

Réduire l'incidence des infections nosocomiales grâce à un système d'assainissement à base de probiotiques : une étude d'intervention prospective multicentrique

Elisabetta Caselli^{1,2*}, Silvio Brusaferrero³, Maddalena Coccagna², Luca Arnoldo³, Filippo Berloco⁴, Paola Antonioli⁵, Rosanna Tarricone⁶, Gabriele Pelissero⁷, Silvano Nola⁸, Vincent La Fauci⁹, Alessandro Conte³, Lorenzo Tognon¹⁰, Giovanni Villone¹¹, Nelso Trua¹², Sante Mazzacane², pour l'étude SAN-ICA

Groupe^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}



¹ Section de Microbiologie et Génétique Médicale, Département des Sciences Médicales, Université de Ferrare, Ferrare, Italie, ² Centre Interdépartemental de Recherche CIAS, Départements de Sciences Médicales et d'Architecture, Université de Ferrare, Ferrare, Italie, ³ Département de Médecine, Université d'Udine, Udine, Italie, ⁴ Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma, Italie, ⁵ Département de prévention des infections, contrôle et gestion des risques, Hôpital universitaire S. Anna, Ferrare, Italie, ⁶ Centre de recherche sur la gestion de la santé et des services sociaux (CERGAS), Département d'analyse politique et de gestion publique, Université Bocconi, Milan, Italie, ⁷ Département de santé publique, médecine expérimentale et médico-légale, Université de Pavie, Pavie, Italie, ⁸ Azienda USL di Ferrara, Ferrara, Italie, ⁹ Département des sciences biomédicales et Images dentaires et fonctionnelles, Université de Messine, Messine, Italie, ¹⁰ Ospedale di Santa Maria del Prato, Feltre (Belluno), Italie, ¹¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Foggia, Foggia, Italie, ¹² Ospedale Sant'Antonio Abate, Tolmezzo (Udine), Italie

ACCÈS OUVERT

Citation : Caselli E, Brusaferrero S, Coccagna M, Arnoldo L, Berloco F, Antonioli P, et al. (2018) Réduire l'incidence des infections nosocomiales grâce à un système d'assainissement à base de probiotiques : une étude d'intervention prospective multicentrique. PLoS ONE 13(7) : e0199616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616>

Éditeur : John Conly, Université de Calgary, CANADA

Reçu : 8 février 2018

Accepté : 11 juin 2018

Publié : 12 juillet 2018

Droits d'auteur : © 2018 Caselli et coll. Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur n'importe quel support, à condition que l'auteur et la source originaux soient crédités.

Déclaration de disponibilité des données : toutes les données pertinentes se trouvent dans le document et ses fichiers d'informations complémentaires, y compris les données conservées dans le référentiel public BioStudies (<https://www.ebi.ac.uk/biostudies/>). Numéro d'accès S-BSS75.

Financement : Les auteurs déclarent avoir reçu un financement sans restriction de Copma Scrl (via Veneziani 32, 44124 Ferrara, Italie). Toutefois, cela n'a aucune influence sur la conception et la conduite de l'étude ; collecte, gestion, analyse et interprétation des données ; préparation,

¶ La composition complète du groupe d'auteurs peut être trouvée dans les remerciements * csb@unife.it

Abstrait

Les infections nosocomiales (IAS) constituent une préoccupation mondiale, encore menacée par la résistance croissante aux médicaments des agents pathogènes associés aux IAS. D'un autre côté, la contamination persistante des surfaces hospitalières contribue à la transmission des IAS, et elle n'est pas efficacement contrôlée par le nettoyage conventionnel, qui n'empêche pas la recontamination, a un impact environnemental élevé et peut favoriser la sélection de souches microbiennes résistantes aux médicaments. Dans la recherche d'approches efficaces, il a récemment été démontré qu'un système de nettoyage éco-durable à base de probiotiques (Pro-biotic Cleaning Hygiene System, PCHS) réduit de manière stable les agents pathogènes de surface, sans sélectionner d'espèces résistantes aux antibiotiques. Le but de cette étude était de déterminer si l'application du PCHS pouvait avoir un impact sur l'incidence des IAS. Une étude interventionnelle multicentrique pré-post a été réalisée pendant 18 mois dans les services de médecine interne de six hôpitaux publics italiens (du 1er janvier 2016 au 30 juin 2017). L'intervention consistait en la substitution de l'assainissement conventionnel par le PCHS, en maintenant inchangée toute autre procédure influençant le contrôle des IAS. L'incidence des IAS avant et après l'intervention était le principal critère de jugement. La charge biologique de surface a également été analysée en parallèle. À l'échelle mondiale, 11 842 patients et 24 875 échantillons environnementaux ont été interrogés. Le PCHS a été associé à une diminution significative de l'incidence cumulée des IAS, passant d'un niveau global de 4,8 % (284 patients atteints d'IAS sur un total de 5 930 patients) à 2,3 % (128 patients atteints d'IAS sur un total de 5 531 patients) (OR = 0,44, IC 95 % 0,35–0,54). (P<0,0001). Parallèlement, le PCHS était associé à une diminution stable de

révision ou approbation du manuscrit ; et décision de soumettre le manuscrit pour publication.

Intérêts concurrents : les auteurs déclarent avoir reçu des fonds sans restriction de la part de Copma srl (Ferrara, Italie), mais les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publication ou la préparation du manuscrit. Cela ne modifie pas l'adhésion des auteurs aux politiques de PLOS ONE en matière de partage de données et de matériel.

pathogènes de surface, par rapport à l'assainissement conventionnel (diminution moyenne de 83 %, plage de 70 à 96,3 %), accompagnée d'une baisse simultanée allant jusqu'à 2 Log des gènes de résistance aux **médicaments du microbiote de surface** ($P < 0,0001$; $P_c = 0,008$). Notre étude fournit des résultats qui soutiennent l'impact d'une procédure d'assainissement sur l'incidence des IAS, montrant que l'utilisation d'une intervention environnementale à base de probiotiques peut être associée à une diminution significative du risque de contracter une IAS pendant l'hospitalisation. Une fois confirmée par des expériences plus vastes et d'autres populations cibles, cette approche éco-durable pourrait être considérée comme faisant partie des stratégies de contrôle et de prévention des infections (PCI).

Enregistrement des essais – Registre international des essais cliniques ISRCTN, [ISRCTN58986947](https://www.isrctn.com/ISRCTN58986947).

Introduction

Les infections nosocomiales (IAS) constituent une préoccupation mondiale qui altère les résultats cliniques de jusqu'à 15 % de tous les patients hospitalisés dans le monde [1]. En Europe, environ 3,2 millions de patients contractent une IAS chaque année, et 37 000 en meurent comme conséquence directe d'une IAS et également en raison de la multirésistance croissante (MDR) des agents pathogènes associés aux IAS [1, 2]. Des études menées dans des hôpitaux italiens montrent une incidence des IAS de 5 à 10 % avec un taux de mortalité allant jusqu'à 20 à 30 % [3-5].

D'autre part, il est connu que les surfaces des hôpitaux sont contaminées de manière persistante par de nombreux micro-organismes qui peuvent contribuer à la transmission des IAS [6-11], car les surfaces représentent le réservoir de plusieurs agents pathogènes propagés par les patients hospitalisés et le personnel [6, 8, 10-15]. Le contrôle de la contamination des surfaces a été jusqu'à présent abordé par l'assainissement chimique conventionnel, qui présente des limites, car il ne peut pas empêcher les phénomènes de recontamination [16-19], a un impact environnemental élevé et peut contribuer à la sélection de produits résistants aux désinfectants, voire aux antibiotiques. -agents pathogènes résistants [20, 21], contribuant potentiellement à une nouvelle augmentation des agents pathogènes MDR associés aux HAI [22, 23].

Récemment, la « santé » des surfaces hospitalières a été repensée comme la santé du corps humain, considérant que, plutôt que d'éradiquer tous les agents pathogènes, les remplacer par des microbes bénéfiques pourrait être plus efficace pour prévenir les infections [24, 25]. Conformément à ce principe, une approche d'assainissement basée sur des détergents éco-durables contenant des spores de *Bacillus* probiotiques (Probiotic Cleaning Hygiene System, PCHS) a été récemment étudiée, montrant qu'elle est sans danger pour les patients hospitalisés [26], qu'elle peut diminuer de manière stable les agents pathogènes de surface jusqu'à 90 % de plus que les désinfectants conventionnels [27, 28], et il ne sélectionne pas les souches résistantes, mais les réduit plutôt [29], sans augmenter les coûts d'assainissement [27, 30].

Ici, nous avons pour objectif d'analyser l'impact sur l'incidence des IAS en mettant en œuvre une étude interventionnelle multicentrique de 18 mois (du 1er janvier 2016 au 30 juin 2017) dans six hôpitaux italiens, pour évaluer si l'utilisation unique d'un système microbien innovant et éco-durable Une procédure de nettoyage basée sur cette méthode peut influencer l'apparition d'IAS.

Méthodes

Conception de l'étude et participants Une

étude multicentrique prospective pré-post interventionnelle analysant simultanément la contamination des surfaces et l'incidence des IAS a été menée dans six hôpitaux publics italiens de taille moyenne à grande pendant 18 mois (du 1er janvier 2016 au 30 juin 2017). Le protocole d'essai a été approuvé

par les Comités d'Éthique Institutionnels de chaque structure de santé inscrite. L'essai a été enregistré dans le registre ISRCTN (ISRCTN58986947).

