THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Laboratoire pharmacologie des anti-infectieux (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences Biologiques et Santé (Limoges)
Secteur de recherche : Recherche clinique, Innovation Technologique, Santé Publique

Présentée par :
Jérémy Guenezan

Rôle de l'antisepsie cutanée dans la prévention des complications liées aux cathéters veineux périphériques

Directeur(s) de Thèse :
Olivier Mimoz, Maxime Pichon

Soutenue le 09 décembre 2022 devant le jury

Jury :

Président	**Sandrine Marchand**	Professeure et praticienne hospitalière, Université de Poitiers
Rapporteur	**Nathalie Van Der Mee-Marquet**	Praticienne hospitalière, Hôpital Bretonneau, Tours
Rapporteur	**Pierre-Marie Roy**	Professeur et praticien hospitalier, CHU d'Angers
Membre	**Pierre Parneix**	Praticien hospitalier, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Membre	**Delphine Douillet**	Maître de conférences et praticienne hospitalière, CHU d'Angers

Pour citer cette thèse :
Jérémy Guenezan. *Rôle de l'antisepsie cutanée dans la prévention des complications liées aux cathéters veineux périphériques* [En ligne]. Thèse Recherche clinique, Innovation Technologique, Santé Publique. Poitiers : Université de Poitiers, 2022. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

Pour l'obtention du Grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et Pharmacie

Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016

Ecole Doctorale 615 « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : *Recherche clinique, Innovation Technologique, Santé Publique*

Unité de recherche : Unité Inserm U1070 PHAR2

(*Pharmacology of Antimicrobial Agents and antibioResistance*)

Présentée et soutenue publiquement par :

Le Docteur Jérémy GUENEZAN

Le 9 décembre 2022 à Poitiers

⁂

Rôle de l'antisepsie cutanée dans la prévention des complications liées aux cathéters veineux périphériques

⁂

Dirigée par **monsieur le Professeur Olivier MIMOZ**

Codirigée par **monsieur le Docteur Maxime PICHON**

Devant la Commission d'Examen composée de :

Madame le Docteur Nathalie VAN DER MEE - MARQUET	Université de Tours	Rapporteur
Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROY	Université d'Angers	Rapporteur
Monsieur le Professeur Bruno RIOU	Sorbonne Université	Examinateur
Madame la Professeure Sandrine MARCHAND	Université de Poitiers	Examinateur
Monsieur le Docteur Pierre PARNEIX	Université de Bordeaux	Examinateur
Madame le Docteur Delphine DOUILLET	Université d'Angers	Examinateur
Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ	Université de Poitiers	Directeur
Monsieur le Docteur Maxime PICHON	Université de Poitiers	Co-Directeur

DEDICACES

A ma femme Lucie, si les difficultés inhérentes au parcours universitaire sont régulièrement citées, celles des accompagnants sont régulièrement oubliées. Bien des choses se sont passées depuis la première thèse. Merci pour ton soutien au quotidien. Je t'aime.

A mes 3 merveilleux enfants, Elena, Gabin et Lily, qui donnent du sens au quotidien, et aussi un peu (beaucoup) d'animation.

A ma famille et à ma belle-famille, promis, un jour je ne serais plus étudiant.

A mes amis de longue date, depuis bien avant que je n'aie eu l'idée de passer deux thèses. Nos moments de retrouvailles sont toujours une bouffée d'oxygène, je les souhaite encore plus nombreux.

A mes amis Poitevins, au plaisir de fêter cela autour d'une bonne bouteille de vin.

A mes collègues médecins, merci de m'avoir libéré du temps ces derniers mois. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés au quotidien.

A Audrey, notre super aide de vie, merci pour ton aide dans l'organisation de cette thèse.

`

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

Pour m'avoir confié ce travail. Je vous suis très reconnaissant pour votre aide au quotidien, votre accompagnement et vos apprentissages.

Au Docteur Maxime Pichon

Pour avoir accepté de codiriger ce travail, et pour ta relecture minutieuse.

À Madame le Docteur Nathalie VAN DER MEE – MARQUET

& Monsieur le Professeur Pierre-Marie ROY

Pour m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail

À Monsieur le Professeur Bruno RIOU

& à Madame la Professeur Sandrine MARCHAND

& à Monsieur le Docteur Pierre PARNEIX

& à Madame le Docteur Delphine DOUILLET

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail

Mesdames et messieurs les membres du jury, soyez assurés de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

RESUME

Les cathéters veineux périphériques (CVP) sont un outil indispensable à la médecine moderne, rien qu'en France cela représente plus de 20 millions de CVP vendus par an. Malgré cette utilité indéniable les échecs de cathéters sont extrêmement fréquents, et responsables de désagrément pour le patient, l'équipe soignante, et le système de santé. Les causes de ces échecs peuvent être infectieuses, mécaniques ou vasculaires, et surviennent dans 35 à 50% des cas dans les études. Pour éviter ces complications, différentes stratégies existent, qu'elles soient antiseptiques, ou liées aux matériaux. Malheureusement la littérature sur le sujet ne permet pas toujours de choisir la stratégie la plus efficiente.

L'objectif de ce travail était de proposer une réflexion globale sur les CVP, leurs complications, les stratégies permettant de les réduire, et l'impact de ces stratégies sur le microbiote.

Nous avons d'abord comparé plusieurs antiseptiques pour les complications infectieuses des CVP, avec des résultats en faveur de la Chlorhexidine en milieu alcoolique (CHX – OH) par rapport à la Povidone iodée en milieu alcoolique (PVI - OH). Dans un second travail nous avons étudié l'Hypochlorite de Sodium (HS) en milieu aqueux, précédé ou non d'une application d'alcool. Les résultats étaient identiques en termes de colonisation, mais rapportés à la durée de cathétérisme, les complications étaient moindres dans le bras HS sans alcool. Par ailleurs les taux de colonisation (en cathéter-jours) étaient proches de ceux de la PVI-OH, appelant à d'autres études.

Dans un second temps nous avons étudié différents types de cathéters, simples ou intégrés, avec comme critère de jugement la durée de cathéterisation. Les cathéters intégrés comprenaient un cathéter avec prolongateur intégré, ailettes de stabilisation, valves bidirectionnelles avec bouchons imprégnés, et des seringues pré remplies de NaCl 0,9% pour le rinçage. Les résultats étaient en faveur des cathéters intégrés, dont l'impact sur la diminution des complications permettaient une durée de cathétérisme augmentée de près de 20 heures, en diminuant les complications de type occlusion et déplacement.

Bien conscient que chaque progrès serait jugé également en fonction du cout financier, nous avons mené une étude médico-économique. Nous avons d'abord estimé le coût des différents cathéters et de leurs complications, dans notre système de santé Français. Cette phase était indispensable au vu des variabilités importantes dans la littérature internationale et l'absence de données en France. Puis nous avons utilisé ce travail pour créer une modélisation de soins qui a permis de montrer le bénéfice par patient à utiliser ces cathéters intégrés, certes

plus cher de base, mais un surcout rapidement contrebalancé par l'augmentation de la durée de cathétérisme.

Enfin nous avons mené une étude s'intéressant à l'impact des antiseptiques sur le microbiote cutané des patients. Cette étude a permis de montrer une modification de la représentation bactérienne engendrée, sans impact sur la diversité du microbiote. Cette modification de la représentation bactérienne n'était pas la même selon l'antiseptique utilisé.

Ces études permettent une évaluation des CVP et des complications en lien, de manière globale, ce qui est indispensable au vu de la complexité des phénomènes étudiés, et du niveau d'intrication des complications. Nos résultats permettent de faire des propositions sur les stratégies à même de diminuer ces complications, tout en permettant d'économiser de l'argent pour le système de santé. Enfin, l'étude menée sur le microbiote, la première à s'intéresser à cette problématique sous cet angle, apporte des informations nouvelles sur l'utilisation des antiseptiques, et les conséquences sur le microbiote cutané. Encore beaucoup de questions restent en suspens, et nécessiteront d'être explorées à l'avenir.

MOTS CLEFS

Cathéters ; Antiseptique ; Microbiote ; Chlorhexidine ; Povidone iodée

ABSTRACT

Peripheral venous catheters (PVC) are an indispensable tool in modern medicine. In France alone, more than 20 million PVC are sold each year. Despite this undeniable usefulness, catheter failures are extremely frequent, and are responsible for inconveniences for the patient, the healthcare team, and the healthcare system. The causes of these failures can be infectious, mechanical, or vascular, and occur in 35 to 50% of cases in studies. To avoid these complications, different strategies exist, whether antiseptic or related to materials. Unfortunately, the literature on the subject does not always allow to choose the most efficient strategy.

The objective of this work was to propose a global reflection on PVC, their complications, strategies to reduce them, and the impact of these strategies on the microbiota. We first compared several antiseptics for the infectious complications of PVC, with results in favor of Chlorhexidine plus alcohol (CHX - OH) compared to Povidone iodine plus alcohol (PVI - OH). In a second work we studied Sodium Hypochlorite (SH) in aqueous solution, preceded or not by an application of alcohol. The results were identical in terms of colonization, but in relation to the duration of catheterization, the complications were less in the HS arm without alcohol. Moreover, the colonization rates (in catheter-days) were close to those of PVI-OH, calling for further studies.

In a second time, we studied different types of catheters, simple or integrated, with the duration of catheterization as outcome. The integrated catheters included a catheter with an integrated extension, stabilization fins, needleless-connector with disinfected caps, and syringes prefilled with 0.9% NaCl for flushing. The results were in favor of the integrated catheters, whose impact on the reduction of complications allowed an increase in catheterization time of nearly 20 hours, while reducing complications such as occlusion and displacement.

Well aware that each progress would also be judged according to the financial cost, we conducted a medico-economic study. We first estimated the cost of the various catheters and their complications, in our French healthcare system. This phase was essential in view of the significant variability in the international literature and the absence of data in France. We then used this work to create a model of care that showed the benefit per patient of using these integrated catheters, which are certainly more expensive, but an additional cost that is rapidly counterbalanced by the increase in catheterization time.

Finally, we conducted a study on the impact of antiseptics on the skin microbiota of patients. This study showed a modification of the bacterial representation generated, without impact on the diversity of the microbiota. This modification of the bacterial representation was not the same according to the antiseptic used.

These studies allow an evaluation of PVC and related complications in a global view, which is essential in view of the complexity of the phenomena studied, and the level of intricacy of the complications. Our results allow us to make proposals on strategies to reduce these complications, while saving money for the healthcare system. Finally, our study on the microbiota, which is the first to address this issue from this angle, provides new information on the use of antiseptics, and the consequences on the skin microbiota. There are still many points that need to be explored in future studies.

KEYWORDS

Catheters; Antiseptic; Microbiota ; Chlorhexidine ; Iodine Povidone

SOMMAIRE

Résumé....4
Liste des tables....10
Liste des figures....11
Liste des abréviations....12

I. CATHETERS VEINEUX PERIPHERIQUES ET ANTISEPSIE....13

1. Cathéters veineux périphériques....13

a. Épidémiologie et place dans la médecine moderne....13
b. Cathéter veineux périphérique : matériel et procédure....14
c. Matériel associé....15

2. Complications....19

a. Complications non infectieuses....19
b. Complications infectieuses....24
c. Impact des complications....26
d. Coûts des complications....27

3. Antisepsie & Hygiène....29

a. Physiopathologie des complications infectieuses....29
b. Microorganismes responsables des complications infectieuses....30
c. Diagnostic microbiologique des complications bactériennes....31
d. Mesures générales....31
e. Antiseptiques....33
f. Antiseptique et résistance....36
g. Microbiote....37

II. DEMARCHE SCIENTIFIQUE....38

1. État des lieux des connaissances....38

a. Antisepsie....38
b. Matériel et complications....40
c. Impact économique des CVP et de leurs complications....48
d. Microbiote cutané....51

2. Hypothèses et objectifs de la recherche....52

III. CONTEXTE ET CONDUITE DE LA THESE....54

IV METHODOLOGIE DES ETUDES ET RESULTATS....58

Antisepsie avant la pose de cathéter veineux périphérique....58
Antisepsie avant la pose de cathéter veineux périphérique (2) 64
Matériel pour la pose de cathéters veineux périphériques....67

Impact médico-économique des complications de cathéter et des différentes stratégies pour le système de soins....70

Impact des antiseptiques sur le microbiote cutané....75

V DISCUSSION....77

1. L'antisepsie cutanée lors de la pose d'un cathéter veineux périphérique....77

2. Impact du matériel sur les complications des cathéters veineux périphériques....79

3. Impact médico-économique des complications de cathéters et du matériel utilisé....81

4. Impact sur le microbiote cutané....82

5. Perspectives....83

a. Perspectives sur les antiseptiques....83

b. Perspectives matérielles....84

c. Perspectives économiques....85

d. Perspectives sur le microbiote....85

e. Perspectives générales....86

VI Conclusion....87

Bibliographie....88

Annexes....99

LISTE DES TABLES

Tableau 1 - Aide à la décision pour le choix d'un accès vasculaire, d'après les recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (62)

Tableau 2 - Dénomination et constitution du cathéter, du standard au plus complexe

Tableau 3 - Incidence moyenne des complications les plus fréquentes rapportées dans la littérature d'après Helm et al (26).

Tableau 4 - Coûts estimés des différentes complications en lien avec la pose et l'entretien des cathéters veineux périphériques (pour 10 000 cathéters / 1 mois)

Tableau 5 - Recommandations internationales pour antisepsie de la peau saine avant la pose d'un CVP

Tableau 6 - Littérature relative à l'antisepsie avant pose de cathéter veineux périphérique

Tableau 7 - Littérature relative à l'utilisation des valves bidirectionnelles en comparaison aux bouchons obturateurs

Tableau 8 - Littérature sur les bouchons imprégnés en comparaison aux bouchons standards pour les cathéters veineux périphériques

Tableau 9 - Littérature sur l'utilisation du rinçage pulsé pour l'utilisation et l'entretien des cathéters veineux périphériques

Tableau 10 - Littérature sur l'utilisation de cathéters intégrés ou ensemble de solutions innovantes pour la pose de cathéters veineux périphériques

Tableau 11 - Littérature sur l'impact économique des complications de cathéters veineux périphériques

Tableau 12 - Littérature sur le coût et la comparaison des coûts en fonction des différents cathéters

Tableau 13 - Études publiées en lien avec le sujet de thèse

Tableau 14 - Coût des CVP et de leurs complications (en euro)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Différents types de cathéters : Cathéter veineux périphérique classique (a), Cathéter veineux périphérique avec prolongateur intégré (b)

Figure 2 - Exemple d'applicateur pour antiseptique (Chloraprep®)

Figure 3 - Exemple de valve bidirectionnelle

Figure 4 - Bouchon imprégné, vue en coupe (PureHub®)

Figure 5 - Voies de contamination des cathéters vasculaires

Figure 6 - Diagramme de flux des patients pour répondre aux objectifs de la thèse

Figure 7 - Incidence cumulée et Hazard Ratio des complications infectieuses en fonction de l'antiseptique utilisé

Figure 8 - Incidence cumulée et Hazard Ratio du retrait du cathéter en cas d'échec en fonction du matériel utilisé

LISTE DES ABREVIATIONS

AES	Accident d'Exposition au Sang
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CHX	Chlorhexidine
CHX – OH	Chlorhexidine en milieu alcoolique
CVC	Cathéter Veineux Central
CVP	Cathéter Veineux Périphérique
DMI	Dispositif Médical Implanté
DRESS	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
G	Gauge
HS	Hypochlorite de Sodium
ILC	Infection Locale du Cathéter
IMC	Indice de Masse Corporelle
L	Litre
mL	Millilitre
mm	Millimètre
PHAR2	*Pharmacology of Antimicrobial Agents* (Unité INSERM)
PVI	Polyvidone Iodée
PVI – OH	Polyvidone Iodée en milieu alcoolique
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
SHA	Solution Hydro-Alcoolique
SPIADI	Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs
UFC	Unité Formant Colonie
USA	*United States of America*

I. CATHETERS VEINEUX PERIPHERIQUES ET ANTISEPSIE

1. Cathéters veineux périphériques

Un cathéter veineux périphérique (CVP) est un dispositif médical implanté (DMI) souple et court inséré dans une veine superficielle par voie transcutanée. Si les thérapies intraveineuses au travers d'un cathéter ont plus de 350 ans, c'est la création des premiers cathéters en plastique, il y a 70 ans, qui ont permis leur essor jusqu'à devenir l'outil qu'il est aujourd'hui[1,2].

a. Épidémiologie et place dans la médecine moderne

Le terme de « cathéter périphérique », peut renvoyer aux cathéters intravasculaires et/ou sous cutanés, de même que le terme de cathéter intravasculaire peut renvoyer aux CVP, mais aussi à des dispositifs de durée d'utilisation plus longue (ie midline, piccline ou autres).
Le choix du meilleur DMI pour un patient doit prendre en compte un certain nombre de critères, parmi lesquelles les traitements nécessaires au patient, la durée d'utilisation du dispositif supposé ou encore le capital veineux. Des algorithmes peuvent être utilisés pour rationaliser le choix entre les différentes possibilités[3]. La Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)[4], propose elle aussi un arbre décisionnel pour le choix d'un accès vasculaire ***(Tableau 1).***

Tableau 1 - Aide à la décision pour le choix d'un accès vasculaire, d'après les recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière[4]

1. Quel traitement ?	Produit non irritant			Produit irritant (Abord central nécessaire)	
2. Quelle durée ?	7 jours	8 à 14 jours	15 à 30 jours	< 14 jours	> 15 jours
3. Dispositif de 1ère intention	CVP ou CVP sous écho	Midline ou PICC	PICC	PICC	PICC ou CVC ou chambre implantable
Remarques	Si patient en USI : CVC			Si le débit nécessaire est important : CVC	

Légende : *CVP cathéter veineux périphérique ; PICC cathéter central à insertion périphérique ; CVC cathéter veineux central*

Actuellement en France, et particulièrement dans les services d'urgences, il y a une forte prévalence à l'utilisation des CVP, indépendamment du temps d'utilisation supposé[5]. Le cathéter veineux périphérique est devenu un outil indispensable de la médecine moderne, si bien que la majorité des patients hospitalisés requièrent au moins un CVP au cours de leur séjour[6]. Parfois de manière probablement trop systématique, car 4 à 28% des CVP ne seront jamais utilisés, et 20% des jours de cathétérismes sont probablement inutiles[7,8]. En France, lors d'une enquête nationale de prévalence de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) en 2017, 92% des patients hospitalisés avaient à un instant donné un dispositif médical implanté, et 70% de ces dispositifs étaient des CVP[5].

Le CVP se place donc et de loin en première position des DMI utilisés, devant les cathéters de longue durée (midline, piccline, cathéters veineux centraux), les cathéters sous-cutanés, ou la voie intra osseuse.

b. Cathéter veineux périphérique : matériel et procédure

La matériel utilisé et la pose de celui-ci doivent répondre à certaines normes. Le matériel doit être sécurisé, notamment dans le cadre du risque infectieux. L'utilisation d'une blouse stérile ou d'une charlotte en systématique n'est pas recommandée[4]. La pose du CVP doit être précédé d'une friction des mains avec une solution hydro-alcoolique (SHA). Le port des gants non stériles est recommandé pour la prévention des accidents d'exposition au sang (AES) ; ceux-ci doivent être stériles si le site d'insertion doit être palpé après la friction avec la SHA, ou lors d'une pose écho-guidée.

Il existe différents types de cathéters allant du plus simple ***(figure 1a)*** (avec un trocart au centre d'un cathéter), à des systèmes plus complexes (intégrant ou non des prolongateurs) ***(figure 1b).*** Ces variations s'accompagnent forcément d'écarts en termes de prix (de 31,90 € à 54,90 € la boite de 50 par le constructeur)[9]. Il y a beaucoup de dénominations différentes dans la littérature, pour ces différents types de cathéter, du plus simple au plus complexe, les constitutions minimale et maximale sont résumées dans le tableau 2. Beaucoup de configuration sont possibles entre les deux, en fonction des choix de matériel fait localement, mais aussi des normes dans chaque pays, notamment en termes de sécurité (système anti-AES).

Si l'indication du cathéter est une prescription médicale, le choix de ce dernier, et notamment de sa longueur (en mm) et de sa largeur (en gauge, G) est une prérogative

paramédicale. La largeur peut aller classiquement de 16 à 24 G. Classiquement, un cathéter de 20G semble adapté à un panel de situations étendues[10].

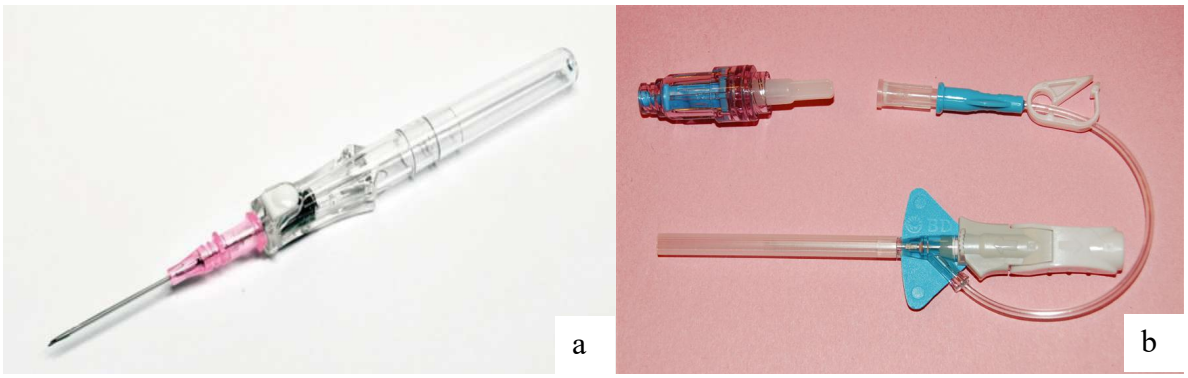


Figure 1 - Différents types de cathéters : Cathéter veineux périphérique classique (a), Cathéter veineux périphérique avec prolongateur intégré (b)

Tableau 2 - Dénomination et constitution du cathéter, du standard au plus complexe

	CVP standard	CVP intégré
Caractéristiques	Sécurisé ou non, ouvert ou clos, avec ailettes ou non	Sécurisé, clos, avec ailettes, prolongateur intégré, valve intégrée
Matériel	Polyuréthane ou polytetrafluoroethylene (Teflon)	Polyuréthane
Durée d'utilisation attendue	2-3 jours	4-6 jours

Légende *CVP : Cathéter Veineux périphérique*

La principale contrainte en France pour ces équipements est réglementaire, avec la nécessité d'utiliser du matériel dit « sécurisé ». Dans ce sens, la directive européenne n° 2010/32/UE du 10 mai 2010 prévoit la « mise à disposition d'appareils médicaux dotés de mécanismes de protection intégrés ».

c. Matériel associé

Au-delà du cathéter en lui-même vu dans le paragraphe suivant, la pose d'un CVP nécessite d'autres matériels indispensables à sa pose et son fonctionnement. Nous ne discuterons pas ici l'impact du choix de l'antiseptique, qui sera vu après. L'ensemble de ces mesures est présenté dans les recommandations 2019 de la SF2H[4].

Pour l'application de l'antiseptique, l'utilisateur peut avoir le choix entre des compresses, méthode la plus utilisée actuellement, ou des applicateurs à usage unique ***(Figure 2)***. Ces applicateurs ne sont pas disponibles pour tous les antiseptiques, et ont forcément un coût supérieur.



Figure 2 - Exemple d'applicateur pour antiseptique (Chloraprep®)

Le site de pose du CVP doit être couvert avec un pansement stérile, transparent pour la surveillance, et semi-perméable pour laisser passer l'humidité. Ce pansement sera changé en cas de souillure, de décollement, ou bien tous les 7 jours[4]. En cas de saignement important, il peut parfois y être associé des compresses, néanmoins leur utilisation systématique pour la sécurisation des CVP a été abandonnée[4].

Le CVP doit ensuite être fixé avec des bandelettes adhésives stériles[4]; l'absence de fixation correcte pouvant favoriser la mobilité du cathéter, et donc des complications mécaniques (veinite, occlusion, infiltration). Une étude Australienne sur 1807 patients[11], a comparé plusieurs types de pansement et de fixations, sans différence en termes d'efficacité pour réduire les complications (phlébite, occlusion, arrachement ou complication infectieuse), et concluant à la nécessité de faire au plus simple (et au plus économique).

Lors de l'utilisation discontinue d'un CVP, il est possible de remplacer les robinets 3 voies avec bouchons par des valves bidirectionnelles ***(figure 3)***. Le système classique avec bouchon est souvent qualifié d'ouvert.
Il existe 3 types de valves directionnelles :

- Valve « à pression positive » : avec à la déconnexion un effet anti-reflux endoluminal

- Valve « à pression neutre » : a priori pas d'effet à la déconnexion
- Valve « à pression négative » : reflux endoluminal franc à la déconnexion

Les valves bidirectionnelles ont le double intérêt supposé de limiter le risque d'AES, mais aussi infectieux, en permettant de maintenir un système dit « clos », lors d'un usage discontinu. Ce dernier point reste discuté dans la littérature, notamment pour les valves à pression positive[12,13]. En effet les mauvaises manipulations, favorisées par la multitude des dispositifs disponibles sur le marché, pourraient favoriser l'obstruction et le risque d'infection[4].

Avant utilisation des valves, il convient de les désinfecter avec de l'alcool à 70%, ou une solution antiseptique alcoolique. Cette étape est fréquemment oubliée : une étude de 2016 démontrant que la moitié des valves bidirectionnelles avaient la surface externe de leur septum contaminée aves des germes cutanés[14]; cela étant possiblement corrélé au fait qu'un tiers des soignants déclaraient ne pas désinfecter les valves avant d'y accéder[15].



Figure 3 - Exemple de valve bidirectionnelle

Il existe également des capuchons ou bouchons, qui peuvent être stériles ou imprégnés d'antiseptique (notamment de l'alcool isopropylique à 70%) ***(figure 4)***, et pouvant se visser sur les valves bidirectionnelles ou des robinets 3 voies. Les dispositifs imprégnés permettent une désinfection continue et passive des valves et nécessitent d'être changés à chaque utilisation des valves. Leur efficacité pour diminuer les bactériémies a été démontrée pour les cathéters veineux centraux (CVC)[16], mais pas pour les CVP.

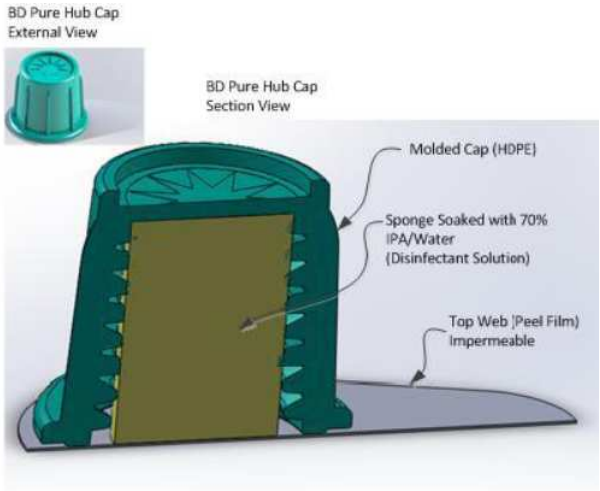


Figure 4 – Bouchon imprégné, vue en coupe (PureHub®)

Un rinçage dit « pulsé », avant et après chaque utilisation d'un CVP, et régulièrement en cas d'utilisation discontinue, avec du sérum physiologique (ou du sérum glucosé en cas de contre-indication) est nécessaire. Le rinçage ne doit pas se faire en « débit libre », dont l'efficacité est pauvre[17,18]. Le rinçage permet probablement une diminution des complications en limitant l'accumulation de matériel endogène[17,18].

