, une étude multicentrique¹²⁸ prospective et observationnelle (étude GESPAR) a été instaurée en juin 2010 afin de déterminer la prévalence et la nature des mécanismes de résistance aux carbapénèmes chez *P. aeruginosa* en réanimation. Trente deux services de bactériologie ont été sollicités pour l'obtention de souches de *P. aeruginosa* non redondantes présentant une sensibilité diminuée à l'imipénème : 105 souches issues de 26 laboratoires ont été réceptionnées au Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques (CNR).¹²⁹ Il a pu être détecté 7 souches productrices de carbapénémases provenant de 5 hôpitaux, ce qui a permis de préciser un taux de prévalence des carbapénémases de 6,7% chez les souches de *P. aeruginosa* de sensibilité diminuée à l'imipénème.¹²⁹

Des études spécifiquement réalisées en réanimation ont reconnu que la pression de sélection favorisait l'émergence des résistances.¹³⁰⁻¹³⁷ Un traitement empirique inadapté, notamment inefficace sur le germe responsable de l'infection peut entraîner plus de décès en réanimation de façon significative.¹³⁸ Concernant l'antibiothérapie empirique probabiliste, les recommandations en réanimation sont en faveur d'une prescription basées sur une surveillance continue des résistances à l'échelle de chaque unité et en fonction de l'écologie et des bactéries sur lesquelles on souhaite agir¹³⁹⁻¹⁵² tout en tenant compte des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques, avec une interprétation par un dosage et une fréquence d'administration appropriés, et la bonne connaissance des associations.¹⁵³⁻¹⁵⁷ La politique du médicament se conduit désormais à l'échelle du service.¹⁵⁸

L'utilisation de ciprofloxacine, imipénème,^{25,135,159} quinolones^{105,7,160,161} ceftazidime¹³⁵ ou carbapénèmes¹³³ en réanimation peut favoriser l'apparition de *P. aeruginosa* résistant. Une hausse de la résistance au céfépime et à l'imipénème, antibiotiques très utilisés en réanimation aux États-Unis, a été constatée sur 10 ans.^{162,163} Une étude avant-après en Grèce dans un contexte où la transmission croisée était correctement maîtrisée, a pu relier la baisse de la consommation des quinolones et de ceftazidime à la diminution de l'incidence des *P. aeruginosa* résistants à la ceftazidime.¹⁶⁴ Une réduction de la consommation de céphalosporine a entraîné une diminution des infections à *P. aeruginosa* résistants en Italie.¹⁶⁵ Une baisse de la consommation de ceftazidime en Turquie a été suivie d'une diminution de l'incidence des *P. aeruginosa* résistants.¹⁴⁶ Une équipe à St Etienne a constaté, suite à la diminution de la consommation des fluoroquinolones, une diminution des *P. aeruginosa* résistant à la ciprofloxacine.¹⁶⁶

La durée minimale d'exposition à des antibiotiques pouvant permettre de favoriser l'émergence d'une résistance est sujette à discussion.¹⁶⁷ Une équipe de Singapour a observée une incidence des bactéries multirésistantes (toutes bactéries confondues) identique, que le traitement antibiotique potentiellement sélectif soit long ou court.¹⁶⁸ Une équipe Espagnole a montré qu'une prescription de pipéracilline-tazocilline plus de 3 jours ou d'amikacine plus de 3 jours favorisait l'acquisition de *P. aeruginosa* résistant en réanimation.¹⁶⁹ Une équipe Lilloise a noté que l'utilisation de fluoroquinolones en grande quantité et sur de longues durées était associée à plus de *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime ou à l'imipénème en réanimation.¹⁷⁰

La pression de sélection n'est cependant pas le seul facteur favorisant l'émergence des résistances.¹³⁵⁻¹⁷¹ Une étude rétrospective sur 4 ans en Italie n'a pas montré de lien significatif entre l'élévation de la consommation en antibiotiques et l'élévation des

résistances de *P. aeruginosa* (contrairement aux *K pneumoniae*).¹⁷² Au Royaume-Uni, une élévation de la consommation de gentamicine sur 25 ans n'a pas été associée à une élévation des *P. aeruginosa* résistants à cette molécule.⁹⁷ En Suède, une étude prospective de 5 ans sur 14 réanimations a montré que la hausse des *P. aeruginosa* résistants était corrélée à l'augmentation de certains antibiotiques tels que l'imipénème et la ciprofloxacine mais également liée à la diffusion de clones résistants via la transmission croisée.¹⁷³ Les clones résistants auraient un avantage en terme de survie dans l'environnement par rapport aux autres *P. aeruginosa*, pourraient facilement coloniser un service tel qu'une réanimation et être ainsi plus à même d'être transmis aux patients.^{26,127,174-178} Un service avec une faible consommation d'antibiotiques mais un taux élevé de *P. aeruginosa* résistant et une genodiversité faible serait plus sujet à des mécanismes de transmission croisée ; un service avec forte consommation d'antibiotiques, un taux faible de *P. aeruginosa* résistants et une genodiversité importante serait plus sujet à un mécanisme de sélection de souche résistante par les antibiotiques consommés.^{105,179}

Conclusion

P. aeruginosa fait toujours partie des trois principaux micro-organismes responsables d'infections en réanimation malgré des avancées en matière de thérapeutique et de prévention, et ce, à des taux parfois très élevés. L'émergence des résistances peut conduire à des impasses thérapeutiques et les conséquences cliniques de *P. aeruginosa* chez les patients de réanimation sont à préciser.

1.3. Conséquences cliniques de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation

Physiopathologie

Chez *P. aeruginosa*, colonisation, invasion, dissémination et diffusion des toxines sont les étapes de la pathogenèse de l'infection. Adhésines, fimbriae et slime favorisent la colonisation des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses facilitée encore par la cytotoxine, facteur leucopéniant, qui s'oppose à la phagocytose. Protéase, élastase, hémolysine (phospholipase C), exotoxine A altèrent les tissus et détruisent le complément, les immunoglobulines et la fibronectine (protéine qui protège normalement les cellules épithéliales de l'adhérence bactérienne). Dans le poumon, la phospholipase C détruit le surfactant (substance de revêtement endoalvéolaire qui facilite la réplétion gazeuse et s'oppose à la transsudation des fluides capillaires). Toutes ces actions conduisent à une nécrose tissulaire et facilitent l'invasion de l'organisme par la bactérie. Lors de la phase de dissémination, l'exotoxine A et l'endotoxine du lipopolysaccharide peuvent être responsables de la survenue d'un état de choc. L'immunité locale spécifique d'organe a très probablement un rôle important dans le passage du stade de colonisation à un stade d'infection.¹⁸⁰⁻¹⁸¹ La part de ces facteurs locaux dans la survenue de l'infection est mal connue. Il a été montré que les IgA sécrétoires diminuaient l'adhérence des bactéries au niveau des voies aériennes et avec le lysozyme, facilitaient la phagocytose des bactéries. Une étude réalisée chez des patients ventilés mécaniquement¹⁸² a suggéré que la diminution de production pulmonaire des IgA au niveau local pourrait précéder la survenue de pneumopathie nosocomiale. Il existerait par ailleurs une interaction pathogénique entre la colonisation pulmonaire à candida et le risque de pneumopathie à *P. aeruginosa*.¹⁸³

Les sujets sains se défendent habituellement bien contre une colonisation faible mais en cas de souche virulente, à forte capacité d'adhérence aux cellules, les moyens de défense naturels sont rapidement débordés et l'infection se développe avant qu'une immunité spécifique puisse s'installer. Les patients de réanimation sont ainsi, de part leur pathologie initiale et l'immunodépression relative dont ils sont victimes, plus à risque de développer une infection en cas de colonisation par *P. aeruginosa*.^{109,184}

Gravité clinique

Une étude Belge de 1988 avait estimé que 3% des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, tous sites d'infection confondus, étaient suivies de complications cliniques sévères.¹⁸⁵

Les souches cliniques de *P. aeruginosa* responsables d'infections pourraient être plus résistantes et plus virulentes que les autres souches.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ Cette donnée reste néanmoins controversée. L'étude sur 7 ans des données de surveillance nationale Allemande des infections nosocomiales en réanimation a identifié l'infection à *P. aeruginosa* résistant comme facteur de risque indépendant de décès en cas de pneumopathie nosocomiale.¹⁹⁰ Une étude Parisienne a noté une absence de surmortalité chez les patients infectés par un *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline versus ceux infectés par un *P. aeruginosa* sensible, ce en ajustant sur les critères de gravité¹⁹¹ et corroborant les résultats d'une étude antérieure réalisée aux Pays-Bas.¹⁹²

Les infections pulmonaires à *P. aeruginosa* en réanimation peuvent être d'évolution sévère chez les patients présentant des comorbidités tels que immunodéprimés ou cancéreux avec une mortalité attribuable variant de 30 à 50% selon les études.¹⁹³⁻¹⁹⁵ Pour tout type de patients confondus, *P. aeruginosa* a été relié à un excès de mortalité en cas de pneumopathie^{107,196-201} et lié à une augmentation de la durée de séjour et de la durée de ventilation.¹⁹⁶

Le pronostic rapporté des septicémies à *P. aeruginosa* est sévère avec une mortalité supérieure à 50% dans certaines études, conditionnée par les comorbidités, la précocité et le choix du traitement (efficace dans les 24 heures).^{74,75,141,198,202,203} Un sepsis à *P. aeruginosa* pourrait conduire à une fréquence plus élevée de détresse respiratoire secondaire et entraîner une durée de séjour plus longue qu'un sepsis à un autre micro-organisme.²⁰⁴ Les infections oculaires par *P. aeruginosa* sont rares en réanimation mais gravissimes, pouvant rapidement entraîner une panophtalmie appelée avec raison « fonte purulente de l'œil ».²⁰⁵

Si les conséquences cliniques d'une infection à *P. aeruginosa* sont indéniablement sévères, le coût qu'elles engendrent pour le service n'est pas négligeable.^{201,206} Une étude médico-économique menée suite à une épidémie dans une réanimation Espagnole ayant touché 67 patients (dont 17 infectés) a pu calculer que la durée supplémentaire de séjour attribuable à une infection à *P. aeruginosa* était de 70 jours. Le coût supplémentaire des 17 infectés a représenté 30 000 euros, mais au total, cette épidémie de colonisation/infection aura coûté au service plus de 300 000 euros de dépenses supplémentaires (dont frais de dépistages, consommables, charge de travail et pharmacie)²⁰⁷

Conclusion

Une infection à *P. aeruginosa* chez un patient de réanimation peut être considérée comme une infection sévère pouvant être suivie de conséquences cliniques redoutables. Etant donné l'épidémiologie de ce micro-organisme en réanimation, il importe de pouvoir prévenir au mieux son acquisition. La connaissance de la chaîne de contamination de ce pathogène en réanimation mérite d'être détaillée.

1.4. Chaîne épidémiologique de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation

Réservoirs

Les patients peuvent représenter un réservoir et il a été estimé que la proportion de porteurs de *P. aeruginosa* était de l'ordre de 2 à 10% dans la population générale.^{90,109} Les principaux sites de portage de cette bactérie sont la sphère ORL (nez et oropharynx), le tractus intestinal et la peau en plus faible proportion.^{109,208} La plaque dentaire des patients, notamment âgés, peut être un réservoir de *P. aeruginosa*²⁰⁹ et conduire à une colonisation oropharyngée.²¹⁰ Certaines réanimations peuvent avoir un taux élevé de patients porteurs de *P. aeruginosa* à l'admission (jusqu'à 34% dans une réanimation des Pays-Bas).⁸² Les facteurs de risque de portage d'un *P. aeruginosa* résistant à l'admission en réanimation sont une hospitalisation supérieure à 48h et un antécédent d'antibiothérapie combinant au moins trois antibiotiques différents.²¹¹ Les patients trachéotomisés, intubés hébergent rapidement *P. aeruginosa* qui colonise la partie supérieure du tractus respiratoire.

L'environnement direct (exemple : lit) d'un patient porteur est contaminé et peut constituer un réservoir.²¹¹ *P. aeruginosa* combine une capacité de survie importante dans l'environnement et une plasticité génomique très adaptée à la survie dans des niches au sein des réanimations.¹⁵⁷ Sa survie dans l'environnement est estimée à une médiane de 1,5 jours et les clones ayant une meilleure aptitude à la survie seraient plus aptes à la transmission croisée.^{212,213}

Les soignants peuvent être également un réservoir, certains étant des porteurs sains.²¹⁴⁻²¹⁶

Les professionnels de la réanimation sont aussi des vecteurs potentiels par leurs mains et leur tenue qui se contaminent au contact d'eau ou de patients contaminés.^{18,217} Il a déjà été identifié du *P. aeruginosa* sur les dossiers patients papier, preuve du manuportage aisé de cette bactérie.²¹⁸ Une étude a montré que des professionnels pouvaient porter sur leurs mains la souche de *P. aeruginosa* du patient précédemment pris en charge.⁷³ La réalisation d'aspirations en circuit non-fermé chez un patient porteur de *P. aeruginosa* peut contaminer la tenue des soignants ainsi que l'environnement proche du patient.¹³³

A l'hôpital, et à fortiori en réanimation, *P. aeruginosa* a pu être identifié dans l'eau et sur les matériels et surfaces en contact avec l'eau. Humidificateurs, respirateurs, et tous dispositifs médicaux en contact avec de l'eau contaminée peuvent ainsi constituer des réservoirs au sein de la réanimation.^{38,109,219} La formation de biofilm dans les réseaux d'eau est d'autant plus favorisée si l'écoulement des flux à l'intérieur de ces conduits est lent, car la fixation de la bactérie est plus aisée du fait des faibles perturbations engendrées.²²⁰

L'eau dans la chaîne de transmission de *Pseudomonas aeruginosa*

Plusieurs études dans la littérature ont tenté de faire le lien entre la contamination des points d'eau et la survenue d'infection ou de colonisation chez les patients de réanimation, notamment en réalisant des études prospectives avec typage moléculaire des souches identifiées. Ainsi, 10 à 68% des points d'eau (robinets) d'une réanimation peuvent être contaminés par *P. aeruginosa*^{34,66} et 14% à 50% des épisodes de colonisation/infection ont pu être rapportés à un clone présent dans l'eau du service.^{34, 218,221-229} Un taux élevé de points d'eau contaminés a pu être corrélé à une augmentation des cas d'acquisition de *P. aeruginosa*.^{38,60,230} La colonisation digestive de patients de réanimation a pu être reliée à l'ingestion d'eau du réseau contaminée⁶⁶ mais également la consommation d'eau embouteillée contaminée.²³¹ L'investigation d'une épidémie à *P. aeruginosa* dans un service de réanimation a identifié le point d'eau central utilisé pour le lavage des mains du personnel comme source commune.²³² Dans une réanimation suisse, parmi les neuf clones différents identifiés, un clone unique présent dans les points d'eau était responsable de 42% des cas d'acquisition sur un an.²²¹

Plusieurs souches peuvent cohabiter au sein des points d'eau d'un même service : certaines peuvent persister plusieurs semaines, d'autres peuvent disparaître entre deux prélèvements, ce qui peut être dû à des prélèvements faussement négatifs ou à une rétro-contamination du point d'eau après sa désinfection ; les siphons peuvent également être contaminés.^{213,227} Dans certaines réanimation, la rétro-contamination serait d'ailleurs le mode le plus fréquent de contamination du point d'eau.²³³

Le matériel et les dispositifs médicaux dans la transmission de *P. aeruginosa*

Tout dispositif ne faisant pas l'objet d'un entretien optimal peut constituer un réservoir de *P. aeruginosa* et une source d'acquisition pour les patients de réanimation.^{208,234} Endoscopes, humidificateurs et aérosols sont des sources de contamination fréquemment identifiées lors d'épidémies à *P. aeruginosa*.^{226,232} Une épidémie de 20 cas de colonisation/infection pulmonaire à souche unique de *P. aeruginosa* a été liée à la contamination d'un dispositif réutilisable permettant de bloquer la mâchoire (« bite block ») : l'épidémie s'est instantanément arrêtée après le passage à des dispositifs à usage unique.²³⁵

Les surfaces dans la chaîne de transmission de *P. aeruginosa*

P. aeruginosa peut survivre dans l'environnement mais la modélisation de la transmission de ce micro-organisme par les surfaces n'a encore jamais été réalisée. Un article a été soumis en ce sens à l'American Journal of Infection Control (impact factor 3,07) et est présenté en annexe 1. Nous proposons une première étape dans l'approche de cette transmission en décrivant une méthode d'estimation du risque de contamination des surfaces par *P. aeruginosa* dans le box d'un patient porteur.

La transmission croisée de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation

Au total, en réanimation, la transmission croisée entre deux patients est le plus souvent indirecte via les surfaces, le matériel, les mains et la tenue des soignants. Le réseau allemand de surveillance des infections nosocomiales en réanimation a estimé que 37% des infections nosocomiales (tous micro-organismes confondus) étaient liées à une transmission croisée.²³⁶ La transmission croisée peut être objectivée lorsqu'un patient se colonise ou s'infecte avec une souche déjà identifiée chez un autre patient. Les études publiées indiquent une part de la transmission croisée dans l'acquisition de *P. aeruginosa* variant de 2 à 64%.^{78,192,210,237,238} Le taux d'acquisition d'un *P. aeruginosa* identifié chez un précédent patient (mais non identifié dans l'eau) a pu être calculé sur 10 ans dans une réanimation où le taux moyen d'acquisition était de 34/1000 admissions par an : il variait entre 1,9 et 20/1000 admissions, avec des chiffres dépassant 10/1000 en cas d'épidémie.³⁸ Certains auteurs ont estimé que 50% des colonisations du tractus respiratoire par *P. aeruginosa* et 25% à 31% des pneumopathies à *P. aeruginosa* sous ventilation pouvaient résulter d'une transmission croisée.^{75,239} *P. aeruginosa* n'est cependant pas forcément le micro-organisme le plus transmis par transmission croisée : une modélisation faite par une équipe allemande en 2007 a estimé que 73% des cas d'acquisition de staphylocoque doré résistant à la méticilline résultaient d'une transmission croisée en réanimation contre 45% des cas d'acquisition de *P. aeruginosa* résistant à l'imipénème.²⁴⁰ En cas d'épidémie, la transmission croisée est le plus souvent incriminée et c'est souvent un seul clone de *P. aeruginosa* qui circule.^{69,17,216,222,241-247} Certaines épidémies ont toutefois été la conséquence de la circulation de plusieurs clones.²⁴⁸⁻²⁵⁰ La mise en place de mesures barrière adaptées et le bon respect des précautions standard et complémentaires jugulent généralement ce type d'épidémie.

La transmission croisée est ainsi très souvent constatée ou suspectée mais peu d'équipes ont tenté de la modéliser.^{251,252}

Origine endogène ou exogène

Au final, les auteurs distinguent ainsi habituellement les cas d'infection d'origine exogène (infection à un micro-organisme préalablement présent chez un autre patient ou présent dans l'environnement) et les cas d'infection d'origine endogène (souche identifiée nulle part ailleurs, infection à partir de la flore du patient).

L'origine endogène est souvent considérée comme la source principale des infections à *P. aeruginosa* (25 à 100%), notamment en cas de pneumopathie^{66,75,82,223,253-256} à la faveur d'une pression de sélection par les antibiotiques reçus.

La part de l'origine endogène et de l'origine exogène de *P. aeruginosa* varie considérablement d'une étude à l'autre du fait de différences entre les services concernant le respect des précautions standard et les mesures barrières, la configuration des locaux et des points d'eau.^{89,257}

La proportion d'acquisition de *P. aeruginosa* (colonisation ou infection) en réanimation due à une origine exogène semble varier entre 15 et 92% des cas.^{60,82,192} Une analyse des souches de *P. aeruginosa* sur 10 ans dans une réanimation Suisse a permis d'objectiver un taux d'infections endogènes stable dans le temps et une variabilité concernant l'incidence des infections liées à une contamination hydrique ou à une transmission croisée de patient à patient.³⁸ Le schéma épidémiologique n'est pas le même entre deux réanimations d'un même hôpital et entre deux hôpitaux différents.²⁵⁸ Les différents modes de transmission cohabitent avec une prédominance de l'un ou l'autre des mécanismes.³⁴ Une équipe Finlandaise a rapporté une épidémie à *P. aeruginosa* liée à la présence de ce micro-organisme dans l'eau de la réanimation mais une persistance endémique du clone a été constatée malgré la disparition de la contamination hydrique (autre réservoir environnemental et portage par les professionnels suspecté).²²⁴

Un certain nombre d'auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque individuels d'acquisition de *P. aeruginosa* en réanimation. Ces facteurs « hôte » étaient un antécédent d'hospitalisation (notamment en réanimation) avant l'admission,^{72,73,196} un antécédent de colonisation antérieure,⁶⁹ un âge avancé,¹⁷⁶ une sinusite,^{192,259} un diabète,⁷² une durée séjour prolongée,^{192,196,260,261} la présence de dispositifs invasifs^{192,261} dont au moins un cathéter vasculaire central^{73,192} et une ventilation mécanique,^{64,69,73,175,192,262,263} un antécédent d'antibiothérapie prolongée^{64,69,82, 142,169,176,192,261,264-267} et chez les brûlés, plus de 60% de la surface du corps brûlée.²⁶⁰

Quelques facteurs pouvant favoriser l'origine exogène ont également été publiés tels qu'un ratio infirmière-patient diminué et une faible observance des mesures de prévention.^{258,261}

Une étude observationnelle de deux ans et demi au Canada a noté une corrélation entre le

taux d'acquisition de *P. aeruginosa* et la proportion de chambres multiples dans le service de réanimation.²⁶⁸

Une étude multicentrique récente a étudié simultanément les facteurs patients et service associés à la prévalence des infections nosocomiales à *P. aeruginosa* (tous types de services confondus)²³⁰ mais à ce jour aucune étude multicentrique n'a analysé les facteurs individuels et contextuels sur des données d'incidence.

Conclusion

Les réservoirs en réanimation apparaissent multiples pour *P. aeruginosa* qui peut faire l'objet de transmission croisée. Si l'origine endogène et les facteurs individuels semblent majoritaires dans la survenue d'une infection à *P. aeruginosa*, la part des facteurs contextuels paraît sous-estimée. Or ces derniers présentent l'avantage non négligeable de pouvoir être modifiés selon des recommandations qui pourraient être à définir. Le dernier point de ce chapitre fera l'état des lieux concernant les recommandations relatives à *P. aeruginosa* en réanimation.

1.5. Recommandations existantes concernant *P. aeruginosa* en réanimation

Prévention du risque infectieux

En France, il existe des recommandations de prévention du risque infectieux en réanimation qui peuvent, en étant appliquées, conduire à la réduction des infections nosocomiales, tous micro-organismes confondus. Ces recommandations, non spécifiques à *P. aeruginosa* sont en faveur d'un bon respect des mesures d'hygiène générale et individuelle, des précautions standard et d'une asepsie rigoureuse dans la pratique des soins.

Les documents disponibles à l'heure actuelle sont accessibles sur

- le site d'information « nosobase », rubrique « recommandations » http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/sommaire_recommandations_themes.html
- le site de la société de réanimation de langue Française, rubrique « médiathèque », chapitre « conférences et recommandations »
<http://www.srlf.org/mediatheque/conferencerecommandations/cc/index.phtml>
- le site de la société française d'anesthésie réanimation rubrique « conférences de consensus » <http://www.sfar.org/categorie/9/conferences-consensus/1>.

Il s'agit de :

- la conférence de consensus SFAR/SRLF pour la prévention des Infections Nosocomiales en Réanimation, transmission croisée et nouveau-né exclus, 2008.
- le rapports d'experts : « risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR » 2005,
- le guide : « Guide des bonnes pratiques de désinfection des dispositifs médicaux ». Ministère de l'emploi et de la solidarité. Secrétariat d'Etat à la Santé 1998, avec fiches d'actualisation en 2003 concernant la désinfection des dispositifs médicaux en anesthésie et en réanimation,
- les recommandations des experts de la Société de Réanimation de Langue Française pour la prévention de la transmission croisée en réanimation de 2002 (Réanimation 2002 ; 11:250-256)
- les recommandation SRLF « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins » 2002,
- la conférence de consensus « Sevrage de la ventilation mécanique (à l'exclusion du nouveau-né et du réveil d'anesthésie) » SFAR 2001,

- les recommandations pour les structures et le matériel de l'anesthésie pédiatrique. SFAR 2000,
- le guide « guide pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation » du collectif REANIS publié en 1999, (Arich C, Auboyer C, Bussy C, Carlet J, Chemorin C, Descamps JM, Dumay MF, Gottot S, Gouin F, Lepape A, Nocilas-Chanoine MH, Nitenberg G, Pairault M, Sollet JP, Thomas R, Lucas-Baloup I. Guide pour la prévention des infections nosocomiales en réanimation, Paris. (1999) GlaxoWellcome, 287p)
- la conférence de consensus « Quel abord trachéal pour la ventilation des malades en réanimation ? (à l'exclusion du nouveau-né) » 1998,
- le guide « traitement du matériel de ventilation en anesthésie réanimation » du CCLIN Sud-Ouest 1997,
- le guide « guide des bonnes pratiques d'hygiène en anesthésie », CCLIN Sud-Est 1996,

Prévention de *P. aeruginosa*

Il existe des recommandations abordant la problématique de *P. aeruginosa* :

- les recommandations « Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, 2004 », proposent une antibiothérapie probabiliste en cas de pneumopathie et donnent des éléments de suspicion d'une infection à *P. aeruginosa*. Ainsi, pour les pneumopathies communautaires, *P. aeruginosa* doit être suspecté en cas de traitement antibiotique fréquent, dilatation des bronches et corticothérapie au long cours. Pour les pneumopathies tardives acquises sous ventilation mécanique (≥ 7 jours de ventilation mécanique) ou pneumopathies précoces avec antibiothérapie ou hospitalisation antérieure dans un service à risque, le traitement doit comporter une activité anti-*P.aeruginosa*.
- le document de la Haute Autorité de Santé de juillet 2008 : « Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé - HAS juillet 2008 » précise que des informations relatives à l'écologie locale et aux résistances doivent être régulièrement produites et conseille cette stratégie pour le *P. aeruginosa* résistant à la ceftazidime selon la situation épidémiologique du service.

- les recommandations « Surveiller et prévenir les infections associées aux soins. HCSP, SFHH, 2010 » et « Prévention de la transmission croisée précautions complémentaires contact SFHH 2009 » indiquent que sur choix éclairé du comité de lutte contre les infections nosocomiales, des précautions complémentaires peuvent être mises en place autour d'un patient porteur de *P. aeruginosa* avec une résistance à l'imipénème associée à d'autres résistances. Si un dépistage de ce micro-organisme est organisé, les sites recommandés sont un prélèvement rectal et de gorge (ou aspiration trachéale) et il n'y a pas lieu de décontaminer un porteur. Ces mêmes recommandations indiquent en perspectives de recherche que l'eau peut constituer un réservoir pour *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa peut survivre dans l'environnement hydrique d'une réanimation. Concernant le nombre de points d'eau par chambre, le décret n° 20 02-465 du 5 avril 2002 relatif à la réanimation, aux soins intensifs et à la surveillance continue mentionnait que les établissements hospitaliers devaient présenter deux points d'eau par chambre dans les services de réanimation. Leur utilisation devait également être différenciée avec un point d'eau affecté pour le lavage des mains, l'autre pouvant servir au lavage du petit matériel. Cette différenciation avait pour but de limiter le risque de rétro contamination des points d'eau utilisés pour le lavage des mains (et donc indirectement de limiter le manuportage de germes hydriques tels que *P. aeruginosa* lors de l'hygiène des mains). Cependant, la conférence de consensus SRLF/SFAR de novembre 2008 indique qu'il ne faudrait plus qu'un seul point d'eau par chambre, du fait de l'essor de l'utilisation de produits hydro-alcooliques pour l'hygiène des mains.

Concernant la surveillance de la contamination des points d'eau pour soins standard, aucune fréquence n'est fixée actuellement par la réglementation. Il est recommandé dans le guide « Les catégories d'eau dans les établissements de santé : typologie, traitements complémentaires, référentiels. CCLIN Sud-Est. 2010 » (se référant au guide de la qualité de l'eau dans les établissements de santé) un contrôle trimestriel sur les points considérés comme représentatifs de la qualité de l'eau distribuée, avec nécessité d'absence de *P. aeruginosa*. La méthode de décontamination d'un point d'eau contaminé n'est cependant pas consensuelle.

Conclusion

Au total, il n'existe pas de recommandation Française spécifique concernant la prévention de l'incidence des infections à *P. aeruginosa* en réanimation. Il existe des recommandations en matière d'antibiothérapie probabiliste lorsque l'infection s'est déclarée. Et les rares recommandations de surveillance épidémiologique ou de mise en place de mesures de prévention complémentaires ne concernent que le *P. aeruginosa* multirésistant aux antibiotiques.

CHAPITRE 2

Hypothèses et objectifs

Au total, *Pseudomonas aeruginosa* figure toujours parmi les trois principaux micro-organismes responsables d'infections associées aux soins dans les services à haut risque vital que sont les réanimations. Toute infection à *P. aeruginosa* peut s'avérer sévère et délétère, du fait de la fragilité inhérente au patient mais également du fait d'une résistance naturelle de ce micro-organisme à de nombreux antibiotiques et d'un tropisme particulier pour le tractus respiratoire. Longtemps considéré comme d'origine majoritairement endogène l'infection à *P. aeruginosa*, et plus généralement son acquisition chez les patients, peut cependant être liée à au contexte d'hospitalisation, autrement dit aux caractéristiques propres du service. Chaque service est effectivement un microcosme où charge en soins, turnover des patients, respect des précautions standard, transmission croisée, pression de colonisation, pression de sélection par les antibiotiques et réservoirs environnementaux (eau, surfaces) lui sont uniques. Si le rôle de certains facteurs de risque liés au service, essentiellement le risque hydrique, a pu être identifié, la part attribuée aux facteurs contextuels dans l'acquisition de *P. aeruginosa* reste peu explorée. Pourtant ces facteurs sont probablement les seuls sur lesquels les soignants pourraient avoir une possibilité de contrôle. Les facteurs de risque liés au contexte d'hospitalisation méritent assurément d'être approfondis pour conforter ou renforcer les mesures de prévention mises en place en réanimation.

Les hypothèses de ce travail étaient les suivantes

- Il est possible d'identifier un profil de patient plus à risque d'infection à *P. aeruginosa*.
- Il existe une sous-estimation des rôles de la transmission croisée, de la pression de colonisation et de la contamination de l'environnement dans l'acquisition de *P. aeruginosa* par les patients de réanimation.
- Il est encore possible de réduire l'incidence de l'acquisition de *P. aeruginosa* par des recommandations complémentaires concernant le contexte de soins et par l'identification précoce de profils de patients à risque.

Les objectifs de ce travail étaient

- Déterminer les facteurs de risque individuels et contextuels (service) d'infection à *P. aeruginosa* en cas de pneumopathie et en cas d'infection urinaire nosocomiales via l'étude de la base nationale 2004-2006 REA-RAISIN et ainsi identifier un profil de patient plus à risque de pneumopathie et plus à risque d'infection urinaire à *P. aeruginosa* en réanimation.
- Déterminer des facteurs de risque individuels et contextuels précis d'acquisition de *P. aeruginosa* via la réalisation d'une étude multicentrique prospective et préciser le profil de patient plus à risque d'acquisition d'un *P. aeruginosa*.

La finalité était

- Définir une stratégie optimale pour prévenir les infections nosocomiales à *P. aeruginosa* en réanimation (profils de patients à risque et mesures de prévention).

CHAPITRE 3

Facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* en réanimation

Les infections à *P. aeruginosa* sont de pronostic péjoratif en réanimation. Des facteurs de risque ont déjà pu être indentifiés mais sans être systématiquement ajustés sur les caractéristiques du service. La base de données REA-RAISIN 2004-2006 a été utilisée pour identifier un profil de patient plus à risque d'infection à *P. aeruginosa* en cas de pneumopathie et en cas d'infection urinaire nosocomiale.

3.1. Contexte

Pneumopathies

Les pneumopathies nosocomiales touchent 13% des patients de réanimation selon le rapport national de la surveillance REA-RAISIN 2009 et *P. aeruginosa* représente 19% des germes identifiés.⁵⁸

Un grand nombre de facteurs de risque d'acquisition d'une pneumopathie nosocomiale en réanimation, tous germes confondus, ont été identifiés : l'altération des défenses naturelles, la présence de dispositifs invasifs, la sédation, l'altération de l'état neurologique, l'inhalation, le décubitus dorsal, la présence d'un inoculum bactérien important, la contamination du matériel, la dénutrition, une antibiothérapie sélective, la présence de comorbidités et une durée prolongée de séjour et d'intubation sont ainsi régulièrement cités.²⁶⁹ Des mesures de prévention existent telles que le fait d'installer le patient en position semi assise, de réaliser des bains de bouche, de respecter les précautions standard, d'ajuster l'antibiothérapie et de privilégier la ventilation non invasive lorsque cela est possible.²⁶⁹⁻²⁷²

Par contre les facteurs de risque de pneumopathie spécifiques à un micro-organisme donné sont peu décrits. Concernant les pneumopathies à *P. aeruginosa*, la littérature a déjà identifié l'âge, l'immunodépression, une chirurgie, un antécédent d'antibiothérapie, une sonde gastrique, la ventilation mécanique, une broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) et un antécédent de trachéo-bronchite pendant le séjour comme facteurs de risque de pneumopathie à *P. aeruginosa*.^{66-69,273,274} Cependant, ces études étaient monocentriques et n'ajustaient pas sur des caractéristiques service.

Infections urinaires

Les infections urinaires nosocomiales en réanimation sont moins fréquentes que les pneumopathies (5,3% des patients sondés selon le rapport national de la surveillance REA-RAISIN 2009)⁵⁸ mais la part des infections à *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas négligeable (14% des germes identifiés en cas d'infection urinaires selon le même rapport) et la prise en charge d'une telle infection peut s'avérer plus complexe du fait du profil naturellement résistant de ce micro-organisme.

Là encore si des facteurs de risque d'acquisition d'une infection urinaire ont été décrits (sondage urinaire prolongé, sexe féminin, obstacle sur les voies urinaires, résidu vésical, séjour prolongé en réanimation ou antibiothérapie antérieure)^{72,275,276} peu d'études ont analysé les facteurs de risques spécifiques d'une infection urinaire à *P. aeruginosa*. A ce jour, les facteurs de risque d'infection urinaire identifiés dans la littérature sont une vessie neurologique, un antécédent de chirurgie de la prostate et la prise au long court de corticoïdes ou d'antibiotiques ; le plus souvent ces facteurs n'ont là encore pas été ajustés sur des facteurs services.^{15,70-72}

Ainsi, il était intéressant de pouvoir définir un profil de patient plus à risque d'infection par *P. aeruginosa* en cas de pneumopathie ou d'infection urinaire nosocomiale, tout en prenant en compte des caractéristiques du service.

3.2. Base de données REA-RAISIN

Il a été demandé au comité de pilotage de la surveillance des infections nosocomiales en réanimation REA-RAISIN de pouvoir exploiter la base de donnée nationale. La base de données nationale 2004-2006 a ainsi été obtenue en 2008.

La surveillance nationale REA-RAISIN est une surveillance en réseau créée pour répondre à plusieurs objectifs : proposer aux équipes de réanimation un outil de surveillance prospectif des principales infections nosocomiales dans leur service, permettre aux services de connaître leurs taux d'infection, mettre en commun des données épidémiologiques, permettre aux réanimateurs de se positionner par rapport à un ensemble de services et de patients comparables, décrire les infections en termes d'écologie bactérienne et décrire les taux d'infections en fonction de paramètres reflétant l'hétérogénéité des patients et l'intensité de l'exposition au risque. Cette surveillance a débuté dans l'inter région Sud-Est en 1994 puis s'est progressivement étendue dans les autres inter régions pour conduire à une surveillance nationale (méthodologie commune) en 2004.

Le comité de pilotage national de cette surveillance comprend des experts (médecins réanimateurs), des membres des Centres de coordination et de lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN) et de l'institut de veille sanitaire (InVS). La base de données nationale, définie par le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN), est coordonnée par le CCLIN Sud-Est à Lyon. Les conditions d'accès et l'utilisation de la base de données sont celles définies par la charte du RAISIN adoptée par les cinq CCLIN et l'InVS. La surveillance est relayée par les CCLIN qui apportent une aide méthodologique et technique aux établissements participant de leur inter région.

Les services de réanimation participent sur la base du volontariat pour une durée minimale de six mois chaque année (janvier-juin). La saisie est faite sur un outil epi-info. Les données des participants sont transmises de façon anonymisée au CCLIN.

La surveillance est proposée à tous les services des établissements publics ou privés de France pratiquant la réanimation (à l'exclusion des réanimations néonatales, pédiatriques et des services de soins continus et soins intensifs).

Pour un service participant, tout patient hospitalisé plus de deux jours en réanimation est inclus dans la surveillance (date de sortie > date d'entrée + 2) que le patient soit infecté ou non, et ce de manière ininterrompue pendant la période de recueil. La date de sortie sert de marqueur d'inclusion, c'est-à-dire que pour que ces patients soient inclus dans une période, leur date de sortie doit être comprise entre le premier et le dernier jour de cette période. La surveillance du patient cesse une fois le patient sorti du service ou décédé. La période d'enquête en 2004, 2005 et 2006 était de 6 mois de janvier à juin inclus.

Cette surveillance est basée sur une approche clinique : recueil simultané des facteurs de risque liés au patient et à son hospitalisation et des complications infectieuses pouvant survenir. Ainsi étaient recueillis en 2004, 2005 et 2006 : les dates d'entrée, de sortie, de décès, la date de naissance, le sexe, la notion de traitement antibiotique à l'entrée, de traumatisme, la catégorie diagnostique (médical, chirurgie urgente, chirurgie réglée), la provenance du patient (extérieur, réanimation, autre service), l'immunodépression, le score de gravité IGS II, l'exposition à des dispositifs invasifs (intubation, cathétérisme veineux central, sondage urinaire (présence ou absence, date de début et de fin) réintubation durant le séjour, date de la 1^{ère} réintubation et site d'insertion du cathéter), les infections (pneumopathie, colonisation/infection liée aux cathéter, bactériémie, infection urinaire) avec date de l'infection, micro-organisme(s) et résistance et type de méthode diagnostique pour la pneumopathie. Seules les infections nosocomiales (survenant plus de deux jours après l'entrée du patient dans le service de réanimation) étaient prises en compte.

Les définitions des infections étaient issues des référentiels suivants :

- Infections urinaires et bactériémies : CTINILS. Ministère chargé de l'Emploi et de la Solidarité. 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Deuxième édition, 1999 ;
- Pneumopathies : protocole européen HELICS. (Suetens C, Savey A, Lepape A, Morales I, Carlet J, Fabry J. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation : vers une approche consensuelle en Europe. Réanimation 2003, 12:205-213) ;
- Colonisation, infections sur cathéters : réactualisation de la XIIe conférence de consensus de la SRLF. Timsit JF. infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. Réanimation 2003, 12:258-65.

La participation au réseau nécessitait obligatoirement la possibilité d'analyses semi-quantitatives pour le diagnostic microbiologique des pneumopathies (lavage bronchoalvéolaire (LBA), brosse, cathéters protégés, mini-LBA) et l'envoi systématique au laboratoire de bactériologie de tout cathéter veineux central enlevé dans le service (méthode quantitative de Brun-Buisson). Les pratiques (telles que méthodes de pose du cathéter et indication d'ablation) devaient par ailleurs être définies et consensuelles à l'intérieur d'un même service. La méthodologie 2006 est jointe en annexe 2.

Quelques données services étaient disponibles : numéro anonymat unique du service, inter région, type de réanimation (médicale, chirurgicale, polyvalente, spécialisée) et nombre de lits.

3.3. Méthode et stratégie d'analyse

La même stratégie d'analyse a été utilisée pour l'étude des pneumopathies et des infections urinaires. Il a été choisi de présenter ici plus spécifiquement les aspects méthodologiques concernant le travail sur les pneumopathies.

Nous avons extrait de la base de données 2004-2006 l'ensemble des patients ayant présenté une pneumopathie bactériologiquement documentée et considérée comme certaine. Une pneumopathie certaine avait systématiquement fait l'objet de la méthode de diagnostic suivante : prélèvement distal protégé semi-quantitatif ou prélèvement distal non protégé semi-quantitatif, ou méthode alternative de niveau de preuve élevé (définition détaillée en annexe 2).

Seule la première pneumopathie survenue au cours du séjour a été considérée pour l'analyse.

Selon le ou les micro-organisme(s) identifié(s) lors de la pneumopathie, les patients ont pu être classés en deux groupes : patient avec pneumopathie nosocomiale à *P. aeruginosa* ou patient avec pneumopathie nosocomiale à un autre micro-organisme.

En cas de pneumopathie multi-germes (7% des pneumopathies recensées), la pneumopathie était considérée comme liée à *P. aeruginosa* si ce micro-organisme était présent. La question d'un biais de mesure s'est posée : en cas de présence de plusieurs micro-organismes lequel est responsable de la pneumopathie ? Peut-on vraiment parler de pneumopathie à *P. aeruginosa* ? Les réanimateurs interrogés sur ce point ont indiqué que *P. aeruginosa*, du fait de son profil naturel de résistance était systématiquement pris en compte dans le traitement curatif d'une telle pneumopathie multi-germes et qu'il pouvait donc être raisonnable de considérer qu'il s'agissait bien d'une pneumopathie à *P. aeruginosa*. Par ailleurs, l'objectif de l'analyse étant de déterminer les facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa* (et pas les conséquences cliniques), le fait de considérer une pneumopathie multigerme à *P. aeruginosa* gardait tous son sens. Dans la littérature, cette stratégie a d'ailleurs été retrouvée.¹⁵⁻²⁷⁷

La variable expliquée était donc une variable binaire : pneumopathie nosocomiale à *P. aeruginosa* (oui/non) et des variables explicatives patients et services étaient disponibles. La méthode d'analyse choisie a été une régression logistique multiniveau ou modèle hiérarchique (avec en niveau 1 : le patient, et en niveau 2 : le service). L'analyse de Poisson n'a pas été retenue car l'incidence de *P. aeruginosa* en cas de pneumopathie n'était pas considérée comme faible et l'analyse de la littérature constatait l'utilisation de la régression logistique dans ce type de contexte.

Les patients d'une même réanimation ont tous un point commun : leur service d'hospitalisation. Ils partagent le même personnel et sont pris en charge selon une organisation et des pratiques identiques dans un environnement où l'écologie bactérienne est spécifique. Il est dit que ces patients constituent un « cluster ». Les caractéristiques des patients d'un même service peuvent donc être corrélées et une correction doit être réalisée pour le service.²⁷⁸⁻²⁸² Les données présentent ici une structure hiérarchique : des individus se trouvent regroupés au sein d'unités plus vastes. Apparue au milieu des années 1980, les modèles multiniveaux portent une attention particulière à cette structure hiérarchique de la variabilité et constituent comme tels des outils utiles en analyse contextuelle.²⁸³ Les conditions d'utilisation de ce type de modélisation étaient respectées du fait du nombre

important de services (environ 200) et du faible nombre de patients inclus dans chaque service.^{279,284-286}

L'analyse multiniveau a été réalisée à l'aide du logiciel MIWin 2.15 (Multilevel analysis for windows, Bristol university, center for multilevel modelling). Cette analyse débute habituellement par l'élaboration d'un modèle multiniveau vide qui fournit la répartition initiale de la variance entre les différents niveaux, grâce aux termes aléatoires inclus à chacun d'eux. En quantifiant ensuite la réduction que connaît la variance de niveau 2 (service) après ajout des variables individuelles (patient), on s'efforce de distinguer la part des variations due à des effets proprement contextuels (service) de celle imputable aux caractéristiques des patients.²⁸⁷⁻²⁸⁸ Ensuite, la réduction que connaît la variance des résidus de niveau 2 lorsque l'on introduit des facteurs contextuels, ou interactions inter-niveaux, est quantifiée. On examine ainsi si les variables contextuelles utilisées sont capables d'expliquer les variations inter-groupes observées, ou si il faut recourir à d'autres facteurs explicatifs.²⁸⁹⁻²⁹³

L'analyse de l'effet contextuel peut être abordé via le calcul du coefficient de corrélation intraclasse (ICC) qui mesure la part de la variance résiduelle de la variable expliquée imputable au niveau 2 (service). Dans le cas d'une régression logistique, ce coefficient est estimé (ici par la méthode de Snijders et Bosker) et représente alors la corrélation des caractéristiques patients au sein d'un même service.^{289,294} Plus l'ICC est grand, plus la variance entre les services est importante. Cette variance de niveau 2 peut aussi être exprimée sous forme d'odds ratio median (MOR). Son utilisation n'est pas systématique selon les auteurs mais peut être parfois plus facile à appréhender que l'ICC.^{289,290} Il s'agit de la valeur médiane de l'odds ratio entre le service avec le plus haut risque et le service avec le plus faible risque. Le MOR peut être conceptualisé comme l'excès de risque qu'un patient aurait (en médiane) s'il était transféré dans un service ayant un plus haut risque que son service d'origine. Le MOR permet ainsi d'apprécier si le risque individuel d'infection à *P. aeruginosa* est déterminé par le service d'hospitalisation. Si le MOR est égal à 1, il n'y a pas de différence entre les services concernant la probabilité d'infection à *P. aeruginosa*. Plus le MOR est grand, plus le service d'hospitalisation apparaît être un élément incontournable pour comprendre les variations de probabilité individuelle d'infection à *P. aeruginosa*. Le logiciel MIWIN permet de calculer un équivalent d'intervalle de confiance à 95% du MOR, appelé « credible interval ». Il a été décidé ici de calculer ICC et MOR.

Enfin, il a été vérifié en début d'analyse que l'hétérogénéité entre les services était bien significative dans le modèle multiniveau naïf.^{295,296} Un troisième niveau représentant l'année a été envisagé mais l'hétérogénéité entre les années n'étant pas significative, le modèle est donc resté à deux niveaux.

3.4. Facteurs de risque de pneumopathie nosocomiale à *P. aeruginosa*

L'article suivant a été publié dans le Journal of Hospital Infection (impact factor 3,1) et synthétise le travail d'identification des facteurs de risque d'infection par *P. aeruginosa* en cas de survenue d'une pneumopathie nosocomiale en réanimation.

Journal of Hospital Infection Volume 79, Issue 1, September 2011, Pages 44-48

Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN

A.G. Venier^{a, h}, D. Gruson^b, T. Lavigne^c, P. Jarno^d, F. L'Hériteau^e, B. Coignard^f, A. Savey^g, A.M. Rogues^h and the REA-RAISIN group[†]

^a Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control, South-western Regions, Bordeaux, France

^b Medical Resuscitation Unit, University Hospital Pellegrin, Bordeaux, France

^c Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control, Eastern Regions, Strasbourg, France

^d Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control, Western Regions, Rennes, France

^e Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control, Northern Regions, Paris, France

^f National Institute for Health Surveillance, Saint Maurice, France

^g Coordinating Centre for Nosocomial Infection Control, South-eastern Regions, Lyon, France

^h INSERM, U657, Bordeaux, France

[†] REA-RAISIN national steering group: study authors and P.E. Bollaert, R. Gauzit, G. Janvier, A. Lepape, Ph. Seguin, J.F. Timsit, F. Daniel, N. Garreau, E. Reyreaud, B. Tressieres.

Corresponding author. Anne-Gaëlle Venier. Address: CCLIN Sud-Ouest, CHU Pellegrin, place Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France. Tel.: +33 556 796 058; fax: +33 556 796 012.

Received 6 October 2010; accepted 9 May 2011. J.A. Child. Available online 7 July 2011.

Summary

Pseudomonas aeruginosa is an important pathogen of complicated pneumonia in intensive care units (ICUs). Our objective was to determine 'patient' and 'ward' risk factors for *P. aeruginosa* pneumonia among patients with nosocomial pneumonia in ICU. Data from the 2004–2006 prospective French national nosocomial infection surveillance in ICUs (REA-RAISIN) were used, including patients admitted for >48 h in ICU and who developed nosocomial pneumonia. Only first pneumonia was considered and categorised as either *P. aeruginosa* pneumonia or other micro-organism pneumonia. Multilevel logistic regression model (patient as first level and ward as second) with *P. aeruginosa* pneumonia as binary outcome was performed. Of 3,837 included patients from 201 different wards, 25% had *P. aeruginosa* pneumonia. *P. aeruginosa* was significantly more frequent in late onset pneumonia. Higher probability of *P. aeruginosa* pneumonia was associated with higher age and length of mechanical ventilation, antibiotics at admission, transfer from a medical unit or ICU, and admission in a ward with higher incidence of patients with *P. aeruginosa* infections. Lower probability of *P. aeruginosa* was associated with traumatism and admission in a ward with high patient turnover. Our analyses identified a patient's profile and some ward elements that could make suspect *P. aeruginosa* in case of nosocomial pneumonia.

Keywords: Hospital infection; Intensive care unit; Pneumonia; *Pseudomonas aeruginosa*; Resuscitation unit; Risk factors

Introduction

Despite major advance in techniques for the management of ventilator-dependent patients and reinforcement of infection control measures, rates of pneumonia are considerably higher among patients hospitalised in intensive care units (ICUs) compared with those in hospital wards, and pneumonia continues to complicate the course of 8–28% of patients receiving mechanical ventilation.^[1] *Pseudomonas aeruginosa* is one of the main pathogenic agents responsible for nosocomial pneumonia especially among patients in ICU.^[2] and ^[3] Ventilator-associated pneumonia caused by this micro-organism is a severe complication.^{[1], [4] and [5]} The origin of this infection can be endogenous (carriage by the patient when entering the ICU and infection by his own micro-organism), or exogenous [colonisation then infection with an external source such as other patient (cross-transmission), contaminated hands of healthcare workers, contaminated medical device (e.g. bronchoscope) or environment and water environment].^{[6], [7], [8] and [9]} But when a patient acquires nosocomial pneumonia, are there any 'clues' to help clinicians suspect *P. aeruginosa*? Are there any specific risk factors for developing *P. aeruginosa* pneumonia instead of other micro-organisms? To our knowledge, no study on this question has been published and we wondered whether the current nosocomial surveillance system could provide the answer. In France, national nosocomial infection surveillance in ICUs was established in 2004: the REA-RAISIN surveillance system (REAnimation – Réseau d'Alerte Investigation et Surveillance des Infections Nosocomiales).^[10] Participating wards routinely collect and report their nosocomial infections: the main objective of this study was to determine, on the basis of the REA-RAISIN surveillance database, 'patient' and 'ward' risk factors for *P. aeruginosa* pneumonia among patients with a nosocomial pneumonia.

Methods

Data collection

Since 2004 a yearly 6–12-month survey has been proposed to all volunteer ICUs. For the data collection, the RAISIN system prepared specific database-oriented Epi-Info-based software and a written operating manual with uniform definitions and surveillance protocols. Quality control was supervised by the RAISIN system. Each ward produced its own data report using the software.

All patients admitted for >48 h in the participating ward were included. Patients were followed up until discharge from ICU.

Four types of nosocomial infection were prospectively collected: pneumonia, urinary tract infection, catheter-related infection, and bacteraemia. For each patient, a standardised questionnaire was completed by the physician of the ICU. The following data were collected for each patient: age, gender, immunodeficiency status, Simplified Acute Physiology Score at admission (SAPS II score), ICU admission and discharge (date), origin of the patient before ICU admission (medical, ICU, no hospitalisation before admission), antibiotic therapy at admission, category of diagnosis at admission (medical, ruled surgery, emergency surgery), mechanical ventilation, urinary catheter, central vascular catheter, traumatism. Information on device use included start and end dates for a maximum of 20 dates for each device. Information on infections included diagnosis date and culture results (bacterial species and drug resistance pattern) for a maximum of two micro-organisms and 10 episodes for each infection site per patient. For *P. aeruginosa*, only resistance to ticarcillin and to ceftazidime were notified. Collected ward data were: geographical region, number of beds and type of ICU (medical, surgical, specialised, and polyvalent). Infections were diagnosed according to the RAISIN definitions in order to integrate the French database with the European HELICS surveillance programme (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance).^[11]

Pneumonia definition

Nosocomial pneumonia was defined as a pneumonia occurring after the first 48 h of ICU admission. The criteria for diagnosis of pneumonia were presence of a new or persistent lung opacity on chest radiographs plus one of the following findings: presence of fever (temperature >38 °C), a leucocyte count of >12,000 cells/mm³ or <4,000 cells/mm³, plus one of the following findings: purulent endotracheal aspirate, cough or dyspnoea or tachypnoea, oxygen need, significant auscultation, plus microbiological findings [protected specimen brush (PSB) and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid samples]. Significant thresholds were: PSB culture yielding $\geq 10^3$ cfu/mL, $\geq 2\%$ of recovered cells containing intracellular bacteria on direct examination of BAL fluid samples, and/or BAL culture yielding $\geq 10^4$ cfu/mL. Early onset ventilator-associated pneumonia (which occurs within the first four days of ventilation) and late onset pneumonia (occurring more than four days of ventilation) were described.^[12]

Analyses

Analyses included data from wards participating for at least one year between 2004 and 2006. Patients with *P. aeruginosa* nosocomial pneumonia were compared with patients with other nosocomial pneumonia. For each patient, only the first pneumonia was considered. For each ward, 'monthly patient turnover' was calculated from the ratio of the number of patients admitted per month to the number of beds on the ward, and the mean incidence of

P. aeruginosa infections was calculated from the ratio of the number of patients with *P. aeruginosa* infection (not only pneumonia) to the total number of patients (percentage). We analysed data using a multilevel logistic regression model with *P. aeruginosa* pneumonia as binary outcome.^[13] Data structure had two levels: individual patients (first level) and ward (second). Each variable was tested in a univariate model adjusted for the time at risk, then models were built by introducing the variables with $P < 0.20$ in the univariate analysis (MLwiN software 2.15). For quantifying heterogeneity between clusters, the median odds ratio (MOR) was calculated and intraclass correlation (ICC) was estimated with the linear threshold model method; the interval odds ratio (IOR) of the ward-level variable was also calculated to determine to what extent ward-level variables explain the heterogeneity of wards in terms of probability of pneumonia with *P. aeruginosa*.^[14] and ^[15]

Results

From 2004 to 2006, 201 different wards participating in the national REA-RAISIN surveillance were included (36% participated the three years). Most of them were polyvalent ICUs (71%), 13% were medical, 12% surgical. Geographical distribution was representative of national ICU distribution. The main characteristics of the wards are gathered in Table I.

Table I. Distribution of the main characteristics of the 201 participating wards^a

Ward characteristics	Mean (range)	Median
No. of beds	9.4 (4–32)	9
Proportion of patients with antibiotics at admission (%)	51.5 (0–93)	56
No. of admissions per month (patients)	44.8 (5–127)	40
Length of stay (days)	12.2 (5–88)	11
Incidence of <i>P. aeruginosa</i> -infected patients (per 100 patients)	3.6 (0–14)	3
Proportion of patients with non-invasive ventilation (%)	16.4 (0–63)	15
Proportion of patients with mechanical ventilation (%)	59.2 (5–99)	61
Patient turnover (patients per month per bed)	4.6 (0.6–12)	4.4

a French national surveillance (REA-RAISIN) of nosocomial infection in intensive care units, 2004–2006.

Of 3,837 included patients with pneumonia, 967 (25%) had *P. aeruginosa* pneumonia, 9% had *P. aeruginosa* urinary tract infection and 2% *P. aeruginosa* bacteraemia. The ten most frequent other micro-organisms in cases of pneumonia were *Staphylococcus aureus* (22%), *Escherichia coli* (8%), *Haemophilus* spp. (6%), *Enterobacter cloacae* (4%), *Klebsiella pneumoniae* (3%), *Streptococcus pneumoniae* (3%), *Enterobacter aerogenes* (3%), *Candida albicans* (2%), *Stenotrophomonas maltophilia* (2%) and *Acinetobacter baumannii* (2%). Most *P. aeruginosa* pneumonias (95%) were not preceded by other *P. aeruginosa* infection. Most

of the patients (96.5%) had mechanical ventilation. Early onset pneumonia (occurring within the first four days of ventilation) concerned 28% of the patients (1,076 out of 3,837), 17% of *P. aeruginosa* pneumonia and 32% of other pneumonia. *P. aeruginosa* was significantly more frequent in late onset pneumonia ($P < 0.01$). Ticarcillin-resistant *P. aeruginosa* pneumonia was found in 31% of *P. aeruginosa* pneumonia, ceftazidime resistant in 21%. Ticarcillin or ceftazidime resistance incidence was not significantly higher in late onset cases (52%) than in early onset cases (51%). Patients' characteristics and results of univariate analysis are reported in Table II.

Table II. Distribution of the main characteristics of the 3,837 patients according to their type of pneumonia and results of the univariate analysis^a

Patient characteristics	Patients with <i>P. aeruginosa</i> pneumonia (N = 967)	Patients with non- <i>P. aeruginosa</i> pneumonia (N = 2870)	P-value
Sex ratio (M/F)	2.1	2.3	NS
Age (years) ^b	64.2 (16.0)	60.5 (18.2)	<0.01
SAPS II score ^b	49.6 (17.8)	47.7 (18.3)	<0.01
Length of stay in the ICU before pneumonia (days) ^b	14.8 (12.9)	10.8 (11.7)	<0.01
Duration of mechanical ventilation before pneumonia (days) ^b	13.7 (12.3)	9.7 (9.4)	<0.01
No. of reintubations before pneumonia ^b	0.8 (1.6)	0.6 (1.0)	<0.01
Origin			
No hospitalisation before admission	452 (47%)	1647 (57%)	–
Medical unit	434 (45%)	1077 (38%)	<0.01
ICU	80 (8%)	144 (5%)	<0.01
Antibiotics at admission	720 (75%)	1609 (57%)	<0.01
Traumatic patient	85 (9%)	533 (19%)	<0.01
Type of diagnosis			
Medical	692 (72%)	1961 (68%)	NS
Surgical	274 (28%)	897 (32%)	
Immunosuppression	145 (15%)	361 (13%)	0.04
Non-invasive ventilation before pneumonia	179 (19%)	498 (18%)	NS
Mechanical ventilation before pneumonia	944 (98%)	2759 (96%)	0.03

SAPS, Simplified Acute Physiology Score; ICU, intensive care unit; NS, non-significant.