Les critères d'éligibilité pour les hôpitaux inscrits comprenaient : i) l'approbation du comité d'éthique local avant d'entrer dans l'étude, ii) la présence de services de médecine interne/gériatrie et de neurologie (qui ont été inclus dans l'étude), iii) une taille supérieure à 100 lits d'hospitalisation, iv) présence d'un programme établi de surveillance des IAS et d'une équipe de contrôle des infections, v) acceptation de ne pas introduire de nouvelle intervention axée sur le contrôle et la prévention des infections (PCI), affectant potentiellement l'incidence des IAS, à l'exception de celles déjà existantes dans les services hospitaliers inscrits et ceux nécessaires à la gestion d'éventuelles épidémies, tout au long de l'étude.

Les hôpitaux inscrits représentaient différentes régions géographiques italiennes (Nord, Centre et Sud) et ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes d'intervention (I1, I2). Un autre hôpital, répondant à tous les critères d'éligibilité, a été inclus en tant que contrôle externe contemporain (extC), car il n'a pas reçu d'intervention et n'a été surveillé que pour l'incidence des IAS et la charge biologique environnementale. Le groupe I1 comprenait trois hôpitaux entrant dans l'étude le 1er janvier 2016 (Feltre, Roma, Foggia) ; Le groupe I2 comprenait deux hôpitaux entrés 5 mois plus tard, le 1er mai 2016 (Vigevano et Tolmezzo) ; l'hôpital extC a été surveillé à partir du 1er mai 2016, comme pour le groupe I2 (Messine). L'attribution aléatoire a été réalisée par un enquêteur indépendant à l'aide de nombres aléatoires générés par ordinateur.

L'intervention a consisté uniquement en l'introduction de l'assainissement PCHS (un système breveté par Copma, Ferrare, Italie), en remplacement du système conventionnel à base de produits chimiques (produits chlorés). Les hôpitaux inscrits ont accepté de n'introduire aucune autre intervention susceptible d'affecter l'incidence des IAS tout au long de l'étude, à l'exception de celles déjà existantes au moment de l'inscription. Le personnel de nettoyage n'a pas changé au cours de l'étude et a été correctement formé pour l'application appropriée du PCHS dans tous les hôpitaux recevant l'intervention. Plus précisément, aucun sujet général sur le nettoyage n'a été abordé, la formation se limitant aux modalités correctes de préparation et d'utilisation des nettoyants PCHS. Aucune autre différence n'a été introduite, ni dans le nombre et la qualification du personnel de nettoyage, ni dans la fréquence des procédures, ce qui n'entraîne aucune perception différente de la part du personnel de nettoyage, du personnel soignant et des patients concernant le changement du système de nettoyage. Le personnel soignant, les extracteurs de données et les patients n'étaient pas au courant du changement du système de nettoyage.

L'étude comprenait deux phases : une période de pré-intervention de 6 mois (pré-PCHS), au cours de laquelle les hôpitaux maintenaient les procédures conventionnelles de désinfection à base de produits chimiques, et une période de 6 mois post-intervention (PCHS), au cours de laquelle le PCHS était systématiquement appliqué. avec un intervalle minimum de 2 mois entre les deux phases, lorsque le PCHS a été introduit.

Tous les nouveaux patients admis dans les services inscrits au cours des périodes pré-PCHS et PCHS ont été inclus dans l'étude et interrogés pour le développement d'IAS, sans distinction d'âge ou de sexe et en gardant leur identité complètement anonyme, de sorte qu'un consentement éclairé n'était pas nécessaire. La surveillance des IAS était déjà effectuée dans tous les hôpitaux inscrits et n'était pas mise en œuvre pour l'étude, mais au cours de l'étude, les IAS ont été surveillées quotidiennement, en continu, afin d'obtenir leur véritable valeur d'incidence. Les patients déjà présents au début des périodes pré-PCHS et PCHS, et dans la période fenêtre entre les phases pré-PCHS et PCHS, ont été exclus. L'observation des patients a été arrêtée le dernier jour des périodes pré-PCHS et PCHS.

Analyses des IAS

Chaque IAS survenant au cours des périodes d'observation chez les patients admis dans les services hospitaliers inscrits au cours des deux périodes observées a été identifiée selon les critères définis par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [31]. Tous les types d'IAS ont été inclus dans l'étude, à savoir : les infections des voies urinaires (IVU), les infections sanguines (BSI)

y compris les sepsis systémiques et cliniques liés aux cathéters vasculaires centraux (CVC), les infections gastro-intestinales (GI), les infections de la peau et des tissus mous, la pneumonie, les infections des voies respiratoires inférieures (LRI), les infections du site opératoire (SSI), infections de l'appareil reproducteur, infections EORL (yeux, oreilles, nez, gorge ou bouche), infections osseuses et articulaires, infections intra-abdominales et infections non spécifiées.

Les agents étiologiques des IAS ont été identifiés par les laboratoires de microbiologie de chaque hôpital, sur la base de tests diagnostiques de routine. Aucun changement n'a été appliqué au processus de diagnostic conventionnel de chaque hôpital, à l'exception des espèces de *Bacillus* pour lesquelles des recherches de routine ont été effectuées dans tous les échantillons cliniques.

Échantillonnage et analyses de l'environnement Le microbiote de

surface hospitalier a été analysé mensuellement par une équipe centrale (centre CIAS, Université de Ferrare). Dans ce but, trois points/pièce (sol, pied de lit et lavabo) ont été échantillonnés en double comme décrit précédemment [27, 29], dans 3 à 6 chambres/hôpital randomisés (respectivement dans des hôpitaux comptant moins ou plus de 100 lits de service inscrits). Les bactéries totales, *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Acinetobacter* spp., Mycètes, *Pseudomonas* spp. et *Clostridium* diffi-cile ont été quantifiées sur des plaques de contact Rodac spécifiques (UFC/m²).

Trimestriellement (deux fois dans les phases pré-PCHS et deux fois dans les phases PCHS), les mêmes points ont également été analysés par des tests moléculaires, comme décrit précédemment (29). En bref, la quantité totale de bactéries, le nombre de *Bacillus* et le résistome du microbiote ont été respectivement quantifiés par PCR quantitative en temps réel panB (panB-qPCR), spo0A-qPCR et une puce à ADN qPCR pour 84 gènes de résistance (Qiagen Antibiotic Resistance Genes, BAID-1901ZRA, Hilden, Allemagne). Le résistome a également été analysé dans quatre isolats PCHS-*Bacillus* de chaque campagne d'échantillonnage de la phase PCHS.

Collecte et gestion des données Des professionnels de

santé dédiés (recrutés et formés de manière standard) collectent en continu les données des dossiers cliniques des patients dans une feuille de calcul standardisée, pour chaque hôpital.

Les professionnels collectant les données cliniques n'étaient au courant qu'une étude d'incidence devait être menée pendant toute la période d'étude (18 mois) et ne connaissaient pas la durée de l'intervention et les groupes hospitaliers.

Un premier dossier clinique électronique a été rempli pour chaque patient admis et contenait des informations générales. données générales : sexe, âge, origine, date d'admission, diagnostic d'admission, présence de facteurs de risque spécifiques, antibiothérapie dans les deux semaines précédant l'admission, présence de colonisation par des micro-organismes alertes, présence éventuelle d'une infection à l'admission et de son agent étiologique.

Un deuxième formulaire, rempli en cas d'apparition d'une IAS, comprenait des informations sur l'apparition, la localisation, l'agent étiologique, le traitement médicamenteux et la résolution/issue de l'infection. Toutes les données ont été anonymisées et soumises de manière centralisée via un site Web sécurisé et protégé par mot de passe. Une équipe centrale était disponible pendant toute la période d'étude pour résoudre les problèmes informatiques, normaliser et valider l'exhaustivité des données et leur cohérence. Les analyseurs de données ne connaissaient pas la durée de l'intervention et l'allocation de l'hôpital. Un quota correspondant à au moins 10 IAS enregistrées par milieu hospitalier a été validé par un deuxième expert en aveugle, afin de minimiser le risque d'erreur de codage des infections.

Les données sur la biocharge, collectées mensuellement par l'équipe centrale (Université de Ferrare), ont également été téléchargées sur le même site Web protégé par mot de passe.

Mesures des résultats

Le principal critère de jugement était la réduction de l'incidence des IAS dans la phase PCHS par rapport à la phase pré-PCHS. Les variations des taux d'infection ont été analysées à la fois en tant qu'incidence cumulée pour 100 patients admis et en tant que taux d'incidence des IAS pour 1 000 jours-patients. Secondaire

les mesures des résultats étaient une caractérisation qualitative et quantitative de la charge biologique de la surface des hôpitaux dans les zones étudiées.

Méthodes statistiques

La puissance de l'étude a été estimée sur la base des taux d'admission et d'incidence des IAS dans les hôpitaux italiens [3–5]. La taille de l'échantillon a été calculée en considérant une puissance de 80 % pour détecter une réduction de l'incidence des infections d'au moins 25 % à partir d'un taux hypothétique de 4 %, en supposant un test bilatéral avec un niveau alpha de 0,05, et correspondait à 10 476 patients.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du test du chi carré, du test de Kolmogorov-Smirnov pour évaluer la normalité, des tests paramétriques (test t de Student) et non paramétriques (Mann-Whitney), du test d'association du chi carré et de l'analyse multivariée (régression logistique), en supposant comme statistiquement significative une valeur P d'au moins <0,05. Un modèle multivarié a été développé incluant tous les paramètres qui ont montré une corrélation statistiquement significative avec l'apparition d'IAS par analyse univariée. La correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples a été appliquée pour l'analyse des données de puces à ADN (une valeur P <0,05 était considérée comme significative). Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS201 Statistics (IBM, Bologne, Italie).