Si la notion de rinçage pulsé intègre de plus en plus les différentes recommandations internationales ou de bonnes pratiques, les modalités de ce rinçage peuvent varier (volume, intervalle de rinçage, utilisation de seringues pré-remplies ou non), ou du moins ne pas être précisé dans lesdites recommandations[19]. L'application de cette consigne est probablement pauvre, une étude australienne faisait état d'une adhésion de moins de 50%, avec dans moins de 25% des cas un volume adapté (< à 3 mL)[19].

De plus, il est recommandé par la SF2H de privilégier des systèmes de CVP limitant les mouvements au niveau de l'embase (CVP avec prolongateur intégré, ou rajout d'un prolongateur sur un CVP « classique »). En effet la manipulation de l'embase du cathéter, augmente le risque de veinite, et donc de complication du cathéter[20].

Le choix du montage de la ligne de perfusion, du type de CVP classique ou intégré, se fera en fonction notamment de l'utilisation qui sera faite du CVP (utilisation continue ou discontinue), mais aussi de la durée attendue d'utilisation. La littérature dans l'idéal devrait apporter des informations permettant d'aider dans le choix des différents matériaux, en fonction de l'utilité, des complications, et du coût.

2. Complications

Malgré leur utilité indéniable, voire leur indispensabilité, les CVP se compliquent extrêmement fréquemment. Les complications vont de la difficulté/échec d'insertion, à l'infection systémique en lien avec le cathéter, en passant par les phlébites, infiltrations, occlusions, ou encore les déplacements. Ces complications sont fréquentes, et dans 35 à 50% des cas elles entraînent un changement précoce du cathéter[21,22,23,24,25].

a. Complications non infectieuses

Les échecs de CVP sont dus en général à 5 grandes causes :

- Phlébite
- Diffusion
- Retrait accidentel
- Occlusion
- Infection

A ces mécanismes nous pouvons ajouter l'échec de pose de cathéter.

Les taux moyens de complications sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Incidence moyenne des complications les plus fréquentes rapportées dans la littérature d'après Helm et al[21].

Type de complications	Études randomisées contrôlées	Études observationnelles (valeurs extrêmes)
Phlébite	16,1%	14,7% - 16,1%
Diffusion	23,9%	15,7% - 33,8%
Occlusion	18,8%	2,5% - 32,7%
Retrait accidentel	6,9%	3,7% - 50%
Infection locale	0,3%	0,1% - 5,1%
Bactériémie en lien avec le cathéter	0,44%	0% – 2,2%

Échec de pose de cathéter

La réussite de la pose du cathéter en première intention, varie de 18 – 98 % en fonction des études. Ces variations sont bien sûr en partie liées à des facteurs liés au patient, mais l'impact de procédure de pose de cathéter, ou encore d'une équipe dédiée à la pose de ces cathéters, ne doit pas être négligé. *Carr et al* dans leur revue de la littérature sur le sujet, ont identifié plusieurs points pour augmenter les succès lors de l'insertion[26].

Concernant le patient, la qualité des veines est un facteur protecteur pour la réussite de la pose d'un cathéter[27], alors que l'existence de maladies chroniques (diabète, drépanocytose ou encore un antécédent de toxicomanie intraveineuse) est un facteur d'échec[28]. La corrélation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et l'échec de pose de CVP n'était pas linéaire dans les études, même si les IMC extrêmes étaient eux associés à un sur risque d'échec[27,28]. A noter que la définition d'un « accès vasculaire difficile » était non univoque, même si associée à une probabilité d'échec au premier essai dans une des études citées[20,21].

Concernant le soignant posant le cathéter, le fait d'être un infirmier spécialisé, l'expérience (en année) et le niveau de compétence auto-déclaré étaient des facteurs associés à la réussite[29].

Concernant le matériel, le diamètre du cathéter était associé à l'échec dans une étude[28](plus d'échec avec les cathéters de 22 – 24 G). Néanmoins, ces résultats n'étaient pas retrouvés dans d'autres études, notamment dans les analyses multivariées, et doivent donc être considérés avec précaution[30].

Phlébite

Définie comme une inflammation aiguë de la paroi des vaisseaux sanguins, avec irritation de l'endothélium veineux dans la section où le segment du cathéter est inséré[31], il s'agit de la complication de CVP probablement la plus étudiée dans la littérature. Cette complication est possiblement associée à la formation d'un thrombus, on parle alors de « thrombophlébite ». S'il existe de nombreuses définitions, la plus utilisée actuellement nécessite au moins deux critères présents simultanément parmi[32]:

- Douleur ou sensibilité signalée par le patient (à l'interrogatoire, puis à la palpation) d'une gravité de deux ou plus sur une échelle de dix points
- Érythème et/ou gonflement s'étendant sur au moins 1 cm à partir du site d'insertion
- Écoulement purulent
- Cordon veineux palpable au-delà de l'extrémité du cathéter intraveineux.

Cette disparité dans les critères de diagnostic explique en partie la variabilité des incidences de l'événement dans la littérature (de 0,1% à 63,3%). Dans les études randomisées, avec des critères diagnostiques bien établis, l'incidence moyenne est comprise entre 14,7% et 16,1%[21].

L'apparition d'une phlébite est liée à l'interaction entre le cathéter, l'insertion du cathéter, l'utilisation du cathéter et la réponse du patient. Il y a donc des facteurs de risques ou protecteurs dans chacune de ces catégories.

Concernant le patient, certains facteurs sont connus pour favoriser les phlébites comme l'âge (notamment avancé), le statut nutritionnel altéré, l'IMC (notamment les extrêmes), ou le site de perfusion choisi[33].

Concernant le CVP et sa pose, les mouvements traumatiques répétés du vaisseau, lors de la manipulation du cathéter, ont une association démontrée avec l'apparition de phlébite[34], d'où la recommandation d'utiliser des prolongateurs, pour éviter les mouvements au niveau de l'embase du cathéter, mais aussi de favoriser des zones de perfusion où les mouvements des patients entraineront le moins possible de mouvement de cathéter[4]. Les critères permettant de diminuer ces traumatismes seront donc des facteurs protecteurs du risque de phlébite (cathéter de petite taille, ou de longueur plus grande permettant une meilleure stabilité au sein du vaisseau)[35]. La composition doit être la plus lisse et la plus douce possible, le polyuréthane a de meilleurs résultats que d'autres matériaux[33]. Enfin l'utilisation préalable ou concomitante à d'autres CVP, est également un facteur favorisant de phlébite[36].

La cause de la phlébite peut également être chimique, liée à l'utilisation de produits veino-toxiques, ou infectieuse, en lien avec l'inflammation liée à la colonisation[37].

En conclusion, pour réduire les phlébites (et les autres complications), il faut jouer sur tous les aspects du cathéter (matériel, pose), avec une équipe dédiée, avant, pendant et après la pose[38,39]. La surveillance du cathéter, et son retrait lorsque celui-ci n'est plus nécessaire, reste une partie importante, et est malheureusement souvent négligée lors de l'utilisation des CVP.

Diffusion du cathéter

La diffusion, ou infiltration, correspond à la perfusion de liquide et/ou de médicaments dans les tissus mous autour du cathéter, et est liée à l'érosion ou à la pénétration du cathéter dans (ou à travers) la paroi du vaisseau[21]. La diffusion dans les tissus mous peut également être liée à une insuffisance de la paroi veineuse, secondaire à divers phénomènes (lésions caustiques ou chimiques, lésions lors de l'insertion du cathéter ou mauvaise intégrité du vaisseau préalable). La diffusion en lien avec des produits caustiques ou chimiques, peut entraîner des

lésions locales sévères, et nécessiter une prise en charge chirurgicale[40]. Cette complication des CVP est la plus fréquente, et est estimée en moyenne à 23,9% des CVP[21].

Comme pour les phlébites, les facteurs influençant (positivement ou négativement) la survenue de la complication sont multiples.

D'un point de vue patient, les mêmes caractéristiques que pour les phlébites peuvent influencer l'intégrité du vaisseau et donc la diffusion (âge, statut nutritionnel, IMC, site de pose de CVP choisi)[33].

D'un point de vue de la pose et du CVP, les mouvements répétés sur la paroi du vaisseau peuvent favoriser l'érosion de ladite paroi, les CVP posés au niveau des articulations, sont particulièrement à risque de complication, et devront être évités[40]. De même dans les zones non articulaires, une mauvaise fixation du cathéter (et donc une grande mobilité du cathéter), sera un facteur de risque de diffusion[41]. Si l'impact du diamètre du cathéter a une relation non univoque avec la diffusion, comme pour les phlébites, les matériaux plus lisses et plus doux entraineront moins de complications[36]. Les tentatives de perfusion multiples entraînent des diffusions, notamment en cas d'augmentation de la pression intravasculaire (favorisée par un nombre important de médications infusées en même temps, une obstruction sur le trajet veineux, des CVP multiples pour le même patient)[42]. Le fait d'être sous anticoagulants est également un facteur de risque de diffusion.

A ces facteurs, il convient de rajouter tous ceux pouvant également impacter la paroi du vaisseau, comme l'usage de corticostéroïdes ou autre immunosuppresseur, les chimiothérapies, ou autre agent veino-toxique[42].

Pour limiter l'apparition d'une diffusion, il faudra donc limiter le nombre de tentatives de poses de CVP, en n'hésitant pas à faire appel à « des équipes de perfusion », pour les hôpitaux qui en sont équipés, ou du moins à du personnel expérimenté, pour les patients avec des facteurs de risques d'échecs[25]. Des nouvelles technologies pourraient aider à limiter les tentatives (en augmentant la visualisation des veines)[43], mais aussi des technologies moins récentes, comme l'échographie, qui pourraient également aider à limiter l'impact sur le mur postérieur avec du matériel moins traumatique[44].

<u>Occlusion du cathéter</u>

L'occlusion est définie comme « la perte de possibilité de perfuser des fluides ou des médicaments via un dispositif intravasculaire jusqu'alors fonctionnel »[21]. L'occlusion peut être « mécanique » si le cathéter est encastré dans la paroi veineuse, ou dans une position ne

permettant pas de l'utiliser, à l'intérieur ou à l'extérieur du vaisseau (sans diffusion dans le cadre de l'occlusion). L'occlusion peut également être « secondaire » à une thrombose du cathéter ou du vaisseau, apparaissant en moyenne dans 18,8% des cas (2,5% - 32,7%)[21].

Comme pour les infiltrations, les caractéristiques patients peuvent jouer un rôle en favorisant la thrombose (âge, taille du vaisseau, localisation du vaisseau, intégrité du vaisseau et les facteurs négatifs de cette intégrité comme les corticoïdes).

Comme pour les diffusions, la pose du CVP dans la zone d'une articulation est un facteur de risque d'échec, notamment car les mouvements du cathéter peuvent entraîner des lésions de la paroi du vaisseau jusqu'à la formation de thrombus[41]. Ces zones d'articulation favorisent également les occlusions mécaniques (définitives ou temporaires)[42]. Tout mécanisme d'inflammation (traumatique, infectieuse) peut également entraîner une thrombose[45,46]. La taille du cathéter peut influencer la formation de thrombus, et notamment en cas de différentiel marqué (petit vaisseau et gros cathéter)[36]. Comme pour les infiltrations et les phlébites, une mauvaise fixation du cathéter sera responsable de complications (thrombose si mouvements répétés ou occlusion via une mobilisation dans la paroi ou les tissus mous)[28].

Le respect des critères vus précédemment dans les parties sur les phlébites et les diffusions est important, à ces notions peut se rajouter celle de rinçage entourant l'utilisation du cathéter, qui pourrait diminuer les thromboses[19].

Retrait accidentel du cathéter

La définition de cette complication est plus simple et plus consensuelle que pour les autres complications, ce qui n'empêche pas, là encore, une certaine variabilité dans les résultats, avec des incidences allant de 3,7 à 50% (moyenne de 6,9% dans les études randomisées contrôlées)[21]. Les causes de retrait accidentel sont multiples : équipement (mauvaise fixation), patient (agitation) ou environnemental (accrochage aux vêtements ou au matériel).

Une fixation par un pansement transparent simple est souvent insuffisante, et les sociétés savantes conseillent en général une fixation supplémentaire. Les recommandations de la SF2H, conseillent de fixer le cathéter avec des bandelettes adhésives stériles, en plus du pansement transparent[4]. Il existe également des alternatives comme des CVP avec système de fixation intégré[47]. Comme vu précédemment, l'étude de *Rickard et al* n'a pas permis de démontrer la supériorité d'un pansement par rapport à un autre sur l'incidence des complications[11]. A noter que l'utilisation de cathéters de petite taille (22G ou moins), semble favoriser les retraits accidentels[21].

Comme indiqué précédemment, les différentes complications mécaniques et leurs modalités de prévention sont souvent intriquées entre elles, ce qui explique en partie une grande disparité de survenue des incidences dans les études, phénomène renforcé par la variabilité des définitions et critères diagnostiques des différentes complications. Les moyens de diminuer ces complications s'intriquent également. Parmi les solutions, le choix d'un matériel adapté et bien fixé, introduit par une équipe dédiée ou expérimentée semble déterminant. A ces mesures, il faut rajouter les règles d'asepsie, dans la pose et la manipulation du cathéter. Toute méthode permettant d'augmenter les chances de réussite lors de la pose de cathéter, réduira par définition les complications[48].

b. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont de deux types, l'infection locale du cathéter (ILC) et la bactériémie liée au cathéter, avec comme point commun d'être identifiable par une culture positive du cathéter.

L'infection locale du cathéter est définie cliniquement par un aspect de thrombophlébite visible et palpable, accompagnée de signes d'inflammation autour du point d'entrée du cathéter et le long du trajet veineux en aval. Une suppuration locale est parfois associée, avec une forte valeur prédictive d'ILC. A noter que dans l'ILC, il n'y a pas forcément de signe systémique de sepsis[21].

La bactériémie liée au cathéter est une situation plus complexe, où les signes généraux sont au premier plan ; elle est définie par l'ensemble des éléments suivants :

- Au moins une hémoculture positive provenant d'une veine périphérique
- Des signes cliniques d'infection (c'est-à-dire fièvre [température corporelle >38°5], ou hypothermie [température corporelle <36°5], ou frissons ou hypotension [systolique <90 mm Hg])
- Aucune autre source apparente de bactériémie que le cathéter intraveineux (en place depuis plus de 48 heures avant l'infection sanguine)
- Une culture de l'extrémité du cathéter intraveineux colonisée par le même organisme (même espèce) que celui identifié dans le sang.

A noter que pour les micro-organismes commensaux (incluant les *staphylocoques à coagulase négative*, *Corynebacterium spp.* [sauf *C. jeikeium*], *Lactobacillus spp*, *Bacillus spp* et

Cutibacterium spp., ou *Streptococcus* du groupe viridans et *C. perfringens*), au moins deux hémocultures positives sont requises.

Si les définitions des complications infectieuses sont donc plus univoques et reposent sur des critères objectifs (culture du cathéter), le diagnostic de ces complications nécessite un suivi rapproché, et une mise en culture du cathéter, ce qui n'est malheureusement pas toujours le cas, même en cas de complication. L'incidence de ces complications est globalement moindre que les complications mécaniques. Ainsi l'incidence des infections locales est estimée entre 0,1 à 5,1%[21], et celle des bactériémies liées au cathéter de 0 à 2,2%[41]. Des enquêtes, ou des réseaux, permettent de quantifier et de suivre la prévalence de ces bactériémies liées aux CVP en France. Dans l'enquête nationale de prévalence de 2017, coordonnée par Santé Publique France, 4,98% des patients hospitalisés à un jour donné avaient expérimenté une infection nosocomiale, dont 0,58% en lien avec un CVP[49]. Le réseau national de Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs (SPIADI), permet de surveiller l'évolution des bactériémies liées aux cathéters au niveau local et national. Dans le rapport de 2021, 28,4% des bactériémies étaient liées à un cathéter, dont 13,6% a des CVP. Dans 87,4% des cas, l'origine de l'infection était nosocomiale. En moyenne la bactériémie liée au CVP apparaissait 4 jours après la pose du CVP, et entrainait le retrait du cathéter dans 95% des cas. Le micro-organisme responsable était dans la majorité des cas *Staphylococcus aureus.* Au final le taux d'incidence était plutôt faible, dans les services de médecine (en dehors de l'hématologie et de la cancérologie), en l'occurrence de 0,12 pour 1000 jours d'hospitalisation[50].

Mais ces complications sont probablement moins étudiées que celles vues précédemment, et les bactériémies probablement sous-estimées, et ce malgré des complications qui peuvent être extrêmement sévères[51]. La littérature sur le sujet des bactériémies liées aux cathéters, provient très majoritairement des unités de soins intensifs. En comparaison aux CVC, l'incidence de ces complications bactériémiques semble moindre. Or même si l'incidence des bactériémies en lien avec les CVP est moins fréquente, l'utilisation extrêmement développée de ces derniers, fait qu'en nombre absolu, les deux complications sont au minimum équivalentes[52]. Si en soit les ILC et bactériémies sont déjà des complications notables, les bactériémies peuvent elles-mêmes se compliquer de choc septique, endocardite, thrombophlébite septique, voire aller jusqu'au décès[52].

La prévention des complications infectieuses est extrêmement importante, et est régie par les règles d'asepsie et d'antisepsie développées dans la partie suivante. Il conviendra également que les équipes soient formées aux bonnes pratiques d'hygiène et de pose de cathéter. Toujours pour limiter les complications infectieuses, la pose au niveau des membres supérieurs est à privilégier. La survenue d'une ILC entraînera systématiquement son ablation, et une surveillance de la complète disparition des signes généraux. La survenue d'une bactériémie en lien avec le cathéter nécessitera en plus de l'ablation du CVP, l'administration d'antibiotiques, adaptés secondairement au germe retrouvé[53].

c. Impact des complications

Ces échecs, et les replacements induits, ont des conséquences non négligeables pour le patient et les structures de soins. En premier lieu l'inconfort et l'anxiété générés pour le patient, mais aussi la douleur, l'insatisfaction, les allongements de durée de soins et d'hospitalisation, auxquels il faut rajouter la nécessité de traiter les complications[32,54]. Cela peut-être d'autant plus difficile à vivre que les conséquences pour le patient sont souvent négligées, aussi bien dans le cadre du soin que dans la littérature[55]. Ces phénomènes sont accentués chez les patients à l'abord vasculaire difficile, pour lesquels les tentatives de cannulations multiples sont la règle[56].

Ces complications apparaissent la plupart du temps précocement. Dans l'étude d'*Abolfotouh et al*, le délai d'apparition des complications allait de 31 heures en moyenne pour le déplacement, à 53 heures pour l'extravasation. A 48 heures de prise en charge, la majorité des complications était survenue, la plupart impliquant un retrait du cathéter, soit bien avant la date de retrait programmée, et donc de la fin des thérapeutiques débutées[57]. Le changement programmé des CVP ne semble pas diminuer le taux de complications, notamment infectieuses[58], même si une étude récente, de type avant-après sur 412631 CVP, a retrouvé une augmentation des bactériémies liées aux CVP, pendant la période ou les CVP étaient retirés en cas de signe clinique[59]. La recherche doit continuer à s'emparer de ces sujets afin d'apporter des réponses claires.

Ces complications peuvent malheureusement aller bien au-delà, et entraîner des augmentations de la morbidité, et même de la mortalité. Dans l'étude de *Lim et al*[60], étude rétrospective portant sur 588375 admissions, le fait de présenter une complication de CVP

pendant l'hospitalisation, faisait passer le taux de retour à domicile direct de 77,6% à 62,4%, la mortalité de 0,7% à 3,6%.

d. Coûts des complications

Ces complications ont un coût, non négligeable pour les systèmes de soins. L'évaluation fine de ce coût est très compliquée, d'une part parce que le suivi des CVP est insuffisant et les conséquences de leurs échecs sous-estimées, et d'autre part à cause d'une variabilité naturelle en fonction des systèmes de santé. Il en est de même pour la pose du cathéter qui dépendra du matériel utilisé, des moyens employés pour la pose du cathéter (équipe dédiée ou non), du système de santé, mais aussi du nombre de tentatives[61]. A chaque échec de pose de cathéter, il faudra rajouter le prix du matériel pour une nouvelle tentative, et ce en prenant en compte que la littérature montre que le risque d'échec n'est pas linéaire mais augmente de manière exponentielle à chaque échec, et donc le coût[42].

Aux coûts des cathéters, devra être rajouté le coût du traitement des complications induites (hématomes, saignements, phlébite)[62,63], et l'augmentation induite de la durée d'hospitalisation[57]. Dans les cas les plus graves, les complications pourront aller jusqu'au débridement chirurgical de tissus nécrosés[64] ou la prise en charge de bactériémies sur infections de CVP[65], avec une augmentation des coûts extrêmement importante.

Jones et al ont proposé une estimation de ces différents coûts[66], en prenant en compte des critères économiques et de qualité, et ce dans un système de santé américain. Les coûts ont été estimés via une concertation entre équipe médicale et paramédicale à 35$ pour la pose d'un CVP. Pour chaque situation, normale ou pathologique, les réponses thérapeutiques ont été anticipées, en considérant le coût matériel et humain. Le modèle a été développé ensuite sur un modèle d'hôpital fictif de 250 lits (10 000 CVP par mois), en appliquant les incidences moyennes de complications ***(tableau 4).*** Mais encore une fois cette évaluation est d'une part subjective, et d'autre part variable d'un système de santé à l'autre. *Tuffaha et al*, dans un système de santé Australien, ont estimé le coût de pose d'un CVP à 10$[67].

Tableau 4 : Coûts estimés des différentes complications en lien avec la pose et l'entretien des cathéters veineux périphériques (pour 10 000 cathéters / 1 mois)

Complication	Taux de survenue (Sur 10000 cathéters)	Coût de la complication (en $)	Coût pour un mois pour l'hôpital (en $)
Échec de pose	3510	35	122,850
Retrait accidentel (70% repose)	440	53	44,016
Phlébite	566		
- **Nouvelle pose**		35	13860
- **Compresses chaudes (80%)**		40	18080
- **Culture CVP (10%)**		150	8400
Bactériémie en lien avec CVP	3	33,000	99,000
Infiltration	1391		
- **Nouvelle pose (70%)**		35	34,055
- **Compresses chaudes (80%)**		40	44,480
Extravasation	6		
- **Nouvelles pose (100%)**		35	210
- **Incision et drainage (33%)**		3000	6000
Complication mécanique	1434		
- **Nouvelle pose (80%)**		35	40,145
Total			431096

Légende *CVP : Cathéter Veineux Périphérique*

Peu importe le modèle choisi, le coût estimé pour les systèmes de santé des échecs et complications de cathéters est de l'ordre de plusieurs millions d'euros.

3. Antisepsie & Hygiène

Parmi les solutions pour réduire les complications d'ordre infectieux, il y a de manière générale l'hygiène, et plus particulièrement l'antisepsie de la peau, qui joue un rôle majeur.

a. Physiopathologie des complications infectieuses

La colonisation de l'extrémité endovasculaire du CVP précède l'ILC[68]. Or cette colonisation va se faire régulièrement lors de la pose ou de l'entretien du CVP.

Pour les cathéters de courte durée (comme les CVP), l'étiologie principale des colonisations sont les micro-organismes présents au niveau du site d'insertion cutané, lors de la pose du DMI, voie appelée « extra-luminale » ***(figure 5)***. Les micro-organismes sont « fixés » au moment du passage de la peau ou migrent secondairement le long du trajet sous cutané du cathéter. La limitation des infections via la voie extra-luminale passe par une antisepsie de la peau précédant le geste la plus efficace possible, limitant les microorganismes présents et/ou vivants au moment de la pose[69]. Au-delà de l'antisepsie initiale, la voie extra-luminale peut également être favorisée par un pansement inadéquat, ou des soins de la base du cathéter non optimaux, favorisant de fait la migration le long du cathéter. Néanmoins, même posé de manière adéquate, le pansement laisse sortir une partie du cathéter, favorisant la migration des microorganismes[4].

L'infection par la voie endo-luminale (le long de la face interne du DMI) est la voie préférentielle de colonisation des cathéters de longue durée. Elle peut se faire lors de la pose du cathéter, notamment lors d'une rupture d'asepsie, mais est plus fréquemment la résultante des fautes d'asepsie pendant la manipulation du cathéter et de ses lignes ou valves[70].

Certains auteurs ont avancé que ce phénomène pourrait être accentué par des nouveaux dispositifs comme les valves bidirectionnelles à pression positive, mais cette hypothèse est contestée[71].

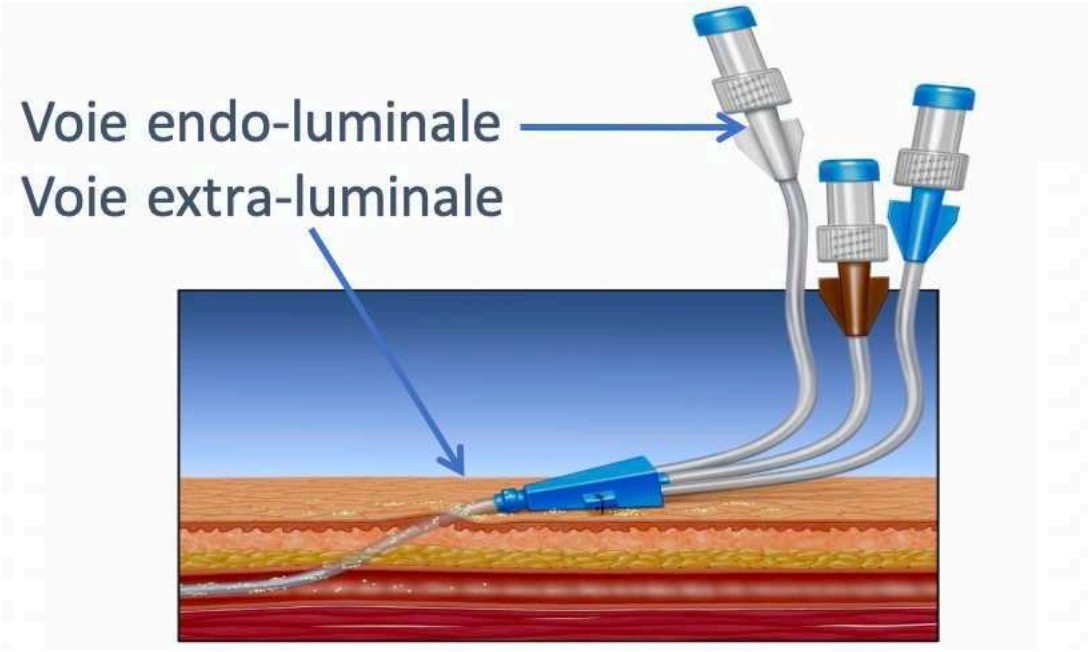


Figure 5 – Voies de contamination des cathéters vasculaires

Quelle que soit la modalité de la contamination, s'en suit la création inévitable d'un biofilm, c'est-à-dire une population organisée de microorganismes englobés dans une matrice extracellulaire autoproduite, adhérant les uns aux autres et/ou à des surfaces biotiques ou abiotiques, biotopes naturels ou artificiels[72]. Sans être toujours parlant cliniquement, ces biofilms s'auto-amplifient en favorisant l'implémentation de bactéries, leurs croissances, et en diminuant les réponses immunitaires de l'hôte ou l'action/pénétration des agents antimicrobiens[73].