^a French national surveillance (REA-RAISIN) of nosocomial infection in intensive care units, 2004–2006.

^b Values are mean (SD).

Results of multivariate analysis are presented in Table III. Model A is an empty model with no explanatory variable; Model B included patient variables. Final models added ward data. Because of collinearity between patient turnover and the incidence rate of *P. aeruginosa*-infected patients in the ward, two final models were presented: C and D. Higher probability of *P. aeruginosa* pneumonia was associated with higher age and length of mechanical ventilation before pneumonia, antibiotics at admission, transfer from a medical unit or ICU, and admission in a ward with a higher incidence of patients with *P. aeruginosa* infection. Lower probability of *P. aeruginosa* pneumonia was associated with traumatism and admission in a ward with higher patient turnover. The part of the residual variance attributed to ward level was 12%, significantly different from zero (i.e. 12% of total variability of the

outcome variable was explained by differences between wards). MOR indicated that the ward of hospitalisation would be relevant for understanding variations of the individual probability of acquiring *P. aeruginosa* pneumonia: the residual heterogeneity between wards (MOR: 1.56) was of greater relevance than the impact of the duration of mechanical ventilation before pneumonia (OR = 1.02).

Table III. Risk factors for *P. aeruginosa* in cases of nosocomial pneumonia: multivariate analysis^a

	Model A	Model B	Model C	Model D
Intercept	-1.054 (0.066)	-1.545 (0.101)	-1.473 (0.103)	-1.555 (0.095)
Patient characteristics [OR (95% CI)]				
Age		1.006 (1.001–1.012)	1.006 (1.001–1.012)	1.007 (1.001–1.012)
Origin				
No hospitalisation before admission		–	–	–
Medical unit		1.198 (1.012–1.418)	1.215 (1.022–1.444)	1.226 (1.034–1.454)
ICU		1.784 (1.293–2.460)	1.905 (1.368–2.654)	1.707 (1.238–2.354)
Antibiotics at admission		1.827 (1.526–2.189)	1.731 (1.440–2.081)	1.796 (1.500–2.151)
Trauma patient		0.672 (0.517–0.874)	0.678 (0.520–0.884)	0.651 (0.499–0.848)
Duration of mechanical ventilation before pneumonia		1.029 (1.021–1.037)	1.028 (1.020–1.036)	1.030 (1.022–1.038)
Ward characteristics				
Patient turnover			0.935 (0.878–0.995)	
Incidence of <i>P. aeruginosa</i> -infected patients				1.192 (1.146–1.240)
Interval OR			[0.882–0.991]	[1.150–1.236]
Median OR (95% CI)	1.58 (1.45–1.70)	1.56 (1.44–1.70)	1.45 (1.35–1.58)	1.22 (1.15–1.27)
Intraclass correlation coefficient	0.120	0.110	0.102	0.051

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

^a French national surveillance (REA-RAISIN) of nosocomial infection in intensive care units, 2004–2006.

Discussion

Data from the REA-RAISIN surveillance allowed us to consider a high number of pneumonia from more than 200 different wards. To our knowledge, it is the first time such a study has been performed and we have been able to identify predictive factors for *P. aeruginosa* in cases of nosocomial pneumonia diagnosis in ICU. This study has confirmed some individual risk factors and has identified new ward risk factors for *P. aeruginosa* pneumonia. It also emphasised that individual factors remained predominant, but showed that ward characteristics and environment had an impact. We found a significant difference in incidence of *P. aeruginosa* between early and late onset ventilator-associated pneumonia. Independent patient-level risk factors enabled clinicians to identify a simple specific ‘profile’ of patients who would be more at risk of *P. aeruginosa* in cases of nosocomial pneumonia: higher age, prior antibiotic therapy, ICU origin before admission, long-time duration of intubation and non-traumatic pathology. Such risk factors were previously identified separately but never combined.^{[16], [17] and [18]}

This study was the first occasion on which the wards' share of residual variance was calculated after adjusting for patient-level variables. A residual ward effect was also identified, caused by unmeasured ward variables in Models C and D. Ward environment influences the type of micro-organisms identified when a patient is diagnosed with nosocomial pneumonia, even if individual characteristics remain predominant. The literature reports that local ecology in the community and hospital unit, the duration of mechanical ventilation and prior antibiotic therapy may be factors explaining differences in aetiology in ventilator-associated pneumonia.^{[19], [20], [21] and [22]} Here, higher incidence of patients with *P. aeruginosa* infection was associated with higher probability of pneumonia with *P. aeruginosa*. This relationship could reflect the consequences of ward ecology or colonisation pressure or cross-transmission rate which are specific to each ward. The risk for acquiring *P. aeruginosa* may be related to extrinsic, ecological characteristics, such as the number of carriers in the same ward, the nurse:patient ratio, and compliance with infection control measures.^{[23] and [24]}

Besides, higher patient turnover was associated with lower probability of *P. aeruginosa* in cases of pneumonia. No study has specifically related patient turnover to pneumonia. High patient turnover was previously correlated with high rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.^{[25] and [26]} Mathematical models showed a relationship between patient turnover and nosocomial norovirus gastroenteritis.^[27] The explanation was that high turnover would increase workload for nursing staff and reduce time available for environmental cleaning between patients. Our results suggested that high turnover was more likely associated with other micro-organisms than with *P. aeruginosa* in cases of pneumonia (the first other micro-organism we found was *S. aureus*). In cases of nosocomial pneumonia, *S. aureus* or other micro-organisms – but not *P. aeruginosa* – were more likely associated with high turnover. Clinicians in high turnover wards should be less likely to suspect *P. aeruginosa* in cases of nosocomial pneumonia and adapt their probabilistic antibiotherapy. More precise environmental (ward) data should be integrated in systematic surveillances: patient colonisation pressure (as ICUs usually perform routine bacterial screening), water colonisation pressure (for example the rate of contaminated tap waters in the ward), antibiotic pressure (in order to determine the impact of the prescription of antibiotics active or inactive on *P. aeruginosa*), nurse:patient ratio (understaffing was recognised as a risk factor for cross-transmission of pathogens) or nursing workload [NEMS (nine equivalents of nursing manpower use score) for the Project for Research in Nursing].^{[26], [28], [29] and [30]}

This study identified *P. aeruginosa* as a late onset pathogen. Gastmeier et al., using data from the German national nosocomial infection surveillance system, obtained similar results.^[31] Most causative pathogens currently reported for late onset nosocomial pneumonia, have been higher-level antibiotic-resistant Gram-negative bacteria, such as *P. aeruginosa*.^[32]

Knowledge of the bacterial aetiology in ventilator-associated pneumonia is important since the prognosis is dependent on correct empirical antibiotic therapy and the time to initiation.^[33] and [34]

Determining the respective influence of individual and ward factors implied the necessity to analyse correlated data. Multilevel modelling allowed data to be analysed in a simple and appropriate way.^{[14], [15], [35] and [36]} This research study was performed on a routine surveillance database, so some factors could not be integrated with the models, for example the length of hospitalisation before ICU stay when the patient came from another ward, antibiotic therapy, chronic obstructive pulmonary disease or other invasive device.^{[16] and [37]} Even when this surveillance was voluntary, selection biases were limited: several wards participated with accurate regional representation. Measure biases were also limited by the methodology. Currently *P. aeruginosa* represents one of the most challenging pathogenic bacteria in ICU. The constant evolution of resistance implies the necessity of optimising antibiotic use and, for infection control practitioners and clinicians, the implementation of prophylactic measures aimed at reducing the risk of *P. aeruginosa* pneumonia.^[38] There is increasing recognition that the effectiveness of infection control practices is influenced by the environmental, behavioural and organisational context in which care is delivered.^[26] According to our results, ICU clinicians presented with a case of nosocomial pneumonia may suspect *P. aeruginosa* in a non-traumatic and aged patient, coming from an other ICU with antibiotics at admission and long term mechanical ventilation, especially in a ward with low patient turnover and high rates of *P. aeruginosa* infections. They may adapt their probabilistic antibiotherapy accordingly. In conclusion, routine national nosocomial infection surveillance may help in detecting new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ICUs. It may be helpful to integrate more ward data in such surveillances.

Acknowledgements

The authors thank the 201 participating intensive care unit and infection control teams.

References

- 1 J.C. Chastre and J.Y. Fagon, Ventilator-associated pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 165 (2002), pp. 867–903.
- 2 National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999, *Am J Infect Control* 27 (1999), pp. 520–532.
- 3 R.C. Spencer, Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15 (1996), pp. 281–285.

- 4 J.Y. Fagon, J. Chastre, A.J. Hance, P. Montravers, A. Novara and C. Gibert, Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay, *Am J Med* 94 (1993), pp. 281–288.
- 5 J. Rello, M. Rué and P. Jubert et al., Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent, *Crit Care Med* 25 (1997), pp. 1862–1867.
- 6 J. Vallés, D. Mariscal and P. Cortés 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, *Intens Care Med* 30 (2004), pp. 1768–1775.
- 7 A.M. Rogues, H. Boulestreau and A. Lashéras et al., Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit, *J Hosp Infect* 67 (2007), pp. 72–78.
- 8 A. Lashéras, O. Guisset and H. Boulestreau et al., Reservoirs and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit, *Med Mal Infect* 36 (2006), pp. 99–104.
- 9 A.L. Corona-Nakamura, M.G. Miranda-Navales and B. Leañós-Miranda et al., Epidemiologic study of *Pseudomonas aeruginosa* in critical patients and reservoirs, *Arch Med Res* 32 (2001), pp. 238–242.
- 10 J.C. Desenclos and RAISIN Working Group, RAISIN – a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France, *Euro Surveill* 14 (2009), p. 19408.
- 11 C. Suetens, I. Morales and A. Savey et al., European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results, *J Hosp Infect* 65 (2007), pp. 171–173.
- 12 M. Langer, M. Cigada, M. Mandelli, P. Mosconi and G. Tognoni, Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units, *Intensive Care Med* 13 (1987), pp. 342–346.
- 13 H. Goldstein, H. Pan and J. Bynner, A flexible procedure for analysing longitudinal event histories using a multilevel model, *Understanding Statistics* 3 (2004), pp. 85–89.
- 14 K. Larsen and J. Merlo, Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression, *Am J Epidemiol* 161 (2005), pp. 81–88.
- 15 J. Merlo, B. Chaix and H. Ohlsson et al., A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena, *J Epidemiol Community Health* 60 (2006), pp. 290–297.
- 16 M. Thuong, K. Arvaniti and R. Ruimy et al., Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit, *J Hosp Infect* 53 (2003), pp. 274–282.
- 17 J. Rello, V. Ausina and M. Ricart et al., Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia, *Intensive Care Med* 20 (1994), pp. 193–198.

- 18 B. Olson, R.A. Weinstein, C. Nathan, W. Chamberlin and S.A. Kabins, Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed, *J Infect Dis* 150 (1984), pp. 808–816.
- 19 J.L. Trouillet, J. Chastre and A. Vuagnat et al., Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria, *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1998), pp. 531–539.
- 20 J. Rello, M. Sa-Borges, H. Correa, S.R. Leal and J. Baraibar, Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices, *Am J Respir Crit Care Med* 160 (1999), pp. 608–613.
- 21 J. Rello, V. Ausina, M. Ricart, J. Castella and G. Prats, Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia, *Chest* 104 (1993), pp. 1230–1235.
- 22 J. Ahl, J. Tham, M. Walder, E. Melander and I. Odenholt, Bacterial aetiology in ventilator-associated pneumonia at a Swedish university hospital, *Scand J Infect Dis* 42 (2010), pp. 469–474.
- 23 V. Aloush, S. Navon-Venezia, Y. Seigman-Igra, S. Cabili and Y. Carmeli, Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact, *Antimicrob Agents Chemother* 50 (2006), pp. 43–48.
- 24 P. Berthelot, F. Grattard and P. Mahul et al., Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients, *Intens Care Med* 27 (2001), pp. 503–512.
- 25 J.B. Cunningham, W.G. Kernohan and T. Rush, Bed occupancy, turnover intervals and MRSA rates in English hospitals, *Br J Nurs* 15 (2006), pp. 656–660.
- 26 P. Griffiths, A. Renz, J. Hughes and A.M. Rafferty, Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review, *J Hosp Infect* 73 (2009), pp. 1–14.
- 27 J. Vanderpas, J. Louis, M. Reynders, G. Mascart and O. Vandenberg, Mathematical model for the control of nosocomial norovirus, *J Hosp Infect* 71 (2009), pp. 214–222.
- 28 D. Reis Miranda, R. Moreno and G. Iapichino, Nine equivalents of nursing manpower use score (NEMS), *Intensive Care Med* 23 (1997), pp. 760–765.
- 29 L. O'Brien-Pallas, P. Leatt, R. Deber and J.A. Till, A comparison of workload estimates using three methods of patients classification, *Can J Nurs Adm* 2 (1989), pp. 16–23.
- 30 S. Hugonnet, J.C. Chevrolet and D. Pittet, The effect of workload on infection risk in critically ill patients, *Crit Care Med* 35 (2007), pp. 76–81.
- 31 P. Gastmeier, D. Sohr, C. Geffers, H. Rüden, R.P. Vonberg and T. Welte, Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification?, *Antimicrob Agents Chemother* 53 (2009), pp. 2714–2718.
- 32 K.M. Verhamme, W. De Coster and L. De Roo et al., Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia, *Infect Control Hosp Epidemiol* 28 (2007), pp. 389–397.

33 M. Iregui, S. Ward, G. Sherman, V.J. Fraser and M.H. Kollef, Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia, *Chest* 122 (2002), pp. 262–268.

34 F. Alvarez-Lerma, Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group, *Intensive Care Med* 22 (1996), pp. 387–394.

35 H. Gbaguidi-Haore, P. Cholley, C. Rabaud, X. Bertrand and D. Talon, Multilevel modelling of the prevalence of hospitalized patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*, *Epidemiol Infect* 16 (2010), pp. 1–9.

36 T.A. Blakely and A.J. Woodward, Ecological effects in multi-level studies, *J Epidemiol Community Health* 54 (2000), pp. 367–374.

37 R. Bou, A. Aguilar and J. Perpiñán et al., Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope, *J Hosp Infect* 64 (2006), pp. 129–135.

38 N. Mesaros, P. Nordmann and P. Plésiat et al., *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium, *Clin Microbiol Infect* 13 (2007), pp. 560–578.

Conflict of interest None declared.

Funding source The RAISIN project is supported by the French Ministry of Health.

Copyright © 2011 The Healthcare Infection Society Published by Elsevier Ltd.

3.5. Facteurs de risque d'infection urinaire nosocomiale à *P. aeruginosa*

L'article ci-dessous a été accepté le 20 septembre 2011 dans la revue *Clinical Microbiology and Infection* (impact factor 4,8) et synthétise le travail d'identification des facteurs de risque d'infection par *P. aeruginosa* en cas de survenue d'une infection urinaire nosocomiale en réanimation.

Nosocomial urinary tract infection in intensive care unit: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? Experience of the French national surveillance of nosocomial infections in ICU, REA-RAISIN.

Anne-Gaëlle. VENIER^{1,7}, Thierry. LAVIGNE², Pascal. JARNO³, François. L'HERITEAU⁴, Bruno. COIGNARD⁵, Anne. SAVEY⁶, Anne-Marie ROGUES⁷.

1. CHU, CCLIN Sud-Ouest, F-33000 Bordeaux, France
2. CHU, CCLIN Est ; service d'hygiène hospitalière, F-67000 Strasbourg, France
3. CHU, CCLIN Ouest, F-35000 Rennes, France
4. CCLIN Paris-Nord, F-75000 Paris, France
5. InVS, F-94000 Saint Maurice, France
6. CHU, CCLIN Sud-Est, F-69000 Lyon, France
7. INSERM, U657, F-33000 Bordeaux, France

Running title: *P.aeruginosa* urinary tract infection in ICU

Intended category: Research note

Corresponding author: Dr 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-gaelle.venier@chu-bordeaux.fr

Abstract

Individual and ward risk factors for *P. aeruginosa*-induced urinary tract infection in case of nosocomial urinary tract infection in intensive care unit were determined with hierarchical (multilevel) logistic regression. The 2004-2006 prospective French national intensive care unit nosocomial infection surveillance dataset was used and 3252 patients with urinary tract infection were included; 16% were infected by *P. aeruginosa*. Individual risk factors were male sex, duration of stay, antibiotics at admission and transfer from another intensive care unit. Ward risk factors were patient turnover and incidence of *P. aeruginosa*-infected patients.

Key words: hospital-acquired (nosocomial) infection; *Pseudomonas aeruginosa*; surveillance; urinary tract infection; intensive care unit

Rates of urinary tract infection (UTI) remain high in intensive care units (ICU) despite major advance in infection control measures and antimicrobial therapy [1-3]. *Pseudomonas aeruginosa* UTIs are associated with high mortality and morbidity and require the use of a limited number of antibiotics [1, 4]. A delay in administration of effective therapy may cause severe adverse outcomes and overuse of anti-*Pseudomonas* agents may lead to increased resistance rates and limit future treatment options [5, 6]. Therefore, in the case of nosocomial UTI, it would be useful for empirical therapy to distinguish between patients with and without *P. aeruginosa*. This study investigated patient and ICU (ward) risk factors for *P. aeruginosa*-induced UTI in nosocomial UTI.

National French nosocomial infection surveillance in ICU (REA-RAISIN: REAnimation Réseau d'Alerte Investigation et Surveillance des Infections Nosocomiales) 2004 to 2006 dataset was used [7]. Participating ICUs prospectively collected four nosocomial infections (pneumonia, UTI, catheter-related infection and bacteraemia) with micro-organism and drug resistance pattern. Patients admitted for more than 48 hours were included and followed up until discharge. At admission, collected patient characteristics were age, gender, diagnosis (medical, surgical), immunodeficiency status, Simplified Acute Physiology Score (SAPS II score), antibiotic treatment and trauma. Information on where the patient came from were collected (origin from other ICU, medical or surgical unit or from home). Invasive devices (mechanical ventilation, urinary catheter, central vascular catheter) were recorded daily during ICU stay. The number of beds and the type of ICU (medical, surgical and polyvalent, i.e. medical and surgical) were collected for each ICU. Monthly patient turnover in the ICU was calculated from the ratio of the number of patients admitted per month to the number of beds of the ICU; the mean incidence of *P. aeruginosa* infected patients was calculated from the ratio of the number of patients with a *P. aeruginosa* infection (not only UTI) to the total number of patients (percentage).

Nosocomial urinary tract infection was defined as a UTI occurring 48 h after ICU admission. Patient had at least one of the following signs or symptoms with no other recognized cause: fever ($> 38^{\circ}\text{C}$), urgency, frequency or suprapubic tenderness and a positive urine culture (with urinary catheter $\geq 10^5$ microorganisms/mL of urine with no more than two species of microorganisms; without urinary catheter $\geq 10^3$ microorganisms/mL with no more than two species of microorganisms and $\geq 10^4$ WBC/mL) [3, 8].

Only first UTI was studied. Patients with *P. aeruginosa* UTI were compared with patients with non *P. aeruginosa* UTI. Hierarchical (two levels: patient and ICU) logistic regression was performed with MLwiN version 2.15, centre for multilevel modelling, University of Bristol. We first estimated an "empty" model (model A), which only included a random intercept and allowed us to detect the existence of a possible contextual dimension for *P. aeruginosa* UTI. Thereafter, we included the individual characteristics in the model (model B) to investigate

the extent to which ICU level differences were explained by the individual composition of the ICU. Finally we added the ICU variables (model C) to investigate whether *P. aeruginosa* UTI was conditioned by specific ICU characteristics [9].

A total of 195 different ICUs were included: 75% polyvalent ICU, 13% medical ICU, 12% surgical ICU. Geographical distribution was representative of national ICU distribution. Median duration of stay for these ICU (all patients included) was 11 days (5 to 57 days); median proportion of patients with urinary catheter was 80% (13 to 98); median patient turnover was 4 patients per bed per month (0.6 to 11) and median incidence of *P.aeruginosa* infected patients was 3% (0 to 14%).

We found 3252 patients with UTI and 525 (16%) with *P. aeruginosa* UTI. Nine percent of *P. aeruginosa* UTI were followed by *P. aeruginosa* pneumonia (median delay of occurrence after the UTI: 9 days) and 3% by *P. aeruginosa* bacteraemia (median delay of occurrence after the UTI: 4 days). Patients' characteristics and results of univariate analysis are reported in table 1. Results of multivariate analysis are presented in table 2. Probability of *P. aeruginosa* UTI was associated with male sex, transfer from another ICU, duration of ICU stay before UTI, antibiotics at admission, ICU incidence of *P. aeruginosa* infected patients and ICU patient turnover. The residual heterogeneity between ICUs (MOR = 1.47) was of greater relevance than the impact of the length of stay before UTI (OR = 1.02) and of same relevance than antibiotics at admission (OR = 1.47).

Multilevel modelling allowed analyzing data in a simple and appropriate way [9]. Selection and measure biases were limited, as several ICUs participated with the same methodology. There are few data available concerning predictive factors of *P. aeruginosa* in case of nosocomial UTI in ICU but some patient factors were previously identified [10-14] This study sought to create patient and ICU profiles associated with the risk of *P. aeruginosa* UTI. According to our results ICU physicians facing a nosocomial UTI should suspect *P. aeruginosa* in case of a male patient, transferred from another ICU with antibiotics at admission and long duration of stay, especially in an ICU with high patient turnover and high rates of *P. aeruginosa* infected patients.

Neurogenic bladder, history of prostatic surgery, urinary tract procedures, foreign body in the urinary tract, chronic corticosteroids and antibiotics during the stay were also found to be associated with the risk of *P. aeruginosa* UTI [10, 13]. Neither antibiotic use during ICU stay nor type of antibiotics at admission were collected in REA-RAISIN. Many studies showed selection of *P. aeruginosa* by antibiotic use [10, 11, 13]. Imipenem, ciprofloxacin, levofloxacin, piperacillin, tazocillin, broad-spectrum cephalosporins, aminoglycosides and antibiotics inactive against *P.aeruginosa* were associated with high incidence rates of *P.*

aeruginosa [11, 15-17]. Antibiotic therapy could lead to an alteration in the resident microflora, facilitating colonization with *P. aeruginosa* prior to UTI [10].

This study determined ICU characteristics associated with *P. aeruginosa* UTI, even if individual characteristics remain predominant. Incidence of *P. aeruginosa* infected patients is likely to be a marker of both ICU ecology (colonisation pressure) and cross-transmission rates that are unique to each ICU. A high patient turnover can reduce the time available to perform environmental cleaning between two patients or can be a marker of elevated nurse staffing [18-19]. Previously, the number of *P. aeruginosa* carriers, nurse to patient ratio and compliance with infection control measures were related to *P. aeruginosa* acquisition [15, 20].

To conclude, routine national nosocomial infection surveillances can help in detecting new risk factors for infections with specific microorganisms. We identified ward risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* in case of UTI in ICU. More precise ward characteristics should be collected in other surveillance projects.

Table 1. Main characteristics of the 3,252 patients according to their type of urinary tract infection (UTI). Univariate analysis.

Patient characteristics	Patient with <i>P. aeruginosa</i> UTI (n=525)	Patient with non-<i>P.</i> <i>aeruginosa</i> UTI (n=2727)	p
Sex-ratio (M/F)	2.0	0.9	<10 ⁻²
	Mean (SD)*	Mean (SD)*	
Age (year)	64.5 (17.3)	63.8 (16.6)	ns
SAPS II score	57.6 (93.8)	53.9 (85.1)	ns
Duration of stay in the ICU before UTI (day)	23.5 (12.9)	15.2 (14.7)	<10 ⁻²
Duration of urinary catheterisation before UTI (day)	22.2 (18.4)	14.2 (14.1)	<10 ⁻²
	n (%)	n (%)	
Origin at admission			
- patient with no hospitalisation before admission	262 (50%)	1473 (55%)	–
- patient from medical or surgical unit	214 (41%)	1088 (40%)	ns
- patient from an ICU	45 (9%)	139 (5%)	<0.05
Antibiotics at admission	351 (67%)	1444 (54%)	<0.05
Trauma patient	62 (12%)	370 (13%)	ns
Type of diagnosis			
Medical	358 (68%)	1940 (71%)	ns
Surgical	166 (32%)	774 (29%)	
Immunodeficiency	458 (12%)	2383 (11%)	ns
Urinary catheterisation before UTI	517 (98%)	2676 (98%)	ns
Mortality	131 (25%)	654 (24%)	ns

*SD : standard deviation / ns : non significant

Table 2. Risk factors for *P. aeruginosa* in case of nosocomial urinary tract infection (UTI). Multivariate analysis.

	Model A	Model B	Model C
Intercept	-1.625 (0.060)	-2.359 (0.121)	-2.364 (0.124)
Individual (patient) level variables		OR (95%CI)	OR (95%CI)
Male Sex		1.97 (1.61 - 2.42)	2.00 (1.62 - 2.47)
Origin at admission			
Patient from home		-	-
Patient from medical or surgical unit		1.03 (0.84 - 1.37)	1.07 (0.86 - 1.33)
Patient from an ICU		1.91 (1.29 - 2.81)	1.85 (1.24 - 2.77)
Antibiotics at admission		1.47 (1.19 - 1.83)	1.39 (1.11 - 1.73)
Duration of stay in the ICU before UTI		1.02 (1.02 - 1.03)	1.02 (1.01 - 1.03)
Ward (ICU) level variables			OR (95%CI)
Patient turnover			1.08 (1.02 – 1.15)
Incidence of <i>P. aeruginosa</i> infected patients			1.09 (1.04 – 1.15)
MOR (95%CrI)	1.48 (1.38 – 1.60)	1.47 (1.37 – 1.56)	1.40 (1.30 – 1.51)
ICC	0.048	0.047	0.037

OR: odds ratio, CI95: 95% confidence interval, SE standard error, MOR: Median odds ratio, CrI: credible interval, ICC: intraclass correlation.

References

1. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, Medeiros EA, Todi SK, Gomez DY, Leblebicioglu H, Abu Khader I, Miranda Novales MG, Berba R, Ramírez Wong FM, Barkat A, Pino OR, Dueñas L, Mitrev Z, Bijie H, Gurskis V, Kanj SS, Mapp T, Hidalgo RF, Ben Jaballah N, Raka L, Gikas A, Ahmed A, Thu le TA, Guzmán Siritt ME; INICC Members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008. *Am J Infect Control* 2010; 38: 95-104.
2. Agodi A, Auxilia F, Barchitta M, Brusaferrò S, D'Alessandro D, Montagna MT, Orsi GB, Pasquarella C, Torregrossa V, Suetens C, Mura I. Building a benchmark through active surveillance of intensive care unit-acquired infections: the Italian network SPIN-UTI. *J Hosp Infect* 2010; 74: 258-265.
3. Suetens C, Morales I, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Lepape A, Gastmeier P, Schmit JC, Valinteliene R, Fabry J. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007; 65:171-173.
4. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J Infect Public Health*. 2009; 2:101-11.
5. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, Harbarth S, Anderson DJ, Karchmer AW, Schwaber MJ, Carmeli Y. Gram-negative bacteraemia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis* 2009; 48: 580-586.
6. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1379-1382.
7. Desenclos JC, RAISIN Working Group. RAISIN - a national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *Euro Surveill* 2009; 14: 19408.
8. HELICS-ICU working group. Surveillance of nosocomial infections in intensive care units. Protocol, version 6.1. IPH/EPI reports D/2004/2505/48. Brussels: Scientific institute of Public Health; 2004.
9. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H et al. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:290-97.
10. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, Churchill BM, Haake DA. Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3980-3986.
11. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003; 53: 274-282.
12. Olson B, Weinstein RA, Nathan C, Chamberlin W, Kabins SA. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. *J Infect Dis* 1984;150: 808-816.

13. Romero Cullerés G, Sugrañes JC, Planells Romeo I, Giménez Pérez M. Characteristics of urinary tract infections in different patient subpopulations and depending on the bladder emptying system. *Actas Urol Esp.* 2010;34:251-7.
14. Yu SM, Jeon SS, Kang IS, An HG. Status of nosocomial urinary tract infections in the ICU: molecular epidemiology of imipenem resistant *P. aeruginosa*. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2006;36:1204-14.
15. 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: 43-48.
16. Miliani K, L'Hériveau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect.* 2011; 77:343-7.
17. Martínez JA, Delgado E, Martí S, Marco F, Vila J, Mensa J, Torres A, Codina C, Trilla A, Soriano A, Alquezar A, Castro P, Nicolás JM. Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 439-47.
18. Cunningham JB, Kernohan WG, Rush T. Bed occupancy, turnover intervals and MRSA rates in English hospitals. *Br J Nurs* 2006;15: 656-660.
19. Vanderpas J, Louis J, Reynders M, Mascart G, Vandenberg O. Mathematical model for the control of nosocomial norovirus. *J Hosp Infect* 2009; 71: 214-22.
20. 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.

Declaration of interest None

3.6. Conclusion

Au total, ces travaux ont permis d'identifier un profil de patient plus à risque d'infection à *P. aeruginosa* en cas de pneumopathie nosocomiale ou d'infection urinaire avec, pour la première fois, l'association de caractéristiques « patients » et « service » dans ce profil.

En cas de pneumopathie certaine documentée, un quart était liée à *P. aeruginosa* et les facteurs de risque d'acquisition étaient l'âge, la provenance d'un autre service (notamment d'une réanimation), la présence d'antibiotiques à l'admission, la durée de ventilation mécanique et la fréquence de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service.

En cas d'infection urinaire, 16% étaient liées à *P. aeruginosa* et les facteurs de risque d'acquisition étaient le sexe masculin, la provenance d'un autre service (notamment d'une réanimation), la présence d'antibiotiques à l'admission, la durée de séjour, le nombre moyen de patients par lit et par mois (turnover) du service et la fréquence de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service.

Le nombre moyen de patients par lit et par mois et le taux de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service sont de nouveaux facteurs de risque non utilisés jusqu'alors dans la littérature. Il a donc été décidé de garder ces variables en quantitatif. Un autre argument était que des indicateurs proches (tels que charge en soins ou ratio personnels-patients) étaient habituellement représentés par des variables quantitatives dans les études publiées. Lors des analyses, nous avons néanmoins regardé l'impact sur les modèles d'une utilisation de ces deux variables de façon qualitative avec un seuil fixé à la médiane (pour la fréquence de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service : 3% et pour le nombre moyen de patients par lit et par mois : 4 patients par lit par mois) : les modèles n'étaient pas significativement améliorés.

Malgré la baisse majeure de l'ICC, l'hétérogénéité inter-service est restée significative ce qui indique qu'il existe des facteurs services non mesurés ayant un rôle dans le fait d'être infecté par *P. aeruginosa*, et ceci, plus en cas de pneumopathie (ICC 12%) qu'en cas d'infection urinaire (ICC 5%).

Le nombre moyen de patients par lit et par mois regroupait plusieurs composantes contextuelles telles que la durée moyenne de séjour, la gravité des patients et le nombre de lits du service. Initialement, il avait été envisagé d'introduire le nombre de lits et la durée moyenne de séjour du service dans le modèle. Mais une durée moyenne de séjour élevée d'un service pouvait refléter le risque individuel lié à la durée de séjour prolongée et

n'apportait en rien une information nouvelle quant aux caractéristiques contextuelles. Concernant le nombre de lits, cette variable ne pouvait pas être ramenée à un niveau individuel mais la question de son interprétation s'est posée, le lien entre un nombre de lit du service et la présence de *P. aeruginosa* dans les poumons ou les urines d'un patient n'étant pas évident à expliquer. L'idée du « turnover » est donc apparue plus pertinente car cette variable, simple à calculer, permettait d'appréhender un contexte de charge en soins (et indirectement des difficultés éventuelles de respect des précautions standard).

Pour les pneumopathies, l'effet du turnover apparaît protecteur mais disparaît en cas d'ajustement sur le taux de patients infectés à *P. aeruginosa* du service. Pour les pneumopathies, il se peut que cet indicateur contextuel puisse refléter un risque individuel car dans un service à faible durée de séjour, un patient a statistiquement plus de chance de rester hospitalisé moins longtemps et donc moins de probabilité de s'infecter par des micro-organismes de survenue habituellement tardive tels que *P. aeruginosa*. Cependant, la durée de séjour individuelle n'apparaissait pas significative dans le modèle multiniveau avec variables individuelles. Ces résultats sont alors peut-être plus en faveur du fait que les pneumopathies à *P. aeruginosa* seraient peu liées au contexte d'activité du service. Le turnover est par contre apparu comme facteur de risque d'infection urinaire à *P. aeruginosa*, même après ajustement sur le taux de patients infectés par *P. aeruginosa* du service. Même si les OR sont faibles et proches de 1, ceci suggère que les infections urinaires à *P. aeruginosa* puissent être liées au contexte de prise en charge.

Ces deux études suggèrent qu'un patient hospitalisé dans un service ayant plus fréquemment des patients infectés à *P. aeruginosa* a plus de risque d'être infecté par ce micro-organisme. Le taux de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service peut permettre d'estimer indirectement la pression de colonisation. Cette variable joue un rôle non négligeable dans la survenue d'une infection à *P. aeruginosa* puisque son introduction faisait diminuer fortement l'ICC (plus de 50% pour les pneumopathies et 25% pour les infections urinaires).

Ces travaux ont confirmé que le contexte d'hospitalisation avait un rôle non négligeable dans la survenue des infections à *P. aeruginosa*. L'activité du service, la charge en soins ainsi que la pression de colonisation pourraient jouer un rôle mais leur étude de façon plus spécifique s'avère nécessaire.

CHAPITRE 4

Facteurs de risque d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation

Dans le chapitre précédent, nous avons montré qu'il était possible d'identifier, en plus des facteurs de risque individuels, des facteurs de risque contextuels d'infection à *P. aeruginosa*. La colonisation faisant le lit de l'infection, la question s'est donc posée de s'intéresser à la simple acquisition de *P. aeruginosa*, ce dans l'idée qu'un patient entré indemne de tout *P. aeruginosa* en réanimation puisse alors faire l'objet d'une perte de chance en cas d'acquisition.

4.1. Contexte

L'analyse de la littérature fait état de plusieurs facteurs de risque, patients ou services, d'acquisition de *P. aeruginosa* en réanimation mais ces derniers sont là encore souvent identifiés par des modèles ne les prenant pas en compte simultanément et ne tenant le plus souvent pas compte d'un effet contextuel lié aux caractéristiques de la réanimation. Ces facteurs sont souvent proches de ceux mis en évidence pour le portage d'autres bactéries multirésistantes aux antibiotiques et la plupart sont des facteurs individuels qui échappent à l'intervention médicale tels que l'âge, le sexe, les maladies associées et la gravité de l'état clinique à l'admission.^{15,107,223,297-299}

Pour répondre à l'objectif de déterminer les facteurs de risque individuels et contextuels d'acquisition d'un *P. aeruginosa* en réanimation, une étude multicentrique a été mise en place et réalisée via un programme national hospitalier de recherche clinique (PHRC), DYNAPYO (DYNamique d'Acquisition du *P. aeruginosa* en réanimation).

Ce travail a décrit l'épidémiologie et étudié l'acquisition de *P. aeruginosa* dans 10 services de réanimation.

Une analyse de survie est actuellement en cours pour identifier si l'acquisition d'un *P. aeruginosa* serait plus à risque de décès en réanimation. Ces éléments donneront lieu à un manuscrit qui sera soumis à une revue référencée de réanimation.

De plus une modélisation de Cox a permis d'identifier en analyse multivariée des facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa*. Ces résultats ont fait l'objet d'un manuscrit actuellement en relecture par le comité de pilotage DYNAPYO. Ce dernier fera l'objet d'une soumission au journal « Intensive Care Medicine ».

4.2. Etude DYNAPYO, synthèse méthodologique

DYNAPYO est une étude ayant fait l'objet d'un protocole hospitalier de recherche clinique dont le promoteur est le CHU de Bordeaux (PHRC 2008).

Le protocole détaillé de ce PHRC est disponible en annexe 3 ainsi que les grilles de recueil et aides à la saisie visualisables sur l'outil de saisie en ligne.

Ce PHRC a été élaboré après la réalisation d'une étude pilote dont la publication est jointe en annexe 1 (Boyer A, Dousseau A, Thiebaut R, Venier AG, Tran V, Boulestreau H, Bebear C, Vargas F, Hilbert G, Gruson D, Rogues AM. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit : relationship between antibiotic selective pressure and patients'environment. Crit Care. 2011; 15:R55).

Hypothèse de la recherche

L'hypothèse principale de cette étude était que la transmission croisée, à partir des principaux réservoirs hospitaliers que sont les points d'eau et les patients, était un facteur de risque significatif d'acquisition de *P. aeruginosa* au cours de l'hospitalisation.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de décrire l'épidémiologie de *P. aeruginosa* en réanimation et de mesurer l'effet de la contamination de l'environnement hydrique et de la pression de colonisation exercée par la présence de patients porteurs sur l'acquisition de *P. aeruginosa* chez les patients hospitalisés en réanimation en tenant compte des facteurs individuels, des caractéristiques du service et des prescriptions d'antibiotiques.

Méthode

Schéma de l'étude

Une enquête observationnelle de cohorte ouverte prospective multicentrique a été coordonnée par le service d'Hygiène Hospitalière du CHU de Bordeaux, en collaboration avec l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et épidémiologique (USMR) du CHU. Dix services (quatre services de réanimation médicale, 4 services de réanimation polyvalente et 2 services de réanimation chirurgicale), issus de 8 centres hospitaliers, ont participé à cette enquête (Figure 1).



Figure 1. Géolocalisation des différents centres hospitaliers participant à DYNAPYO

Population de l'étude

L'ensemble des patients adultes hospitalisés plus de 24 heures et nouvellement admis dans les services participant ont été inclus dans DYNAPYO. Ces services étaient appelés à participer volontairement et la présence d'un laboratoire de microbiologie était nécessaire afin de réaliser l'analyse des différents prélèvements effectués chez les patients et au niveau des points d'eau.

Modalités du recueil des données service et patient

Afin d'assurer un suivi chronologique de tous les patients inclus, un recueil prospectif de données était conduit pendant 6 mois simultanément dans les services participants. La réalisation de prélèvements chez les patients et au niveau des points d'eau à la recherche de la bactérie était assurée pendant cette même période. Un suivi spatio-temporel de tous les patients était nécessaire afin de mesurer la pression de colonisation et l'exposition à une source hydrique de *P. aeruginosa*.

Pour chacun des centres participants, une coordination locale était assurée par un investigateur associé (réanimateur, biologiste ou hygiéniste) ainsi que par un technicien d'étude clinique. Ce dernier était en charge du recueil des données et du respect de la confidentialité ainsi que des prélèvements des points d'eau.

Dans le but de faciliter la saisie des données, un questionnaire en ligne a été mis à disposition des différents centres sur le site Internet de l'USMR du CHU de Bordeaux. La saisie des données a ainsi été réalisée sur un cahier d'observation électronique accessible de façon sécurisée, l'accès était strictement contrôlé.

Afin de pouvoir déterminer la proximité entre les patients et avec les points d'eau, les plans détaillés des services étaient demandés, l'identification des différents lits et points d'eau de l'unité devait y figurer.

Pour chaque patient inclus dans DYNAPYO, un cahier d'observation patient était débuté, celui-ci se composait de plusieurs volets. D'abord une partie identification du patient avec la date de naissance, le sexe, les dates d'hospitalisation, la date de décès, le motif d'hospitalisation, un score de gravité à l'admission l'IGS II, ainsi qu'un score de comorbidité à l'admission le score de Charlson. Puis, une seconde partie, relative aux antécédents du patient comme une hospitalisation ou une intervention chirurgicale antérieure, une récente prise d'antibiotiques, un antécédent de colonisation ou d'infection à *P.aeruginosa*, était renseignée. Un troisième volet était consacré au suivi du patient durant son hospitalisation dans le service avec des renseignements sur l'antibiothérapie ou le numéro du lit occupé pendant le séjour mais aussi sur la présence de dispositifs médicaux invasifs et un score de charge en soins, le score NEMS, répertorié de façon journalière. Enfin, la dernière partie portait sur les prélèvements bactériologiques réalisés chez le patient (prélèvements de dépistage et prélèvements diagnostiques).

La durée d'inclusion pour chaque patient correspondait à sa durée d'hospitalisation.

Prélèvements microbiologiques

Dans le but de déterminer une cinétique précise de contamination des patients et de l'environnement hydrique, il apparaissait nécessaire de réaliser des prélèvements rapprochés pour tous les patients et points d'eau dans les différents services de réanimation participants à l'étude. L'ensemble des souches de *P. aeruginosa* isolées dans le cadre de cette étude ont été conservées et envoyées au centre coordinateur dans le but de réaliser une analyse génotypique.

Patients

Pour chacun des patients présents pendant la période d'inclusion, l'étude prévoyait la réalisation de différents prélèvements de dépistage à la recherche de *P. aeruginosa* avec :

- un écouvillonnage au niveau rectal pour la détermination d'un portage digestif,
- un écouvillonnage au niveau de la gorge pour la détermination d'un portage oropharyngé,
- une aspiration trachéale ou crachats pour la détermination d'un portage broncho-pulmonaire.

L'ensemble de ces dépistages était réalisé à l'admission, à la sortie et de façon hebdomadaire. Ils étaient réalisés chez la totalité des patients présents dans les services depuis le début jusqu'à la fin de l'étude, y compris chez les patients ne répondant pas aux critères d'inclusion (patients participant néanmoins à l'exposition des autres patients et donc inclus dans les calculs de pression de colonisation).

Après réalisation, les dépistages étaient acheminés au laboratoire de bactériologie en vue de la recherche de la bactérie. L'ensemencement se faisait sur milieux sélectifs cétrimide avec lecture à 24 puis à 48 heures. Un patient était considéré comme colonisé si un des prélèvements de dépistage s'avérait être positif pour *P. aeruginosa*.

Des prélèvements à visée diagnostique ont par ailleurs pu identifier *P. aeruginosa*. Ces prélèvements ont été effectués à une fréquence variable et de façon totalement indépendante de l'étude puisqu'ils étaient réalisés en pratique courante en cas de signe clinique d'infection et donnaient lieu à un traitement du patient selon les pratiques habituelles du service. L'étude n'influçait ni la réalisation ni l'analyse de ces prélèvements. L'identification de la bactérie suivait les méthodes classiques de bactériologie.

Points d'eau

L'ensemble des points d'eau des lavabos et de(s) la salle(s) de soins des services de réanimation ont été prélevés de façon hebdomadaire (eau froide au matin sans désinfection ni purge, recueillie dans un flacon stérile de 250 ml contenant 5 mg de thiosulfate de sodium ; le premier jet était récupéré et le mousseur ou brise-jet était laissé en place, ces derniers étaient écouvillonnés puis l'écouvillon était cassé dans le flacon afin d'enrichir l'échantillon d'eau). Ces prélèvements étaient acheminés au laboratoire local et traités selon un protocole adapté de la norme NF EN 12780 « Détection et dénombrement de *Pseudomonas aeruginosa* par filtration sur membrane » d'Août 2002. Ainsi, 100 ml étaient filtrés sur membrane de nitrate de cellulose de 0,45 µm de porosité puisensemencés sur milieu Cétrimide/acide nalidixique. Les géloses étaient ensuite incubées à 36°C, la 1^{ère} lecture se faisait à 22 heures (+/- 2 heures) avec une lecture définitive à 44 heures (+/- 4 heures).

Définition du caractère importé ou acquis

Plusieurs statuts vis-à-vis du portage de la bactérie ont pu être déterminés par les résultats des prélèvements microbiologiques réalisés chez les patients.

Les patients ayant importé la bactérie étaient ceux présentant une infection ou une colonisation moins de 48 heures après leur admission dans le service ou les patients connus comme colonisés ou infectés lors de leur admission et pour lesquels les premiers prélèvements étaient positifs pour *P. aeruginosa*.

L'acquisition était définie comme le fait de découvrir une colonisation ou une infection à *P. aeruginosa* chez un patient qui n'était ni colonisé, ni infecté par cette bactérie à son admission dans le service de réanimation et dans les 48 heures suivant celle-ci.

Malgré cette définition et pour des raisons de données manquantes sur les prélèvements bactériologiques, le conseil scientifique de l'étude DYNAPYO a eu à valider une nouvelle définition de l'acquisition tenant compte des données disponibles.

Un arbre décisionnel a ainsi été conçu, résumant les différentes situations pour lesquelles il était nécessaire de définir un statut vis-à-vis de l'acquisition (Figure 2).

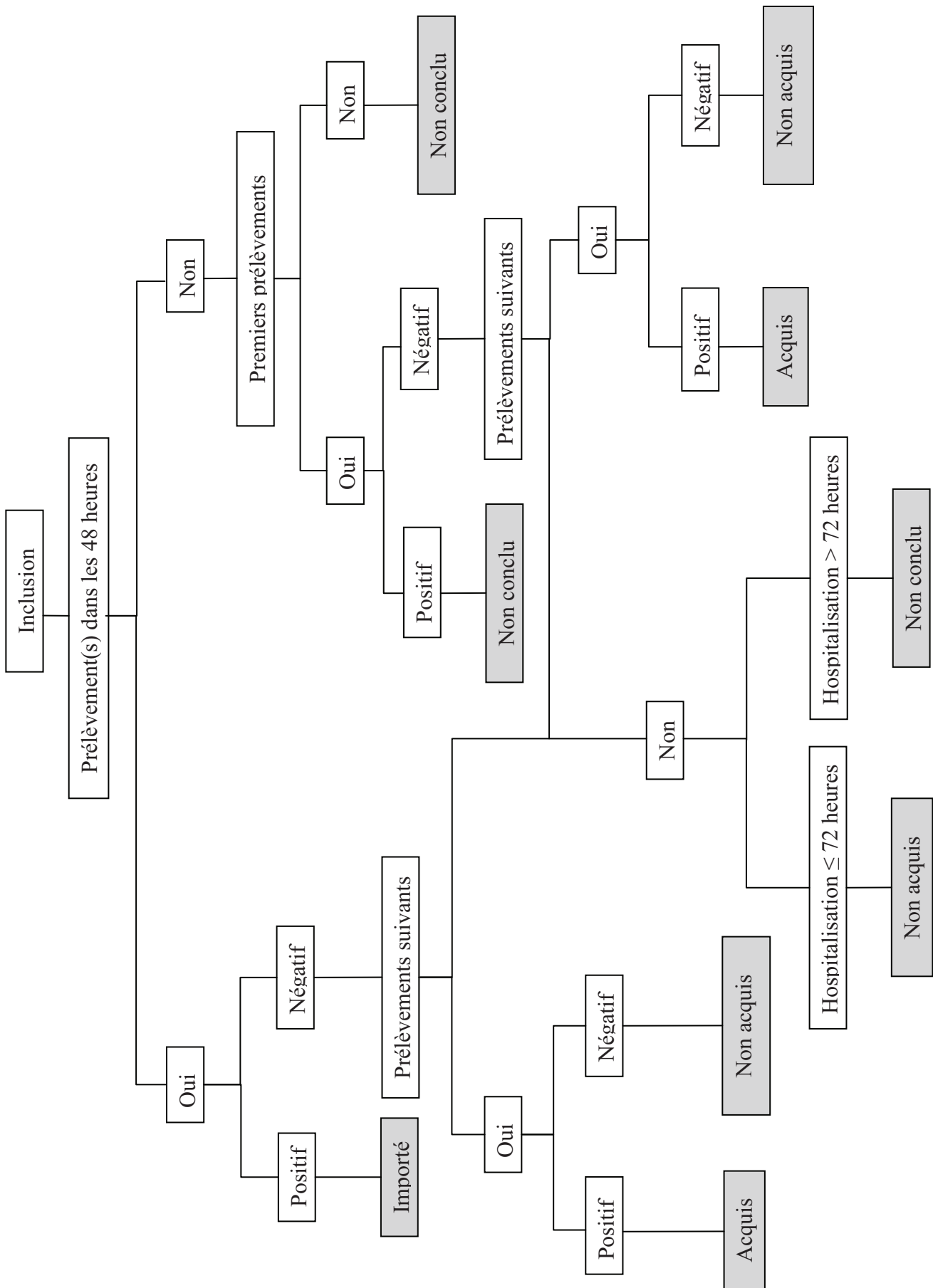


Figure 2. Représentation par un arbre décisionnel de la détermination de l'acquisition de *P. aeruginosa* pour les patients en fonction des prélèvements et de leurs résultats,

4.3. Etude DYNAPYO, description de la population

Description des services participant

L'étude DYNAPYO a permis de suivre de façon prospective 1808 patients hospitalisés dans les 10 services participants

Selon le service, la durée de participation variait de 4 à 5 mois, le nombre de patients inclus variait de 118 à 282 pour des durées moyennes de séjours qui pouvaient aller de 8 à 16 jours. Le score IGS II moyen par service était lui aussi variable reflétant l'hétérogénéité du recrutement des patients et s'étendant de 33 jusqu'à 54.

Le tableau 1 présente pour chacun de ces services le nombre de patients suivis, le nombre de patients inclus dans l'étude, c'est-à-dire ceux répondants strictement au critère d'inclusion « nouvellement admis ».

Tableau 1. Caractéristiques globales des services ayant participé à l'étude DYNAPYO.

Code service	Spécialité de la réanimation	Durée de participation (en mois)	Nombre de lits dans l'unité	Nombre de patients suivis	Nombre de patients inclus dans DYNAPYO
11	Médicale	4	12	190	180
21	Médicale	5	9	123	118
22	Chirurgicale	5	15	204	190
31	Polyvalente	5	20	203	188
45	Polyvalente	4	16	135	124
55	Médicale	5	16	295	282
66	Polyvalente	5	17	200	196
71	Médicale	5	12	152	142
72	Chirurgicale	5	15	138	127
81	Polyvalente	5	15	168	153

Population de l'étude

Au total, 1700 patients ont été inclus dans l'étude DYNAPYO ; 108 patients étaient déjà présents dans les services au commencement de l'étude, 18 % sont décédés en cours de séjour (n=300). Leurs caractéristiques sont colligées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques à l'admission et en cours d'hospitalisation des 1700 patients inclus. Etude DYNAPYO.

Caractéristiques	Proportion en % (n)	Moyenne (écart-type)	Médiane (quartile 1-3)
Age	-	58 (18)	60 (44-73)
Délai hospitalisation	-	10 (11)	6 (3-12)
IGS II	-	44 (19)	42 (30-56)
Score de Charlson	-	2 (2)	1 (0-3)
Sex-ratio	1,5	-	-
Immunodépression	12 (198)	-	-
Patient décédé	18 (300)	-	-
Hospitalisation dans l'année	49 (819)	-	-
Opération dans le mois	23 (393)	-	-
Antibiotiques à l'admission	33 (531)	-	-
Antécédent de colonisation ou infection à <i>P. aeruginosa</i>	5 (73)	-	-
Présence d'un cathéter veineux central et durée en jours des exposés	61 (1036)	11 (11)	7 (4-15)
Présence d'une sonde urinaire et durée en jours des exposés	82 (1389)	10 (11)	6 (3-13)
Présence d'une sonde nasogastrique et durée en jours des exposés	66 (1121)	11 (11)	6 (3-14)
Présence d'une nutrition parentérale et durée en jours des exposés	23 (393)	8 (9)	6 (3-10)
Présence d'une ventilation mécanique invasive et durée en jours des exposés	66 (1126)	10 (11)	6 (3-12)
Présence d'une ventilation mécanique non invasive et durée en jours des exposés	22 (376)	5 (6)	3 (2-6)
Traitement antibiotiques actifs et durée en jours des exposés	43 (721)	8 (7)	5 (3-11)
Traitement antibiotiques inactifs et durée en jours des exposés	51 (862)	6 (5)	5 (3-8)

Les durées des expositions à des dispositifs invasifs ou aux traitements antibiotiques sont ici décrites sur la période équivalant à la durée d'hospitalisation des patients.

Au total, 9581 prélèvements de dépistage ont été réalisés chez les 1700 patients inclus, il s'agissait de :

- 3654 dépistages par écouvillonnage rectal dont 448 positifs (12 %)
- 3264 dépistages par écouvillonnage de la gorge dont 316 positifs (10 %)
- 2631 dépistages par aspiration trachéale dont 396 positifs (15 %)

De plus, 328 prélèvements à visée diagnostique positifs pour *P. aeruginosa* ont été recensés.

Les résultats des prélèvements bactériologiques ont permis de déterminer pour chacun des patients inclus dans l'étude son statut vis-à-vis du portage de *P. aeruginosa*. La figure 3 précise pour chacune des situations le nombre de patients concernés.

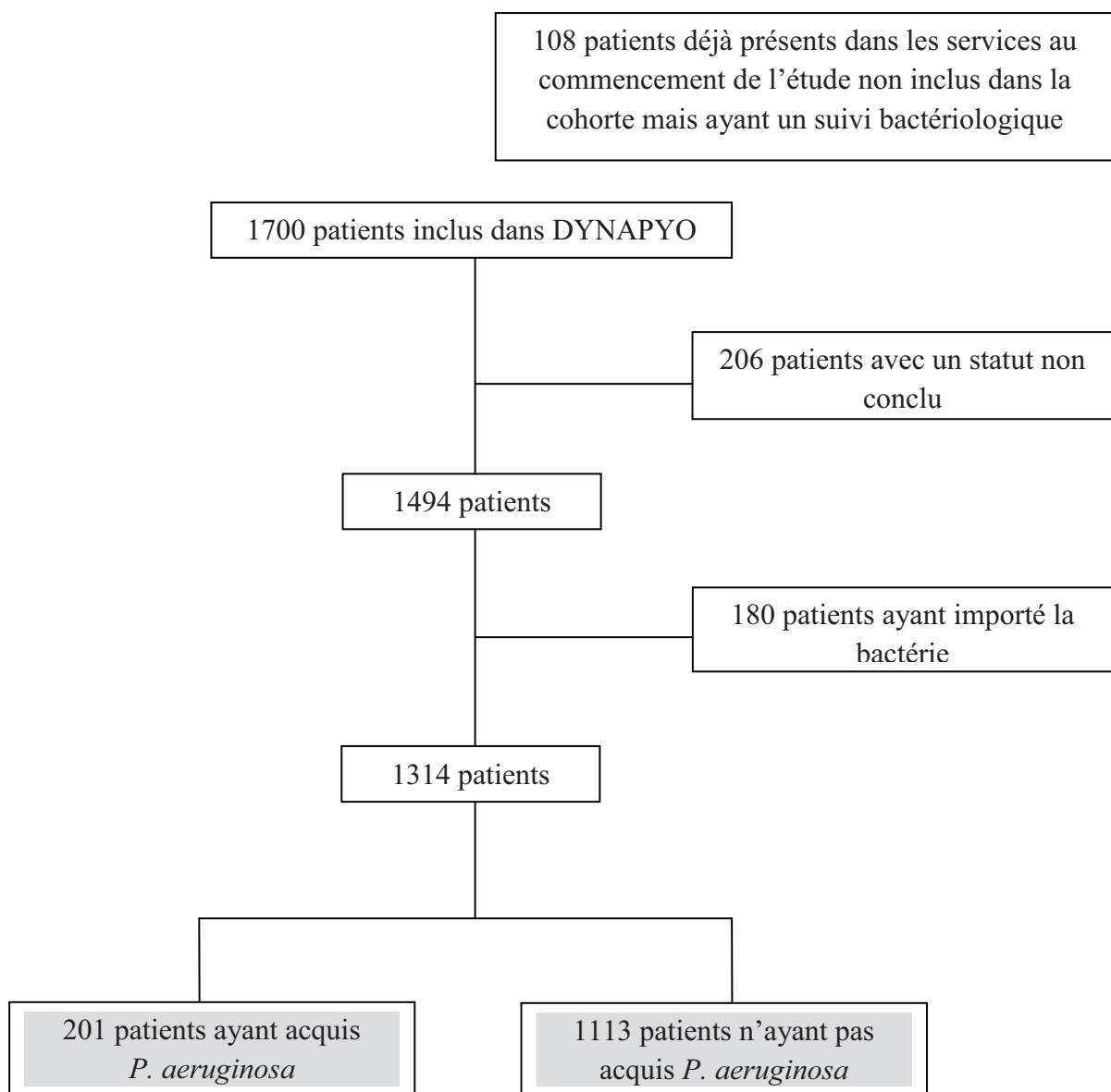


Figure 3. Diagramme de flux de la population suivie dans l'étude DYNAPYO

La comparaison des caractéristiques à l'admission des patients avec un statut non conclu par rapport à celles des patients conclus est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques à l'admission des patients pour lesquels le statut vis-à-vis de *P. aeruginosa* (importé, acquis, non acquis) n'a pu être déterminé (patients non conclus) et des patients pour lesquels ce statut a pu être déterminé (patients conclus)

Caractéristiques	Patients conclus N=1494	Patients non conclus N=206	p
	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)	
Age	58 (59)	57 (60)	NS
Délai hospitalisation	11 (11)	6 (7)	<0,001
IGS II	44 (45)	40 (43)	NS
Score de Charlson	2 (2)	1,7 (2)	0,007
	Proportion en % (n)	Proportion en % (n)	p
Sex-ratio	59 (881)	62 (128)	NS
Immunodépression	12 (180)	9 (18)	NS
Hospitalisation dans l'année	49 (726)	46 (93)	NS
Opération dans le mois	23 (349)	21 (44)	NS
Antibiotiques à l'admission	33 (468)	32 (63)	NS
Antécédent de colonisation ou infection à <i>P. aeruginosa</i>	5 (71)	1 (2)	0,013

Une différence statistiquement significative existait entre ces deux populations sur les caractéristiques suivantes : le délai d'hospitalisation, le score de Charlson et la présence d'un antécédent de colonisation ou d'infection à *P. aeruginosa*. Les patients non conclus avaient un délai d'hospitalisation et un score de Charlson plus faibles que les autres patients. Parmi les 1494 patients restant, 180 d'entre eux avaient des prélèvements positifs dans les 48 premières heures de leur hospitalisation, ils ont ainsi été définis comme ayant importé *P. aeruginosa*. Ainsi, 12 % des patients ont importé la bactérie, ce taux pouvant varier de 5 à 26% selon le service étudié. La description de leurs caractéristiques apparaît dans le tableau 4.