Recrutement

Tous les hôpitaux inscrits ont terminé l'étude, garantissant une surveillance continue pendant une période de 6 mois en phase de pré-intervention (pré-PCHS) et une période de 6 mois en phase d'intervention (PCHS) (Fig. 1). Dans l'ensemble, l'étude a interrogé 11 842 patients, 11 461 des hôpitaux d'intervention I1-I2 et 381 de l'hôpital de contrôle externe (Tableau 1). Au total, 24 875 échantillons environnementaux ont été analysés.

Résultats

Impact de l'assainissement sur l'incidence des IAS Au niveau

mondial, 11 842 patients ont été interrogés, tous hospitalisés dans les services de médecine interne des hôpitaux inscrits, cela visait à analyser l'incidence des IAS dans un échantillon de patients le plus homogène possible.

Le tableau 1 résume les principales caractéristiques de la population étudiée par un hôpital participant. L'incidence cumulée des IAS (patients atteints d'IAS/patients inscrits) a diminué de manière significative au cours de la période PCHS par rapport à la phase pré-PCHS des hôpitaux I1-I2, passant de 4,8 % (283/5 930) à 2,3 % (128/5 531) (plage de 1,3 à 3,7%) (P <0,0001), quel que soit l'emplacement géographique et l'heure d'entrée dans l'étude. Le taux d'incidence des IAS pour 1 000 jours-patients a diminué de 5,4 (314/57 742) à 2,4 (141/58 201), avec un rapport des taux d'incidence de 0,45 (IC à 95 %, 0,36 à 0,54). La diminution a été évidente dans chaque hôpital, y compris dans la structure où l'incidence des IAS était auparavant très faible (Tolmezzo, de 2,1% à 1,7%). Une légère réduction, non significative, a également été observée dans l'hôpital de contrôle externe, où le nombre total d'infections nosocomiales était de 15 infections chez 12 patients au cours de la première période de 6 mois et de 16 infections chez 16 patients au cours de la deuxième période, avec un taux d'incidence cumulé respectif de 8,2 % et 6,8 % (OR = 0,82 ; IC 95 %, 0,37–1,78 ; P = 0,6), et un taux d'incidence relative pour 1 000 jours-patients correspondant à 9,4 (15/1 600) et 7,0 (16/2 279) respectivement (OR = 0,75 ; IC à 95 %, 0,37–1,54).

L'analyse des taux bimensuels d'incidence des IAS dans les phases pré-PCHS et PCHS a montré aucune tendance à la diminution dans la période pré-PCHS, avant l'intervention, alors qu'une réduction stable a été observée après l'introduction de l'assainissement PCHS (Fig. 2).

Les principales caractéristiques cliniques des patients observés étaient très similaires dans les périodes pré-PCHS et PCHS de l'étude, comme le montre le tableau 2. Les résultats de l'analyse univariée ont confirmé que

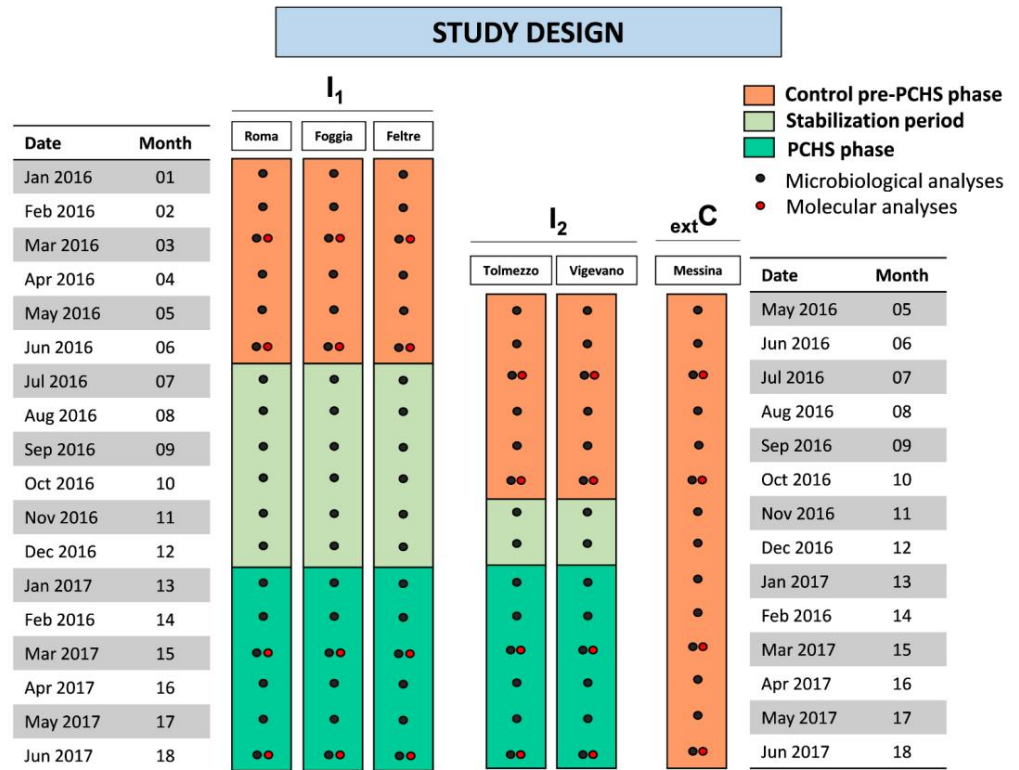


Fig 1. Représentation graphique du plan d'étude. Six hôpitaux italiens de différentes régions géographiques ont été inclus dans l'étude (Nord : Feltre, Tolmezzo, Vigevano ; Centre : Rome ; Sud : Foggia, Messine). Cinq hôpitaux ont été répartis au hasard dans deux groupes d'intervention (I1, I2) et un autre hôpital représentait un contrôle externe (extC) : le groupe I1 comprenait les hôpitaux de Roma, Foggia et Feltre, entrant dans l'étude le 1er janvier 2016 ; Le groupe I2 comprenait les hôpitaux de Vigevano et Tolmezzo, entrés 5 mois plus tard, le 1er mai 2016 ; L'hôpital extC était représenté par l'hôpital de Messine, ne bénéficiant d'aucune intervention et surveillé à partir du 1er mai 2016. Les phases de l'étude sont indiquées par des couleurs : orange, période pré-intervention de 6 mois (pré-PCHS) ; vert clair, période de stabilisation, lorsque le PCHS a été introduit ; vert, période post-intervention de 6 mois (PCHS), lorsque le PCHS était appliqué systématiquement. Les campagnes d'échantillonnage pour les analyses microbiologiques sont indiquées par des cercles : les analyses microbiologiques conventionnelles ont été réalisées mensuellement (cercles noirs) et les analyses moléculaires ont été réalisées trimestriellement (cercles rouges) dans tous les hôpitaux inscrits.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.g001>

facteurs de risque de survenue d'IAS ceux déjà rapportés dans la littérature, indiquant par exemple une corrélation positive avec la présence de cathéters urinaires ou veineux centraux et l'âge, alors qu'un effet protecteur émergeait pour le fait d'être un homme et l'autosuffisance (Tableau S1).

Parmi toutes les IAS observées, les infections des voies urinaires (IVU) représentaient le type d'infection le plus répandu (Tableau 3), suivies par les infections du sang (BSI), la septicémie clinique systémique, les infections gastro-intestinales (GI), les infections de la peau et des tissus mous et infections respiratoires. Suite à l'intervention du PCHS, l'incidence cumulée des IAS les plus fréquentes a diminué : infections urinaires, de 3 % (179/5 930) à 1,2 % (70/5 531) ; infections sanguines-BSI, de 0,9 % (54/5 930) à 0,6 % (31/5 531) ; sepsis clinique, de 0,4 % (22/5 930) à 0,1 % (5/5 531) ; infections gastro-intestinales de 0,3 % (17/5 930) à 0,1 % (6/5 531) ; et infections de la peau/des tissus mous de 0,3 % (16/5 930) à 0,1 % (6/5 531). Au lieu de cela, le fardeau relatif de chaque type d'IAS n'a pas changé de manière significative au cours de la phase PCHS par rapport à celle pré-PCHS.

De même, le nombre de micro-organismes associés aux IAS (identifiés chez les patients atteints d'IAS) a diminué de manière significative, passant de 332 dans la phase pré-PCHS à 137 dans la phase PCHS (Tableau 4), alors que les pourcentages relatifs de micro-organismes isolés sont restés inchangés : *E. coli*, *E. fae-calis*, *S. aureus*, *P. mirabilis* et *P. aeruginosa* étaient en fait les isolats les plus fréquents dans les deux pays.