Moins fréquemment (10%), les cathéters peuvent se coloniser lors d'une bactériémie. L'implantation lors de la bactériémie étant favorisée par la présence d'un manchon fibrino-cruorique sur l'extrémité endo-vasculaire du cathéter. L'utilisation de matériau comme le polyuréthane, moins thrombogène, diminue ce risque.

Le passage de colonisation à infection (avec ou sans bactériémie) est fonction du microorganisme et de sa pathogénicité, de la gravité de la pathologie sous-jacente et du niveau d'immunodépression du patient.

b. Microorganismes responsables des complications infectieuses

Les microorganismes appartiennent le plus souvent à la flore cutanée résidente (*Staphylocoque à coagulase négative* ou *Staphylococcus aureus*) ou de transit (*Enterococcus*

sp., Entérobactéries, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Candida …) du patient ou du personnel soignant.

Ces bactéries produisent volontiers du « slime » (une substance polysaccharidique favorisant l'adhérence bactérienne à la surface des matériaux inertes), augmentant d'une part leur capacité de colonisation, et d'autre part leur faculté de résistance aux antibiotiques et à la phagocytose, et étant la première étape de création d'un biofilm, décrit précédemment.

c. Diagnostic microbiologique des complications bactériennes

Le diagnostic microbiologique, par ablation du cathéter et mise en culture, est le seul permettant d'affirmer le diagnostic suspecté. Une fois retiré, l'extrémité endovasculaire est sectionnée (4-5 cm) avant envoi au laboratoire de bactériologie pour analyse.

Il est ensuite possible d'utiliser plusieurs techniques de culture. La semi-quantitative (Technique de Maki) est très utilisée aux USA, à un seuil de positivité de 15 unités formant colonies (UFC)[74]. En France, il est plutôt préféré une technique dite quantitative, ou technique de Brun-Buisson, avec un seuil de positivité à 10^3 UFC/ml[75]. Cette dernière est considérée comme plus sensible, explorant également la partie endoluminale du cathéter[76].

D'autres techniques de diagnostic existent, permettant de maintenir le cathéter en place, pour éviter une ablation systématique, mais semblent peu adaptées aux CVP, comme l'étude de la différence de temps entre la positivité des hémocultures sur le DMI et en ponction percutanée[76].

d. Mesures générales

Pour limiter les complications, et notamment infectieuses, l'application des recommandations de la SF2H de 2019 est primordiale. Le choix du matériel est important, en privilégiant du matériel sécurisé. L'utilisation de matériel ou de tenue stériles hormis certaines conditions particulières (gants stériles si nécessité de palpation ou CVP échoguidé) n'est pas nécessaire, le port de charlotte non plus. La friction des mains à la SHA se fera en deux temps (avant la préparation du matériel et immédiatement avant la pose du CVP). La dépilation de la zone d'insertion n'est pas nécessaire , mais en cas d'impossibilité de réaliser le geste il conviendra de préférer la tonte[4]. Le nettoyage préalable de la peau au savon doux n'est pas nécessaire en l'absence de souillure visible[69,77]. Avant l'insertion du CVP, l'utilisation d'un

antiseptique est recommandée, ce dernier sera en milieu alcoolique (avec une concentration proche de 70%), il sera appliqué avec des compresses stériles. Il est nécessaire de respecter les règles d'usage de l'antiseptique choisi, et d'attendre le séchage complet avant la pose du cathéter. A noter que ces recommandations de 2019 ne se positionnent pas sur le type d'antiseptique en première intention (Chlorhexidine (CHX) ou Polyvidone iodée (PVI)), ni sur leur concentration (notamment Chlorhexidine à 0,5% ou 2%).

Le CVP sera recouvert avec un pansement stérile en polyuréthane, qui sera changé seulement en cas de souillure visible ou décollement et sera fixé avec des bandelettes adhésives stériles. Les règles d'hygiène qui s'imposent à la pose du cathéter, s'imposent également lors de l'entretien du cathéter et de ses lignes de perfusion[4], notamment la désinfection des embouts avec des compresses stériles imbibées d'alcool à 70% à chaque manipulation.

La surveillance du CVP sera quotidienne, et tracée, ainsi que toutes les complications constatées. Toute complication devra faire discuter le retrait du CVP. De même, quotidiennement sera évalué l'intérêt de conserver ce CVP, en regard de son utilité. Le retrait systématique à 4 jours n'est plus conseillé.

Afin de maintenir un système clos lors de l'utilisation des CVP, les bouchons obturateurs pourront être remplacés par des valves bidirectionnelles qui devront elles aussi être désinfectées avant chaque utilisation. Les recommandations de la SF2H conseillent également de faire un rinçage pulsé après chaque utilisation ou prélèvement du CVP, et avant/après l'utilisation pour les CVP utilisés en discontinu. Enfin en ce qui concerne la configuration du CVP et de la ligne veineuse, les recommandations conseillent l'utilisation d'un prolongateur, afin de limiter les mouvements au niveau de l'embase du CVP.

Malheureusement, dans l'optique de limiter les complications, certaines parties de ces recommandations sont insuffisamment suivies. Le SPIADI, à travers l'étude OBSERVA4, a mesuré les écarts entre les recommandations et les pratiques[78]. Ainsi sur 2207 CVP posés, certains messages étaient plutôt bien respectés, comme le nettoyage de la peau si nécessaire (95%), ou l'utilisation de compresses stériles (92%). Mais des axes de travail importants ont pu être dégagés grâce à ce travail, comme l'utilisation pas assez systématique d'antiseptiques alcooliques (76%), le temps de séchage insuffisamment respecté (82%), l'utilisation pas assez fréquente d'un antiseptique alcoolique lors de la désinfection des valves (76%), ou le choix de l'antiseptique pour cette désinfection (seulement 8% d'alcool à 70%), l'hygiène des mains avant pose de CVP n'était adaptée que dans 70% des cas.

De plus, ces recommandations ont un niveau de preuve qui est optimisable pour certains items (rang B ou C), en lien avec une bibliographie parfois limitée, comme nous le verrons dans la partie dédiée.

e. Antiseptiques

Les antiseptiques sont des préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les microorganismes, ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuse, plaie). Elles sont présentées dans leur forme d'utilisation et sont utilisées telles quelles sauf exception justifiée et autorisée. Les antiseptiques ont des propriétés antibactériennes, antifongiques et antivirales, ce sont des médicaments à part entière. A ce titre, leurs utilisations nécessitent une autorisation de mise sur le marché (AMM).

L'utilisation des antiseptiques doit donc être précédée d'une réflexion globale, prenant en compte, en plus des critères scientifiques et techniques, le conditionnement, la tolérance, la facilité d'emploi et le coût des produits. Les antiseptiques jouent aujourd'hui un rôle indispensable dans la prévention des infections, et permettent de limiter le recours aux antibiotiques dans le cadre notamment des infections nosocomiales.

Les recommandations de 2019 de la SF2H et les recommandations américaines du CDC en 2011 conseillent l'utilisation d'un antiseptique en milieu alcoolique, sans se prononcer sur la supériorité d'un antiseptique par rapport à un autre[4,65]. A l'inverse, les recommandations Australiennes, Anglaises et Canadiennes, proposent l'utilisation de la Chlorhexidine en milieu alcoolique ***(Tableau 5)***[79,80,81].

Tableau 5 - Recommandations internationales pour antisepsie de la peau saine avant la pose d'un CVP

Recommandations	Date	Antiseptique
Françaises (SF2H)[4]	2019	Solution antiseptique alcoolique 70% (CHX ou PVI)
Américaines (CDC)[71]	2011	Solution alcoolique (avec ou sans antiseptique)
Australiennes (CHRISP)[79]	2018	Chlorhexidine alcoolique ≥ 1% (≥ 70% d'alcool)
Anglaises (NICE)[80]	2017	Chlorhexidine alcoolique dans 70% alcool isopropylique
Canadiennes[81]	2014	Chlorhexidine alcoolique ≥ 1% (≥ 70% d'alcool)

Légende *SF2H: Société Française d'Hygiène Hospitalière; CDC: Center for Disease Control; CHRISP: Centre for Health Research Illawarra Shoalhaven Population; NICE: National Institut for health and Care Excellence*

Les antiseptiques « majeurs » sont les familles des biguanides, produits iodés, produits chlorés et les alcools. D'autres préparations sont considérées comme des antiseptiques intermédiaires ou faibles (Ammoniums quaternaires : Chlorure de benzalkonium ; Oxydants : Eau oxygénée ; Diaminides : Hexomidine ; Colorants : Eosine) et ne seront pas développées ici.

Les Biguanides

La famille des biguanides comprend des solutions contenant du digluconate ou de diacetate de Chlorhexidine. Il s'agit d'une famille assez large, comprenant des solutions moussantes (Hibiscrub®), aqueuses (Biseptine®), alcooliques (Chloraprep®) ou encore des collyres, bains de bouches. Les produits à base de biguanides sont bactéricides, virucides, fongicides par liaison de la CHX aux acides gras et groupes phosphates de la membrane cellulaire, entraînant des fuites et une destruction de la membrane. Les indications de l'AMM sont le nettoyage et l'antisepsie des plaies, l'antisepsie des plaies chirurgicales et traumatiques peu profondes, lavage des mains, préparation du champ opératoire, hygiène bucco-dentaire. Pour la pose de CVP le choix se portera sur de la CHX en milieu alcoolique, de l'alcool sous forme d'Isopropanol ou d'alcool éthylique suivant les préparations. Elle est disponible en France sous différentes concentrations (0,5% et 2%), et sous différentes formes (en bouteille, ou avec applicateur)[82].

La Chlorhexidine présente une activité antiseptique propre, se surajoutant à l'activité de l'alcool, qui réduit rapidement le nombre de micro-organismes sur la peau. L'activité résiduelle de la Chlorhexidine pouvant durer jusqu'à 24 heures après son utilisation[83].

Les produits iodés

Cette famille ancienne, comprenant les solutions alcooliques (teinture d'iode à 5%) et aqueuse d'iode (solution de Lugol à 1%), qui n'est quasiment plus utilisée aujourd'hui, au profit des produits iodophores, découverts dans les années 1950. Les produits iodophores, eux, sont composés de la famille des polyvidones iodés (Betadine®). Les produits iodés sont bactéricides, virucides, fongicides, et sporicides. L'iode traverse la membrane cellulaire, et son pouvoir oxydant agit sur les protéines enzymatiques et membranaires. Les indications de l'AMM des produits iodophores sont la détersion, l'antisepsie de la peau saine et lésée, l'antisepsie des

muqueuses buccales, oculaires et génitales, l'antisepsie du champ opératoire et le traitement d'appoint des affections dermatologiques primitivement bactériennes ou susceptibles de se surinfecter.

Pour la pose de CVP, il sera préféré la PVI en solution alcoolique (alcool éthylique), qui a l'AMM pour l'antisepsie de la peau saine avant acte de petite chirurgie. Elle est disponible sous forme de bouteille de différents calibres, d'unidose de 5 mL ou encore de compresses imprégnées[84].

Les dérivés chlorés

Cette famille est constituée d'antiseptiques à base d'hypochlorite de sodium en solution aqueuse comme le Dakin® disponible en flacon de différentes tailles (250 mL, 500mL, 1L ou monodose de 60 mL), ou l'Amukine®[85]. Le spectre d'action est étendu (bactéries, virus, champignons, spores), le pouvoir oxydant des dérivés chlorés provoque la destruction de protéines au niveau membranaire et chromosomique. Les indications de l'AMM sont l'asepsie de la peau saine et des muqueuses[86].

Même si l'hypochlorite de sodium est ici en milieu aqueux et non alcoolique, cette molécule pourrait avoir un intérêt comme alternative ; elle est réputée notamment pour être moins chère que la CHX, moins inflammable que l'alcool, moins vulnérable à la neutralisation par le sang que la PVI, et moins toxique pour les nouveaux nés que la PVI[87], tout en étant non irritante et facile à appliquer.

Alcools

Dans son utilisation pure en France, seul l'alcool éthylique est utilisé (de 60 à 70°) ; l'isopropanol entre, lui, dans la composition, ou comme solvant d'autres antiseptiques qu'il potentialise (comme la CHX). L'alcool est bactéricide, fongicide, virucide de façon variable, et agit en dénaturant les protéines cytoplasmiques et membranaires, et en inhibant la synthèse des acides nucléiques et des protéines. Son indication est l'antisepsie de la peau saine, des sites d'injection et prélèvements sanguins mais il est contre indiqué chez l'enfant et sur les muqueuses.

Il existe, à l'échelle internationale, d'autres antiseptiques pour l'antisepsie de la peau saine, aux caractéristiques probablement intéressantes, mais à ce jour non disponibles en France, comme l'Olanexidine, étudié notamment en Asie dans le contexte chirurgical[88]. Il s'agit

d'un antiseptique de la famille des biguanides, en l'occurrence un monoguanide, qui a des caractéristiques intéressantes *in vitro*, supérieures à la CHX et la PVI, mais qui doit encore être testé dans l'indication de pose de CVP, une fois l'AMM obtenue.

f. Antiseptique et résistance

Les microorganismes ont un pouvoir d'adaptation important, se manifestant notamment par la résistance aux agents anti-infectieux (antiseptiques, antibiotiques). Il faut cependant distinguer résistance acquise et résistance naturelle.

Si la résistance naturelle est une caractéristique d'une espèce microbienne donnée, la résistance acquise résulte d'une modification génétique ou de phénomènes adaptatifs. Un exemple régulièrement cité étant celui de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipenème, en lien avec la diminution de production d'une porine (OprD). La résistance acquise aux antiseptiques reste moins fréquente que celle aux antibiotiques mais existe notamment via la création d'efflux pour rejeter l'antiseptique en dehors de la cellule.

Un élément majeur de résistance est la surface des microorganismes, car la majorité des antiseptiques exercent leurs actions sur la membrane cytoplasmique, et doivent donc traverser la paroi pour l'atteindre. Les mycobactéries qui ont une enveloppe supplémentaire sont donc plus résistantes que les Bactéries à Gram négatif (BGN), elles-mêmes plus résistantes que les bactéries à gram positif (BGP) qui n'ont pas d'enveloppe externe. A l'inverse, les virus nus sont moins sensibles que les virus enveloppés, car ces derniers ont beaucoup de lipides dans l'enveloppe externe pouvant être désorganisés.

Il faut utiliser les antiseptiques avec parcimonie, et en respectant les conditions d'utilisation, notamment pour les dilutions. En effet la surexposition aux antiseptiques peut créer une résistance à ces derniers[89]. Or, il a été prouvé qu'il existe des résistances croisées entre antiseptiques et antibiotiques pour les bactéries[90,91]. L'exposition aux antiseptiques pourrait donc conduire à une efficacité moindre des antibiotiques lors d'infections bactériennes.

Notre équipe a eu l'occasion de discuter cette notion d'utilisation raisonnée des antiseptiques dans un Éditorial pour le Lancet, au sujet de l'étude ABATE[92,93]. Dans cette étude les auteurs ont comparé, sur une large cohorte de patients en dehors des soins intensifs, l'utilisation de bains de CHX pour « décoloniser » les patients et réduire les infections associées aux soins. Les résultats de cette étude montrent l'absence de réduction des organismes multi résistants, ou des infections associées aux soins, avec l'utilisation de bains de CHX systématique.

Pour éviter ces résistances, certains auteurs proposent une valse des antiseptiques[89]. Même si cette notion n'a pas intégré les recommandations, le risque de résistance doit être surveillé régulièrement. De plus, il semble important d'établir les différents antiseptiques pouvant être utilisés, en cas de perte de l'efficacité de certains, ou tout simplement en cas de contre-indication.

g. Microbiote

Le terme de microbiote définit l'ensemble des micro-organismes présents dans un écosystème donné, incluant bactéries, virus ou encore champignons. Avec les virus, les bactéries sont le principal composant de ce microbiote, qualifiées de commensales, par opposition aux bactéries « pathogènes » qu'elles soient "transitoires" ou non[94].

La notion de flore résidente renvoie à la notion d'espèces présentes de façon prolongée voir permanente sur la peau. Elle est essentiellement constituée de bactéries à Gram positif (*Staphylococcus* et *Propionibacterium*). La notion de flore transitoire renvoie à des micro-organismes qui ne sont pas adaptés aux conditions écologiques de l'épiderme pour y proliférer et s'y installer de manière pérenne. Ces bactéries peuvent venir de l'environnement extérieur (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*), d'un portage digestif (*Entérobactéries*, *Entérocoques*), ou d'un portage oro-pharyngée (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Mais la composition de la flore cutanée varie de manière importante, que cela soit sur un même individu (dans une étude sur le microbiote cutané des mains, les mains d'un même individu ne partageaient que 17 % des phylotypes), ou d'un individu à l'autre (seulement 13% de phylotypes partagés)[95,96]. L'identification des facteurs pouvant engendrer ces variations est encore peu claire, comme le fait de comprendre comment ces variations engendrent des situations pathologiques.

Nous nous intéressons plus particulièrement pour notre travail au microbiote cutané, celui-ci jouant un rôle de barrière important pour l'organisme, en limitant le risque d'infection de la peau[97]. Son équilibre permet de lutter contre les bactéries pathogènes, responsables d'inflammation, d'infection ou d'autres mécanismes physiopathologiques. Préserver cette barrière est donc important, toute dysbiose (pouvant se définir comme une anomalie du microbiote « sain » par augmentation ou diminution de certaines espèces le composant habituellement) pouvant conduire à la mise en place de situations pathologiques. Or, les actions pour traiter (antibiotique) ou prévenir (antiseptique) les infections, peuvent altérer le microbiote, par des modes d'action spécifiques ou non, à même de sélectionner des germes

résistants[98]. Malgré tout, pour la prévention des infections de CVP, une des actions primordiale et non optionnelle, consiste en l'application d'un antiseptique au moment de la pose du CVP, afin d'en limiter le risque de colonisation. Pour comprendre son rôle dans les infections aiguës, des connaissances supplémentaires sur le microbiote cutané, et l'impact sur celui de l'usage des antiseptiques semblent nécessaires.

II. DEMARCHE SCIENTIFIQUE

1. État des lieux des connaissances

Deux milliards de CVP sont vendus par an dans le monde, 20 millions par an en France[65,99]. La majorité des patients passant par les services d'urgences, et/ou devant être hospitalisés, auront un CVP pendant leur séjour, son utilisation est devenue indispensable à la pratique de la médecine moderne[21]. Malgré cela, la recherche dans le domaine des CVP est peu développée, et il est toléré un taux d'échec qui ne serait probablement accepté pour aucun autre dispositif médical. Peu de données sont disponibles sur les complications des cathéters posés aux urgences, et l'impact de celles-ci pour le patient et le système de santé. Beaucoup des recommandations dans le domaine des CVP, se basent sur des études faites en soins continus ou en réanimation sur des cathéters centraux ou artériels, et leurs résultats sont extrapolés aux cathéters veineux périphériques[69].

a. Antisepsie

Dans le domaine de l'antisepsie sur CVP, avant ce travail de thèse, 3 travaux principaux étaient référencés ***(Tableau 6)***[100,101,102].

Tableau 6 : Littérature relative à l'antisepsie avant pose de cathéter veineux périphérique

Auteur	Année	Intervention	Critère de jugement	Résultat
Meffre et al[100]	1995	Préparation en 4 temps (1138 CVP) : - CHX alcoolique - PVI aqueuse	Taux de colonisation des CVP	1,6% CHX – OH vs 3,9% PVI (*p=0,02*)
Small et al[101]	2008	Randomisation (170 CVP) : - CHX 2% + IPA 70% - IPA 70%	Nombre d'UFC présente sur l'extrémité du CVP (Méthode Brun-Buisson) (74)	19,8% (CHX) vs 49,4% (IPA)

Forni et al[102]	2015	Cohorte (42 CVP) Hypochlorite de sodium (HS) a 0,055%	Taux de colonisation de l'extrémité du CVP	16,7%
Légende *IPA : alcool isopropylique ; CHX : Chlorhexidine ; PVI : Povidone iodée ; OH : alcool ; UFC : Unité Formant Colonies ; CVP : cathéter veineux périphérique ; HS : Hypochlorite de sodium*				

L'étude de *Meffre et al*, étude française portée par le comité CLIN du Sud-Est a comparé dans 16 hôpitaux différents et sur 1138 CVP, deux stratégies de désinfection en quatre temps pour la pose du CVP (lavage au savon antiseptique, rinçage, séchage, antisepsie), en comparant de la CHX – OH et de la PVI aqueuse pour la dernière étape. Les patients étaient hospitalisés pour de la chirurgie programmée. L'étude a montré une différence de colonisation significative entre la CHX et la PVI (1,6% vs 3,9% ; $p = 0,02$). Cette étude, qui inclut un nombre de patients conséquent, est néanmoins limitée par le choix des antiseptiques, avec une comparaison entre un antiseptique alcoolique et un aqueux. A noter par ailleurs que pour ce dernier, le taux de colonisation reste faible en comparaison aux données pour un antiseptique aqueux. La méthode utilisée pour définir la colonisation n'est pas décrite. Enfin le choix d'inclure des patients avant une chirurgie pose des questions, sur les notions d'asepsie préopératoire, ou d'antibioprophylaxie qui ont pu être utilisées.

L'étude de *Small et al*, s'est intéressée à la désinfection avec de la CHX-OH à 70% (CHX – 70%), ou de l'alcool à 70% (IPA 70%) pour la pose de CVP chez des patients hospitalisés pour des interventions programmées (ablation ou pose de pacemaker). Cent soixante-dix patients ont été inclus. La désinfection cutanée avec de la CHX – 70% était associée à une moindre colonisation qu'avec l'IPA 70% (19,8% *vs* 49,4% ; OR 4.0 [2.0 – 7.8] ; $p < 0,001$). Cette étude, randomisée, démontre donc la supériorité de la CH – 70% vis-à-vis de l'alcool seul. Néanmoins, cette étude a plusieurs limites, en premier lieu nous pouvons noter les questions autour du bras contrôle à la CHX – 70%, et notamment l'absence de bras incluant la PVI – OH. Un certain nombre de patients ont reçu des antibiotiques à but prophylactique, même si ces patients semblent s'équilibrer dans les deux groupes. Enfin, le taux final de colonisation des cathéters semble élevé pour des antiseptiques alcooliques. A noter, qu'à juste titre probablement, les auteurs questionnent l'impact possible de l'utilisation d'applicateur dans le groupe CHX - OH, en comparaison aux compresses dans le groupe IPA – 70%.

L'étude de *Forni et al*, s'est intéressée à la désinfection avec l'hypochlorite de sodium (HS) à 0,055% (Amukine®) chez des patients hospitalisés pour une prise en charge chirurgicale orthopédique. Quarante-deux patients ont été inclus, pour un taux de colonisation de 16,7% (7/42). Le taux de colonisation était plutôt faible, mais là encore, il faut insister sur les limites de cette étude, de faible effectif, sans bras comparateur, dans une population de patients avant prise en charge chirurgicale.

Les recommandations sur l'antisepsie s'appuient donc sur ces quelques études limitées en nombre et avec des limites méthodologiques importantes (faible effectif, choix discutables ou absence de bras comparateurs).

Des questions restent donc en suspens, parmi lesquelles :

- Quel antiseptique doit être utilisé en première intention, notamment parmi les deux principaux que sont la CHX et la PVI en milieu alcoolique ?
- Quelle peut être la place des produits chlorés ou de l'alcool, en alternative aux autres en cas de contre-indications ?

b. Matériel et complications

Un autre point potentiellement impactant pour la prévention des complications des CVP est le matériel utilisé. Dans la première partie de ce travail, a été décrit le matériel classique et ses différentes alternatives. Il existe beaucoup de différences en termes de matériel, et de configuration de cathéter, du CVP standard au CVP intégré ***(Tableau 2).*** L'utilisateur devant faire le tri entre ses différentes possibilités, en prenant en compte l'impact clinique, et sa plus-value éventuelle en regard du surcoût. Malheureusement, les études cliniques sont peu nombreuses ***(Tableaux 7, 8, 9, 10).***

Valves bidirectionnelles

Tableau 7 : Littérature relative à l'utilisation des valves bidirectionnelles en comparaison aux bouchons obturateurs

Auteur	Année	Intervention	Critère de jugement	Résultat
Bouza et al[103]	2003	Avant-Après (1774 CVP) : - Valves bidirectionnelles (CLAVE®) - Bouchons obturateurs	Colonisation de l'extrémité du CVP (Méthode semi-quantitative de Maki)	10,9% (CLAVE®) vs 17,2% (*p<0,0001*)
Casey et al[104]	2003	77 CVC Randomisation 1 :	Colonisation des valves et bouchons	6,6% (PosiFlow®) vs 18%

		- Valves bidirectionnelles (PosiFlow®) - Bouchons obturateurs Randomisation 2 : - CHX 0,5% + alcool - Alcool 70% - PVI aqueuse 10%	(Prélèvement inoculé sur agar)	
Casey et al[105]	2007	Randomisation (66 CVC) : - Valves bidirectionnelles (Clearlink®) - Robinet à 3 voies avec bouchons	Colonisation des systèmes Clearlink® et robinets 3 voies avec bouchons	0,5% (Clearlink®) vs 10% (*p<0,0001*)
Ronen et al[47]	2017	Avant-Après - Valve bidirectionnelle - Bouchon standard	Taux de phlébite	7% (valve) vs 60% (*p< 0,05*)
Légende : *vs : versus ; CVP : Cathéter Veineux Périphérique ; CHX : Chlorhexidine ; PVI : Povidone iodée*				

L'étude de *Bouza et al*[103] a étudié le bénéfice de l'utilisation de valves bidirectionnelles (CLAVE®) en comparaison aux systèmes conventionnels (dit « ouverts ») sur la colonisation des CVP. Les valves directionnelles étaient désinfectées par de la CHX alcoolique à 2%, avant et après utilisation, comme le système traditionnel. L'étude a inclus 352 patients (1774 cathéters), et a montré une diminution significative de la colonisation dans le bras CLAVE® (10,9% *vs.* 17,2% ; *p<0,0001*). Mais cette étude a plusieurs limites : il s'agit de patients de chirurgie cardiaque, au risque infectieux élevé, avec plusieurs cathéters en même temps (cathéter artériel, veineux central en plus du CVP), ce qui augmente le risque de complications. Les systèmes classiques et CLAVE® avaient des durées de changement systématique différentes. De plus, il n'était pas décrit la méthode de décontamination pour la pose des cathéters, alors qu'il s'agit d'une cause de contamination importante, de même que la manière dont est entretenue la valve (type de pression, rinçage ou non …).