Tableau 4. Description des caractéristiques des patients ayant importé la bactérie (n=180), DYNAPYO, 2009.

Caractéristiques	Proportion en % (n)	Moyenne (écart-type)	Médiane (quartile 1-3)
Age	-	64 (16)	69 (56-76)
Délai hospitalisation	-	11 (14)	6 (3-16)
IGS II	-	47 (19)	47 (32-60)
Score de Charlson	-	3 (3)	2 (1-4)
Sex-ratio	1,5	-	-
Immunodépression	20 (36)	-	-
Patient décédé	23 (42)	-	-
Hospitalisation dans l'année	72 (128)	-	-
Opération dans le mois	37 (66)	-	-
Antibiotiques à l'admission	46 (77)	-	-
Antécédent de colonisation ou infection à <i>P. aeruginosa</i>	26 (44)	-	-
Présence d'un cathéter veineux central et durée en jours pour les exposés	67 (120)	11 (11)	7 (3-15)
Présence d'une sonde urinaire et durée en jours pour les exposés	84 (152)	11 (12)	6 (3-13)
Présence d'une sonde nasogastrique et durée en jours pour les exposés	63 (113)	13 (15)	7 (3-15)
Présence d'une nutrition parentérale et durée en jours pour les exposés	29 (53)	9 (9)	6 (3-11)
Présence d'une ventilation mécanique invasive et durée en jours pour les exposés	63 (114)	12 (14)	6 (3-14)
Présence d'une ventilation mécanique non invasive et durée en jours pour les exposés	27 (49)	5 (4)	3 (2-7)
Traitement antibiotiques actifs et durée en jours pour les exposés	53 (95)	10 (9)	8 (3-13)
Traitement antibiotiques inactifs et durée en jours pour les exposés	39 (71)	5 (5)	4 (2-6)

Dans ce tableau, les données sont présentées depuis l'admission jusqu'à la sortie du patient.

Dynamique d'acquisition

Parmi les 1494 patients finalement inclus dans l'étude, 201 patients ont acquis *P. aeruginosa* au cours de leur séjour hospitalier. Le taux d'acquisition global s'élevait à 13 % et variait selon les services de 9 à 20 %. Ce taux équivalait à une incidence d'acquisition de 12,7 pour 1000 journées d'hospitalisation (de 9,5 à 15,9/1000 JH selon le service).

Le délai médian de cette acquisition était alors de 9 jours (Q1-Q3 : 6-15) et ce délai pouvait varier selon le service de 7 jusqu'à 15 jours, ces données sont représentées sur la figure suivante.

Délai d'acquisition (jours)

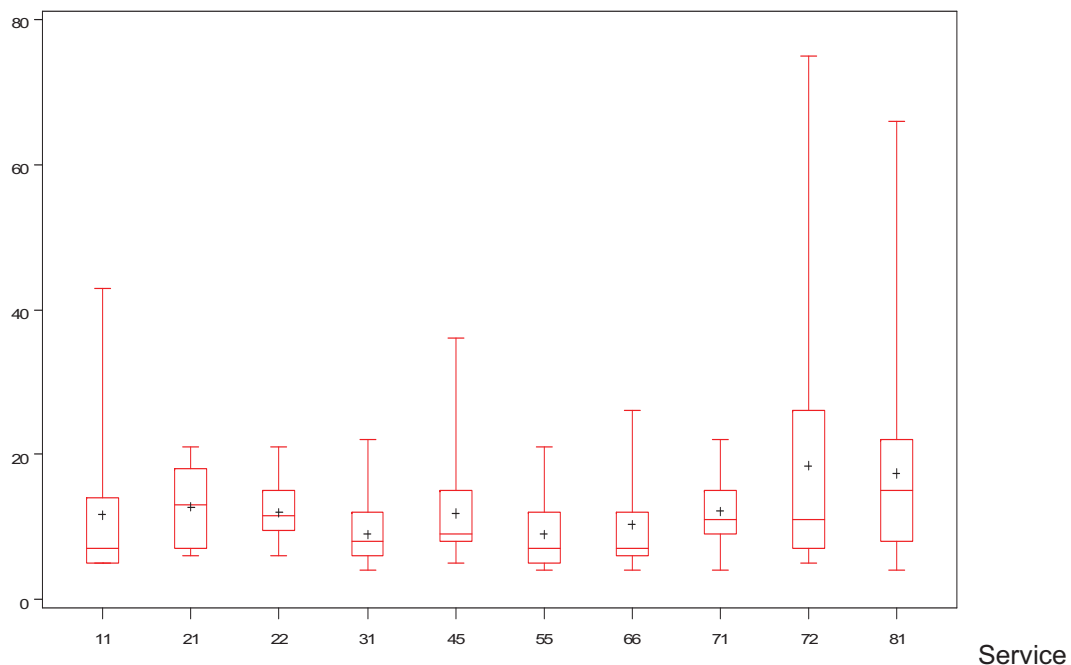


Figure 4. Représentation du délai d'acquisition de *P. aeruginosa* en fonction des services

Le site de dépistage le plus fréquemment positif était le site rectal dans 44% des cas, suivi par l'aspiration trachéale (35%) puis par le site oropharyngé (21%).

Lorsqu'un patient colonisé était prélevé au niveau des 3 sites de dépistage prévus le même jour (n=85), ces 3 sites étaient positifs simultanément dans 9 % des cas, 2 sur 3 étaient positifs dans 31 % des cas et un seul site était positif dans 60 % des cas.

La figure 5 représente le statut des différents patients de la cohorte vis-à-vis de *P. aeruginosa*.

Au total 119 infections ont été diagnostiquées chez 87 patients (incidence des infections : 5,5 pour 1000 journées d'hospitalisation) : 61 patients étaient infectés sur un site unique et 26 sur deux sites voire plus.

Parmi ces patients, 41 étaient colonisés antérieurement à l'infection, 9 n'avaient présenté aucune colonisation préalable ou postérieure à l'infection, 10 avaient un prélèvement de dépistage et un prélèvement diagnostique positifs le même jour et 27 apparaissaient colonisés après avoir été infectés. Chez les 41 patients colonisés puis infectés, le délai médian entre la découverte de la colonisation et la première infection était de 7 jours (Q1-Q3 : 3-10).

Au total ont été comptabilisées : 48 infections pulmonaires, 19 infections sur cathéter, 17 infections urinaires, 17 infections de la peau et des tissus mous et 6 bactériémies.

Les délais de survenue de la première infection sont précisés dans le tableau 6. Le site pulmonaire était le site le plus rapidement infecté avec un délai médian de 8 jours (Q1-Q3 : 6-15) alors que ce délai pouvait atteindre 27 jours lorsqu'il s'agissait d'une bactériémie (Q1-Q3 : 19-35).

Tableau 5. Description des délais de survenue de la première infection en fonction du site infecté (n=87), DYNAPYO, 2009.

Type d'infection	N	Moyenne en jours (écart-type)	Médiane en jours (quartile 1-3)
Infection pulmonaire	41	13,4 (12,6)	8 (6-15)
Infection sur cathéter	13	16,9 (9)	16 (10-19)
Infection urinaire	10	20 (10,9)	16 (13-22)
Infection de la peau et tissus mous	11	10,9 (3,9)	11 (8-15)
Bactériémie	3	27 (8)	27 (19-35)
Infection autre	9	15,3 (6,9)	15 (12-18)

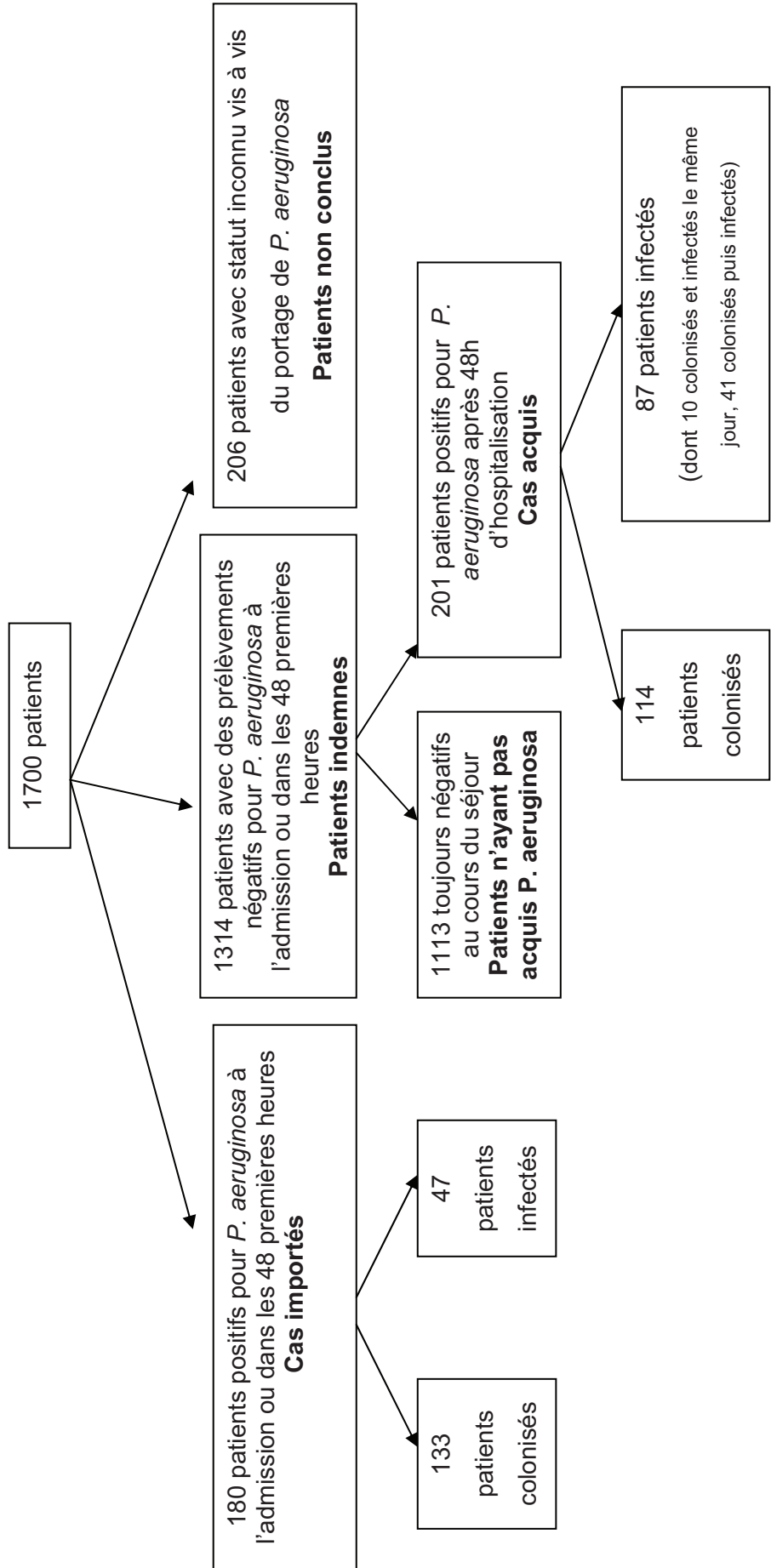


Figure 5. Evolution du statut des patients vis-à-vis de *P. aeruginosa*. Cohorte DYNAPYO

Performances du dépistage

Le suivi bactériologique régulier des patients avec des prélèvements de dépistage systématiques a permis d'évaluer les performances de ces examens de dépistage pour prédire la survenue d'une infection à *P. aeruginosa* (tableau 6).

Tableau 6. Survenue d'une infection à *P. aeruginosa* selon le résultat antérieur des dépistages.

	Infection à <i>P. aeruginosa</i>	Pas d'infection à <i>P. aeruginosa</i>	Total
Au moins un dépistage positif	41	114	155
Dépistage négatif	46	1113	1159
Total	87	1227	1314

Ainsi, la sensibilité du dépistage était de 47,1 %, la spécificité de 90,7 %, la valeur prédictive positive de 26,5 % et la valeur prédictive négative de 96,0 %. La valeur prédictive positive a été calculée en fonction du site de dépistage : elle était de 25,5 % en cas de dépistage par écouvillonnage rectal, de 28,3 % en cas de dépistage par écouvillonnage de la gorge, et de 32,5 % lors d'un dépistage par la réalisation d'une aspiration trachéale.

Exposition hydrique

Concernant l'exposition hydrique, 4946 prélèvements ont été réalisés sur 237 points d'eau. Les services possédaient de 10 à 47 points d'eau (dans les chambres des patients ou dans les parties communes). La proportion de points d'eau positifs au moins une fois pendant l'étude variait de 11% à 96% et n'était pas directement corrélée à la proportion de patients ayant acquis *P. aeruginosa* (cf. tableau 7).

Tableau 7. Contamination des points d'eau et des patients par service DYNAPYO, 2009.

Code service	Nombre de points d'eau dans l'unité	Nombre de prélèvements réalisés	Proportion de points d'eau positifs au moins une fois pour <i>P. aeruginosa</i>	Durée moyenne de contamination des points d'eau (semaine)	Nombre de patients inclus	Proportion de patients ayant acquis <i>P. aeruginosa</i> au cours du séjour
11	15	285	60%	2	123	12%
21	10	220	40%	1	81	12%
22	16	336	25%	2	150	13%
31	47	981	11%	4	151	20%
45	15	252	20%	4	107	17%
55	25	522	96%	14	233	13%
66	30	639	43%	7	149	11%
71	28	614	43%	8	98	17%
72	31	669	16%	10	98	15%
81	20	428	90%	13	124	22%
Total	237	4946	41%	6	1314	15%

4.4. Modélisation des facteurs de risque individuels et contextuels d'acquisition

Ce chapitre présente l'analyse des facteurs associés à l'acquisition de *P. aeruginosa* réalisée avec d'un modèle de Cox. Le faible effectif de services et le grand nombre de patients au sein de chaque service n'ont pas conduit à l'utilisation d'un modèle hiérarchique. Une stratification a été réalisée sur le service afin de prendre en compte les caractéristiques intrinsèques à chaque service.

L'article suivant est en cours de relecture par le comité de pilotage du PHRC avant sa soumission au journal « Intensive Care Medicine » (impact factor 4.99).

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

Authors: Anne-Gaëlle Venier^{1,2}, Camille Leroyer³, Daniel Talon⁴, Xavier Bertrand⁴, Sylvie Parer⁵, Serge Alfandari⁶, Jean-Michel Guerin⁷, Bruno Megarbane⁸, Christine Lawrence⁹, Bernard Clair¹⁰, Alain Lepape¹¹, Michel Perraud¹², Pierre Cassier¹², Dominique Trivier¹³, Alexandre Boyer¹⁴, Véronique Dubois^{15,16}, Camille Ducerf³, Julien Asselineau¹⁷, Anne-Marie Rogues^{2,3}, Rodolphe Thiébaud^{17,18}, and the DYNAPYO study group.

Laboratory or institution of origin

1. CHU, CCLIN Sud-Ouest, F-33000 Bordeaux, France
2. Université Bordeaux Segalen, INSERM U657, F-33000 Bordeaux, France
3. CHU, Hygiène hospitalière, F-33000 Bordeaux, France
4. CHU, Hygiène hospitalière, F-25000 Besançon, France
5. CHU, Hygiène hospitalière, F-34000 Montpellier, France
6. CH DRon, Réanimation et maladies infectieuses, F-59200 Tourcoing, France
7. CHU Lariboisière, AP-HP, Hygiène hospitalière, F-75000 Paris, France
8. CHU Lariboisière, AP-HP, réanimation médicale, F-75000 Paris, France
9. CHU Poincaré, AP-HP, Hygiène hospitalière, F-92380 Garches, France
10. CHU Poincaré, AP-HP, Réanimation médicale, F-92380 Garches, France
11. CHU Lyon Sud, Réanimation médicale, F- 69000 Lyon, France
12. CHU Lyon Hôpital E. Herriot, Laboratoire d'hygiène, F- 69437 Lyon, France
13. Hôpital de Lens, Hygiène hospitalière, F- 62300 Lens, France
14. CHU, Réanimation médicale, F-33000 Bordeaux, France
15. CHU, Laboratoire de bactériologie, F-33000 Bordeaux, France
16. UMR 5234 CNRS, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France
17. CHU de Bordeaux, Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique et épidémiologique, F-33000 Bordeaux, France.
18. Université Bordeaux Segalen, INSERM, U897 Epidémiologie et Biostatistique, F-33000 Bordeaux, France

DYNAPYO study group: authors and 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, Céline Slekovec, Hélène Thizy, Eve Tognet, Amélie Varin.

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

Running title: DYNAPYO *P. aeruginosa* acquisition in ICU

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-gaelle.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

Summary of article's main point:

This prospective study of 1314 patients without *P. aeruginosa* colonization at admission identified personal risk factors for *P. aeruginosa* acquisition but also previously unknown ICU contextual risk factors: cumulated daily ward NEMS, contamination of tap waters in the patient's room and contaminated patients in neighbourhood.

Abstract

Background. *Pseudomonas aeruginosa* is a major nosocomial pathogen in intensive care unit (ICU) however the role of the context of hospitalisation in *P. aeruginosa* acquisition 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. Patient characteristics significantly associated with *P. aeruginosa* acquisition were history of previous *P. aeruginosa* infection or colonization, cumulated duration of mechanical ventilation and selective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa*. ICU risk factors for *P. aeruginosa* acquisition were cumulated daily ward Nine Equivalents of nursing Manpower use Score (HR = 1.45 for 30 points higher, 95% confidence interval (CI):1.04 to 2.02) contaminated tap water in patient's room (HR = 1.64, CI: 1.02 to 2.63) and cumulated number of contaminated patients in close proximity (HR = 1.32 for 10 patient-days more, CI: 1.01 to 1.74).

Conclusion. This study identified in the same model individual contextual characteristics on which prevention measures are possible.

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa is a ubiquitous micro-organism responsible for severe 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 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. However, ICUs are different (because of the patients they receive but also because of their specific ecology, organisation and practices) and it appeared that the context of cares could play a role in *P. aeruginosa* acquisition [7]. 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. If patients' and pathogen characteristic can not be changed, interest of contextual data is they can be: nurse to patient ratio can be increased if necessary and contaminated tap waters can be disinfected [9]. Are contextual characteristics significantly linked with *P. aeruginosa* acquisition? If yes, it could be expected that adapted prevention measures on such characteristics would help to reduce *P. aeruginosa* incidence in ICU. Research is needed on those contextual changeable factors and patient risk factors should be adjusted on contextual data to better understand why *P. aeruginosa* remains so prevalent in ICU and which prevention measures could be efficient 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 patient and ICU contextual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition.

METHODS

Study setting and 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. University hospitals of Besançon and Lyon included two ICUs each, University hospitals of Bordeaux, Garches, Montpellier and Paris and general hospitals of Lens and Tourcoing included one ICU. These ICUs had 9 to 20 beds in individual rooms 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, infection site was also collected. In addition, water samples were performed weekly on tap waters of the ICUs. Cultures were performed on ceftrimide 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.

Patient characteristics

On admission following data were collected: 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 therapy type and duration were also recorded during ICU stay. Antibiotics were classified into ineffective or effective against standard wild-type *P. aeruginosa* strains. [6] The cumulated number of days of ineffective or effective antimicrobial therapy was calculated for each patient from admission to the previous day of acquisition or from admission to the previous day of discharge according to the acquisition status.

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".

It was determined if the last patient previously hospitalized in the bed of a patient was positive (or not) for *P. aeruginosa*.

To estimate a patient colonization pressure, patients 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 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).

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 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).

Analysis

Patients with imported *P. aeruginosa* (*i.e.* with at least one screening swab positive for *P. aeruginosa* within the first 48h of admission) were excluded from the risk factor analysis and only used to assess patient colonization pressure. SAS software (version 1.9.3, SAS Institute, Cary, NC, USA) was used to describe the characteristics of different patient groups

(patients with *P. aeruginosa* acquisition and patients with no *P. aeruginosa* acquisition). Hazard ratios for acquisition were estimated for patients and ICU factors using Cox regression model stratified on ward. 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.

RESULTS

Imported cases were 180. 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 (median 14%). Incidence of *P. aeruginosa* acquisition was 12.7 per 1000 days of hospitalisation (p25-p75: 6-15), ranging from 9.4 to 15.9 according to the ICU. No major *P. aeruginosa* outbreak was reported during the study period. 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.

Exposition to urinary tract catheter, intravascular catheter, mechanical ventilation, non invasive ventilation, parenteral nutrition and nasogastric tube was 32%, 89%, 93%; 17%, 29%, 91% for patients with *P. aeruginosa* acquisition and 29%, 55%, 63%, 17%, 18%, 63% for patients without *P. aeruginosa* acquisition ($p = 0.39$, $p < 10^{-3}$, $p < 10^{-3}$, 0.99, $p < 10^{-3}$, $p < 10^{-3}$, respectively).

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, $p = 0.91$).

Median cumulated number of contaminated patients in close proximity was 5 patients-days (p25-p75: 2-14) for patients with *P. aeruginosa* acquisition versus 1 patients-days (p25-p75: 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%); 18% of patients had at least one *P. aeruginosa* contaminated tap water sample in their room

(32% before the previous day of acquisition for patients with *P. aeruginosa* acquisition and 15% before the previous day of discharge for patients with no acquisition, $p < 10^{-3}$).

Median cumulated number of contaminated tap waters in close proximity was 5 tap waters-days (p25-p75: 0-26) for *P. aeruginosa* acquisition versus 0 tap waters-days (p25-p75: 0-6) for patients without *P. aeruginosa* acquisition, $p = 0.01$.

Results of multivariate Cox analysis are presented in table 2. Patient risk factors for *P. aeruginosa* acquisition were history of previous *P. aeruginosa* infection or colonization (hazard ratio (HR) 3.63), cumulated duration of mechanical ventilation (HR 2.40) and cumulated ineffective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa* (HR 1.86). Cumulated effective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa* had a significant Hazard Ratio < 1 . ICU contextual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition were contaminated tap water in patient's room (HR 1.64), cumulated daily ward NEMS (HR 1.45) and cumulated number contaminated patients in close proximity (HR 1.33).

DISCUSSION

This prospective multicentric study identified several patient's and ICU risk factors for *P. aeruginosa* acquisition and was able to keep in the final model three contextual variables, representing the risk linked with tap water in the room of hospitalisation, cumulated global level of patients'cares and patient colonization pressure.

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 risk for each patient to be colonized or infected by *P. aeruginosa*. [16] Even for patient with negative admission screening, a previous *P. aeruginosa* infection or colonization implied a higher risk of acquisition. This might result from either an undetected colonization 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 [7,17] 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]. In our study, other invasive devices were significantly associated with *P. aeruginosa* acquisition in univariable analysis but as explained in methods, because invasive factors were correlated, mechanical ventilation was included in the model as a surrogate of all other invasive procedures.

History of *P. aeruginosa* or need for mechanical ventilation can not 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 effect [19, 24]. This hypothesis was corroborated by the fact that cumulated effective antimicrobial therapy against wild-type *P. aeruginosa* had a protective effect.

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, 25-28] 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 [29]. 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, water use should be done in order not to expose the patient in case of water contamination. 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 all the more reason to promote compliance with standard precautions and 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 might 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]. 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.

The cumulated number of contaminated patients in close proximity to a patient was an independent risk factor for *P. aeruginosa* acquisition. This emphasized a significant link between the colonization pressure due to other ICU patients and *P. aeruginosa* acquisition. We identified in a previous single-centre study that 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) has 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 [7]. Contaminated patients are a reservoir for cross-transmission., These findings confirm cross-transmission must be taken into account in acquisition studies. Published cross-transmission rates vary from 37% to 73% [4, 24, 30-36]. *P. aeruginosa* screening strategies are not systematic in ICUs so patient colonization pressure is usually unknown by ICU staff. It could be useful to perform systematic *P. aeruginosa* screening during a limited period to assess *P. aeruginosa* endemicity in the ICU.

Selection biases were limited as every patient hospitalized more than 24 hours was included. 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 but if occurred, bias was the same for all swabs [16]. The overall prevalence of acquisition was 15% with a high variability between ICUs. Previous studies conducted in ICU using similar screening method showed a prevalence ranging from 6 to 32% [19, 24, 25] so results could be reasonably extrapolated to other ICUs. Other individual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition that have been previously described in ICU are age, prolonged length of stay, burns, sinusitis, diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease [19, 37, 38]. These variables (except burns we did not assess since no burned patient had been included) were mostly included in the charlson variable which did not appear significant in the multivariate model. Chronic obstructive pulmonary disease can also be linked with mechanical ventilation. Besides these studies were monocentric and did not take in account contextual data. Research is needed to estimate how these identified patient characteristics remain significantly linked with *P. aeruginosa* acquisition when adjusted on contextual variables.

Currently *P. aeruginosa* represents one of the most challenging pathogenic bacteria in the ICU. Our results indicated a patient exposed to contaminated patients in close proximity and to contaminated water in his room was more at risk for *P. aeruginosa* acquisition during his ICU stay. This emphasizes the interest of contextual variables which give new perspectives to *P. aeruginosa* prevention. Those results could lead to simple recommendations such as 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'Hériteau 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 (14) : 7-15.
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-Navales 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. 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.
26. 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
27. 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
28. 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
29. Petignat C, Francioli P, Nahimana I, Wenger A, Bille J, Schaller MD, Revely 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

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

Characteristics	<i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 201)	No <i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 1113)	p
General characteristics			
Sex-ratio (M/F)	1.91	1.35	0.56
Age (years)*	60.4 (18.4)	56.7(18.4)	0.03
Charlson comorbidity index on admission*	2.1 (2.3)	1.9 (2.2)	0.32
SAPS II score within the first 24 hours*	50.9 (17.6)	42.7 (19.3)	0.05
Immunodeficiency on admission†	17 (9%)	127 (11%)	0.49
History of previous <i>P. aeruginosa</i> colonisation or infection‡	9 (5%)	18 (2%)	<10 ⁻²
Hospitalization <1 year before admission‡	95 (48%)	503 (46%)	0.56
Surgery < 30 days before admission‡	45 (23%)	238 (21%)	0.36
Antibiotics before admission‡	74 (38%)	317(30%)	0.38
Cumulated NEMS during ICU stay‡	170 (110-306)	73 (0-205)	0.01
Invasive device			
Duration of central vascular catheter‡	14 (8-23)	2 (0-8)	<10 ⁻³
Duration of nasogastric tube‡	15 (8-25)	2 (0-7)	10 ⁻³
Duration of urinary catheter‡	10 (6-17)	4 (2-9)	10 ⁻³
Duration of parenteral nutrition ‡	0 (0-4.5)	0 (0-0)	0.01
Duration of mechanical ventilation‡	13 (7-22)	2 (0-6)	<10 ⁻³
Duration of non invasive ventilation‡	0 (0-1)	0 (0-0)	0.15
Bronchoscopic endoscopy‡	34 (17%)	85 (8%)	0.16
Antibiotics in ICU			
Antibiotics effective against wild-type <i>P. aeruginosa</i> *	149 (74%)	407 (37%)	<10 ⁻³
Antibiotics non effective against wild-type <i>P. aeruginosa</i> *	153 (76%)	551 (49%)	<10 ⁻³
Cumulated days of antibiotics effective against susceptible <i>P. aeruginosa</i> ‡	5.5 (0-13)	0 (0-3)	<10 ⁻²
Cumulated days of antibiotics ineffective against susceptible <i>P. aeruginosa</i> ‡	6 (1-9)	0 (0-4)	<10 ⁻²

* 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
History of previous <i>P. aeruginosa</i> colonisation or infection at admission	3.63	1.74-7.57	<10 ⁻³
Cumulated days of antibiotics effective against wild-type <i>P. aeruginosa</i> (ref. ≤ 7 days)	0.45	0.22-0.90	0.02
Cumulated days of antibiotics ineffective against wild-type <i>P. aeruginosa</i> (ref. ≤ 2 days)	1.86	1.34-2.59	<10 ⁻³
Cumulated duration of mechanical ventilation (≥ 10 days)	2.40	1.37-4.19	<10 ⁻²
Contextual (ICU) characteristics			
Cumulated daily ward NEMS (≥ 30 pts)	1.45	1.04-2.02	0.03
Cumulated number of <i>P. aeruginosa</i> contaminated patients in close proximity (≥ 10 patient-days)	1.33	1.01-1.74	0.04
Tap water of the room contaminated by <i>P. aeruginosa</i>	1.64	1.02-2.63	0.04

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.

4.5. Conclusion

Cette étude multicentrique originale a réussi à identifier des facteurs de risque contextuels et individuels d'acquisition de *P. aeruginosa*. Si le risque zéro d'acquisition paraît improbable du fait d'un taux de cas importés oscillant entre 5 et 26%, les résultats permettent une approche différente de la problématique du *P. aeruginosa* en réanimation en déterminant des facteurs associés sur lesquels une action de prévention est, en théorie, possible à mener.

Le score NEMS représente un score de charge en soins. Il a été pris en compte ici à l'échelle du service et était associé à une augmentation du risque d'acquisition de *P. aeruginosa*. Un ratio personnel/soignant faible a été rapporté comme facteur favorisant la transmission des micro-organismes en cas d'épidémie et les auteurs invoquaient alors le rôle potentiel de la charge en soins. Un score NEMS élevé de charge en soins pourrait donc être en faveur d'une diminution de l'observance des mesures de prévention, ce qui augmenterait le risque de transmission croisée.

Notre analyse a également mis en évidence le rôle de l'environnement de soins. L'effet de la présence de patients contaminés à proximité peut représenter l'effet de la pression de colonisation liée aux patients et témoigne d'une possible transmission croisée à partir d'autre(s) patient(s). Peu d'études prennent en considération cette exposition avec autant de précision. Ces résultats rejoignent ceux des auteurs qui privilégient l'origine non individuelle d'une acquisition de *P. aeruginosa* et soulignent l'importance de la transmission de patient à patient dans la chaîne épidémiologique de ce micro-organisme en service de réanimation.

Concernant la contamination de l'environnement hydrique, cette étude a identifié le point d'eau de la chambre comme facteur de risque d'acquisition. Il paraît donc intéressant de connaître l'état de contamination hydrique de son service de réanimation. La conduite à tenir vis-à-vis de ce point d'eau pour éviter toute transmission au patient reste cependant à discuter au cas par cas. Il pourrait s'agir de désinfecter le point contaminé et/ou de le changer (les robinets photocellulaires par exemple sont reconnus pour être une source potentielle de *P. aeruginosa*).^{300,301} Il pourrait s'agir de ne plus utiliser ce point d'eau pour l'entretien des dispositifs médicaux voire pour les soins tant qu'il s'avère contaminé, sachant que sa non utilisation pour la toilette du patient paraît utopique. La surveillance de l'eau d'une réanimation allemande pendant deux ans a noté la présence d'un unique clone au sein du réseau, responsable d'acquisition de *P. aeruginosa* chez des patients : la mise en place de filtres a réduit de 85% l'incidence des colonisation/ infection à *P. aeruginosa* chez les patients.³⁰² Hormis ce cas particulier, l'utilisation de filtres, parfois solution de dernier recours pour certains services dont le réseau est particulièrement contaminé et pour lesquels un lien direct entre une souche hydrique et des cas groupés a pu être identifié, n'est pas

sans poser des difficultés de gestion. La rétrocontamination des filtres existe et le débit limité du courant d'eau peut pénaliser les équipes de soins et entraîner des déviations de pratiques.

P. aeruginosa fait partie des trois principaux micro-organismes responsables d'infection en réanimation mais si aujourd'hui le dépistage du SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) et des EBLSE (Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu) est de pratique courante en réanimation, celui de *P. aeruginosa* est rarement pratiqué. Nos résultats quant aux performances du test de dépistage sont proches de ceux d'une étude publiée récemment.⁸⁰ Une sensibilité de 47% et une valeur prédictive positive de 26% ne sont pas en faveur d'une stratégie applicable et réaliste d'antibiothérapie probabiliste reposant sur un dépistage antérieur. Par contre, la pression de colonisation pouvant jouer un rôle dans l'acquisition de *P. aeruginosa* par des patients indemnes, il peut être recommandé d'estimer, au moins sur une période donnée dans l'année, l'endémicité de *P. aeruginosa* dans le service (par exemple via une enquête de prévalence du portage un jour donné ou la réalisation de dépistages sur une ou plusieurs semaines) ; ceci afin de préciser pour un service donné, ses spécificités propres en terme de pression de colonisation.

La question de l'intérêt de précautions complémentaires pour tout *P. aeruginosa*, peut se poser. L'étude DYNAPYO n'est pas encore terminée : le typage des souches des patients et de l'eau est en cours. Ces données à venir permettront en premier lieu de préciser la dynamique de transmission et d'acquisition de *P. aeruginosa* dans chaque service de réanimation, et pourront peut-être apporter des éléments de réponse sur ce point.

CHAPITRE 5

Conclusion et perspectives

L'analyse de la littérature a montré que *P. aeruginosa*, bactérie ubiquitaire et pathogène, présentant des résistances naturelles et induites, pouvait, en cas d'infection, être de pronostic sévère avec une surmortalité associée. Les auteurs rapportent le plus souvent une origine endogène en cas d'infection à *P. aeruginosa* mais les facteurs de risque individuels ne sont que très peu ou pas modifiables. Le rôle des facteurs de risque contextuels demeure peu étudié bien qu'il s'agisse de facteurs sur lesquels il soit théoriquement possible d'agir.

Nos travaux ont montré l'existence de facteurs de risque individuels mais aussi contextuels d'acquisition de *P. aeruginosa* pour les patients hospitalisés en réanimation. La modélisation sur des données multicentriques, en appréhendant simultanément ces deux dimensions (individu et contexte) a confirmé plusieurs facteurs individuels déjà décrits mais également permis d'apporter des informations nouvelles concernant des éléments contextuels qui pourraient influencer sur l'acquisition de *P. aeruginosa* : turnover des patients, taux moyen de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service, pression de colonisation cumulée liée aux patients proches contaminés et présence d'un point d'eau contaminé dans la chambre du patient ont un rôle dans l'acquisition de *P. aeruginosa*. Le fait d'avoir identifié ces facteurs de risque à l'occasion d'études multicentriques leur donne plus de poids que s'il ne s'était agit d'études monocentriques mais il serait intéressant de s'assurer de la reproductibilité de ces résultats trouvés dans d'autres réanimations.

Actuellement, la suspicion d'une pneumopathie nosocomiale à *P. aeruginosa* se fait sur un faible nombre de critères peu discriminants et il n'existe pas de consensus quant aux critères pouvant orienter le clinicien vers un *P. aeruginosa* en cas d'infection urinaire. L'analyse de la base de données REA-RAISIN a permis d'élaborer des profils de patient plus à risque de pneumopathie et d'infection urinaire à *P. aeruginosa*, en intégrant dans ce profil le taux de patients infectés par *P. aeruginosa* dans le service. Même si ces profils sont intéressants pour les cliniciens, l'étape ultime serait d'élaborer un score prédictif de pneumopathie à *P. aeruginosa* à partir des régressions logistiques réalisées et de tester ce score sur les patients de la cohorte DYNAPYO.

L'étude de la base de données nationale REA-RAISIN illustre l'intérêt des surveillances des infections nosocomiales sous un nouvel angle. Ces dernières ont principalement une vocation descriptive et tendancielle et les variables recueillies restent générales. Il n'en demeure pas moins que certains facteurs de risque d'infection à *P. aeruginosa* ont pu émerger de ces analyses. Ces données de surveillance peuvent donc s'avérer utile pour tenter de répondre à une question de recherche spécifique. Une des limites de cette base est que les réanimations participant à la surveillance REA-RAISIN sont hétérogènes, notamment en termes de gravité et lourdeurs des patients mais l'approche multiniveaux appréhendait cette différence entre services. L'étude réalisée n'a pas pris en compte le caractère résistant ou non de *P. aeruginosa* car dans REA-

RAISIN, seules les résistances à la ceftazidime et à la ticarcilline étaient colligées. Nous avons suggéré en 2010 l'ajout de codes supplémentaires de résistance dans le protocole national : le comité de surveillance a validé la surveillance des *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème en 2011. Au vu des résultats de l'étude DYNAPYO, il serait intéressant d'intégrer dans REA-RAISIN une variable permettant d'estimer la charge en soins ainsi que la consommation de solution hydro-alcoolique du service sur la période.

Les résultats de DYNAPYO sont en faveur de la recommandation de surveiller régulièrement l'eau du réseau en réanimation. Une analyse plus fine de la dynamique de contamination des points d'eau dans les 10 services permettra peut-être de préconiser un rythme de prélèvements. Connaître l'état de contamination de son réseau ainsi que les pratiques d'utilisation lors des soins paraît nécessaire pour mieux appréhender le risque contextuel d'infection à *P. aeruginosa*. Cependant, concernant la conduite à tenir face à un prélèvement d'eau contaminé, une standardisation des pratiques est nécessaire.

Au total, nos travaux participent à l'amélioration des connaissances sur les risques liés au contexte d'hospitalisation et de prise en charge dans l'acquisition de *P. aeruginosa* par les patients de réanimation. Nos conclusions confortent les recommandations de respect des précautions standard et d'hygiène des mains mais soulignent la nécessité de sensibiliser les professionnels à la part que l'environnement de soins peut tenir dans la chaîne de transmission d'un micro-organisme. Des études complémentaires restent à mener, concernant notamment la conduite à tenir vis-à-vis des points d'eau et de l'usage de l'eau pour les soins. Compte tenu des variabilités observées il serait souhaitable que chaque unité connaisse ses propres caractéristiques afin d'adapter au mieux les stratégies de prévention des infections et, nous l'espérons, réduire *in fine* l'incidence des infections à *P. aeruginosa* en réanimation.

REFERENCES

1. AVRIL JL, BABERNAT H, DENIS F, MONTEIL H. Bactériologie clinique. 3^{ème} édition Editions Ellipses 2001 ; 543 pages.
2. HUSSON MO, HARF-MONTEIL C, MONTEIL H. Pseudomonas-burkholderia-rastonia-pandoraea. Précis de bactériologie clinique. Editions ESKA 2007 ; 1122-50 ; 1764 pages.
3. HABS, I. Untersuchungen über die O-Antigene von Pseudomonas aeruginosa Z. Hyg. Infekt. Kr. 1957 ; 144 : 218–28
4. FILLOUX A. AND VALLET I. Biofilm mise en place et organisation d'une communauté bactérienne. Medecines sciences. 2003 ;19 ; 77-83.
5. RAMOS AN, PERAL MC, VALDEZ JC. Differences between Pseudomonas aeruginosa in a clinical sample and in a colony from it: comparison of virulence capacity and susceptibility of biofilm inhibitor. Comp immunol microbiol infect dis. 2010 ; 33 : 267-75.
6. SHRIVASTAVA R, UPRETI RK, JAIN SR, PRASAD KN, SETH PK, CHATURVEDI UC. Suboptimal chlorine treatment of drinking water leads to selection of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Ecotoxicol Environ Saf. 2004 ; 58 : 277-83.
7. LEPAPE A. Epidémiologie des infections à Pseudomonas aeruginosa. Annales françaises d'anesthésie et réanimation. 2003 ; 2 : 520-22.
8. HETRICK EM, SHIN JH, PAUL HS, SCHOENFISCH MH. Anti-biofilm efficacy of nitric oxide-releasing silica nanoparticles. Biomaterials. 2009 ; 30 : 2782-89.
9. TOTÉ K, BERGHE DV, DESCHACHT M, DE WIT K, MAES L, COS P. Inhibitory efficacy of various antibiotics on matrix and viable mass of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa biofilms. Int J Antimicrob Agents. 2009 ; 33 : 525-31.
10. STOVER CK, PHAM XQ, ERWIN AL, MIZOGUCHI SD, WARRENER P, HICKEY MJ, BRINKMAN FS, HUFNAGLE WO, KOWALIK DJ, LAGROU M, GARBER RL, GOLTRY L, TOLENTINO E, WESTBROCK-WADMAN S, YUAN Y, BRODY LL, COULTER SN, FOLGER KR, KAS A, LARBIG K, LIM R, SMITH K, SPENCER D, WONG GK, WU Z, PAULSEN IT, REIZER J, SAIER MH, HANCOCK RE, LORY S, OLSON MV. Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen. Nature. 2000 ; 406 : 959-64.
11. VAN MANSFELD R, JONGERDEN I, BOOTSMA M, BUITING A, BONTEN M, WILLEMS R. The population genetics of Pseudomonas aeruginosa isolates from different patient populations exhibits high-level host specificity. PLoS One. 2010 ; 5 : e13482.
12. BUDAK A, PALUCHOWSKA P, WŁODARCZYK D, NOWAK P, WEGRZYN M, MUDYNA W. The genetic description of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients with hospital acquired pneumonia hospitalized in intensive care unit. Med Dosw Mikrobiol. 2010 ; 62 : 67-75.
13. RUIJMY R, GENAUZEAU E, BARNABE C, BEAULIEU A, TIBAYRENC M, ANDREMONT A. Genetic diversity of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from ventilated patients with nosocomial pneumonia, cancer patients with bacteremia, and environmental water. Infect Immun. 200 ; 69 : 584-88.
14. OKUDA J, HAYASHI N, OKAMOTO M, SAWADA S, MINAGAWA S, YANO Y, GOTOH N. Translocation of Pseudomonas aeruginosa from the intestinal tract is mediated by the binding of ExoS to an Na,K-ATPase regulator, FXYD3. Infect Immun. 2010 ; 78 : 4511-22.

15. THUONG M, ARVANITI K, RUIMY R, DE LA SALMONIÈRE P, SCANVIC-HAMEG A, LUCET JC, RÉGNIER B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2003 ; 53 : 274-82.
16. TODD TR, FRANKLIN A, MANKINEN-IRVIN P, GURMAN G, IRVIN RT. Augmented bacterial adherence to tracheal epithelial cells is associated with gram-negative pneumonia in an intensive care unit population. *Am Rev Respir Dis.* 1989 ; 140 : 1585-89.
17. WILLIAMS P, CAMARA M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Curr opin microbiol.* 2009 ; 12 : 182-91.
18. ROY-BURMAN A, SAVEL RH, RACINE S, SWANSON BL, REVADIGAR NS, FUJIMOTO J, SAWA T, FRANK DW, WIENER-KRONISH JP. Type III protein secretion is associated with death in lower respiratory and systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis.* 2001 ; 183 : 1767-74.
19. HAUSER AR, COBB E, BODI M, MARISCAL D, VALLES J, ENGEL JN, RELLO J. Type III protein secretion system is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med.* 2002 ; 30 : 521-28.
20. BERTHELOT P, ROS A, PLESIAT P, POZZETTO B, GRATTARD F ET LE GESPA. Détection par PCR en temps réel des gènes *exoU* et *exoS* des souches de *P. aeruginosa* isolées au cours de pneumopathies nosocomiales. 21ème Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris, Décembre 2001.
21. FINCK-BARBANCON V, GORANSON J, ZHU L, SAWA T, WIENER-KRONISH J P, FLEISZIG S, WU C, MENDE-MUELLER L, FRANK D W. *ExoU* expression by *Pseudomonas aeruginosa* correlates with acute cytotoxicity and epithelial injury. *Mol Microbiol.* 1997 ; 25 : 547-57.
22. HOCQUET D, BERTHELOT P, ROUSSEL-DELVALLEZ M, FAVRE R, JEANNOT K, BAJOLET O, MARTY N, GRATTARD F, MARIANI-KURDJIAN P, BONGEN E, HUSSON M-O, COUETDIC G, PLESIAT P. *Pseudomonas aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob agents Chemother.* 2007 ; 51: 3531-36.
23. MESAROS N, NORDMANN P, PLESIAT P, ROUSSEL-DELVALLEZ M, VAN ELDERE J, GLUPCZYNSKI Y, VAN LAETHEM Y, JACOBS F, LEBECQUE P, MALFROOT PM, VAN BAMBEKE F.: *Pseudomonas aeruginosa* : resistance and therapeutic options at the turn of the new millenium. *Clin microbiol infect dis.* 2007 ; 13 : 560-78.
24. GISKE CG, LIBISCH B, COLINON C, SCOULICA E, PAGANI L, FUZI M, KRONVALL G, ROSSOLINI GM. Establishing clonal relationships between VIM-1-Like Metallo- β -Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* strains from four countries by multilocus sequence typing. *Journal of clinical microbiology.* 2006 ; 44 : 4309-15.
25. PARAMYTHIOTOU E, LUCET JC, TIMSIT JF, VANJAK D, PAUGAM-BURTZ C, TROUILLET JL, BELLOC S, KASSIS N, KARABINIS A, ANDREMONT A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. Bacteriology Laboratory, Bichat-Claude Bernard Hospital, Paris Cedex 18, France. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 38 : 670-77.

26. LEPELLETIER D, CAROFF N, RIOCHET D, BIZOUARN P, BOURDEAU A, LE GALLOU F, ESPAZE E, REYNAUD A, RICHET H. Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 ; 25 : 600-03.
27. NORDMANN P. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines de *Pseudomonas aeruginosa*. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2003 ; 22 : 527-30.
28. WALSH F, BRACHER S, TURNER P, AMYES SG. Epidemiological analysis of carbapenem sensitive and resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*. 2005 ; 60 : 240-44.
29. HOCQUET D, MULLER A, BLANC K, PLÉSIAT P, TALON D, MONNET DL, BERTRAND X. Relationship between antibiotic use and incidence of MexXY-OprM overproducers among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 ; 52 : 1173-75.
30. ONERBA: Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques. <http://www.onerba.org/>
31. TUMÉO E, GBAGUIDI-HAORE H, PATRY I, BERTRAND X, THOUVEREZ M, TALON D. Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? *Int J Hyg Environ Health*. 2008 ; 211 : 200-04.
32. MASSI L, GUITTARD F, LEVY R, GERIBALDI S. Enhanced activity of fluorinated quaternary ammonium surfactants against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Med Chem*. 2009 ; 44 : 1615-22.
33. ROUILLON S, OURDANABIAS S, JAMART S, HERNANDEZ C, MEUNIER O. Etude de l'efficacité d'un produit détergent désinfectant pour sols et surfaces sur les souches bactériennes isolées à partir de l'environnement hospitalier. *Pathol biol*. 2006 ; 54 : 325-30.
34. SABY S, LEROY P, FRENEY J, BLOCK JC. Les mécanismes de défense bactérienne en réponse à la désinfection par le chlore. *Hygienes*. 2001 ; 9 : 278-84.
35. WIRTANEN G, SALO S, HELANDER IM, MATTILA-SANDHOLM T. Microbiological methods for testing disinfectant efficiency on *Pseudomonas* biofilm. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2001 ; 20 : 37-50.
36. TRAUTMANN M, LEPPER M, HALLER M. Ecology of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit and the evolving role of water outlets as a reservoir of the organism. *AJIC*. 2005 ; 33: 41-49.
37. BABCOCK HM, ZACK JE, GARRISON T, TROVILLION E, KOLLEF MH, FRASER VJ. Ventilator associated pneumonia in a multi-hospital system: differences in microbiology by location. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 ; 24: 853-58.
38. CHIM H, TAN BH, SONG C. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns*. 2007 ; 33 :1008-14.
39. YILDIRIM S, NURSAL TZ, TARIM A, TORER N, NOYAN T, DEMIROGLU YZ, MORAY G, HABERAL M. Bacteriological profile and antibiotic resistance: comparison of findings in a burn intensive care unit, other intensive care units, and the hospital services unit of a single center. *J Burn Care Rehabil*. 2005 ; 26 : 488-92.

40. CUTTELOD M, SENN L, TERLETSKIY V, NAHIMANA I, PETIGNAT C, EGGIMANN P, BILLE J, PROD'HOM G, ZANETTI G, BLANC DS. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units over a 10-year period (1998–2007): Clinical Microbiology and Infection. 2011; 17 : 57-62.
41. AGODI A, AUXILIA F, BARCHITTA M, BRUSAFERRO S, D'ALESSANDRO D, MONTAGNA MT, ORSI GB, PASQUARELLA C, TORREGROSSA V, SUETENS C, MURA I GISIO. Building a benchmark through active surveillance of intensive care unit-acquired infections: the Italian network SPIN-UTI. J Hosp Infect. 2010 ; 74 : 258-65.
42. ESEN S, LEBLEBICIOGLU H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. Scand J Infect Dis. 2004 ; 36 :144-48.
43. ERBAY H, YALCIN AN, SERIN S, TURGUT H, TOMATIR E, CETIN B, ZENCIR M. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. Intensive Care Med. 2003 ; 29: 1482-28.
44. KIFFER C, HSIUNG A, OPLUSTIL C, SAMPAIO J, SAKAGAMI E, TURNER P, MENDES C MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria in Brazilian hospitals: the MYSTIC Program Brazil 2003. Braz J Infect Dis. 2005 ; 9 :216-24.
45. MENDES C, OPLUSTIL C, SAKAGAMI E, TURNER P, KIFFER C MYSTIC Brazil Group. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil 2002. Braz J Infect Dis. 2005 ; 9 : 44-51.
46. ALY NY, AL-MOUSA HH, AL ASAR EL SM. Nosocomial infections in a medical-surgical intensive care unit. Med Princ Pract. 2008 ; 17 :373-77.
47. NGUMI ZW. Nosocomial infections at Kenyatta National Hospital Intensive-Care Unit in Nairobi, Kenya. Dermatology. 2006 ; 212 : S4-7.
48. MOHAMMADTAHERI Z, POURPAKI M, MOHAMMADI F, NAMDAR R, MASJEDI MR. Surveillance of Antimicrobial Susceptibility among Bacterial Isolates from Intensive Care Unit Patients of a Tertiary-Care University Hospital in Iran: 2006-2009. Chemotherapy. 2010 ; 56 : 478-84.
49. GIKAS A, ROUMBELAKI M, BAGATZOUNI-PIERIDOU D, ALEXANDROU M, ZINIERI V, DIMITRIADIS I, KRITSOTAKIS EI. Device-associated infections in the intensive care units of Cyprus: results of the first national incidence study. Infection. 2010 ; 38 : 165-71.
50. RIZVI MF, HASAN Y, MEMON AR, ABDULLAH M, SALEEM S, SHAKEEL J. PATTERN of nosocomial infection in two intensive care units of a tertiary care hospital in Karachi. J Coll Physicians Surg Pak. 2007 ; 17 : 136-39.
51. MARKOGIANNAKIS H, PACHYLAKI N, SAMARA E, KALDERI M, MINETTOU M, TOUTOUZA M, TOUTOUZAS KG, THEODOROU D, KATSARAGAKIS S. Infections in a surgical intensive care unit of a university hospital in Greece. Int J Infect Dis. 2009 ;13 : 145-53.
52. VINCENT JL. Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European Prevalence of Infection. Intensive Care Med. 2000 ; 26 : S3-8.

53. ZHANEL GG, DECORBY M, NICHOL KA, WIERZBOWSKI A, BAUDRY PJ, KARLOWSKY JA, LAGACÉ-WIENS P, WALKTY A, MULVEY MR, HOBAN DJ Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 ; 62 : 67-80.
54. DANCHAIVIJITR S, JUDAENG T, SRIPALAKIJ S, NAKSAWAS K, PLIPAT T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *J Med Assoc Thai*. 2007 ; 90 : 1524-29.
55. SAEED NK, KAMBAL AM, EL-KHIZZI NA. Antimicrobial-resistant bacteria in a general intensive care unit in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2010 ; 31 :1341-49.
56. KATHERASON SG, NAING L, JAALAM K, ISMAIL A. Baseline assessment of intensive care-acquired nosocomial infection surveillance in three adult intensive care units in Malaysia. *J Infect Dev Ctries*. 2008 ; 2 : 364-68.
57. Enquête nationale de prévalence 2006, ENP 2006, http://www.invs.sante.fr/publications/2009/enquete_prevalence_infections_nosocomiales/index.html consulté le 3 juin 2011.
58. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte – Réseau REA-Raisin, France, résultats 2009 — Institut de veille sanitaire. <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2010/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte-REA-Raisin-France-2009> consulté le 3 juin 2011.
- 59; SPENCER RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med*. 1994 ; 20 : S2-6.
60. NAG VL, AYYAGARI A, VENKATESH V, DASH NR, GHAR M, PRASAD KN. Bacterial isolates from mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia within intensive care unit of a tertiary care center. . *J Commun Dis*. 2005 ; 3 7: 281-87.
61. TALHA KA, HASAN Z, SELINA F, PALASH MI. Organisms associated with ventilator associated pneumonia in intensive care unit. *Mymensingh Med J*. 2009 ; 18 : S93-97.
62. NIELSEN SL, RØDER B, MAGNUSSEN P, ENGQUIST A, FRIMODT-MØLLER N. Nosocomial pneumonia in an intensive care unit in a Danish university hospital: incidence, mortality and etiology. *Scand J Infect Dis*. 1992 ; 24 : 65-70.
63. ROSENTHAL VD, BIJIE H, MAKI DG, MEHTA Y, APISARNTHANARAK A, MEDEIROS EA, LEBLEBICIOGLU H, FISHER D, ALVAREZ-MORENO C, KHADER IA, DEL ROCÍO GONZÁLEZ MARTÍNEZ M, CUELLAR LE, NAVOA-NG JA, ABOUQAL R, GARCELL HG, MITREV Z, PIREZ GARCÍA MC, HAMDÍ A, DUEÑAS L, CANCEL E, GURSKIS V, RASSLAN O, AHMED A, KANJ SS, UGALDE OC, MAPP T, RAKA L, MENG CY, THU LT, GHAZAL S, GIKAS A, NARVÁEZ LP, MEJÍA N, HADJIEVA N, GAMAR ELANBYA MO, GUZMÁN SIRITT ME, JAYATILLEKE K. INICC members. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2011 [sous presse].
64. TRAUTMANN M, HALDER S, LEPPER PM, EXNER M. Reservoirs of *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit. The role of tap water as a source of infection. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2009 ; 52 :339-44.
65. RICHARDS MJ, EDWARDS JR, CULVER DH, GAYNES RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999 ; 103 : e39.

66. RELLO J, AUSINA V, RICART M, PUZO C, QUINTANA E, NET A, PRATS G. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1994 ; 20 : 193-98.
67. CHASTRE J, TROUILLET JL Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*) Service de Réanimation Médicale, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France. jean.chastre@bch.ap-hop-paris.fr *Semin Respir Infect.* 2000 ;15 : 287-98
68. VALLÉS J, MARISCAL D, CORTÉS P, COLL P, VILLAGRÁ A, DÍAZ E, ARTIGAS A, RELLO J. 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.
69. RELLO J, LORENTE C, DIAZ E, BODI M, BOQUE C, SANDIUMENGE A, SANTAMARIA JM. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest.* 2003 ; 124 : 2239-43.
70. TABIBIAN JH, GORNBEIN J, HEIDARI A, DIEN SL, LAU VH, CHAHAL P, CHURCHILL BM, HAAKE DA. Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 3980-86.
71. OLSON B, WEINSTEIN RA, NATHAN C, CHAMBERLIN W, KABINS SA. Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. *J Infect Dis* 1984 ; 150 : 808-16.
72. ROMERO CULLERÉS G, SUGRAÑES JC, PLANELLS ROMEO I, GIMÉNEZ PÉREZ M. Characteristics of urinary tract infections in different patient subpopulations and depending on the bladder emptying system. *Actas Urol Esp.* 2010 ;34 : 251-57.
73. MICHALOPOULOS A, FALAGAS ME, KARATZA DC, ALEXANDROPOULOU P, PAPADAKIS E, GREGORAKOS L, CHALEVELAKIS G, PAPPAS G. 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 :396-00.
74. VITKAUSKIENĖ A, SKRODENIENĖ E, DAMBRAUSKIENĖ A, MACAS A, SAKALAUŠKAS R. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas).* 2010 ; 46 : 490-95.
75. JOHNSON LE, D'AGATA EM, PATERSON DL, CLARKE L, QURESHI ZA, POTOSKI BA, PELEG AY. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia over a 10-year period: multidrug resistance and outcomes in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2009 ; 11 : 227-34.
76. D. BERGMANS, M. BONTEN, F. H VAN TIEL, C. GAILLARD, S. VAN DER GEEST, R. WILTING, P. W DE LEEUW, E. STOBBERINGH. Cross-colonization with *Pseudomonas aeruginosa* of patients in an intensive care unit. *Thorax* 1998 ;53 : 1053-58
77. BONTEN MJM, BERGMANS DCJJ, AMBERGEN AW, DE LEEUW PW, VAN DER GEEST S, STOBBERINGH EE, GAILLARD CA. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1339-46
78. BONTEN MJM, GAILLARD CA, VAN TIEL FH, SMEETS HGW, VAN DER GEEST S, STOBBERINGH EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994 ; 105 : 878-84

79. BERTRAND X, THOUVEREZ M, TALON D, BOILLOT A, CAPELLIER G, FLORIOT C, HELIAS JP. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2001 ; 27: 1263-68.
80. SLEKOVEC C, NAVELLOU JC, BLASCO G, THOUVEREZ M, BERTRAND X, TALON D. Is surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* carriage in intensive care units useful? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010 ; 29 : 279-82.
81. HU HB, HUANG HJ, PENG QY, LU J, LEI XY. Prospective study of colonization and infection because of *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients at a neonatal intensive care unit in China. *Am J Infect Control*. 2010 ; 38 : 746-50.
82. CARDEÑOSA CENDRERO JA, SOLÉ-VIOLÁN J, BORDES BENÍTEZ A, NOGUERA CATALÁN J, ARROYO FERNÁNDEZ J, SAAVEDRA SANTANA P, RODRÍGUEZ DE CASTRO F. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 1999 ; 116 : 462-70.
83. AKCAM FZ, KARAASLAN D, DOGAN M, YAYLI G. Microbiological surveillance in the intensive care unit: a tertiary hospital experience. *Med Sci Monit*. 2006 ; 12 : CR81-5.
84. SARKAR B, BISWAS D, PRASAD R, SHARMA JP. A clinicomicrobiological study on the importance of pseudomonas in nosocomially infected ICU patients, with special reference to metallo beta1-lactamase production. *Indian J Pathol Microbiol*. 2006 ; 49 : 44-48.
85. KUMARI HB, NAGARATHNA S, CHANDRAMUKI A. Antimicrobial resistance pattern among aerobic gram-negative bacilli of lower respiratory tract specimens of intensive care unit patients in a neurocentre. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2007 ; 49 : 19-22.
86. VISSCHER S, SCHURINK CA, MELSEN WG, LUCAS PJ, BONTEN MJ. Effects of systemic antibiotic therapy on bacterial persistence in the respiratory tract of mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2008 ; 34 : 692-99.
87. FILIUS PM, GYSSENS IC, KERSHOF IM, ROOVERS PJ, OTT A, VULTO AG, VERBRUGH HA, ENDTZ HP. Colonization and resistance dynamics of gram-negative bacteria in patients during and after hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 ; 49 : 2879-86.
88. BLANC DS, FRANCIOLI P, ZANETTI G. Molecular Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in the Intensive Care Units - A Review. *Open Microbiol J*. 2007 ; 1 : 8-11.
89. 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 : 1212-19.
90. 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.
91. SCHWARTZ SN, DOWLING JN, BENKOVIC C, DEQUITTNER-BUCHANAN M, PROSTKO T, YEE RB. Sources of gram-negative bacilli colonizing the tracheae of intubated patients. *J Infect Dis* 1978 ; 138 : 227-31
92. FRIDKIN SK, STEWARD CD, EDWARDS JR, PRYOR ER, MCGOWAN JE JR, ARCHIBALD LK, GAYNES RP, TENOVER FC. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis*. 1999 ; 29 : 245-52.