Tableau 1. Caractéristiques de la population des participants à l'étude dans les phases pré-PCHS et PCHS, stratifiées par hôpitaux inscrits.

| Structure de santé du groupe | Total | Les patients Non. | | Âge (moyenne ± ET) | | Durée du séjour (moyenne ± ET) | | Patients présentant au moins une IAS Non. (%) | | Signification statistique | |
|------------------------------|----------|-------------------|-------|--------------------|-----------|--------------------------------|------------|-----------------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
| | | Pré-PCHS | PCHS | Pré-PCHS | PCHS | Pré-PCHS | PCHS | Pré-PCHS | PCHS | | |
| I1 | Feltre | 2 812 | 1 599 | 1 213 | 73,1±16,4 | 74,9±15,4 | 8,7 ± 5,7 | 10,0±6,1 | 77 (4,8%) | 30 (2,5%) | P = 0,0013 OU, 0,50 IC à 95 %, 0,33 à 0,77 |
| | Foggia | 1 951 | 966 | 985 | 72,4±15,9 | 74,7±14,8 | 9,9 ± 5,4 | 12,0±7,1 | 106 (11,0 %) | 36 (3,7 %) | P<0,0001 OU, 0,31 IC à 95 %, 0,21 à 0,45 |
| | Rome | 3 116 | 1 611 | 1 505 | 68,0±17,8 | 68,1±17,2 | 10,4±8,9 | 11,0±7,3 | 50 (3,1 %) | 20 (1,3%) | P = 0,0008 OU, 0,42 IC à 95 %, 0,25 à 0,71 |
| I2 | Tolmezzo | 2 453 | 1 186 | 1 267 | 74,3±14,3 | 75,9±13,3 | 10,6 ± 9,8 | 9,8 ± 6,3 | 25 (2,1%) | 21 (1,7%) | P = 0,4111 OU, 0,78 IC à 95 %, 0,44 à 1,41 |
| | Vigevano | 1 129 | 568 | 561 | 72,7±15,5 | 72,6±16,1 | 8,9 ± 5,4 | 9,6 ± 6,2 | 26 (4,6%) | 21 (3,7%) | P = 0,4829 OU, 0,81 IC à 95 %, 0,45 à 1,46 |
| Tot. (I1+I2) | | 11 461 | 5 930 | 5 531 | 71,8±16,4 | 73,0±15,8 | 9,7 ± 7,6 | 10,5±6,7 | 284 (4,8 %) | 128 (2,3 %) | P<0,0001 OU, 0,47 IC à 95 %, 0,38 à 0,58 |
| extC | Messine | 381 | 146 | 235 | 71,3±14,9 | 72,3±15,7 | 11,6±8,9 | 9,7 ± 5,7 | 12 (8,2%) | 16 (6,8%) | P = 0,6080 OU, 0,82 IC à 95 %, 0,37 à 1,78 |

I1, groupe d'intervention 1 ; I2, groupe d'intervention 2 ; extC, hôpital de contrôle externe.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.t001>

étapes. Il est important de noter qu'aucune infection par des bacilles dérivés du PCHS n'a été détectée dans aucun des patients hospitalisés dans les structures inscrites, confortant ainsi l'absence de maladies infectieuses risques associés à l'utilisation de PCHS-Bacilli indiqués par des études antérieures.

Le rôle relatif du PCHS dans la réduction de l'apparition des IAS a été exploré par une étude multivariée. Le modèle incluant tous les paramètres est apparu comme des variables positivement associées à la survenue des IAS par analyse univariée. Les résultats (résumés dans le tableau 5), tout en confirmant que

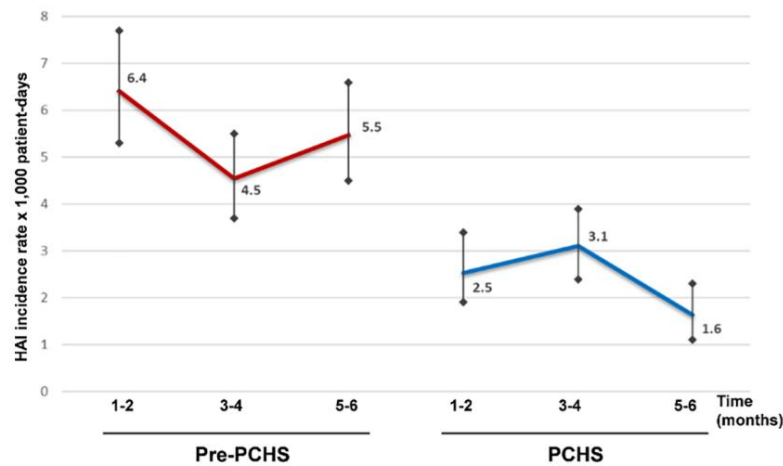


Fig 2. Taux d'incidence des IAS dans les hôpitaux d'intervention I1-I2. Les résultats sont exprimés en valeur d'incidence bimensuelle taux pour 1 000 jours-patients, respectivement dans les périodes pré-PCHS (rouge) et PCHS (bleu). Les intervalles IC à 95 % sont également signalés.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.g002>

Tableau 2. Caractéristiques des patients des hôpitaux I1-I2 dans les périodes pré-PCHS et PCHS (11 461 patients).

| Caractéristiques des patients | Pré-PCHS | PCHS |
|-------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Nombre total de patients Non. (%) | Nombre total de patients Non. (%) |
| Total | 5 930 | 5 531 |
| Genre masculin | 2 977 (50,2 %) | 2 928 (52,9%) |
| Âge <65 | 1 518 (25,6 %) | 1 265 (22,9 %) |
| 65 à 74 ans | 1 261 (21,3 %) | 1 177 (21,3 %) |
| 75 à 84 ans | 1 821 (30,7 %) | 1 753 (31,7 %) |
| 85 ans | 1 330 (22,4 %) | 1 336 (24,2 %) |
| Incontinence | 1 448 (24,4 %) | 1 369 (24,8 %) |
| Désorientation | 804 (13,6%) | 747 (13,5%) |
| Autosuffisance | 3 671 (61,9%) | 3 632 (65,7%) |
| Escarres | 393 (6,6%) | 237 (4,3%) |
| Chirurgie 30 jours avant | 122 (2,1%) | 80 (1,4%) |
| Ventilation | 215 (3,6 %) | 161 (2,9%) |
| Nutrition parentérale | 200 (3,4 %) | 141 (2,5%) |
| ATB 2 semaines avant | 566 (9,5%) | 294 (5,3%) |
| MDRO à l'admission | 131 (2,2%) | 83 (1,5%) |
| Infection à l'admission | 1 216 (20,5 %) | 1 089 (19,7 %) |
| Cathéter urinaire (tout type) | 1 368 (23,1 %) | 1 166 (21,1 %) |
| CVC | 264 (4,5%) | 260 (4,7%) |

Autosuffisance, capacité à subvenir à ses besoins de manière autonome, mesurée par l'échelle SSM (Self Sufficiency Matrix) ;
ATB, antibiotiques ; MDRO, organisme multirésistant aux médicaments ; CVC, cathéter vasculaire central.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.t002>

Tableau 3. HAI dans les phases pré-PCHS et PCHS, stratifiés par type.

| Nombre d'IAS | Pré-PCHS (I1 + I2) Non. (%) | PCHS (I1 + I2) Non. (%) | extC 1ère période de 6 mois Non. (%) | extC 2ème période de 6 mois Non. (%) |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| | Taper | 314 (100 %) | 141 ° (100 %) | 15# (100%) |
| Infections des voies urinaires-IVU | 179 (57,0 %) | 70 (49,6 %) | 8 (53,3%) | 6 (37,5%) |
| Infections sanguines-BSI [liées aux CVC] | 54 [10] (17,2 %) | 31 [7] (22,0 %) 5 | - | 3 (18,8%) |
| Sepsie clinique | 22 (7,0 %) | (3,5 %) | 1 (6,7%) | - |
| Gastro-intestinal-GI | 17 (5,4 %) | 6 (4,3%) | 2 (13,3 %) | - |
| Peau et tissus mous | 15 (4,8 %) | 6 (4,3%) | 3 (20,0 %) | 1 (6,2%) |
| Pneumonie | 12 (3,8 %) | 8 (5,7%) | - | 2 (12,5%) |
| Voies respiratoires inférieures | 10 (3,2 %) | 6 (4,3%) | - | 3 (18,8%) |
| Appareil génital | 1 (0,3%) | - | - | - |
| Oeil, oreille, nez et gorge ou bouche EENT | 1 (0,3%) | 2 (1,4%) | - | - |
| Os et articulations | - | 1 (0,7%) | - | - |
| Intra-abdominale | - | 1 (0,7%) | - | - |
| Infection du site opératoire | - | - | - | 1 (6,2%) |
| Non spécifié | 3 (1,0%) | 5 (3,5%) | 1 (6,7%) | - |

° 256 patients avec 1 IAS, 26 avec 2 IAS et 2 avec 3 IAS

115 patients avec 1 IAS et 13 avec 2 IAS

§ 9 patients avec 1 IAS et 3 avec 2 IAS

¶ 16 patients avec 1 IAS

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.t003>

Tableau 4. Micro-organismes isolés des IAS au cours des phases pré-PCHS et PCHS dans les hôpitaux I1-I2 .