L'étude de *Casey et al* de 2003, étudie l'impact d'une valve à pression positive, mais également de la technique de désinfection cutanée (CHX 0,5% + alcool à 70°/ alcool à 70°/ PVI aqueuse à 10%), pour la pose de CVC de patient en attente de chirurgie cardiaque (77 patients). Cette étude qui a une approche plus globale de la contamination des cathéters, a malheureusement également de nombreuses limites (étude sur CVC, petit effectif, méthode inhabituelle pour étudier la contamination, étude de la contamination des valves/bouchons et

non du cathéter). *Casey et al* cette fois ci en 2007, ont comparé sur 66 patients un autre système de valve bidirectionnelle et des robinets à 3 voies avec bouchons obturateurs. Les systèmes Clearlink® avaient moins de contaminations intraluminales que les robinets à 3 voies avec bouchons (0,5% vs 10% ; $p<0,0001$). Les mêmes remarques méthodologiques que pour la première étude de Casey peuvent être émises.

La dernière étude a comparé une valve bidirectionnelle avec des bouchons plus classiques ; c'est l'étude de *Ronen et al*. Il s'agit d'une étude de type avant – après qui a démontré que le fait d'utiliser des valves permettait de faire passer le taux de phlébite de 60% à 7% ($p<0,05$), chez des patients hospitalisés en service de chirurgie. Encore une fois les résultats devront être interprétés avec prudence du fait de limites méthodologiques, parmi lesquelles l'absence de randomisation, et les effectifs limités, notamment sur la période après (135 patients contre 340 sur la période avant).

La littérature sur la comparaison entre les valves bidirectionnelles et les bouchons obturateurs est donc restreinte. Seules deux études s'intéressent aux CVP, toutes sont sur des patients de service de chirurgie. Sur les deux études sur les CVP, une est de type avant – après, et les auteurs ont fait des choix différents sur le critère de jugement, les colonisations pour *Bouza et al*, contre les phlébites pour *Ronen et al*. Mais, un point commun à toutes ces études, est l'absence de considération des complications des CVP comme un processus global. Il semble nécessaire pour être au plus près de la pratique clinique, d'étudier les valves, mais également l'ensemble du matériel, ou encore de l'antisepsie, mais aussi les complications à la fois mécanique (phlébite et autre), et infectieuse. Malgré tout, il semble y avoir moins de complications dans les bras valves bidirectionnelles.

<u>Bouchons obturateurs imprégnés</u>

Sur les valves bidirectionnelles, peuvent être montés des bouchons non pas classiques, mais imprégnés d'antiseptique. Ces bouchons ont été utilisés pour contrer l'augmentation possible des infections et des bactériémies en lien avec l'utilisation des valves. Les études sur les bouchons imprégnés sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 - Littérature sur les bouchons imprégnés en comparaison aux bouchons standards pour les cathéters veineux périphériques

Auteur	Année	Intervention	Critère de jugement	Résultat
DeVries et al[106]	2014	Avant – Après : - Bouchons standards - Bouchons imprégnés (IPA 70%)	Infection en lien avec le cathéter (CVP ou CVC)	CVP : 0,010 vs 0,0059 infections patients-jours (après) (*p=0,078*) CVC : 0,075 vs 0,038 infections patients-jours (après)(*p<0,00037*)
Gutierrez et al[107]	2015	Avant – Après (29 patients) : - Bouchons imprégnés (IPA 70%) - Bouchons standards	Colonisation (Méthode qualitative)	0% vs 43,7%
Légende *IPA : Alcool isopropylique ; CVP : Cathéter Veineux Périphérique ; CVC : Cathéter veineux central*				

Seul deux études s'intéressent aux bouchons obturateurs imprégnés. *DeVries et al*, sur une étude de type avant-après ont comparé les incidences des bactériémies liées au cathéter, après l'implantation de bouchons imprégnés d'IPA. Si les résultats semblent montrer une diminution des infections sur l'ensemble des cathéters (-50%, p<0,000001), les résultats sont non significatifs sur les CVP (-43%, p=0,078). Encore une fois, la méthodologie employée doit faire relativiser les conclusions : étude de type avant-après, pas de renseignement sur l'antisepsie et les critères diagnostiques utilisés pour le diagnostic de bactériémie liée au cathéter. Dans la partie résultat, le nombre de patients inclus sur les périodes de suivis ou encore le pourcentage de patients entre CVC et CVP ne sont pas indiqués. La 2ème étude de *Guttierez et al,* également de type avant-après dans une population particulière de patients d'oncologie, teste une désinfection passive de CVP ou CVC par des bouchons imprégnés d'IPA à 70%. Les effectifs mêlant CVP et CVC sont faibles (29 patients), mais montrent effectivement une réduction de la colonisation desdits cathéters dans le groupe bouchons imprégnés (43,7% vs 0% ; p=0.006). Néanmoins, à la lumière des limites méthodologiques, et de l'utilisation très particulière des cathéters, il semble difficile de tirer des conclusions ou de généraliser des résultats.

Aucune étude méthodologiquement robuste ne permet de tirer des conclusions sur l'utilisation des bouchons imprégnés sur les CVP. Des études de meilleur niveau ont montré des réductions de bactériémies sur les CVC[90]. Encore une fois, l'utilisation de ces dispositifs se fait par extension de la littérature sur les CVP mais la question de leur utilité reste entière.

Rinçage pulsé

Le rinçage dit pulsé est recommandé dans le cadre de l'utilisation des CVP, même si son application reste probablement très faible. Son utilité a été démontrée d'un point de vue mécanique par *Mercks et al*, dans une étude expérimentale sur 576 cathéters comparant un rinçage dit pulsé (1mL, 10 fois), à un rinçage continu (10 mL en une seule fois)[17]. Le rinçage pulsé était plus efficace, avec systématiquement moins de colonies bactériennes restantes en moyenne (524 vs 1615 ; rapport de médiane 3,36 (IC 95% 2,24-4,61). *Keogh et al*, ont montré sur une étude quasi-expérimentale que l'utilisation de seringues pré remplies, permettait de diminuer le temps nécessaire au rinçage/entretien des cathéters (de 39 à 22 secondes), mais permettait aussi une meilleure adhésion aux recommandations australiennes sur l'entretien des CVP (hygiène des mains, maintien de la pression positive lors du rinçage)[19]. Peu d'études se sont intéressées à son impact en clinique, ou à son mode de réalisation idéal. *Keogh et al,* à nouveau, ont mené une étude randomisée sur le sujet, en comparant, sur 160 patients, différents volumes (10mL/3mL) et fréquences (6 heures / 24 heures), en addition aux rinçages conseillés avant et après utilisation du CVP, sans qu'aucune ne montre de bénéfice. Mais ce travail était une étude pilote avec des effectifs limités, et le taux de complications était particulièrement bas (8,7%), peut-être en faveur d'un impact clinique du rinçage, indépendamment de son mode d'utilisation. *Salida et al*, dans une étude de type avant-après sur 1915 patients (3853 CVP), ont montré que l'introduction de seringues pré remplies pour le rinçage, diminuait le taux d'échec du cathéter (57% *vs.* 43,4% ; p<0,001). Néanmoins, le design de l'étude laisse des questions en suspens sur les différentes variables pouvant induire cette diminution. Les différentes études sont disponibles dans le tableau 9.

Tableau 9 - Littérature sur l'utilisation du rinçage pulsé pour l'utilisation et l'entretien des cathéters veineux périphériques

Auteur	Année	Intervention	Critère de jugement	Résultat
Merckx et al[17]	2011	Cathéters contaminés en laboratoire, puis rincés soit en continu soit par pulsations (144 tests de chaque)	Réduction du nombre d'UFC	RP vs RC : 524 vs 1615 UFC restantes

***Keogh et al*[108]**	2016	Randomisation en 4 groupes (160 patients) - 10 mL / 6 heures - 10 mL / 24 heures - 3 mL / 6 heures - 3 mL / 24 heures Seringues préparées par IDE	Échec du cathéter	3 mL *vs.* 10 mL: 4,8 *vs.* 7,4/1000 h (*p= 0,063*) 6 h *vs.* 24h : 7,3 *vs.* 5,1/1000 h (*p= 0,054*)
***Salida et al*[109]**	2019	Étude avant-après (1915 patients) Avant : pratiques de rinçage habituelles Après : utilisation de seringues pré remplies (3 mL de NaCl 0,9%)	Échec du cathéter	57% avant *vs*. 43,4% après (*p<0,001*)
Légende *UFC : Unité Formant Colonie ; RP : Rinçage Pulsé ; RC : Rinçage Continue ; mL : millilitres ; vs : versus ; h : heures*				

L'intérêt du rinçage a été démontré de manière expérimentale, et son utilité en clinique est fortement suspectée. L'impact des seringues pré remplies permet probablement de diminuer le temps dédié aux soins, et d'augmenter l'adhésion aux recommandations. Néanmoins plusieurs points restent en suspens sur :

- La confirmation de l'impact clinique du rinçage
- L'impact clinique des seringues pré remplies versus seringues préparées par IDE
- Les modalités (volume, intervalle) les plus efficientes du rinçage

Cathéters intégrés

Si la littérature sur les différents éléments des cathéters est faible, cela est également lié au fait que ces différents éléments, peuvent tout ou partie, se retrouver dans des cathéters dits « intégrés » ou autrement appelés parfois « fermés » dans la littérature. Cette approche est intéressante, car finalement tous ces dispositifs, comme les cathéters intégrés, ont pour but de diminuer les complications en lien avec les CVP, donc d'augmenter le temps de cathétérisme, afin d'alléger les contraintes pour le patient, le système de soins, et les coûts *in fine*.

Ces études s'intéressant à l'impact d'ensemble de matériel innovants sur les complications de CVP sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 - Littérature sur l'utilisation de cathéters intégrés ou ensemble de solutions innovantes pour la pose de cathéters veineux périphériques

Auteur	Année	Intervention	Critère de jugement	Résultat
McNeill et al[47]	2009	Avant – Après (80 CVP) : Utilisation d'un cathéter intégré, avec plateforme de stabilisation, prolongateur en Y intégré, valves bidirectionnelles, et pansement transparent	Opinion de l'équipe soignante sur le nouveau matériel Taux de remplacement des CVP	Excellent (74%) Bonne (23%) 12/43 (28%) (Contre 23/37, 62% en phase pré étude)
Gonzalez-Lopez et al[110]	2013	Randomisation (694 patients 1294 CVP) - Cathéter intégré (CI) (CVP avec prolongateur intégré et plateforme de stabilisation, valves bidirectionnelles) - Cathéter classique (CC) (CVP avec robinet 3 voies, prolongateur non intégré, bouchons obturateurs)	Efficacité : pose au 1er essai Temps de cathétérisme Taux de complications	66% *vs.* 76,3%(CC) (*p=0,001*) 137h *vs.* 96h (CC) *(p=0,003)* 4,58 *vs.* 6,08/1000 cathéter-jour (CC) *(<0,001)*
Tamura et al[111]	2014	Randomisation (par mois/ 359 CVP) - Cathéter intégré (CI) (Plateforme de stabilisation, prolongateur intégré, valve bidirectionnelle) - Cathéter classique (CC) (cathéter sécuritaire avec mode anti-exposition au sang)	Efficacité : pose au 1er essai Taux de survie du cathéter à 72 h	81,9% *vs.* 86,1%(CC) (*p=0,32*) 83,7% (CI) *vs.* 62,6% (CC) (*p=0,0085*)
Galang et al[112]	2019	Randomisation (285 CVP) - Cathéter simple (CS), pas de système anti-AES - Cathéter semi-intégré (CSI) (système anti-AES et prolongateur) - Cathéter intégré (CI) (plateforme de stabilisation, prolongateur intégré) Rajout de valve bidirectionnelle pour chaque cathéter	Efficacité : Temps de cathétérisme Sécurité : AES	50,4 h (CS) *vs.* 42,1 h (CSI) *vs.* 37,1 h (CI) (*p=0,38*) 24,3% (CS) *vs.* 2,9% (CSI) *vs.* 0,9% (CI) (*p<0,01*)

***Penoyer et al*[113]**	2019	Avant-après (352 CVP) - Cathéter classique (CC) (sans prolongateur) - Cathéter intégré (CI) (prolongateur, plateforme de stabilisation)	Efficacité : temps de cathétérisme Taux de complications Taux de phlébites	68,74 h (CC) *vs.* 85,49 h (CI) (*p=0,017*) 11,4% (CC) *vs.* 12,4% (CI) (*ns*) 1,7% (CC) *vs.* 3,4% (CI) (*ns*)
Légende *CVP : Cathéter Veineux Périphérique ; CC : Cathéter Classique ; CI : Cathéter intégré ; CSI : Cathéter Semi-Intégré ; AES : Accident d'Exposition au Sang*				

Les résultats de ces études semblent plutôt en faveur des cathéters intégrés. L'étude la plus robuste d'un point de vue méthodologique est celle de *Gonzalez-Lopez et al*, qui s'est intéressée à un ensemble de mesure de type cathéter intégré, sur 694 patients (1294 CVP). Cette étude a montré une augmentation de la durée de cathétérisme (137h *vs.* 96h ; *p=0,003*), en lien avec une diminution des complications des CVP dans le bras cathéter intégré (4,58 *vs.* 6,08/1000 cathéter-jour ; *p<0,001*). Cette augmentation de la durée de cathétérisme, est probablement le point clé pour juger de l'amélioration clinique des nouveaux matériels, elle est d'ailleurs utilisée comme critère de jugement dans 4 des 5 études citées précédemment. Seuls *Galang et al*, sur 285 CVP, retrouvent une durée de cathétérisme prolongée avec des dispositifs plus classiques. Mais des questions persistent malgré tout. Dans les 2 études qui se sont intéressées à la réussite au premier essai de pose de CVP[89,113], les résultats étaient meilleurs avec des dispositifs classiques (86,1% et 76,3% *vs.* 81,9% et 66% ; *p=0,32* et *p=0,001* respectivement), les auteurs attribuant ces échecs au manque d'expérience avec les dispositifs innovants, malgré les formations. L'impact sur les complications est inconstant, - diminuées dans l'étude de *Gonzalez-Lopez et al* (4,58 *vs.* 6,08/1000 cathéter-jour ; *p<0,001*), mais augmentées dans l'étude de *Penoyer et al* (12,4% *vs.* 11,4%). A noter que sont principalement étudiées les complications mécaniques de type phlébite, bien que les cathéters intégrés, et notamment ceux avec valves bidirectionnelles, pourraient entrainer plus de complications infectieuses selon certains auteurs. Encore une fois, seul *Gonzalez-Lopez et al* ont intégré cette variable, et retrouvent une diminution statistiquement non significative des complications infectieuses (5,76 *vs.* 6,65/1000 cathéters-jours ; *p=0,572*).

Si ces études ont l'avantage de présenter des ensembles de solutions, ces ensembles peuvent varier d'une étude à l'autre. Si les cathéters intégrés englobent dans toutes ces études

des CVP avec prolongateur intégré, plateforme de stabilisation ou encore système anti-AES, l'utilisation de valves bidirectionnelles ou bouchon est inconstante. Mais ces études ne considèrent globalement pas les CVP dans leur ensemble, en intégrant notamment l'antisepsie, l'éducation, la technique de d'insertion, ou encore la surveillance. Or ces points sont fondamentaux pour la durée de vie du cathéter.

Des points sur ces cathéters intégrés restent donc en suspens :

- Confirmation de l'impact sur la durée de cathétérisme en prenant en compte le CVP dans toute sa complexité.
- Questionnement sur l'impact de ces cathéters intégrés sur les complications de CVP, et notamment infectieuses.
- Impact des cathéters intégrés sur les taux de réussite de pose de CVP.

c. Impact économique des CVP et de leurs complications

Toute plus-value apportée par les améliorations techniques, ou d'organisation, sera jugée également d'un point de vue économique. Si les coûts des différents matériaux, de la compresse au cathéter intégré, sont peu élevés individuellement, le fait que l'utilisation des CVP se compte en milliard annuellement multiplie par autant chaque surcoût. Malgré l'importance de l'enjeu des coûts liés aux CVP, ou des complications des CVP, les articles spécifiquement dédiés sont peu nombreux, beaucoup de données étant des objectifs secondaires d'études cliniques sur les complications de CVP ***(Tableau 11)***.

L'impact économique en lien avec les CVP est à considérer à plusieurs niveaux, l'impact des complications d'une part, dont la réduction passera par l'amélioration des pratiques de manière globale, et l'impact économique des matériaux innovants d'autre part, pour évaluer le surcoût pour la société.

Tableau 11 - Littérature sur l'impact économique des complications de cathéters veineux périphériques

Auteur	Année	Type de complications	Cout ($)	Remarques
Jones et al[68]	2018	Echec de pose / Repose Déplacement du cathéter Phlébite Bactériémie	15 53 35 à 225 33000	Système de santé Américain

		Infiltration Coût global pour un mois	35 à 75 475882	 (Hôpital fictif de 1000 lits)
***Lim et al*[60]**	2019	Coût de l'hospitalisation - Sans complication de CVP - Avec complication de CVP	 7009 10895	Système de santé Américain
***Steere et al*[114]**	2019	Coûts d'un lit à l'hôpital par an - Avec CVP géré par l'infirmière du service - Avec CVP géré par une équipe dédiée spécialisée	 4781 1405	Système de santé Américain L'équipe spécialisée applique la règle PIV5rights - Opérateur expérimenté - Echo-guidage si besoin - Sélection veine et cathéter - Sélection matériel (antisepsie, cathéter intégré, valves) - Surveillance toutes les 12 à 24 heures avec photo
Légende *CVP : Cathéter Veineux périphérique*				

Peu de données sont disponibles, mais toutes semblent aller dans le même sens, l'impact sociétal, notamment économique des complications des CVP est très important ***(tableau 12).*** Donc, toute mesure à même de diminuer significativement ces complications, aura également un impact économique fort. Même les mesures semblant les plus coûteuses en termes d'investissement, comme une équipe dédiée à la pose de CVP, notamment pour les patients les plus compliqués, semble pouvoir permettre un retour sur investissement[114]. Le problème principal identifié dans ces études est la variabilité dans les critères de jugement, différents d'une étude à l'autre (coût par complication, par hospitalisation, par lit), rendant la comparaison inter-étude quasi impossible. De plus il manque des données dans notre système de santé, les complications et leurs coûts sont probablement très impactés par les coûts locaux (matériel ou humain), or toutes les études présentées ici, sont issues d'un modèle de soins Américain. Une étude dans notre système de santé semble nécessaire pour confirmer l'impact pour notre système de santé.

Tableau 12 - Littérature sur le coût et la comparaison des coûts en fonction des différents cathéters

Auteur	Année	Type de matériel	Coût (€ si Europe / $ sinon)	Remarques
Gonzalez-Lopez et al[110]	2013	Coût journalier - Cathéter simple - Cathéter intégré	 3,28 3,37	Système de santé Européen (Espagnol)
Tamura et al[111]	2014	Coût d'un CVP à la pose - Cathéter simple - Cathéter intégré Coût journalier - Cathéter simple - Cathéter intégré	 13,26 17,07 6,4 7	Système de santé Japonais
Jones et al[66]	2018	Coût d'un CVP à la pose Coût journalier (hors pose)	35 35	Système de santé Américain
Tuffaha et al[67]	2018	Coût d'un CVP à la pose	10	Système de santé Australien Pas de distinction en fonction du matériel
Galang et al[112]	2019	Coût journalier - Cathéter simple - Cathéter semi-intégré - Cathéter intégré	 5,07 4,79 6,84	Système de santé Américain
Van Loon et al[115]	2020	Coût d'un CVP à la pose	11,67	Système de santé européen (Pays-Bas)

Légende *CVP : Cathéter Veineux périphérique*

L'analyse de la littérature sur les coûts en lien avec les CVP est informative à plusieurs niveaux. L'estimation des coûts à la pose (10 à 35$) ou pour l'entretien des CVP (3,28 à 7$), varie du simple au triple ***(Tableau 12).*** Cela souligne la difficulté inhérente à ce genre d'estimation, ou il faut prendre en compte chaque étape de la pose ou de l'entretien mais aussi le temps humain. Un autre point impactant est la variabilité liée au système de soins lui-même, les prix allant de 10$ (Australie), à 35$ (USA). Chaque système de santé devrait donc faire ces évaluations. Enfin, les estimations faites dans ces études retrouvent globalement un coût des cathéters intégrés (pose et/ou entretien), supérieur aux cathéters simples. Une conclusion facile

serait donc de considérer ces derniers plus rentables, encore une fois au vu du nombre de CVP utilisés par an. Mais il semble nécessaire pour une évaluation fiable, de prendre en compte les complications évitées, ce qui ne semble pas être le cas dans les études présentées.

L'analyse de la littérature sur l'impact économique des CVP et de leurs complications, permet de montrer l'importance de ceux-ci. Des études supplémentaires sont nécessaires pour :

- Estimer le coût des complications dans notre système de santé.
- Estimer le coût des cathéters intégrés, en prenant en compte le bénéfice clinique des mesures limitant les complications (Étude médico-économique).

d. Microbiote cutané

Il semble important de comprendre l'impact des antiseptiques sur le microbiote cutané, pour prédire les impacts d'une éventuelle dysbiose, et un jour le prendre en compte dans le choix des antiseptiques. La plupart des études actuelles étudiant l'impact des antiseptiques, sont des études cliniques, avec des critères de jugement cliniques. Quelques études s'intéressent à l'impact d'antiseptique sur le microbiote de sujets sains, ou alors de manière clinique sur la réduction d'infections associées aux soins.

Kampf et al, se sont intéressés dans une revue de la littérature au microbiote cutané des mains, et de l'impact des différentes stratégies de lavage des mains sur celui-ci[116]. La plupart des résultats cités restent des résultats indirects, où, sur volontaire sain, l'impact de l'antisepsie sur peau saine avant geste invasif n'étant pas traité. La CHX en savon est considérée comme modérément efficace notamment sur la flore résidente, et à risque modéré de sélection de résistance. A noter que la PVI n'est pas évoquée.

Beausoleil et al, ont comparé trois méthodes de brossage puis de lavage des mains, avec différentes solutions (antimicrobiennes ou non)[117]. La combinaison CHX + OH était la plus efficiente pour réduire la flore cutanée résidente, non seulement au moment du geste mais également à deux heures de la procédure (avec une diminution de la quantité de *S. aureus* retrouvés à H2), sans suivi longitudinal supplémentaire.

Wiemken et al, se sont intéressés à l'impact d'applications de CHX à 2%, sur le microbiote cutané de 5 volontaires sains, avec un suivi longitudinal de 30 minutes après application et jusqu'à 7 jours après application, sans trouver de variation importante à même de perturber son fonctionnement[118].

Kates et al, sur 24 patients (dont 8 adultes) ne retrouvaient pas de modification du microbiote cutané au niveau axillaire et au niveau des fosses cubitales des patients pédiatriques[119]. Cependant, 15 genres bactériens étaient nettement moins abondants chez les adultes exposés à de la CHG (des espèces de la flore transitoire principalement *i.e.Prevotella, Sporomusa, Caloramator, Haemophilus, Lactobacillus, Leuconostoc, Mannheimia, Rothia, Acinetobacter, Fusobacterium, Neisseria, Streptococcus, Corynebacterium, Enterobacter, Porphyromonas* spp.)

A notre connaissance, aucune étude ne s'intéresse à l'impact d'antiseptique sur le microbiote cutané avant geste invasif. Les études disponibles étant sur de très faibles effectifs, la plupart sans suivi longitudinal, la question de l'impact des antiseptiques sur le microbiote cutané, et d'une éventuelle dysbiose générée par ces antiseptiques reste donc en suspens.

2. Hypothèses et objectifs de la recherche

Les hypothèses à la base de ce travail de recherche sont i/ que les complications des CVP sont fréquentes, de causes plurifactorielles, et que pour améliorer les pratiques il faut mieux caractériser et hiérarchiser les stratégies antiseptiques ou de choix de matériel, ce qui est impossible avec la littérature disponible ; ii/ que l'amélioration de ces stratégies, même via du matériel plus cher, devrait permettre au minimum une non-augmentation des coûts via les complications évitées ; iii/ qu'il est nécessaire de mieux comprendre l'impact des antiseptiques sur le microbiote pour en optimiser l'usage à long terme. La littérature montrant que les complications des CVP sont des phénomènes complexes avec des causes parfois fortement intriquées, cette globalité doit être prise en compte dans nos études.

L'objectif de ce travail est donc de proposer une réflexion globale sur les cathéters veineux périphériques et leurs complications, est de :

- Comparer plusieurs antiseptiques et leur taux de complications pour essayer de proposer une stratification de leurs utilisations
- Comparer plusieurs stratégies matérielles pour déterminer la plus efficiente
- Analyser l'impact médico-économique de ces différentes stratégies
- Analyser l'impact des antiseptiques sur le microbiote cutané

III. CONTEXTE ET CONDUITE DE LA THESE

Je suis actuellement MCU-PH au sein du groupement hospitalier des territoires de la Vienne, dont je suis également le responsable adjoint. Depuis le début de mon post-internat (2014), je suis encadré par Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ, avec lequel je développe mes projets de recherche. Dès 2017, j'ai commencé à travailler sur des projets en lien avec les CVP, sous la tutelle de Mr MIMOZ. Et depuis mon retour de mobilité à la Pitié-Salpêtrière (2019), effectuée auprès de Monsieur le Professeur Pierre HAUSFATER, je suis inscrit à l'école doctorale 615 « *Sciences Biologiques & Santé* », et rattaché à l'unité INSERM U1070 *Pharmacology of Antimicrobial Agents and Antibioresistance* (PHAR2). Dans le cadre de ma thèse, menée en parallèle de mes activités de clinique, d'enseignement et de management, nous développons la recherche sur les CVP et notamment à travers l'antisepsie cutanée. Ces travaux sont dans le prolongement de ceux développés par Mr MIMOZ sur les CVC en soins critiques. Nous avons particulièrement développé la partie clinique, et la plus grande partie de mon travail à consister dans l'écriture des projets, l'obtention des autorisations administratives et des financements nécessaires, la mise en place des études, l'inclusion des patients, le recueil des données, l'écriture des articles. Mais ce travail de thèse a été également l'occasion de nouer des collaborations pour travailler sur le microbiote cutané, dans ce cadre j'ai effectué les actes cités précédemment en collaboration avec le Dr PICHON, le travail d'analyse des prélèvements ayant été effectué par son équipe. Avec l'équipe STATESIA, j'ai travaillé en plus des actions citées précédemment à l'export de la base de données, et l'élaboration des scénarios nécessaire pour quantifier l'impact médico-économique. Ces collaborations nous permettent de travailler sur des sujets parfois éloignés de nos domaines de compétence initiaux, mais extrêmement importants pour comprendre les CVP dans leurs globalités. Ces recherches nécessitent un travail de coordination important, pour que chaque spécialiste apporte ses connaissances, afin d'aboutir aux travaux présentés.