93. HANBERGER H, GARCIA-RODRIGUEZ JA, GOBERNADO M, GOOSSENS H, NILSSON LE, STRUELENS MJ. Antibiotic susceptibility among aerobic gram-negative bacilli in intensive care units in 5 European countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA*. 1999; 281 : 67-71.
94. JARLIER V, FOSSE T, PHILIPPON A. Antibiotic susceptibility in aerobic gram-negative bacilli isolated in intensive care units in 39 French teaching hospitals (ICU study). *Intensive Care Med*. 1996 ; 22 : 1057-65.
95. NICOLETTI G, SCHITO G, FADDA G, BOROS S, NICOLOSI D, MARCHESI A, SPANU T, PANTOSTI A, MONACO M, REZZA G, CASSONE A, GARACI E, CIGAR (Gruppo Cooperativo Infezioni Gravi ed Antibiotico Resistenza). Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother*. 2006 ; 18: 589-02.
96. ALVAREZ-LERMA F, PALOMAR M, OLAECHEA P, OTAL JJ, INSAUSTI J, CERDA E. Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003-2005. *Med Intensiva*. 2007 ; 31: 6-17.
97. EDGEWORTH JD, TREACHER DF, EYKYN SJ. A 25-year study of nosocomial bacteremia in an adult intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 ; 27 : 1421-28.
98. EAGYE KJ, KUTI JL, SUTHERLAND CA, CHRISTENSEN H, NICOLAU DP. In vitro activity and pharmacodynamics of commonly used antibiotics against adult systemic isolates of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* at Forty US Hospitals. *Clin Ther*. 2009 ; 31 : 2678-88.
99. FRIEDLAND I, STINSON L, IKAIDDI M, HARM S, WOODS GL. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study, 1995-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003 ; 45 : 245-50.
100. BABAY HA. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients in a teaching hospital, Riyadh, Saudi Arabia, 2001-2005. *Jpn J Infect Dis*. 2007 ; 60 : 123-25.
101. ASTAL Z. Susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa* causing nosocomial infections. *J Chemother*. 2004 ; 16 : 264-48.
102. RAVEH D, RUDENSKY B, SCHLESINGER Y, BENENSON S, YINNON AM. Susceptibility trends in bacteraemias: analyses of 7544 patient-unique bacteraemic episodes spanning 11 years (1990-2000). *J Hosp Infect*. 2003 ; 55 : 196-03.
103. TAN L, SUN X, ZHU X, ZHANG Z, LI J, SHU Q. Epidemiology of nosocomial pneumonia in infants after cardiac surgery. *Chest*. 2004 ; 125 : 410-17.
104. JEAN SS, HSUEH PR, LEE WS, CHANG HT, CHOU MY, CHEN IS, WANG JH, LIN CF, SHYR JM, KO WC, WU JJ, LIU YC, HUANG WK, TENG LJ, LIU CY. Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among non-fermentative Gram-negative bacteria in Intensive Care Units in Taiwan: SMART programme data 2005. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 ; 33 : 266-71.
105. JONAS D, MEYER E, SCHWAB F, GRUNDMANN H. Genodiversity of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in relation to antimicrobial usage density and resistance rates in intensive care unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008 ; 29 : 350-57.

106. BRYCE EA, SMITH JA.: Focused microbiological surveillance and gram-negative beta-lactamase—mediated resistance in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995 ; 16 : 331-34.
107. FURTADO GH, BERGAMASCO MD, MENEZES FG, MARQUES D, SILVA A, PERDIZ LB, WEY SB, MEDEIROS EA. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection at a medical-surgical intensive care unit: risk factors and mortality. *J Crit Care.* 2009 ; 24 : 625.e9-14
108. PUTIGNANI L, SESSA R, PETRUCCA A, MANFREDINI C, COLTELLA L, MENICHELLA D, NICOLETTI M, RUSSO C, CIPRIANI P. Genotyping of different *Pseudomonas aeruginosa* morphotypes arising from the lower respiratory tract of a patient taken to an Intensive Care Unit. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008 ; 21 : 941-47.
109. VALLES J., MARISCAL D, CORTES P., COLL P., VILLAGRA A., DIAZ E., ARIGAS A, RELLO J. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-years prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1768-75.
110. GOMILA SARD B, PARDO SERRANO FJ, MORENO MUÑOZ R, CELADES PORCAR E, GARCÍA DEL BUSTO REMÓN A. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Castellón, Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2006 ; 19 : 60-64.
111. VARAIYA A, KULKARNI N, KULKARNI M, BHALEKAR P, DOGRA J. Incidence of metallo beta lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* in ICU patients. *Indian J Med Res.* 2008 ; 127 : 398-02.
112. DEY A, BAIRY I. Incidence of multidrug-resistant organisms causing ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: a nine months' prospective study. *Ann Thorac Med.* 2007 ; 2 : 52-57.
113. SHANTHI M, SEKAR U. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections among hospitalized patients: risk factors and outcomes. *J Assoc Physicians India.* 2009 ; 57 : 636, 638-40, 645.
114. FRIEDLAND I, GALLAGHER G, KING T, WOODS GL. Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study (ISS) in the United States. *J Chemother.* 2004 ;16 : 437-41.
115. ROSENTHAL VD, MAKI DG, SALOMAO R, MORENO CA, MEHTA Y, HIGUERA F, CUELLAR LE, ARIKAN OA, ABOUQAL R, LEBLEBICIOGLU H International Nosocomial Infection Control Consortium. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med.* 2006 ; 145 : 582-91
116. LEBLEBICIOGLU H, ROSENTHAL VD, ARIKAN OA, OZGÜLTEKIN A, YALCIN AN, KOKSAL I, USLUER G, SARDAN YC, ULUSOY S. Turkish Branch of INICC. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007 ; 65 : 251-57.

117. MORENO CA, ROSENTHAL VD, OLARTE N, GOMEZ WV, SUSSMANN O, AGUDELO JG, ROJAS C, OSORIO L, LINARES C, VALDERRAMA A, MERCADO PG, BERNATE PH, VERGARA GR, PERTUZ AM, MOJICA BE, NAVARRETE MDEL P, ROMERO AS, HENRIQUEZ D. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 ; 27 : 349-56.
118. ERDEM I, OZGULTEKIN A, SENGOZ INAN A, DINCER E, TURAN G, CERAN N, OZTURK ENGIN D, SENBAYRAK AKCAY S, AKGUN N, GOKTAS P. Incidence, etiology, and antibiotic resistance patterns of gram-negative microorganisms isolated from patients with ventilator-associated pneumonia in a medical-surgical intensive care unit of a teaching hospital in 125 susceptible, Turkey (2004-2006). *Jpn J Infect Dis*. 2008 ; 61 : 339-42.
119. HSUEH PR, LIU YC, YANG D, YAN JJ, WU TL, HUANG WK, WU JJ, KO WC, LEU HS, YU CR, LUH KT. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of major bacterial pathogens in intensive care units in 2000 in Taiwan. *Microb Drug Resist*. 2001 ; 7 : 373-82.
120. MEHTA A, ROSENTHAL VD, MEHTA Y, CHAKRAVARTHY M, TODI SK, SEN N, SAHU S, GOPINATH R, RODRIGUES C, KAPOOR P, JAWALI V, CHAKRABORTY P, RAJ JP, BINDHANI D, RAVINDRA N, HEGDE A, PAWAR M, VENKATACHALAM N, CHATTERJEE S, TREHAN N, SINGHAL T, DAMANI N. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of seven Indian cities. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007 ; 67: 168-74.
121. COBO MARTÍNEZ F, BERMÚDEZ RUIZ P, MANCHADO MAÑAS P. Current status of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to antibiotics. *Rev Esp Quimioter*. 2003 ; 16 : 450-52.
122. BARSIC B, TAMBIC A, SANTINI M, KLINAR I, KUTLESA M, KRAJINOVIC V. Antibiotic resistance among nosocomial isolates in a Croatian intensive care unit—results of a twelve-year focal surveillance of nosocomial infections. *J Chemother*. 2004 ; 16 : 273-81.
123. DRISSI M, AHMED ZB, DEHECQ B, BAKOUR R, PLÉSIAT P, HOCQUET D. Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance among clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*: first report in Algeria. *Med Mal Infect*. 2008 ; 38 : 187-91.
124. VAN LOON HJ, BOX AT, VERHOEF J, FLUIT AC. Evaluation of genetic determinants involved in beta-lactam- and multiresistance in a surgical ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 ; 24 : 130-34.
125. DUBOIS V, ARPIN C, MELON M, MELON B, ANDRE C, FRIGO C, QUENTIN C. Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance. *J Clin Microbiol*. 2001 ; 39 : 2072-78.
126. 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: E9-E14.
127. VAN DER BIJ AK, VAN MANSFELD R, PEIRANO G, GOESSENS WH, SEVERIN JA, PITOUT JD, WILLEMS R, VAN WESTREENEN M. First outbreak of VIM-2 metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Netherlands: microbiology, epidemiology and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 ; 37 : 513-18
128. Etude GESPAR: <http://www.chu-besancon.fr/cnr/Actualites.htm>; http://www.chu-besancon.fr/cnr/pdf/cartes_site_GESPAR.pdf

129. Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques. Laboratoire associé *Pseudomonas aeruginosa*. <http://www.cnr-pseudomonas.fr>
130. RIOU M, CARBONNELLE S, AVRAIN L, MESAROS N, PIRNAY JP, BILOCQ F, DE VOS D, SIMON A, PIÉRARD D, JACOBS F, DEDISTE A, TULKENS PM, VAN BAMBEKE F, GLUPCZYNSKI Y. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 ; 36 : 513-22
131. MENTZELOPOULOS SD, PRATIKAKI M, PLATSOUKA E, KRANIOTAKI H, ZERVAKIS D, KOUTSOUKOU A, NANAS S, PANIARA O, ROUSSOS C, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E, ROUTSI C, ZAKYNTHINOS SG. Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med*. 2007 ; 33 : 1524-32
132. PAWAR M, MEHTA Y, PUROHIT A, TREHAN N, ROSENTHAL VD. Resistance in gram-negative bacilli in a cardiac intensive care unit in India: risk factors and outcome. *Ann Card Anaesth*. 2008 ; 11: 20-26.
133. HORIANOPOULOU M, LEGAKIS NJ, KANELLOPOULOU M, LAMBROPOULOS S, TSAKRIS A, FALAGAS ME. Frequency and predictors of colonization of the respiratory tract by VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* in patients of a newly established intensive care unit. *J Med Microbiol*. 2006 ; 55 : 1435-59.
134. GENTRY C, FLOURNOY DJ, REINERT R. Analysis of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli and antimicrobial use in intensive care unit patients for 5 years in a Veterans Affairs medical center. *Am J Infect Control*. 2002 ;30:411-6.
135. CAILLEAUX V, MULIN B, CAPELLIER G, JULLIOT MC, THOUVEREZ M, TALON D.: Epidemiological study of variations in beta-lactam antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in two intensive care units. *J Hosp Infect*. 1997 ; 37 : 217-24.
136. OLSON B, WEINSTEIN RA, NATHAN C, CHAMBERLIN W, KABINS SA. Occult aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology and implications for therapy and control. *J Infect Dis*. 1985 ; 152 : 769-74.
137. WEYLAND B, PERAZZI B, GARCIA S, RODRIGUEZ C, VAY C, FAMIGLIETTI A. Bacterial etiology of nosocomial pneumonia and antimicrobial resistance in patients with and without antimicrobial treatment. *Rev Argent Microbiol*. 2011 ; 43 : 18-23.
138. NSEIR S, DI POMPEO C, CAVESTRI B, JOZEFOWICZ E, NYUNGA M, SOUBRIER S, ROUSSEL-DELVALLEZ M, SAULNIER F, MATHIEU D, DUROCHER A. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 2959-66.
139. SLIGL W, TAYLOR G, BRINDLEY PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006 ; 10 : 320-25.
140. LAMOTH F, WENGER A, PROD'HOM G, VALLET Y, PLÜSS-SUARD C, BILLE J, ZANETTI G. Comparison of hospital-wide and unit-specific cumulative antibiograms in hospital- and community-acquired infection. *Infection*. 2010 ; 38 : 249-53.
141. RITCHIE DJ, ALEXANDER BT, FINNEGAN PM. New antimicrobial agents for use in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 ; 23 : 665-81.

142. 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.
143. MIHALJEVIĆ L, MIHALJEVIĆ S, VASILJ I, CAVALJUGA S, SERDAREVIĆ F, SOLDI I. Empirical antibiotic therapy of sepsis in surgical intensive care unit. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007 ; 7 : 266-70.
144. BRAHMI N, BLEL Y, KOURAICHI N, LAHDHIRI S, THABET H, HEDHILI A, AMAMOU M. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemother.* 2006; 12: 190-4.
145. BRAHMI N, BLEL Y, KOURAICHI N, BEN HAMOUDA R, THABET H, AMAMOU M. Impact of antibiotic use and prescribing policy in a Tunisian intensive care unit. *Med Mal Infect.* 2006 ; 36 : 460-65.
146. EMMI V. Guidelines for treatment of pneumonia in intensive care units. *Infez Med.* 2005 ; Suppl: 7-17.
147. FOWLER RA, FLAVIN KE, BARR J, WEINACKER AB, PARSONNET J, GOULD MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2003 ; 123 : 835-44.
148. FREI CR, BURGESS DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005 ; 11 : 418-21.
149. COLARDYN F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of icu infections-a role for carbapenems. *Acta Clin Belg.* 2005 ; 60 : 51-62.
150. WOOD GC, MUELLER EW, CROCE MA, BOUCHER BA, HANES SD, FABIAN TC. Evaluation of a clinical pathway for ventilator-associated pneumonia: changes in bacterial flora and the adequacy of empiric antibiotics over a three-year period. *Surg Infect.* 2005 ; 6 : 203-13.
151. BURGESS DS, FREI CR. Comparison of beta-lactam regimens for the treatment of gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. *J Antimicrob Chemother.* 2005 ; 56 : 893-98
152. MARTIN SJ, YOST RJ. Infectious diseases in the critically ill patients. *J Pharm Pract.* 2011 ; 24 : 35-43.
153. GIAMARELLOU H. Therapeutic guidelines for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 ; 16 : 103-06.
154. DULHUNTY JM, WEBB SA, PATERSON DL, BELLOMO R, MYBURGH J, ROBERTS JA, LIPMAN J. A survey of antibiotic prescribing practices in Australian and New Zealand intensive care units. *Crit Care Resusc.* 2010 ; 12 : 162-70
155. AUBERT G, CARRICAJA A, COUDROT M, GUYOMARC'H S, AUBOYER C, ZENI F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit.* 2010 ; 32 : 517-19.
156. CHAPUIS TM, GIANNONI E, MAJCHERCZYK PA, CHIOLÉRO R, SCHALLER MD, BERGER MM, BOLAY S, DÉCOSTERD LA, BUGNON D, MOREILLON P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care.* 2010 ; 14 : R51.

157. Iredell JR. Optimizing antipseudomonal therapy in critical care. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 ; 28 : 656-61.
158. BINKLEY S, FISHMAN NO, LAROSA LA, MARR AM, NACHAMKIN I, WORDELL D, BILKER WB, LAUTENBACH E. Comparison of unit-specific and hospital-wide antibiograms: potential implications for selection of empirical antimicrobial therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 ; 27 : 682-27.
159. LEPELLETIER D, CADY A, CAROFF N, MARRAILLAC J, REYNAUD A, LUCET JC, CORVEC S. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 ; 66 : 1-6
160. TROUILLET JL, VUAGNAT A, COMBES A, KASSIS N, CHASTRE J, GIBERT C. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 2002 ; 34 : 1047-54.
161. MESSADI AA, LAMIA T, KAMEL B, SALIMA O, MONIA M, SAIDA BR. Association between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care burn unit : a 5 year study, 2000-2004. *Burns.* 2008; 34 : 1098-02.
162. EAGYE KJ, NICOLAU DP, LOCKHART SR, QUINN JP, DOERN GV, GALLAGHER G, ABRAMSON MA. A pharmacodynamic analysis of resistance trends in pathogens from patients with infection in intensive care units in the United States between 1993 and 2004. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007 ; 6 : 11.
163. LOCKHART SR, ABRAMSON MA, BEEKMANN SE, GALLAGHER G, RIEDEL S, DIEKEMA DJ, QUINN JP, DOERN GV. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol.* 2007 ; 45 : 3352-59.
164. NTAGIOPOULOS PG, PARAMYTHIOTOU E, ANTONIADOU A, GIAMARELLOU H; KARABINIS A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 ; 30 : 360-65.
165. BASSETTI M, RIGHI E, ANSALDI F, MOLINARI MP, REBESCO B, MCDERMOTT JL, FASCE R, MUSSAP M, ICARDI G, BOBBIO PALLAVICINI F, VISCOLI C. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *J Chemother.* 2009 ; 21 :633-38.
166. AUBERT G, CARRICAJA A, VAUTRIN AC, GUYOMARC'H S, FONSALE N, PAGE D, BRUNEL P, RUSCH P, ZÉNI F. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2005 ; 59 : 83-89.
167. NICASIO AM, EAGYE KJ, NICOLAU DP, SHORE E, PALTER M, PEPE J, KUTI JL. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2010 ; 25 : 69-77.
168. DONALDSON AD, RAZAK L, LIANG LJ, FISHER DA, TAMBYAH PA. Carbapenems and subsequent multiresistant bloodstream infection: does treatment duration matter? *Int J Antimicrob Agents.* 2009 ; 34 : 246-51.

169. MARTÍNEZ JA, DELGADO E, MARTÍ S, MARCO F, VILA J, MENSA J, TORRES A, CODINA C, TRILLA A, SORIANO A, ALQUEZAR A, CASTRO P, NICOLÁS JM. Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med.* 2009 ; 35 : 439-47
170. NSEIR S, DI POMPEO C, SOUBRIER S, DELOUR P, LENCI H, ROUSSEL-DELVALLEZ M, ONIMUS T, SAULNIER F, MATHIEU D, DUROCHER A. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005 ; 33 : 283-89.
171. LEROY O, D'ESCRIVAN T, DEVOS P, DUBREUIL L, KIPNIS E, GEORGES H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection.* 2005 ; 33 : 129-35
172. BASSETTI M, CRUCIANI M, RIGHI E, REBESCO B, FASCE R, COSTA A, MOLINARI MP, MENGOLI C, BOBBIO PALLAVICINI F, VISCOLI C. Antimicrobial use and resistance among Gram-negative bacilli in an Italian intensive care unit (ICU). *J Chemother.* 2006 ; 18 : 261-67.
173. HANBERGER H, BURMAN LG, CARS O, ERLANDSSON M, GILL H, NILSSON LE, NORDLINDER D, WALTHER SM. ICU STRAMA Study Group. Low antibiotic resistance rates in *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp but not in *Enterobacter* spp and *Pseudomonas aeruginosa*: a prospective observational study in 14 Swedish ICUs over a 5-year period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 ; 51 : 937-41.
174. TSUKAYAMA DT, VAN LOON HJ, CARTWRIGHT C, CHMIELEWSKI B, FLUIT AC, VAN DER WERKEN C, VERHOEF J. RADAR trial. The evolution of *Pseudomonas aeruginosa* during antibiotic rotation in a medical intensive care unit: the RADAR-trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 ; 24 : 339-45.
175. 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.* 2011 ; 17 : 1201-08.
176. CEZÁRIO RC, DUARTE DE MORAIS L, FERREIRA JC, COSTA-PINTO RM, DA COSTA DARINI AL, GONTIJO-FILHO PP. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 ; 27 : 269-74.
177. FERREIRA AC, GOBARA S, COSTA SE, SAUAIA N, MAMIZUKA EM, VAN DER HEIJDEN IM, SOARES RE, ALMEIDA GD, FONTANA C, LEVIN AS. Emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species after the use of antimicrobials for burned patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 : 868-72.
178. ASSADIAN O, APFALTER P, ASSADIAN A, MAKRISTATHIS A, DAXBOECK F, KOLLER W, HIRSCHL AM. Antimicrobial susceptibility profiles of clinically relevant blood culture isolates from nine surgical intensive care units, 1996-2000. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 ; 21 : 743-47.
179. JUAN C, GUTIÉRREZ O, OLIVER A, AYESTARÁN JI, BORRELL N, PÉREZ JL. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect.* 2005 ; 11 : 887-92.

180. ZENI F, PARENT C, CORREA R, NATANSON C, FREEMAN B, FONTANA J, QUEZADO M, DANNER RL, FITZ Y, RICHMOND S, GESTENBERGER E, BANKS SM, EICHAKER PQ. ICAM-1 and CD11b inhibition worsen outcome in rats with E. Coli pneumonia. *J Appl Physiol.* 1999 ; 1 : 299-07.
181. OZINSKY A, UNDERHILL DM, FONTENOT JD, HAJJAR AM, SMITH KD, WILSON CB, SCHROEDER L, ADEREM A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci.* 2000 ; 97 : 13766-71.
182. ANNANE D, CLAIR B, MATHIEU B, BOUCLY C, LESIEUR O, DONETTI L, GATEY M, RAPHAEL JC, GADJOS P. Immunoglobulin A levels in bronchial samples during mechanical ventilation and onset of nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1585-90.
183. NSEIR S, JOZEFOWICZ E, CAVESTRI B, SENDID B, DI POMPEO C, DEWAVRIN F, FAVORY R, ROUSSEL-DELVALLEZ M, DUROCHER A. Impact of antifungal treatment on Candida-Pseudomonas interaction: a preliminary retrospective case-control study. *Intensive Care Med.* 2007;33:137-42. 184. Engel J, Balachandran P. Role of Pseudomonas aeruginosa type III effectors in disease. *Current opinion in microbiology.* 2009 ; 12 : 61-66.
185. ROUSSEAU D, OSTERRIETH PM, DAMAS P. Pseudomonas aeruginosa and surgical intensive care units. *Ann Biol Clin* 1988 ; 46 : 145-50
186. FENNER L, RICHET H, RAOULT D, PAPAZINA L, MARTIN C, LA SCOLA B. Are clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa more virulent than hospital environmental isolates in amebal co-culture test ? *Critical care medicine.* 2006 ; 34 : 823-28.
187. IREGUI MG, KOLLEF MH. Ventilator-associated pneumonia complicating the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001 ; 22 : 317-26.
188. KOLLEF MH, SILVER P, MURPHY DM, TROVILLION E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest.* 1995 ; 108 : 1655-62.
189. RUIZ L, ANGELES-DOMINGUEZ M, RUIZ N, VINAS M. Relationship between clinical and environmental isolates of Pseudomonas aeruginosa in a hospital setting. *Archives of medical research.* 2004 ; 35 : 251-57.
190. GASTMEIER P, SOHR D, GEFFERS C, BEHNKE M, RÜDEN 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 : 466-72.
191. COMBES A, LUYT CE, FAGON JY, WOLFF M, TROUILLET JL, CHASTRE J. Impact of piperacillin resistance on the outcome of Pseudomonas ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006 ; 32 : 1970-78.
192. ORTEGA B, GROENEVELD AB, SCHULTSZ C. Endemic multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 ; 25 : 825-31
193. KAMINSKI C, TIMSIT JF, DUBOIS Y, ZAHAR JR, GARROUSTE-ORGEAS M, VESIN A, AZOULAY E, FEGER C, DUMENIL AS, ADRIE C, COHEN Y, ALLAOUCHICHE B, STUDY GROUP O.: Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. *Crit Care.* 2011 ; 15 : R112.

194. FAGON JY, CHASTRE J, HANCE AJ, MONTRAVERS P, NOVARA A, GIBERT C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996 ; 275 : 866-69.
195. RELLO J, RODRIGUEZ A, TORRES A, ROIG J, SOLE-VIOLAN J, GARNACHO-MONTERO J, DE LA TORRE MV, SIRVENT JM, BODI M. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 ; 27 : 1210-16.
196. PARKER CM, KUTSOGIANNIS J, MUSCEDERE J, COOK D, DODEK P, DAY AG, HEYLAND DK: Canadian Critical Care Trials Group. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2008 ; 23 : 18-26.
197. BOOTS RJ, LIPMAN J, BELLOMO R, STEPHENS D, HELLER RF. Disease risk and mortality prediction in intensive care patients with pneumonia. Australian and New Zealand practice in intensive care (ANZPIC II). *Anaesth Intensive Care*. 2005 ; 33 :101-11.
198. CROUCH BREWER S, WUNDERINK RG, JONES CB, LEEPER KV JR. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 1996 ; 109 : 1019-29.
199. RELLO J, RUÉ M, JUBERT P, MUSES G, SOÑORA R, VALLÉS J, NIEDERMAN MS. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med*. 1997 ; 25 : 1862-67.
200. CHASTRE J, TROUILLET JL. Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*). *Semin Respir Infect*. 2000 ; 15 : 287-98.
201. SHORR AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009 ; 37 : 1463-69.
202. NASIA SAFDARA, JO HANDELSMANB, DENNIS G MAKI DRA. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2004 ; 4 : 519-27
203. ALVAREZ-LERMA F, PAVESI M, CALIZAY M, VALLES J, PALOMAR M. Grupo de Estudio de Bacteriemias en Pacientes Criticos de la SEMICYUC. Risk and prognostic factors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in critically ill patients. *Med Clin (Barc)*. 2001 ; 117 : 721-26.
204. BLOT S, VANDEWOUDE K, HOSTE E, COLARDYN F. Reappraisal of attributable mortality in critically ill patients with nosocomial bacteraemia involving *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect*. 2003 ; 53 : 18-24.
205. JOHNSON JL, SAGRAVES SG, FEILD CJ, BLOCK EF, CHEATHAM ML. An unusual case of corneal perforation secondary to *Pseudomonas* keratitis complicating a patient's surgical/trauma intensive care unit stay. *Am Surg*. 2000 ; 66 : 972-74.
206. EAGYE KJ, NICOLAU DP, KUTI JL. Impact of superinfection on hospital length of stay and costs in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 ; 30 : 116-23.
207. BOU R, LORENTE L, AGUILAR A, PERPIÑÁN J, RAMOS P, PERIS M, GONZALEZ D. Hospital economic impact of an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*. 2009 ; 71 : 138-42.

208. BERTRAND X., BLASCO G, BELLE E, BOILLOT A, CAPELLIER G, TALON D. Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2003 ; 22 : 505-09.
209. EL-SOLH AA, PIETRANTONI C, BHAT A, OKADA M, ZAMBON J, AQUILINA A, BERBARY E. Colonization of dental plaques: a reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. *Chest*. 2004 ; 126 : 1575-82.
210. SCANNAPIECO FA, STEWART EM, MYLOTTE JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1992 ; 20 : 740-45.
211. 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.
212. GASTMEIER P, SCHWAB F, BÄRWOLFF S, RÜDEN H, GRUNDMANN H. Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2006 ; 62 :181-86.
213. KOUDA S, FUJIUE Y, WATANABE Y, OHARA M, KAYAMA S, KATO F, HISATSUNE J, TSURUDA K, MATSUBARA A, DOI M, KUWABARA M, SUGAI M. Sporadic isolations of a multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone during a 14-month epidemic in a general hospital in Hiroshima. *Infection*. 2011 ; 39 : 247-53.
214. DEPLANO A, DENIS O, POIREL L, HOCQUET D, NONHOFF C, BYL B, NORDMANN P, VINCENT JL, STRUELENS MJ. Molecular characterization of an epidemic clone of panantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2005 ; 43 : 1198-04.
215. JOSEPH NM, SISTLA S, DUTTA TK, BADHE AS, RASITHA D, PARIJA SC. Role of intensive care unit environment and health-care workers in transmission of ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2010 ; 4 : 282-91.
216. ABDEL RAHMAN AT, HAFEZ SF, ABDELHAKAM SM, ALI-ELDIN ZA, ESMAT IM, ELSAYED MS, ABOUL-FOTOUH A. Antimicrobial resistant bacteria among health care workers in intensive care units at Ain Shams University Hospitals. *J Egypt Soc Parasitol*. 2010 ; 40 : 71-83.
217. GRUNDMANN H., KROPEC A., HARTUNG D., BERNER R. AND DASCHNER F. *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: reservoirs and ecology of the nosocomial pathogen. *Journal of infectious diseases*. 1993 ; 168 : 943-47.
218. PANHOTRA BR, SAXENA AK, AL-MULHIM AS. Contamination of patients' files in intensive care units: an indication of strict handwashing after entering case notes. *Am J Infect Control*. 2005 ; 33 : 398-01.
219. CUELLAR LE, FERNANDEZ-MALDONADO E, ROSENTHAL VD, CASTANEDA-SABOGAL A, ROSALES R, MAYORGA-ESPICHAN MJ, CAMACHO-COSAVALENTE LA, CASTILLO-BRAVO LI. Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 ; 24 : 16-24.
220. WEIT K, POLLEGE K, SCHULZ I, RUDEN H, GASTMEIER P. How many nosocomial infections are associated with cross-contamination? A prospective cohort study in a surgical care unit. *Infection control and hospital epidemiology*. 2002 ; 23 : 127-32

221. 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 :1964-68.
222. BUKHOLM G, TANNAES T, KJELSBORG AB, SMITH-ERICHSEN N. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 ; 23 : 441-46.
223. BERTHELOT P, GRATTARD F, MAHUL P, PAIN P, JOSPÉ R, VENET C, CARRICAJÓ A, AUBERT G, ROS A, DUMONT A, LUCHT F, ZÉNI F, AUBOYER C, BERTRAND JC, POZZETTO B. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001 ; 27 : 503-12.
224. LYYTIKÄINEN O, GOLOVANOVA V, KOLHO E, RUUTU P, SIVONEN A, TIITTANEN L, HAKANEN M, VUOPIO-VARKILA J. Outbreak caused by tobramycin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a bone marrow transplantation unit. *Scand J Infect Dis.* 2001 ; 33 : 445-49.
225. 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 : 49-52.
226. ORRETT FA. Fatal multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia outbreak in a neonatal intensive care unit in Trinidad. *Ethiop Med J.* 2000 ; 38 : 85-91.
227. LEVIN MH, OLSON B, NATHAN C, KABINS SA, WEINSTEIN RA. *Pseudomonas* in the sinks in an intensive care unit: relation to patients. *J Clin Pathol.* 1984 ; 37 : 424-27.
228. STODDART JC. Gram-negative infections in the ICU. *Crit Care Med.* 1974 ; 2 :17-22.
229. EDMONDS P, SUSKIND RR, MACMILLAN BG, HOLDER IA. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in a burns hospital: surveillance by a combined typing system. *Appl Microbiol.* 1972 ; 24 : 219-25.
230. GBAGUIDI-HAORE H, CHOLLEY P, RABAUD C, BERTRAND X, TALON D. Multilevel modelling of the prevalence of hospitalized patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Epidemiol Infect.* 2011 ; 139 : 886-94.
231. ECKMANNS T, OPPERT M, MARTIN M, AMOROSA R, ZUSCHNEID I, FREI U, RÜDEN H, WEIST K. An outbreak of hospital-acquired *Pseudomonas aeruginosa* infection caused by contaminated bottled water in intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2008 ; 14 : 454-58.
232. LASHERAS A., GUISSSET O, BOULESTREAU H, ROGUES AM, FIORE M, SZAJNER S, BEZAIN MC, GABINSKI C, GACHIE JP. Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2006 ; 36 : 99-104.
233. FRENCH GL, HOMI J. Insignificance of colonic bacteria in the sputum of patients in a new ICU. *Crit Care Med.* 1979 ; 7 : 487-91.

234. 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 : 953-57.
235. KIKUCHI T, NAGASHIMA G, TAGUCHI K, KURAISHI H, NEMOTO H, YAMANAKA M, KAWANO R, UGAJIN K, TAZAWA S, MARUMO K. Contaminated oral intubation equipment associated with an outbreak of carbapenem-resistant Pseudomonas in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007 ; 65 :54-57.
236. 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.
237. MAYANK D, ANSHUMAN M, SINGH RK, AFZAL A, BARONIA AK, PRASAD KN. Nosocomial cross-transmission of Pseudomonas aeruginosa between patients in a tertiary intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009 ; 52 : 509-13.
238. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C. Pseudomonas aeruginosa carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007 ; 33 : 1155-61.
239. JOHNSON JK, SMITH G, LEE MS, VENEZIA RA, STINE OC, NATARO JP, HSIAO W, HARRIS AD. 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 : 900-05.
240. 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.
241. AVETISIAN LP, CHERNUKHA MIU, GABRIELIAN NI, KOVTUN NA, GORSKAIA EM, SHAGINIAN IA. Genotypic features of Pseudomonas aeruginosa strains circulating in surgical hospital. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2009 ; 5 : 33-38.
242. LAMBIASE A, ROSSANO F, PIAZZA O, DEL PEZZO M, CATANIA MR, TUFANO R. Typing of Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with VAP in an intensive care unit. *New Microbiol*. 2009 ; 32 : 277-83.
243. PEÑA C, SUAREZ C, TUBAU F, JUAN C, MOYA B, DOMINGUEZ MA, OLIVER A, PUJOL M, ARIZAJ. Nosocomial outbreak of a non-cefepime-susceptible ceftazidime-susceptible Pseudomonas aeruginosa strain overexpressing MexXY-OprM and producing an integron-borne PSE-1 beta-lactamase. *J Clin Microbiol*. 2009 ; 47 : 2381-87.
244. GÜLAY Z, ATAY T, AMYES SG. Clonal spread of imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in the intensive care unit of a Turkish hospital. *J Chemother*. 2001 ; 13 : 546-54.
245. 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 : E9-E14.
246. TRAUB WH, SCHEIDHAUER R, LEONHARD B, BAUER D. Surveillance of Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: clusters of nosocomial cross-infection and encounter of a multiple-antibiotic resistant strain. *Chemotherapy*. 1998 ; 44 : 243-59.

247. TASSIOS PT, GENNIMATA V, SPALIARA-KALOGEROPOULOU L, KAIRIS D, KOUTSIA C, VATOPOULOS AC, LEGAKIS NJ. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* serogroup O:11 outbreak in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 1997 ; 3 : 621-628.
248. ADACHI JA, PEREGO C, GRAVISS L, DVORAK T, HACHEM R, CHEMALY RF, RAAD II. The role of interventional molecular epidemiology in controlling clonal clusters of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill cancer patients. *J Infect Control.* 2009 ; 37 : 442-46.
249. YU SM, JEON SS, KANG IS, AN HG. Status of nosocomial urinary tract infections in the ICU: molecular epidemiology of imipenem resistant *P. aeruginosa*. *Taehan Kanho Hakhoe Chi.* 2006 ; 36 : 1204-14.
250. CHOLLEY P, THOUVEREZ M, HOCQUET D, VAN DER MEE-MARQUET N, TALON D, BERTRAND X. Most multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospitals in eastern France belong to a few clonal types. *J Clin Microbiol.* 2011 ; 49 : 2578-83.
251. STEHLÉ J, VOIRIN N, BARRAT A, CATTUTO C, COLIZZA V, ISELLA L, RÉGIS C, PINTON JF, KHANAFER N, VAN DEN BROECK W, VANHEMS P. Simulation of an SEIR infectious disease model on the dynamic contact network of conference attendees. *BMC Med.* 2011 ; 9 : 87.
252. VOIRIN N, ROCHE S, VANHEMS P, GIARD M, DAVID-TCHOUDA S, BARRET B, ECOCHARD R. A multiplicative hazard regression model to assess the risk of disease transmission at hospital during community epidemics. *BMC Med Res Methodol.* 2011 ; 11 : 53.
253. KHAN FG, RATTAN A, KHAN IA, KALIA A. Study of *Pseudomonas aeruginosa* causing ventilator associated pneumonia. *Indian J Med Res.* 1998 ; 107 : 68-74.
254. MORAR P, SINGH V, JONES AS, HUGHES J, VAN SAENE R. Impact of tracheotomy on colonization and infection of lower airways in children requiring long-term ventilation: a prospective observational cohort study. *Chest.* 1998 ; 113 : 77-85.
255. TALON D, CAPELLIER G, BOILLOT A, MICHEL-BRIAND Y. Use of pulsed-field gel electrophoresis as an epidemiologic tool during an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* lung infections in an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1995 ; 21 : 996-02.
- 256; 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 Jun;18(6):929-37.
257. LÓPEZ-FABAL F, CULEBRAS E, BONILLA I, GÓMEZ M, PICAZO JJ. In vitro activities of colistin combinations against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the intensive care unit. *Rev Esp Quimioter.* 2008 ; 21 : 189-93.
258. FLORET N, BERTRAND X, THOUVEREZ M, TALON D. Nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Exogenous or endogenous origin of this bacterium? *Pathol Biol (Paris).* 2009 ; 57 : 9-12.
259. AEBERT H, HÜNEFELD G, REGEL G. Paranasal sinusitis and sepsis in ICU patients with nasotracheal intubation. *Intensive Care Med.* 1988 ; 15 : 27-30.
260. 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.

261. 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 : 43-48.
262. ERTUGRUL BM, YILDIRIM A, AY P, ONCU S, CAGATAY A, CAKAR N, ERTEKIN C, OZSUT H, ERAKSOY H, CALANGU S. Ventilator-associated pneumonia in surgical emergency intensive care unit.*Saudi Med J.* 2006 ; 27 : 52-57.
263. RICHARDS MJ, EDWARDS JR, CULVER DH, GAYNES RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.*Crit Care Med.* 1999 ; 27 : 887-92.
264. WAVRE-OBERHÄNSLI A, NICOD LP. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Suisse.* 2010 ; 6 : 2240-43.
265. NSEIR S, DI POMPEO C, DIARRA M, BRISSON H, TISSIER S, BOULO M, DUROCHER A. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired multidrug-resistant bacteria: a case-control study.*Crit Care Med.* 2007 ; 35 : 1318-23.
266. VERHAMME KM, DE COSTER W, DE ROO L, DE BEENHOUWER H, NOLLET G, VERBEKE J, DEMEYER I, JORDENS P. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 ; 28 : 389-97
267. 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 : 331-36.
268. BRACCO D, DUBOIS MJ, BOUALI R, EGGIMANN P. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, in intensive care units.*Care Med.* 2007 ; 33 : 836-40.
269. BLOT S, LISBOA T, ANGLES R, RELLO J. PREVENTION OF VAP Is Zero Rate Possible? *Clin Chest Med.* 2011 ; 32 : 591-99.
270. ARABI Y, AL-SHIRAWI N, MEMISH Z, ANZUETO A. Ventilator-associated pneumonia in adults in developing countries: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2008 ; 12 : 505-12.
271. SILVESTRI L, VAN SAENE HK, MILANESE M, GREGORI D, GULLO A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect.* 2007 ; 65 : 187-03.
272. FLANDERS SA, COLLARD HR, SAINT S. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control.* 2006 ; 34 : 84-93.
273. NSEIR S, ADER F, MARQUETTE CH. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 ; 22 : 148-53.
274. NSEIR S, FAVORY R, JOZEFOWICZ E, DECAMPS F, DEWAVRIN F, BRUNIN G, DI POMPEO C, MATHIEU D, DUROCHER A VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care.* 2008 ; 12 : R62.
275. BAGSHAW SM, LAUPLAND KB Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006 ; 19 : 67-71.

276. SHUMAN EK, CHENOWETH CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 ;38 : S373-9.
277. KOULENTI D, LISBOA T, BRUN-BUISSON C, KRUEGER W, MACOR A, SOLE-VIOLAN J, DIAZ E, TOPELI A, DEWAELE J, CARNEIRO A, MARTIN-LOECHES I, ARMAGANIDIS A, RELLO J. EU-VAP/CAP Study group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2360-68.
278. BURTON P, GURRIN L, SLY P. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Stat Med* 1998 ; 17: 1261-91
279. RABILLOUD M, ECOCHARD R, MATILLON Y. Utilisation d'un modèle de régression logistique à deux niveaux dans l'analyse des variations de pratique médicale : à propos de la césarienne prophylactique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1997 ; 45 : 237-47
280. UKOUMUNNE OC, GULLIFORD MC, CHINN S, STERNE JA, BURNEY PG, DONNER A. Methods in health service research. Evaluation of health interventions at area and organisation level. *Bmj* 1999 ; 319 : 376-79
281. KLEINSCHMIDT I, HILLS M, ELLIOTT P. Smoking behaviour can be predicted by neighbourhood deprivation measures. *J Epidemiol Community Health* 1995 ; 49 : S72-77
282. PIKHART H, PRÍKAZSKÝ V, BOBÁK M, KRÍZ B, CELKO M, DANOVÁ J, PYRL K, PRETEL J. Association between ambient air concentrations of nitrogen dioxide and respiratory symptoms in children in Prague, Czech Republic. Preliminary results from the Czech part of the SAVIAH Study. *Small Area Variation in Air Pollution and Health. Cent Eur J Public Health* 1997 ; 5 : 82-85
283. SEARLE SR, CASELLA G, MCCULLOCH CE. Variance components. New York: Wiley, 1992.
284. HUMPHREYS K, CARR-HILL R. Area variations in health outcomes: artefact or ecology. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 : 251-58
285. MERLO J, OSTERGREN PO, BROMS K, BJORCK-LINNE A, LIEDHOLM H. Survival after initial hospitalisation for heart failure: a multilevel analysis of patients in Swedish acute care hospitals. *J Epidemiol Community Health* 2001 ; 55 : 323-29
286. WITTE JS, GREENLAND S, KIM LL, ARAB L. Multilevel modeling in epidemiology with GLIMMIX. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 684-88
287. DIEZ-ROUX AV. Multilevel analysis in public health research. *Annu Rev Public Health* 2000 ; 21 : 171-92.
288. PAMPALON R, DUNCAN C, SUBRAMANIAN SV, JONES K. Geographies of health perception in Quebec: a multilevel perspective. *Soc Sci Med* 1999 ; 48 : 1483-90
289. JOS W.R. TWISK Applied multilevel analysis. Practical guides to biostatistics and epidemiology. Cambridge university press. Cambridge 2009
290. MERLO J, CHAIX B, OHLSSON H, BECKMAN A, JOHNNELL K, HJERPE P, RÅSTAM L, LARSEN K. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 2006 ; 60 :290-97.

291. MERLO J, YANG M, CHAIX B, LYNCH J, RÅSTAM L. A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: investigating contextual phenomena in different groups of people. *J Epidemiol Community Health*. 2005 ; 59 : 729-36.
292. MERLO J, CHAIX B, YANG M, LYNCH J, RÅSTAM L. A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon. *J Epidemiol Community Health*. 2005 ; 59 : 443-49.
293. LARSEN K, MERLO J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol*. 2005 ; 161 :81-88.
294. SNIJDERS T, BOSKER R. *Multilevel Analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modelling*. London: Sage publications, 1999
295. MANUEL MLWIN a user's guide for MLwiN. Centre for multilevel modelling, Univesrity of Bristol, UK. <http://www.bristol.ac.uk/cmm/software/mlwin/download/manuals.html>
296. CHAIX B, CHAUVIN P. L'apport des modèles multiniveau dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *RESP*. 2002 ; 50 : 489-99
297. 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 :43-48.
298. TALON D, MULIN B, ROUGET C, BAILLY P, THOUVEREZ M, VIEL JF: Risks and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 : 978-84.
299. FALAGAS ME, KOLETSI PK, KOPTERIDES P, MICHALOPOULOS A. Risk factors for isolation of strains susceptible only to polymyxin among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 ; 50 : 2541-43.
300. BERTHELOT P, CHORD F, MALLAVAL F, GRATTARD F, BRAJON D, POZZETTO B. Magnetic valves as a source of faucet contamination with *Pseudomonas aeruginosa*? *Intensive Care Med*. 2006 ; 32 : 1271.
301. HALABI M, WIESHOLZER-PITTL M, SCHÖBERL J, MITTERMAYER H. Non-touch fittings in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. *J Hosp Infect*. 2001 ; 49 : 117-21.
302. TRAUTMANN M, HALDER S, HOEGEL J, ROYER H, HALLER M. Point-of-use water filtration reduces endemic *Pseudomonas aeruginosa* infections on a surgical intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2008 ; 36 : 421-29.

ANNEXES

ANNEXE 1

Liste des publications et travaux

- **Communications orales**

Leroyer C, **Venier AG**, Asselineau J, Talon D, Aubas S, Alfandari S, Guérin J.M, Lawrence C, Lepape A., Trivier D., Ducerf C., Thiebaut R., Rogues A.M), DYNAPYO study Group. Dynamique d'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients de réanimation. Congrès de la Société Française d'Hygiène hospitalière, 6 juin 2011, Lyon.

Venier AG. Surveillance REA-RAISIN : résultats nationaux. Journée d'échanges entre réanimateurs et hygiénistes du Sud-Ouest JERHSO. 5 février 2010, Pessac.

Venier AG et le groupe REA - RAISIN. Epidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa*, résultats préliminaires. Ilème journée nationale d'échanges REA RAISIN, 27 mai 2008, Lyon.

- **Communication affichée et commentée**

Venier AG, Rogues AM, Lavigne T, Jarno P, L'héritau F, Coignard B, Savey A. Facteurs de risque d'acquisition d'une pneumopathie nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation. Etude de la base nationale REA-RAISIN 2004-2006, résultats préliminaires. Congrès de la société de réanimation de langue Française SRLF 2010, Paris.

- **Communications affichées**

Savey A, Nguyen F, Lepape A, L'Heriteau F, Jarno P, Boussat S, **Venier AG**, Coignard B. National surveillance network of hospital acquired infections in intensive care units, France 2004-2008. ECCMID Vienne 2010

Savey A, Nguyen F, Lepape A, L'Heriteau F, Jarno P, Boussat S, **Venier AG**, Coignard B and the Working Group REA-Raisin Nosocomial Infection Surveillance in French Intensive Care Units: 2007 Results of the REA-RAISIN National Network and Temporal Trends. SHEA Atlanta 2010

Gobet A, Dumartin C, Jarrige B, Arjounin Y, Parneix P, **Venier AG**. Signalements d'infections nosocomiales en réanimation. Bilan du Sud-Ouest 2001-2009. Congrès de la Société Française d'hygiène hospitalière, 2010, Bordeaux.

AG Venier, AM Rogues, T. Lavigne, P. Jarno, F. L'Héritau, B. Coignard, A. Savey. Facteurs de risque d'acquisition d'une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients de réanimation présentant une pneumopathie nosocomiale : étude de la base nationale REA-RAISIN 2004-2006. Congrès de la Société Française d'hygiène hospitalière. 2009, Nice.

- **Articles acceptés ou publiés dans une revue internationale**

Venier AG, Lavigne T, Jarno P, L'Heriteau F, Coignard B, Savey A, Rogues AM. Nosocomial urinary tract infection in intensive care unit: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? Experience of the French national surveillance of nosocomial infections in ICU, REA-RAISIN. CMI (sous presse). *Article présenté dans le chapitre 3.*

Venier AG, Gruson D, Lavigne T, Jarno P, L'hériteau F, Coignard B, Savey A, Rogues AM; 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 Sep;79(1):44-8. *Article présenté dans le chapitre 3.*

Boyer A, Doussau A, Thiébault R, **Venier AG**, Tran V, Boulestreau H, Bébéar C, Vargas F, Hilbert G, Gruson D, Rogues AM. *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment. Crit Care. 2011;15(1):R55. *Article présenté dans cette annexe.*

- **Article soumis**

Venier AG, Roumat R, Boyer A, Leroyer C, Iasheras A, Rogues AM. A simple tool to identify surfaces more at risk of contamination in intensive care unit. American Journal of Infection Control. *Article présenté dans cette annexe.*

- **Article en préparation**

Venier AG, Leroyer C, Talon D, Bertrand X, Parer S, Alfandari S, Guerin JM, Megarbane B, Lawrence C, Clair B, Lepape A, Perraud M, Cassier P, Trivier D, Boyer A, Dubois A, Ducerf C, 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. *Article présenté dans le chapitre 4.*

- **Formations**

5e Conférence de Consensus. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Société de Réanimation de Langue Française. Prévention des Infections Nosocomiales en Réanimation, transmission croisée et nouveau-né exclus. 20 novembre 2008, PARIS.

Short Statistical courses : analysis of repeated data. 9-12 juin 2009, Reading, Royaume Uni

- **Groupe de travail**

Chef de projet et co-méthodologiste pour le PHRC DYNAPYO

Membre du comité de pilotage REA-RAISIN

A simple tool to identify surfaces more at risk of contamination in intensive care unit

Anne-Gaëlle Venier, M.D.^{1,2,3}, Remi Roumat⁴, Alexandre Boyer, M.D.^{1,2,5}, Camille Leroyer Pharm.D.^{1,2,4}, Agnès Lasheras Pharm. D.⁴, Anne-Marie Rogues, M.D – PhD.^{1,2,4}

1. Univ. de Bordeaux, U657, F-33000 Bordeaux, France
2. INSERM, U657, F-33000 Bordeaux, France
3. CHU, CCLIN Sud-Ouest, F-33000 Bordeaux, France
4. CHU, Hygiène Hospitalière, F-33000 Bordeaux, France
5. CHU, Réanimation médicale, F-33000 Bordeaux, France

Author responsible for correspondence

Dr Anne-Gaëlle Venier, CCLIN Sud-Ouest, CHU Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, F- 33000 Bordeaux.

Tel: +33.556.796.058 Fax: +33.556.796.012

anne-gaelle.venier@chu-bordeaux.fr

Address to be used for reprint requests: CCLIN Sud-Ouest, CHU Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, F-33000 Bordeaux.

Financial support and conflict of interest: none

No data or results are under consideration by another journal or have been published elsewhere

Abstract

Pathogens can be transferred directly from contaminated surfaces to susceptible patients. We present here a simple method to identify potential bacterial surface reservoirs and to enhance hand hygiene and efficient routine cleaning. Short observations of most touched surfaces in a room helped to estimate their probability of being contaminated by a pathogen and provided a good tool for education of health care workers.

Introduction

Health care-associated infections (HAI) remain a major cause of patient morbidity and mortality. Although the main source of pathogens is likely the patient's endogenous flora, 20% to 40% of HAI have been attributed to cross infection via the hands of health care workers (HCWs), who become contaminated from direct contact with the patient or indirectly by touching contaminated environmental surfaces.¹ Studies strongly suggest that environmental contamination plays an important role in the transmission of pathogens.¹ Environmental contamination can be assessed by surface swabs but such method only reflects a contamination at a single moment. As HAI rates are usually higher in intensive care units (ICU), our objective was to test a simple tool to identify surfaces most touched in an ICU room and to calculate the probability of these surfaces of being contaminated, in order to make HCWs aware of what could be more at risk to be bacterial reservoir and transmission.

Methods

We performed a short observational study in a 12-beds medical ICU. One member of the staff, 30 minutes per day during 4 days, observed what was manipulated by HCWs when intervening in a patient's room. As *Pseudomonas aeruginosa* was a great concern in this ICU, HCWs' interventions were observed in the room of a *P. aeruginosa* carrier patient. The temporal sequences of hand hygiene and touched surfaces were collected and most frequently touched surfaces could be counted. Hand hygiene performance was calculated. We hypothesized the observed interventions could occur during the same day in any order. We expected at least 30 interventions and observed 31. The patient and his bed were considered as a contaminated area. The probability of transmission of *P. aeruginosa* from one surface to another during one intervention was considered to be 100% without hand hygiene as *P. aeruginosa* can survive on inanimate surfaces even for months.² To calculate the probability of a "x" surface to be contaminated, we considered a direct contamination of a "x" surface occurred when the HCW touched "x" after he touched the contaminated area (before any hand hygiene); indirect contamination of "x" occurred when the HCW touched "x" after he touched a "y" surface for which at least one direct contamination was observed in the 31 interventions. The probability for a "x" surface to be contaminated by *P. aeruginosa* during an intervention was $p(x) = (\text{number of interventions with "x" direct contamination} / 31) + \sum_i [(\text{number of interventions with indirect contamination of "x" from "y}_i \text{ surface} / \text{number of interventions with "y}_i \text{ touched once or more}) * p(y_i)]$.

Results

Patient and bed were touched at least once in 68% of the interventions (21/31); 61 “surface contact” were observed (not including contacts with the contaminated area). Most touched surfaces were cupboard (18%), medicine box (8%), personal pen (5%) and sterile devices (5%). Direct contamination was mostly observed for infusion device (n=4 interventions), cupboard (n=3), compress box (n=2), ventilation device (n=2) and medicine box (n=1). Indirect contamination was mostly observed from cupboard (2 indirect contamination from cupboard to medicine box and 2 to sterile device) and medicine box (2 indirect contamination from the medicine box to sterile device and 3 to personal pen).

Probability of *P. aeruginosa* contamination was estimated to be 10% for cupboards, 3% for medicine box, 1% for HCW’s personal pen and 0.5% for sterile devices.

In case of intervention with patient contact hand hygiene was 52% before the intervention, 72% after, 19% neither before nor after; in case of no patient contact, hand hygiene was 20%, 70% and 30% respectively.

Observations also showed that one HCW touched a cupboard, went out to other room to take products and came back without hand hygiene. Besides, the foot-command bin for infectious garbage was frequently handled and in two interventions HCWs touched the bin before the patient.

Discussion

This study was based on rough modelization of few observations and maybe a minimum of 100 observations should be recommended but it was very easy to manage and offered an original and interesting way of evaluation. HCWs of the ICU were impressed by the results which showed non observance of some well-known recommended practices. We believe that giving some probability data of surface contamination, even if their estimation is not based on much powered statistics, can be a good tool for education. To say “when you enter a room of a *P. aeruginosa* carrier patient, your personal pen has an estimated probability of 1% to be contaminated by *P.aeruginosa*” has obviously not the same impact as “your personal pen can be contaminated”.

We identified several surfaces more at risk of *P. aeruginosa* contamination in our ICU such as cupboards which should not be forgotten in routine cleaning. There is an increasing body of evidence that cleaning or disinfection of the environment can reduce transmission of healthcare-associated pathogens.^{1, 4-7} Patient’s file in ICU can be contaminated with bacterial pathogens such as *P. aeruginosa*.³ To our knowledge no previous study identified HCW’s pen contamination in ICU. Even if our rates are very specific to our ICU and cannot be extrapolated to other ICUs, personal pen might nevertheless be at risk of contamination in other ICUs as it is usually never cleaned and used in every room.

Here hand hygiene performance was low (even if similar percentages were found in a previous multicentric survey in South-Western France⁸) and was promoted. Hand hygiene is the most important and simplest means of preventing healthcare-associated infections and bundles are

needed to increase compliance of HCWs with the recommended practices.^{9, 10} In several ICUs of our hospital, HCWs were enhanced to use handrub with formation sessions, monitoring of compliance, surveillance of handrub consumption, regular pedagogic environmental swabs, meetings with infection control team and implication of physicians. We noticed that even if HCWs knew and agreed with guidelines, recognition of hand hygiene opportunities during patient care could be difficult even during a non-urgent care, as many different surfaces could be touched.^{2, 3} We believe this tool could help HCWs to understand when hand hygiene should be done or not during their usual interventions.

This quick and easy method to evaluate surface contamination seemed convincing enough to identify specific environmental reservoirs and lead to enhance hand hygiene and environmental cleaning.

References

1. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control*. 2010 ; 38: S25-33.
2. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 130.
3. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Mulhim AS. Contamination of patients' files in intensive care units: an indication of strict handwashing after entering case notes. *Am J Infect Control*. 2005; 33: 398-401.
4. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect* 2007; 65: 50-4.
5. Hardy KJ, Pooenheim BA, Gossain S, Gao F, Hawkey PM. A study of the relationship between environmental contamination with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and patients' acquisition of MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 127-32.
6. Dancer SJ. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect* 2009; 73: 378-385.
7. Rutala WA, Weber DJ. The benefits of surface disinfection. *Am J Infect Control* 2004; 32: 226-231.
8. Venier AG, Zaro-Goni D, Pefau M, Hauray J, Nunes J, Cadot C, et al. Performance of hand hygiene in 214 healthcare facilities in South-Western France. *J Hosp Infect*. 2009;71: 280-2.
9. Tschudin-Sutter S, Pargger H, Widmer AF. Hand hygiene in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38:299-305
10. Ellingson K, Muder RR, Jain R, Kleinbaum D, Feng PJ, Cunningham C, et al. Sustained reduction in the clinical incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization or infection associated with a multifaceted infection control intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011; 32:1-8.

Grille de recueil, enquête observationnelle de contact des surfaces par les soignants en cas d'intervention dans un box de patient porteur de *P. aeruginosa*.