| | Pré-PCHS | PCHS | |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Infections | 301 | 135 | |
| Examen non disponible ou négatif | 27 | 19 | |
| Examen disponible | 274 | 116 | |
| Microorganismes isolés | Échantillons (n,%) | Échantillons (n,%) | PCHS vs pré-PCHS |
| S. aureus | 21 (6,3%) | 16 (11,6%) | -23,8% |
| Staphylocoque spp. | 30 (9,0 %) | 10 (7,2 %) | -66,6% |
| Enterococcus spp. | 57 (17,2 %) | 24 (17,5 %) | -57,8% |
| Streptocoque spp. | 7 (2,1 %) | 4 (2,9 %) | -42,8% |
| C. difficile | 9 (2,7 %) | 3 (2,2 %) | -66,6% |
| E. coli | 93 (28 %) | 27 (19,7 %) | -70,9% |
| Klebsiella spp. | 19 (5,7 %) | 12 (8,7 %) | -36,8% |
| P. mirabilis | 15 (4,5%) | 6 (4,3 %) | -60,0% |
| P. aeruginosa | 15 (4,5%) | 10 (7,2 %) | -33,3% |
| Enterobacter spp. | 8 (2,4 %) | 1 (0,7%) | -87,5% |
| Citrobactéries spp. | 3 (0,9 %) | 0 | -100% |
| A. baumannii | 8 (2,4 %) | 5 (3,6%) | -37,5% |
| Morganelles spp. | 3 (0,9 %) | 0 | -100% |
| Autres entérobactéries | 1 (0,3 %) | 0 | -100% |
| Candida spp. | 26 (7,8 %) | 11 (8,0%) | -57,7% |
| Virus | 5 (1,5 %) | 3 (2,1 %) | -40,0% |
| Autres | 12 (3,6 %) | 5 (3,6 %) | -58,3% |
| Total | 332 (100%) | 137 (100%) | - |

Au cours de la phase pré-PCHS, 301 IAS comprenaient 13 co-infections ; pendant la phase PCHS, 135 IAS comprenaient 6 co-infections.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.t004>

Tableau 5. Facteurs de risque associés à l'apparition d'une IAS chez les patients des hôpitaux I1-I2 : modèle multivarié.

| Caractéristiques de la population | P. | OU | IC à 95 % |
|-----------------------------------|----------|------|-------------|
| Mâle | 0,01812 | 0,78 | 0,63-0,96 |
| 65-74 ans vs <65 ans | 0,0047 | 1,71 | 1,18-2,48 |
| Âge 75-84 ans vs âge <65 ans | 0,0004 | 1,88 | 1,33-2,67 |
| Âge 85 ans ou plus vs âge <65 ans | 0,0026 | 1,78 | 1,22-2,58 |
| Durée du séjour | p<0,0001 | 1,08 | 1,07-1,09 |
| Incontinence | 0,2253 | 0,85 | 0,66-1,10 |
| Désorientation | 0,0226 | 1,37 | 1,05-1,76 |
| Autosuffisance | 0,5600 | 0,92 | 0,69-1,43 |
| Escarres | 0,9757 | 0,99 | 0,69-1,44 |
| Ventilation | 0,7702 | 1,07 | 0,68-1,67 |
| ATB 2 semaines avant | 0,8479 | 0,97 | 0,68-1,37 |
| MDRO à l'admission | 0,6230 | 0,86 | 0,47-1,57 |
| Cathéter urinaire (tout type) | p<0,0001 | 2,68 | 2,10-3,41 |
| CVC | 0,0001 | 1,99 | 1,40-2,82 |
| PCHS | p<0,0001 | 0,44 | 0,35 à 0,54 |

Le modèle multivarié incluait tous les facteurs apparus comme étant significativement associés à l'apparition des IAS par un modèle univarié. analyse (11 461 patients).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.t005>

facteurs de risque statistiquement significatifs, la présence de cathéters urinaires ou veineux centraux (respectivement OR = 2,68 ; IC à 95 %, 2,10–3,41 et OR = 1,99 ; IC à 95 %, 1,40–2,82), ont montré l'utilisation du PCHS comme un effet protecteur indépendant statistiquement significatif. (OR = 0,44 ; IC à 95 %, 0,35–0,54) ($P < 0,0001$).

Impact de l'assainissement sur le microbiote de surface des hôpitaux Les analyses

de la biocharge de surface, y compris la détection et la quantification de *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter*, *Clostridium difficile* et *Candida* spp., ont montré une contamination persistante dans tous les services inscrits en pré-PCHS. période, avec une charge globale d'agents pathogènes correspondant à 22 737 CFU/m² (valeur médiane, plage de 17 053 à 60 632 CFU/m²), principalement attribuable à une contamination staphylococcique (charge médiane de 21 895 CFU/m², plage de 13 684 à 57 263 CFU/m²). D'autres genres microbiens étaient moins abondants : *Enterobacteriaceae* (valeur médiane 1 784 CFU/m² ; plage 444–3 015 CFU/m²), *Acinetobacter* (valeur moyenne 2 538 CFU/m² ; plage 214–3 836 CFU/m²), *Pseudomonas* spp. (valeur moyenne 361 CFU/m² ; plage 43–2 125 CFU/m²), *C. difficile* (valeur moyenne 286 CFU/m² ; plage 137–842 CFU/m²) et *Candida* spp. (valeur moyenne 1 480 CFU/m² ; plage 1 075–5 508 CFU/m²) (fichiers d'informations à l'appui dans le référentiel BioStudies, numéro d'accès S-BSST75).

L'introduction du PCHS dans les cinq hôpitaux d'intervention (groupes I1 et I2) a induit une diminution statistiquement significative de la contamination par des agents pathogènes de 22 737 CFU/m² à 4 632 CFU/m² (valeur médiane ; plage de 842 à 12 632 CFU/m²) ($P < 0,0001$, correspondant à une diminution moyenne de 83 % de la charge pathogène de surface (plage de 70 à 96,3 %) (Fig. 3A) En revanche, aucune variation n'a été observée dans l'hôpital de contrôle externe entre les deux périodes d'observation.

Pendant ce temps, le quota de bacilles PCHS a augmenté de manière significative sur les surfaces des hôpitaux d'intervention, passant de 0 % (valeur médiane, plage de 0 à 30 %) à 69,8 % (valeur médiane, plage de 39,9 à 86,8 %) du microbiote total de la surface ($P < 0,0001$) (figure 3B). Aucune augmentation du nombre de *Bacillus* n'a été observée dans l'hôpital témoin extC.

L'analyse par micropuce du résistome du microbiote a montré une diminution globale significative des gènes de résistance dans les hôpitaux I1-I2 pendant la phase PCHS par rapport à ce qui a été détecté au cours de la période pré-PCHS ($P < 0,0001$; $P_c = 0,008$) (Fig. S1) (à l'appui fichiers d'information dans le référentiel BioStudies, numéro d'accès S-BSST75). La prévalence des gènes R était différente selon les hôpitaux, reflétant probablement la pression sélective exercée dans chaque contexte, mais la diminution des gènes R initialement présents au cours de la phase pré-PCHS a été observée dans tous les hôpitaux. Aucune diminution n'a par contre été observée dans l'hôpital de contrôle externe.

En parallèle, l'analyse par micropuce à résistome des isolats de PCHS-Bacilli provenant des surfaces des hôpitaux traités n'a montré aucune acquisition de gènes R dans tous les isolats testés pendant toute la période d'étude (Fig. 4), confirmant des études antérieures soutenant la stabilité génétique des souches PCHS-Bacillus.

Discussion

Le rôle de la contamination persistante des surfaces dans la transmission des IAS est reconnu [6, 8-11], mais l'impact du nettoyage de l'environnement sur l'incidence des IAS manque de données robustes, puisque jusqu'à présent, la plupart des études corrélant la biocharge environnementale avec l'incidence des IAS considéraient un ensemble de facteurs factuels. ou étaient limités à des types de services spécifiques (c.-à-d. USI)[32, 33].

Depuis que nous avons récemment signalé qu'un assainissement à base de probiotiques (PCHS) pouvait moduler le microbiote hospitalier de surface [27, 29], la présente étude pré-post interventionnelle visait à étudier directement l'impact potentiel de ce système sur l'incidence des IAS.

Selon nos résultats, en l'absence de toute autre intervention ICP, le PCHS était associé à une réduction significative ($P < 0,0001$) de l'incidence des IAS dans les services médicaux de soins aigus.