Ce travail de thèse a donc été dirigé par Monsieur le Pr Olivier MIMOZ, chef de service des urgences adultes – SAMU 86 du CHU de Poitiers et du groupement hospitalier de territoire de la Vienne, co-directeur de l'unité INSERM U1070, en co-direction avec Monsieur le Dr Maxime PICHON, MCU-PH du Département des Agents Infectieux du CHU de Poitiers, et membre de l'unité INSERM U1070 PHAR2. Ce travail a permis la publication de cinq études entre 2018 et 2022 (et un article en cours d'écriture encore non soumis). Les articles ***(Tableau 13)*** s'articulent autour des problématiques évoquées précédemment, c'est-à-dire (1) le rôle de l'antisepsie et du matériel sur les complications des CVP, (2) l'impact médico-économique de

la mise en place d'action pour réduire ces complications, via l'utilisation de nouveaux matériels, et (3) la compréhension de l'impact des antiseptiques sur le microbiote bactérien et fungique.

Tableau 13 - Études publiées en lien avec le sujet de thèse

Numéro Référence	Année	Journal	Titre	Place
Guenezan et al.[120] **(Annexe 1)**	2018	BMJ Open	Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study.	1
Guenezan et al.[121] **(Annexe 2)**	2021	Lancet ID	Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial.	1
Drugeon et al.[122] **(Annexe 3)**	2022	Journal of Hospital infection	Peripheral venous catheter colonization after skin disinfection with 0.5% aqueous sodium hypochlorite, preceded or not by one application of 70% ethanol (DACLEAN): a single-centre, randomized, open-label, pilot study.	DA
Maunoury et al.[123] **(Annexe 4)**	2022	PLoS One	CLEAN-3 Study. Cost-effectiveness analysis of bundled innovative devices versus standard approach in the prevention of unscheduled peripheral venous catheters removal due to complications in France	DA
Prat et al.[124] **(Annexe 5)**	2022	Antibiotics	Impact of Skin Disinfection on Cutaneous Microbiota, before and after Peripheral Venous Catheter Insertion	2
	Etude en cours			
6 (Annexe 6)	2023		Patient characteristics and infectious complications related to peripheral venous catheters: a retrospective, single-center study	DA

Légende *DA: Dernier Auteur*

La première partie de ce travail de thèse (publications 1-2-3) s'est focalisée sur différents antiseptiques et sur les complications des CVP. L'inclusion des patients s'est faite dans le service des urgences du CHU de Poitiers, un hôpital de 1000 lits, avec 50 000 passages par an pour le service des urgences. L'ensemble de ces études et les suivantes, s'inscrivent dans

la thématique de recherche de l'unité PHAR2. Il s'agit d'une unité composée de pharmaciens, médecins, scientifiques avec des axes de recherche sur les antibiotiques et antiseptiques, pour optimiser leurs utilisations (augmenter l'efficacité, diminuer la toxicité, limiter l'émergence de résistances). L'unité INSERM U1070 mène des recherches translationnelles allant des modèles de culture cellulaire aux patients.

La pierre angulaire de ce travail de thèse, l'étude la plus impactante en est probablement ***l'étude 2***. C'est également elle qui a nécessité le plus de préparation, et de réflexion méthodologique du fait de son design particulier. Dans ce cadre, son protocole a été publié en tant qu'***étude 1***, dans le BMJ Open. ***L'étude 2*** donc, avait un double objectif principal, le premier étant de comparer la CHX 2% - Isopropanol 69%, à de la PVI 5% - 69% éthanol pour l'apparition de complications infectieuses (critère composite). ***L'étude 3***, a elle comparé de l'Hypochlorite de Sodium à 0,5%, précédé ou non par de l'éthanol à 70% pour l'incidence des colonisations de CVP.

La deuxième partie de ce travail consistait à s'intéresser à l'impact du matériel sur les complications du CVP. Dans ce cadre, l'un des objectifs principaux de ***l'étude 2*** était de comparer des cathéters classiques à des cathéters intégrés, pour la durée de vie du cathéter.

La troisième partie du travail était de s'intéresser aux conséquences économiques des différentes stratégies en lien avec les CVP, mais aussi à l'impact des complications dans notre système de santé Français. ***L'étude 4*** s'est intéressée particulièrement à comparer, en termes de coûts globaux (matériels et complications) une stratégie par cathéter classique à une stratégie par des cathéters intégrés, plus coûteuse à l'achat. Cette analyse médico-économique a exploité la base de données constituée lors de l'étude CLEAN-3 ***(Étude 2).*** Pour mener à bien cette étude, elle a été conduite en collaboration avec STATESIA, bureau d'études basé au Mans, spécialisé en évaluation des produits, technologies et stratégies de santé innovants à destination des acteurs publics et privés des systèmes de santé. ***L'étude 6*** en cours, s'intéresse elle à l'impact médico-économique des complications infectieuses (bactériémies) en lien avec des CVP posés aux urgences. Pour cela nous menons une étude, en collaboration avec le Département d'Information Médicale (DIM), et la direction des finances du CHU de Poitiers, pour estimer le surcoût engendré par ces complications.

La dernière partie sur le microbiote est le fruit d'une collaboration issue des échanges au sein de l'unité PHAR2. L'idée était de s'intéresser au microbiote cutané, en collaboration

avec l'équipe du laboratoire de microbiologie, et le Dr Maxime PICHON. Pour ***l'étude 5***, chaque patient inclus dans CLEAN-3 avait des prélèvements complémentaires du microbiote (collecte du microbiote cutané par dermabrasion) pour l'étude ancillaire KT-Biome. L'objectif de l'étude était de caractériser et comparer les communautés bactériennes cutanées avant une procédure d'antisepsie, et après le retrait du dispositif médical lui-même, en fonction de la nature de la molécule antiseptique. Ce microbiote cutané a aussi été comparé au microbiome colonisant le cathéter. Cette même procédure a été réalisée pour l'étude DACLEAN (***Etude 3***), mais les résultats ne sont pas encore disponibles. Si cette partie est plus éloignée de la pratique clinique pour le moment, et plus ardue à comprendre, ces collaborations sont indispensables à l'amélioration des connaissances dans le domaine. La réalisation d'études de ce type n'étant possible que dans le cadre de travaux translationnels, où chacun peut apporter dans son domaine d'expertise.

L'utilisation des données patients pour répondre aux objectifs fixés est résumés dans la figure 6.

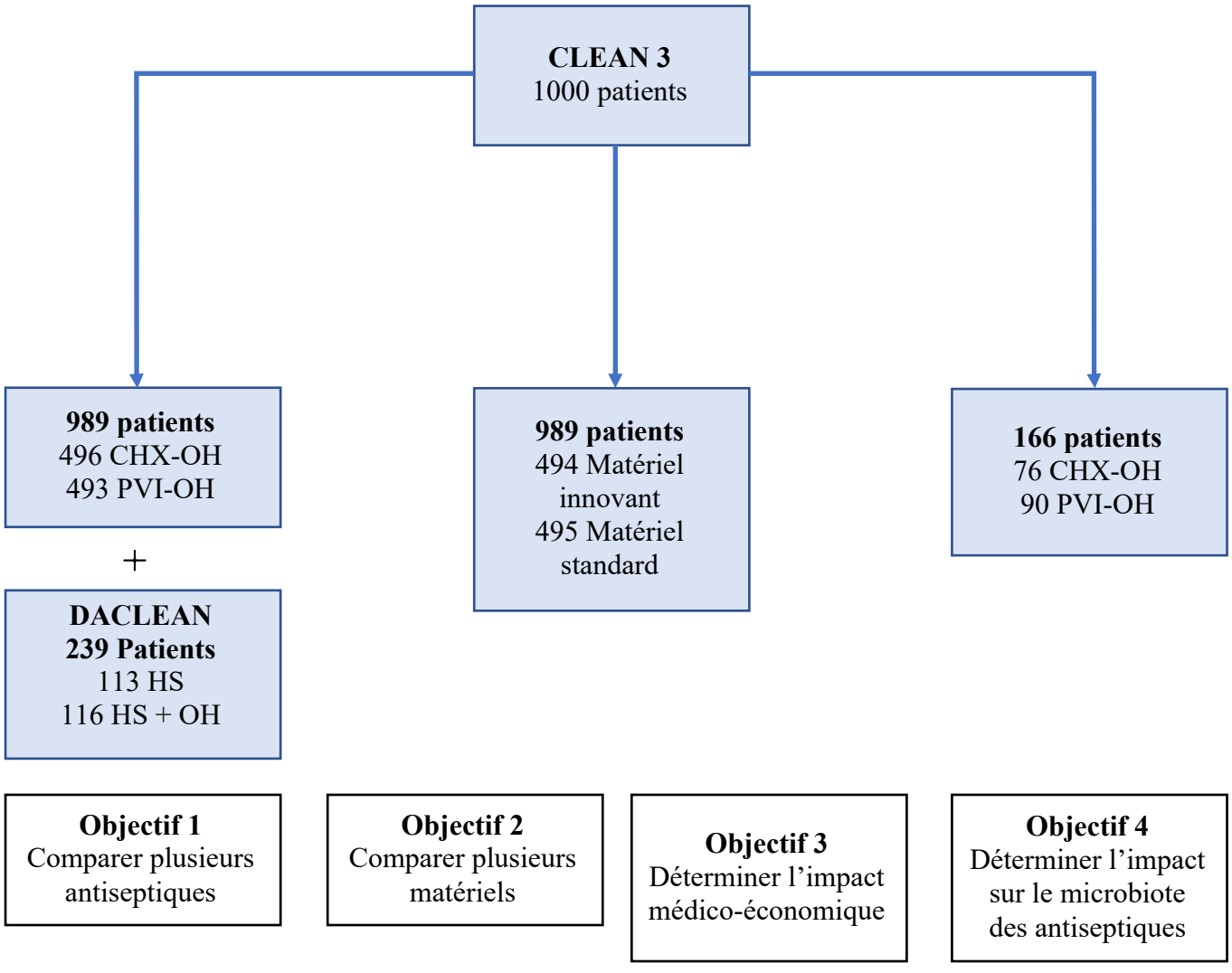


Figure 6 – Diagramme de flux des patients pour répondre aux objectifs de la thèse

IV METHODOLOGIE DES ETUDES ET RESULTATS

Antisepsie avant la pose de cathéter veineux périphérique

Étude 1 – Étude 2 : Quel antiseptique de premier choix est le plus efficace pour la pose de CVP ?

Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study.

Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, Caillaud D, Sénamaud C, Pouzet C, Seguin S, Frasca D, Mimoz O.
BMJ Open. 2019 Apr 2;9(4):e028549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028549

Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial.

Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, Neill RO, Liuu E, Roblot F, Palazzo P, Bironneau V, Prevost F, Paul J, Pichon M, Boisson M, Frasca D, Mimoz O.
Lancet Infect Dis. 2021 Jul;21(7):1038-1048. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30738-6.

Contexte de l'étude

Malgré une utilité évidente, et un nombre d'utilisation extrêmement important, les CVP échouent très régulièrement, avant la fin des thérapeutiques prévues, entraînant leur remplacement. Les causes d'échec peuvent être mécaniques, vasculaires ou infectieuses[21]. La prévention des complications infectieuses repose sur les règles d'hygiène, et l'antisepsie cutanée. Du fait des données pharmacologiques, et par analogie aux CVC, les antiseptiques en milieu alcoolique sont à privilégier. Dans la pharmacopée Chlorhexidine et la Povidone iodée en milieu alcoolique sont notamment disponibles. Très peu d'études dans la littérature se sont intéressées à l'efficacité des antiseptiques avant pose de CVP, aucune n'a comparé les deux antiseptiques cités précédemment. Nous proposons donc une étude comparant ces deux

antiseptiques en milieu alcoolique, à savoir CHX 2% - Alcool Isopropylique 69%, à de la PVI 5% - 69% éthanol.

Méthodes

Typologie

L'étude CLEAN-3 est une étude ouverte, mono centrique, randomisée (1 :1 :1 :1), en quatre groupes parallèles, en plan factoriel 2*2.

La particularité de cette étude prévue en plan factoriel, est devenue une évidence au moment de la réflexion sur l'étude, et de notre volonté de répondre à une double question sur l'antisepsie et le matériel. Cette méthode permet de répondre à cette double question, en limitant le nombre de sujets nécessaires.

Population

La population d'étude est composée de patients majeurs, consultant aux urgences, devant être hospitalisés en service de médecine et avec une nécessité de CVP pour plus de 48 heures. Les patients avec une contre-indication aux antiseptiques ou à l'alcool, avec une suspicion de bactériémie, une suspicion de pose de CVP compliquée (obésité, antécédent de toxicomanie, veine non visible avec ou sans garrot) ou devant être posé en urgence, une atteinte cutanée au site de pose, un historique de CVP placé dans les deux jours précédents ou dans les deux semaines avec des signes locaux de complications, les femmes enceintes, les patients sans sécurité sociale étaient non inclus. Après inclusion, les patients étaient randomisés dans l'un des 4 groupes de l'étude :

- PVI – OH + Dispositif classique
- PVI – OH + Dispositif innovant
- CHX – OH + Dispositif classique
- CHX – OH + Dispositif innovant

La PVI – OH correspondait à de la Polyvidone Iodée à 5% dans de l'éthanol à 69%, appliquée avec des compresses stériles. La CHX – OH correspondait à de la Chlorhexidine à 2% dans de l'alcool Isopropylique à 70%, utilisé avec applicateur (Chloraprep®). Le dispositif classique était représenté par des cathéters utilisés en routine (Insyte AutoguardBC Winged®), sur lesquels un robinet 3 voies était ajouté. Le dispositif innovant était composé de cathéter avec prolongateur intégré et ailettes de stabilisations (Nevixa®), avec des valves bidirectionnelles (MaxZero®), des bouchons imprégnés d'alcool à 70% (PureHub®) et des

seringues préremplies de NaCl 0,9% pour rinçage. Des kits avaient été constitués pour chaque bras de randomisation, pour éviter les erreurs de protocoles, ces kits suivaient les patients dans le service, notamment en cas de nécessité de réfection du pansement, mais aussi avec le matériel pour envoi en culture lors de l'ablation.

La pose du CVP respectait les recommandations de la SF2H, similaire aux recommandations Américaines, pour l'insertion du CVP. Les poils étaient tondus seulement si nécessaire (pas de rasage), les mains des infirmières étaient désinfectées avec de la SHA. L'utilisation de l'échoguidage n'était pas autorisée pour cette étude. Les règles d'asepsie de la SF2H s'appliquaient également pour l'entretien des lignes veineuses. Une formation de tout le personnel des urgences et des services receveurs était faite par l'équipe de recherche.

Le suivi des patients était journalier, par l'équipe de recherche, jusqu'à 48 heures après l'ablation du cathéter, afin de relever les éléments nécessaires pour l'analyse des complications, et de la tolérance. L'ablation du CVP était à la discrétion de l'équipe en charge du patient, l'extrémité distale des CVP devait être envoyée en culture au moment du retrait.

Choix du critère de jugement principal

Le critère de jugement principal pour le premier objectif principal était l'incidence des complications infectieuses en lien avec les cathéters. La complication infectieuse était définie soit par une colonisation du cathéter, soit par une infection locale du cathéter, ou enfin une bactériémie.

La colonisation était définie par une culture de l'extrémité du CVP, retrouvant au moins 10^3 UFC/mL.

L'infection locale était définie par un microorganisme cultivé à partir d'un écoulement purulent en regard d'un CVP, sans preuve d'une bactériémie associée.

La bactériémie en lien avec le cathéter était définie par :

(1) au moins une hémoculture positive provenant d'une veine périphérique et

(2) des signes cliniques d'infection (c'est-à-dire fièvre (température corporelle >38,5° C), hypothermie (température corporelle <36,5o C), frissons ou hypotension (pression artérielle systolique <90 mm Hg)) ;

(3) aucune autre source apparente de l'infection sanguine que le cathéter intraveineux

(4) une culture de l'extrémité du cathéter intraveineux colonisée par le même organisme (même espèce) que celui identifié dans le sang.

Pour les micro-organismes commensaux (staphylocoques coagulase négatives, *Corynebacterium* spp. (sauf *Corynebacterium jeikeium*), *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp. et

Propionibacterium spp. ou isolats de *Streptococcus* du groupe viridans et *Clostridium perfringens*), au moins deux hémocultures positives étaient requises.

L'événement d'intérêt maximal est, bien sûr, la bactériémie en lien avec le CVP, néanmoins, au vu de sa rareté clinique, la possibilité de pouvoir démontrer l'impact des antiseptiques était aléatoire ou bien le nombre de patients nécessaire aurait été trop important. Il a donc été fait le choix de rajouter la colonisation, et l'infection locale. La colonisation qui est l'étape préliminaire à la bactériémie semble être un bon compromis, retrouvée comme critère de jugement des quelques études sur le sujet. L'ajout des infections locales renforce le côté clinique du critère de jugement.

Objectifs

Le premier objectif principal était de comparer l'efficacité de la CHX – OH à la PVI – OH sur l'incidence des complications infectieuses.

Les objectifs secondaires étaient de définir selon les différentes stratégies antiseptiques :

- Le nombre de phlébite, infiltration, occlusion, retrait accidentel du cathéter
- Mais aussi le nombre de bactériémie, bactériémie en lien avec le cathéter, infection locale, colonisation de cathéter
- Les microorganismes responsables des complications
- Le nombre de jour ou le CVP est resté en place sans complication
- La durée de séjour hospitalier
- Les effets indésirables (local ou systémique) des antiseptiques
- Évaluer la douleur du patient (EVA) à l'insertion du CVP
- Évaluer la satisfaction du patient (évaluée au retrait du CVP)
- Évaluer l'impact de la ligne veineuse sur la mobilité du patient

Toutes ces complications et notions étaient définies minutieusement, à partir des définitions les plus univoques, ou utilisées dans la littérature.

Les objectifs principaux et secondaires ont été pensés pour prendre en compte l'ensemble des critères pouvant impacter le patient, le cathéter. En considérant le CVP comme un mécanisme complexe, avec des complications mécaniques et infectieuses.

Analyses statistiques

Sur une base d'un taux de complications infectieuses de 12% dans le groupe povidone iodée, 712 patients étaient nécessaires pour détecter une réduction de 50% des complications infectieuses avec un α bilatéral de 5% et une puissance de 80%. L'étude a inclus 1000 patients pour mieux exclure une interaction potentielle entre les deux stratégies (+30%) et une perte maximale de culture de cathéter de 10%.

Les analyses ont été effectuées selon un plan factoriel deux par deux sur la base d'une intention de traitée modifiée avec analyse multivariée sur l'objectif principal et analyse de sensibilité pour l'impact des sujets exclus, et ce après avoir éliminé une interaction entre les deux stratégies. Les effets traitements étaient présentés par un Hazard Ratio ajusté.

Résultats

Entre le 7 janvier 2019 et le 6 septembre 2019, sur les 1316 patients éligibles pour participer à l'étude, 1000 ont été inclus, répartis dans les 4 groupes de randomisation. 989 patients ont pu être analysés, il n'y avait pas d'interaction entre les deux stratégies testées (matériel et antiseptique) (OR d'interaction ajustée 1,69 [0,90-3,2]). Pour ce qui est des complications infectieuses, 846 CVP ont été mis en culture.

L'utilisation de la CHX – OH permettait de réduire significativement les complications infectieuses, par rapport à la PVI – OH (HR 0,08 (IC 95% 0,02 – 0,018) ; $p<0,0001$) ***(Figure 5).*** Les infections locales avec CHX – OH étaient de 0(0%) contre 6(1%) (HR 0,45(0,26 – 0,99), et les colonisations étaient de 4(1%) contre 70(17%) (HR 0,06(0,05 – 0,06). Aucune bactériémie n'a été retrouvée dans la population d'étude.

Pour ce qui est des objectifs secondaires, le choix de l'antiseptique n'impactait visiblement pas les autres complications, la durée d'hospitalisation, ou la satisfaction du patient. A noter qu'il y avait plus de phlébite dans le bras PVI – OH, sans que cela ressorte d'un point de vue statistique (8(2%) contre 15(3%) ; HR 0,48(0,34 – 1,03)), mais le taux de phlébite dans notre étude était particulièrement faible.

Il n'y avait pas non plus de différence en termes d'effets secondaires aux antiseptiques, qui étaient tous locaux.

Interprétation

Les résultats de cette étude montrent la supériorité de la CHX – OH par rapport à la PVI – OH, pour diminuer les complications d'ordre infectieuses (colonisation et infection locale) lors de la pose de CVP, et ce sans effets indésirables, locaux ou systémiques.

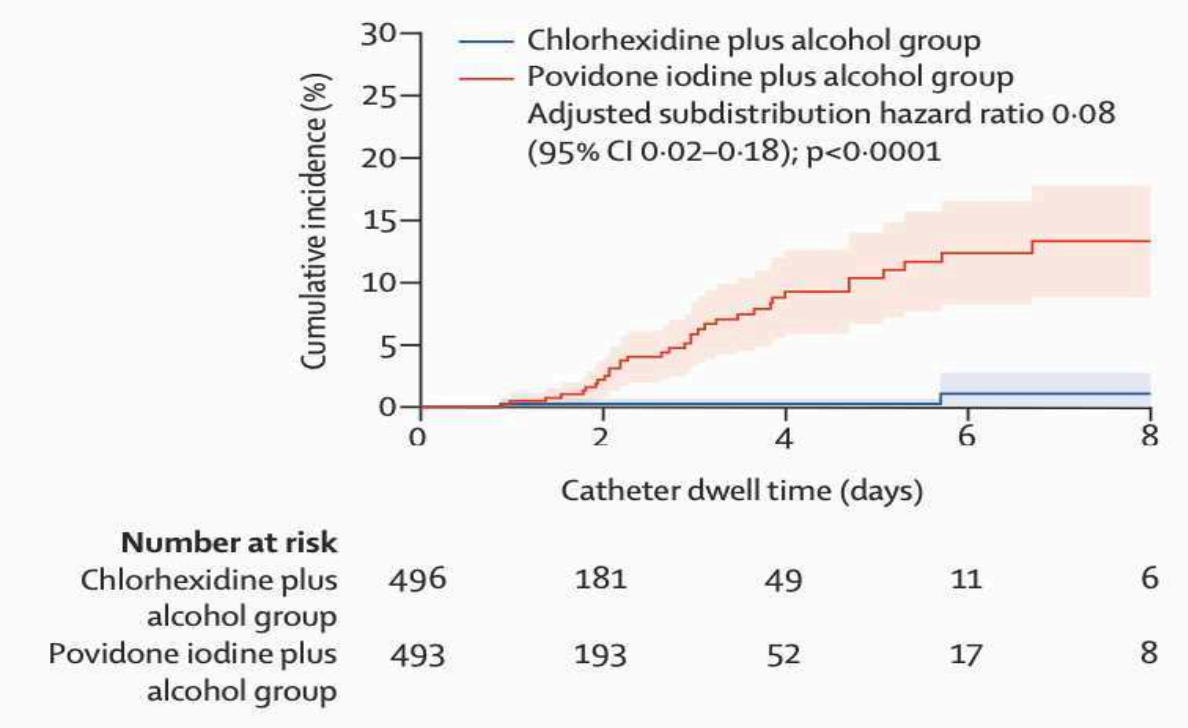


Figure 7 - Incidence cumulée et Hazard Ratio des complications infectieuses en fonction de l'antiseptique utilisé

Antisepsie avant la pose de cathéter veineux périphérique (2)

Étude 3 : L'Hypochlorite de Sodium est-elle une alternative aux antiseptiques vus précédemment ?

Peripheral venous catheter colonization after skin disinfection with 0.5% aqueous sodium hypochlorite, preceded or not by one application of 70% ethanol (DACLEAN): a single-centre, randomized, open-label, pilot study.

Drugeon B, Pichon M, Marjanovic N, Mousse S, Seguin S, Raynaud C, Rahoui A, Frasca D, Mimoz O, **Guenezan J**.
J Hosp Infect. 2022 Feb;120:123-126. doi: 10.1016/j.jhin.2021.11.012.

Contexte de l'étude

Le contexte initial est le même que celui de l'étude CLEAN – 3, à savoir la place prépondérante de l'antisepsie avant la pose d'un CVP. Grâce à l'étude CLEAN 3 nous savons que la CHX 2% - OH fait mieux que la PVI 5% - OH pour la prévention des complications infectieuses. Néanmoins, plusieurs points nous font penser que, à terme, des alternatives à la CHX – OH pourraient être nécessaires, en plus de la PVI - OH.

Tout d'abord, il y a une surutilisation de la CHX, désinfection des mains, bains de bouche, bains de CHX dans le cadre de tentative de décolonisation[93]. Or la surexposition à la CHX pourrait entraîner à terme des résistances, et des résistances croisées avec les antibiotiques[90,91]. Il y a également les cas, certes rares, d'allergie à la CHX ou à l'alcool.

Parmi ces possibles alternatives, il y a l'Hypochlorite de Sodium, qui est recommandé dans certains pays pour la désinfection de la peau saine, notamment des enfants. Peu d'études sont disponibles sur la désinfection de la peau saine de l'adulte avant acte invasif[87]. Son plus gros défaut, est de ne pas être disponible en solution alcoolique, or, l'alcool, au minimum en tant qu'adjuvant est recommandé pour son activité bactéricide rapide. Nous proposons donc de tester l'efficacité de l'HS 0,5% pour la pose de CVP, avec ou sans application préalable d'alcool (Éthanol 70%).

Méthodes

Volontairement, beaucoup de caractéristiques de cette étude, notamment dans la population ressemblent à ceux de CLEAN3. L'idée étant pour cette étude pilote de pouvoir comparer l'efficacité de l'HS à la CHX – OH et la PVI – OH, afin de pouvoir construire la suite de la recherche (et notamment le meilleur comparateur).

Typologie

L'étude DACLEAN est une étude ouverte, mono centrique, randomisée, pilote pour déterminer si l'HS peut être utilisé en tant qu'antiseptique avant pose de CVP.

Population

Les patients majeurs, nécessitant une hospitalisation dans un service médical, et un CVP pour une durée supposée de plus de 48 heures étaient éligibles. Les critères de non-inclusion étaient notamment les contre-indications à l'HS (hypersensibilité à l'HS, antécédent d'épilepsie), l'insertion du CVP dans des conditions d'urgence ne permettant pas de respecter les règles d'asepsie, l'utilisation d'antibiotique dans les 15 jours précédents, une suspicion de pose de CVP compliquée.

Une fois inclus les patients étaient randomisés dans un des deux groupes d'études

- Application d'HS 0,5%
- Application d'Ethanol 70%, et une fois la peau sèche application d'HS 0,5%

Le reste de la procédure respectait les recommandations de la SF2H pour la pose de CVP. Le CVP utilisé était un cathéter classique, avec un robinet 3 voies.