	Isol	En entrée			Tenue			En sortie			Contact
		0	LS	F	0	G	Tab	0	LS	F	
1			X		X					X	Placard
2	C	X			X					X	portoir médicament - matériel stérile - stylo
3		X			X		X				lit - patient - sonde - perfusion - seringue - pompe perfusion - lit
4		X			X		X				Portoir médicament - ampoule - stylo
5		X			X			X	X		Lit - patient - gants - poubelle - sonde respirateurs - patient - sonde - lit - coussin
6		X					X			X	Portoir médicament - matériel stérile - stylo - placard
7				X			X		X		Thermomètre - patient - poubelle - patient
8		X			X					X	Monitoring
9			X		X					X	Rideau - lit - patient
10	C			X		X	X			X	Placard extérieur - monitoring - lit - patient - aspiration - patient - poubelle - patient
11				X		X	X			X	Lit - patient
12			X			X				X	Sonde urinaire
13		X			X					X	Matériel stérile - robinet - placard
14		X				X			X		Lit - patient - compresses
15		X			X			X			Portoir médicament - appareillage extérieur - patient - perfusion
16		X			X			X			Placard - autre chambre - placard
17		X			X			X			Placard - perfusion - placard
18				X		X				X	Lit - patient - lit - perfusion
19		X			X			X			Poubelle
20		X				X				X	Patient - lit
21		X				X				X	Appareillage extérieur - patient
22		X			X					X	Placard - portoir médicament
23	G	X				X	X		X		Placard - patient - perfusion - évier
24				X		X				X	Patient - placard extérieur - lit - monitoring - lit - patient
25		X				X			X	X	Perfusion - lit - patient
26				X	X			X			Perfusion - lit - patient
27		X				X				X	Sonde urinaire - patient
28	C	X			X					X	Thermomètre - patient - lit - placard
29				X		X				X	Patient - appareillage extérieur - lit - aspiration
30				X		X	X	X			Lit - patient
31		X			X			X			Patient - appareillage extérieur - lit

Légende :

C : isolement contact

G : isolement gouttelettes

LS : lavage simple

F : friction

***Pseudomonas aeruginosa* acquisition on an intensive care unit: relationship between antibiotic selective pressure and patients' environment**

Alexandre Boyer^{1,5*†}, Adélaïde Doussau^{4,2,3†}, Rodolphe Thiébault^{4,2,3}, Anne Gaëlle Venier^{6,5}, Van Tran¹, Hélène Boulestreau⁶, Cécile Bébéar⁷, Frédéric Vargas¹, Gilles Hilbert¹, Didier Gruson¹ and Anne Marie Rogues^{6,5}

* Corresponding author: Alexandre Boyer alexandre.boyer@chu-bordeaux.fr † Equal contributors

Author Affiliations

¹ Service de Réanimation Médicale, Hôpital Pellegrin-Tripode, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

² CHU de Bordeaux, Centre d'Investigation Clinique-Epidémiologie Clinique (CIC-EC 7), Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

³ Université Victor Segalen Bordeaux 2, Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

⁴ INSERM, U897 Epidémiologie et Biostatistiques, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

⁵ INSERM, U657 Pharmaco-Epidémiologie et Evaluation de l'Impact des Produits de Santé sur les Populations, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

⁶ Service d'Hygiène Hospitalière Hôpital Pellegrin-Tripode, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

⁷ Service de Bactériologie, Hôpital Pellegrin-Tripode, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France

Abstract

Introduction The purpose of this study was to investigate the relationship among *Pseudomonas aeruginosa* acquisition on the intensive care unit (ICU), environmental contamination and antibiotic selective pressure against *P. aeruginosa*.

Methods An open, prospective cohort study was carried out in a 16-bed medical ICU where *P. aeruginosa* was endemic. Over a six-month period, all patients without *P. aeruginosa* on admission and with a length of stay >72 h were included. Throat, nasal, rectal, sputum and urine samples were taken on admission and at weekly intervals and screened for *P. aeruginosa*. All antibiotic treatments were recorded daily. Environmental analysis included weekly tap water specimen culture and the presence of other patients colonized with *P. aeruginosa*.

Results A total of 126 patients were included, comprising 1,345 patient-days. Antibiotics were given to 106 patients (antibiotic selective pressure for *P. aeruginosa* in 39). *P. aeruginosa* was acquired by 20 patients (16%) and was isolated from 164/536 environmental samples (31%). Two conditions were independently associated with *P. aeruginosa* acquisition by multivariate analysis: (i) patients receiving ≥ 3 days of antibiotic selective pressure together with at least one colonized patient on the same ward on the previous day (odds ratio (OR) = 10.3 ((% confidence interval (CI): 1.8 to 57.4); $P = 0.01$); and (ii) presence of an invasive device (OR = 7.7 (95% CI: 2.3 to 25.7); $P = 0.001$).

Conclusions Specific interaction between both patient colonization pressure and selective antibiotic pressure is the most relevant factor for *P. aeruginosa* acquisition on an ICU. This suggests that combined efforts are needed against both factors to decrease colonization with *P. aeruginosa*.

Introduction

Pseudomonas aeruginosa infections on the ICU are a constant concern [1]. Colonization with this organism often precedes infection [2] and its prevention is, therefore, extremely important. *P. aeruginosa* colonization has been reported to originate from exogenous sources such as tap water [3], fomites and/or patient-to-patient transmission, or as an endogenous phenomenon related to antibiotic use. Some studies have highlighted the importance of exogenous colonization during hospitalization (50 to 70% of all colonizations) [4-9] whereas others have questioned its relative importance [10-13]. Molecular epidemiology techniques have given an insight into *P. aeruginosa* acquisition by demonstrating that the same pulsotypes may spread from the environment to patients [14,15], sometimes in an epidemic mode. This could explain the discrepancies between studies with different levels of exogenous acquisition [14-16]. Although genotyping methods are useful, they fail in giving a definitive result for the origin of bacteria. First, a strain shared by a patient and his/her environment has not necessarily been transmitted from the environment to the patient. Furthermore, acquisition of a strain not isolated from the environment does not necessarily mean that it is part of the patient's flora (the classical endogenous definition [17,18]). It could also have been acquired through previous healthcare procedures from undiscovered environmental sources (misdiagnosed exogenous acquisition). Whatever the mode of acquisition, the determinants of colonization remain unclear. In particular, the role of antibiotic selective pressure on *P. aeruginosa* colonization is an important issue.

In a previous study [3], we carried out a genotypic analysis on our medical ICU. This analysis eliminated an exogenous epidemic spread but showed that *P. aeruginosa* colonization was associated with tap water contamination over several weeks. It suggested, together with an overall incidence of 11.3 colonized/infected cases per 100 patients, an endemic *P. aeruginosa* context [3]. However, this study had several limitations. Only genotyping from one colony of each culture was performed so that only one-third of the strains were analysed. Thus, it was not possible to ascertain which acquisition mechanism predominated. More importantly, the potential role of antibiotic selective pressure on acquisition was not studied. Based on the same study population, the aim of the current study was to explore the respective roles of environment and antibiotic selective pressure on *P. aeruginosa* colonization during healthcare delivery in these endemic conditions.

Materials and methods

Study setting

The study was performed on a 16-bed medical ICU in a 1,624-bed university teaching hospital between April and November 2003 (29 weeks). Patients were treated in single rooms distributed on four wards of four rooms each. Other rooms such as a rest area, sterilization room (a room dedicated to sterilization of medical devices), toilet, equipment storage room, office and night duty bedroom were shared (Figure 1). Each room had its own water tap. The nurse:patient ratio was 1:4. The antibiotic policy and hygiene protocols were not modified during the study period. No digestive decontamination was used on the ICU. Twice monthly chlorine tap water disinfection was started in July (Week 11). Hygiene protocols consisted of contact barrier precautions for medical and nursing staff caring for patients colonized or infected with multi-resistant microorganisms (not including *P. aeruginosa*). These precautions were applied systematically on admission of previously hospitalized patients from other medical or surgical units for more than 48 h and for known carriers. *P. aeruginosa* carriers were identified on admission from rectal and oropharyngeal swabs. No screening was performed at discharge. Hand hygiene procedures were emphasized routinely.

Patients

All patients admitted during the study period were systematically included in a prospective cohort. Secondary exclusion criteria included: length of ICU stay <72 h and carriage of *P. aeruginosa* on admission. These patients were, however, considered as potential *P. aeruginosa* environmental sources as they were present in the ICU. Data were recorded prospectively each day until *P. aeruginosa* colonization/infection, death, discharge to another unit, or end of the study period. The variables examined for all patients included demographic data (age, gender), underlying conditions (immunosuppression as defined by cancer, AIDS with CD4 T-lymphocytes <100, haemopathy, or corticotherapy >0.5 mg/kg/day, diabetes mellitus, end-stage renal disease, chronic liver disease, chronic heart or respiratory failure) and severity evaluated by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [19]. Data regarding the use of intravascular catheters, nasogastric or endotracheal tubes were also collected daily.

This study was approved by our local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, reference number: DC2010/38). The need to obtain informed consent was waived because no change was done to our ICU's usual practices (the endemic

context of the ICU justified an intense surveillance procedure), but patients and/or their proxies were informed of the study's purpose.

Microbiological screening

As a routine surveillance procedure, throat, nasal and rectal swabs as well as sputum and urine samples were collected on admission and weekly thereafter on predefined days. Other specimens were taken when clinically indicated. Environmental screening included weekly tap water samples from the patients' rooms and tap water samples from shared rooms every three weeks. The methods of specimen collection and culture have been described previously [3].

Definition of acquired *P. aeruginosa* colonization/infection

Acquired colonization/infection was defined as the isolation of *P. aeruginosa* from at least one surveillance or clinical culture from patients not colonized or infected at ICU admission. *P. aeruginosa* infection was defined as a positive culture with clinical and biological manifestations of infection. In cases of lower respiratory tract infection, quantitative cultures were positive if a threshold of $\geq 10^7$ colony-forming units (CFU)/ml for tracheal aspirates or $\geq 10^4$ CFU/ml for bronchoalveolar lavage were obtained.

Risk factors for *P. aeruginosa* colonization/infection

Antibiotics

Antibiotic treatment was recorded daily and classified according to *P. aeruginosa* susceptibility (no antibiotic treatment, inactive or active against *P. aeruginosa* including ureido and carboxypenicillins, antipseudomonal cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, aminoglycosides, colimycin, fosfomycin). If a patient was treated simultaneously with both active and non-active antibiotics, the patient was considered to have been treated with active antibiotics.

Environmental factors

Systematic environmental screening included other patients from the ward on which the patient was hospitalized, other patients on the ICU, tap water from the same ward, tap water from the ICU and tap water from shared rooms. Daily indices of environmental pressure were calculated as assessed in other studies of patient-induced colonization pressure [11]. Briefly, for each study day, the number of patients and tap water samples colonized with *P. aeruginosa* on the ward/ICU where the patient was hospitalized was estimated. Two variables were then described: (i) the colonization of patients or tap water samples on the

previous day (called previous patient/tap water colonization pressure); and (ii) the number of patients or tap water samples colonized since the patient's admission (called cumulative patient/tap water colonization pressure). Environmental exposure was assumed to be constant between two screenings. Hence, patients who acquired *P. aeruginosa* had several environmental pressure profiles (including patient colonization pressure and tap water colonization pressure) allowing a comparison with patients who did not acquire *P. aeruginosa*.

Statistical analysis

Quantitative variables were compared using the Student's *t*-test or Wilcoxon test according to the distribution of data. Qualitative variables were compared using the Chi² or Fisher's exact test. A marginal logistic regression model accounting for repeated measurements [20] was used to assess the relationship between environment, antibiotic pressure and *P. aeruginosa* acquisition each day, and the results were expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Univariate analysis of *P. aeruginosa* acquisition included: (i) fixed variables for patient characteristics at admission; (ii) longitudinal data on patient/tap water colonization pressures, as described above, on the cumulative number of days since admission with a nasogastric tube (which was selected to represent invasive devices as it is strongly associated with the use of other invasive devices in our clinical practice) or with antibiotics classified as active or inactive against *P. aeruginosa*. Selection of the environmental exposure index (previous or cumulated colonization pressure) was based on Akaike criteria [21]: patient/tap water colonization pressure on the previous day was finally introduced in the multivariate analysis. Quantitative data were analyzed as categorical variables when the log-linearity assumption was not followed. All factors with a *P*-value < 0.20 in univariate analysis were selected for multivariate analysis. In multivariate analysis, the factors related to patient/tap water colonization pressures, that is, "patients on the same ward", "tap water from the ICU", "tap water from the shared rooms" or antibiotics were first introduced together and forced in the model. Because wards are included in the ICU, only the most significant index among colonization pressure onto the ward or the ICU was selected for analysis purpose. Other factors were then introduced in a stepwise manner to control for confounding. According to our main objective, the final model looked for interactions between each of the three patient/tap water colonization pressures and antibiotic variables. A *P*-value of <0.05 was considered significant. Data were recorded prospectively with Epidata (3.1; Odense, Denmark). The model was fitted using the GENMOD procedure on SAS software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Results

Study population

Of the 415 patients admitted to the ICU during the 29-week study period, 262 were excluded because their length of stay was <72 h and 27 were excluded because screening at admission revealed *P. aeruginosa*. Finally, 126 patients were included, comprising 1,345 patient-days. The demographic and clinical characteristics of these patients are shown in Table 1.

Microbiological screening

During the study, microbiological screening yielded 807 samples: 166 sputum or bronchoalveolar cultures, 144 blood cultures, 114 nasal, 111 rectal, 109 throat, 108 urine and 55 miscellaneous cultures. Cultures were not available for 15 patients, accounting for 94 patient-days. Each patient had a median of five cultures (range: two to nine) during their ICU stay. Acquired *P. aeruginosa* was present in 27 cultures (3.4%): 11 respiratory, 7 rectal, 4 throat and 3 nasal cultures, 1 stool and 1 peritoneal sample.

Acquired colonization/infection

Twenty patients (16%) acquired *P. aeruginosa* during their ICU stay. *P. aeruginosa* colonization was present in 11 patients: rectal culture ($n = 5$), sputum culture ($n = 2$), rectal and throat or nasal culture ($n = 2$), sputum culture associated with rectal, nasal and throat colonization ($n = 1$) and stool culture ($n = 1$). *P. aeruginosa* infection was observed in nine other patients (nosocomial pneumonia ($n = 8$) and nosocomial peritonitis ($n = 1$)). *P. aeruginosa* isolation occurred a median of 11 days (range: 8 to 16) after admission.

Antibiotic treatment

During their ICU stay, 106 patients (84%) received a total of 970 antibiotic days with a median of two antibiotics (range: one to three) for a median duration of seven days (range: 3 to 11) per patient. The antibiotics used are described in Table 2. All patients who acquired *P. aeruginosa* (except one) had received antibiotics before acquisition (median of two antibiotics (two to four) vs. median of two antibiotics (two to three) in the other group; $P = 0.09$). Among the 106 patients treated with antibiotics, two-thirds ($n = 67$) received at least one day of antibiotics active against *P. aeruginosa* whereas one-third ($n = 39$) did not.

Environmental screening results

The results of environmental screening are shown in Table 3. In addition to the 20 patients who acquired *P. aeruginosa* during the study, 27 patients were colonized and/or infected with *P. aeruginosa* at ICU admission. Thus, 47 patients potentially contributed to the patient colonization pressure. Tap water screening from the patient's rooms yielded 152/464 positive samples (33%). Surveillance of tap water from shared rooms yielded 72 samples, of which 12 were positive for *P. aeruginosa* (17%). Contaminated tap water was observed four times in the shared toilet, three times in the sterilization room, twice in the night duty bedroom and once in the rest area, office or equipment storage room. The implementation of tap water disinfection at Week 11 of the study should have decreased the patients' environmental pressure. However, no significant interaction was found between tap water colonization and time period (before or after Week 11) ($P = 0.69$).

Risk factors for *P. aeruginosa* acquisition

By univariate analysis, the presence of an invasive device (nasogastric tube), previous patient colonization pressure on the same ward and previous tap water colonization pressure from the ICU and shared rooms were significantly associated with *P. aeruginosa* acquisition (Table 4). Multivariate analysis revealed that the presence of a nasogastric device was independently associated with *P. aeruginosa* acquisition (OR = 7.72 (95% CI: 2.32 to 25.70); $P = 0.001$). In addition, the interaction between antibiotics inactive against *P. aeruginosa* and the patient colonization pressure was also significant ($P < 0.03$). It means that, in patients receiving equal to or more than three days of antibiotics inactive against *P. aeruginosa*, the presence of at least one colonized patient on the same ward on the previous day increased the risk of *P. aeruginosa* acquisition on a given day (OR = 10.26 (95% CI: 1.83 to 57.43); $P = 0.01$) compared to patients without colonized patient in the same ward. This association was not observed in patients with less than three days of antibiotics inactive against *P. aeruginosa*.

Discussion

This study suggests two main conclusions. First, *P. aeruginosa* acquisition should be related to the proximity of a patient colonized with *P. aeruginosa* in the area (same room) with a chronological component (the previous day) along with selective antibiotic pressure. Antibiotic selective pressure alone did not influence *P. aeruginosa* acquisition. The hypothesis of a complex mechanism involving antibiotic selective pressure and patient

colonization pressure should be relevant for *P. aeruginosa* acquisition in an ICU with endemic context. If the interaction of both pressures overriding each pressure taken separately is reviewed, there could be some practical implications. Developing strategies for either decreased antibiotic use for "endogenous-like" acquisition or hygiene improvement in response to environmental contamination in "exogenous-like" acquisition could be insufficient. In an endemic ICU without obvious epidemic acquisition, it is arguable that a reduction in antibiotic selective pressure and improvement in hygiene standards should be combined. The second conclusion is that invasive devices remain an important determinant in *P. aeruginosa* acquisition. Whether invasive devices are a surrogate of patient's severity (an already known acquisition risk factor) or a step for bacteria in the chain linking the environment to the patients cannot be inferred from the results of this study.

In our study, the classical binary endogenous/exogenous scheme [12,22] is transcended by the interaction of both factors, which confirms that *P. aeruginosa* acquisition is complex. In the past, some molecular epidemiology studies have reported a significant role of exogenous colonization [4-7,18], whereas others have predominantly identified the role of endogenous colonization [11,13]. Genotypic methods may detect an epidemic context where exogenous sources are the most important [23] and potentially overestimate its role. Hence, the same group has described two different levels of exogenous *P. aeruginosa* cross-transmission [9,11]. It is also likely that strains spread rapidly from patients to the environment and vice-versa, complicating environmental and patient screening because screening at distinct time intervals could misclassify some cases of exogenous acquisition [16]. Special attention should also be paid to so-called "endogenous" *P. aeruginosa* acquisition. *P. aeruginosa* is not generally considered to be part of the normal human flora [16], and in most patients admitted to hospital for the first time, *P. aeruginosa* is not usually isolated from bacteriological specimens until the patient has been in the hospital for several days [22,24,25]. In these cases it is unclear if *P. aeruginosa* is really endogenous (that is, present on admission but undetected by screening and only revealed by antibiotic selective pressure) [17,18]. On the other hand, despite being absent from the flora on admission, *P. aeruginosa* could be acquired from the environment through repetitive daily healthcare procedures. Sequential cultures with *P. aeruginosa* isolation from oropharyngeal samples before the gastrointestinal tract support this hypothesis [26]. Moreover, Johnson *et al.* [22] recently observed that 50% of imipenem-resistant *P. aeruginosa* acquisition corresponded to neither the classical endogenous nor exogenous route. The question of an undiscovered environmental source was raised. This is the case in some endemic ICU contexts [27]. In our ICU the endemic context was suggested by the fact that one-third of the strains shared the same genotypic profile without an obvious exogenous source of acquisition or epidemic profile [3].

Irrespective of the obvious, undiscovered exogenous or true endogenous source of *P. aeruginosa* [28], it is likely that acquisition of this microorganism by patients is related to a third factor, namely antibiotic treatment which could interact with the environment to facilitate *P. aeruginosa* acquisition. Our study confirms this hypothesis. It focused on individual patients with daily recorded antibiotic treatment rather than on a population with collective consumption data [29]. Daily antibiotic recording does not prevent misclassification of antibiotic treatment as active, whereas it was eventually inactive due to poor PK/PD optimization. Even if there is still poor knowledge of the optimal antibiotic dosing strategies to prevent the selection of resistance, an antibiotic stewardship designed to limit insufficient antibiotic doses was set up at the study period, potentially limiting this bias. Besides, all previously known risk factors were adjusted for, as well as widespread and repeated patient and tap water screening (including samples from shared rooms), which have not always been completely (only patient-to-patient transmission) [11,18] or properly (type and frequency of environmental screening) [10,13] assessed. Moreover, active antibiotics were distinguished from inactive antibiotics (selective antibiotic pressure), which could help *P. aeruginosa* become dominant in the patients' flora.

In our ICU, as potentially in others with the same endemic and antibiotic consumption profiles, the results of this study will lead to the development of coordinated strategies against the use of antibiotics that are inactive against *P. aeruginosa* (such as a decrease in systematic penicillin or cephalosporin treatment for aspiration pneumonia) and against the environmental spread of bacteria. The latter should include alcohol-based hand-cleaning programmes since cross-contamination between patients and contaminated tap water was suspected in our study. Contaminated tap water and patients' samples were associated with *P. aeruginosa* acquisition in univariate analysis but only patients' samples were significant in multivariate analysis. Positive cultures from shared rooms were associated with *P. aeruginosa* acquisition in univariate analysis and should be interpreted as additional to ICU *P. aeruginosa* colonization pressure.

There are several limitations to our study. It was a single-centre study and the limited observations may give reduced power to detect other contributing risk factors. These limitations prevent its application to other ICUs where the patient case mix, prevalence of *P. aeruginosa* colonization at admission and antibiotic consumption are different. Antibiotic selective pressure could have played a role in revealing a pre-existing *P. aeruginosa* flora shared with the patient's environment without a cause-and-effect relationship (which would only have been demonstrated by chronological acquisition of the same genotypic strain) or in rendering the patient susceptible to *P. aeruginosa* acquisition from the environment. Other limitations include the fact that adherence to hygiene rules was not assessed, antibiotic

consumption before admission was not recorded and *P. aeruginosa* screening was not performed at the end of the ICU stay. Moreover, the environment (patients and tap water) was screened by intermittent samples. However, the inclusion in the model of the most recent sample provided a closer analysis of the time-dependent process of acquisition. Finally, routine surveillance cultures were not obtained from 15 patients with a short stay, although this probably did not significantly influence our findings as they accounted for only 7% of total patient-days.

Conclusions

In conclusion, this study adds further support for an interaction between the patient colonization pressure and antibiotic selective pressure in the process of *P. aeruginosa* acquisition in the ICU. These results should be confirmed in a larger study in order to generalize their potential implications (that is, target strategies aimed at decreasing antibiotic treatment, where possible, and improving hygiene protocols).

Key messages

- *Pseudomonas aeruginosa* is still a leading cause of nosocomial infections, yet its mode of acquisition remains the subject of debate.
- In a given patient, the interaction between the environment and the selective antibiotic treatment he (she) just received deserves more study.
- This single-centre ICU-based study shows that a specific interaction between both patient colonization pressure and selective antibiotic pressure is the most relevant factor for *P. aeruginosa* acquisition.
- Prevention of acquisition in a given patient should include both antibiotic stewardship and cross-transmission prevention.

Abbreviations

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome; CFU: colony-forming units; CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; OR: odds ratio; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; PK/PD: pharmacokinetic/pharmacodynamic; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

AB conceived the study, participated in its design and in acquisition of data, coordinated the study and wrote the article. AD participated in the design of the study, performed the statistical analysis, participated in the article redaction, and contributed to this study equally with AB. RT participated in the design of the study and coordinated the statistical analysis. AGV participated in the design of the study. VT carried out the acquisition of data. HB participated in the environmental acquisition of data. CB coordinated the bacteriological study. FV participated in the acquisition of patients' data and in the conception of the study. GH participated in the conception of the study. DG conceived the study, participated in its design and in the article redaction. AMR conceived the study, participated in the environmental acquisition of data, in its design and in the article redaction.

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. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA: Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154:1339-1346.
3. Rogues AM, Boulestreau H, Lasheras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, Castaing Y, Bébéar CM, Gachie JP: Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007, 67:72-78.
4. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, Hélias JP: Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001, 27:1263-1268.
5. Talon D, Mulin B, Rouget C, Bailly P, Thouverez M, Viel JF: Risk and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157:978-984.
6. Agodi A, Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C: *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007, 33:1155-1161.
7. 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, 30:1964-1968.

8. Valles J, Mariscal D, Cortes P, Coll P, Villagr a A, D az E, Artigas A, Rello J: 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, 30:1768-1775.
9. Bergmans DC, Bonten MJ, Stobberingh EE, Van Tiel FH, Van der Geest S, De Leeuw PW, Gaillard CA: Colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in patients developing ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, 19:853-855.
10. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P: Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study. *Clin Microbiol Infect* 1998, 4:242-247.
11. Bonten MJM, Bergmans DC, Speijer H, Stobberingh EE: Characteristics of polyclonal endemicity of colonization in intensive care units. Implications for infection control. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:1212-1219.
12. 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, 34:1428-1433.
13. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Josp e R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Z eni F, Auboyer C, Bertrand JC, Pozzetto B: Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001, 27:503-512.
14. Hota S, Hirji Z, Stockton K, Lemieux C, Dedier H, Wolfaardt G, Gardam MA: Outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization and infection secondary to imperfect intensive care unit room design. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, 30:25-33.
15. Aumeran C, Paillard C, Robin F, Kanold J, Baud O, Bonnet R, Souweine B, Traore O: *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas putida* outbreak associated with contaminated water outlets in an oncohaematology paediatric unit. *J Hosp Infect* 2007, 65:47-53.
16. Kerr KG, Snelling AM: *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. *J Hosp Infect* 2009, 73:338-344.
17. Bertrand X, Bailly P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D: Large outbreak in an intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin Infect Dis* 2000, 31:E9-E14.

18. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, Régnier B: Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003, 53:274-282.
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993, 270:2957-2963.
20. Liang KY, Zeger SL: Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986, 73:13-22.
21. Akaike H: A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974, 19:716-723.
22. Johnson JK, Smith G, Lee MS, Venezia RA, Stine OC, Nataro JP, Hsiao W, Harris AD: 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, 200:900-905.
23. Gershman MD, Kennedy DJ, Noble-Wang J, Kim C, Gullion J, Kacica M, Jensen B, Pascoe N, Saiman L, McHale J, Wilkins M, Schoonmaker-Bopp D, Clayton J, Arduino M, Srinivasan A: Multistate outbreak of *Pseudomonas fluorescens* bloodstream infection after exposure to contaminated heparinized saline flush prepared by a compounding pharmacy. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1372-1379.
24. Fourrier F, Cau-Pottier E, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Jourdain M, Chopin C: Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000, 26:1239-1247.
25. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L: Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:188-198.
26. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, Smeets HG, van der Geest S, Stobberingh EE: The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994, 105:878-884.
27. Jonas D, Meyer E, Schwab F, Grundmann H: Genodiversity of resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in relation to antimicrobial usage density and resistance rates in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008, 29:350-357.
28. Kolla A, Schwab F, Bärwolff S, Eckmanns T, Weist K, Dinger E, Klare I, Witte W, Ruden H, Gastmeier P: Is there an association between nosocomial infection rates and bacterial cross transmissions? *Crit Care Med* 2010, 38:46-50.

29. Kaier K, Frank U, Hagist C, Conrad A, Meyer E: The impact of antimicrobial drug consumption and alcohol-based hand rub use on the emergence and spread of extended-spectrum β lactamase-producing strains: a time-series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63:609-614.

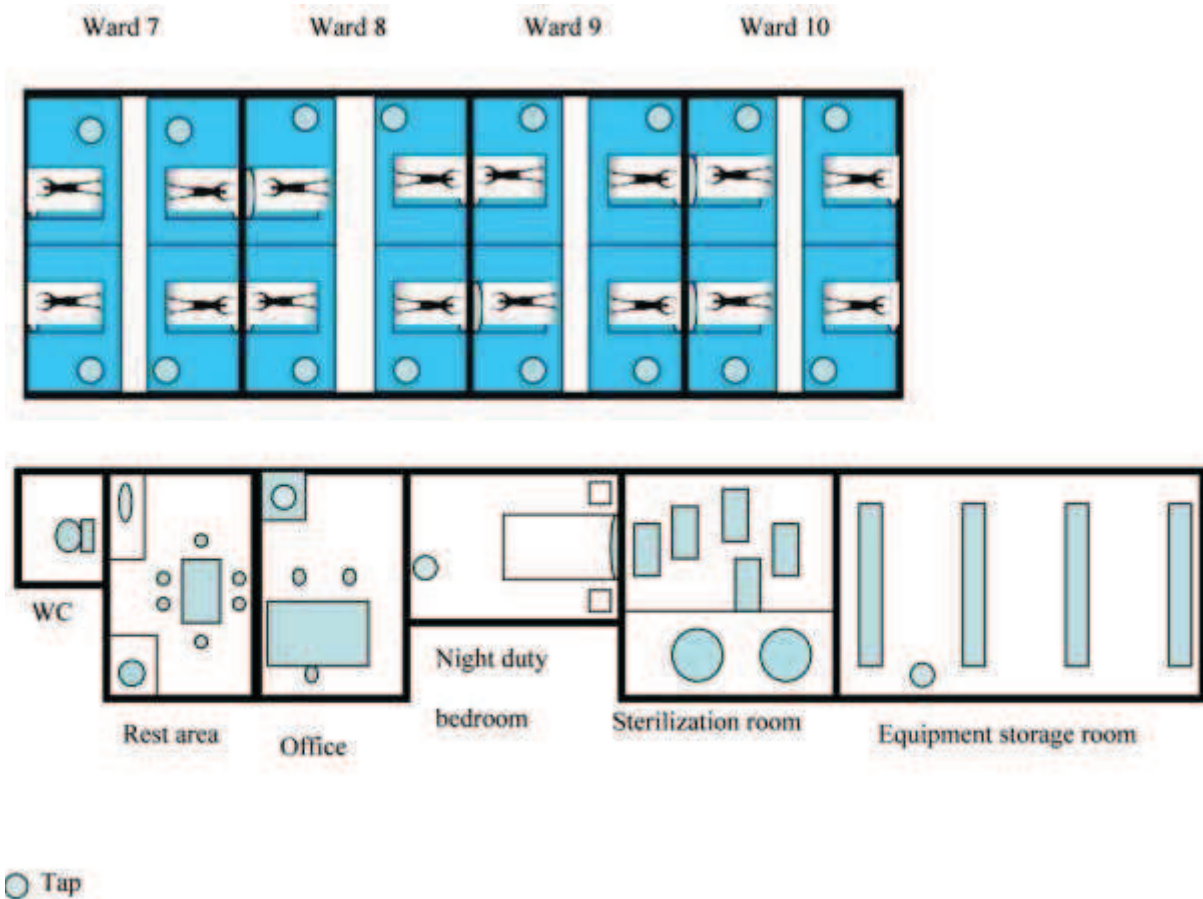


Figure 1. Schematic representation of the 16-bed medical ICU.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population (n = 126)

Characteristic	
Age (years)	57 ± 17
Male/female	72/54
SAPS II	45 ± 18
Hospitalization before admission	88 (70.0%)
Underlying conditions	0.7 ± 0.7
immunosuppression	29 (23.0%)
chronic respiratory failure	24 (19.0%)
diabetes	22 (17.5%)
heart disease	4 (3.2%)
renal disease	4 (3.2%)
cirrhosis	2 (1.6%)
Invasive device	
Mechanical ventilation (%)	78
Duration (days)	6 (2 to 10)
Central venous catheter (%)	65
Duration (days)	5 (0 to 10)
Nasogastric tube (%)	72
Duration (days)	6 (0 to 10)
Enteral nutrition (%)	93
Duration (days)	6 (4 to 9)
Foley catheter (%)	79
Duration (days)	6 (2 to 11)
Length of stay (days) median	8 (6 to 12)
ICU mortality	29 (23%)

Values are shown as mean ± SD, n (%), or median (1st to 3rd quartile).

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score; ICU: intensive care unit.

Table 2. Distribution of antibiotic treatment according to acquisition group

	<i>P. aeruginosa</i> acquisition <i>n</i> = 20 (%)	No <i>P. aeruginosa</i> acquisition <i>n</i> = 106 (%)	Total <i>n</i> = 126 (%)
Antibiotics active against <i>P. aeruginosa</i>	10 (50)	57 (54)	67 (53)
Aminosides	6 (30)	17 (16)	23 (18)
Ureido/carboxypenicillins	5 (25)	19 (18)	24 (19)
Piperacillin-tazobactam	5 (25)	12 (11)	17 (13)
Ticarcillin-clavulanic acid	0 (0)	7 (7)	7 (6)
Antipseudomonal cephalosporins	3 (15)	13 (12)	16 (13)
Ceftazidime	3 (15)	6 (6)	9 (7)
Cefepime	0 (0)	7 (7)	7 (6)
Carbapenems	4 (20)	12 (11)	16 (13)
Fluoroquinolones	7 (35)	33 (31)	40 (32)
Others	1 (5)	3 (3)	4 (3)
Fosfomicin	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Colomycin	1 (5)	1 (1)	2 (2)
Antibiotics not active against <i>P. aeruginosa</i>	14 (70)	85 (80)	99 (79)
Glycopeptides	5 (25)	30 (28)	35 (28)
Non-antipseudomonal penicillins	4 (20)	43 (41)	47 (37)
Penicillin G	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Penicillin M	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Amoxicillin	1 (5)	3 (3)	4 (3)
Amoxicillin-clavulanic acid	3 (15)	37 (35)	40 (32)
Non-antipseudomonal cephalosporins (cefotaxim; cefuroxim; ceftriaxon)	10 (50)	23 (22)	33 (26)
Macrolides	5 (25)	12 (11)	17 (13)
Other	2 (10)	18 (17)	20 (16)
Pristinamycin	0 (0)	3 (3)	3 (2)
Metronidazole	0 (0)	10 (9)	10 (8)
Cotrimoxazole	1 (5)	1 (1)	2 (2)
Rifampicin	1 (5)	4 (4)	5 (4)

* The data represent the number of patients who received at least one day of antibiotic of each class (percentage of patients in each group).

Table 3. Summarization of environmental screening data according to acquisition group

	<i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 20)	No <i>P. aeruginosa</i> acquisition (n = 106)	Total (n = 126)
Cumulative patient-induced environmental pressure*			
From the same ward	1.2 (0.6 to 1.8)	0.8 (0 to 1.7)	1 (0.1 to 1.8)
From the ICU	4.8 (3.6 to 5.6)	4.7 (3.3 to 5.6)	4.7 (3.3 to 5.6)
Cumulative tap water-induced environmental pressure*			
From the patients' wards	0.1 (0 to 0.7)	0 (0 to 0.6)	0 (0 to 0.6)
From the ICU	1.9 (1.1 to 2.3)	1.6 (0 to 3)	1.8 (0 to 2.9)
From shared rooms	1 (0.7 to 2.3)	0.8 (0 to 1)	1 (0 to 1)
Patient-induced environmental pressure**			
≥1 colonized patient on the same ward			
yes	20	79	99
no	0	27	27
≥1 colonized patient on the ICU			
yes	20	106	126
no	0	0	0
Tap water-induced environmental pressure**			
≥1 colonized tap water on the same ward			
yes	10	51	61
no	10	55	65
≥1 colonized tap water on the ICU [‡]			
yes	18	68	86
no	2	38	40
≥1 colonized tap water in shared rooms			
yes	17	70	87
no	3	36	39

Values shown are: median (1st to 3rd quartile), or n.

*Cumulative patient/tap water-induced environmental pressure represents the number of contaminated patients/tap water samples since admission.

**Patient/tap water-induced environmental pressure represents the number of patient that were exposed to a contaminated patient/tap water at least one time during their ICU stay.

[‡]Excluding tap water in shared rooms.

Table 4. Risk factors for *P. aeruginosa* acquisition in the ICU ($n = 126$)

Risk factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
SAPS II ≥ 43 (vs. < 43)	2.54 (0.89 to 7.24)	0.08	*	
Age ≥ 70 years (vs. < 70)	4.61 (1.67 to 12.72)	0.14	*	
Nasogastric tube				
Equal to or more than nine cumulated days since admission (vs. less than nine days)	7.66 (2.88 to 20.36)	< 0.0001	7.72 (2.32 to 25.70)	0.001
Antibiotic treatment not active against <i>P. aeruginosa</i>				
More than three days (vs. zero to two days)	2 (0.76 to 5.27)	0.16	***	
Antibiotic treatment active against <i>P. aeruginosa</i> **				
per cumulated day since admission	1.02 (0.95 to 1.10)	0.54	****	
Previous patient-induced environmental pressure				
Equal to or more than one colonized patient on the same ward on the previous day (vs. zero)	4.91 (1.47 to 16.39)	0.01	***	
Equal to or more than one colonized patient on the ICU on the previous day (vs. zero)	1.14 (0.27 to 4.90)	0.86	****	
Previous tap water-induced environmental pressure				
Equal to or more than one colonized tap water on the same ward on the previous day (vs. zero)	2.37 (0.96 to 5.89)	0.06	§	
Equal to or more than one colonized tap water on the ICU on the previous day (vs. zero)	3.79 (1.26 to 11.44)	0.02	1.99 (0.67 to 5.88)	0.21
Equal to or more than one colonized tap water in shared rooms on the previous day (vs. zero)	4.63 (1.37 to 15.65)	0.01	3.07 (0.93 to 10.16)	0.07
Interaction between previous patient-induced environmental pressure and inactive antibiotics:				
If equal to or more than three days of inactive antibiotics			1	
- no colonized patient on the same ward on the previous day			10.26 (1.83 to 57.43)	0.01
- equal to or more than one colonized patient on the same ward on the previous day				
If zero to two days of inactive antibiotics			1	
- no colonized patient on the same ward on the previous day				
- equal to or more than one colonized patient on the same ward on the previous day			1.00 (0.26 to 3.87)	0.99

*Factors removed by stepwise forward procedure. **Log-linearity was assumed for this factor.

Factors included in the interaction. *Not statistically eligible by univariate analysis ($P > 0.20$).

§Not included in multivariate analysis for collinearity with tap water in the ICU. §§P for overall interaction.

ANNEXE 2

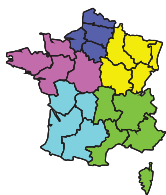
Protocole de la surveillance nationale REA-RAISIN 2006

REA-RAISIN

Surveillance en Incidence des Infections Nosocomiales en réanimation

Protocole national de surveillance 2006

Coordination nationale : C.CLIN Sud-Est



RAISIN
Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance
des Infections Nosocomiales

C.CLIN Est, C.CLIN Ouest, C.CLIN Paris-Nord,
C.CLIN Sud-Est, C.CLIN Sud-Ouest, InVS



Coordination nationale REA-RAISIN

**pour la surveillance en incidence
des infections nosocomiales en réanimation**

C.CLIN Est

Dr LAVIGNE Thierry (épidémiologiste)
Pr BOLLAERT Pierre-Edouard (réanimateur)

C.CLIN Ouest

Mme GARREAU Nadine (épidémiologiste)
Dr SEGUIN Philippe (réanimateur)

C.CLIN Paris-Nord

Dr L'HERITEAU François (épidémiologiste)
Mme OLIVIER Marion (biostatisticienne)

C.CLIN Sud-Est

Dr SAVEY Anne (épidémiologiste)
Mr TRESSIERES Benoît (biostatisticien)
Dr LEPAPE Alain (réanimateur)

C.CLIN Sud-Ouest

Dr VENIER Anne-Gaëlle (épidémiologiste)
Mme REYREAUD Emmanuelle (biostatisticien)

Institut de veille sanitaire (InVS)

Dr COIGNARD Bruno (épidémiologiste)

Coordination nationale REA-RAISIN :

C.CLIN Sud-Est

Dr Anne SAVEY Epidémiologiste
Benoît TRESSIERES Biostatisticien

**Ce projet fait l'objet d'un financement de la part de l'Institut de Veille Sanitaire
dans le cadre du RAISIN.**

Protocole national de surveillance en incidence des infections nosocomiales en réanimation janvier-juin 2006

Ce document est un cahier des charges, un outil technique dans le cadre de la surveillance nationale REA-RAISIN des infections nosocomiales en réanimation destiné aux coordonnateurs de réseaux de chaque C.CLIN. Il n'a pas pour objet d'être distribué directement aux services de réanimation. L'organisation de la base nationale (confidentialité, accès aux données, utilisation des résultats...) est conforme aux objectifs définis par le RAISIN.

I. Coordination

- **Un comité de pilotage national**

Les membres du comité de pilotage figurent en première page. Afin d'équilibrer sa composition, certaines discussions relevant plus de la clinique, il est souhaitable de constituer pour chaque C.CLIN un binôme réanimateur-épidémiologiste.

Ce comité a pour mission de contribuer à l'analyse, la discussion et la valorisation des résultats, d'évaluer et optimiser la méthodologie du réseau, de participer à l'animation du réseau.

- **La coordination du groupe national REA-RAISIN est sous la responsabilité du C.CLIN Sud-Est**

Contact :

Dr Anne SAVEY
Benoît TRESSIERES

anne.savey@chu-lyon.fr
benoit.tressieres@chu-lyon.fr

C.CLIN Sud-Est, Centre Hospitalier Lyon-Sud,
pavillon 1M, 69 495 Pierre-Bénite cedex
Tel 04 72 66 64 47Fax 04 78 86 33 31

II. Objectifs

- **de la surveillance en réseau**

Le présent objectif s'inscrit dans un projet national d'évaluation du risque d'infections nosocomiales (IN) en réanimation. La surveillance des infections nosocomiales en réanimation constitue en effet un des objectifs prioritaires du programme national de la lutte contre les infections nosocomiales (avec celle des infections du site opératoire en chirurgie et de la résistance bactérienne aux antibiotiques).

Grâce à un système simple et validé, la surveillance des IN **en réseau** permet,

- à l'échelon du service et de l'établissement :
 - de connaître les principales caractéristiques des IN de leurs services et les taux de base,
 - de décrire la population des patients de réanimation et les principaux facteurs de risques des IN,
 - de suivre l'évolution des taux dans le temps,
 - de se positionner par rapport à un ensemble de services et de patients comparables des autres établissements de l'inter-région,
 - de disposer d'outil d'évaluation pour cibler les priorités de prévention et apporter d'éventuelles corrections,
 - d'évaluer l'impact de la mise en place de nouvelles pratiques de soins (étude avant-après) ...
- à l'échelon national/régional, grâce à la constitution de bases de données importantes :
 - de décrire l'épidémiologie des infections et des micro-organismes responsables,
 - d'étudier les facteurs de risque d'infection, l'efficacité de méthodes de prévention,
 - d'étudier les tendances à un niveau régional ou national (évolution des taux dans le temps),
 - de comparer les résultats avec d'autres réseaux de méthodologie similaire (RAISIN, Europe).
 - de réaliser des études épidémiologiques concernant les IN ou des évaluations de pratiques.

Ces différentes étapes sont possibles grâce à une standardisation de la méthodologie de la surveillance (critères d'inclusion, définitions...), au respect strict du protocole et à la possibilité d'ajustement des taux d'infection en fonction des facteurs de risque. La finalité de ce cycle d'amélioration continue de la qualité couplant surveillance et prévention est la réduction du taux des infections nosocomiales en réanimation.

L'objectif à long terme est également d'approcher la définition de critères de qualité d'un service de réanimation.

• de la coordination nationale REA-RAISIN

- s'accorder sur un minimum commun national pour l'obtention d'une base de données et des rapports nationaux, dans le but de produire des indicateurs de suivi sur l'une des priorités de surveillance définies par le CTIN ;
- assurer la compatibilité de ces données avec HELICS afin que la France participe au projet européen HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance) puis IPSE (Improving Patient Safety in Europe) à partir de 2005.

III. Méthodologie

✓ Participation

Le réseau est proposé à tous les services pratiquant la réanimation des établissements publics ou privés de France (à l'exclusion des réanimations néonatales et pédiatriques).

Les services de soins intensifs sont a priori exclus du réseau.

Les statuts des services (réanimation, surveillance continue, soins intensifs) sont précisés par les décrets n° 2002-465 et 466 du 5 avril 2002 et la circulaire n° 2003/413 du 27 août 2003 concernant l'activité de réanimation.

En cas de mixité, nous encourageons les services de réanimation à exclure de la surveillance épidémiologique leurs lits de surveillance continue, ou s'ils souhaitent les surveiller également, de créer une nouvelle entité de surveillance (= 2e participation et 2e code).

✓ Période

La période de recueil REA-RAISIN (faisant l'objet du rapport national) demeure **du 1^{er} janvier au 30 juin**.

Toutefois, certains services préfèrent une surveillance à l'année, souhaitant augmenter la pertinence des résultats et afin de ne pas briser la dynamique de surveillance. Les C.CLIN pourront s'ils le souhaitent proposer une surveillance continue (2 périodes de 6 mois) aux services volontaires. Une analyse simplifiée sera faite au niveau national sur une base annuelle.

✓ Description

La stratégie de surveillance est basée sur l'approche clinique : recueil simultané des facteurs de risque (FR), liés au patient et à son hospitalisation, et des complications infectieuses pouvant survenir.

- Données séjour : dates d'entrée (service), de sortie, décès,
- F.R. liés au patient : date de naissance, sexe, IGS II, traitement antibiotique à l'entrée, trauma, immunodépression, type de réanimation, provenance du patient,
- Exposition aux dispositifs invasifs : intubation, cathétérisme veineux central, sondage urinaire (présence ou absence, date de début, date de fin)
- Infections : pneumopathie, colonisation de cathéters veineux centraux, bactériémie, infection urinaire (date de l'infection, traitement antibiotique, micro-organismes)

Seules les infections nosocomiales survenant plus de 2 jours après l'entrée du patient dans le service de réanimation sont prises en compte.

La participation au réseau :

- encourage la réalisation d'analyses semi-quantitatives pour le diagnostic microbiologique des pneumopathies (LBA, brosse, cathéters protégés, mini-LBA, aspiration...)
- nécessite l'envoi systématique au laboratoire de bactériologie de tout cathéter veineux central enlevé dans le service. La méthode de Brun-Buisson est fortement recommandée pour la culture du cathéter. Les pratiques (méthodes de pose, indication d'ablation, etc.) doivent par ailleurs être définies et consensuelles à l'intérieur d'un même service.

✓ **Population incluse**

Pour un service participant, tout patient hospitalisé plus de 2 jours dans le service de réanimation sera inclus dans la surveillance (**Date de sortie** ≥ **Date d'entrée** + 2) que le patient soit infecté ou non, et ce de manière ininterrompue pendant la période de recueil. (ex : entrée le 1^{er} février, sortie le 3 février ou après pour être inclus)

La date de sortie sert de marqueur d'inclusion, c'est-à-dire que pour que ces patients soient inclus dans une période, leur date de sortie doit être comprise entre le 1^{er} et le dernier jour de cette période.

La surveillance du patient cesse une fois le patient sorti du service ou décédé.

- **Au minimum 6 mois de surveillance en continu (janvier-juin)**
- **Exhaustivité de l'inclusion**
- **Une fiche par patient hospitalisé plus de 2 jours en réanimation** (et dont la date de sortie est comprise dans la période de surveillance)
- **Surveillance de chaque patient limitée au séjour dans le service.**

✓ **Un questionnaire par service sera également rempli par chaque centre participant.**

Il permettra :

- d'établir un descriptif des services participant au réseau de surveillance,
 - de réaliser des analyses spécifiques des données en réalisant des groupes de services de réanimation homogènes.
- Ses données volontairement réduites pourront être recueillies en même temps que l'accord de participation des services.

IV. Organisation pratique pour les établissements

Ces conseils, donnés à titre d'exemple, peuvent être repris par les protocoles de chaque C.CLIN destinés aux participants.

La conception du réseau est dominée par un **souci de simplicité** pour réduire le plus possible la charge de travail des équipes participantes. Le référent surveillance (désigné dans l'accord de participation) est chargé de coordonner et superviser (voire réaliser) les différentes étapes.

La collecte des données peut être réalisée

- . soit en temps réel (recueil journalier)
- . soit à la sortie du patient

et effectuée par :

- . soit les médecins ou surveillantes de réanimation
- . soit les médecins ou infirmières du service d'hygiène en collaboration étroite avec la réanimation.

L'organisation de la collecte de l'information est fondamentale. Plus celle-ci est proche du patient "dans le temps et dans l'espace" et plus la charge de travail sera réduite et les données fiables.

Pour pouvoir mener à bien une surveillance, il est recommandé que la collecte des données soit réalisée par des **personnes bien identifiées, reconnues par l'ensemble de l'équipe, formées et averties de l'intérêt et de la qualité des informations recherchées.**

L'exhaustivité (= inclusion de tous les patients concernés) est fondamentale pour la qualité de la surveillance.

Afin de s'assurer de l'exhaustivité du recueil, le référent devra vérifier la concordance entre le nombre de fiches remplies et le nombre de patients hospitalisés plus de 48h dans le service (en comparant le fichier de surveillance avec d'autres sources : registres administratifs, données du DIM...).

En cas de surveillance par une personne extérieure au service, des visites régulières sur le terrain doivent être organisées, améliorant la qualité des informations recueillies et sensibilisant le personnel soignant à la surveillance et à la prévention des IN.

Une discussion régulière des cas d'infections ou cas à problèmes doit être menée avec l'équipe médicale afin de valider les infections. Cette **étape de validation**, organisée par le référent avec une périodicité prédéfinie, est indispensable afin d'obtenir des données de qualité et d'avoir confiance dans les résultats obtenus.

Le **codage des données** est effectué à l'aide du protocole de surveillance, avant ou pendant la validation des données.

Après validation, la **saisie des données** sur informatique est réalisée par chaque service participant (guide informatique fourni), par la personne chargée de la surveillance ou par une secrétaire formée à la surveillance. Il est indispensable que les étapes de codage et de saisie aient été correctement menées au préalable, garantissant la qualité de l'information.

Le questionnaire par service est également rempli par chaque service participant et adressé au C.CLIN.

Avant l'envoi des données sur disquette au C.CLIN, un **contrôle du fichier "patient"** est réalisé par le référent surveillance à l'aide d'un programme spécifique contenu dans l'application fournie. Il existe également un **programme "envoyer les données"** pour exécuter la copie des données sur la disquette et un **programme analyse** afin de produire le rapport spécifique du service.

A la fin de la période, un délai de 2 mois maximum est accordé au service pour cet envoi. Ce délai doit être respecté afin de ne pas pénaliser la bonne marche du réseau.

V. Résultats attendus

L'analyse des données permet de fournir :

- une description de la population de patients surveillés
- une description de l'exposition au risque essentiellement en terme d'exposition aux dispositifs invasifs
- une description des infections surveillées

Des renseignements cliniques sont nécessaires pour l'analyse des données notamment les moyens diagnostiques des pneumopathies pour distinguer les pneumopathies cliniques de celles qui sont bactériologiquement documentées ; de même les nombres de cathéters ôtés dans le service et cultivés permettent de mieux cerner l'incidence des colonisations de cathéters. Les délais d'apparition, la description des micro-organismes rencontrés et leur sensibilité aux antibiotiques sont également étudiés.

- des taux bruts des IN (pneumopathies, infections urinaires et bactériémies / 100 patients)
- des taux d'attaque de ces IN pour 100 patients exposés au dispositif invasif concerné (ou /100 patients hospitalisés pour les bactériémies)
- des taux d'incidence de ces IN pour 1000 jours d'exposition au dispositif invasif concerné (ou / 1000 j de séjour en réanimation pour les bactériémies).

Le réseau souhaite en effet mettre l'accent sur les infections reliées aux dispositifs invasifs (pneumopathies et intubation, infection urinaire et sondage à demeure, colonisation de cathéters et cathétérisme veineux central) et les bactériémies nosocomiales. Les taux d'incidence sont l'outil le plus abouti dont nous disposons actuellement pour les comparaisons, car ils ont l'avantage de tenir compte de l'exposition au principal dispositif invasif en cause mais aussi de la durée d'exposition.

Pour chaque catégorie de patients exposés, le calcul des taux prend en compte :

. au numérateur : les premiers épisodes d'infection pour les patients exposés, survenant après le début de l'exposition et ne dépassant pas deux jours après la fin de l'exposition (pour intubation et sondage)

. au dénominateur

pour le taux d'attaque les patients exposés au dispositif invasif concerné

pour le taux d'incidence pour les patients non infectés : la totalité de l'exposition
pour les patients infectés : les jours d'exposition précédant l'infection uniquement.

Pour les pneumopathies, seuls les cas certains et probables (critères 1, 2 et 3) sont inclus dans le calcul des taux d'attaque et d'incidence (cf. protocole).

Pour ces différents indicateurs, une distribution des services est réalisée dans le rapport annuel permettant à chaque participant de se situer au sein du réseau.

Les données de chaque service sont traitées par le C.CLIN qui fournit en retour (sauf dans le cas où le C.CLIN propose aux services de réaliser eux-mêmes leur rapport spécifique) :

- **les résultats spécifiques** (semestriels) correspondant aux données de chaque service et adressés de manière confidentielle ou réalisé par l'établissement lui-même selon les C.CLIN. L'archivage est sous la responsabilité du service participant.
- **les résultats généraux** (1 rapport global sous la responsabilité de chaque C.CLIN) correspondant aux données agrégées de l'ensemble des participants du réseau et qui servent de point de référence. Ils font l'objet d'une diffusion plus large : professionnels de l'hygiène et de la réanimation, CLIN, C.CLIN, tutelles, CTINILS, DHOS, DGS, InVS... Par respect évident de la confidentialité, aucun résultat spécifique d'un service n'y figure. Seule la liste des participants au réseau y est mentionnée.

Les **destinataires** des résultats (identifiés dans l'accord de participation) sont le président de CLIN, le chef de service de réanimation ainsi que le référent pour la surveillance et l'équipe opérationnelle d'hygiène. La responsabilité de l'interprétation et de la diffusion des résultats au sein de l'établissement leur est confiée. L'impact de la surveillance sur les taux d'infections nosocomiales est étroitement lié à la restitution des résultats aux équipes concernées dans les délais les plus brefs et à l'analyse de ces résultats pour mettre en œuvre les éventuelles mesures correctives.

. **un rapport annuel national** résultant de l'analyse de l'ensemble des données anonymisées provenant de chaque C.CLIN. Sa réalisation est sous la responsabilité du centre de coordination REA-RAISIN, avec la collaboration des membres du groupe de travail national.

VI. COORDINATION INTER-RESEaux ET CALENDRIER

2006													...	
	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Jun	Jui	Aou	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	
Inclusion des patients	■													
Envoi disquette au CCLIN par les établissements							■							
Corrections								■						
Constitution et validation de la base de données C.CLIN									■					
Constitution et validation de la base nationale RAISIN												■		
Rapport national RAISIN													■	

- Participation minimale : 6 mois **1^{er} janvier- 30 juin**
- Date limite d'envoi des disquettes au C.CLIN par les services avant le : **1^{er} septembre**
- Date limite d'envoi des données du C.CLIN au centre de coordination RAISIN **1^{er} décembre**
- Rapport national REA-RAISIN **1^{er} trimestre**

Les conditions d'accès et l'utilisation de la base de données sont celles définies par le RAISIN.

Un fichier informatique "service" est également établi par chaque C.CLIN (avec les garanties d'anonymat habituelles) contenant les données des questionnaires "service" et sera transmis au centre de coordination en même temps que la base de données "patient".

La qualité et la validité des données sont sous la responsabilité de chaque C.CLIN. Chaque CCLIN mettra en œuvre les moyens nécessaires pour contrôler la qualité des données qui lui seront fournies. Les critères devront porter sur : l'exhaustivité de l'inclusion (comparaison au nombre estimé d'admissions de plus de 48h), la complétude et l'exactitude des données saisies, et la qualité du numérateur (sensibilité, spécificité).

Une vérification de la base de données par chaque C.CLIN est ainsi nécessaire avant l'envoi au centre de coordination nationale. Des échanges d'informations pourront être nécessaires entre le centre de coordination et les C.CLIN afin de valider la base nationale (notamment pour les données incohérentes).

Attention : il n'y a plus d'item optionnel. Si un service est réellement dans l'impossibilité de remplir un item, il existe toujours la possibilité de coder en données manquantes.

Guide de codage REA-RAISIN

Questionnaire par service

Ce questionnaire pourra être intégré à l'accord de participation demandé par chaque C.CLIN aux services participant au réseau.

Il sera transmis au centre de coordination national sous la forme d'un fichier Excell ou EPI-INFO selon votre choix.

C.CLIN (1 chiffre)

Code identifiant le C.CLIN :

1.Paris-Nord 2.Ouest 3.Est 4.Sud-Est 5.Sud-Ouest

(item répété automatiquement)

ETABLISSEMENT (3 caractères)

Code d'anonymat de votre établissement attribué par le C.CLIN.

SERVICE (3 chiffres)

Code d'anonymat de votre service attribué par le C.CLIN.

N° FINESS (9 chiffres)

Code FINESS établissement (et non pas le n° de l'entité juridique).

Il permet de mieux repérer les établissements afin de produire une estimation de la participation des établissements possédant une activité de réanimation au réseau.

TYPE D'ETABLISSEMENT (1 chiffre)

Renseigner le type d'établissement où est situé votre service.

- | | |
|---------|--|
| 1. CHU | centre hospitalier universitaire |
| 2. CH | centre hospitalier non universitaire (public) |
| 3. MCO | centre privé ou PSPH de court séjour (médecine, chirurgie, obstétrique...) |
| 4. CLCC | centre de lutte contre le cancer |
| 5. MIL | centre de santé des armées (militaire) |
| 6. DIV | divers |

STATUT DE L'ETABLISSEMENT (1 chiffre)

Renseigner le statut de l'établissement où est situé votre service.

- | | |
|----|--|
| 1. | public |
| 2. | privé |
| 3. | PSPH (privé participant au service public) |

STATUT DU SERVICE

Renseigner le statut du service participant :

1. réanimation
2. surveillance continue
3. soins intensifs

Les statuts des services (réanimation, surveillance continue, soins intensifs) sont précisés par les décrets n° 2002-465 et 466 du 5 avril 2002 et la circulaire n° 2003/413 du 27 août 2003 concernant l'activité de réanimation.

En cas de mixité, nous encourageons les services de réanimation à exclure de la surveillance leurs lits de surveillance continue, ou s'ils souhaitent les surveiller également, de créer une nouvelle entité de surveillance (= 2e participation et 2e code).

NOMBRE DE LITS DU SERVICE

Renseigner la taille du service participant.

Inscrire le nombre de lits installés (capacité mise en œuvre) et qui font l'objet de la surveillance REA.

TYPE DE REANIMATION

Renseigner le type de réanimation du service

1. polyvalente
2. médicale
3. chirurgicale
4. brûlés
5. cardiologique
6. spécialisée

Si spécialisée, préciser le type en clair.