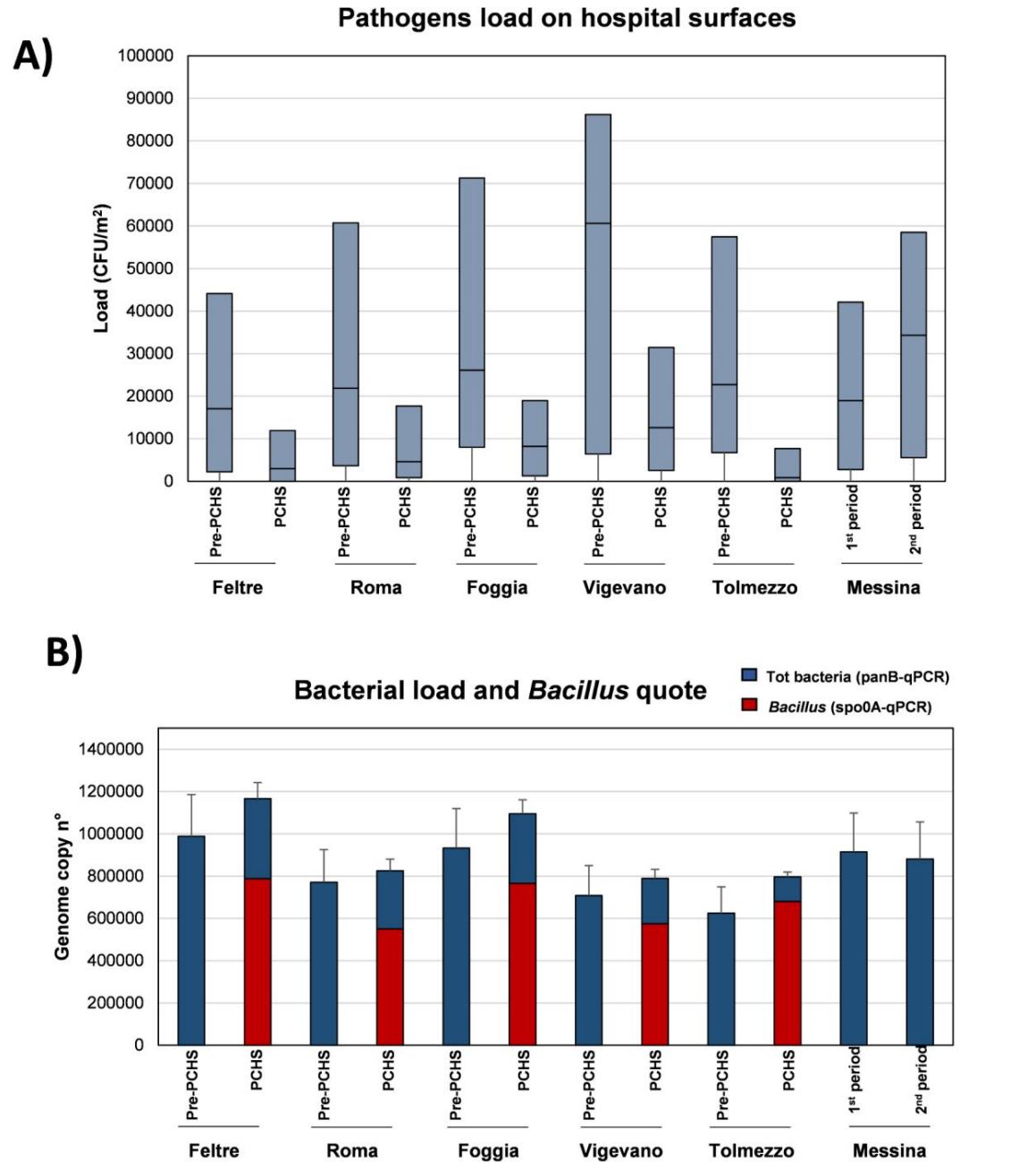


Fig 3. Contamination des surfaces dans les hôpitaux étudiés. (A) Charge pathogène sur les surfaces hospitalières, exprimée en UFC/m². Six agents pathogènes ont été mesurés par comptage direct d'UFC sur des plaques Rodac spécifiques, comme décrit dans Méthodes (Staphylococcal spp., Enterobacteriaceae spp., Acinetobacter spp., Candida spp., Pseudomonas spp., Clostridium spp.). Les résultats graphiques représentent la somme des valeurs médianes obtenues pour chaque agent pathogène mesuré. Les valeurs médianes (partie inférieure de l'encadré) et les valeurs Q3 (partie supérieure de l'encadré, représentant les valeurs centiles de 75 %) sont présentées pour chaque hôpital et pour les phases de pré-intervention (pré-PCHS) et d'intervention (PCHS). Les valeurs rapportées pour l'hôpital de contrôle externe (Messine) correspondent à celles détectées au cours des 1ère et 2ème périodes de 6 mois de l'étude. (B) Charge bactérienne totale et nombre de PCHS-Bacilli, respectivement mesurés par une qPCR panbactérienne (panB) et une qPCR spécifique pour le genre Bacillus (spo0A). Les résultats sont exprimés en nombre de copies du génome pour 100 ng d'ADN testé. Les valeurs médianes ± SD des phases pré-PCHS et PCHS sont affichées. Les valeurs rapportées pour l'hôpital de contrôle externe (Messine) correspondent à celles détectées au cours des 1ère et 2ème périodes.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.g003>

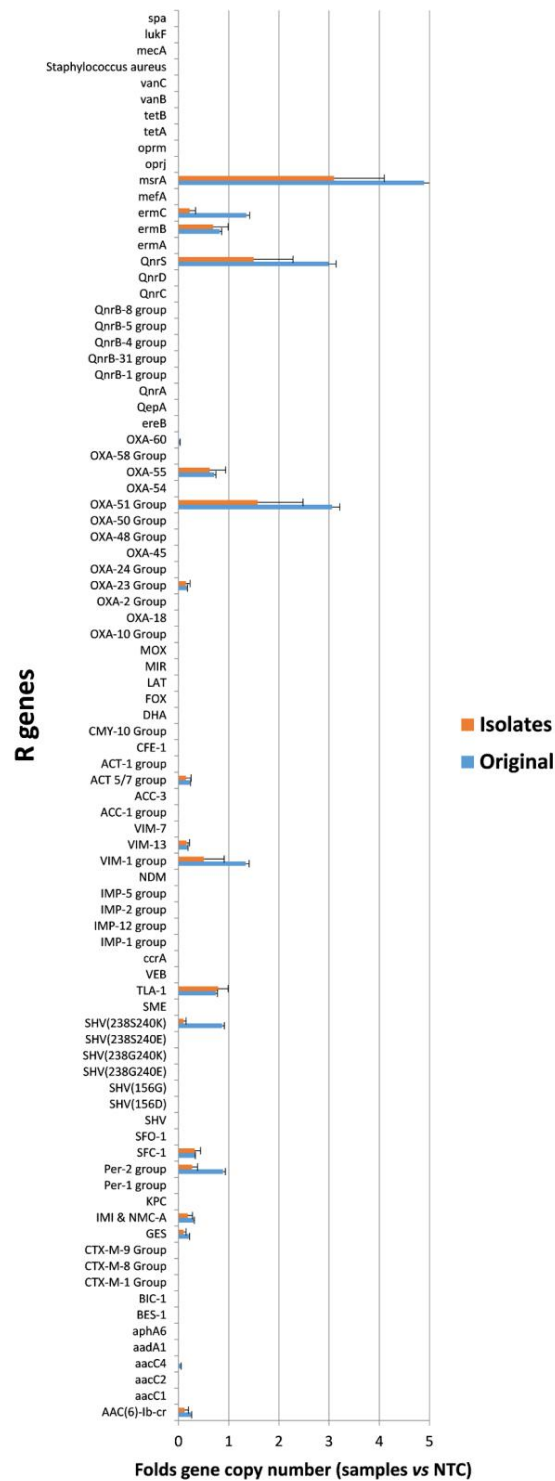


Fig 4. Analyse de résistome des souches PCHS-Bacillus. Les gènes de résistance aux antibiotiques ont été analysés par micropuce à la fois dans le détergent PCHS avant application, contenant un mélange de trois espèces de Bacillus (original) et dans les isolats de Bacillus (isolats) collectés sur les surfaces des hôpitaux au cours de la phase PCHS des groupes hospitaliers I1 et I2. Pour les PCHS-Bacilli originaux, les résultats sont exprimés sous forme de valeurs moyennes \pm écart-type de six répétitions. Pour les isolats, les résultats sont exprimés sous forme de valeur moyenne \pm écart-type de 120 bacilles isolés des surfaces de l'hôpital. Les valeurs originales et isolées ont été comparées aux valeurs de contrôle négatif (NTC). Chaque isolat de Bacillus a été identifié par PCR et séquençage avant l'analyse par micropuce, comme décrit précédemment (29).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616.g004>

les hôpitaux. La réduction a été observée dans tous les IAS couramment détectés dans les services de médecine interne, dont certains sont associés à une transmission par contact, et cela a été associé à une diminution concomitante des micro-organismes isolés responsables, tandis que leurs fréquences relatives sont restées inchangées.

Analyse multivariée, tout en confirmant le rôle de facteurs de risque bien connus [34], comme le ____ La présence de cathéters (OR = 2,68 et OR = 1,99 pour les voies urinaires et CVC, respectivement) a révélé que le PCHS était un facteur de protection indépendant (OR = 0,44 ; IC à 95 %, 0,35–0,54) (P <0,0001) .

De plus, les données sur la biocharge ont confirmé sur un large échantillon que le PCHS est capable de réduire et de remodeler la contamination environnementale, induisant une diminution significative (-83 %) de la charge pathogène globale de surface ainsi que des gènes de résistance hébergés par le microbiote de surface (jusqu'à 2 Logs) [27-29], suggérant que les bacilles probiotiques peuvent déplacer et remplacer des agents pathogènes préexistants, limitant ainsi la colonisation et la propagation de nouvelles entrées potentiellement pathogènes et résistantes aux médicaments (contamination par le personnel soignant, les nouveaux patients, le personnel soignant) , un mécanisme concurrentiel bien connu dans la nature [35–38].

De plus, la surveillance systématique microbiologique et moléculaire de la présente étude conforte la sécurité d'utilisation du PCHS observée lors d'essais précédents [26, 27, 39], confirmant la stabilité génétique des bacilles PCHS et l'absence de tout risque infectieux corrélé à l'utilisation des probiotiques PCHS en milieu hospitalier.