Choix du critère de jugement

Pour cette étude le critère de jugement principal était la colonisation de l'extrémité de cathéter, considéré comme positif si > 1000 UFC/ml (méthode Brun-Buisson). Ce critère de jugement est moins robuste que celui utilisé pour CLEAN 3, mais s'agissant d'une étude pilote, et disposant des taux de colonisation avec CHX et PVI, l'hypothèse émise était que cela serait suffisant pour positionner l'HS avant une étude de plus grande ampleur.

Objectifs

L'objectif principal est donc de tester l'efficacité de l'HS précédé ou non d'éthanol à 70% pour la colonisation de CVP.

Les objectifs secondaires étaient de définir selon les différentes stratégies antiseptiques :

- Le nombre d'infection locale, de bactériémie, de bactériémie en lien avec le CVP
- Les effets indésirables en lien avec les antiseptiques

Résultat

Entre le 15 juin 2020 et le 8 janvier 2021, 239 patients ont été randomisés. 222 patients ont pu être analysés, et 182 (82%) cathéters envoyés en culture.

Les taux de colonisation étaient similaires en pourcentage entre les deux groupes de l'étude (HS 33% contre HS + OH 33%) mais rapportés au temps de cathétérisation, l'HS seul faisait mieux (89 colonisations/1000 cathéters-jour contre 126 colonisations/1000 cathéters-jour). L'infection locale était retrouvée pour 3(3%) dans le groupe HS et 4 patients (4%) dans le groupe HS + OH. Aucune bactériémie en lien avec le cathéter ne s'est produite dans la population.

Une seule réaction cutanée a été retrouvée dans le bras HS + OH, cette réaction était mineure.

Interprétation

Les résultats de cette étude montrent que l'HS est un antiseptique dont l'efficacité en termes de colonisation se rapproche de celle de la PVI - OH 5% (89 colonisations/1000 cathéters-jours contre 71/1000 Cathéters-jours pour la PVI dans l'étude CLEAN3). Sachant que dans DACLEAN il y avait moins d'utilisation d'antibiotiques, et des durées de cathétérisation plus longues, deux facteurs pouvant expliquer des taux de colonisation plus élevés.

De manière inattendue, le fait de précéder l'application d'HS par de l'alcool, donnait des résultats au mieux équivalents, possiblement moins bons, et ne semble donc pas nécessaire.

Comme attendue la tolérance de l'HS est excellente.

Matériel pour la pose de cathéters veineux périphériques

Étude 1 & 2 : Est-ce que le fait d'utiliser des cathéters intégrés permet de diminuer les complications ?

Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study.

Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, Caillaud D, Sénamaud C, Pouzet C, Seguin S, Frasca D, Mimoz O.
BMJ Open. 2019 Apr 2;9(4):e028549. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028549

Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial.

Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, Neill RO, Liuu E, Roblot F, Palazzo P, Bironneau V, Prevost F, Paul J, Pichon M, Boisson M, Frasca D, Mimoz O.
Lancet Infect Dis. 2021 Jul;21(7):1038-1048. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30738-6.

L'étude CLEAN3 avait pour but de répondre aux deux questions correspondant aux deux premières parties du travail de recherche (antisepsie et matériel pour les complications de CVP). Comme une partie importante de l'étude a été présentée plus en amont sur le versant antisepsie, seuls les particularités et résultats pour la partie liée au matériel seront présentés ici.

Contexte

Nous ne revenons pas sur la problématique des complications liées aux CVP. Si l'antisepsie permet de diminuer les complications infectieuses, le matériel lui pourrait avoir un impact sur la diminution des complications toutes causes confondues. Dans CLEAN 3 l'objectif était donc également de s'intéresser à une solution de matériel dite innovante sur l'incidence de ces complications. Ainsi dans le cadre de la randomisation, en plus de l'antiseptique, le patient était randomisé pour le matériel, c'est-à-dire soit :

- Classiquement un cathéter simple (BD Insyte ®) avec un robinet 3 voies, et un garde veine.
- Solution dite innovante, avec un cathéter avec ailette de stabilisation et prolongateur intégré (Nevixa ®), valve bidirectionnelle (MaxZero®), des bouchons imprégnés (PureHub®). De plus, étaient fournies des seringues pré remplies de sérum salé 0,9%, pour rinçage avant et après chaque utilisation (avec une pression positive insufflée en clampant en fin de rinçage). Si possible le cathéter était utilisé en discontinu.

Le reste de la procédure était standardisé, pose, entretien et surveillance, et la même pour tous les patients.

Méthodes

Choix du critère de jugement

Pour ce second objectif principal, le critère de jugement était la durée entre l'insertion du CVP et son échec. Était considéré comme un échec tout retrait prématuré du cathéter avant la fin du traitement, soit tout sauf les remplacements de routine.

Ce critère semble le plus à même de refléter les conséquences des différentes complications pour le patient, et l'impact pour ce dernier mais aussi le système de soin.

Objectifs

Le deuxième objectif principal de l'étude CLEAN 3 était donc de comparer les temps de cathétérismes entre un CVP classique et une solution innovante.

Les objectifs secondaires de l'étude CLEAN3 étaient décrits plus haut.

Résultat

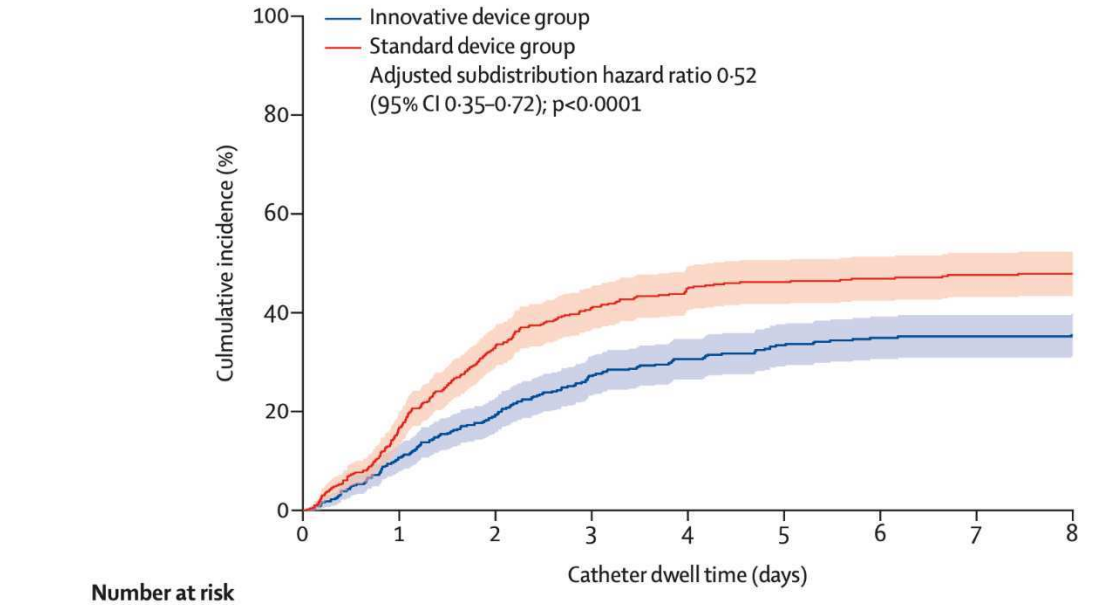
L'utilisation des cathéters intégrés dans l'étude, était associée à un temps médian de cathétérisme plus important (50,4 heures contre 30,0 ; *p=0,0017*). Cette différence de temps de cathétérisme était à mettre en lien avec la diminution des complications dans le groupe cathéters intégrés (172 (35%) contre 235 (48%) ; HR 0,52 (IC 95% 0,35 – 0,72)). Le bénéfice de la diminution des complications était le plus évident à partir du 2ème jour ***(Figure 6).***

La diminution des complications était visible sur :

- Les occlusions (4% contre 9%)
- Les déplacements (14% contre 19%)

Mais pas sur :

- Les infiltrations (14% contre 17%)
- Les phlébites (2% contre 2%)
- Les infections locales (<1% contre 1%)



Number at risk (number censored)									
Innovative device group	494 (0)	263 (46)	205 (86)	106 (84)	65 (37)	30 (21)	16 (12)	11 (6)	8 (2)
Standard device group	495 (0)	234 (51)	169 (71)	75 (66)	36 (35)	25 (12)	12 (6)	9 (3)	6 (0)

Figure 8 - Incidence cumulée et Hazard Ratio du retrait du cathéter en cas d'échec en fonction du matériel utilisé

Interprétation

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de cathéters intégrés permet d'augmenter le temps de cathétérisme de manière significative, tout en diminuant les complications de manière globale.

A noter que dans cette étude il n'a pas été noté de difficultés particulières d'insertion avec les nouveaux dispositifs.

Impact médico-économique des complications de cathéter et des différentes stratégies pour le système de soins

Étude 4 : Quel est l'impact économique lié à l'utilisation des cathéters intégrés ?

Cost-effectiveness analysis of bundled innovative devices versus standard approach in the prevention of unscheduled peripheral venous catheters removal due to complications in France.

Maunoury F, Drugeon B, Boisson M, Marjanovic N, Couvreur R, Mimoz O, **Guenezan J**; CLEAN-3 Study.
PLoS One. 2022 Jun 14;17(6):e0269750. doi: 10.1371/journal.pone.0269750.

Contexte

Nous avions déjà mené une collaboration avec cette équipe, dirigée par Franck MAUNOURY, qui avait été publiée dans PLoS One également[125], sur une analyse médico-économique de l'étude CLEAN. Nous avons vu, grâce à l'étude 3, que le fait d'utiliser des cathéters intégrés, permettait de diminuer les complications et donc d'augmenter le temps de cathétérisme de manière significative. Néanmoins, du fait du prix d'achat et du prix d'entretien plus élevé, peut se poser la question de la stratégie la plus efficiente, entre investir dans du matériel plus performant, ou remplacer plus souvent du matériel plus abordable.

A noter que dans CLEAN3, le choix des différents antiseptiques n'impactait pas la durée d'hospitalisation ou de complications non infectieuses, donc pour l'étude médico-économique le choix a été fait de se concentrer sur la comparaison entre les différentes stratégies matérielles.

Méthode

Typologie

Il s'agit d'une étude coût-efficacité, réalisée en collaboration avec l'équipe STATESIA, spécialisée dans ce domaine. Les deux équipes ont apporté leur expertise et connaissance, pour créer un modèle de soins sur 14 jours (Modèle semi-Markovien), qui a permis de simuler le coût de chaque stratégie en fonction des incidences des complications et du coût de prise en charge des complications.

Population

La population d'étude est celle de CLEAN3.

Choix du critère de jugement

Pour cette étude médico-économique, le critère médical était le nombre de patients (pour 100 patients) pour lesquels étaient évités un retrait non programmé du CVP, et le critère économique était le coût par patient avec retrait non programmé en fonction de l'utilisation des solutions classiques ou innovantes.

A noter que pour la réalisation de ce travail, a été calculé le coût matériel des différentes solutions (à la pose et journalier), mais aussi le coût des complications ***(tableau 15).*** Ce calcul a été effectué par un groupe de travail constitué de personnel médical et paramédical. Les coûts matériaux sont les coûts d'achat pour l'hôpital ou le laboratoire pour le matériel innovant.

Objectifs

L'objectif principal était donc de réaliser une étude coût-efficacité comparant les différentes stratégies de matériel pour les remplacements non programmés de CVP.

Un des objectifs secondaires était de s'intéresser à un scénario du 2eme au 14ème jour (en excluant (sauf complications) de l'analyse les patients pour lesquels le CVP était retiré précocement).

Résultats

Le coût moyen par patient, dans le scénario à horizon de 14 jours, basé sur la population de CLEAN 3 était de 144,24€ pour le dispositif classique contre 102,11€ pour le dispositif innovant (-42,13€ (IC 95% -53,61€ ; -32,01€)).

Ces résultats, en faveur des solutions innovantes ont été retrouvés dans les différents scénarios testés, et les analyses de sensibilité (51€ par patient pour le scénario 2 – 14 jours).

Interprétation

Même si le coût à la pose ou journalier est plus élevé pour les cathéters intégrés / solutions innovantes, leur utilisation permet d'économiser des sommes importantes du fait de leurs impacts sur les complications, et donc le temps de cathétérisme.

Tableau 14 - Coût des CVP et de leurs complications.

Paramètre	Matériel classique (€)	Matériel innovant (€)
Coût pour la pose d'un CVP	8,20	9,74
Coût pour le retrait d'un cathéter	2,32	2,26
Coût pour une seconde pose de cathéter	8,45	9,98
Coût de prise en charge d'un déplacement de cathéter	5,49	5,49
Coût de prise en charge d'une phlébite	12,27	12,27
Coût de prise en charge d'une diffusion	4,09	4,09
Coût de prise en charge d'une infection locale	12,27	12,27
Coût de prise en charge d'une occlusion	3,67	3,67
Coût journalier	12,31	13,27

Légende *CVP : Cathéter Veineux Périphérique*

Impact médico-économique des complications de cathéter et des différentes stratégies pour le système de soins

Étude 6 : Quel est l'incidence et le coût des bactériémies en lien avec les CVP dans le système de soins français ?

Patient characteristics and infectious complications related to peripheral venous catheters: a retrospective, single-center study.

Article en cours d'écriture.

Même si cet article ne peut être considéré dans notre travail de thèse, il nous semblait important de l'évoquer, car il permet de comprendre la réflexion menée, toujours dans un souci de compréhension globale du cathéter, de ses complications et des impacts des uns et des autres.

Contexte

Grâce à ***l'étude 4***, le coût d'utilisation (pose et journalier) des CVP, le coût des complications principalement mécaniques, et l'impact économique des différentes stratégies ont pu être évalués. Certaines questions restent toutefois en suspens pour l'incidence des bactériémies en lien avec les CVP dans notre système de soins, ainsi que pour leurs coûts. Cette étude, en cours, s'intéresse donc à cette problématique.

Méthodes

Typologie

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique menée au sein du CHU de Poitiers.

Population

Tous les patients majeurs, consultant aux urgences du CHU de Poitiers, et hospitalisés dans un service de médecine du 1er janvier 2018 au 31 mars 2020 étaient éligibles.

Choix du critère de jugement

Pour définir la bactériémie en lien avec les CVP, la même définition que pour les études CLEAN 3 ou DACLEAN a été utilisée.

Objectifs

L’objectif principal est donc d’estimer l’incidence des bactériémies en lien avec le CVP de patients ayant été admis au sein des urgences du CHU de Poitiers puis hospitalisés dans un service de médecine du CHU.

L’objectif secondaire est d’estimer le coût de ces bactériémies.

Impact des antiseptiques sur le microbiote cutané

Étude 5 : Est-ce que l'utilisation des antiseptiques a un impact sur le microbiote cutané ?

Impact of Skin Disinfection on Cutaneous Microbiota, before and after Peripheral Venous Catheter

Prat, M.; **Guenezan, J**.; Drugeon, B.; Burucoa, C.; Mimoz, O.; Pichon, M.
Antibiotics 2022, 11, 1209. doi.org/10.3390/antibiotics11091209

Contexte

Nous avons vu précédemment que les antiseptiques étaient indispensables pour réduire les complications infectieuses, et que dans ce cadre la CHX-OH était plus performante que la PVI-OH. Toutefois, ces procédures antiseptiques ont un impact sur le microbiote cutané même si peu de données sont disponibles sur l'impact réel d'une procédure antiseptique sur le microbiote cutané dans le cadre de prise en charge hospitalière. La compréhension de ces phénomènes semble donc nécessaire pour optimiser l'utilisation des antiseptiques.

Méthodes

Population

Il s'agit d'une étude ancillaire de l'étude CLEAN3. Chaque patient inclus dans CLEAN3 avait un prélèvement du microbiote cutané par dermabrasion douce à l'écouvillon mousse, avant la pose du CVP (et l'antisepsie inhérente à la procédure), et après son retrait.

Les critères de sélection de cette étude étaient ceux de CLEAN3, auxquels s'ajoutaient les critères d'exclusion suivants :

- Immunodépression (maladie autoimmune/autoinflammatoire ou associée à une immunodépression, traitement immunomodulateur/suppresseur);
- Traitement antibiotique dans les 15 jours précédents l'inclusion

Finalement 166 patients ont été inclus, présentant l'ensemble des critères d'inclusion, aucun critère d'exclusion et l'ensemble des prélèvements disponibles pour analyse.

Choix du critère de jugement

Le critère de jugement principal était l'altération du microbiote cutané, entre les deux prélèvements (avant la pose du cathéter, et après le retrait de celui-ci). Ce microbiote cutané était analysé par séquençage métagénétique (*metabarcoding*) de l'ADNr16S (PCR fusion ciblant les régions hypervariables V1 à V3) sur plateforme MiSeq (Illumina). L'analyse bio-informatique reposait sur un processus informatique d'environnement QIIME2, mis en place en interne au CHU de Poitiers.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'impact d'une procédure antiseptique (CHX-OH ou PVI-OH) sur le microbiote cutané de patient avant pose de CVP.

Résultats

L'utilisation des antiseptiques n'était pas associée à une modification de la diversité du microbiote cutané (évaluée par les indices de diversité Alpha et Beta). Une différence est par contre observée en fonction des résultats de la culture du cathéter (selon la procédure recommandée par la Société Française de Microbiologie).

Cependant, l'utilisation des antiseptiques était associée à une modification des espèces bactériennes avant et après l'utilisation (modulation du ratio Firmicutes/Bcteroidetes, modulation des bactéries *C. acnes, Prevotella, Lagierella,* and *Actinomyces* spp.) .

Si la composition du microbiote ne permet pas de prédire l'apparition de complication, certaines espèces sont significativement associées à une colonisation du matériel et/ou une bactériémie. A noter que ces modulations sont de plus associées avec des modifications des voies microbiennes métaboliques retrouvées dans le microbiote cutané ($p < 0.05$).

Interprétation

Si l''utilisation des antiseptiques entraine une dysbiose différente (modulation des espèces retrouvées) en fonction des antiseptiques utilisés, des études supplémentaires sont nécessaires pour continuer d'appréhender les impacts des antiseptiques sur le microbiote cutané et d'utiliser ces données en pratique clinique de routine.

V DISCUSSION

Ce travail a permis une évaluation globale du cathéter veineux périphérique et de ses complications, jusqu'à l'impact sur le microbiote cutané des antiseptiques, en passant par les problèmes médico-économiques.

Ces résultats démontrent la supériorité de la Chlorhexidine alcoolique sur la Povidone iodée pour l'antisepsie des CVP, quand l'Hypochlorite de Sodium a une efficacité proche à celle de la Povidone iodée alcoolique (dans notre étude pilote), sans effet bénéfique de l'application préalable d'alcool. De plus, l'utilisation de cathéters intégrés permet d'augmenter le temps de cathétérisme en diminuant les complications, qui plus est avec un coût global par patient inférieur à des cathéters classiques. Enfin, l'analyse du microbiote avant et après une antisepsie cutanée pour la pose de CVP a permis de montrer une dysbiose liée en lien avec une modification des germes présents.

1. L'antisepsie cutanée lors de la pose d'un cathéter veineux périphérique

La CHX en milieu alcoolique montre un bénéfice supérieur à la PVI en milieu alcoolique pour la prévention des complications infectieuses (colonisation et infection locale) en lien avec la pose de CVP. Il s'agit à notre connaissance de la première étude comparant ces deux antiseptiques pour antisepsie de la peau saine avant pose de CVP. Jusqu'à présent, la littérature sur le sujet se limitait à quelques études biaisées méthodologiquement. Le taux de colonisation des CVP pour la CHX – OH (1%) est superposable aux résultats de *Meffre et al* (1,6%) et bien meilleur que celle de *Small et al* (19,8%). Pour la PVI-OH seule l'étude de *Meffre et al* s'était intéressée à la PVI aqueuse, avec un taux de colonisation de 3,9%. Ce résultat est questionnable pour un antiseptique en solution aqueuse, où en général les taux de colonisation sont plus élevés. Cette supériorité de la CHX – OH a déjà été retrouvée pour l'antisepsie avant la pose de CVC. *Mimoz et al*, dans l'étude CLEAN, publiée dans le Lancet, avaient retrouvé une incidence moindre des bactériémies en lien avec les cathéters avec de la CHX – OH (0,28 vs 1,77 pour 1000 cathéters-jour avec PVI - OH ; *p=0·0002*)[66]. Dans l'étude CLEAN-3 aucune bactériémie n'a été observée, ce qui peut s'expliquer par le taux d'incidence faible décrit dans la littérature, estimé à 0,18%[50]. Néanmoins, le critère de jugement composite avec la colonisation, étape préalable à la bactériémie, et l'infection locale qui est clinique reste robuste.

La supériorité de la CHX – OH est probablement liée à son activité rémanente[126,127]. Cette efficacité supérieure de la CHX – OH est associée à une excellente tolérance, avec seulement des réactions mineures cutanées, et de manière superposable dans les deux groupes

d'antiseptique, ce qui contraste avec les réactions cutanées plus sévères ou l'anaphylaxie décrites dans la littérature notamment en soins critiques[69].

Du fait d'une efficacité supérieure, et de sa très bonne tolérance, ce travail permet de proposer la CHX – OH comme solution de première intention pour l'antisepsie de la peau saine avant la pose de CVP.

Certaines recommandations internationales proposaient déjà cette option, les recommandations françaises la suggérant seulement. Mais toutes ces recommandations se basaient sur l'extrapolation des études sur les CVC. La PVI - OH, est à l'heure actuelle l'option de remplacement privilégiée. Néanmoins, des options supplémentaires semblent nécessaires. Parmi les candidats, l'Hypochlorite de Sodium possède un bon profil, il est en effet moins cher, moins inflammable, moins vulnérable au sang, et moins irritant que les autres antiseptiques, tout en étant facile d'utilisation[87].

Dans l'étude DACLEAN, le taux de colonisation des CVP après application d'HS à 0,5% était de 30%, sans réduction significative associée à l'utilisation de l'alcool avant l'HS. Les taux de colonisation pour 1000 cathéters-jours de l'HS sans alcool, se rapprochaient de ceux de la PVI – OH dans l'étude CLEAN3 (89 pour 1000 cathéters-jour contre 71 pour la PVI-OH).

A notre connaissance, une seule autre étude s'était intéressée à l'HS avant la pose de CVP, *Forni et al*, sur une étude avec de l'HS à 0,055% en milieu aqueux, et retrouvait un taux de colonisation de 17%. Notre taux supérieur de colonisation, malgré une solution plus concentré d'HS, pourrait s'expliquer par l'âge plus important de la population de DACLEAN ou l'exclusion des patients recevant des antibiotiques (contre 55% dans l'étude de *Forni et al*). La tolérance cutanée de l'HS était excellente dans DACLEAN, ce qui est conforme aux caractéristiques connues de cette molécule.

Les résultats de cette étude ne permettent pas de placer l'HS dans l'algorithme d'utilisation des antiseptiques avant pose de CVP, en particulier parce qu'il est en milieu aqueux, et ne bénéficie pas de la synergie avec l'alcool, qui semble à privilégier en première intention. Néanmoins, il pourrait être intéressant de continuer l'exploration de l'utilisation de l'HS, avec une étude comparative avec la PVI-OH.

A noter que ces deux études ont des limites communes, la principale étant probablement de ne pas inclure les patients nécessitant une chirurgie. Ce choix était motivé par le contexte

péri opératoire favorisant les pratiques pouvant altérer les résultats de nos études (douche d'antiseptique, antibioprophylaxie, nécessité du cathéter pour une durée courte, risque de retrait lors des manipulations au bloc). Même si cela est un frein à la généralisation de nos résultats, la validité externe est malgré tout importante, du fait de la taille des populations de nos études, et l'orientation vers des services de médecine variés.

De plus, l'aveugle n'était pas possible, du fait des caractéristiques visuelles ou olfactives des produits, facilement reconnaissables, mais les microbiologistes en charge de l'analyse bactérienne comme les statisticiens, étaient eux en aveugle des groupes de randomisation.

Ce travail permet donc d'apporter des preuves de la supériorité de la CHX – OH sur la PVI – OH pour la pose de CVP, et de la proposer en première intention. Il permet également d'apporter des informations sur l'apport possible de l'HS à 0,5% en milieu aqueux dans ce contexte, et appelle à des études supplémentaires sur cette molécule.

2. Impact du matériel sur les complications des cathéters veineux périphériques

Outre l'antisepsie, le matériel impacte les complications des CVP et donc la durée de vie du cathéter. Dans l'étude CLEAN 3, l'utilisation des solutions innovantes permettait d'augmenter le temps de cathétérisme de plus de 20 heures (30h à 50,4h ; *p=0,0017*). Cette amélioration était possible via une diminution des échecs de cathéter (-12,7%), eux-mêmes en lien avec une diminution des occlusions (-5%) et des déplacements (-5%) de CVP.

Différentes études se sont intéressées aux différentes améliorations de cathéters, avec des critères de jugement très disparates, mais malgré tout souvent une amélioration des complications en lien avec l'utilisation de ces nouveaux dispositifs. Ainsi, l'utilisation de valves bidirectionnelles semble diminuer les taux de colonisations et de phlébites, les bouchons imprégnés eux semblent diminuer le taux de colonisations sans impact prouvé sur les bactériémies, et le rinçage pulsé semble diminuer les échecs de CVP dans certaines études, avec des résultats contradictoires[47,105,106,107,108,109]. Mais la plupart des études, comme dans l'étude CLEAN 3, ont fait le choix d'étudier non pas une partie de ces systèmes mais la totalité, avec comme critère de jugement principal la durée de cathétérisme. Les résultats sont alors comparables, avec globalement des augmentations du temps de cathétérisme dans les études de *Tamura et Penoyer*, seul *Galand et al* sur 285 patients ayant retrouvés une diminution de la durée de cathétérisme avec des cathéters intégrés (37,1h *vs.* 50,4h ; *p=0,38*). Mais l'étude la plus proche de CLEAN-3 en termes de design, et de prise en compte du CVP dans sa globalité

est celle de *Gonzalez-Lopez et al*. Dans cette étude sur 1294 CVP, la durée de cathétérisme avec cathéters intégrés était augmentée de 41 heures (96 *vs.* 137h ; *p=0,003*) en diminuant les complications (4,58 *vs.* 6,08 pour 1000 cathéters-jours ; *p<0,001*). Ces résultats sont donc concordants avec l'étude CLEAN-3, en faveur d'une augmentation de la durée de cathétérisme avec des solutions innovantes. Les raisons de la diminution de ces complications se trouvent probablement dans les causes des complications vues avant dans ce travail, diminution de la mobilité des CVP grâce aux ailettes de stabilisation, moindre traumatisme des vaisseaux grâce au prolongateur intégré. Par ailleurs, le rinçage du cathéter avec les seringues pré remplies limite le risque de thrombose, de phlébite, et d'accumulation de fibrine favorisant la colonisation bactérienne. Contrairement à ce qui avait pu être évoqué dans la littérature, l'utilisation de cathéter intégré n'était pas associée à un risque d'échec de pose, possiblement en lien avec les séances de formation des équipes dans CLEAN 3[110,111].