METHODE DE CULTURE DES CATHETERS VEINEUX CENTRAUX AU LABORATOIRE

Renseigner la méthode de culture des cathéters veineux centraux couramment pratiquée par votre laboratoire :

1. Maki (méthode semi-quantitative, seuil de significativité > 15 UFC).
2. Brun-Buisson (méthode quantitative, seuil de significativité > 10³ UFC/ml)

Guide de codage REA-RAISIN

Fiche Patient

Rappel pour l'inclusion des patients

1 fiche remplie pour tout patient hospitalisé plus de 2 jours dans le service de réanimation
(Date de sortie \geq Date d'entrée + 2)

ex: rentré le lundi et sorti au minimum le mercredi

que le patient soit infecté ou non, et ce de manière ininterrompue pendant la période de recueil.

La date de sortie sert de marqueur d'inclusion, c'est-à-dire que pour que ces patients soient inclus dans une période, leur date de sortie doit être comprise entre le 1er et le dernier jour de cette période.

La surveillance du patient cesse une fois le patient sorti du service ou décédé.

Note : Quand lors d'une hospitalisation en réanimation, le patient fait un très court passage (< 48 h) dans un autre service, de chirurgie notamment, et retourne en réanimation, ne compter qu'un seul séjour (une seule fiche).

Quand, dans une même unité, un patient passe de réanimation en surveillance continue, le considérer comme "sorti de réanimation".

IDENTIFICATION DES PATIENTS

C.CLIN (1 chiffre)

Code identifiant le C.CLIN :

1.Paris-Nord 2.Ouest 3.Est 4.Sud-Est 5.Sud-Ouest

(item répété automatiquement)

ETABLISSEMENT (3 caractères)

Code d'anonymat de votre établissement attribué par le C.CLIN.

SERVICE (3 chiffres)

Code d'anonymat de votre service attribué par le C.CLIN.

IDENTIFICATION DU PATIENT code attribué par EPI-INFO au moment de la saisie de la fiche

Ce code doit impérativement être reporté sur la fiche de recueil des données du patient afin de pouvoir procéder par la suite à d'éventuelles vérifications.

NOM, PRENOM (deux fois 3 caractères) (optionnel)

Saisir les trois premières lettres du nom et prénom du patient.

Ces données sont optionnelles et à destination du service uniquement.

CODE IDENTIFIANT SEJOUR attribué par l'établissement au patient (10 caractères) (optionnel)

Cette donnée est optionnelle et à destination du service uniquement (repérage du séjour, transfert de données...).

ATTENTION ! Les variables NOM, PRENOM et CODE IDENTIFIANT SEJOUR ne doivent pas parvenir au C.CLIN.
Un programme informatique permet de ne pas les communiquer au C.CLIN lors de la copie du fichier.

DESCRIPTION DES PATIENTS

DATE DE NAISSANCE **jj/mm/aaaa**

Noter la date de naissance. L'âge sera calculé à partir de la date d'entrée. Si inconnue, laisser en vide

SEXE **1 = masculin 2 = féminin 9 = inconnu**

Coder le sexe du patient.

DATE D'ENTREE DANS LE SERVICE **jj/mm/aaaa**

Prendre les dates administratives.

DATE DE SORTIE DU SERVICE **jj/mm/aaaa**

Prendre les dates administratives.

✓ Attention : quand, dans une même unité, un patient passe de réanimation en surveillance continue, le considérer comme "sorti de réanimation".

Inclure tout patient hospitalisé dans le service de réanimation plus de 2 jours, qu'il soit infecté ou non et dont la date de sortie est comprise dans la période concernée.
Le séjour minimum de tout patient inclus est tel que : **Date de sortie** \geq **Date d'entrée** + 2
soit par exemple entré le lundi et sorti au minimum le mercredi.

DECES DANS LE SERVICE **1 = oui 2 = non 9 = inconnu**

Noter la présence du décès au cours du séjour du patient en réanimation.

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE A L'ADMISSION **1 = oui 2 = non 9 = inconnu**

Noter la présence d'un traitement antibiotique par voie systémique à l'entrée du patient.

1. présence d'antibiotiques à l'admission en réanimation
2. absence d'antibiotiques à l'admission en réanimation
9. situation inconnue

Ce traitement peut avoir été prescrit **dans les 48 heures qui précèdent ou suivent l'admission** dans le service de réanimation. Cet item témoigne de la présence d'une infection à l'entrée du patient.

Ne doivent pas être prises en compte :

- . la prescription d'antibioprophylaxie pour une intervention
- . la prescription d'antibiotique par voie locale
- . la prescription d'autres anti-infectieux (antiviraux, antifongiques...)

PATIENT TRAUMATOLOGIQUE **1 = oui 2 = non 9 = inconnu**

Noter s'il s'agit d'un patient traumatologique à l'admission, avec ou sans intervention chirurgicale.

CATEGORIE DIAGNOSTIQUE A L'ADMISSION **codes de 1 à 3 9 = inconnu**

Noter la catégorie diagnostique du patient à l'admission.

1. **médical**
2. **chirurgical non programmé (chirurgie urgente)**
= patient ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention.
3. **chirurgical programmé (chirurgie réglée)**
= patient dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
9. **situation inconnue**

✓ Attention ! Patient chirurgical = opéré **dans les 7 jours** qui précèdent ou qui suivent son admission (guide SRLF).

PROVENANCE

codes de 1 à 4

9 = inconnu

1. extérieur

= patient ne venant pas d'un établissement hospitalier et donc venant de l'extérieur
(les maisons de retraite médicalisées ou non ne sont pas considérées comme des établissements hospitaliers).

Un séjour préalable d'au moins 2 jours dans les structures concernées (SSR-SLD, SCD et réanimation) est nécessaire pour rentrer dans ces catégories de provenance suivantes :

2. SSR-SLD (soins de suite et réadaptation – soins de longue durée)

= patient en secteur SSR (soins de suite et réadaptation = moyen séjour) ou SLD (soins de longue durée = long séjour) venant d'un établissement public ou privé quel qu'il soit y compris.

3. SCD (soins de courte durée)

= patient en secteur de soins de courte durée (court séjour) hors réanimation venant d'établissement public ou privé quel qu'il soit.

4. réanimation

= patient venant d'un service de réanimation ou surveillance continue ou SIPO (même établissement ou non).

9. situation inconnue**IMMUNODEPRESSION A L'ADMISSION**

codes de 1 à 3

9 = inconnu

Noter le statut immunitaire du patient à l'admission :

1. < 500 PN

= Aplasie vraie avec moins de 500 polynucléaires circulants.

2. autre type d'immunodépression

= correspond à la définition de l'immunosuppression de l'APACHE II : par traitements (chimiothérapie, radiothérapie, immunosuppresseurs, corticoïdes au long cours ou à fortes doses récemment) et/ou par maladie (leucémie, lymphome, SIDA).

3. non immunodéprimé**9. situation inconnue****IGS II**

de 0 à 163

999 = inconnu

L'indice IGS II (équivalent au SAPS II en anglais) est un indice de sévérité du patient variant de 0 à 163.

Il est calculé à la 24^e heure en prenant les plus mauvaises valeurs des différentes variables relevées pendant cette période. Pour le calcul de l'IGS II, voir annexe jointe.

EXPOSITION AUX DISPOSITIFS INVASIFS

0 0 0

Appareil pulmonaire

0 0 0

VENTILATION NON INVASIVE, INITIALE OU EXCLUSIVE
inconnu

1 = oui 2 = non 9 =

Noter pour tout patient s'il bénéficie d'une ventilation non invasive durant son séjour, à condition qu'elle soit **initiale** (avant l'intubation) ou **exclusive** (absence d'intubation).

INTUBATION / TRACHEOTOMIE

1 = oui 2 = non 9 = inconnu

Noter pour tout patient s'il est porteur d'une sonde d'intubation ou d'une trachéotomie durant son séjour, qu'il soit ventilé ou non.

DATE DE DEBUT (INTUBATION/TRACHEOTOMIE)

(jj/mm/aaaa)

Noter la date de début d'intubation.

✓ Si le patient était déjà intubé avant l'entrée dans le service, considérer la date d'entrée dans le service comme date de début d'intubation.

DATE DE FIN (INTUBATION/TRACHEOTOMIE)

(jj/mm/aaaa)

Noter la date de fin d'intubation.

✓ Si le patient sort du service encore intubé, la fin de l'intubation correspond à la date de sortie du service.

✓ *Ne pas tenir compte des interruptions d'exposition* : si plusieurs épisodes d'intubation successifs, donner comme date de fin celle du dernier épisode.

NOMBRE DE REINTUBATIONS DURANT LE SEJOUR

(2 chiffres)

inconnu = laisser vide

Noter le nombre de réintubations du patient durant le séjour (suite à un échec de sevrage ou à une extubation spontanée...).

- ✓ Noter 0 si le patient n'a pas été réintubé.
- ✓ Laisser vide si le patient n'a jamais été intubé durant son séjour.
- ✓ Ne pas tenir compte des changements de canules pour les patients trachéotomisés

0 0 0

Cathéter veineux central

0 0 0

CATHETERISME VEINEUX CENTRAL

1 = oui

2 = non

9 = inconnu

Noter si le patient a bénéficié d'un cathétérisme veineux central durant son séjour.

Inclusion

Tous les cathéters veineux centraux à une ou plusieurs voies (sous-clavière, jugulaire interne et externe, bras, fémoral...).

✓ Les cathéters qui ont été posés avant l'admission dans le service sont pris en compte.

Exclusion

- cathéter veineux court,
- cathéter artériel,
- cathéter de dialyse, Swan-Ganz, Desilet®
- cathéter au long cours (Broviac, chambre implantable, Groshung).

DATE DE DEBUT DU CATHETERISME (jj/mm/aaaa)

Noter la date de début du cathétérisme veineux central.

✓ Si le patient entre dans le service déjà porteur d'un cathéter, prendre la date d'entrée dans le service comme date de début du cathétérisme.

DATE DE FIN DU CATHETERISME (jj/mm/aaaa)

Noter la date de fin du cathétérisme veineux central.

✓ Si le patient sort du service avec son cathéter, la fin du cathétérisme correspond à la date de sortie du service.

✓ *Ne pas tenir compte des interruptions d'exposition* : si plusieurs épisodes de cathétérisme successifs, donner comme date de fin celle du dernier épisode.

NOMBRE DE CVC OTES DURANT LE SEJOUR (2 chiffres) inconnu = laisser vide

Noter le nombre total de cathéters veineux centraux dont le patient a bénéficié durant son séjour, et qui ont été ôtés dans le service.

NOMBRE DE CVC ENVOYES EN CULTURE AU LABORATOIRE (2 chiffres) inconnu = laisser vide

Noter pour un patient, parmi les cathéters veineux centraux qui ont été ôtés dans le service, le nombre de ces CVC qui ont effectivement été envoyés au laboratoire pour mise en culture bactériologique (que le résultat soit positif ou non).

✓ Le protocole recommande de cultiver tous les cathéters veineux centraux, y compris ceux des patients venant de décéder.

o o o

Appareil urinaire

o o o

⚡ ATTENTION !

Au sein du réseau est proposée une harmonisation des pratiques diagnostiques pour la sphère urinaire. Cette démarche fait suite à une demande de différents services ayant participé au projet REA-RAISIN. La procédure d'harmonisation est incluse dans le guide (en annexe) et propose aussi un rappel des bonnes pratiques de prévention. Le but est de diminuer la variabilité des pratiques de diagnostic pour améliorer la comparabilité des services. Chaque service est invité à réfléchir sur ces bases à sa stratégie de diagnostic et de prévention.

SONDAGE A DEMEURE 1 = oui 2 = non 9 = inconnu

Noter si le patient a bénéficié d'un sondage à demeure durant son séjour.

Inclusion tous les malades sondés à demeure (sonde endo-urétrale, cathétérisme sus-pubien)

Exclusion les sondages itératifs (pour des prélèvements d'urine ou en cas de rétention)

DATE DE DEBUT DU SONDAGE URINAIRE (jj/mm/aaaa)

Noter la date de début du sondage.

✓ Si le malade arrive déjà porteur d'une S.A.D., considérer la date d'entrée dans le service comme la date de début de sondage.

DATE DE FIN DU SONDAGE URINAIRE (jj/mm/aaaa)

Noter la date de fin du sondage.

✓ Si le patient sort du service encore sondé, la fin du sondage correspond à la date de sortie du service.

✓ *Ne pas tenir compte des interruptions d'exposition* : si plusieurs épisodes de sondage successifs, donner comme date de fin celle du dernier épisode.

1^{ER} EPISODE POUR CHAQUE SITE SOUS SURVEILLANCE

La base de la collecte des informations sur les épisodes infectieux est la même quel que soit le site sous surveillance.

INFECTION NOSOCOMIALE 1 = oui 2 = non 9 = inconnu

Noter si le patient a présenté une infection nosocomiale durant son séjour en réanimation, pour l'un au moins des sites sous surveillance : pneumopathie, colonisation de cathéter veineux central, infection urinaire, bactériémie.

DATE DE L'INFECTION NOSOCOMIALE (jj/mm/aaaa)

Noter la date de l'infection nosocomiale, c'est à dire la date où les critères nécessaires à la définition de l'infection sont obtenus.

✓ **Attention !** Seules les infections nosocomiales **survenant dans un délai supérieur à 2 jours par rapport à l'admission** du patient dans le service de réanimation sont incluses (**date de l'infection \geq date d'entrée + 2**).

TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX 1 = oui 2 = non 9 = inconnu

Noter pour chaque infection nosocomiale déclarée si le patient a bénéficié d'un traitement anti-infectieux pour cette infection. Par anti-infectieux, on entend **traitement antibiotique ou antifongique ou antiviral par voie générale**.

Exclusion : les antibioprofylaxies, les traitements locaux.

✓ **Attention !** si un traitement anti-infectieux est mis en route pour une autre infection et que ce traitement est aussi actif (en terme de spectre et de diffusion) pour l'infection à renseigner, considérer qu'il y a aussi un traitement pour cette dernière.

MICRO-ORGANISMES 1 et 2 (codes en 6 caractères – voir liste)

Noter **deux micro-organismes par infection** pour les différents sites surveillés.
La liste de codes micro-organismes jointe en annexe est une liste nationale adoptée par l'ensemble des C.CLIN.

RESISTANCES POUR MICRO-ORGANISMES 1 ET 2 (1 chiffre – voir liste)

Pour certains micro-organismes, des indicateurs de la résistance aux antibiotiques sont étudiés.

La liste des phénotypes de résistance à renseigner figure avec la liste des codes micro-organismes en annexe.

Les micro-organismes pour lesquels cet item doit être rempli sont les suivants (sinon, laisser vide) : les souches de *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* et *faecium*, toutes les entérobactéries, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

PNEUMOPATHIE NOSOCOMIALE

PNEUMOPATHIE NOSOCOMIALE

1 = oui

2 = non

9 = inconnu

Noter si le patient a présenté une pneumopathie nosocomiale durant son séjour en réanimation.

Inclusion

Les pneumopathies survenant dans un délai de 2 jours au moins après l'admission du patient dans le service.

Définitions des pneumopathies (adaptée de la définition du CDC)

Deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumopathie.

En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

Et au moins 1 des signes suivants

Hyperthermie > 38 °C sans autre cause
Leucopénie (<4000 GB/mm³) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm³)

Et au moins 1 des signes suivants

(ou au moins 2 si pneumopathie clinique uniquement (cf. critères 4 et 5 ci-dessous))

- Apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- Toux ou dyspnée ou tachypnée
- Auscultation évocatrice
- Aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

Et selon le moyen diagnostique utilisé

a - Diagnostic bactériologique effectué par :

- **examen bactériologique protégé avec numération de micro-organisme** (critère 1)

- lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec seuil de $\geq 10^4$ UFC/ml
ou $\geq 5\%$ des cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes au Gram à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA).
- brosse de Wimberley avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml
- prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil de $\geq 10^3$ UFC/ml

- **examen bactériologique non protégé avec numération de micro-organisme** (critère 2)

- bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil de 10^6 UFC/ml

Ces seuils ont été validés en l'absence d'antibiothérapie antérieure.

b – Méthodes microbiologiques alternatives (critère 3)

- Hémocultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse)
- Liquide pleural positif
- Abscès pleural ou pulmonaire avec ponction positive
- Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie
- Examens pour pneumopathies virales ou à micro-organisme particulier (*Legionella*, *Aspergillus*, mycobactéries, mycoplasmes, *Pneumocystis carinii*)
 - mise en évidence d'Ag ou d'AC dans les sécrétions bronchiques
 - examen direct positif ou culture positive de sécrétions ou tissus bronchiques
 - conversion sérologique (ex : grippe, *Legionella*, *Chlamydia*)
 - antigène dans les urines (*Legionella*)

c- Autres

- **bactériologie des crachats ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques** (critère 4)

- **aucun critère microbiologique** (critère 5)

Les critères 1, 2 et 3 correspondent à des pneumopathies **PROBABLES** ou **CERTAINES**.

Les critères 4 et 5 correspondent à l'ensemble des pneumopathies **CLINIQUES** (aucune documentation bactériologique par une des méthodes décrites plus haut). Le classement dans cette catégorie est particulièrement adapté aux pneumopathies apparaissant chez le patient non intubé, n'ayant pas eu d'examen bactériologiques pulmonaires invasifs (non justifiés ou risquant de s'aggraver en cas de fibroscopie). Il n'est pas recommandé (sauf exceptionnellement) pour les pneumopathies associées à la ventilation artificielle.

Du fait de la faible spécificité de la bactériologie des crachats et de l'examen non quantitatif des sécrétions bronchiques (micro-organismes de colonisation fréquemment présents), ces examens ne seront pas pris en compte dans l'écologie bactérienne. De même, les pneumopathies cliniques ne seront pas incluses (comme auparavant dans le réseau) dans le calcul des taux.

On considère qu'une pneumopathie est un **nouvel épisode** quand on observe pour le patient : une période d'amélioration clinique et/ou radiologique laissée à l'appréciation du clinicien et l'apparition (dans un site pulmonaire identique ou non) d'un nouveau germe. Afin d'avoir des données interprétables, surtout sous traitement antibiotique, il semble raisonnable qu'un **délai supérieur à 3 jours entre les 2 examens soit nécessaire**.

Les cas suivants ne sont pas à considérer comme un nouvel épisode :

- s'il y a eu persistance des symptômes sans amélioration clinique : il s'agit d'une continuation du processus infectieux (même si le germe est différent ou si l'on a un germe supplémentaire = surinfection)
- s'il y a eu amélioration et que l'on retrouve dans un nouveau site, le même germe : il s'agit d'une extension
- s'il y a eu amélioration et que l'on retrouve dans le même site pulmonaire, le même germe : il s'agit d'une rechute (fausse amélioration ?)
- s'il y a eu amélioration et que l'on retrouve (dans un site pulmonaire identique ou non) le même germe mais avec un antibiogramme différent : il s'agit d'une complication due à une modification de la sensibilité liée à la sélection de mutants résistants.

CRITERE DIAGNOSTIQUE

codes de 1 à 5

9 = inconnu

En cas de pneumopathie nosocomiale, cocher la méthode (résultat positif significatif) qui a permis de retenir le diagnostic selon les critères proposés dans la définition (cf. page précédente) :

- | | |
|--|-------------|
| 1. prélèvement distal <u>protégé (PDP) semi-quantitatif</u> | (critère 1) |
| 2. prélèvement distal <u>non protégé semi-quantitatif</u> | (critère 2) |
| 3. critères alternatifs | (critère 3) |
| 4. aspiration <u>non quantitative</u> ou expectorations | (critère 4) |
| 5. aucun critère microbiologique | (critère 5) |
- = seuls les critères radio-cliniques sont remplis
- 9. situation inconnue**

Suetens C, Savey A, Lepape A, Morales I, Carlet J, Fabry J.
Surveillance des infections nosocomiales en réanimation : vers une approche consensuelle en Europe.
 Réanimation 2003, 12: 205-213.

COLONISATION DE CATHETER VEINEUX CENTRAL

COLONISATION DE CATHETER VEINEUX CENTRAL

codes de 1 à 2

9 = inconnu

Noter pour tout patient porteur d'un cathéter veineux central s'il a présenté une colonisation du cathéter durant son séjour en réanimation.

Inclusion

Seules les colonisations survenant après un délai de 2 jours par rapport à l'entrée du patient dans le service sont comptabilisées.

Pour l'item colonisation, coder :

1. si le cathéter a été cultivé à son ablation et avec une culture positive

2. si le cathéter a été cultivé à son ablation et avec une culture négative ou si le patient est sorti du service avec son cathéter en place (et s'il n'y a pas eu de colonisation des cathéters précédents, bien sûr).

9. si le cathéter a été enlevé dans le service et n'a pas été cultivé à son ablation
ou si la situation est inconnue

✓ **Attention !** Si le patient n'est pas porteur de cathéter veineux central, **laisser vide** l'item colonisation.

✓ Par définition, la colonisation de cathéter nécessite un diagnostic bactériologique. Elle implique par conséquent un envoi systématique au laboratoire à l'ablation du cathéter (y compris les cathéters des patients venant de décéder).

✓ **Attention ! La technique d'ablation suivante est recommandée :**

Appliquer avant l'ablation soit de l'alcool simple soit du savon antiseptique / rinçage / séchage (l'usage d'un antiseptique majeur peut inhiber la pousse microbienne)

Définition de la colonisation de cathéter

La colonisation est définie par la culture positive de l'extrémité du cathéter retiré.

L'adoption de la technique quantitative de Brun-Buisson est fortement recommandée au sein du réseau de surveillance. Il est déconseillé d'utiliser la *technique semi-quantitative de Maki* (seuil de significativité > 15 UFC).

Technique de culture du cathéter

La méthode de référence retenue est la **technique quantitative de Brun-Buisson** avec un seuil de significativité **supérieur ou égal à 10³ UFC/ml**.

En cas de bactériémie liée au cathéter (BLC) avec présence d'hémoculture positive au même micro-organisme (voir aussi définition p. suivante), les critères suivants sont assimilés à une colonisation de cathéter :

- culture quantitative $\geq 10^3$ UFC/ml comme précédemment
- ou culture positive du site d'insertion au même micro-organisme
- ou hémocultures quantitatives différentielles "CVC versus veine périphérique" avec ratio ≥ 5
- ou délai différentiel de positivité des hémocultures "CVC versus veine périphérique" ≥ 2 heures.

Timsit JF - Réactualisation de la XIIe Conférence de Consensus de la S.R.L.F. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation - Réanimation 2003, 12:258-265

Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. *Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures.* Arch Intern Med 1987 May;147(5):873-7

Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. *A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection.* N Engl J Med. 1977 Jun 9;296(23):1305-9.

Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF. *Evaluation of central venous catheter sepsis by differential quantitative blood culture.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989 Feb;8(2):142-4.

Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al. *Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis.* J Clin Microbiol 1998;36: 105-109.

En cas de colonisation de cathéter veineux central, noter si la colonisation s'est accompagnée d'une infection liée au cathéter veineux central (ILC) locale ou générale, ou d'une bactériémie liée au cathéter (BLC) :

1. **ILC locale** (en l'absence d'hémocultures positives au même micro-organisme)
culture quantitative du CVC $\geq 10^3$ UFC/ml
et pus au niveau de l'émergence ou de la tunnelisation du cathéter avec le même micro-organisme
2. **ILC générale** (en l'absence d'hémocultures positives au même micro-organisme)
culture quantitative du CVC $\geq 10^3$ UFC/ml
et signes infectieux généraux régressant dans les 48h suivant l'ablation
3. **BLC : bactériémie liée au cathéter veineux central**
survenant dans les 48 heures encadrant le retrait du CVC
et hémoculture (s) positive(s) au même micro-organisme
et l'un des critères suivants :
culture quantitative du CVC $\geq 10^3$ UFC/ml
ou culture positive du site d'insertion au même micro-organisme
ou hémocultures quantitatives différentielles "CVC versus périphérique" avec ratio ≥ 5
ou délai différentiel de positivité des hémocultures "CVC versus périphérique" ≥ 2 heures
4. **absence d'infection liée au cathéter veineux central**
9. **situation inconnue**

✓ **Rappel** : selon ces définitions, il ne peut y avoir d'infection de cathéter (ILC/BLC) sans colonisation.

✓ **Attention !** Item à ne remplir que s'il y a une colonisation de cathéter, sinon, laisser vide.

✓ **Attention !** L'infection n'est pas liée au CVC si :

- Le CVC est stérile

- La culture du CVC est positive, mais la souche est différente de celle isolée dans le sang et/ou d'un autre foyer infectieux présent au moment de l'ablation du CVC et le syndrome infectieux ne régresse pas à l'ablation du CVC

- La culture du CVC est positive. La souche isolée est identique à celle trouvée dans un foyer infectieux autre identifié au moins 48 h avant l'ablation du CVC qu'il soit ou non responsable de bactériémie et le syndrome infectieux ne régresse pas à l'ablation du CVC : celui-ci a été colonisé à partir d'un foyer situé à distance.

✓ **Attention !** En cas de bactériémie liée au cathéter veineux central (BLC) avec colonisation du CVC +, ne pas oublier de remplir les items :

bactériémie nosocomiale : oui

porte d'entrée : cathéter

Timsit JF - Réactualisation de la XIIe Conférence de Consensus de la S.R.L.F. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation - Réanimation 2003, 12:258-265

INFECTION URINAIRE NOSOCOMIALE

INFECTION URINAIRE NOSOCOMIALE

1 = oui

2 = non

9 = inconnu

Noter si le patient a présenté une infection urinaire nosocomiale (qu'il soit ou non porteur d'une sonde à demeure) durant son séjour en réanimation.

Inclusion

Les infections urinaires (symptomatiques ou non) survenant après un délai de 2 jours par rapport à l'entrée du patient dans le service, que le patient soit sondé ou non.

- ✓ Le dépistage systématique à l'entrée par bandelette pour tous les patients permet de comptabiliser au mieux les infections urinaires acquises en réanimation (en les différenciant des infections urinaires communautaires très fréquentes).
- ✓ En cas de patient sondé, le dépistage systématique est recommandé :
 - une fois par semaine en cours de séjour,
 - lors du désondage,
 - et à la sortie du patient en cas de sortie avec la sonde.

⚡ ATTENTION !

Au sein du réseau est proposée une harmonisation des pratiques diagnostiques pour la sphère urinaire. Cette démarche fait suite à une demande de différents services ayant participé au projet REA-RAISIN. La procédure d'harmonisation est incluse dans le guide (en annexe) et propose aussi un rappel des bonnes pratiques de prévention. Le but est de diminuer la variabilité des pratiques de diagnostic pour améliorer la comparabilité des services. Chaque service est invité à réfléchir sur ces bases à sa stratégie de diagnostic et de prévention.

Définition de l'infection urinaire

- **asymptomatique :**

cas 1 : Une uroculture $\geq 10^5$ UFC/ml si le patient a été sondé (sondage vésical à demeure) dans les 7 jours précédents.

cas 2 : En l'absence de sondage, 2 urocultures consécutives $\geq 10^5$ UFC/ml au(x) même(s) micro-organisme(s), sans qu'il y ait plus de 2 espèces isolées.

- **symptomatique :** chez patient sondé ou non

. uroculture $\geq 10^5$ UFC/ml (sans qu'il y ait plus de 2 espèces isolées)

ou uroculture $\geq 10^3$ UFC/ml associée à une leucocyturie $\geq 10^4$ /ml

ET

. un des signes suivants : fièvre ($> 38^\circ\text{C}$) sans autre localisation infectieuse et/ou miction impérieuse et/ou pollakiurie et/ou dysurie et/ou sensibilité sus-pubienne.

COMITE TECHNIQUE NATIONAL INFECTIONS NOSOCOMIALES. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.
100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Deuxième édition, 1999.

BACTERIEMIE NOSOCOMIALE

BACTERIEMIE NOSOCOMIALE

1 = oui

2 = non

9 = inconnu

Noter si le patient a présenté une bactériémie nosocomiale durant son séjour en réanimation.

Inclusion

Seules les bactériémies nosocomiales, survenant après un délai de 2 jours par rapport à l'entrée du patient dans le service, sont comptabilisées.

Définition de la bactériémie

cas 1 : Au moins une hémoculture positive prélevée au pic thermique à un micro-organisme réputé pathogène (avec ou sans signe clinique).

cas 2 : Deux hémocultures positives (à maximum 48h d'intervalle) prélevées lors de ponctions différentes sont exigées pour les micro-organismes suivants :

- Staphylocoques à coagulase négative
- *Bacillus* sp.
- *Corynebacterium* sp.
- *Propionibacterium* sp.
- *Micrococcus* sp.
- ou autres microorganismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable

COMITE TECHNIQUE NATIONAL INFECTIONS NOSOCOMIALES. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.
100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Deuxième édition, 1999.

PORTE D'ENTREE DE LA BACTERIEMIE

codes de 0 à 9

Indiquer l'origine probable ou certaine (poumon, urine, cathéter...) de la bactériémie, si le foyer d'origine est identifié.

Pour la porte d'entrée de la bactériémie, coder :

1. Cathéter
2. Appareil pulmonaire
3. Appareil urinaire
4. Appareil digestif
5. Sinus
6. Infection de Site Opératoire
7. Peau et tissus mous
8. Autres
9. Inconnue avec antibiotiques
0. Inconnue sans antibiotiques

✓ **Attention !** Si la bactériémie est d'origine inconnue, coder en 9 si le patient recevait des antibiotiques au moment des hémocultures, et 0 s'il était sans antibiotiques.

✓ **Attention !** Si le foyer d'origine de la bactériémie fait partie des sites surveillés (poumons, appareil urinaire, cathéters), penser à le déclarer sous la rubrique correspondante (en se référant aux définitions).

AUTRES EPISODES POUR LES SITES SOUS SURVEILLANCE

Pour chacun des sites sous surveillance, les infections qui succéderont au 1^{er} épisode seront à renseigner dans cette deuxième partie de la fiche.

✓ Ainsi, en plus des premiers épisodes de chaque site, dix épisodes supplémentaires peuvent être notés.

La collecte d'information est identique à celle des premiers épisodes :

DATE DE L'INFECTION NOSOCOMIALE (jj/mm/aaaa)

(idem que pour les premiers épisodes.)

SITE DE L'INFECTION (3 caractères)

Noter pour chaque épisode (> 1^{er}) le site de l'infection nosocomiale :

PNE : en cas de pneumopathie nosocomiale (noter également le critère diagnostique)

CVC : en cas de colonisation de cathéter veineux central

BAC : en cas de bactériémie nosocomiale (noter également la porte d'entrée)

URI : en cas d'infection urinaire nosocomiale

✓ **Attention !** Les critères de définitions de ces épisodes sont strictement identiques à ceux des 1ers épisodes de chaque site.

TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX 1 = oui 2 = non 9 =
inconnu

(idem que pour les premiers épisodes.)

MICRO-ORGANISMES 1 et 2 (codes en 6 caractères – voir liste)

(idem que pour les premiers épisodes.)

RESISTANCES POUR MICRO-ORGANISMES 1 ET 2 (1 chiffre – voir liste)

(idem que pour les premiers épisodes.)

CRITERE DIAGNOSTIQUE (CDP) codes de 1 à 5 9 = inconnu

A ne renseigner que pour les pneumopathies.

(idem que pour le premier épisode de pneumopathie).

PORTE D'ENTREE DE LA BACTERIEMIE (PE) codes de 0 à 9

A ne renseigner que pour les bactériémies nosocomiales.

(idem que pour le premier épisode de bactériémie)

INFECTION LIEE AU CATHETER (ILC) codes de 1 à 4 9 = inconnu

A ne renseigner que pour les colonisations de cathéter veineux central.

(idem que pour le premier épisode de colonisation de CVC)

Liste nationale des codes micro-organismes

Microorganisme	Codes
Cocci Gram +	
<i>Staphylococcus aureus</i>	STA AUR *
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	STA EPI
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	STA HAE
Staph. coag nég. : autre espèce identifiée	STA AUT
Staph. coag. nég. non spécifié	STA NSP
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumocoque)	STR PNE
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	STR AGA
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	STR PYO
Streptocoques hémolytiques : autres (C, G)	STR HCG
Streptocoques (viridans) non groupables	STR NGR
Streptocoques autres	STR AUT
<i>Enterococcus faecalis</i>	ENC FAE *
<i>Enterococcus faecium</i>	ENC FAC *
Enterococcus autres	ENC AUT
Enterococcus non spécifié	ENC NSP
Cocci Gram + : autres	CGP AUT
Cocci Gram -	
<i>Moraxella</i>	MOR SPP
<i>Neisseria meningitidis</i>	NEI MEN
<i>Neisseria</i> autres	NEI AUT
Cocci Gram - : autres	CGN AUT
Bacilles Gram +	
Corynébactéries	COR SPP
<i>Bacillus</i>	BAC SPP
<i>Lactobacillus</i>	LAC SPP
<i>Listeria monocytogenes</i>	LIS MON
Bacilles Gram + : autres	BGP AUT
Entérobactéries	
<i>Citrobacter freundii</i>	CIT FRE *
<i>Citrobacter koseri</i> (ex. diversus)	CIT KOS *
<i>Citrobacter</i> autres	CIT AUT *
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ENT AER *
<i>Enterobacter cloacae</i>	ENT CLO *
<i>Enterobacter</i> autres	ENT AUT *
<i>Escherichia coli</i>	ESC COL *
<i>Hafnia</i>	HAF SPP *
<i>Klebsiella oxytoxa</i>	KLE OXY *
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KLE PNE *
<i>Klebsiella</i> autres	KLE AUT *
<i>Morganella</i>	MOG SPP *
<i>Proteus mirabilis</i>	PRT MIR *
<i>Proteus</i> autres	PRT AUT *
<i>Providencia</i>	PRV SPP *
<i>Salmonella</i> Typhi ou Paratyphi	SAL TYP *
<i>Salmonella</i> autre	SAL AUT *
<i>Serratia</i>	SER SPP *
<i>Shigella</i>	SHI SPP *
Entérobactéries : autres	ETB AUT *

Bacilles Gram - non entérobactéries	<i>Achromobacter</i>	ACH SPP
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ACI BAU *
	<i>Acinetobacter</i> autres	ACI AUT
	<i>Aeromonas</i>	AEM SPP
Bacilles Gram - non entérobactéries (suite)	<i>Agrobacterium</i>	AGR SPP
	<i>Alcaligenes</i>	ALC SPP
	<i>Burkholderia cepacia</i>	BUR CEP *
	<i>Campylobacter</i>	CAM SPP
	<i>Flavobacterium</i>	FLA SPP
	<i>Gardnerella</i>	GAR SPP
	<i>Haemophilus</i>	HAE SPP
	<i>Helicobacter pylori</i>	HEL PYL
	<i>Legionella</i>	LEG SPP
	<i>Pasteurella</i>	PAS SPP
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PSE AER *
	<i>Pseudomonas</i> autres et apparentés	PSE AUT
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	STE MAL *
	Bacille Gram- non entérobactérie : autres	BGN AUT
Anaérobies stricts	<i>Bacteroides fragilis</i>	BAT FRA
	<i>Bacteroides</i> autres	BAT AUT
	<i>Clostridium difficile</i>	CLO DIF
	<i>Clostridium</i> autres	CLO AUT
	<i>Prevotella</i>	PRE SPP
	<i>Propionibacterium</i>	PRO SPP
	Anaérobies : autres	ANA AUT
Autres bactéries	<i>Actinomyces</i>	ACT SPP
	<i>Chlamydia</i>	CHL SPP
	Mycobactérie atypique	MYC ATY
	Mycobactérie complexe <i>tuberculosis</i>	MYC TUB
	<i>Mycoplasma</i>	MYP SPP
	<i>Nocardia</i>	NOC SPP
	Bactéries : autres	BCT AUT
Parasites & mycologie	<i>Candida albicans</i>	CAN ALB
	<i>Candida</i> autres	CAN AUT
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	ASP FUM
	<i>Aspergillus</i> autres	ASP AUT
	Levures : autres	LEV AUT
	Filaments : autres	FIL AUT
Virus	Parasites : autres	PAR AUT
	Adenovirus	VIR ADV
	CMV (cytomégalovirus)	VIR CMV
	Enterovirus (polio, coxsackie, echo)	VIR ENT
	Grippe (influenzae)	VIR INF
	Hépatite virale A	VIR HAV
	Hépatite virale B	VIR HBV
	Hépatite virale C	VIR HCV
	Rotavirus	VIR ROT
	VIH (virus de l'immunodéficience humaine)	VIR VIH
	Herpès simplex Virus	VIR HSV
	Varicello-zonateux Virus	VIR VZV

	VRS (virus respiratoire syncitial)	VIR VRS
	Virus : autres	VIR AUT
Micro-organisme non identifié ou non retrouvé		NON IDE
Examen non effectué		NON EFF
Examen stérile		EXA STE

* = sensibilité aux antibiotiques à renseigner

Classement des codes micro-organismes par ordre alphabétique

Codes	Microorganisme	Codes	Microorganisme
ACH SPP	<i>Achromobacter</i>	MOG SPP *	<i>Morganella</i>
ACI AUT	<i>Acinetobacter</i> autres	MOR SPP	<i>Moraxella</i>
ACI BAU *	<i>Acinetobacter baumannii</i>	MYC ATY	Mycobactérie atypique
ACT SPP	<i>Actinomyces</i>	MYC TUB	Mycobactérie complexe <i>tuberculosis</i>
AEM SPP	<i>Aeromonas</i>	MYP SPP	<i>Mycoplasma</i>
AGR SPP	<i>Agrobacterium</i>	NEI AUT	<i>Neisseria</i> autres
ALC SPP	<i>Alcaligenes</i>	NEI MEN	<i>Neisseria meningitidis</i>
ANA AUT	Anaérobies : autres	NOC SPP	<i>Nocardia</i>
ASP AUT	<i>Aspergillus</i> autres	NON EFF	Examen non effectué
ASP FUM	<i>Aspergillus fumigatus</i>	NON IDE	Micro-organisme non identifié
BAC SPP	<i>Bacillus</i>	PAR AUT	Parasites : autres
BAT AUT	<i>Bacteroides</i> autres	PAS SPP	<i>Pasteurella</i>
BAT FRA	<i>Bacteroides fragilis</i>	PRE SPP	<i>Prevotella</i>
BCT AUT	Bactéries : autres	PRO SPP	<i>Propionibacterium</i>
BGN AUT	Bacille Gram- non entérobactérie : autres	PRT AUT *	<i>Proteus</i> autres
BGP AUT	Bacilles Gram + : autres	PRT MIR *	<i>Proteus mirabilis</i>
BUR CEP *	<i>Burkholderia cepacia</i>	PRV SPP *	<i>Providencia</i>
CAM SPP	<i>Campylobacter</i>	PSE AER *	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
CAN ALB	<i>Candida albicans</i>	PSE AUT	<i>Pseudomonas</i> autres et apparentés
CAN AUT	<i>Candida</i> autres	SAL AUT *	<i>Salmonella</i> autre
CGN AUT	Cocci Gram - : autres	SAL TYP *	<i>Salmonella</i> Typhi ou Paratyphi
CGP AUT	Cocci Gram + : autres	SER SPP *	<i>Serratia</i>
CHL SPP	<i>Chlamydia</i>	SHI SPP *	<i>Shigella</i>
CIT AUT *	<i>Citrobacter</i> autres	STA AUR *	<i>Staphylococcus aureus</i>
CIT FRE *	<i>Citrobacter freundii</i>	STA AUT	Staph. coag nég. : autre espèce identifiée
CIT KOS *	<i>Citrobacter koseri</i> (ex. diversus)	STA EPI	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
CLO AUT	<i>Clostridium</i> autres	STA HAE	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
CLO DIF	<i>Clostridium difficile</i>	STA NSP	Staph. coag. nég. non spécifié
COR SPP	Corynébactéries	STE MAL *	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
ENC AUT	<i>Enterococcus</i> autres	STR AGA	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)
ENC FAC *	<i>Enterococcus faecium</i>	STR AUT	Streptocoques autres
ENC FAE *	<i>Enterococcus faecalis</i>	STR HCG	Streptocoques hémolytiques : autres (C, G)
ENC NSP	<i>Enterococcus</i> non spécifié	STR NGR	Streptocoques (viridans) non groupables
ENT AER *	<i>Enterobacter aerogenes</i>	STR PNE	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumocoque)
ENT AUT *	<i>Enterobacter</i> autres	STR PYO	<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)
ENT CLO *	<i>Enterobacter cloacae</i>	VIR ADV	Adenovirus
ESC COL *	<i>Escherichia coli</i>	VIR AUT	Virus : autres
ETB AUT *	Entérobactéries : autres	VIR CMV	CMV (cytomégalovirus)
EXA STE	Examen stérile	VIR ENT	Enterovirus (polio, coxsackie, echo)
FIL AUT	Filaments : autres	VIR HAV	Hépatite virale A
FLA SPP	<i>Flavobacterium</i>	VIR HBV	Hépatite virale B
GAR SPP	<i>Gardnerella</i>	VIR HCV	Hépatite virale C
HAE SPP	<i>Haemophilus</i>	VIR HSV	Herpès simplex Virus
HAF SPP *	<i>Hafnia</i>	VIR INF	Grippe (influenzae)
HEL PYL	<i>Helicobacter pylori</i>	VIR ROT	Rotavirus
KLE AUT *	<i>Klebsiella</i> autres	VIR VIH	VIH (virus de l'immunodéficience humaine)
KLE OXY *	<i>Klebsiella oxytoxa</i>	VIR VRS	VRS (virus respiratoire syncytial)
KLE PNE *	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	VIR VZV	Varicello-zonateux
LAC SPP	<i>Lactobacillus</i>		
LEG SPP	<i>Legionella</i>		
LEV AUT	Levures : autres		
LIS MON	<i>Listeria monocytogenes</i>		

Des indicateurs de la résistance aux antibiotiques sont étudiés pour les principaux micro-organismes concernés.

Attention : une souche intermédiaire est assimilée résistante (I = R)

Codage du phénotype de résistance aux antibiotiques

	0	1	2	3	9
<i>S. aureus</i>	méti-S	méti-R & genta-S	méti-R & genta-R	GISA	nsp
<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>faecium</i>	ampi-S	ampi-R	vanco-R	-	nsp
Entérobactéries	ampi-S	ampi-R & CTX-S	CTX-R (BLSE)	CTX-R (non BLSE)	nsp
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	CAZ-S	CAZ-R	-	nsp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ticar-S	ticar-R & CAZ-S	CAZ-R	-	nsp

R = intermédiaire ou résistant

S = sensible

nsp = ne sait pas

méti = méticilline

genta = gentamicine

GISA = intermédiaire ou résistante aux glycopeptides (CMI vancomycine ou teicoplanine)

vanco = vancomycine

ampi = pénicilline A ou amoxicilline

CTX = cefotaxime

BLSE = productrice de beta-lactamase à spectre étendu

ticar = ticarcilline

CAZ = ceftazidime

Liste des variables de la fiche Patient

Libellé	Type	Taille	Contenu	Valeurs autorisées	Commentaires
CCLIN	Numérique	1	Identification du C.CLIN	1.PN, 2.O, 3.E, 4.SE, 5.SO	Répété automatiquement
ETAB	Caractère	3	Code de votre établissement	Attribué par le C.CLIN	Obligatoire
SERVICE	Numérique	3	Code de votre service	Attribué par le C.CLIN	Obligatoire
PATIENT	Numérique	5	Code d'identification du patient	Attribué par l'informatique (EPI-INFO)	Obligatoire
*NOM	Caractère	3	Nom du patient	Trois premières lettres du nom du patient	Optionnel
*PRENOM	Caractère	3	Prénom du patient	Trois premières lettres du prénom du patient	Optionnel
*IDSEJ	Caractère	10	Code d'identification du séjour du patient	attribué par l'établissement	Optionnel
DATENAIS	Date europ.	10	Date de naissance	jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire
SEXE	Numérique	1	Sexe	1=masc, 2=fém, 9=inconnu	Obligatoire
ENTREE	Date europ.	10	Date d'admission dans le service	jj/mm/aaaa	Obligatoire
SORTIE	Date europ.	10	Date de sortie du service	jj/mm/aaaa (≥ date d'entrée+2)	Obligatoire
DECES	Numérique	1	Décès au cours du séjour dans le service	1=ooui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire
ATBADM	Numérique	1	Présence d'un traitement antibiotique à l'admission (dans les 48h qui précèdent ou suivent l'admission)	1 = oui, 2 = non, 9 = inconnu	Obligatoire
TRAUMA	Numérique	1	Patient traumatologique à l'admission	1 = oui, 2 = non, 9 = inconnu	Obligatoire
CATEDIAG	Numérique	1	Catégorie diagnostique du patient à l'admission	1 = méd, 2=chir urg, 3=chir réglée, 9=inconnue	Obligatoire
PROVPAT	Numérique	1	Provenance du patient (passage de 48h minimum)	1=ext, 2=SSR/SLD, 3=SCD, 4=réa, 9=inconnu	Obligatoire
IDEP	Numérique	1	Immunodépression à l'admission	1=<500PN, 2= autre ID, 3=non ID, 9=inconnu	Obligatoire
IGSH	Numérique	2	IGS II (indice de gravité simplifié)	0 à 163, 999=inconnu	Obligatoire
VNI	Numérique	1	Ventilation non invasive (initiale ou exclusive)	1=ooui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire
INTUB	Numérique	1	Intubation ou trachéotomie	1=ooui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si INTUB= non ou inconnu, aller à CATHVC)
DEBUTINTUB	Date europ.	10	Date de début d'intubation/trachéotomie	jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si INTUB= oui
FININTUB	Date europ.	10	Date de fin d'intubation/trachéotomie	jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si INTUB= oui
REINTUB	Numérique	2	Nombre de réintubations au cours du séjour	de 0 à xx, inconnu = laisser vide	Obligatoire si INTUB= oui

CATHVC	Numérique	1	Cathéter veineux central		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si CATHVC= non ou inconnu, aller à SAD)
DEBUTVC	Date europ.	10	Date de début de cathétérisme veineux central		jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si CATHVC= oui
FINVC	Date europ.	10	Date de fin du cathétérisme veineux central		jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si CATHVC= oui
NBVCOTE	Numérique	2	Nombre de cathé. veineux centraux durant le séjour et ôtés dans le service		de 0 à xx (si inconnu, laisser vide)	Obligatoire si CATHVC= oui
NBVCLAB	Numérique	2	Nombre de cathé. veineux centraux envoyés au laboratoire pour culture.		de 0 à xx (si inconnu, laisser vide)	Obligatoire si CATHVC= oui
SAD	Numérique	1	Sonde à demeure		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si SAD= non ou inconnu, aller à IPULM)
DEBUTSAD	Date europ.	10	Date de début de sondage à demeure		jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si SAD= oui
FINSAD	Date europ.	10	Date de fin de sondage à demeure		jj/mm/aaaa (si inconnu = laisser vide)	Obligatoire si SAD= oui
IPULM	Numérique	1	1 ^o pneumopathie nosocomiale durant le séjour		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si IPULM=non ou inconnu, aller à COLVC)
DATEIPULM	Date europ.	10	Date de la 1 ^o pneumopathie nosocomiale		jj/mm/aaaa	Obligatoire si IPULM=oui
TTPNE1	Numérique	1	Traitement anti-infectieux pour la 1 ^o pneumopathie		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire si IPULM=oui
MO1PNE1	Caractère	6	Micro-organisme 1 de la 1 ^o pneumopathie		(voir liste)	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme isolé
IPNE1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 1 ^{er} micro-organisme de la 1 ^o pneumopathie		de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme concerné
MO2PNE1	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^o pneumopathie		(voir liste)	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme isolé
R2PNE1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^o pneumopathie		de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme concerné
CDPNE1	Numérique	1	Critère de diagnostic de la 1 ^o pneumopathie		codes de 1 à 5 (voir liste), 9=inconnu	Obligatoire si IPULM=oui
COLVC	Numérique	1	Colonisation de cathéter veineux central durant le séjour		1=oui, 2=non ou patient sorti avec le cathé, 9=inconnu ou non cultivé	Obligatoire si CATHVC= oui (sinon, aller à INFU)
DATEICOLVC	Date europ.	10	Date de 1 ^{ère} colonisation de cathé. V.C.		jj/mm/aaaa	Obligatoire si COLVC = oui
TTCVCI	Numérique	1	Traitement anti-infectieux pour la 1 ^o colonisation VC		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire si COLVC = oui
MO1CVCI	Caractère	6	Micro-organisme 1 de la 1 ^o colonisation VC		(voir liste)	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme isolé
R1CVCI	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 1 ^{er} micro-organisme de la 1 ^o colonisation VC		de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme concerné
MO2CVCI	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^o colonisation VC		(voir liste)	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme isolé
R2CVCI	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^o colonisation VC		de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme concerné
INFVCI	Numérique	1	Infection liée au cathéter associée au 1 ^{er} épisode de colonisation de cathé. V.C.		1=ILC loc., 2=ILC gén., 3=BLC, 4=non, 9=inconnu	Obligatoire si COLVC = oui
INFU	Numérique	1	Infection urinaire nosocomiale durant le séjour		1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si INFU= non ou inconnu, aller à

											BACTEMIE)	
DATE1NFU	Date europ.	10	Date de la 1 ^e inf. urinaire								jj/mm/aaaa	Obligatoire si INFU= oui
TTURII	Numérique	1	Traitement anti-infectieux pour la 1 ^e inf. urinaire								1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire si INFU= oui
MO1URII	Caractère	6	Micro-organisme 1 de la 1 ^e inf. urinaire								(voir liste)	Obligatoire si 1 ^{er} germe isolé
RI1URII	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 1 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e inf. urinaire								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 1 ^{er} germe concerné
MO2URII	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^e inf. urinaire								(voir liste)	Obligatoire si 2 ^e germe isolé
R21URII	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e inf. urinaire								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 2 ^e germe concerné
BACTEMIE	Numérique	1	Bactériémie nosocomiale								1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire (si BACTEMIE = non ou inconnu, aller à DATEIN1)
DATE1BN	Date europ.	10	Date de la 1 ^e bactériémie nosocomiale								jj/mm/aaaa	Obligatoire si BACTEMIE= oui
TTBAC1	Numérique	1	Traitement anti-infectieux pour la 1 ^e bactériémie								1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire si BACTEMIE= oui
MO1BAC1	Caractère	6	Micro-organisme 1 de la 1 ^e bactériémie								(voir liste)	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme isolé
R1BAC1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 1 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e bactériémie								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme concerné
MO2BAC1	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^e bactériémie								(voir liste)	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme isolé
R2BAC1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e bactériémie								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme concerné
PEBAC1	Numérique	1	Porte d'entrée de la 1 ^e bactériémie nosocomiale								1 à 8 (voir liste), 9=incon.+ATB, 0 = inconnu sans ATB	Obligatoire si BACTEMIE= oui
DATEIN1	Date europ.	10	Date de la 1 ^e inf. nosocomiale supplémentaire								jj/mm/aaaa	Obligatoire si épisode d'IN supplémentaire
SITEIN1	Caractère	3	Site de la 1 ^e inf. nosocomiale supplémentaire								PNE, CVC, BAC, URI	Obligatoire si épisode d'IN supplémentaire
TTIN1	Numérique	1	Traitement anti-infectieux pour la 1 ^e IN supplém.								1=oui, 2=non, 9=inconnu	Obligatoire si épisode d'IN supplémentaire
MO1IN1	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^e IN supplémentaire								(voir liste)	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme isolé
RI1IN1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e IN supplémentaire								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 1 ^{er} micro-organisme concerné
MO2IN1	Caractère	6	Micro-organisme 2 de la 1 ^e IN supplémentaire								(voir liste)	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme isolé
R2IN1	Numérique	1	Phénotype de résistance aux antibiotiques du 2 ^{er} micro-organisme de la 1 ^e IN supplémentaire								de 0 à 3, 9 = ne sait pas non concerné = laisser vide	Obligatoire si 2 ^e micro-organisme concerné
CDPIN1	Numérique	1	Critères diagnostiques (si pneumopathie)								de 1 à 5, 9 = inconnu, non concerné = laisser vide	Obligatoire si pneumopathie
PEIN1	Numérique	1	Porte d'entrée (si bactériémie)								1 à 8 (voir liste), 9=incon.+ATB, 0 = inconnu sans ATB,	Obligatoire si bactériémie
ILCINI	Numérique	1	Infection liée au cathéter (si colonisation de VVC) .								1=ILC loc., 2=ILC gén., 3=BLC, 4=non, 9=inconnu	Obligatoire si colonisation de VVC
	...		et ainsi de suite									

Liste des variables du Questionnaire Service

Libellé	Type	Taille	Contenu	Valeurs autorisées	Commentaires
CCLIN	Numérique	1	Code du CCLIN	1=PN, 2=O, 3=E, 4=SE, 5=SO	Pré-rempli
ETAB	Caractère	3	Code de l'établissement	Attribuée par le CCLIN	Obligatoire
SERVICE	Numérique	3	Code du service	Attribuée par le CCLIN	Obligatoire
FINESS	Numérique	9	Code FINESS établissement	code à 9 chiffres	Obligatoire
STATETAB	Numérique	1	Statut de l'établissement	1=public, 2=privé, 3=PSPH	Obligatoire
TYPETAB	Numérique	1	Type de l'établissement	1=CHU, 2=CH, 3=MCO, 4=CLC, 5=MIL, 6=DIV	Obligatoire
STATSERV	Numérique	1	Statut du service	1=réan., 2=surv. continue, 3=soins intensifs	Obligatoire
LITSERV	Numérique	2	Nombre de lits du service	De 0 à xx (si inconnu, laisser vide)	Obligatoire
TYPESERV	Numérique	1	Type de réanimation du service	1=polyvalente, 2=médicale, 3=chirurgicale, 4=brûlés, 5=cardio, 6=spécialisée	Obligatoire
SPEC	Caractère	30	Spécialité à préciser	Nom de la spécialité	Obligatoire si TYPESERV=5
CULT	Numérique	1	Méthode de culture des cathéters V centraux au laboratoire	1=Maki, 2=Brun-Buisson	Obligatoire

ANNEXES

- **Calcul du score IGS II**

- **Guide d'harmonisation**
Prévention et diagnostic des infections urinaires sur sonde en réanimation

PROPOSITION DE GUIDE D'HARMONISATION

Prévention et diagnostic en réanimation des infections urinaires sur sonde

INTRODUCTION

Les pratiques de prévention et de diagnostic des infections urinaires sont très variables.

Ce guide a pour objectif d'harmoniser ces pratiques pour améliorer la comparabilité entre services de réanimation. Certaines des pratiques recommandées n'ont pas été validées, mais résultent de choix acceptés par un groupe de services de réanimation.

INDICATION DU SONDAGE URINAIRE EN REANIMATION

Geste non urgent, sur prescription médicale.

1/ *Indications admises*

- Surveillance de la diurèse (état de choc, insuffisance rénale)
- Rétention d'urine (coma, période périopératoire, obstacle urinaire)
- Malade non mobilisable
- Présence de certaines escarres

2/ *Alternatives :*

- Etais péniens, protections absorbantes
- Sondage évacuateur
- Avis contradictoires pour le cathéter sus-pubien

MATERIEL

1/ *Type de sonde*

- Si durée prévisible > 7 jours, pas de sonde en latex simple, mais latex enduit, silicone, hydrogel.
- Sondes enduites d'antibiotiques ou de nitrate d'argent non recommandées dans l'état actuel des connaissances.

2/ *Jonction*

- Le système clos est recommandé.

Il est possible de rendre un système "inviolable" à l'aide d'un pansement transparent ou trait de stylo feutre garantissant le drainage clos.

3/ *Collecteur*

Tubulure :

- Diamètre le plus grand possible
- Présence d'un système de prélèvement
- Présence d'un système anti-reflux

Sac :

- Robinet de vidange maniable
- Filtres bactériens non recommandés

PROCEDURE DE POSE

1/ *Toilette uro-génitale préliminaire*

- Antisepsie des mains
- Gants non stériles
- Toilette uro-génitale antiseptique

2/ *Pose de la sonde*

- Calot / charlotte / cagoule, masque
- Antisepsie des mains
- Gants stériles, sarrau stérile optionnel
- Champ stérile
- Antisepsie du méat (même gamme d'antiseptique que pour la toilette)
- Lubrifiant stérile
- Système sonde urinaire-collecteur stérile et clos à la pose

SOINS JOURNALIERS

1/ Toilette uro-génitale quotidienne et après chaque selle

- Lavage simple des mains
- Gants non stériles

2/ Fixation

- Sonde fixée
- Sac fixé et déclive

3/ Mesures non recommandées à titre prophylactique

- Application d'un antiseptique sur le méat.
- Irrigation ou lavage de vessie avec ou sans antiseptique ou antibiotique, à titre prophylactique (indication uniquement si obstruction par caillot)
- Antiseptique dans le sac collecteur.

GESTION DU SONDAGE

1/ Circonstances particulières

- Echographie : clamber la sonde avant la procédure (environ 1 h avant l'examen).
- Obstruction de la sonde : changement de la sonde.
- En cas d'infection diagnostiquée : changement de sonde facultatif, mais toujours après initiation du traitement.
- Déconnexion accidentelle, collecteur percé : antiseptie de la jonction avant changement de collecteur.

2/ Changement de sonde

La fréquence recommandée par les fabricants est de 3 semaines.

3/ Désondage

- Le plus tôt possible.
- Réévaluation quotidienne du sondage.
- Non recommandé : rééducation vésicale.

4/ Traçabilité et matériovigilance

Sondage (date, marque et taille de la sonde) et incidents notés sur le dossier de soins.

PRATIQUE DIAGNOSTIQUE

1/ Prélèvements

- Examen chimique de routine des urines : au niveau du sac collecteur (lavage simple des mains et gants non stériles)
- Examen bactériologique (ECBU et bandelettes) : au niveau du site de prélèvement (cf. protocole du service)
- Les bandelettes doivent être lues de préférence par un système automatique.

2/ Dépistage des infections urinaires asymptomatiques : pas d'ECBU systématique.

- Patient non sondé : bandelette systématique à l'entrée
- Patient sondé : bandelette systématique
à l'entrée,
lors du sondage,
en cours de séjour : 1 fois par semaine,
lors du désondage
en cas de sortie du patient avec la sonde.

• 3/ Critère de positivité

- Bandelettes : 1[+] de leucocytes ou de nitrite.
- ECBU : $\geq 10^5$ bactéries
- Si ECBU + à plus de 2 germes, le refaire. Si résultat identique : infection polymicrobienne

4/ Gestion de la pratique diagnostique

- Malade asymptomatique : si bandelette positive, faire une ECBU.
- Malade symptomatique : ECBU d'emblée.