Limites

Bien que démontrant un fort effet protecteur du PCHS, cette étude présente certaines limites potentielles. Une première possible est liée à la conception de l'étude, qui est une intervention pré-post menée dans les mêmes hôpitaux. Néanmoins, la taille de l'échantillon et l'ampleur de la réduction qui en résulte semblent indiquer un rôle clair du PCHS. Sur la base de ces résultats, d'autres développements pourraient inclure des études basées sur des échantillons plus grands et des méthodologies différentes, telles que des essais par étapes et/ou des essais randomisés en grappes, y compris la rentabilité. En outre, le nombre d'hôpitaux de contrôle externe est faible et la réduction non significative observée pourrait être due à cette limitation. Étant donné que les contextes explorés se limitent à la médecine interne, à la gériatrie et à la neurologie, d'autres études gagneraient à explorer l'impact dans d'autres contextes de soins de santé, afin de mieux comprendre la généralisabilité des résultats obtenus.

Deuxièmement, la taille de l'échantillon a été calculée pour détecter les différences dans l'échantillon global et non dans les hôpitaux individuels ; néanmoins, les résultats ont montré une diminution des IAS dans tous les hôpitaux, même si elle n'était pas statistiquement significative dans les hôpitaux ayant une faible incidence d'IAS au départ.

Troisièmement, un biais potentiel pourrait être représenté par la connaissance du personnel de santé de l'étude elle-même, alors que les professionnels de santé n'étaient au courant que d'une étude d'incidence qui devait être menée pendant toute la période d'étude (18 mois). De plus, ce point a été résolu en limitant les informations exclusivement aux directeurs d'hôpitaux, en recrutant des collecteurs et des extracteurs de données externes, et en incluant un hôpital de contrôle externe pour surveiller l'impact potentiel lié uniquement à la présence d'une étude. Dans le même temps, il convient de considérer que la période de l'étude a été très longue (au total, la durée était de 18 mois), limitant ainsi le biais d'attention potentiel des équipes d'agents de santé.

Un autre biais potentiel pourrait être lié à la saisonnalité et à la répartition géographique des hôpitaux inscrits. La période de suivi de 6 mois peut ne pas être suffisante pour annuler les effets de la variabilité saisonnière, et de même, le manque de sites inscrits dans les trois régions dans les groupes I1 et I2 peut constituer une limitation. D'autres études pourraient donc inclure une période de suivi plus longue et/ou un recrutement plus robuste. Néanmoins, l'ampleur et les caractéristiques de la réduction des IAS ainsi que l'effet relatif en terme de déplacement du microbiote semblent indiquer que ces potentiels facteurs de confusion, s'ils existent, pourraient avoir un effet limité.

Enfin, bien qu'il y ait eu un accord pour ne pas introduire de mesures visant à améliorer le contrôle des infections dans les hôpitaux inscrits, un risque de confusion est représenté par le manque de mesure de l'hygiène des mains au cours de la période d'étude.

Conclusions

Il s'agit de la première étude, à notre connaissance, qui montre une association entre l'incidence des IAS et le microbiote environnemental dans un échantillon aussi vaste. Dans l'ensemble, les résultats collectés peuvent contribuer à souligner le rôle de la modulation du microbiote environnemental pour le nettoyage dans les établissements de santé, introduisant ainsi la possibilité d'une approche écologique dans le domaine du nettoyage environnemental, qui pourrait être incluse parmi les outils efficaces disponibles pour la prévention des infections et contrôle (IPC). Cela pourrait soutenir les politiques visant à réduire le développement de la résistance microbienne aux désinfectants et aux antibiotiques, conduisant ainsi à une réduction efficace des coûts liés à la gestion des IAS. D'un autre côté, nos résultats pourraient être utiles pour introduire des méthodologies permettant d'étudier la charge biologique environnementale et la circulation du résistome dans les établissements de soins de santé, car son analyse systématique pourrait ouvrir la possibilité d'explorer de nouvelles stratégies pour contrôler sa propagation. Enfin, cette étude ouvre de nouvelles questions à explorer : l'applicabilité et l'impact dans différents contextes, l'impact sur différents types d'IAS, l'effet à long terme de l'utilisation systématique du PCHS, la dynamique entre la population d'agents pathogènes humains et les probiotiques. Bacilles et impact sur les coûts liés à la prise en charge des IAS. Bien entendu, des analyses approfondies sur le rapport coût-efficacité seront nécessaires, ainsi que de futures études conçues de manière optimale pour répondre aux informations qui manquent encore dans cette étude.

En conclusion, ces résultats pourraient être importants pour mieux comprendre le rôle du microbiote environnemental dans les établissements de soins de santé, soutenant ainsi l'élaboration de lignes directrices sur le nettoyage de l'environnement destinées à améliorer les stratégies de PCI.

Renseignements à l'appui

Tableau S1. Fréquence des IAS en relation avec les caractéristiques des patients dans les hôpitaux I1-I2. Résultats de l'analyse univariée des facteurs de risque d'apparition d'IAS chez les patients pré-PCHS et PCHS. (DOCX)

S1 Fig. Analyse des résistomes du microbiote de surface. (A) Analyse des gènes de résistance aux antibiotiques dans l'ensemble de la population de surfaces bactériennes des cinq hôpitaux soumis à l'intervention (hôpitaux I1-I2), dans les phases pré-PCHS et PCHS de l'étude. Les résultats sont exprimés sous forme de changements de pli moyens \pm SD, comparés aux valeurs de contrôle négatif (pour la phase pré-PCHS) et aux valeurs pré-PCHS (pour la phase PCHS). (B) Analyse des gènes de résistance aux antibiotiques dans l'ensemble du microbiote de surface de l'hôpital de contrôle externe (extC), au 1er et au 2ème semestre de l'étude. Les résultats de la première période sont exprimés sous forme de variations moyennes \pm SD par rapport aux valeurs de contrôle négatif (NTC) ; Les résultats de la 2e période sont exprimés en valeurs moyennes \pm écart-type par rapport aux valeurs de la 1ère période, de la même manière que ce qui a été réalisé pour les phases pré-PCHS et PCHS dans les hôpitaux soumis à l'intervention. (TIF)

Remerciements Le groupe

d'étude SAN-ICA comprend : Maria D'Accolti, Micol Piffanelli, Irene Soffritti, Luca Lanzoni, Matteo Bisi, Antonella Volta, Maria Teresa Camerada, Piergiorgio Balboni, Carla Rognoni, Antonella Mastretti, Francesca Campanella, Paolo Grotto, Francesca Trozzi, Erme-linda Del Buono. Nous remercions le personnel de tous les hôpitaux inscrits pour leur assistance technique.

Contributions d'auteur

Conceptualisation : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Paola Antonioli, Sante Mazzacane.

Conservation des données : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Filippo Berloco, Paola Antonioli, Rosanna Tarricone, Gabriele Pelissero, Silvano Nola, Vin-cenza La Fauci, Alessandro Conte, Lorenzo Tognon, Giovanni Villone, Nelso Trua, Sante Mazzacane.

Analyse formelle : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Rosanna Tarricone, Sante Mazzacane.

Financement d'acquisition : Sante Mazzacane.

Enquête: Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Filippo Berloco, Paola Antonioli, Rosanna Tarricone, Gabriele Pelissero, Silvano Nola, Vin-cenza La Fauci, Alessandro Conte, Lorenzo Tognon, Giovanni Villone, Nelso Trua, Sante Mazzacane.

Méthodologie : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Rosanna Tarricone, Santé Mazzacane.

Administration du projet : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Filippo Berloco, Paola Antonioli, Rosanna Tarricone, Gabriele Pelissero, Silvano Nola, Vincenza La Fauci, Alessandro Conte, Lorenzo Tognon, Giovanni Villone, Nelso Trua, Sante Mazzacane.

Ressources : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Filippo Berloco, Paola Antonioli, Rosanna Tarricone, Gabriele Pelissero, Silvano Nola, Vincenza La Fauci, Alessandro Conte, Lorenzo Tognon, Giovanni Villone, Nelso Trua, Sante Mazzacane.

Logiciels : Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Sante Mazzacane.

Encadrement : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Sante Mazzacane.

Validation : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Sante Mazzacane.

Visualisation : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Sante Mazzacane.

Rédaction – ébauche originale : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Rosanna Tarricone, Sante Mazzacane.

Rédaction – révision et édition : Elisabetta Caselli, Silvio Brusafarro, Maddalena Coccagna, Luca Arnoldo, Filippo Berloco, Paola Antonioli, Rosanna Tarricone, Gabriele Pelissero, Silvano Nola, Vincenza La Fauci, Alessandro Conte, Lorenzo Tognon, Giovanni Villone, Nelso Trua, Sante Mazzacane.

Les références

- Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L et al. Fardeau de Infections endémiques nosocomiales dans les pays en développement : revue systématique et méta-analyse. *Lancette*. 2011 ; 377(9761):228-41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61458-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61458-4) PMID : 21146207 2. Suetens C, Hopkins S, Kolman J, Diaz Ho`gberg L. Enquête sur la prévalence des infections nosocomiales et de l'utilisation d'antimicrobiens dans les hôpitaux européens de soins aigus. Stockholm, Suède. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies. 1er juillet 2013 [cité le 29 mai 2018]. Dans : Rapport de surveillance de l'ECDC [www.ecdc.europa.eu]. Disponible sur : <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobien-use-PPS.pdf> 3. Mancini A, Verdini D, La Vigna G, Recanatini C, Lombardi FE, Barocci S. Analyse rétrospective de nos- infections ocomiales dans un hôpital de soins tertiaires italien. *Nouveau microbiol*. 2016 ; 39(3).