Les résultats de ces travaux ont des limites en lien avec l'étude. En premier lieu ayant fait le choix d'étudier un ensemble de solutions, il n'est donc pas possible de savoir quelle sous partie de ces solutions est impactante sur les complications. Ce choix était motivé par la volonté de se mettre dans la configuration maximale, en intégrant tous les sous-ensembles proposés dans les recommandations françaises. De plus, l'utilisation des solutions dans leur ensemble, correspond bien à la notion de complexité des complications des CVP, avec des causes souvent intriquées. La partie suivante démontrera qu'il n'y a pas non plus d'argument économique pour scinder ces dispositifs. Le deuxième point est l'absence de monitorage du suivi de l'adhérence au protocole, et ce malgré le passage quotidien de l'équipe de recherche auprès des patients et des équipes en charge des patients. Certains points du protocole ont probablement été plus sensibles aux écarts, comme le rinçage pulsé, dont l'absence de réalisation a pu désavantager le groupe innovation.

Les résultats de notre étude, sur les cathéters intégrés en comparaison à un cathéter classique, à savoir un cathéter avec ailettes de stabilisation et prolongateur intégré, une valve bidirectionnelle, des bouchons imprégnés, un rinçage systématique avant et après utilisation avec une seringue pré-remplie et une utilisation discontinue en l'absence de nécessité de perfusion continue, nous permettent de proposer leurs utilisations systématiques, dès lors que le temps de cathétérisme prévu est supérieur à 24 heures.

3. Impact médico-économique des complications de cathéters et du matériel utilisé

L'évaluation des coûts médico-économiques est devenue indispensable dans la prise en compte des stratégies de santé. Ce travail a permis d'établir les coûts des différentes stratégies matérielles et des complications non infectieuses en lien avec les CVP. Ainsi, le coût de pose d'un cathéter a été évalué à 8,20€ avec du matériel standard et 9,74€ avec du matériel innovant, le coût journalier d'un cathéter 12,31€ et 13,27€ respectivement. La prise en charge des complications allait de 3,67€ (occlusion) à 12,27€ (phlébite). Finalement, la stratégie dite innovante permettait donc d'économiser plus de 40€ par patient (-42,13€ (IC 95% -53,61€ ; -32,01€), en prenant en compte les coûts cités précédemment, et en modélisant sur la base de données CLEAN 3.

L'évaluation des coûts dans notre système de soins était donc indispensable, au vu de la grande variabilité des résultats retrouvés dans la littérature et pour la poursuite de l'évaluation. Le coût de pose d'un cathéter allant de 10$ (6,7€) en Australie à 35$ (35,32€) aux USA[66,67]. Avec 8,20€ et 9,74€ notre estimation est dans la partie basse de la moyenne de celles retrouvées dans la littérature. La différence est plus grande pour les complications, et celles faites par *Jones et al*. Ainsi, par exemple, la différence de coût pour une phlébite était de 23€ (12,27 *vs.* 35,32€), pour un déplacement de 47€ (5,49€ *vs.* 53,5€). Cette différence peut en partie s'expliquer par le coût du système de santé américain. Ces différences pourraient avoir un impact pour l'évaluation des coûts globaux dans une étude qui reste à faire, mais étant donné que le coût des complications est le même en fonction des différents cathéters, cela n'aura pas d'impact sur l'étude médico-économique menée par la suite.

L'autre étude traitant du sujet du coût des complications s'est intéressée aux surcoûts globaux des complications de CVP, qui étaient estimés à plus 3800$ par séjour, en comparaison des patients n'expérimentant pas de complications[60].

La modélisation a ensuite permis de montrer le bénéfice par patient de 42€ avec des cathéters intégrés. Ces bénéfices sont retrouvés dans les différentes analyses de sensibilité, mêmes celles les plus défavorables au système innovant. De plus, une des analyses de sensibilité ne prenait pas en compte le coût des complications (potentiellement variable d'un système de soin à l'autre) malgré tout le gain était quand même conséquent en faveur des dispositifs innovants (-37€).

Le présent travail présente toutefois les mêmes limites que celles citées précédemment, à savoir que nos estimations, sont valables dans notre système de santé, et peuvent différer d'un pays à l'autre. De plus ce travail est mono centrique.

Grâce à ce travail, une estimation des coûts d'un CVP et de ses complications, dans notre système de soins français a pu être faite. Ces estimations pourront servir à d'autres études s'intéressant à l'impact médico-économique des complications de CVP. Mais surtout, il a été démontré que l'utilisation des cathéters intégrés, et ce malgré un coût supérieur à la pose et à l'entretien, permet d'économiser plus de 42€ par patient. Cette étude médico-économique valide d'autant plus la proposition précédente, de proposer des cathéters intégrés pour les patients dont le temps de cathétérisme supposé est de plus de 24 heures.

L'estimation des coûts des complications de CVP ne serait être complète sans l'estimation des complications infectieuses, et de la plus grave d'entre elles : la bactériémie liée au CVP, qui fait l'objet d'une étude en cours (***étude n°6***).

4. Impact sur le microbiote cutané

L'étude sur le microbiote cutané, menée en lien avec l'équipe du laboratoire de bactériologie dans le cadre de l'équipe INSERM U1070, a permis de montrer que l'utilisation de l'antiseptique pour la pose de CVP n'avait pas d'impact sur la diversité du microbiote cutané, mais que l'utilisation d'antiseptique était associée à une modification des espèces bactériennes en présence. A notre connaissance, il n'y a pas d'autres études similaires sur le sujet, rendant les comparaisons compliquées.

Sur des volontaires sains, *WiemKen et al* étaient arrivés à la même conclusion, en l'occurrence l'absence d'impact sur la diversité du microbiote d'une application de CHX 2%[118]. *Beausoleil et al*, avaient retrouvé des restrictions du microbiote cutané, après lavage de main avec des solutions antiseptiques, mais à 2 heures seulement du lavage[117]. *Kates et al* avaient retrouvé une restriction du microbiote cutané des fosses cubitales (mais pas des creux axillaires) sur huit adultes, mais les limites techniques de ces études n'ont pas permis de caractériser ces restrictions[119].

KTBiome est la seule étude avec une population de taille importante, et réunissant les conditions technologiques pour une évaluation fine du microbiote selon toutes ses composantes. L'absence d'impact sur la diversité du microbiote dans notre étude pourrait être en lien avec

l'écart temporel entre les deux prélèvements effectués. En effet, il est suggéré dans la littérature que le microbiote, après exposition aux antiseptiques pourrait revenir à son état basal en plus ou moins 12 à 24 heures en fonction de l'antiseptique[117].

La dysbiose générée sur la représentation microbienne engendrait (après exposition) une augmentation des Proteobactéries et une diminution des Actinobactéries. Mais cette dysbiose n'était pas la même en fonction des antiseptiques. L'utilisation de la CHX engendrait une surreprésentation des bactéries *Leptotrichia wadei* et *Fenollaria timonensis* alors que l'utilisation de la PVI engendrait une surreprésentation d'*Actinomyces israelii* et *Lagierella massiliensis*. Seule *Actinomyces israelii* est associé dans la littérature à une éventuelle condition pathologique, en l'occurrence des atteintes cutanées importantes.

La limite principale de notre étude, gênant sa généralisation, est que la plupart des prélèvements ont été effectués sur le même site, or la composition du microbiote cutané varie d'un site à l'autre et ce au sein d'un même individu[128]. Il est possible alors que la réponse du microbiote soit également différente sur une région anatomique différente).

Cette étude sur le microbiote cutané, a permis de montrer que l'utilisation d'antiseptique créait une dysbiose sur la représentation bactérienne. Cliniquement cette sélection pourrait être responsable d'atteinte cutanée plus ou moins importante en fonction des germes sélectionnés. Des études supplémentaires sont nécessaires, avec d'autres antiseptiques mais aussi sur d'autres site du corps humain, ou encore des études longitudinales plus rapprochées pour comprendre le temps nécessaire au microbiote pour reconstituer sa diversité. Une étude similaire est en cours sur les prélèvements effectués pour l'étude DACLEAN, et donc après exposition à de l'Hypochlorite de Sodium plus ou moins précédé d'alcool.

5. Perspectives

Si nous espérons que notre travail a permis d'apporter quelques réponses aux problématiques développées, il en a également soulevé des nouvelles. Le nombre de questions encore sans réponse est très important, et nécessitera de nombreuses études, certaines sont en cours.

a. Perspectives sur les antiseptiques

Ce travail a permis d'éclairer sur l'antiseptique de premier choix pour la pose de CVP. Mais d'autres molécules peuvent représenter une alternative et devront être explorées. Pour rappel, au-delà des éventuelles contre-indications, allergies, ou intolérances, des antiseptiques supplémentaires pourraient être nécessaire, notamment pour réduire l'exposition à la CHX.

En premier lieu l'Hypochlorite de Sodium pourrait être une alternative notamment à la PVI. Une étude de plus grande ampleur que notre étude pilote devra préciser au mieux sa place. Des discussions sont en cours avec le laboratoire COOPER, pour un projet multicentrique Européen. Mais d'autres molécules pourraient avoir un intérêt, nous pensons notamment à l'Olanexidine, qui est étudié en Asie, notamment en contexte chirurgical, mais n'a pas encore l'AMM en Europe. Même si les recommandations sont plutôt en faveur d'un antiseptique en milieu alcoolique, pour la synergie des deux, l'alcool a été peu étudiée dans ces indications, et au sein même de la famille des alcools, les différents membres entre eux (Ethanol, alcool isopropylique ...).

Les antiseptiques pourraient également avoir un intérêt intégré au pansement, pour réduire les complications infectieuses. Il s'agit de dispositifs déjà utilisés dans certains services de réanimation, et qui viennent tout juste d'avoir l'AMM pour les CVP en Europe. Ces pansements auraient la capacité d'empêcher la reconstitution de la flore cutanée du patient et donc de limiter la colonisation du CVP, mais aucune étude ne s'est encore intéressée à ce sujet pour les dispositifs périphériques. Un protocole, en collaboration avec l'équipe de recherche AVATAR, basée en Australie, dirigée par le Pr C. Rickard pour tester ces pansements imprégnés de CHX a été écrit. Une étude multicentrique internationale (*Prop-PIV*) entre Poitiers et deux hôpitaux australiens devrait débuter début 2023, le protocole étant actuellement soumis au CPP. Toujours dans une optique de compréhension globale des CVP et de leurs complications, une étude s'intéressant au microbiote cutané de patient soumis à cette exposition continue à la CHX serait intéressante, et est en cours de préparation (LONGKTBIOME).

b. Perspectives matérielles

CLEAN 3 a permis d'étudier un ensemble de matériel, dit innovant. Du fait du design de l'étude il n'est pas possible de définir quelle partie du matériel ou du rinçage, a été efficace sur les complications. Étudier certaines parties de l'ensemble CLEAN 3 dans des études à part,

pourrait avoir un intérêt. Mais au vu du bénéfice médico-économique de l'ensemble du dispositif, l'utilisation dans son ensemble du dispositif innovant peut également s'entendre.

Si un élément devait être isolé, il s'agirait probablement du rinçage, ou dans la littérature le mode d'utilisation idéale (volume, intervalle d'injection) n'a pu être établi. Ce qui pourrait peut-être expliquer sa très probable faible application dans la pratique courante[20].

L'amélioration des pratiques médicales étant souvent parallèles aux évolutions technologiques sociétales, tout nouveau dispositif à venir se devra d'être testé, selon les mêmes modalités que dans le travail présenté, et notamment CLEAN 3.

Si l'antiseptique utilisé est primordial, son mode d'application pourrait également l'être. CLEAN 3 par exemple a comparé de la CHX avec applicateur, à de la PVI avec compresse. Le fait d'utiliser un applicateur à usage unique pourrait permettre une meilleure distribution de l'antiseptique, mais aussi éviter le contact des mains du soignant avec la peau du patient et donc limiter les risques infectieux. A l'inverse, les dispositifs de type bouteille pourraient être contaminés et favoriser les colonisations. Sauf erreur, aucune étude n'a encore comparé ces deux modes d'application. Pour répondre à cette question une lettre d'intention au PHRC national de cette année pour l'étude intitulée : « Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus with povidone iodine–alcohol, applied with either single use applicators or sterile gauze pads, for prevention of blood culture contamination : an open-label, multi centre, randomised, two-by-two factorial trial » a été déposée.

c. Perspectives économiques

Le coût individuel de pose, d'entretien des CVP et des complications mécaniques a été évalué dans ce travail. Cette évaluation pourra servir de base à une estimation du coût sociétal des faillites de cathéter dans notre système de santé. Cela permettrait d'estimer le coût, à l'échelle d'un pays, des échecs des CVP, et peut être aider à prendre conscience de la problématique que cela représente.

Ce travail n'a pas encore évalué le coût des complications infectieuses, et notamment des bactériémies. Bien qu'elles soient plus rares, elles ont un impact clinique considérable sur les patients et donc très probablement, également d'un point de vue économique. Ce travail est en cours et devrait être publié au cours de l'année 2023.

d. Perspectives sur le microbiote

Il s'agit d'une approche nouvelle comme en atteste l'absence d'étude sur le sujet pour comparer nos résultats.

Comme citées précédemment, les perspectives seront, à court terme, de s'intéresser à d'autres antiseptiques et leurs impacts sur le microbiote cutané (les résultats de l'étude du microbiote pour l'étude DACLEAN devraient être publiés courant 2023).

Avec l'étude *Prop-PIV,* nous pourrons nous intéresser à l'impact pour le microbiote d'une exposition prolongée à la CHX (en comparaison à l'impact unique de l'étude CLEAN 3).

Si possible, les prochaines études sur le sujet devront s'intéresser au microbiote de manière longitudinale, pour comprendre au mieux comment le microbiote se reconstitue. Chaque dysbiose retrouvée devra être étudiée pour comprendre son impact clinique.
L'étude du microbiote cutané a possiblement d'autres enseignements comme la prédiction des complications des CVP, via l'étude des voies métaboliques impactées par l'antisepsie. Enfin, il faudra poursuivre l'étude des liens entre l'utilisation d'antiseptiques et l'antibiorésistance.

e. Perspectives générales

Les perspectives ne s'arrêtent pas aux thèmes évoqués dans ce travail. En premier lieu, et avant de parler des complications de CVP, il faudra s'intéresser à la rationalisation des prescriptions des CVP, parfois trop systématiques[92]. De même que la pose, le retrait du CVP dès qu'il n'est plus utile devrait être une priorité. Ces notions pourraient rentrer dans des programmes d'éducation sur les CVP, ayant montrés leurs intérêts dans certains pays pour réduire les complications[129]. Ces programmes, en dehors des indications donc, peuvent porter sur la pose, l'entretien, les complications.

Précédemment dans ce travail, il a été vu que la prescription d'un abord périphérique devrait être mise en corrélation avec l'usage supposé qui en sera fait (durée d'utilisation, produit veinotoxique ou non). Or, dans les services d'urgence, sont posés quasi-systématiquement des CVP. L'intérêt de développer la pose de cathéter de durée moyenne comme les middline dans les SAU devra être investigué.

Mais bien sûr ces perspectives ne sont pas exhaustives, et de manière équivalente à la complexité que représente le cathéter veineux périphérique et ses complications, les angles d'études sont extrêmement nombreux.

VI CONCLUSION

Notre travail permet d'apporter des éléments nouveaux sur la gestion des cathéters veineux périphériques et de leurs complications. Premièrement, en précisant la stratégie antiseptique à privilégier pour la pose de ces cathéters. La place d'alternative comme l'hypochlorite de sodium reste à définir. Secondairement, en montrant le bénéfice des cathéters intégrés pour augmenter le temps de cathétérisme, tout en économisant de l'argent. Enfin, en ouvrant la voie à de nouveaux champs de recherche à travers l'étude du microbiote cutané, et notamment l'impact des antiseptiques sur ce microbiote.

La formule de Helm « accepted but innaceptable » n'est pas une fatalité, et des progrès sont encore possibles pour les cathéters veineux périphériques, outils souvent sous-estimés, mais à l'utilité incontestable.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Dudrick SJ. History of vascular access. JPEN J Parenter Enteral Nutr. févr 2006;30(1 Suppl):S47-56.

2. Zimmermann B. Intravenous Tubing for Parenteral Therapy. Science. juin 1945;101(2631):567-8.

3. Chopra V, Flanders SA, Saint S, Woller SC, O'Grady NP, Safdar N, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. Ann Intern Med. 15 sept 2015;163(6_Supplement):S1-40.

4. Prévention des infections liées aux cathéters périphériques vasculaires et sous-cutanés [Internet]. SF2H; 2019. Disponible sur: https://sf2h.net/wp-content/uploads/2019/05/HY_XXVII_SF2H_CATHETERS-2019.pdf

5. Daniau C, Léon L, Berger-Carbonne L. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017 [Internet]. 2017 mai. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/documents/enquetes-etudes/enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-mai-juin-2017

6. Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost S, Inwood S, Higgins N, et al. International prevalence of the use of peripheral intravenous catheters: Prevalence of the Use of PIVCs. J Hosp Med. août 2015;10(8):530-3.

7. Vandenbos F, Basar A, Tempesta S, Fournier JP, Bertrand F, Vanesland L, et al. Relevance and complications of intravenous infusion at the emergency unit at Nice university hospital. J Infect. avr 2003;46(3):173-6.

8. Doig JC, Slater SD. The misuse of intravenous cannulae. Scott Med J. oct 1988;33(5):325-6.

9. Disponible sur: https://www.bd.com/fr-ca/products/medical-surgical-systems/infusion-therapy/iv-catheters

10. Wallis MC, McGrail M, Webster J, Marsh N, Gowardman J, Playford EG, et al. Risk Factors for Peripheral Intravenous Catheter Failure: A Multivariate Analysis of Data from a Randomized Controlled Trial. Infect Control Hosp Epidemiol. janv 2014;35(1):63-8.

11. Rickard CM, Marsh N, Webster J, Runnegar N, Larsen E, McGrail MR, et al. Dressings and securements for the prevention of peripheral intravenous catheter failure in adults (SAVE): a pragmatic, randomised controlled, superiority trial. Lancet. 4 août 2018;392(10145):419-30.

12. Rupp ME, Sholtz LA, Jourdan DR, Marion ND, Tyner LK, Fey PD, et al. Outbreak of Bloodstream Infection Temporally Associated with the Use of an Intravascular Needleless Valve. Clinical Infectious Diseases. 1 juin 2007;44(11):1408-14.

13. Curran E. Outbreak column 19: needleless connectors (NCs) tales from nine outbreaks. Journal of Infection Prevention. sept 2016;17(5):241-7.

14. Slater K, Cooke M, Whitby M, Fullerton F, Douglas J, Hay J, et al. Microorganisms present on peripheral intravenous needleless connectors in the clinical environment. American Journal of Infection Control. août 2017;45(8):932-4.

15 Salgado CD, Chinnes L, Paczesny TH, Cantey JR. Increased Rate of Catheter-Related Bloodstream Infection Associated With Use of a Needleless Mechanical Valve Device at a Long-Term Acute Care Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. juin 2007;28(6):684-8.

16. Voor in ’t holt AF, Helder OK, Vos MC, Schafthuizen L, Sülz S, van den Hoogen A, et al. Antiseptic barrier cap effective in reducing central line-associated bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Nursing Studies. avr 2017;69:34-40.

17. Merckx J, Guiffant G, Durusse JJ, Flaud P, Vigier JP, Mousset P. Rinçage pulsé et dispositif d’accès vasculaire. Sang thrombose vaisseaux. janv 2010;22(1):038-43.

18. Merckx J, Ferroni A, Guiffant G, Gaudin F, Durussel JJ, Flaud P. P239: Rinçage pulsé : prévention dela colonisation des accès vasculaires. Nutrition Clinique et Métabolisme. déc 2014;28:S194.

19. Keogh S, Shelverton C, Flynn J, Mihala G, Mathew S, Davies KM, et al. Implementation and evaluation of short peripheral intravenous catheter flushing guidelines: a stepped wedge cluster randomised trial. BMC Med. 30 sept 2020;18(1):252.

20. González López JL, Arribi Vilela A, Fernández del Palacio E, Olivares Corral J, Benedicto Martí C, Herrera Portal P. Indwell times, complications and costs of open vs closed safety peripheral intravenous catheters: a randomized study. Journal of Hospital Infection. févr 2014;86(2):117-26.

21. Helm RE, Klausner JD, Klemperer JD, Flint LM, Huang E. Accepted but Unacceptable: Peripheral IV Catheter Failure. J Infus Nurs. juin 2019;42(3):151-64.

22. Marsh N, Larsen EN, Takashima M, Kleidon T, Keogh S, Ullman AJ, et al. Peripheral intravenous catheter failure: A secondary analysis of risks from 11,830 catheters. Int J Nurs Stud. déc 2021;124:104095.

23. Washington GT, Barrett R. Peripheral Phlebitis: A Point-Prevalence Study. Journal of Infusion Nursing. juill 2012;35(4):252-8.

24. Marsh N, Webster J, Larsen E, Cooke M, Mihala G, Rickard CM. Observational Study of Peripheral Intravenous Catheter Outcomes in Adult Hospitalized Patients: A Multivariable Analysis of Peripheral Intravenous Catheter Failure. Journal of Hospital Medicine. févr 2018;13(2):83-9.

25. Chen YM, Fan XW, Liu MH, Wang J, Yang YQ, Su YF. Risk factors for peripheral venous catheter failure: A prospective cohort study of 5345 patients. J Vasc Access. 13 mai 2021;11297298211015036.

26. Carr PJ, Higgins NS, Cooke ML, Rippey J, Rickard CM. Tools, Clinical Prediction Rules, and Algorithms for the Insertion of Peripheral Intravenous Catheters in Adult Hospitalized Patients: A Systematic Scoping Review of Literature. J Hosp Med. oct 2017;12(10):851-8.

27. Pagnutti L, Bin A, Donato R, Di Lena G, Fabbro C, Fornasiero L, et al. Difficult intravenous access tool in patients receiving peripheral chemotherapy: A pilot-validation study. Eur J Oncol Nurs. févr 2016;20:58-63.

28. Fields JM, Piela NE, Au AK, Ku BS. Risk factors associated with difficult venous access in adult ED patients. Am J Emerg Med. oct 2014;32(10):1179-82.

29. Jacobson AF, Winslow EH. Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure: an analysis of 339 intravenous catheter insertions. Heart Lung. oct 2005;34(5):345-59.

30. Prottengeier J, Albermann M, Heinrich S, Birkholz T, Gall C, Schmidt J. The prehospital intravenous access assessment: a prospective study on intravenous access failure and access delay in prehospital emergency medicine. Eur J Emerg Med. déc 2016;23(6):442-7.

31. Guanche-Sicilia A, Sánchez-Gómez MB, Castro-Peraza ME, Rodríguez-Gómez JÁ, Gómez-Salgado J, Duarte-Clíments G. Prevention and Treatment of Phlebitis Secondary to the Insertion of a Peripheral Venous Catheter: A Scoping Review from a Nursing Perspective. Healthcare (Basel). 19 mai 2021;9(5):611.

32. Greig JM. Septic discitis and other complications of peripheral venous cannulation. QJM. 1 juin 2002;95(6):412-3.

33. Maki DG. Risk Factors for Infusion-related Phlebitis with Small Peripheral Venous Catheters: A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 15 mai 1991;114(10):845.

34. Saini, R, Agnihotri, M, Gupta A, Walia I. Epidemiology Of Infiltration And Phlebitis. Nursing and Midwifery Research Journal, [Internet]. 4 janv 2011 [cité 15 oct 2022]; Disponible sur: https://nrfninechd.com/epidemiology-of-infiltration-and-phlebitis/

35. Furtado LC do R. Incidence and predisposing factors of phlebitis in a surgery department. Br J Nurs. 28 juill 2011;20(Sup7):S16-25.

36. Oliveira A, Parreira P, Veiga P. Incidence of phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: The influence of some risk factors. The Australian journal of advanced nursing: a quarterly publication of the Royal Australian Nursing Federation. 1 déc 2012;30:32-9.

37. Kaur P, Thakur R, Kaur S, Bhalla A. Assessment of risk factors of phlebitis amongst intravenous cannulated patients. Nursing and Midwifery Research Journal. 1 janv 2011;7:106-14.

38. Aponte H, Acosta S, Rigamonti D, Sylvia B, Austin P, Samolitis T. The use of ultrasound for placement of intravenous catheters. AANA J. juin 2007;75(3):212-6.

39. Moureau NL, Trick N, Nifong T, Perry C, Kelley C, Carrico R, et al. Vessel Health and Preservation (Part 1): A New Evidence-Based Approach to Vascular Access Selection and Management. J Vasc Access. juill 2012;13(3):351-6.

40. Hadaway L. Infiltration and Extravasation. AJN, American Journal of Nursing. août 2007;107(8):64-72.

41. Bausone-Gazda D, Lefaiver CA, Walters SA. A Randomized Controlled Trial to Compare the Complications of 2 Peripheral Intravenous Catheter-Stabilization Systems. Journal of Infusion Nursing. nov 2010;33(6):371-84.

42. Hadaway L. Short Peripheral Intravenous Catheters and Infections. Journal of Infusion Nursing. juill 2012;35(4):230-40.

43. Zhang Z, Wang X, Zhang L, Lou X, Su X, Wang X, et al. Infrared Vein Imaging for Insertion of Peripheral Intravenous Catheter for Patients Requiring Isolation for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Nonrandomized Clinical Trial. J Emerg Nurs. mars 2022;48(2):159-66.

44. Abe-Doi M, Murayama R, Komiyama C, Tateishi R, Sanada H. Effectiveness of ultrasonography for peripheral catheter insertion and catheter failure prevention in visible and palpable veins. J Vasc Access. 2 juin 2021;11297298211022078.

45. Ryder MA. Catheter related infections: it's all about biofilm. Top Adv Pract Nurs e-J. 2005;5(3):1-15.

46. Raad II, Luna M, Khalil SA, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. JAMA. 6 avr 1994;271(13):1014-6.

47. McNeill EE, Hines NL, Phariss R. A Clinical Trial of a New All-in-One Peripheral Short Catheter. Journal of the Association for Vascular Access. 1 mars 2009;14(1):46-51.

48. Rodríguez-Herrera Á, Solaz-García Á, Mollá-Olmos E, Ferrer-Puchol D, Esteve-Claramunt F, Trujillo-Barberá S, et al. Use of the Ultrasound Technique as Compared to the Standard Technique for the Improvement of Venous Cannulation in Patients with Difficult Access. Healthcare (Basel). 29 janv 2022;10(2):261.

49. Daniau C, Leon L, Berger-Carbonne A. ENQUÊTE NATIONALE DE PRÉVALENCE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES ET DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ, MAI-JUIN 2017 [Internet]. Disponible sur: https://www.cpias.fr/ES/surveillance/rapport_national_enp_2017.pdf

50. Van Der Mee - Marquet Nathalie. MISSION NATIONALE SPIADI Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2021. [Internet]. SPIADI; Disponible sur: https://www.spiadi.fr/results?tab=0

51. Zingg W, Pittet D. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. Int J Antimicrob Agents. 2009;34 Suppl 4:S38-42.

52. Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter-Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 30 oct 2017;65(10):1757-62.

53. Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J, et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care. déc 2020;10(1):118.