ANNEXE 3

Protocole du PHRC DYNAPYO

Titre de la recherche

**Dynamique de colonisation et d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*
en service de réanimation : étude prospective multicentrique**

Titre abrégé

DYNAPYO

Code promoteur : CHUBX 2008/15

PROTOCOLE DE RECHERCHE OBSERVATIONNELLE

Version n°1.4 du 03 décembre 2008

Gestionnaire

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12 rue Dubernat, 33 400 Talence, FRANCE

Personne qui dirige et surveille la recherche

Anne-Marie Rogues
Service d'hygiène hospitalière
Groupe Hospitalier Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex FRANCE
Tel : 05 56 79 55 53 - Fax : 05 56 79 49 97
Courriel : anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr

Méthodologistes

Anne-Gaëlle Venier
Hygiène Hospitalière
Unité INSERM 657 Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les
populations. IFR Santé Publique, Université de Bordeaux 2
33076 Bordeaux cedex FRANCE
Tel : 05 56 79 55 53 - Fax : 05 56 79 49 97
Courriel : anne-gaelle.venier@chu-bordeaux.fr

Rodolphe Thiébaud

Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique et épidémiologique du CHU de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, case n°11,
33076 Bordeaux Cedex FRANCE
Tel : 05 57 57 11 29 - Fax : 05 57 57 15 78
Courriel : Rodolphe.Thiebaut@isped.u-bordeaux2.fr

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Personne qui dirige et surveille la recherche

Pr Anne-Marie Rogues
Service d'hygiène hospitalière
Groupe Hospitalier Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex
Tel : 05 56 79 55 53 - Fax : 05 56 79 49 97
Courriel : anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr

Liste des personnes qui réalisent la recherche

Dr Anne-Gaëlle Venier
Hygiène Hospitalière

Unité INSERM 657 Pharmaco-épidémiologie et
évaluation de l'impact des produits de santé sur les
populations IFR Santé Publique

Université de Bordeaux 2

33076 Bordeaux cedex
Tel : 05 56 79 55 53 - Fax : 05 56 79 49 97
Courriel : anne-gaelle.venier@chu-bordeaux.fr

Gestionnaire

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12 rue Dubernat
33 400 Talence FRANCE

Responsable de la recherche au niveau du gestionnaire

Jean Pierre LEROY- Directeur de la Recherche clinique
et de l'innovation
Julie Boussuge – Responsable du département
«Promotion institutionnelle communication »
Tel : 05 57 82 03 13 – Fax : 05 56 79 49 26
Courriel : Julie Boussuge@chu-bordeaux.fr

Attachée de Recherche Clinique Promotion

Monique GACHET
Tel : 05 57 82 03 34 Fax : 05 56 79 49 26

Centre de Méthodologie

Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche
clinique et épidémiologique du CHU de Bordeaux

Autres spécialités

voir liste en ANNEXE 1

SOMMAIRE

SOMMAIRE	214
1.RESUME de la recherche	217
Abstract	221
2.justification scientifique et description générale	222
2.1.ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	222
2.1.1. Description des infections à Pseudomonas aeruginosa en réanimation	222
2.1.2. Origine des infections à Pseudomonas aeruginosa en réanimation	223
2.1.3. Conclusions	226
2.2.HYPOTHESE DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	226
2.2.1. Hypothèse de recherche	
2.2.2. Résultats attendus	
2.3.Procedure de la recherche	227
2.4.Justification des choix methodologiques	227
2.5.prélèvements realises	228
3.OBJECTIFS de la recherche	228
3.1.Objectif principal	228
3.2.Objectifs secondaires	228
4.Schéma de la recherche	229
5.critères d'Éligibilité	229
5.1.Critères d'inclusion	229
5.1.1. Critères d'inclusion des services participants	
5.1.2. Critères d'inclusion des patients	
5.2.Critères de non inclusion.....	229
Critères de non inclusion des services	
5.3.Modalités de recrutement des patients	230
6.PROCEDURE de la recherche	230
7.CRITERES DE JUGEMENT	231
7.1.Critère de jugement principal.....	231
7.2.Critères de jugement secondaires.....	232
8.DEROULEMENT DE la recherche	232
8.1.Calendrier de la recherche.....	232
8.2.Information des personnes concernées	233
8.3.suivi du patient.....	233
8.4.suivi environnemental.....	233
8.5.SUIVI DES SOUCHES DE P. aeruginosa	233
8.6.DONNEEs concernant le service.....	234
8.7.SuiVI de la recherche	234
9.ASPECTS STATISTIQUES	234
9.1.Calcul du nombre de sujets necessaires	234
9.2.CRiteres d'Ajustement.....	234
9.3.Méthodes statistiques	236
10.Droits d'accès aux données et documents source	237
10.1.Accès aux données	237
10.2.Données source	237
10.3.Confidentialité des données	237
11.contrôle et assurance qualité	238
11.1.Consignes pour le recueil des données	238
11.2.Suivi de la recherche par IE TEC.....	238
12.Considérations éthiques ET REGLEMENTAIRES	238
12.1.Conformité aux textes de Reference	238
12.2.Amendement Au protocole	239
13.Traitement des données et conservation des documents et des donnees relatives à la recherche	239

13.1.Traitement des données.....	239
13.2.Conservation des documents relatifs à la recherche	239
14.Regles relatives à la publication.....	240
14.1.Communication des résultats aux patients	240
14.2.Communications scientifiques	240
14.3.Cession des données.....	240
15.Références Bibliographiques.....	241
16.Annexes	247
16.1.Annexe 1 : liste des investigateurs	247
16.2.Annexe 2 : PRINCIPALES definitions des infections	248
16.3.Annexe 3: score IGSII.....	253
16.4.Annexe 4 : score de CHARLSON	254
16.5.Annexe 5 Score OMEGA d'Activité en réanimation	255
16.6.Annexe 6 : Cahier d'observations, Donnees patient.....	258
16.7.Annexe 7 : Cahier d'observations, Donnees service.....	262
16.8.Annexe 8 : documents d'enregistrement utilisés dans chaque centre participant.....	264
16.9.Annexe 9 : documents d'enregistrement CHU de Bordeaux	266
16.10.Annexe 10 : Fiches d'information du patient et de sa famille	268

RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU Bordeaux
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	Pr Anne-Marie Rogues Service d'hygiène hospitalière Groupe hospitalier Pellegrin CHU de Bordeaux 33076 Bordeaux cedex 05.56.79.55.53 anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr
TITRE	Dynamique de colonisation et d'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en service de réanimation : étude prospective multicentrique
VERSION DU PROTOCOLE	n°1.4 du 03 décembre 2008
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Malgré les progrès réalisés en matière d'hygiène et de thérapeutique, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> est une bactérie qui reste trop souvent responsable d'infections nosocomiales graves en réanimation. Les données disponibles sur la chaîne de transmission de <i>P. aeruginosa</i>, endémique en réanimation sont en faveur de réservoirs et de modes de transmission multiples. Si la transmission croisée par manuportage est possible, il peut également exister un rôle de l'environnement hydrique hospitalier dans la chaîne de transmission mais sa part réelle dans la survenue d'infections nosocomiales est variable selon les études et reste controversée. Bactérie ubiquitaire de l'environnement, <i>P. aeruginosa</i> se comporte chez l'homme comme un commensal opportuniste le plus souvent révélé par la pression de sélection exercée par les antibiotiques, ce qui rend difficile l'appréciation de l'origine endogène ou exogène de la colonisation ou de l'infection pour un patient. Cette appréciation nécessite la mise en œuvre d'un suivi spatio-temporel de la colonisation des patients et de la contamination de l'environnement hydrique associée à l'utilisation de techniques de typage moléculaire. Quelques publications ont suggéré que le rôle de la transmission croisée et de l'environnement hydrique dans l'acquisition de <i>P. aeruginosa</i> par les patients de réanimation était très probablement sous estimé mais aucun de ces travaux n'a pu prendre en compte simultanément des facteurs individuels et environnementaux.</p> <p>Une étude multicentrique avec un effectif suffisant de patients (2000 pour un nombre attendu de 112 infections) permettra d'évaluer la part respective de la contamination de l'environnement hydrique, des facteurs individuels, de la pression de sélection des antibiotiques et des caractéristiques du service dans la survenue d'une colonisation ou d'une infection à <i>P. aeruginosa</i> chez les patients hospitalisés en réanimation.</p>

OBJECTIFS	<p>Objectif principal Mesurer l'effet de la contamination de l'environnement hydrique dans l'acquisition de <i>P. aeruginosa</i> chez les patients hospitalisés en réanimation en tenant compte des facteurs individuels, des caractéristiques du service et des prescriptions d'antibiotiques.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décrire la cinétique de contamination de l'environnement hydrique par <i>P. aeruginosa</i> et mesurer le taux de transmission croisée de <i>P. aeruginosa</i> en réanimation. - Identifier les facteurs de risque d'apparition de souches de <i>P. aeruginosa</i> résistantes à la ceftazidime et/ou à l'imipénème en réanimation.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude de cohorte ouverte prospective multicentrique non interventionnelle
CRITERES D'INCLUSION	<p>Services Tout service de réanimation volontaire pour participer et</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour lequel un laboratoire de microbiologie peut réaliser l'analyse des prélèvements effectués dans l'environnement hydrique - présentant un nombre de colonisations ou d'infections à <i>P. aeruginosa</i> suffisant (au moins 20 colonisations ou infections sur 6 mois) <p>Patients Tout patient adulte (18 ans ou plus) hospitalisé plus de 24 heures dans les services participants.</p>
CRITERES DE NON INCLUSION	<p>Services</p> <ul style="list-style-type: none"> - Service dans l'impossibilité d'assurer la réalisation et l'analyse des prélèvements selon la fréquence déterminée (environnement hydrique). - Service pour lequel une modification importante des pratiques (en matière d'antibiothérapie ou d'hygiène hospitalière) devrait avoir lieu pendant la période de recueil (exemples : mise en place ou levée de filtres antibactériens sur les points d'eau, changement de locaux ou restructuration importante, changement de protocoles d'antibiothérapie, introduction de produits hydro-alcooliques).
PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<ul style="list-style-type: none"> - Recueil prospectif de données. - Suivi chronologique (spatio-temporel) de la colonisation des patients et de la contamination de l'environnement hydrique. - Nouvelles pratiques impliquées par la participation à l'étude : <ul style="list-style-type: none"> - Patients : Recherche de <i>P. aeruginosa</i> sur les prélèvements de dépistage systématique (dépistage à l'entrée, à la sortie et hebdomadaire) - Environnement hydrique : Prélèvements hebdomadaires des points d'eau. - Analyse des prélèvements (patients et eau) et conservation des souches de <i>P. aeruginosa</i> par le laboratoire de microbiologie de chaque centre.

	<ul style="list-style-type: none"> - Coordination locale par l'investigateur associé (réanimateur, biologiste ou hygiéniste) et un technicien d'étude clinique (TEC). Ce dernier assurera le recueil et le respect de la confidentialité des données ainsi que les prélèvements de l'environnement hydrique. - Centre coordonnateur : collecte des souches pour analyse et comparaison génotypique ainsi que analyse des données et synthèse des résultats.
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Critère de jugement principal</p> <p>Acquisition ou non d'un <i>P. aeruginosa</i> chez un patient (découverte d'un portage ou diagnostic d'une infection 48h ou plus après l'admission dans le service).</p> <p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acquisition ou non d'un <i>P. aeruginosa</i> résistant à la ceftazidime. - Acquisition ou non d'un <i>P. aeruginosa</i> résistant à l'imipénème.
TAILLE D'ETUDE	Calcul du nombre de sujets nécessaires à partir des résultats d'une étude pilote : nombre minimum nécessaire de 112 patients ayant acquis un <i>P. aeruginosa</i> pour mettre en évidence un effet de la contamination de l'environnement hydrique (Total de patients inclus pour l'enquête estimé à 2000).
NOMBRE PREVU DE CENTRES	8 centres
DUREE DE LA RECHERCHE	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la période d'inclusion : 6 mois - Durée de suivi de chaque patient : durée du séjour en réanimation - Durée totale de la recherche : 2,5 ans <p>(6 mois de mise en place de l'enquête, 6 mois de recueil et saisie d'une partie des données, 6 mois analyse phénotypique et génotypique des souches et finalisation de la saisie des données bactériologiques, 12 mois d'analyse des données pour l'écriture d'un rapport, restitution des données aux services participants et publications scientifiques (6 mois pour répondre à l'objectif principal et 6 mois pour répondre aux objectifs secondaires)).</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Variables explicatives</p> <p><u>Facteurs environnementaux</u></p> <p>Présence ou absence de <i>P. aeruginosa</i> dans les points d'eau du service</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de points d'eau contaminés - Durée d'exposition du patient à des points d'eau contaminés <p><u>Facteurs patient</u></p> <p>Antécédents</p> <p>Score IGS II à 24h</p> <p>Score de comorbidité de CHARLSON</p> <p>Durée de séjour</p> <p>Durée d'exposition à un dispositif invasif</p> <p>Durée et volume d'exposition aux antibiotiques (actifs ou inactifs sur <i>P.</i></p>

	<p><i>aeruginosa</i>)</p> <p><u>Facteurs service</u></p> <p>Spécialité du service</p> <p>Pression de colonisation</p> <p>Charge en soins du personnel</p> <p>Type et gestion des points d'eau</p> <p>Consommation de produits hydro-alcooliques, de gants non stériles et tabliers (ou surblouses) à usage unique.</p> <p>Schéma d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Description de la dynamique d'acquisition de <i>P. aeruginosa</i> chez les patients à l'aide du suivi épidémiologique et des données génotypiques. - Description de la cinétique de contamination des points d'eau à l'aide du suivi épidémiologique et des données génotypiques. - Calcul du taux de transmission croisée. - Mesure de l'association entre le critère de jugement principal et les variables explicatives par analyse univariée puis multivariée (type modèle de Cox ou Poisson). - Mesure de l'interaction entre la prescription d'antibiotiques et la contamination des points d'eau en analyse univariée et multivariée.
<p>RETOMBEES ATTENDUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmer et mesurer l'impact de la contamination des points d'eau par <i>P. aeruginosa</i> sur l'acquisition de ce micro-organisme chez des patients de réanimation et ainsi proposer des mesures de prévention pertinentes vis-à-vis de cet environnement. - Mieux préciser l'effet de l'antibiothérapie sur les colonisations et infections à <i>P. aeruginosa</i> afin de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées. - Permettre aux équipes de réanimation d'identifier les patients et situations les plus à risque de transmission de <i>P. aeruginosa</i> et de prioriser les actions de prévention pour améliorer leur prise en charge. - Constituer une base de données de souches environnementales et cliniques de <i>P. aeruginosa</i> potentiellement utilisable pour d'autres projets de recherche. <p>Au total, une meilleure connaissance de la part d'acquisition exogène, du rôle de l'environnement hydrique ainsi que de l'effet exercé par l'antibiothérapie permettra de prioriser les actions de prévention à mettre en œuvre pour réduire la fréquence des infections à <i>P. aeruginosa</i> en réanimation.</p>

ABSTRACT

Dynamics of colonisation and infection of patients by *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: a prospective multicentric study.

Short title : *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units

Background: *Pseudomonas aeruginosa* is a major nosocomial pathogen that causes severe morbidity and mortality in intensive care units. Previous carriage and antibiotic pressure can have an impact but environment could also play a role in patient's acquisition of this multiresistant bacteria.

Objective: to determine the role of the colonisation of hospital water in patient acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units by taking in account patient severity, unit characteristics and antibiotic pressure.

Design: six-month prospective multicentric study from January 2009 through July 2009.

Patients: adult patients admitted to the intensive care unit will be screened at admission and weekly thereafter. *Pseudomonas aeruginosa* will be considered acquired when detected in one sample after the first 48h of admission.

Expected number of patients: 2000 with 10% of *Pseudomonas aeruginosa* carriers

Study: Tap waters will be screened weekly. Patient severity will be assessed (gathering data such as age, IGS II simplified acute physiologic score and CHARLSON morbidity score), exposition to invasive devices and antibiotics will be assessed. Unit characteristics will be collected (such as colonisation pressure, hygiene practices for tap waters and omega score of the patients). Genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains will be performed.

Primary outcome: detection of *Pseudomonas aeruginosa* after the first 48h of admission of the patient

Secondary outcomes: acquisition of a *Pseudomonas aeruginosa* strain resistant to imipenem; acquisition of a *Pseudomonas aeruginosa* strain resistant to ceftazidim.

Analysis: descriptive analysis will be performed to assess the dynamics of colonisation and infection of patients and the colonisation of water environment. Rates of cross-transmission will be calculated. The relationship between water colonisation and patient's *Pseudomonas aeruginosa* carriage will be assessed in univariate and multivariate analysis (using statistical models such as Cox or Poisson ones), adjusting on individual factors, unit characteristics and antibiotics pressure. Risk factors for the acquisition of a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain and the correlation between water colonisation and antibiotic pressure will also be estimated. Variables with $p < .05$ will be considered significant.

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

DESCRIPTION DES INFECTIONS A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EN REANIMATION

Fréquence et gravité

Pseudomonas aeruginosa est aujourd'hui clairement reconnu comme un pathogène nosocomial majeur [1]. Responsable d'environ 10% des infections nosocomiales, il occupe la troisième place parmi les espèces responsables de ces infections en France [2, 3]. Malgré les progrès réalisés en matière de prévention, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) reste une des bactéries les plus fréquemment isolées et les plus redoutées chez les patients de réanimation où elle sévit le plus souvent sur le mode endémique [4].

Les infections à *P. aeruginosa* sont souvent sévères et associées à une mortalité élevée proche de 30% [5, 6, 7]. La surveillance réalisée dans un grand nombre de services français de réanimation montre que cette bactérie est le deuxième agent des pneumopathies nosocomiales [8]. La mortalité des pneumopathies à *P. aeruginosa* chez les patients ventilés mécaniquement peut varier de 24 à 76% [9, 10]. *P. aeruginosa* devient un pathogène opportuniste invasif redoutable à la faveur d'une diminution des défenses immunitaires locales et/ou systémiques de l'hôte. Il est invasif en raison de la production de facteurs de virulence de surface qui lui permettent de s'attacher, de coloniser, et d'envahir les tissus. Par ailleurs, il sécrète des toxines qui endommagent les tissus et déclenchent des processus inflammatoires. La mortalité est en grande partie expliquée par le caractère pathogène de *P. aeruginosa* et par la gravité des maladies sous jacentes mais aussi par les difficultés thérapeutiques engendrées par la résistance aux antibiotiques de cette bactérie. En effet, la résistance naturelle de *P. aeruginosa* et la multiplicité des mécanismes de résistances acquises sont responsables d'inadéquations thérapeutiques [4].

Résistance aux antibiotiques

P. aeruginosa est capable d'acquérir et d'accumuler de multiples mécanismes de résistance [11-14]. La multirésistance est habituellement définie par la perte de susceptibilité vis-à-vis d'au moins trois classes d'antibiotiques [13]. Très récemment, l'analyse des souches provenant de 15 centres hospitalo-universitaires français a montré que la sensibilité de *P. aeruginosa* était de 62% pour la ticarcilline, de 78% pour la pipéracilline, de 78% pour la ceftazidime, de 83% pour l'imipénème et de 68% pour la ciprofloxacine [15]. Lors des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales, il est apparu que 83% des *P. aeruginosa* responsables d'une infection nosocomiale étaient sensibles à la ceftazidime en 2001 contre 75% en 2006 [3]. L'accroissement de la multirésistance peut être le fait de l'émergence de

novo d'une résistance chez des bactéries sensibles, le plus souvent sous la pression de sélection exercée par les antibiotiques, mais aussi de la diffusion de résistance par transmission inter-humaine [4]. Cette évolution s'avère préoccupante et ce d'autant plus que le développement de l'industrie pharmaceutique de ces dernières années a essentiellement concerné les molécules actives vis-à-vis des bactéries Gram-positif et que les projets de développement concernant *P. aeruginosa* semblent extrêmement rares [1].

Il faut rappeler que les infections par 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 [4, 16, 17]. Dans deux études récentes portant sur plusieurs centaines de patients, les infections à *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques par production de métallo-béta-lactamase étaient ainsi associées à un taux de mortalité plus élevé que celles dues une souche non productrice (17,3 pour 1000 versus 11,8 ; RR 1,55, IC 95% : 1,06-2,27) et, de la même façon, la résistance à l'imipénème était un facteur indépendamment associé à une mortalité plus élevée (31,1% versus 16,7% pour les infections à souches sensibles ; RR : 1,86 ; IC95% 1,38-2,51) [18, 19].

Facteurs de risque

L'étude des facteurs de risque de découverte d'un *P. aeruginosa* chez un patient de réanimation a fait l'objet de plusieurs travaux [20]. Les facteurs identifiés sont nombreux mais habituellement très proches de ceux mis en évidence pour le portage d'autres bactéries multirésistantes aux antibiotiques : il s'agit essentiellement de facteurs témoignant de la sévérité de la pathologie initiale incluant le recours à des dispositifs invasifs (ventilation mécanique en particulier), de la durée de séjour en réanimation et, souvent de façon prépondérante, de la prise d'antibiotiques non actifs sur la souche considérée (surtout carbapénèmes, fluoroquinolones et céphalosporines de troisième génération) [21-30]. Par ailleurs, des travaux expérimentaux montrent comment des doses sub-inhibitrices d'antibiotiques peuvent interférer avec le pouvoir pathogène de *P. aeruginosa* en agissant sur sa sensibilité au stress oxydatif ou sur ses capacités à former du biofilm [31]. Enfin, très récemment, la colonisation à *Candida spp.* a été identifiée comme facteur de risque de pneumopathies à *P. aeruginosa* acquises sous ventilation mécanique chez l'animal et chez l'homme [32].

ORIGINE DES INFECTIONS A PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN REANIMATION

Réservoir environnemental hospitalier

En milieu hospitalier, *P. aeruginosa* est une bactérie classiquement considérée comme d'origine environnementale car ubiquitaire du sol et des milieux aquatiques. Il s'agit d'une bactérie dont les exigences nutritives modestes lui permettent de survivre et de se multiplier sur des surfaces humides ou dans des réservoirs hydriques [33]. Plusieurs investigations d'épidémies ont conclu à une identité entre les souches isolées chez les patients et celles isolées d'un point d'eau, de l'environnement ou d'un dispositif médical, retenu alors comme étant la source ou le réservoir de l'épidémie [34-38].

L'amélioration des pratiques de soins, en particulier la gestion des dispositifs médicaux, a permis une raréfaction de ces épisodes épidémiques [39]. Actuellement, dans les unités de réanimation *P. aeruginosa* évolue plus souvent par petites bouffées épidémiques sur un fond endémique [40]. En situation endémique, *P. aeruginosa* colonise ainsi préférentiellement l'environnement hydrique des unités de soins. Selon les études, de 11% à 68% des points d'eau de réanimation peuvent être contaminés, le pourcentage de points d'eau colonisés pouvant être plus élevé si les points d'eau sont équipés de robinets électroniques [41-46].

L'origine de la contamination des points d'eau hospitaliers est variable. Pour certains la présence de *P. aeruginosa* témoigne d'un relargage à partir du biofilm installé dans les canalisations d'alimentation ou la robinetterie [47]. L'environnement hydrique constitue le réservoir de la bactérie qui est alors transmise soit directement par manuportage après un lavage des mains ou par utilisation inadaptée de l'eau du réseau pour les soins (boissons ou soins de bouche, par exemple), soit indirectement par l'intermédiaire d'un matériel entré en contact avec l'eau du réseau (lors de son entretien, par exemple) [34, 48]. Pour d'autres, à l'inverse, les patients colonisés ou infectés représentent le principal réservoir hospitalier et la présence de *P. aeruginosa* au niveau d'un point d'eau n'est que le reflet d'une contamination rétrograde de la robinetterie liée à son utilisation (lavage des mains ou de dispositifs médicaux souillés par *P. aeruginosa*) [43, 44, 46, 49]. La constatation d'une plus grande fréquence de contamination par *P. aeruginosa* des points d'eau situés dans les chambres à proximité des patients par rapport à ceux situés dans les lieux communs apporte des arguments en ce sens [42, 44, 46]. Parfois les deux mécanismes sont évoqués, la souche clinique contaminant initialement le robinet de façon rétrograde et se transmettant horizontalement dans le réseau d'eau au sein de l'unité [36].

Mécanisme de la colonisation des patients

P. aeruginosa peut exister en quantité modérée au niveau des muqueuses pharyngées et intestinales chez l'homme sain, chez qui l'incidence de la colonisation dans le tube digestif a été estimée à 2%, la colonisation constitue la première étape vers l'infection [11]. *P. aeruginosa* a été trouvé chez 4 à 17% des patients hospitalisés [25, 27, 50, 51, 52]. En réanimation, l'apport d'un programme de dépistage par rapport aux seuls prélèvements réalisés à visée diagnostique est apprécié de façon variable selon les études ; certains auteurs estimant qu'en l'absence de dépistage, seuls la moitié des patients porteurs de *P. aeruginosa* seraient identifiés [25, 28, 40, 53]. Actuellement, il n'y a pas de consensus sur les sites à prélever pour optimiser ce dépistage ni pour recommander la recherche de *P. aeruginosa* de façon systématique dans le cadre de programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans les services de réanimation.

Le patient peut être admis en réanimation déjà porteur de la bactérie qui pourra ensuite, au cours du séjour hospitalier, être sélectionnée par une antibiothérapie et trouver l'opportunité de se multiplier de façon suffisante pour être à l'origine d'une complication infectieuse dite endogène [54, 55]. Le pourcentage de patients porteurs colonisés ou infectés dès leur admission en réanimation varie selon les études de 5% à 23% [28, 46, 50, 54, 56]. Mais le patient peut aussi acquérir la bactérie au cours des soins à partir d'un autre patient ou à partir de l'environnement hydrique, bactérie qui pourra ensuite être sélectionnée par une

antibiothérapie et se multiplier de façon suffisante pour être à l'origine d'une complication infectieuse alors dite « secondairement endogène » mais évitable par des règles d'hygiène et par un usage approprié des antibiotiques [55]. La part respective du caractère endogène ou exogène des souches isolées chez les patients de réanimation est discutée car les données de la littérature concernant l'origine de *P. aeruginosa* responsable de colonisation ou d'infection chez ces patients sont parfois contradictoires.

Origine des souches identifiées chez les patients

Dans la littérature, les premiers travaux menés en réanimation ont conclu à une origine endogène prépondérante de *P. aeruginosa* [56-61]. Cependant, le développement des techniques de typage moléculaire, et plus particulièrement de l'électrophorèse en champ pulsé (ECP), a permis une meilleure caractérisation de l'épidémiologie locale en réanimation [59, 62, 63].

Ainsi, divers travaux ont pu confirmer l'existence d'une transmission croisée de *P. aeruginosa* en identifiant un même génotype chez plusieurs patients hospitalisés dans une même unité de lieu. Dans une étude, dont l'objectif était d'analyser les facteurs de risque et l'évolution clinique des infections à *P. aeruginosa* identifiées dans un hôpital de 1200 lits, un tiers des souches analysées en ECP présentaient un même pulsotype et étaient issues d'un service de réanimation [4]. Des résultats allant dans le même sens ont été observés dans une étude visant à analyser les facteurs de risque du portage de *P. aeruginosa* et dans laquelle 64% des souches multirésistantes aux antibiotiques étaient considérées comme acquises par transmission croisée [28]. De la même façon, en étudiant l'effet de l'exposition aux carbapénèmes sur le risque de portage digestif de *P. aeruginosa* résistant à cet antibiotique chez des patients hospitalisés en réanimation, Pena et al. ont mis en évidence la présence d'un même pulsotype chez 30% des patients colonisés et une prévalence plus élevée de la résistance aux carbapénèmes parmi les souches acquises de façon exogène suggérant l'existence d'une part non négligeable de transmissions croisées [54].

De véritables transmissions manuportées de patient à patient ont été décrites et *P. aeruginosa* a été identifié sur les mains des personnels soignants en activité [34, 40, 46, 57, 64, 65]. Par ailleurs, la diminution significative de l'incidence (de 59 à 26,6 patients pour 1000 admissions entre 1998 et 2000) des colonisations ou des infections à *P. aeruginosa* constatée dans une unité de réanimation après implantation de plusieurs mesures associant maîtrise de la contamination du réseau de distribution de l'eau, utilisation d'eau embouteillée pour la boisson des patients, renforcement des précautions « standard » et désinfection des mains avec un produit hydro alcoolique, suggère qu'une proportion importante de ces infections pourrait être évitée par des mesures d'hygiène [66]. Enfin, l'utilisation de modèles mathématiques a permis d'estimer de façon variable la proportion de *P. aeruginosa* acquise par transmission croisée en réanimation à 13% ou 45% [67, 68].

Rôle de l'environnement hydrique

L'évaluation de la part des infections nosocomiales d'acquisition exogène, en particulier à partir des points d'eau des unités de soins, nécessite un lourd travail de recueil de données épidémiologiques et d'analyse génotypique des souches.

Trois études récentes, associant une étude de la chronologie de colonisation chez le patient et de celle des points d'eau ainsi qu'une analyse des souches en ECP, ont permis d'évoquer une acquisition par transmission croisée pour environ 50% des souches [46, 56, 69]. Cependant, les conclusions de ce type d'étude peuvent varier selon le service étudié mais aussi selon la technique employée pour le prélèvement du point d'eau et pour l'analyse microbiologique [48, 70]. Une large étude espagnole portant sur 1600 souches colligées sur une période de trois ans et analysant plusieurs colonies provenant d'un même prélèvement a permis de conclure que 83 % des souches isolées chez les patients avaient une origine exogène [71]. En fait, parmi les souches identifiées chez patients ayant développé une pneumonie associée à la ventilation mécanique, aucune parenté avec les souches environnementales n'était notée, suggérant que les souches environnementales ne seraient pas responsables d'infections. Ainsi, la pathogénicité des souches environnementales a parfois été discutée [72, 73, 74].

CONCLUSIONS

Malgré les progrès thérapeutiques et les progrès réalisés en matière d'hygiène, *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie qui continue à poser des difficultés thérapeutiques et reste trop souvent responsable d'infections nosocomiales graves en réanimation. Les données disponibles sur la chaîne de transmission de *P. aeruginosa* en réanimation sont de en faveur de modes de transmission multiples. La part réelle des infections évitables dues à des micro-organismes acquis par transmission croisée ou à partir de l'environnement hydrique reste controversée. Cette bactérie se comporte comme un commensal opportuniste révélé par la pression de sélection exercée par les antibiotiques, ce qui rend difficile l'appréciation de l'origine endogène ou exogène de la colonisation ou de l'infection. Cette appréciation nécessite la mise en œuvre d'un suivi spatio-temporel de la colonisation des patients et de l'environnement hydrique associée à l'utilisation de techniques de typage moléculaire. La transmission croisée par manuportage est possible soulignant l'importance de prendre en compte l'observance aux règles d'hygiène dans l'analyse des situations endémiques. Par ailleurs, il existe un rôle indiscutable de l'environnement hydrique hospitalier dans la chaîne de transmission mais sa part réelle est variable selon les études. Ainsi, plusieurs travaux suggèrent que le rôle de la transmission croisée et de l'environnement hydrique dans l'acquisition de *P. aeruginosa* chez un patient de réanimation est très probablement sous estimé mais aucun ne prend en compte l'ensemble des différents facteurs pouvant influencer sur cette acquisition. Une étude multicentrique avec un effectif suffisant de patients permettrait d'évaluer la part respective de la contamination de l'environnement hydrique, des facteurs individuels, de la pression de sélection des antibiotiques et des caractéristiques du service dans la survenue d'une colonisation ou d'une infection à *P. aeruginosa* chez les patients hospitalisés en réanimation.

HYPOTHESE DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

HYPOTHESE DE RECHERCHE

Le rôle de l'environnement hydrique dans la chaîne de transmission de *P. aeruginosa* chez les patients de réanimation est très probablement sous estimé. Son effet est variable selon le contexte (gravité des patients, pression de colonisation exercée par la présence des autres patients, observance des règles d'hygiène,

pression de sélection exercée par les antibiotiques). Nous faisons notamment l'hypothèse que la contamination des points d'eau est un facteur de risque significatif d'acquisition d'une infection au cours de l'hospitalisation. Nous faisons également l'hypothèse que ce risque est modifié selon la pression antibiotique exercée chez un patient donné. Le risque pourrait être augmenté en cas d'antibiothérapie non adaptée à *P. aeruginosa* et, au contraire, diminué en cas d'antibiothérapie adaptée.

RESULTATS ATTENDUS

En cherchant à investiguer le poids respectif des différents facteurs sur la dynamique de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa*, ce travail devrait permettre de confirmer et de mesurer l'impact de la contamination des points d'eau sur l'acquisition de cette bactérie chez les patients de réanimation mais aussi de préciser l'effet de l'antibiothérapie dans cette acquisition. La base de données constituée apportera des informations complémentaires sur les facteurs de risque d'identification de *P. aeruginosa* chez les patients de réanimation mais aussi sur l'intérêt des stratégies d'entretien des robinets et siphons selon les pratiques des différents centres. Enfin, la banque de souches colligées pourra être utilisable dans d'autres projets de recherche.

Une meilleure connaissance de la part de la transmission directe, du rôle de la contamination de l'environnement hydrique ainsi que de l'effet exercé par l'antibiothérapie permettra de prioriser les actions de prévention à mettre en œuvre pour réduire la fréquence des colonisations et infections à *P. aeruginosa* en réanimation.

PROCEDURE DE LA RECHERCHE

Afin d'assurer un suivi chronologique (spatio-temporel), un recueil prospectif de données individuelles sera réalisé pendant 6 mois simultanément dans tous les services participants.

Le dépistage systématique d'un portage de *P. aeruginosa* sera réalisé chez les patients à leur entrée et de façon hebdomadaire. Des prélèvements des points d'eau seront réalisés de façon hebdomadaire. L'analyse des prélèvements (patients et eau) sera réalisée par les laboratoires de microbiologie de chaque centre.

Un référent local, personne associée (référent médical, biologiste ou hygiéniste), coordonnera l'étude dans chaque centre en collaboration avec un technicien d'étude clinique (TEC). Ce dernier assurera le recueil, la saisie et le respect de la confidentialité des données ainsi que les prélèvements des points d'eau. L'ensemble des souches de *P. aeruginosa* isolées seront envoyées au centre coordonnateur (CHU Bordeaux) pour analyse et comparaison génotypique (ECP).

JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

La découverte d'une infection et à fortiori d'une colonisation à *P. aeruginosa* concerne entre 5 et 20% des patients hospitalisés en réanimation [8]. Cet événement restant rare, une étude multicentrique était nécessaire pour atteindre un effectif suffisant de patients colonisés ou infectés. Un travail multicentrique permettra aussi de limiter l'effet lié à l'observation d'un seul centre.

Une souche hydrique de *P. aeruginosa* peut contaminer les patients mais ces derniers peuvent également être à l'origine de la contamination des points d'eau : le recueil systématique continu et le suivi spatio-temporel permettra une vision fine de la dynamique de colonisation des patients et des points d'eau par *P. aeruginosa*, notamment grâce à l'analyse génotypique et à la comparaison des souches.

Les pratiques en matière d'hygiène hospitalière pouvant varier, il a été volontairement choisi de ne réaliser que 6 mois de recueil au sein de chaque centre afin d'éviter tout biais de mesure. Par ailleurs, il a été choisi de réaliser cette enquête sur le premier semestre de 2009 afin d'éviter toute interférence saisonnière pendant laquelle des lits peuvent être fermés et le personnel peut être en sous-effectif, ou non habituellement affilié au service étudié.

PRELEVEMENTS REALISES

Il n'existe pas d'obligation stricte en matière de dépistage des patients et de prélèvements de l'environnement hydrique dans les services hospitaliers [75, 76]. Néanmoins, le dépistage multisites (gorge/crachats et rectum) des patients à la recherche de bactéries multirésistantes aux antibiotiques est répandu en réanimation afin d'optimiser la prévention de la transmission croisée [76].

Dans cette étude, il sera demandé à chaque service de réaliser une recherche de *P. aeruginosa* sur les prélèvements de dépistage réalisés à l'entrée puis toutes les semaines. Ces prélèvements connus et réalisés en routine par les équipes des services ne comportent pas de risque supplémentaire pour le patient. Concernant la contamination des points d'eau, il sera demandé au service de réaliser des prélèvements d'eau hebdomadaires. Ces prélèvements réalisés de façon standardisée permettront une mesure identique quel que soit le service. Enfin, il faut noter qu'une telle multiplicité de prélèvements rapprochés dans le temps permettra de déterminer une cinétique précise de contamination des patients et de l'environnement hydrique.

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

OBJECTIF PRINCIPAL

Décrire la dynamique de colonisation et d'infection à *P. aeruginosa* des patients hospitalisés en réanimation en mesurant sur une période de 6 mois l'effet de la contamination des points d'eau sur l'acquisition de *P. aeruginosa* par les patients hospitalisés en réanimation tout en tenant compte des facteurs individuels, des caractéristiques du service et des prescriptions d'antibiotiques.

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Décrire la cinétique de contamination des points d'eau par *P. aeruginosa* et mesurer le taux de transmission croisée de *P. aeruginosa* en réanimation.
- Identifier les facteurs de risque d'apparition de souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ceftazidime et/ou à l'imipénème en réanimation.

SCHEMA DE LA RECHERCHE

Il s'agira d'une étude de cohorte ouverte prospective multicentrique non interventionnelle.

Cette étude multicentrique sera tout d'abord descriptive (étude d'incidence d'acquisition de *P. aeruginosa*, description de la dynamique de colonisation des patients et de la contamination des points d'eau par les différentes souches de *P. aeruginosa*). Les cas de transmission croisée pourront être identifiés et un taux de transmission croisée pourra être calculé. Cette analyse descriptive sera réalisée sur l'ensemble des données mais également par service.

Dans un deuxième temps, une étude analytique évaluera le rôle de la contamination des points d'eau dans la survenue d'une acquisition de *P. aeruginosa* en tenant compte des différents critères d'ajustement, en étudiant plus particulièrement l'effet de la prescription des antibiotiques. Elle déterminera également les facteurs de risque d'infection à un *P. aeruginosa* résistant aux antibiotiques.

CRITERES D'ÉLIGIBILITE

CRITERES D'INCLUSION

CRITERES D'INCLUSION DES SERVICES PARTICIPANTS

- Tout service de réanimation volontaire pour participer et pour lequel un laboratoire de microbiologie peut réaliser l'analyse des prélèvements effectués chez les patients et dans l'environnement hydrique.
- Le service doit être concerné par des problèmes d'infection nosocomiale à *P. aeruginosa*. Cette étude lui permettra, à un échelon local, de faire le point sur les facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa* chez ses patients et sur l'état de la contamination de son environnement hydrique. Etant donné les résultats d'une étude pilote réalisée au CHU de Bordeaux et dans un souci de représentativité et d'organisation, il est souhaité que les services présentent habituellement au moins 20 colonisations ou infections à *P. aeruginosa* sur 6 mois [77]. Pour cela, les centres associés ont été sollicités à partir des résultats de l'enquête nationale de surveillance des infections nosocomiales en réanimation REA-RAISIN 2006 [8].

CRITERES D'INCLUSION DES PATIENTS

- Tout patient adulte (18 ans ou plus) hospitalisé plus de 24 heures dans les services de réanimation participants.

CRITERES DE NON INCLUSION

CRITERES DE NON INCLUSION DES SERVICES

- Service dans l'impossibilité d'assurer la réalisation et l'analyse des prélèvements selon la fréquence déterminée.
- Service pour lequel une modification importante des pratiques en matière d'antibiothérapie ou d'hygiène hospitalière devrait avoir lieu pendant la période de recueil (exemples : mise en place ou levée de filtres

antibactériens sur les points d'eau, changement de locaux ou restructuration importante, changement de protocoles d'antibiothérapie, introduction de produits hydro-alcooliques).

MODALITES DE RECRUTEMENT DES PATIENTS

Tout patient adulte (18 ans ou plus) hospitalisé plus de 24 heures dans les services de réanimation participants entre le 15 janvier et le 15 juillet 2009 sera inclus de façon prospective.

La durée d'inclusion pour chaque patient correspondra à sa durée d'hospitalisation dans le service. La durée de suivi sera censurée au 15 juillet 2009. Tout patient réhospitalisé dans le même service au cours de la période sera considéré comme une nouvelle inclusion, et ceci quel que soit le délai entre sa sortie du service de réanimation et sa réadmission dans ce dernier. Il conservera néanmoins le même numéro identifiant.

PROCEDURE DE LA RECHERCHE

- **Suivi chronologique avec recueil de données patients** (présence ou non de *P. aeruginosa* et critères d'ajustement). Un suivi spatio-temporel de tous les patients est nécessaire afin de mesurer la pression de colonisation et l'exposition à une source hydrique de *P. aeruginosa*.

- Dépistages systématiques des patients à la recherche de *P. aeruginosa*

Technique : écouvillonnage rectal, prélèvement de gorge /crachats ou aspiration trachéale.

Fréquence : à l'admission, puis hebdomadaire ; à la sortie.

L'identification des colonies sera réalisée selon les méthodes classiques de bactériologie.

Les cliniciens seront informés du résultat. En cas de prélèvement positif : pas de traitement systématique du patient.

- Prélèvements des patients à visée diagnostique à la recherche de *P. aeruginosa*

Fréquence : variable et totalement indépendante de l'étude. Sites : selon le site infecté. Ces prélèvements sont réalisés en pratique courante en cas de signe clinique d'infection et donnent lieu à un traitement du patient selon les pratiques habituelles du service. L'étude n'influence pas la réalisation ni l'analyse de ces prélèvements. L'identification sera réalisée selon les méthodes classiques de bactériologie. Les résultats de ces prélèvements seront recueillis pour l'étude si du *P. aeruginosa* est identifié.

- Prélèvements systématiques des points d'eau dans le service à la recherche de *P. aeruginosa*

Technique : eau froide prélevée le matin sans désinfection ni purge, dans un flacon stérile de 250 ml contenant 5mg de Thiosulfate de sodium. Le premier jet est récupéré. Le mousseur ou brise-jet est laissé en place. Le mousseur ou brise-jet est écouvillonné pour enrichir l'échantillon d'eau : l'écouvillon est cassé dans le flacon et y est laissé.

Lieux de prélèvement : lavabos des chambres et de(s) la salle(s) de soins (à définir avec les plans du service).

Fréquence : hebdomadaire.

Les prélèvements sont acheminés dans les plus brefs délais au laboratoire (sinon conservation à +4°C). Les prélèvements sont traités par le laboratoire de l'établissement selon un protocole adapté de la norme NF EN 12780 « Détection et dénombrement de *Pseudomonas aeruginosa* par filtration sur membrane » d'août 2002 : filtration de 100ml sur membrane de nitrate de cellulose de 0,45 µm de porosité puis ensemencement sur milieu Cétrimide, incubation à 44°C et lecture à 48h. Une colonie de chaque morphotype donne lieu à une identification.

A noter : si ces services n'avaient pas participé à l'étude, ils n'auraient pas réalisé ces prélèvements. Or la présence de *P. aeruginosa* dans un point d'eau pouvant entraîner des changements dans les pratiques de désinfection ou d'utilisation de ce point d'eau, il a été décidé de ne pas transmettre les résultats des prélèvements réalisés dans le cadre de l'étude aux services avant la fin du recueil.

- **Coordination locale, dans chaque centre** par l'investigateur associé (réanimateur, biologiste ou hygiéniste) et un technicien d'étude clinique (TEC). Ce dernier assurera le recueil et le respect de la confidentialité des données ainsi que les prélèvements de l'environnement hydrique.

- **Coordination générale par le centre coordonateur** qui assure le contrôle de qualité et l'analyse des données ainsi que la **collecte des souches** (dépistage patients, diagnostique patients et points d'eau) pour analyse et comparaison génotypique (Electrophorèse en Champ Pulsé).

CRITERES DE JUGEMENT

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est l'acquisition ou non d'un *P. aeruginosa* (découverte d'un portage ou diagnostic d'une infection 48h ou plus après l'admission dans le service). Un patient colonisé ou infecté sera considéré comme tel jusqu'au prélèvement suivant. Un patient n'ayant pas acquis de *P. aeruginosa* sera considéré comme tel jusqu'au prélèvement suivant. Cette information pourra être obtenue par les résultats des prélèvements de dépistage systématiques effectués à l'entrée du patient puis de façon hebdomadaire mais également par les résultats de prélèvements réalisés à visée diagnostique. Un patient présentant une colonisation ou une infection à *P. aeruginosa* moins de 48h après son admission dans le service ne sera donc pas considéré comme ayant acquis ce micro-organisme dans le service. Il sera néanmoins considéré comme porteur de *P. aeruginosa* (autre variable) et sera pris en compte dans le calcul de la pression de colonisation (voir variables d'ajustement).

Définition d'une colonisation à *P. aeruginosa* : présence de *P. aeruginosa* sur au moins un prélèvement sans critère diagnostique d'infection à *P. aeruginosa*.

Définition d'une infection à *P. aeruginosa* : présence de *P. aeruginosa* dans un prélèvement associé à un ou plusieurs critère(s) diagnostique(s) d'infection à *P. aeruginosa*. Les définitions selon le site infecté sont celles utilisées par le réseau national de surveillance des infections nosocomiales en réanimation REA-RAISIN et les nouvelles définitions [8, 78] (voir annexe).

Définition d'une acquisition d'origine endogène : découverte d'une souche de *P. aeruginosa* de génotype différent de celles identifiées chez les autres patients du service et dans l'environnement hydrique.

Définition d'une acquisition d'origine exogène : le patient a acquis une souche de *P. aeruginosa* de génotype identique à l'une de celles identifiées au préalable chez un autre patient du service (acquisition exogène par transmission croisée entre patients) ou dans l'environnement hydrique.

La mesure du critère de jugement principal étant tributaire d'analyses biologiques d'échantillons, ces dernières seront réalisées de façon identique et standardisée pour tous les services.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Acquisition d'une souche de *P. aeruginosa* (découverte d'un portage ou diagnostic d'une infection 48h ou plus après l'admission dans le service).
- Acquisition ou non d'un *P. aeruginosa* (découverte d'un portage ou diagnostic d'une infection 48h ou plus après l'admission dans le service) résistant à la ceftazidime.
- Acquisition ou non d'un *P. aeruginosa* (découverte d'un portage ou diagnostic d'une infection 48h ou plus après l'admission dans le service) résistant à l'imipénème.

Ces variables sont obtenues à partir des prélèvements de dépistage ou des prélèvements diagnostiques.

DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Début des inclusions : 15 janvier 2009
 - Période d'inclusion : 6 mois : du 15 janvier au 15 juillet 2009
 - Durée de participation de chaque patient : durée d'hospitalisation en réanimation. Censure au 15 juillet 2009.
 - Durée totale de la recherche : 2,5 ans
- (6 mois de mise en place de l'enquête, 6 mois de recueil et saisie d'une partie des données, 6 mois analyse phénotypique et génotypique des souches et finalisation de la saisie des données bactériologiques, 12 mois

d'analyse des données pour l'écriture d'un rapport, restitution des données aux services participants et publications scientifiques (6 mois pour répondre à l'objectif principal et 6 mois pour répondre aux objectifs secondaires)).

INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

A l'admission, le médecin en charge du patient propose à la famille ou aux proches du patient de participer à cette recherche et l'informe

- de l'objectif
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Dans le cas où le patient n'est pas en état de recevoir l'information, le médecin en charge du patient informera la personne de confiance, ou la famille. Le patient en sera informé dès qu'il en sera apte.

Des documents d'information sont disponibles (annexe 10). Cette étude ne nécessite pas de faire signer au patient ou à sa famille un formulaire de consentement.

SUIVI DU PATIENT

Recueil de données à l'admission, en cours et en fin d'hospitalisation par le TEC en collaboration avec le clinicien en charge du patient (cf. volet patient annexe 6).

Recueil des résultats des prélèvements de dépistage réalisés à l'entrée et de façon hebdomadaire ainsi que des résultats des prélèvements réalisés à titre diagnostique. Ce recueil est réalisé par le TEC, en lien avec le service de microbiologie (cf. volet patient annexe 6).

SUIVI ENVIRONNEMENTAL

Le TEC réalise de façon hebdomadaire les prélèvements d'eau et achemine ces derniers jusqu'au laboratoire de microbiologie puis recueille les résultats (voir fiche enregistrement annexe 8). Les données sont colligées dans le volet service (Cf. annexe 7). Si une modification survient sur l'un des points d'eau, le TEC le note dans la base de données.

SUIVI DES SOUCHES DE *P. AERUGINOSA*

Lors des prélèvements, les échantillons sont envoyés dans les plus brefs délais au laboratoire de microbiologie affilié au service pour analyse. Après identification, la souche de *P. aeruginosa* est conservée en gélose semi-molle. Les souches sont adressées au centre coordonnateur chaque mois avec les fiches de liaison correspondantes (cf annexe 8). Le TEC de chaque centre saisit les résultats et veille à ce que les souches envoyées soient anonymisées (chaque souche ayant un numéro anonyme unique) et accompagnées de leur fiche de liaison. Les souches envoyées au centre coordonnateur sont les souches identifiées dans les prélèvements d'eau et dans les prélèvements patients.

Le centre coordonnateur remet en culture les souches envoyées (laboratoire d'hygiène hospitalière du CHU) puis les congèle. Si pour une souche envoyée, il s'avère que finalement plusieurs colonies différentes de *P. aeruginosa* apparaissent, ces différentes souches seront toutes congelées séparément. Les souches seront conservées au sein du laboratoire du centre coordonnateur. Une analyse sérotypique et génotypique (ECP) avec comparaison entre les souches sera ensuite réalisée. Les résultats du génotypage seront saisis. Si trop de souches venaient à être collectées, les souches concernées par l'analyse génotypique seront choisies au cours d'une réunion pluri-disciplinaire.

8.6. DONNEES CONCERNANT LE SERVICE

Des données concernant les caractéristiques du service seront colligées par le TEC en début et en fin d'étude en collaboration avec les médecins du service (cf. annexe 7). Il s'agit entre autre des consommations de produits hydro-alcooliques, gants non stériles et tabliers (ou surblouses) à usage unique, du nombre d'admissions et de nombre de patient-jour sur la période d'étude.

Les données colligées permettront de déterminer la pression de colonisation journalière des services (points d'eau et patients colonisés).

8.7. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le point sera fait mensuellement avec les TEC de chaque site et le centre coordonnateur tout au long du recueil. Un point d'étape sera réalisé à trois mois avec les différents centres.

ASPECTS STATISTIQUES

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

A l'issue d'une étude pilote réalisée en 2006 [77], il a été observé de façon significative que les patients exposés à une contamination des points d'eau pendant leur séjour présentaient un risque relatif d'acquisition de *P. aeruginosa* de 1,7. Dans cette nouvelle étude, pour assurer qu'un risque de cette ampleur soit de nouveau significatif, il a été estimé pour un risque alpha de 5% et une puissance de 80% qu'un nombre minimum de 112 patients colonisés ou infectés devait être observé. L'étude pilote ayant permis d'observer 20 colonisations en 6 mois sur 320 admissions, l'étude prospective se déroulant sur la même période, dans l'hypothèse que cette incidence soit retrouvée dans les autres services de réanimation, il a donc été envisagé de réaliser l'enquête sur 8 centres pour assurer un effectif suffisant (inclusion en moyenne de 250 patients par centre et par semestre).

CRITERES D'AJUSTEMENT

Les données recueillies (voir questionnaires en annexe) permettront de déterminer des variables explicatives utilisables pour les analyses envisagées. Les critères d'ajustement se répartiront ainsi dans trois catégories : caractéristiques individuelles, caractéristiques du service et caractéristiques environnementales.

Caractéristiques individuelles recueillies pour chaque patient inclus

- Age (en années)
- Motif d'hospitalisation
- Antécédent d'hospitalisation dans l'année (variable qualitative)
- Antécédent d'hospitalisation dans le service de réanimation dans les 6 derniers mois (variable qualitative)
- Morbidité à l'admission : diabète, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque chronique, dénutrition, BPCO, patient opéré dans les 30 derniers jours, alcoolisme, maladie chronique, score de CHARLSON (variables qualitatives, voir en annexe)
- Immunodépression : corticothérapie, immunodépression avérée (cancer, hémopathie, traitement immunosuppresseur), cirrhose (variables qualitatives)
- Score de gravité IGS II à 24h (variable quantitative)
- Colonisation ou infection pulmonaire à *Candida sp.* (variable qualitative mesurée au cours du séjour dans les conditions habituelles du service)
- Présence d'un dispositif invasif : endoscopie, sonde urinaire, cathéter veineux central, ventilation mécanique invasive ou non, sonde nasogastrique, nutrition parentérale (variables exprimées en durée cumulée d'exposition)
- Prescriptions d'antibiotiques au cours du séjour et dans le mois précédant l'admission en réanimation : Durée cumulée et volume cumulé (en Doses Définies Journalières) d'exposition à un antibiotique actif sur *P. aeruginosa* identifié, durée cumulée et volume cumulé (en Doses Définies Journalières) d'exposition à un antibiotique inactif sur *P. aeruginosa* identifié.
- Nombre de jour où des précautions complémentaires d'isolement ont été mises en œuvre (variable qualitative).

Caractéristiques du service

- Spécialité du service (réanimation médicale, chirurgicale, polyvalente) (variable qualitative)
- Organisation des locaux (box individuel, chambres communes) (variables qualitatives)
- Charge en soins : de type score OMEGA ou NEMS
- Type de commande des points d'eau (manuelle ou non)
- Pratiques d'entretien de l'environnement hydrique : désinfection des points d'eau et des siphons
- Adhérence des soignants aux mesures d'hygiène et mesures barrière : consommation de produits hydro-alcooliques, consommation de gants non stériles et de tabliers (ou surblouses) à usage unique (variables quantitatives)

- Pression de colonisation dans le service : son calcul utilise le nombre, le lieu et la durée d'hospitalisation des patients porteurs connus de *P. aeruginosa* dans le service (variable quantitative).

Caractéristiques environnementales

- Présence ou absence de *P. aeruginosa* dans l'eau de la chambre du patient (variable qualitative)
- Présence ou absence de *P. aeruginosa* dans l'eau de(s) la salle(s) de soins (variable qualitative)
- Présence ou absence de *P. aeruginosa* dans au moins un point d'eau du service (variable qualitative)
- Durée et intensité de l'exposition à un environnement hydrique contaminé (environnement proche ou lointain) (variable quantitative exprimant la « pression » d'exposition par les points d'eau contaminés/nombre de points d'eau et durée d'exposition).
- Durée et intensité de l'exposition à d'autres patients colonisés ou infectés à *P. aeruginosa* (patient présent dans la même chambre commune en même temps ; patient présent dans une autre chambre mais en même temps dans le service ; patient précédent dans la chambre avant l'arrivée du patient concerné).

METHODES STATISTIQUES

Pour l'analyse descriptive, des pourcentages seront calculés pour les variables qualitatives et des moyennes pour les variables quantitatives. Des densités d'incidence d'infection et de colonisation seront également calculées ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Un taux de transmission croisée pourra être calculé pour 100 patients-jour.

L'association entre variables explicatives et le critère de jugement sera mesurée par analyse univariée puis multivariée (modèle type Cox ou Poisson). Les variables explicatives seront considérées comme significativement associées à la variable expliquées si le degré de significativité est inférieur à 0,05. Les variables présentant un degré de significativité inférieur à 0,20 en analyse univariée seront intégrées dans le modèle multivarié. Une procédure de sélection pas-à-pas descendante sera alors réalisée en forçant les variables de contamination environnementale et d'exposition aux antibiotiques.

L'interaction entre antibiotiques et contamination de l'environnement par *P. aeruginosa* sera étudiée en analyse univariée et multivariée afin de rechercher une éventuelle modification de l'effet d'une variable en fonction des modalités de l'autre. La structure hiérarchique des données (patient, service) sera prise en compte grâce à l'ajout d'un effet aléatoire (modèle à fragilité partagée ou modèle de Poisson à effet aléatoire). L'intérêt de l'ajout de cet effet aléatoire sera testé (variance nulle ou non). L'analyse des données sera réalisée par R Thiebaut (unité de soutien méthodologique du centre coordonnateur référent pour ce projet) et AG Venier (dans le cadre d'un doctorat d'université conduit au sein de l'unité INSERM 657). Le logiciel utilisé sera le logiciel SAS[®]. Une analyse tous services confondus sera réalisée. Une analyse par service sera également réalisée selon les mêmes modalités.

DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

ACCES AUX DONNEES

Le gestionnaire est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports. Les personnes qui dirigent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires à l'enquête.

A l'échelle du service, les personnes ayant accès aux données sont le coordonnateur local ou investigateur associé et le TEC (soumis au secret médical) attaché au site. A l'échelle du centre coordonnateur, les personnes ayant accès aux données sont l'investigateur principal et le co-investigateur (médecins), le biologiste et le méthodologiste (médecin).

DONNEES SOURCE

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source : les documents source utilisés par le TEC seront donc les résultats de laboratoire et les dossiers des patients.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant l'étude, les données recueillies seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Ainsi, pour chaque patient inclus, un numéro sera attribué : le premier chiffre correspondra au numéro identifiant du centre, le second à celui du service (définis au préalable) et les 3 autres chiffres correspondront à un numéro donné par ordre d'inclusion. Les prélèvements patients auront un numéro identifiant de 8 chiffres : les 5 chiffres vus ci-avant (centre, service, patient) seront repris et les trois derniers correspondront au numéro attribué pour chaque prélèvement dans l'ordre de réalisation.

Pour les prélèvements concernant les points d'eau, le numéro identifiant sera composé de 7 chiffres : le premier chiffre correspondra au numéro identifiant du centre, le second à celui du service, les deux suivant au numéro du point d'eau (un numéro sera attribué à chaque point d'eau au début de l'enquête à partir des plans des services), et les trois derniers au numéro de prélèvement par ordre de réalisation. Les souches d'un même prélèvement reprendront ces numéros auxquels sera rajouté un chiffre par ordre d'identification

(soit un numéro identifiant de 9 chiffres pour les souches patients et de 8 pour les souches issues des points d'eau).

CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

La saisie des données sera réalisée sur un cahier d'observation électronique accessible de façon sécurisée par les investigateurs de la recherche via le site Internet du centre de méthodologie et de gestion des données : <http://usmr.isped.u-bordeaux2.fr>.

L'accès à ce cahier d'observation est strictement contrôlé, aussi chaque investigateur se verra attribué un numéro d'identifiant et un mot de passe individuel et confidentiel.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans la base de données et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données seront recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues.

SUIVI DE LA RECHERCHE PAR LE TEC

Le TEC affecté à chaque centre sera chargé, en partenariat avec le coordonnateur local (ou investigateur associé) de :

- assurer la logistique et la surveillance de la recherche en collaboration avec le coordonnateur local (investigateur associé)
- recueillir les données et s'assurer de leur validité
- réaliser les prélèvements de l'environnement hydrique
- s'assurer du respect des protocoles, du bon déroulement des prélèvements au sein du service et de l'envoi des souches au centre coordinateur
- saisir les données et effectuer les contrôles de qualité d'usage
- transmettre d'éventuelles difficultés à l'investigateur principal au cours de l'étude.

CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCE

Le gestionnaire et la(les) personnes qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004). La recherche est conduite conformément au présent protocole. Les personnes s'engagent à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne l'information du patient et de sa famille. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à

l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Le CHU de Bordeaux adressera une demande d'avis au Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation à la Commission de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données. Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

TRAITEMENT DES DONNEES

La saisie des données par le TEC sera une saisie simple avec réalisation mensuelle de contrôles de qualité de la saisie. Les données seront saisies de façon sécurisée : obligation d'utiliser un mot de passe et un code identifiant pour accéder à l'ordinateur puis pour accéder au logiciel de saisie.

CONSERVATION DES DOCUMENTS RELATIFS A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- Par les référents de chaque site :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

- Par le gestionnaire :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole
- Les données informatiques
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le gestionnaire sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

14.1 COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PATIENTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

14.2. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le centre coordinateur. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit transmis aux centres participants.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur qui dirige la recherche.

La publication des résultats principaux mentionnera le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

14.3. CESSION DES DONNEES

Le recueil et la gestion des données sont assurés par le centre coordinateur. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche seront décidées par le gestionnaire de la recherche et feront l'objet d'un contrat écrit.

Références Bibliographiques

1. Mesaros N, Nordmann P, Pleisiat P, Roussel-Delvallez M, Van Eldere J, Glupczynski Y, Van Laethem Y, Jacobs F, Lebecque P, Malfroot A, Tulkens PM, Van Bambeke F. *Pseudomonas aeruginosa* : resistance and therapeutic options at the turn of the millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:560-78.
2. NNIS. National Nosocomial Infection Surveillance System, National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
3. ENP 2006. Enquête nationale de prevalence 2006. Institut de veille sanitaire. www.invs.sante.fr/publications/2007/enp2006_resultats_preliminaires (consulté le 19 novembre 2007).
4. 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.
5. Osmon S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004;125:607-16.
6. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: result of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34(2):344-53.
7. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Rüden 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.
8. ReaRAISIN. Enquête nationale de surveillance des infections nosocomiales en reanimation. CCLIN Sus-est. www.invs.sante.fr/publications/2006/rea_raisin_2005/index.html. (consulté le 19 novembre 2007).
9. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
10. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, Rodino FJ. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129(5):1210-8.
11. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1128-33.
12. Friedland I, Gallagher G, King T, Woods GL. Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study (ISS) in the United States. *J Chemother* 2004;16:437-41.
13. MacGowan JE. Resistance in non fermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006;119: S29-S36.
14. Hocquet D, Berthelot P, Roussel-Delvallez M, Favre R, Jeannot K, Bajolet O, Marty N, Grattard F, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Husson MO, Couetdic G, Plésiat P. *Pseudomonas*

- aeruginosa* may accumulate drug resistance mechanisms without losing its ability to cause bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3531-6.
15. Cavallo JD, Hocquet D, Plesiat P, Fabre R and Roussel-Delvallez M. On behalf of GERPA. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*: a 2004 French multicentre hospital study. *J Antimicrobiol Chemother* 2007;59(5):1021-4.
 16. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas* infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 229-33.
 17. Wang CY, Jerng JS, Cheng KY, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalised patients: clinical features, risk factors and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:63-8.
 18. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(9):893-900.
 19. Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL, Moro AL, Fernandes JF, Martins AF, Ramos F, Goldani LZ. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(2):387-92.
 20. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006;64:7-15.
 21. Talon D, Mulin B, Rouget C et al. Risk and routes for ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respi Crit Care Med* 1998;157:978-84
 22. Cardenosa-Cendredo JAC, Sole-Violan J, Bordes Benitez A, Noguera Catalan J, Arroyo Fernandez J, Savedra Santana P, Rodriguez de Castro F. Role of the different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 1999;116:462-70.
 23. Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC, Morris G, Kaye KS, Johnson JA. Risk factors for piperacillin-tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:854-8.
 24. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:340-5.
 25. Thuong M, Arvaniti K, Ruimy R, de la Salmonière P, Scanvic-Hameg A, Lucet JC, Régnier B. Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in intensive care unit. *J Hosp Infect* 2003;53:274-82.
 26. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamt A, Daures JP, Sotto A. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect* 2004;57:209-16.
 27. Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Belloc S, Kassis N, Karabinis A, Andreumont A. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units : role of antibiotics with pseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):670-7.

28. Ortega B, Groeneveld ABJ, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:825-31.
29. Georges B, Conil JM, Buboix A, Archambaud M, Bonnet E, Saivin S, Lauwers-Cances V, Cristini C, Cougot P, Decun JF, Mathe O, Chabanon G, Marty N, Seguin T, Houin G. Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to beta-lactam antibiotics in intensive care units. *Crit Care Med* 2006;34(6):1636-41.
30. Mentezlopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, Kraniotaki H, Zervakis D, Koutsoukou A, Nanas S, Paniara O, Roussos C, Giamorellos-Bourboulis E, Routsis C, Zakyntinos SG. Prolonged use of carbapenem and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2007;33(9):1542-32.
31. Fonseca AP, Extremina C, Fonseca AF, Sousa JC. Effect of subinhibitory concentration of piperacillin/tazobactam on *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2004;53:903-10.
32. Ader F, Faure K, Guery B, Nseir S. *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* interaction in the respiratory tract: from pathophysiology to a therapeutic perspective. *Pathol Biol* 2007; *In press*
33. Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO, Ros A, Lucht F, Pozzetto B. Epidemiology of nosocomial infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pathol Biol* 2005;53(6):341-8.
34. Widmer AF, Wenzel RP, Trilla A, Bale MJ, Jones RN, Doebbeling BN. Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a surgical intensive care unit: probable transmission via hands of a health care worker. *Clin Infect Dis* 1993;16:372-6.
35. Blanc DS, Parret T, Janin B, Raselli P, Francioli P. Nosocomial infections and pseudoinfections from contaminated bronchoscopes: two-year follow up using molecular markers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:134-6.
36. Bert F, Maubec E, Bruneau B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated tap water in neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect* 1998;39:53-62.
37. 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;39:301-7.
38. Bou R, Aguilar A, Perpignan J, Ramos P, Peris M, Lorente L, Zuniga A. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections related to a flexible bronchoscope. *J Hosp Infect* 2006;64(2):129-35.
39. Makimoto K, Ashida N, Qureshi N, Tsuchida T, Sekikawa A. Development of a nosocomial outbreak investigation database. *J Hosp Infect* 2005;59:215-9.
40. Bertrand X, Blasco G, Belle E, Boillot A, Capellier G, Talon D. Importance de la transmission croisée dans l'épidémiologie de *Pseudomonas aeruginosa* en service de soins intensifs. *Ann F Anesth Rea* 2003;22:505-9.

41. Hargreaves J, Shireley L, Hansen S, Bren V, Fillipi G, Lacher C, Esslinger V, Watne T. Bacterial contamination associated with electronic faucets: a new risk for healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:202-5.
42. Trautmann M, Michalsky T, Wiedeck H, Radosavljevic V, Ruhnke M. Tap water colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical intensive care unit and relation to *Pseudomonas* infections of ICU patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:49-52.
43. 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.
44. Lashéras A, Guisset O, Boulestreau H, Rogues AM, Fiore M, Szajner S, Bézian MC, Gabinski C, Gachie JP. Réservoirs et transmission de *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation médicale. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2006;36:99-104.
45. Berthelot P, Chord F, Mallaval F, Brajon D, Pozetto B. Magnetic valves as a source of faucet contamination with *Pseudomonas aeruginosa*? *Intensive Care Med* 2006;32:1271.
46. Rogues AM, Boulestreau H, Lashéras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, Castaing Y, Bébéar CM, Gachie JP. Contribution of tap water to patient colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 2007;67(1):72-8.
47. Anaissie AJ, Penzag SR, Dignani C. The hospital water supply as a source of nosocomial infections. A plea for action. *Arch Intern Med* 2002;162:1483-92.
48. Blanc DS, Nahimana I, Petignat C, Wenger A, Bille J, Francioli P. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infection in intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:1964-8.
49. Pitten FA, Panzig B, Schröder G, Tietze K, Kramer A. Transmission of a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain at a German University Hospital. *J Hosp Infect* 2001;47:125-30.
50. Murthy SK, Baltch AL, Smith RP, Desjardin EK, Hammer C, Conroy JV, Michelsen PB. Oropharyngeal and fecal carriage of *Pseudomonas aeruginosa* in hospital patients. *J Clin Microbiol* 1989;27:35-40.
51. Blanc DS, Petignat C, Janin B, Bille J, Francioli P. Frequency and molecular diversity of *Pseudomonas aeruginosa* upon admission and during hospitalization: a prospective epidemiologic study. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:242-7.
52. Lepelletier D, Caroff N, Riochet D, Bizouarn P, Bourdeau A, Le Gallou F, Espaze E, Reynaud A, Richet H. Role of hospital stay and antibiotic use on *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal colonization in hospitalized. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(9):600-3.
53. Bertrand X, Baily P, Blasco G, Balvay P, Boillot A, Talon D. Large outbreak in an intensive care unit of colonization or infection with *Pseudomonas aeruginosa* that overexpressed an active efflux pump. *Clin Infect Dis* 2000;31:9-14.
54. Pena C, Guzman A, Suarez C, Dominguez MA, Tubau F, Pujol M, Gudiol F, Ariza J. Effects of carbapenem exposure on the risk for digestive tract carriage of intensive care unit-endemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1967-71.

55. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Resp Care* 2005;50:725-39.
56. Bertrand X, Thouverez M, Talon D, Boillot A, Capellier G, Floriot C, Helias JP. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med* 2001;27:1263-8.
57. Bergmans D, Bonten M, van Tiel F, 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.
58. 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;160:1212-19.
59. Speijer H, Savelkoul PHM, Bonten MJ, Stobberingh EE, Tjhi JHT. Application of different genotyping methods for *Pseudomonas aeruginosa* in a setting of endemicity in an intensive care unit. *J Clin Microbiol* 1999;37:3654-61.
60. Kropec A, Huebner J, Riffel M, Bayer U, Benzing A, Geiger K, Daschner FD. Exogenous or endogenous reservoirs of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* infections in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;19:161-5.
61. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Pain P, Jospe R, Venet C, Carricajo A, Aubert G, Ros A, Dumont A, Lucht F, Zeni F, Auboyer C, Bertrand JC, Pozzeto B. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in ventilated patients. *Intensive Care Med* 2001;27:503-12.
62. Talon D, Cailleux V, Thouverez M, Michel-Briand Y. Discriminatory power and usefulness of pulsed field gel electrophoresis in epidemiological studies of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect* 1995;30:125-31.
63. Tenover F, Arbeit RD, Coering RV. How to select and interpret molecular strain typing methods for epidemiological studies of bacterial infections. A review for health care epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:426-39
64. Foca M, Jakob K, Whittier S, Della Latta P, Factor S, Rubenstein D, Saiman L. Endemic *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal intensive care unit. *N Engl J Med* 2000;343:696-700.
65. Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, Sewell LV, Hutwagner LC, Carson LA, Robinson DA, Smithee LM, Jarvis WR. 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;21:80-5.
66. 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.
67. Pelupessy I, Bonten MJM, Diekmann O. How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings? *PNAS* 2002;99(8):5601-5.

68. 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.
69. Trautmann M, Bauer C, Schumann C, Hahn P, Höher M, Haller M, Lepper PM. Common RAPD pattern of *Pseudomonas aeruginosa* from patients and tap water in a medical intensive care unit. *Int J Hyg Environ Health* 2006;209:325-33.
70. 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:S41-S49.
71. Vallés J, Mariscal D, Cortés P, Coll P, Villagra A, Diaz E, Arigas A, Rello J. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-years prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:1768-75.
72. Ruimi R, Genauzeau E, Barnabe C, Beaulieu A, Tibayrenc M, Andremont A. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from ventilated patients with nosocomial pneumonia, cancer patients with bacteremia, and environmental water. *Infect Immun* 2001;69:584-8.
73. Fenner L, Richet H, Raoult D, Papazian L, Martin C, La Scola B. Are clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* more virulent than hospital environmental isolates in amebal co-culture test ? *Crit Care Med* 2006;34(3):823-8.
74. Vives-Florez M, Garnica D. Comparison of virulence between clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Int Microbiol* 2006;9(4):247-52.
75. CTIN. Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé. Air, eaux et surface. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées. Comité Technique des Infections Nosocomiales, 2002.
76. CTIN. Maîtrise de la diffusion des bactéries multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé. Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes Handicapées. Comité Technique des Infections Nosocomiales, 1999.
77. Boyer A, Tran V, Dousseau A, Thiebault R, Rogues AM, Vargas F, Gruson D. Facteurs de risque d'acquisition de *P. aeruginosa*: impact relatif de l'antibiothérapie et de l'environnement du patient. *Reanimation* 2007;16: S126.
78. CTINILS. Actualisation de la définition des infections nosocomiales. Ministère de la Santé, 2007
Rapport complet : Actualisation des définitions des infections nosocomiales (novembre 2006).
Texte court : Définition des infections associées aux soins (mai 2007).

ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES INVESTIGATEURS

CENTRE		LISTE DES INVESTIGATEURS (VEUILLEZ INDIQUER LE NOM ET PRENOM)	
N°	NOM ET ADRESSE COMPLETE		
		<i>Personne qui dirige et surveille la recherche</i>	
1	CHU de Bordeaux	Anne-Marie Rogues	Service : Hygiène Hospitalière Mail : anne-marie.rogues@chu-bordeaux.fr Tel : 05 56 79 55 53
		<i>Liste des personnes qui réalisent la recherche</i>	
		Anne-Gaëlle Venier	Service : Hygiène Hospitalière Mail : anne-gaëlle.venier@chu-bordeaux.fr Tel : 05 56 79 55 53
		Alexandre Boyer Didier Gruson	Service : Réanimation Médicale Mail : alexandre.boyer@chu-bordeaux.fr Tel : 05 56 79 55 17
		Véronique Dubois	Service : Laboratoire de Bactériologie Mail : veronique.dubois@bacterio.u-bordeaux2.fr Tel : 05 57 57 10 75
2	CHU de Besançon Hôpital Jean Minjot Bd Fleming 25030 Besançon Cedex	Daniel Talon	Service : Hygiène Hospitalière Mail : daniel.talon@ufc-chu.univ-fcomte.fr Tel : 03 81 66 81 66
3	CHU de Montpellier Hôpital Saint Eloi 80 av Augustin Fliche 34295 Montpellier Cedex 5	Sylvie Aubas Patrick Chardon	Service : Hygiène Hospitalière Mail : s-aubas@chu-montpellier.fr Tel : 04 67 33 76 26 p-chardon@chu-montpellier.fr
4	CH de Tourcoing 155 Rue du Pdt Coty 59208 Tourcoing	Serge Alfandari	Service : Réanimation/Hygiène Hospitalière Mail : alfandari@nordnet.fr Tel : 03 20 69 44 30
5	APHP Hôpital Lariboisière 2 Rue Ambroise Paré 75475 Paris Cedex 10	Jean-Michel Guérin Bruno Mégarbane Marie-José Sanson-Le Pors	Service : Hygiène Hospitalière Mail : jean-michel.guerin@lrp.aphp.fr Tel : 01 49 95 85 69
6	APHP Hôpital Poincaré 104 Bd R Poincaré 92380 Garches	Christine Lawrence	Service : Hygiène Hospitalière Mail : christine.lawrence@rpc.aphp.fr Tel : 01 47 10 77 25
		Bernard Clair	Service : réanimation Mail : bernard.clair@rpc.aphp.fr Tel : 01 47 10 77 84
7	CHU Lyon Sud	Alain Lepape Eve Tognet	Service : Réanimation Mail : alain.lepape@chu-lyon.fr Tel : 04 78 86 19 88
		Michel Perraud	Service : Laboratoire environnement Mail : michel.perraud@chu-lyon.fr Tel : 04.72.11.07.13
8	CH de Lens	Dominique Trivier	Service : Hygiène Hospitalière Mail : dtrivier@ch-lens.fr Tel : 03 21 69 16 89

ANNEXE 2 : PRINCIPALES DEFINITIONS DES INFECTIONS

PNEUMOPATHIE

Pneumopathie certaine ou probable

· Signes radiologiques

- Image évocatrice de pneumonie (opacité(s) parenchymateuse(s) anormale(s), récente(s) et évolutive(s)).

NB : en l'absence d'antécédent de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacente, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit, sinon, deux clichés sont demandés.

· Et au moins l'un des signes suivants :

- hyperthermie > 38°C sans autre cause,
- leucopénie (< 4000 GB/mm³) ou hyperleucocytose (> 12 000 GB/mm³)

· Et au moins l'un des signes suivants :

- apparition de sécrétions purulentes ou modification des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance)
- toux ou dyspnée ou tachypnée
- auscultation évocatrice
- aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire

· Et selon le moyen diagnostique utilisé :

Cas 1 - Diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique protégé avec numération de micro-organismes :

- lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec seuil > 10⁴ UFC/ml,
- ou ≥ 2 % cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes au Gram à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA),
- ou brosse de Wimberley avec seuil > 10³ UFC/ml,
- ou prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil > 10³ UFC/ml

Cas 2 - Diagnostic bactériologique effectué par examen bactériologique non protégé avec numération de micro-organismes : bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil > 10⁶ UFC/ml (seuil en l'absence d'antibiothérapie antérieure)

Cas 3 - Méthodes microbiologiques alternatives :

- hémocultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse)
- ou culture positive du liquide pleural
- ou abcès pleural ou pulmonaire avec culture positive
- ou examen histologique du poumon évocateur de pneumonie
- ou méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire) validées par des études de niveau de preuve élevé.

Pneumopathie possible ou clinique

- mêmes éléments vus ci-dessus mais cas différents concernant le moyen diagnostique utilisé :

Cas 4 - Bactériologie des expectorations ou examen non quantitatif des sécrétions bronchiques
ou

Cas 5 - Aucun critère microbiologique.

- **Ou**, en l'absence de possibilité de réaliser une radiographie pulmonaire :

- présence d'au moins 3 signes cliniques de la sphère respiratoire :

- apparition ou aggravation d'une toux

- apparition ou aggravation d'une expectoration

- apparition ou aggravation d'une dyspnée

- apparition ou aggravation d'un encombrement bronchique

- apparition ou aggravation des signes auscultatoires

- apparition d'une douleur thoracique

- augmentation de la fréquence respiratoire (tachypnée de repos > 25)

- Associés à au moins 1 signe systémique :

- fièvre > 38°C

- aggravation de la dépendance ou de l'état mental non expliquée par ailleurs.

INFECTION URINAIRE

Une bactériurie asymptomatique n'est pas considérée comme une infection urinaire.

· Fièvre ($> 38^{\circ} \text{C}$) et/ou impériosité mictionnelle et /ou brûlure mictionnelle et/ou pollakiurie et/ou douleur sus-pubienne, en l'absence d'autre cause, infectieuse ou non.

· **ET**

- Sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/ml) et uroculture positive ($\geq 10^3$ micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents,

- Avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents : uroculture positive ($\geq 10^5$ micro-organismes/ml) et au plus 2 micro-organismes différents.

BACTERIEMIE

Au moins une hémoculture positive* prélevée au pic thermique (avec ou sans autre signe clinique)

sauf pour les micro-organismes suivants :

· Staphylocoques à coagulase négative

· *Bacillus spp.* (sauf *B. anthracis*)

· *Corynebacterium spp.*

· *Propionibacterium spp.*

· *Micrococcus spp.*

· ou autres micro-organismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable,

pour lesquels deux hémocultures positives prélevées lors de ponctions différentes, à des moments différents, sont exigées.

INFECTION SUR CATHETER

Le seuil considéré comme significatif de la concentration des micro-organismes isolés par la culture quantitative de cathéter est défini à $\geq 10^3$ UFC/ml pour un micro-organisme.

INFECTION LOCALE

En l'absence de bactériémie, le diagnostic d'infection de cathéter locale repose sur

- La culture significative du cathéter ($\geq 10^3$ UFC/ml),
- **ET** au moins l'un des signes suivants :
 - régression totale ou partielle des signes infectieux dans les 48h suivant l'ablation,
 - purulence de l'orifice d'entrée du cathéter ou tunnelite.

NB : pour les cathéters veineux périphériques, si le cathéter n'a pas été mis en culture, il est considéré que le patient présente une infection locale en cas de présence de pus au site d'insertion du cathéter **et** culture positive du site d'insertion.

INFECTION SUR CATHETER AVEC BACTERIEMIE

L'infection bactériémique sur cathéter est définie par la présence d'une bactériémie survenant dans les 48 heures encadrant le retrait du cathéter,

ET

pour les cathéters veineux centraux au moins l'un des signes suivants :

- une culture positive du site d'insertion au même micro-organisme,
- une culture du cathéter $\geq 10^3$ UFC/ml avec le même micro-organisme,
- un rapport hémoculture quantitative centrale/hémoculture quantitative périphérique > 5 ,
- un délai différentiel de positivité des hémocultures centrale et périphérique > 2 heures.

pour les cathéters veineux périphériques au moins l'un des signes suivants :

- la présence de pus au site d'insertion, en l'absence d'une autre porte d'entrée identifiée
- une culture du cathéter $\geq 10^3$ UFC/ml avec le même micro-organisme

INFECTION DU SITE OPERATOIRE

INFECTION SUPERFICIELLE DE L'INCISION

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement, diagnostiquée par :

Cas 1 - Ecoulement purulent ou puriforme de l'incision ou du drain.

Cas 2 - Micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture du liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire.

Cas 3 - Ouverture par le chirurgien en présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur ,

Et micro-organisme isolé par culture (ou culture non faite ou culture négative mais traitement antibiotique mis en place).

NB. : *L'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme une infection.*

INFECTION PROFONDE DE L'INCISION OU DE L'ORGANE-ESPACE

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a eu mise en place d'un implant ou d'une prothèse, affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, diagnostiquée par :

Cas 1 - Ecoulement purulent ou puriforme provenant d'un drain sous-aponévrotique ou placé dans l'organe ou le site ou l'espace.

Cas 2 - Déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien et au moins l'un des signes suivants : fièvre > 38° C, douleur localisée, sensibilité à la palpation et micro-organisme isolé par culture (ou culture non faite ou culture négative mais traitement antibiotique mis en place).

Cas 3 - Abscesses ou autre signe d'infection de la partie profonde ou de l'organe ou de l'espace observé lors d'une réintervention chirurgicale ou d'un examen radiologique ou histopathologique.

ANNEXE 3: SCORE IGSII

LEGALL JR, LEMESHOW S, SAULNIER F. *New simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* JAMA 1993, 270: 2957-63.

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age en années												<40							40-59			60-69	70-74	75-79			
F.C. en bpm				<40							40-69	70-119				120-59			≥ 160								
P.A. systolique en mm Hg	<70							70-99				100-199		≥ 200													
Température en °C												<39°			≥ 39°												
PaO2/FiO2 si VM ou CPAP en mmHg				<100	100-199		≥200					≥ 1.000															
Diurèse l/24h en				<0.50		0.50-0.999																					
Urée mmol/l (ou g/l) en												1.0-19.9		≥ 20.0													
Leucocytes 10 ³ /mm ³ en			<1.0									<10.0 (<0.60)					10.0-29.9 (0.60-1.79)				≥30.0 (≥1.80)						
Kaliémie en mmol/l en										<3.0		3.0-4.9			≥ 5.0												
Natrémie en mmol/l en												125-144	≥145														
HCO3 ⁻ en mEq/l en												≥ 20															
Bilirubine si ictère en μmol/l (mg/l) en												<68.4 (<40.0)				68.4-102.5 (40.0-59.9)											≥ 102.6 (≥ 60.0)
Score de Glasgow en points	<6	6-8			9-10			11-13				14-15															
Maladies chroniques																											
Type d'admission												Chir. prog.					Méd.		Chir urg.								
Sommes des points																											
																				Cancer méta.		Mal. hém.				SID A	

ANNEXE 4 : SCORE DE CHARLSON

Score	Comorbidité
1	Infarctus du myocarde
1	Insuffisance cardiaque
1	Pathologie vasculaire périphérique
1	Maladie cérébro-vasculaire
1	Démence
1	Pathologie chronique pulmonaire
1	Connectivite
1	Ulcère
1	Pathologie hépatique peu sévère
1	Diabète
2	Hémiplégie
2	Pathologie rénale sévère ou modérée
2	Diabète avec lésion d'organe
2	Tumeur
2	Leucémie
2	Lymphome
3	Pathologie hépatique sévère ou modérée
6	Tumeur solide métastatique
6	SIDA

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.

ANNEXE 5 SCORE OMEGA D'ACTIVITE EN REANIMATION

Historique

Le champ Oméga est caractérisé par un score d'activité élaboré par la Commission d'Évaluation de la Société de Réanimation de Langue Française à la demande de la Direction des Hôpitaux. Contrairement aux autres champs du Catalogue des Actes Médicaux, le score Oméga n'est pas basé sur le concept d'Indice de Coût Relatif. Les grands principes qui ont guidé son élaboration sont les suivants:

- Nécessité d'un score simple et donc sélection d'un nombre limité d'actes,
- Prise en compte de la spécificité de la réanimation dans son aspect "service clinique" et non pas uniquement "médico-technique" prestataire d'actes,
- Évaluation correcte de la complexité des soins de l'ensemble du séjour d'un patient.

Une première version du score Oméga a été publiée dans le Catalogue des Actes Médicaux en 1985 (B.O. 85-9 bis). Ultérieurement, une étude prospective multicentrique a été réalisée, incluant 25 centres, soit 735 patients de réanimation, pour vérifier la pertinence du score Oméga en le comparant à la charge en soins mesurée par le système canadien PRN 1987. A l'issue de ce travail, quelques modifications ont été apportées à la version initiale du champ Oméga permettant l'élaboration d'un score validé présenté dans cette mise à jour.

Le score d'activité Oméga est donc basé sur le recensement pendant toute la durée de séjour du patient de 47 actes thérapeutiques, dont la pondération varie de 1 à 10 points Oméga, répartis en 3 catégories:

- la catégorie 1 comporte 28 actes enregistrés seulement une fois quelque soit le nombre réel d'actes effectués pendant le séjour.
- la catégorie 2 comporte 11 actes enregistrés chaque fois qu'ils sont réalisés,
- la catégorie 3 est constituée de 8 actes comptés chaque jour où ils sont effectués.

Le score d'activité Oméga est calculé en fin de séjour et est égal à la somme des points de chaque catégorie. Pour mieux caractériser le type d'activité d'un service, il paraît nécessaire de colliger non seulement le score total, mais également les valeurs de chaque catégorie calculées sur l'ensemble du séjour. Par contre, la prise en considération d'un acte isolément ne peut pas être interprétée correctement en terme de complexité de charge en soins ou utilisée en dehors du champ Oméga.

REGLES GÉNÉRALES DE CALCUL DU SCORE OMEGA

Les actes de réanimation sont enregistrés différemment selon leur catégorie:

1 - Catégorie 1

Les actes de cette catégorie sont enregistrés s'ils sont effectués au moins une fois au cours du séjour dans l'unité de réanimation. Ils ne sont enregistrés qu'une seule fois par séjour s'ils sont effectués plusieurs fois.

2 - Catégorie 2

Les actes de cette catégorie sont enregistrés chaque fois qu'ils sont effectués. Les points Oméga correspondants sont donc comptabilisés autant de fois que l'acte est effectué au cours d'un même séjour chez un même malade.

3 - Catégorie 3

Les actes de cette catégorie sont enregistrés chaque jour de leur réalisation. Les points Oméga correspondants s'obtiennent donc en multipliant la valeur de l'acte par sa durée de réalisation en jours. La valeur du score d'activité Oméga est égale à la somme en points Oméga des actes des catégories 1, catégorie 2, et catégorie 3, recueillis sur la totalité du séjour du patient.

Catégorie 1 : Actes à relever une seule fois par séjour	
D100 Trachéotomie: mise en place ou surveillance	6
D101 Drains thoraciques/péricardiques: mise en place ou surveillance	6
D102 Entraînement à la ventilation à domicile	6
D103 Cathéter central ou Désilet : mise en place ou surveillance (pour le nouveau-né: cathéter Jonathan, Broviak, veineux, ombilical)	3
D104 Cathéter artériel pulmonaire: mise en place ou surveillance	6
D105 Cathéter artériel: mise en place ou surveillance (pour le nouveau-né: cathéter ombilical, radial, temporal)	3
D106 Sonde d'entraînement électrosystolique: mise en place ou surveillance	3
D107 Intubation: mise en place ou surveillance	6
D108 Contrepulsion aortique: mise en place ou surveillance	10
D109 Cardioversion	3
D110 Traitement d'un arrêt circulatoire	10
D111 Utilisation de drogues vasoactives	6
D112 Utilisation de fibrinolytiques	10
D113 Perfusion de dérivés sanguins, volume supérieur à 1/2 masse sanguine en 24H (pour le nouveau-né: volume supérieur à 40ml/kg)	10
D114 Lavage gastrique	1
D117 Alimentation parentérale: 35 calories/kg/jour pendant au moins 10 jours (pour le nouveau-né: 20 calories/kg/jour)	6
D118 Alimentation entérale: 35 calories/kg/jour pendant au moins 10 jours, à débit constant	3
D119 Réinjection d'ascite	10
D120 Tamponnement de varices oesophagiennes: mise en place ou surveillance	3
D121 Shunt artério-veineux: mise en place ou surveillance	10
D122 Sonde urétérale: mise en place ou surveillance	3
D123 Cathéter sus-pubien: mise en place ou surveillance	1
D124 Traction orthopédique complexe	6
D125 Bilans neurologiques rapprochés	1
D126 Drainage de liquide céphalo-rachidien	1
D127 Monitoring de la pression intracrânienne	3
D128 Sédation de plus de 24 heures	6
D130 Ponction-lavage péritonéale	3

Catégorie 2 : Actes à relever à chaque réalisation	
D150 Épuration extrarénale séquentielle ou épuration extra-corporelle séquentielle	10
D151 Plasmaphérèse (pour le nouveau-né: exsanguino-transfusion)	10
D152 Endoscopie bronchique, y compris lavage alvéolaire, dans le service	3
D153 Endoscopie digestive dans le service	3
D154 Oxygénothérapie hyperbare dans le service	10
D155 Préparation et accompagnement de transport hors du service de réanimation (exclu: transport par le S.M.U.R., transport pour intervention chirurgicale)	3
D156 Préparation de transport par le S.M.U.R. (exclu : transport pour intervention chirurgicale)	1
D157 Échographie dans le service	3
D158 Scintigraphie dans le service	6
D159 Angiographie dans le service	10
D160 Préparation, accompagnement ou accueil au retour de bloc opératoire (exclu: transport par le S.M.U.R.)	6

Catégorie 3 : Actes à relever chaque jour	
D170 Ventilation spontanée avec P.E.P. et C.P.A.P	10
D171 Ventilation mécanique	10
D172 Dialyse péritonéale continue ou hémofiltration continue	10
D115 Pansement chirurgical complexe	6
D116 Réinstillation digestive	6
D129 Isolement d'un malade en chambre stérile ou isolateur	10
D177 Enfant sous incubateur	1
D179 Surveillance continue de réanimation	4

ANNEXE 6 : CAHIER D'OBSERVATIONS, DONNEES PATIENT

VOLET PATIENT

Numéro d'identification : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| Sexe : Masculin Féminin

Date d'entrée : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| Date de sortie : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

Décès ? Oui Non si oui Date de décès : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

Motif d'hospitalisation :

ANTECEDENTS

• Patient ayant un ATCD d'infection ou de colonisation à *P. aeruginosa* ? Oui Non

• Patient déjà hospitalisé dans l'année ? Oui Non

• Patient déjà hospitalisé dans le service pendant la période de l'étude ? Oui Non
Si oui Numéro d'identification précédent : |_|_|_|_|_|_|

• Patient opéré dans les 30 jours précédant l'admission dans le service? Oui Non

• Antibiothérapie avant son admission dans le service? Oui Non
si oui préciser :

- Arrive dans le service avec une antibiothérapie? Oui Non

Si oui

Molécule (DCI) :.....Posologie /jour :Date début |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| ou sinon Durée (en jours):

Plusieurs antibiotiques possibles pour un même patient

- Antibio prophylaxie chirurgicale dans le mois précédant l'admission ? Oui Non

Si oui : Molécule (DCI) :.....Posologie : Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

Plusieurs antibiotiques possibles pour un même patient

- Antibiothérapie de 8 jours ou plus dans le mois précédant l'admission ? Oui Non

Si oui

Molécule (DCI) :.....Posologie /jour :Date début |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| date de fin |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_| ou sinon Durée (en jours):

Plusieurs antibiotiques possibles pour un même patient

A L'ADMISSION DANS LE SERVICE

- CHARLSON : |_|_|
- Immunodépression (définition ENP 2006) : Oui Non
- Patient annoncé colonisé ou infecté à *P. aeruginosa* à l'admission ? Oui Non
- Résultats des prélèvements de dépistage à l'admission : présence de *P. aeruginosa* Oui Non

Si oui, préciser :

Site : Date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Num identifiant prélèvement : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Plusieurs sites possibles (rectal, gorge/crachats). Le numéro identifiant du prélèvement doit être unique.

AU COURS DU SEJOUR

- IGS II à 24h: |_|_|_|

Prescription d'antibiotique(s) au cours du séjour Oui Non

Non

Si oui :

Molécule (DCI) : Quantité /jour: Début: |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Fin: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Plusieurs antibiotiques possibles pour un même patient

Précautions d'isolement pour ce patient? Oui Non

Si oui :

Début : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Fin : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Type d'isolement : Contact Gouttelettes Air Protecteur

Plusieurs mises en isolement possibles durant le séjour

Colonisation ou infection pulmonaire à *Candida sp.* au cours du séjour ? Oui Non

Si oui :

Date de diagnostic : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date de dernier prélèvement négatif : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Plusieurs colonisations ou infections possibles durant le séjour

Lit(s) occupé(s) par le patient pendant le séjour :

Numéro de lit : |_|_| Du : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Au : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Plusieurs lits possibles. Un lien doit être fait avec les données du service pour savoir si ce lit est situé dans une chambre commune ou non et permettre de déterminer la proximité d'un patient à un (ou plusieurs) autre(s) patient(s) porteur(s).

Exposition à des dispositifs invasifs au cours du séjour :

- Endoscopie bronchique Oui Non

Si oui : nombre d'endoscopies bronchiques au cours du séjour : |_|_|

Date: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Plusieurs endoscopies possibles

- Ventilation mécanique invasive Oui Non

Si oui : Date de début: |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Date de fin : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Possibilité de plusieurs séquences de ventilation

- Ventilation mécanique non invasive Oui Non

Si oui : Date de début: |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Date de fin : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Possibilité de plusieurs séquences de ventilation

- Sonde urinaire Oui Non

Si oui : Date de début: |_|_| |_|_| |_|_|_|_| Date de fin : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Possibilité de plusieurs sondages

NB : l'analyse des données devra permettre de déterminer les expositions du patient :

Synthèse de l'exposition de ce patient à une contamination des points d'eau, lors de son séjour

Présence de *P. aeruginosa* dans l'environnement hydrique proche (chambre ou box) ou lointain (salle de soins) ? Si oui indiquer les fenêtres (dates et durées) d'exposition et les points d'eau concernés.

Présence de *P. aeruginosa* de même génotype dans l'environnement hydrique proche (chambre ou box) ou lointain (salle de soins) ? Si oui indiquer les fenêtres (dates et durées) d'exposition et les points d'eau concernés.

Synthèse de l'exposition de ce patient à d'autres patients contaminés, lors de son séjour

Présence de *P. aeruginosa* chez d'autres patients du service pendant le séjour de ce patient :

- représentant un risque élevé de transmission croisée (même chambre en même temps),
- représentant un risque modéré de transmission croisée (autre chambre mais en même temps),
- représentant un risque faible de transmission croisée (même chambre mais avant l'arrivée de ce patient dans cette chambre).

Si oui indiquer les fenêtres d'exposition et les patients concernés

Présence de *P. aeruginosa* de même génotype chez d'autres patients du service pendant le séjour de ce patient :

- représentant un risque élevé de transmission croisée (même chambre en même temps),
- représentant un risque modéré de transmission croisée (autre chambre mais en même temps),
- représentant un risque faible de transmission croisée (même chambre mais avant l'arrivée de ce patient dans cette chambre).

Si oui indiquer les fenêtres d'exposition et les patients concernés

• **Résultats des prélèvements des points d'eau au cours de l'étude**

Numéro du robinet : |_|_|_|_| Num identifiant prélèvement : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de prélèvement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

Résultat : *P. aeruginosa* ? Oui Non Si oui : renseigner l'antibiogramme

• **Modification sur l'un des points d'eau entre le 15 janvier et le 15 juillet 2008**

Oui Non

Si oui :

Numéro du robinet : |_|_|_|_|

Action menée : Changement robinetterie Désinfection Condamnation

Autre :.....

Date de la modification : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|

A la fin de l'étude, indiquer pour le service :

- Consommation de produits hydro-alcooliques sur la période de l'étude (en litres) |_|_|_|_|_|_|_|

- Nombre de journées d'hospitalisation sur la période de l'étude |_|_|_|_|_|_|_|

- Consommation de gants à usage unique non stériles sur la période (unités) : |_|_|_|_|_|_|_|

- Consommation de tabliers (ou surblouses) à usage unique sur la période (unités) |_|_|_|_|_|_|_|

- Nombre d'admissions sur la période de l'étude |_|_|_|_|_|_|_|

DOCUMENT D'ENREGISTREMENT - ETUDE DYNAPYO
PRELEVEMENTS DE POINTS D'EAU

Traitement du prélèvement dans le centre hospitalier participant

- **Numéro identifiant du prélèvement** |_|_|_|_|_|_|_|_|

- **Résultats laboratoire**

Présence de *P. aeruginosa* ? : Oui Non

Si *P. aeruginosa* :

Plusieurs souches identifiées ? Oui (nombre de souches :) Non

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

NB : pour ce numéro identifiant indiquer dans l'ordre le numéro du service, celui du patient, celui du prélèvement, puis un numéro ordinal pour cette souche.

Important :

- **Agrafer les résultats du sérotypage et l'antibiogramme** à cette fiche en indiquant sur chacun d'eux le numéro de la souche correspondante
- Identifier la ou les souches, la (les) **conserver en gélose semi-molle avant envoi mensuel au centre coordonnateur**

Envoi fait au centre coordonnateur : Oui Non

ANNEXE 9 : DOCUMENTS D'ENREGISTREMENT CHU DE BORDEAUX
Traitement du prélèvement dans le centre hospitalier coordonateur (CHU Bordeaux)

Document d'enregistrement - **CULTURE DE LA SOUCHE ET CONGELATION**

Type de prélèvement : Patient Eau

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| si patient |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| si eau

Culture possible Oui Non

Si oui : Présence de *P. aeruginosa* ? : Oui Non

Si *P. aeruginosa* : Aspect des colonies (aspect des principales colonies si plusieurs colonies d'aspect différent)

Taille La (« large ») Sm (« small ») M (« muqueuse »)

Couleur Jaune – vert bleu
 brun-noir rouge-brun
 apigmentée

Autres colonies différentes ? Oui Non

Si oui : Décrire leur aspect et leur attribuer un nouvel identifiant (identifiant précédent+chiffre supplémentaire)

Souche n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Sérotype |_|_|_|

Taille La (« large ») Sm (« small ») M (« muqueuse »)

Couleur Jaune – vert bleu
 brun-noir rouge-brun
 apigmentée

Souche n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Sérotype |_|_|_|

Taille La (« large ») Sm (« small ») M (« muqueuse »)

Couleur Jaune – vert bleu
 brun-noir rouge-brun
 apigmentée

Traitement du prélèvement dans le centre hospitalier coordonateur (CHU Bordeaux)

Document d'enregistrement - génotypage

Numéro identifiant de la souche : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Type de prélèvement : Patient Eau

Génotypage possible Oui Non

Résultats : *profils à préciser*

ANNEXE 10 : FICHES D'INFORMATION DU PATIENT ET DE SA FAMILLE

Document d'Information des patients concernant les pratiques de dépistage systématiques réalisés dans le service

Mademoiselle, Madame, Monsieur,

Vous êtes hospitalisé(e) en service réanimation. Dans le cadre de la prévention des infections nosocomiales, l'équipe soignante réalise régulièrement des prélèvements de dépistage chez les patients, ceci à l'admission puis toutes les semaines. Ces prélèvements permettent de dépister la présence de bactéries multirésistantes telles que le staphylocoque doré et permettent ainsi une meilleure gestion du risque nosocomial par l'équipe soignante dans l'intérêt des patients hospitalisés. Les prélèvements par écouvillonnage de la gorge, du rectum ainsi que les prélèvements de crachats sont réalisés par l'infirmier. Tous ces prélèvements sont sans effet secondaire.

Dans le cadre d'une étude multicentrique se déroulant de janvier à juillet 2009, ces prélèvements habituels donnent lieu à la recherche d'un micro-organisme supplémentaire, le *Pseudomonas aeruginosa*. Cette recherche supplémentaire se fait au laboratoire et n'implique pas de modification dans votre prise en charge par l'équipe soignante. Cette étude multicentrique a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes de contamination des patients par ce micro-organisme, ce qui, nous l'espérons, permettra d'améliorer nos connaissances et nos pratiques.

Dans le cadre de cette étude à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement informatique de certaines de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif. Les données médicales vous concernant (date de naissance, sexe, antécédents médicaux, date d'entrée et de sortie d'hospitalisation dans le service, motif d'entrée dans le service, traitements antibiotiques reçus et résultats des prélèvements pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*) seront anonymisées et transmises au promoteur de la recherche, le CHU de Bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

Si vous le souhaitez, les résultats de cette étude pourront vous être communiqués lorsqu'ils seront disponibles, il suffira d'en faire la demande à votre médecin réanimateur.

Vous remerciant pour votre confiance, nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

L'équipe du service de réanimation

Document d'Information des familles ou proches des patients concernant les pratiques de dépistage systématiques réalisés dans le service

Mademoiselle, Madame, Monsieur,

Votre parent ou ami est hospitalisé en service réanimation. Dans le cadre de la prévention des infections nosocomiales l'équipe soignante réalise régulièrement des prélèvements de dépistage chez les patients, ceci à l'admission puis toutes les semaines. Ces prélèvements permettent de dépister la présence de bactéries multirésistantes telles que le staphylocoque doré et permettent ainsi une meilleure gestion du risque nosocomial par l'équipe soignante, dans l'intérêt des patients hospitalisés. Les prélèvements par écouvillonnage de la gorge, du rectum ainsi que les prélèvements de crachats sont réalisés par l'infirmier. Tous ces prélèvements sont sans effet secondaire.

Dans le cadre d'une étude multicentrique se déroulant de janvier à juillet 2009, ces prélèvements habituels donnent lieu à la recherche d'un micro-organisme supplémentaire, le *Pseudomonas aeruginosa*. Cette recherche supplémentaire se fait au laboratoire sur les prélèvements de gorge ou de crachats et sur les prélèvements rectaux et n'implique pas de modification dans la prise en charge de votre parent ou ami par l'équipe soignante. Cette étude multicentrique a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes de contamination des patients par ce micro-organisme, ce qui, nous l'espérons, permettra d'améliorer nos connaissances et nos pratiques.

Dans le cadre de cette étude à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement informatique de certaines de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif. Les données médicales vos concernant (date de naissance, sexe, antécédents médicaux, date d'entrée et de sortie d'hospitalisation dans le service, motif d'entrée dans le service, traitements antibiotiques reçus et résultats des prélèvements pour la recherche de *Pseudomonas aeruginosa*) seront anonymisées et transmises au promoteur de la recherche, le CHU de bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, la personne que vous représentez dispose à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées le concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). La personne que vous représentez dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées

dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. La personne que vous représentez peut également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de son choix à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui la suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez.

Si vous le souhaitez, les résultats de cette étude pourront vous être communiqués lorsqu'ils seront disponibles, il suffira d'en faire la demande au médecin réanimateur.

Vous remerciant pour votre confiance, nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

L'équipe du service de réanimation

Grille de recueil service

Au cours de l'étude	
Date de début de l'étude	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Numéro du service <i>Merci de ne pas préciser le numéro de centre, le site s'en charge automatiquement</i> <i>Merci de cliquer sur le bouton "Vérifier" afin de s'assurer que le service n'ait pas déjà été saisi</i>	<input type="text"/> <input type="button" value="Vérifier"/>
Spécialité de la réanimation	<input type="text"/>
Personnel disponible dans le service (étudiants inclus)	
Nombre d'équivalent-temps plein d'IDE	<input type="text"/>
Nombre d'équivalent-temps plein d'AS ou d'ASH	<input type="text"/>
Nombre d'équivalent-temps plein de personnel médical	<input type="text"/>
Programme d'hygiène - réalisation dans le service de :	
Surveillance des IN	<input type="checkbox"/> De Juin 2008 à Décembre 2008 <input type="checkbox"/> De Janvier 2009 à Juillet 2009 <input type="checkbox"/> Non communiqué
Formation du personnel par l'EOHH	<input type="checkbox"/> De Juin 2008 à Décembre 2008 <input type="checkbox"/> De Janvier 2009 à Juillet 2009 <input type="checkbox"/> Non communiqué
Audit de pratiques	<input type="checkbox"/> De Juin 2008 à Décembre 2008 <input type="checkbox"/> De Janvier 2009 à Juillet 2009 <input type="checkbox"/> Non communiqué
Pratiques d'entretien de la robinetterie	<input type="text"/>
Rythme d'entretien	<input type="text"/>
Produit utilisé	<input type="text"/>
Démontage du brise-jet / mousseur lors de l'entretien	<input type="text"/>
Pratiques d'entretien des siphons	<input type="text"/>
Rythme d'entretien	<input type="text"/>
Produit utilisé	<input type="text"/>
	<input type="button" value="Enregistrer"/>
Fin de l'étude (du 15 janvier au 15 juillet)	
Consommation de produits hydro-alcooliques sur la période de l'étude (en litres)	<input type="text"/>
Nombre de journées d'hospitalisation complètes sur la période de l'étude	<input type="text"/>
Consommation de gants à usage non stériles sur la période (unités)	<input type="text"/>
Consommation de tabliers (ou surblouses) à usage unique sur la période (unités)	<input type="text"/>
Nombre d'admissions sur la période de l'étude	<input type="text"/>

Grille de recueil patient

Identification patient	
Date de naissance	<input type="text"/>
Sexe	<input type="text"/>
Date d'entrée	<input type="text"/>
Date de sortie	<input type="text"/>
Patient décédé	<input type="text"/>
Si oui, date de décès	<input type="text"/>
Motif d'hospitalisation	<input type="text"/>
Possibilité d'inclure ce patient	<input type="button" value="Vérier"/>

Patient ayant un ATCD d'infection ou de colonisation à <i>P.aeruginosa</i>	<input type="text"/>
Patient déjà hospitalisé dans l'année	<input type="text"/>
Patient déjà hospitalisé pendant la période de l'étude	<input type="text"/>
Si oui, merci d'indiquer le numéro d'identification précédent	<input type="text"/>
Patient opéré dans les 30 jours précédant l'admission dans le service	<input type="text"/>
Antibiothérapie avant son admission dans le service	<input type="text"/>
Si oui, préciser	
Arrive dans le service avec une antibiothérapie	<input type="text"/>
Antibiothérapie	
Molécule (DCI)	<input type="text"/>
Posologie/jour	<input type="text"/> mg
Date début	<input type="text"/>
ou sinon durée (en jours)	<input type="text"/>
<input type="button" value="Enregistrer"/>	
Antibioprophylaxie chirurgicale dans le mois précédant l'admission	<input type="text"/>
Antibioprophylaxie	
Molécule (DCI)	<input type="text"/>
Posologie	<input type="text"/> mg
Date	<input type="text"/>
<input type="button" value="Enregistrer"/>	
Antibiothérapie de 8 jours ou plus dans le mois précédant l'admission	<input type="text"/>
Antibiothérapie de 8 jours ou plus	
Molécule (DCI)	<input type="text"/>
Posologie/jour	<input type="text"/> mg
Date début	<input type="text"/>
Date fin	<input type="text"/>
ou sinon durée (en jours)	<input type="text"/>
<input type="button" value="Enregistrer"/>	
<input type="button" value="Enregistrer"/>	

A l'admission dans le service

CHARLISON (Calcul du score)

Immuno-dépression (définition ENP 2000)

Patient annoncé colonisé ou infecté à *P.aeruginosa* à l'admission

Enregistrer

Au cours du séjour

IGS II à 24h

Prescription d'antibiotique(s) au cours du séjour

Molécule (DCI)	<input type="text"/>
Quantité/jour	<input type="text" value="mg"/>
Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Précautions d'isolement pour ce patient

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>
Type d'isolement	<input type="text"/>

Enregistrer

Colonisation ou infection broncho-pulmonaire à *Candida sp.* au cours du séjour

Date de diagnostic	<input type="text" value="/ /"/>
Date de dernier prélèvement négatif	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

LI(s) occupé(s) par le patient pendant le séjour

Numéro de lit	<input type="text"/>
Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Exposition à des dispositifs invasifs au cours du séjour

Endoscopie bronchique

Si oui, nombre d'endoscopies bronchiques au cours du séjour

Date	<input type="text" value="/ /"/>
------	----------------------------------

Enregistrer

Ventilation mécanique invasive

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Ventilation mécanique non invasive

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Bande urinaire

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Cathéter veineux central

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Sonde nasogastrique

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Nutrition parentérale

Début	<input type="text" value="/ /"/>
Fin	<input type="text" value="/ /"/>

Enregistrer

Evolution du portage de *P.aeruginosa*

Acquisition de *P.aeruginosa*
Si oui, colonisation
infection

Eléments permettant de calculer le score de Charlson, score de comorbidité à l'admission.

Calcul du score de CHARLSON

score de CHARLSON

<input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/> Pathologie vasculaire périphérique <input type="checkbox"/> Maladie cérébro-vasculaire <input type="checkbox"/> Démence <input type="checkbox"/> Pathologie chronique pulmonaire <input type="checkbox"/> Connectivite <input type="checkbox"/> Ulcère <input type="checkbox"/> Pathologie hépatique peu sévère <input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> Hémiplégie <input type="checkbox"/> Pathologie rénale sévère ou modérée <input type="checkbox"/> Diabète avec lésion d'organe <input type="checkbox"/> Tumeur <input type="checkbox"/> Leucémie <input type="checkbox"/> Lymphome	<input type="checkbox"/> Pathologie hépatique sévère ou modérée <input type="checkbox"/> Tumeur solide métastatique <input type="checkbox"/> SIDA
---	---	---

Eléments permettant de calculer le score NEMS quotidien, score de charge en soins.

score NEMS quotidien

Note : Le score NEMS est à saisir quotidiennement.

Le score NEMS affiché ci-dessous est le **dernier** score NEMS saisi.
 Pour en saisir un nouveau, merci de **modifier la date de prise du score**, de cocher les nouveaux items correspondants et de cliquer sur le bouton **Enregistrer**.

Merci de cocher les actes ou interventions ayant été réalisées le jour indiqué.

Date de prise du score

Merci de vérifier que la date saisie est correcte

Monitoring de base signes vitaux horaires, bilans entrées-sorties	<input type="checkbox"/>
Médicaments intraveineux administrés en bolus ou en continu (Exclus: perf d'entretien et vaso-actifs)	<input type="checkbox"/>
Ventilation mécanique Toute forme de ventilation assistée ou mécanique (Oxygénothérapie et/ou respiration spontanée par tube endotrachéal ou trachéotomie sans appareil de ventilation)	<input type="checkbox"/>
Autre prise en charge ventilatoire invasive ou non invasive VS sur tube ou toute autre méthode d'oxygénation sauf mécanique (Inclus: CPAP, BIPAP, etc)	<input type="checkbox"/>
Une seule drogue vaso-active quelque soit la drogue (amine ou vasodilatateur en perfusion continue)	<input type="checkbox"/>
Plusieurs drogues vaso-actives quelque soit la drogue et la dose (amines ou vasodilatateurs en perfusion continue)	<input type="checkbox"/>
Épuration extra rénale Toutes les techniques (Technique d'hémofiltration, de dialyse ou de dialyse péritonéale)	<input type="checkbox"/>
Interventions spécifiques à l'intérieur de la réanimation Intubation, trachéotomie, endoscopie, cardioversion, défibrillation, pose d'une sonde d'entraînement électrosystolique, pose de Swan, de cath de dialyse, de drains ou de pace, chirurgie urgente dans les 24 dernières heures, lavage gastrique... (Exclus: Cath veineux et artériels, Echo, Rx, pose de sonde gastrique ou vésicale)	<input type="checkbox"/>
Interventions spécifiques en dehors de la réanimation e.g. interventions chirurgicales, procédures diagnostiques, radiologie	<input type="checkbox"/>
Total	<input type="text"/>

Volet à remplir pour chaque prélèvement patient réalisé durant l'étude DYNAPYO.

Prélèvement patient

Numéro identifiant du prélèvement

Date de prélèvement / /

Type de prélèvement

Site concerné si dépistage

Site concerné si infection

Présence de *P.aeruginosa*

Au moins une souche identifiée

Numéro identifiant de la souche

Merci de cliquer sur le bouton **Remplir** et de compléter avec un chiffre.

	Souche	Souche envoyée
<input type="button" value="Sélectionner"/>		<input style="width: 50px;" type="text"/>

Informations sur la souche

Numéro de souche

Envoi fait au centre coordonnateur

Antibiogramme

Pénicillines	ticarcilline	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	pipéracilline	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	ticarcilline + ac clavulanique	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	pipéracilline + tazobactam	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Céphalosporines	ceftazidime	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	cefsulodine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	céfépime	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	cefpirome	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Monobactames	aztréonam	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Carbapénèmes	imipénème	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	méropénème	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Aminosides	gentamicine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	tobramycine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	amikacine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	nétilmicine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Fluoroquinolones	ciiprofloxacine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
	colimycine	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Autres	fosfomycine	<input style="width: 50px;" type="text"/>

Important

- Agrafier les résultats du sérotypage et l'antibiogramme (si disponible) à cette fiche en indiquant sur chacun d'eux le numéro de la souche correspondante
- Identifier la ou les souches, la (les) conserver en gélose semi-molle avant envoi mensuel au centre coordonnateur

Tableau récapitulatif des antibiotiques selon leur activité sur une souche *P. aeruginosa* de phénotype sauvage, d'après AntibioGARDE (édition 2008).

	Antibiotiques actifs	Antibiotiques inactifs
Molécule	<p>pipéracilline (+tazobactam) ticarcilline (+ acide clavulanique) ceftazidime cefpirome aztréonam méropénem imipénème tobramycine gentamicine amikacine lévofloxacine colistine fosfomycine</p>	<p>doxycycline tigécycline thiamphénicol amoxicilline (+acide clavulanique) phénoxy-méthylpénicilline cloxacilline oxacilline céfazoline céfuroxime céfamandole céfotaxime ceftriaxone ertapénem érythromycine spiramycine roxithromycine clarithromycine azithromycine clindamycine pristinamycine ofloxacine norfloxacine acide pipémidique vancomycine téicoplanine acide fusidique métronidazole linézolide antituberculeux</p>

Résumé

Malgré les avancées en matière de prévention, *Pseudomonas aeruginosa* reste un pathogène fréquent et délétère en réanimation. Des facteurs de risque d'acquisition de ce micro-organisme ont déjà pu être identifiés, mais jamais dans un contexte multicentrique et rarement en ajustant sur des caractéristiques du service. Si l'analyse de la littérature était jusqu'alors en faveur d'une forte origine individuelle, la part du contexte d'hospitalisation et des caractéristiques de la réanimation paraît de moins en moins négligeable. Notre travail a permis non seulement de faire un état des lieux concernant les connaissances actuelles sur *Pseudomonas aeruginosa* en réanimation mais également d'identifier des profils type de patients et services de réanimation plus à risque vis à vis de ce micro-organisme. L'intérêt majeur est non seulement de pouvoir ainsi orienter les cliniciens face à une conjonction d'éléments mais surtout, là où les facteurs patients restent souvent peu modifiables, d'identifier des éléments contextuels d'acquisition sur lesquels il serait possible d'agir afin de réduire le risque infectieux.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa*, réanimation, nosocomial, infection associée aux soins, acquisition, contexte d'hospitalisation, transmission croisée

Abstract

Despite major advance in techniques and reinforcement of infection control measures, *Pseudomonas aeruginosa* remains frequent in intensive care unit (ICU) and is responsible for severe hospital-acquired infections. Several patient and pathogen-specific risk factors have been associated with acquisition of *P. aeruginosa* in ICUs Nevertheless those risk factors were identified in monocentric studies which rarely took in account the context of cares. If individual risk factors for *P. aeruginosa* acquisition have appeared to be predominant since then, the role of contextual variables seems to have been underestimated. This thesis provides insight into the epidemiology of *P. aeruginosa* in ICU, identifies individual and contextual risk factors for *P. aeruginosa* infection and *P. aeruginosa* acquisition and emphasizes the interest of contextual variables which gives new perspectives to *P. aeruginosa* prevention.

Key words : *Pseudomonas aeruginosa*, intensive care unit, nosocomial, hospital-acquired infection, acquisition