4. Capozzi C, Capozzi A, Visconti G, Ignisti F, Panà A, Mastrobuono I. Les infections hospitalières : éléments d'épidémiologie et de prévention. *Organisation sanitaire*. 2004 ; 3(4):3-26.
5. Messineo A, Marsella LT. Risques biologiques et infections nosocomiales dans les établissements de santé italiens : quelques considérations sur les inspections et la responsabilité. *Ann Ig*. 2015 ; 27(6):799-807. <https://doi.org/10.7416/ai.2015.2073> PMID : 26835794 6. Boyce JM. La contamination de l'environnement joue un rôle important dans l'infection hospitalière. *J Hosp Infect*. 2007 ; 65 Supplément 2 : 50-4.
7. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risque d'acquisition d'organismes auprès d'occupants antérieurs de la pièce : une revue systématique et une méta-analyse. *J Hosp Infect*. 2015 ; 91(3):211-7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.005> PMID : 26365827
8. Hota B. Contamination, désinfection et colonisation croisée : les surfaces hospitalières sont-elles des réservoirs d'infections noso-comiales ? *Clin Infect Dis*. 2004 ; 39(8):1182-9. <https://doi.org/10.1086/424667> PMID : 15486843
9. Dancer SJ. Contrôler les infections nosocomiales : focus sur le rôle de l'environnement et les nouvelles technologies de décontamination. *Clin Microbiol Rev*. 2014 ; 27(4):665-90. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-14> PMID : 25278571
10. Otter JA, Yezli S, GL français. Le rôle joué par les surfaces contaminées dans la transmission des pathogènes noso-miaux. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 ; 32(7):687-99. <https://doi.org/10.1086/660363> PMID : 21666400
11. Dancer SJ. Le rôle du nettoyage de l'environnement dans le contrôle des infections nosocomiales. *J Hosp Infecter*. 2009 ; 73(4):378-85. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.030> PMID : 19726106 12. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. Le rôle de l'environnement de surface dans les infections nosocomiales. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 ; 26(4):338-44. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283630f04> PMID : 23743816
13. Weber DJ, Rutala WA. Rôle de la contamination environnementale dans la transmission des entérocoques résistants à la vancomycine. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997 ; 18(5):306-9. PMID : 9154471 14. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. Combien de temps les agents pathogènes nosocomiaux persistent-ils sur des surfaces inanimées ? Une revue systématique. *BMC Infect Dis*. 2006 ; 6h130. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-130> ID PM : 16914034
15. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Rôle des surfaces hospitalières dans la transmission d'agents pathogènes émergents associés aux soins de santé : norovirus, Clostridium difficile et espèces Acinetobac-ter. *Am J Infect Control*. 2010 ; 38(5 Supplément 1) :S25-33.
16. Goodman ER, Platt R, Bass R, Onderdonk AB, Yokoe DS, Huang SS. Impact d'un environnement intervention de nettoyage sur la présence de Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline et d'entérocoques résistants à la vancomycine sur les surfaces des chambres des unités de soins intensifs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 ; 29 (7) : 593-9. <https://doi.org/10.1086/588566> PMID : 18624666
17. Carling PC, Parry MF, Bruno-Murtha LA, Dick B. Améliorer l'hygiène environnementale dans 27 unités de soins intensifs pour réduire la transmission bactérienne multirésistante. *Soins critiques Med*. 2010 ; 38(4):1054-9. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cdf705> PMID : 20081531
18. Rutala WA, Weber DJ. Sélection du désinfectant idéal. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 ; 35 (7) : 855-65. <https://doi.org/10.1086/676877> PMID : 24915214
19. Almatroudi A, Gosbell IB, Hu H, Jensen SO, Espedido BA, Tahir S et al. Les biofilms de Staphylococcus aureus à surface sèche ne sont pas tués par l'hypochlorite de sodium : implications pour le contrôle des infections. *J Hosp Infect*. 2016 ; 93(3):263-70. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.03.020> PMID : 27140421 20. Bock LJ, Wand ME, Sutton JM. Activité variable des désinfectants à base de chlorhexidine contre les isolats cliniques de Klebsiella pneumoniae et les souches adaptées. *J Hosp Infect*. 2016 ; 93(1):42-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.12.019> PMID : 26899354 21. Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mécanismes d'augmentation de la résistance à la chlorhexidine et de la résistance croisée à la colistine suite à l'exposition d'isolats cliniques de Klebsiella pneumoniae à la chlorhexi-dine. *Agents antimicrobiens Chimother*. 2017 ; 61(1).
22. Cornejo-Juarez P, Vilar-Compte D, Perez-Jimenez C, Namendys-Silva SA, Sandoval-Hernandez S, Volkow-Fernandez P. L'impact des infections nosocomiales à bactéries multirésistantes dans une unité de soins intensifs d'oncologie. *Int J Infect Dis*. 2015 ; 31 : 31-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.022> PMID : 25528484
23. Caini S, Hajdu A, Kurcz A, Borocz K. Infections nosocomiales dues à des organismes multirésistants en Hongrie, 2005-2010. *Surveillance de l'euro*. 2013 ; 18(2).
24. Pettigrew MM, Johnson JK et Harris AD. Le microbiote humain : de nouvelles cibles pour les infections nosocomiales et la résistance aux antibiotiques. *Ann Epidemiol*. 2016 ; 26(5):342-7. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.007> PMID : 26994507

25. Al-Ghalith GA, Knights D. Bygiene : le nouveau paradigme de l'hygiène bidirectionnelle. *Yale J Biol Med.* 2015 ; 88(4):359-65. PMID : [26604859](#)
26. Caselli E, Antonioli P, Mazzacane S. Sécurité des probiotiques utilisés pour l'assainissement de l'environnement hospitalier. *J Hosp Infect.* 2016 ; 94(2):193-4. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.021> PMID : [27436618](#)
27. Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, Caselli E, Antonioli P, Balboni PG et al. Biocontrôle des surfaces dures dans les hôpitaux à l'aide de produits de nettoyage à base microbienne. *PLoS Un.* 2014 ; 9(9):e108598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108598> PMID : [25259528](#)
28. La Fauci V, Costa GB, Anastasi F, Facciola A, GO C., Squeri R. Une approche innovante de l'assainissement des hôpitaux utilisant des probiotiques : essais in vitro et sur le terrain. *Technologie microbienne et biochimique.* 2015 ; 7(3):5.
29. Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M et al. Impact d'une intervention de nettoyage à base de probiotiques sur l'écosystème microbiote des surfaces hospitalières : focus sur la remodulation resis-tome. *PLoS Un.* 2016 ; 11(2):e0148857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148857> PMID : [26886448](#)
30. Caselli E. Hygiène : stratégies microbiennes pour réduire les agents pathogènes et la résistance aux médicaments en milieu clinique. *Biotechnologie microbienne.* 2017 ; 10(5):1079-83. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.12755> PMID : [28677216](#) 31. ECDC. Surveillance européenne des infections nosocomiales en réanimation : protocole HAI-Net ICU, version 1.02. 18 mars 2015 [cité le 29 mai 2018]. Dans : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, publication et données [www.ecdc.europa.eu]. Disponible sur : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-healthcare-associated-infections-intensive-care-units-hai>
32. Le juge en chef Donskey. L'amélioration du nettoyage et de la désinfection des surfaces réduit-elle les infections nosocomiales ? *Am J Infect Control.* 2013 ; 41(5 Supplément) :S12-9.
33. Hall L, Farrington A, Mitchell BG, Barnett AG, Halton K, Allen M et al. Des recherches efficaces approches du nettoyage en milieu hospitalier : protocole de l'étude REACH, un essai randomisé multi-sites par étapes. *Implémenter Sci.* 2016 ; 11h44. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0406-6> PMID : [27009342](#) 34. Rodriguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Canon-Montanez W. Facteurs de risque d'infection nosocomiale chez les adultes hospitalisés : revue systématique et méta-analyse. *Am J Infect Con-trol.* 2017.
35. Ilinskaya ON, Ulyanova VV, Yarullina DR, Gataullin IG. Sécrétome des Bacilles intestinaux : un garde naturel contre les pathologies. *Microbiol avant.* 2017 ; 8 : 1666. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01666> ID PM : [28919884](#)
36. Wu L, Wu HJ, Qiao J, Gao X, Borriss R. Nouvelles voies pour améliorer l'activité de biocontrôle des bioinoculants à base de Bacillus. *Microbiol avant.* 2015 ; 6h1395. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01395> ID PM : [26696998](#)
37. Elshagabee FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. Bacillus en tant que probiotiques potentiels : statut, préoccupations et perspectives d'avenir. *Microbiol avant.* 2017 ; 8h1490. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01490> PMID : [28848511](#)
38. McFarland LV. Utilisation de probiotiques pour corriger la dysbiose du microbiote normal suite à une maladie ou à des événements perturbateurs : une revue systématique. *BMJ ouvert.* 2014 ; 4(8):e005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047> PMID : [25157183](#)
39. Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I, Zatelli MC, Rossi R, Degli Uberti E et al. L'infection in vitro par le HHV-6A des thyrocytes et des lymphocytes T modifie l'expression des miARN associés à la thyroïdite auto-immune. *Virolog J.* 2017 ; 14(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0672-6> PMID : [28081700](#)