54. Burnett E, Lee K, Rushmer R, Ellis M, Noble M, Davey P. Healthcare-associated infection and the patient experience: a qualitative study using patient interviews. Journal of Hospital Infection. janv 2010;74(1):42-7.

55. Zhang L, Keogh, Rickard. Reducing the risk of infection associated with vascular access devices through nanotechnology: a perspective. IJN. nov 2013;4453.

56. Robinson-Reilly M, Paliadelis P, Cruickshank M. Venous access: the patient experience. Support Care Cancer. mars 2016;24(3):1181-7.

57. Abolfotouh MA, Salam M, Bani Mustafa A, White D, Balkhy H. Prospective study of incidence and predictors of peripheral intravenous catheter-induced complications. TCRM. déc 2014;993.

58. Vendramim P, Avelar AFM, Rickard CM, Pedreira M d. LG. The RESPECT trial–Replacement of peripheral intravenous catheters according to clinical reasons or every 96 hours: A randomized, controlled, non-inferiority trial. International Journal of Nursing Studies. juill 2020;107:103504.

59. Buetti N, Abbas M, Pittet D, de Kraker MEA, Teixeira D, Chraiti MN, et al. Comparison of Routine Replacement With Clinically Indicated Replacement of Peripheral Intravenous Catheters. JAMA Intern Med. 1 nov 2021;181(11):1471.

60. Lim S, Gangoli G, Adams E, Hyde R, Broder MS, Chang E, et al. Increased Clinical and Economic Burden Associated With Peripheral Intravenous Catheter–Related Complications: Analysis of a US Hospital Discharge Database. INQUIRY. janv 2019;56:004695801987556.

61. Rickard CM, Webster J, Wallis MC, Marsh N, McGrail MR, French V, et al. Routine versus clinically indicated replacement of peripheral intravenous catheters: a randomised controlled equivalence trial. Lancet. 22 sept 2012;380(9847):1066-74.

62. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and Extravasation: Update on Prevention and Management. Journal of Infusion Nursing. juill 2009;32(4):203-11.

63. Hollenbeak CS. The Cost of Catheter-Related Bloodstream Infections: Implications for the Value of Prevention. Journal of Infusion Nursing. sept 2011;34(5):309-13.

64. Martin SM. Extravasation Management of Nonchemotherapeutic Medications. Journal of Infusion Nursing. nov 2013;36(6):392-6.

65. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. Mayo Clinic Proceedings. sept 2006;81(9):1159-71.

66. Jones RK. Short Peripheral Catheter Quality and Economics: The Intravenous Quotient. Journal of Infusion Nursing. nov 2018;41(6):365-71.

67. Tuffaha HW, Marsh N, Byrnes J, Gavin N, Webster J, Cooke M, et al. Cost of vascular access devices in public hospitals in Queensland. Aust Health Rev. oct 2019;43(5):511-5.

68. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Summary of Recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. Clinical Infectious Diseases. 1 mai 2011;52(9):1087-99.

69. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. The Lancet. nov 2015;386(10008):2069-77.

70. Moureau NL, Dawson RB. Keeping needleless connectors clean, part 1. Nursing. mai 2010;40(5):18-9.

71. Jarvis WR, Murphy C, Hall KK, Fogle PJ, Karchmer TB, Harrington G, et al. Health care-associated bloodstream infections associated with negative- or positive-pressure or displacement mechanical valve needleless connectors. Clin Infect Dis. 15 déc 2009;49(12):1821-7.

72. Donlan RM. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. Emerg Infect Dis. sept 2002;8(9):881-90.

73. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. The Lancet. mars 1998;351(9106):893-8.

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

75. 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. mai 1987;147(5):873-7.

76. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann Intern Med. 15 mars 2005;142(6):451-66.

77. the Bloodstream infection Study Group of the Relais Régional d'Hygiène Hospitalière du Centre, van der Mee-Marquet NL. Efficacy and safety of a two-step method of skin preparation for peripheral intravenous catheter insertion: a prospective multi-centre randomised trial. BMC Anesthesiol. déc 2007;7(1):1.

78. Van Der Mee - Marquet N, Valentin AS. MISSION NATIONALE SPIADI RAPPORT NATIONAL (transmis à SPF – 2022) Observation des pratiques Pose des cathéters, manipulation des cathéters et des lignes Résultats de l'enquête OBSERVA4 menée en 2021. [Internet]. Disponible sur: https://www.spiadi.fr/app/files/SPIADI2021%20-%20Rapport%20OBSERVA4%20provisoire%20-%20f%C3%A9vrier%202022.078709fbe287e0d6971fa815138aeb81.pdf

79. Queensland Health., Guidelines for Peripheral intravenous catheter (PIVC) 2013. Accessible sur : https://www.health.qld.gov. au/__data/assets/pdf_file/0025/444490/icare-pivc-guideline.pdf (Consulté le 15-10-2022).

80. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. epic3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. Journal of Hospital Infection. janv 2014;86:S1-70.

81. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Use of Chlorhexidine Gluconate with Alcohol for the Prevention of Peripheral Intravenous Device Infections: A Review of Clinical and Cost Effectiveness, and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014.

82. Commission de la Transparence. CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE/ALCOOL ISOPROPRYLIQUE GILBERT HEALTHCARE 2 g/70 ml pour 100 ml, solution pour application cutanée Inscription [Internet]. 2021 avr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT 19198_CHLORHEXIDINE_DIGLUCONATE_ALCOOL_ISOPROPYLIQUE_GILBERT_PIS_INS_AvisDef_CT19198.pdf

83. Crémieux A, Reverdy ME, Pons JL, Savage C, Chevalier J, Fleurette J, et al. Standardized method for evaluation of hand disinfection by surgical scrub formulations. Appl Environ Microbiol. nov 1989;55(11):2944-8.

84. Commission de la Transparence. povidone iodée, éthanol à 96% [Internet]. 2018 mai. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16881_BETADINE_ALCOOLIQUE_MYLAN_QD_INS_AVIS1_CT16881.pdf

85. ANSM. 2019. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=64176064

86. CLIN Paris Nord. ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS [Internet]. 2000 mai. Disponible sur: http://reaannecy.free.fr/Documents/prevention/guide_desinfectant.pdf

87. Alvarez JA, Macias JH, Macias AE, Rodríguez E, Muñoz JM, Mosqueda JL, et al. Povidone-iodine against sodium hypochlorite as skin antiseptics in volunteers. Am J Infect Control. déc 2010;38(10):822-5.

88. Obara H, Takeuchi M, Kawakubo H, Shinoda M, Okabayashi K, Hayashi K, et al. Aqueous olanexidine versus aqueous povidone-iodine for surgical skin antisepsis on the incidence of surgical site infections after clean-contaminated surgery: a multicentre,

prospective, blinded-endpoint, randomised controlled trial. The Lancet Infectious Diseases. nov 2020;20(11):1281-9.

89. Merrill KC, Sumner S, Linford L, Taylor C, Macintosh C. Impact of universal disinfectant cap implementation on central line-associated bloodstream infections. Am J Infect Control. déc 2014;42(12):1274-7.

90. Bhardwaj P, Hans A, Ruikar K, Guan Z, Palmer KL. Reduced Chlorhexidine and Daptomycin Susceptibility in Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium after Serial Chlorhexidine Exposure. Antimicrob Agents Chemother. janv 2018;62(1):e01235-17.

91. Musuuza JS, Sethi AK, Roberts TJ, Safdar N. Analysis of Multidrug-Resistant Organism Susceptibility to Chlorhexidine Under Usual Clinical Care. Infect Control Hosp Epidemiol. juin 2017;38(06):729-31.

92. Mimoz O, Guenezan J. No benefit of chlorhexidine bathing in non-critical care units. Lancet. 23 mars 2019;393(10177):1179-80.

93. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Heim L, et al. Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug-resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection trial): a cluster-randomised trial. Lancet. 23 mars 2019;393(10177):1205-15.

94. Di Domizio J. Revue Médicale Suisse : Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre. Pagnoni A, éditeur. Revue Médicale Suisse. 2016;12(512):660-4.

95. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. Proc Natl Acad Sci USA. 18 nov 2008;105(46):17994-9.

96. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. avr 2011;9(4):244-53.

97. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. Sci Transl Med. 22 févr 2017;9(378):eaah4680.

98. Carty N, Wibaux A, Ward C, Paulson DS, Johnson P. Antimicrobial activity of a novel adhesive containing chlorhexidine gluconate (CHG) against the resident microflora in human volunteers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1 août 2014;69(8):2224-9.

99. Sebbane M, Claret PG, Lefebvre S, Mercier G, Rubenovitch J, Jreige R, et al. Predicting Peripheral Venous Access Difficulty in the Emergency Department Using Body Mass Index and a Clinical Evaluation of Venous Accessibility. The Journal of Emergency Medicine. févr 2013;44(2):299-305.

100. Meffre C, Girard R, Hajjar J, Fabry J. Le risque de colonisation après pose de cathéter veineux périphériques est-il modifié selon l'antiseptique utilisé, lorsqu'on applique un protocole en 4 temps? Hygienes 1995;9:45.

101. Small H, Adams D, Casey AL, Crosby CT, Lambert PA, Elliott T. Efficacy of Adding 2% (w/v) Chlorhexidine Gluconate to 70% (v/v) Isopropyl Alcohol for Skin Disinfection Prior to Peripheral Venous Cannulation. Infect Control Hosp Epidemiol. oct 2008;29(10):963-5.

102. Forni C, Sabattini T, D'Alessandro F, Fiorani A, Gamberini S, Maso A, et al. Use of Sodium Hypochlorite for Skin Antisepsis Before Inserting a Peripheral Venous Catheter: A Pilot Study. Biological Research For Nursing. mai 2015;17(3):330-3.

103. Bouza E, Muñoz P, López-Rodríguez J, Jesús Pérez M, Rincón C, Martín Rabadán P, et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. Journal of Hospital Infection. août 2003;54(4):279-87.

104. Casey AL, Worthington T, Lambert PA, Quinn D, Faroqui MH, Elliott TSJ. A randomized, prospective clinical trial to assess the potential infection risk associated with the PosiFlow® needleless connector. Journal of Hospital Infection. août 2003;54(4):288-93.

105. Casey AL, Burnell S, Whinn H, Worthington T, Faroqui MH, Elliott TSJ. A prospective clinical trial to evaluate the microbial barrier of a needleless connector. Journal of Hospital Infection. mars 2007;65(3):212-8.

106. DeVries M, Mancos PS, Valentine MJ. Reducing Bloodstream Infection Risk in Central and Peripheral Intravenous Lines: Initial Data on Passive Intravenous Connector Disinfection. Journal of the Association for Vascular Access. 1 juin 2014;19(2):87-93.

107. Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Viña Romero MM, González García J, Ramos Diaz R, Perez Perez JA. Reducing the degree of colonisation of venous access catheters by continuous passive disinfection. Eur J Hosp Pharm. mai 2016;23(3):131-3.

108. Keogh S, Flynn J, Marsh N, Mihala G, Davies K, Rickard C. Varied flushing frequency and volume to prevent peripheral intravenous catheter failure: a pilot, factorial randomised controlled trial in adult medical-surgical hospital patients. Trials. déc 2016;17(1):348.

109. Saliba P, Cuervo G, Hornero A, De Carli G, Marani A, Puro V, et al. The impact of flushing with pre-filled saline syringes on the incidence of peripheral venous catheter failure: A quasi-experimental study. J Vasc Access. juill 2020;21(4):490-6.

110. González López JL, Arribi Vilela A, Fernández del Palacio E, Olivares Corral J, Benedicto Martí C, Herrera Portal P. Indwell times, complications and costs of open vs closed safety peripheral intravenous catheters: a randomized study. Journal of Hospital Infection. févr 2014;86(2):117-26.

111. Galang H, Hubbard-Wright C, Hahn DS, Yost G, Yoder L, Maduro RS, et al. A Randomized Trial Comparing Outcomes of 3 Types of Peripheral Intravenous Catheters. Journal of Nursing Care Quality. janv 2020;35(1):6-12.

112. Tamura N, Abe S, Hagimoto K, Kondo A, Matsuo A, Ozawa Y, et al. Unfavorable Peripheral Intravenous Catheter Replacements can be Reduced Using an Integrated Closed Intravenous Catheter System. J Vasc Access. juill 2014;15(4):257-63.

113. Penoyer D, Fowler S, Bennett M. Evaluation of the Use of Open Versus Closed Short Peripheral Catheters on Catheter Dwell Time. Journal of Infusion Nursing. nov 2019;42(6):276-82.

114. Steere L, Ficara C, Davis M, Moureau N. Reaching One Peripheral Intravenous Catheter (PIVC) Per Patient Visit With Lean Multimodal Strategy: the PIV5RightsTM Bundle. Journal of the Association for Vascular Access. 1 sept 2019;24(3):31-43.

115. van Loon FH, Leggett T, Bouwman AR, Dierick-van Daele AT. Cost-utilization of peripheral intravenous cannulation in hospitalized adults: An observational study. J Vasc Access. sept 2020;21(5):687-93.

116. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. Clin Microbiol Rev. oct 2004;17(4):863-93.

117. Beausoleil CM, Paulson DS, Bogert A, Lewis GS. In vivo evaluation of the persistant and residual antimicrobial properties of three hand-scrub and hand-rub regimes in a simulated surgical environment. Journal of Hospital Infection. août 2012;81(4):283-7.

118. Wiemken TL, Ericsson AC. Chlorhexidine gluconate does not result in epidermal microbiota dysbiosis in healthy adults. American Journal of Infection Control. juin 2021;49(6):769-74.

119. Kates AE, Zimbric ML, Mitchell K, Skarlupka J, Safdar N. The impact of chlorhexidine gluconate on the skin microbiota of children and adults: A pilot study. American Journal of Infection Control. août 2019;47(8):1014-6.

120. Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, Caillaud D, Sénamaud C, Pouzet C, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study. BMJ Open. avr 2019;9(4):e028549.

121. Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, Neill RO, Liuu E, Roblot F, et al. Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial. The Lancet Infectious Diseases. juill 2021;21(7):1038-48.

122. Drugeon B, Pichon M, Marjanovic N, Mousse S, Seguin S, Raynaud C, et al. Peripheral venous catheter colonization after skin disinfection with 0.5% aqueous sodium hypochlorite, preceded or not by one application of 70% ethanol (DACLEAN): a single-centre, randomized, open-label, pilot study. Journal of Hospital Infection. févr 2022;120:123-6.

123. Maunoury F, Drugeon B, Boisson M, Marjanovic N, Couvreur R, Mimoz O, et al. Cost-effectiveness analysis of bundled innovative devices versus standard approach in the prevention of unscheduled peripheral venous catheters removal due to complications in France. Serra R, éditeur. PLoS ONE. 14 juin 2022;17(6):e0269750.

124. Prat M, Guenezan J, Drugeon B, Burucoa C, Mimoz O, Pichon M. Impact of Skin Disinfection on Cutaneous Microbiota, before and after Peripheral Venous Catheter Insertion. Antibiotics. 7 sept 2022;11(9):1209.

125. Maunoury F, Farinetto C, Ruckly S, Guenezan J, Lucet JC, Lepape A, et al. Cost-effectiveness analysis of chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol solution in the prevention of intravascular-catheter-related bloodstream infections in France. Puebla I, éditeur. PLoS ONE. 25 mai 2018;13(5):e0197747.

126. Mimoz O, Chopra V, Timsit JF. What's new in catheter-related infection: skin cleansing and skin antisepsis. Intensive Care Med. nov 2016;42(11):1784-6.

127. Mimoz O, Chopra V, Widmer A. What's new in skin antisepsis for short-term intravascular catheters: new data to address old problems? Intensive Care Med. déc 2016;42(12):2043-5.

128. Bouslimani A, Porto C, Rath CM, Wang M, Guo Y, Gonzalez A, et al. Molecular cartography of the human skin surface in 3D. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 28 avr 2015 [cité 15 oct 2022];112(17). Disponible sur: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1424409112

129. Blanco-Mavillard I, de Pedro-Gómez JE, Rodríguez-Calero MÁ, Bennasar-Veny M, Parra-García G, Fernández-Fernández I, et al. Multimodal intervention for preventing peripheral intravenous catheter failure in adults (PREBACP): a multicentre, cluster-randomised, controlled trial. The Lancet Haematology. sept 2021;8(9):e637-47.

Open access Protocol

BMJ Open

Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study

Jérémy Guenezan,[1] Bertrand Drugeon,[1,2] Rodérick O'Neill,[1] Diane Caillaud,[1] Clément Sénamaud,[1] Catherine Pouzet,[1] Sabrina Seguin,[3] Denis Frasca,[4] Olivier Mimoz[1,5]

To cite: Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, *et al*. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study. *BMJ Open* 2019;**9**:e028549. doi:10.1136/bmjopen-2018-028549

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028549).

Received 15 December 2018
Revised 10 February 2019
Accepted 12 February 2019

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Professor Olivier Mimoz;
olivier.mimoz@chu-poitiers.fr

ABSTRACT

Introduction Short peripheral intravenous catheters (PVCs) are the most frequently used invasive medical devices in hospitals. Unfortunately, PVCs often fail before the end of treatment due to the occurrence of mechanical, vascular or infectious complications, which prolongs hospitalisation and increases healthcare costs and mortality. Prevention of these complications is mainly based on the respect of hygiene rules and the use of biocompatible catheters. In critically ill patients, 2% chlorhexidine-alcohol is superior to 5% povidone iodine-alcohol for skin preparation before central venous and arterial catheters; whether this finding can be extended to PVC inserted in the wards remains speculative. Similarly, the use of new technologies such as catheters designed to minimise blood exposure, zero-reflux needleless connectors, disinfecting caps and flushing PVCs before and after each medication administration to maintain catheter patency are of theoretical interest to prevent PVC failure, but little scientific data support their routine use.

Methods and analysis The CLEAN 3 study is an open-label, single-centre, randomised, two-by-two factorial trial. One thousand patients visiting our emergency department and requiring hospital admission in the wards will be randomised to one of four strategies according to skin preparation and devices used. The two primary endpoints will be (1) the incidence of infectious complications related to the catheters (colonisation, local infection or bloodstream infection) and (2) the time between catheter insertion and catheter failure defined as any premature removal of PVC before end of treatment, other than for routine replacement.

Ethics and dissemination This protocol has been approved by an independent ethics committee and will be carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki and the Good Clinical Practice guidelines. The results of this study will be disseminated through presentation at scientific conferences and publication in peer-reviewed journals.

Trial registration number EudraCT 2018-A02535-50; NCT03757143.

Strengths and limitations of this study

- This large-scale study is the first to compare the commonly used antiseptics for skin disinfection before short peripheral venous catheter insertion, the most common device used in hospitalised patients, to prevent catheter infection.
- This study is also the first adequately powered study to evaluate if the use of a bundle of new devices delays complication occurrences leading to catheter failure.
- Limitation due to the lack of masking related to the nature of the interventions will be limited by assessment of the primary endpoints using predefined strong unquestionable criteria.

INTRODUCTION

Short peripheral intravenous catheters (PVCs) are the most frequently used invasive medical devices in hospitals[1]; about 330 millions are sold every year in the USA alone.[2] Unfortunately, PVCs often fail before the end of treatment due to the occurrence

of complications, which can be mechanical, vascular or infectious. Mechanical complications include occlusion, infiltration and accidental removal. Vascular complications include venous thrombotic occlusion and phlebitis. Infectious complications may be bacterial or fungal, and local or systemic bloodstream infections (catheter-related bloodstream infections [CR-BSIs]). The risk of CR-BSI is lower (0.2–0.7 episodes per 1000 catheter-days) than for other vascular catheters, but the far greater number of PVCs in use means that the absolute infection rates for PVCs approach the absolute infection rates for other vascular catheters.[3] Moreover, peripheral intravenous CR-BSIs are mainly due to *Staphylococcus aureus* while other vascular CR-BSIs are due to coagulase negative staphylococci.[4] *S. aureus* bloodstream infections are generally more severe, induce more endocarditis and other tissue infections and consequently, are associated with worse outcomes.

Complications lead to infusion failure and device replacement, which results in interrupted therapy, pain associated with replacement and increased healthcare costs for resources and staff time.[5] CR-BSIs prolong hospitalisation and increase treatment costs and mortality.[6] Prevention of these complications is based on the respect of hygiene rules and the use of biocompatible catheters. The choice of the best antiseptic solution for skin disinfection is key. While the use of alcoholic solutions is recommended, the superiority of alcoholic chlorhexidine (CHG) over alcoholic povidone iodine (PVI) is demonstrated only for short-term central venous and arterial catheters in critically ill patients.[7–9] Similarly, the use of new technologies such as catheters designed to minimise blood exposure, zero-reflux needleless connectors, disinfecting caps or flushing PVCs before and after each medication administration to maintain catheter patency are of theoretical interest, but little scientific data support their use in clinical practice.[10–13]

We hypothesise that (1) skin preparation with 2% CHG-70% isopropanol is more effective than 5% PVI-69% ethanol to prevent PVC-related infectious complications and (2) use of a bundle of devices including new PVCs, zero-reflux needleless connectors, disinfecting caps and single-use prefilled flush syringes extends the time between catheter insertion and catheter failure.

METHODS AND ANALYSIS

Trial design and setting

The CLEAN 3 study is an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial, investigator-initiated trial. Patients requiring PVC for an expected 48 hours will be randomised to one of four groups according to skin disinfection method and type of devices used. Randomisation will be carried out through a secure web-based randomisation system. Inclusions are expected to begin in January 2019 and continue until at least July 2019, once the number of catheters required has been reached.

Patients will be enrolled at the emergency department of the Poitiers University Hospital before being hospitalised in one of seven wards (acute geriatrics, hepato-gastroenterology, endocrinology, neurology, pneumology, internal medicine and downstream emergency units).

Participant eligibility and consent

Any patient consulting at the emergency department of the University Hospital of Poitiers and needing the insertion of PVC will be screened for eligibility. All consecutive patients will be considered candidates for inclusion in the study if they meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. Eligible patients will receive oral and written information and will be enrolled after giving informed written consent.

Inclusion criteria

- Adult (age ≥18 years) patients needing admission in one of the participating wards.
- Having clinical indication for placement of a single PVC for at least 48 hours.
- Willing and able to provide informed consent.

Exclusion criteria

- Known allergies to CHG, PVI, isopropanol or ethanol.
- Participation in another clinical trial aimed at reducing PVC complications.
- Suspicion of bloodstream infection at catheter insertion.
- Skin injury at catheter insertion site increasing the risk of catheter infection.
- PVC inserted extremely urgently, making it impossible to comply with the protocol.
- Intravascular catheter in place within the last 2 days, or within the last 2 weeks and with local signs of catheter complication.
- Difficult catheter insertion suspected (obesity, known intravenous drug users, non-visible venous network after placement of a tourniquet and so on).
- Patients already enrolled in this study.
- Terminal or moribund patient not expected to live more than 1 week.
- Patients not benefiting from a Social Security scheme or not benefiting from it through a third party.
- Persons benefiting from enhanced protection, namely minors, persons deprived of their liberty by a judicial or administrative decision, adults under legal protection.
- Known pregnant or breastfeeding women.

Sample size calculation

Assuming 12% of PVC colonisation rate in the PVI-alcohol group,[3] 712 patients will be required to detect a 50% reduction of PVC colonisation with the use of CHG-alcohol,[7] with bilateral statistical risks at 5% and 20% for type I and type II errors, respectively. We plan to enrol 1000 patients to take into account for the interaction between the two strategies (+30%) and a maximum catheter culture loss of 10%.

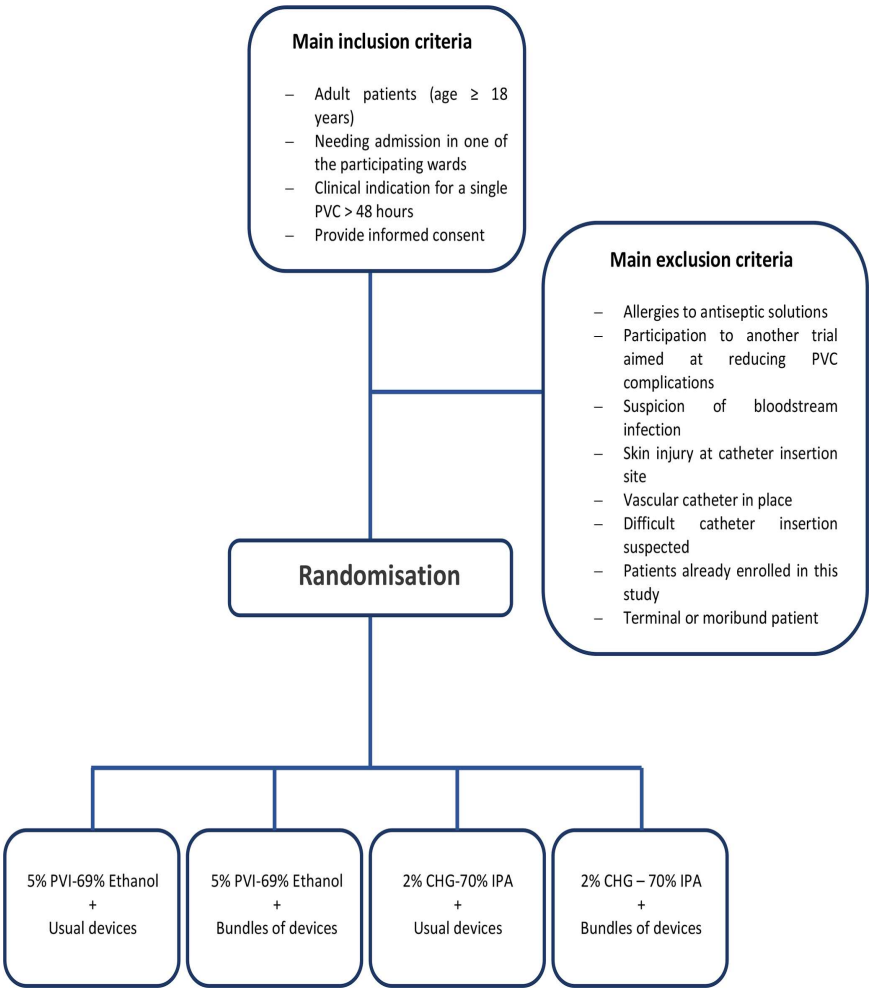


Figure 1 Study flowchart. CHG, chlorhexidine; IPA, isopropanol; PVC, peripheral intravenous catheters; PVI, povidone iodine.

Assignment of interventions

A computer-generated block-randomisation sequence with the use of permuted-block randomisation with varying block sizes will be performed by the statistician and will be carried out via Ennov System sofware. The statistician will not be involved in either screening the patients or assessing outcomes.

The randomisation process will be accessible to all physicians working in the emergency department through user identification and a personal password to access the website (https://chu-poitiers.hugo-online.fr/CSOnline/). It will become effective following confirmation of inclusion and exclusion criteria.

Patients will be assigned to one of four study groups (in a 1:1:1:1 randomisation scheme) according to (1) the skin disinfectant used before catheter insertion and (2) the type of PVC and additional materials used for the venous line (figure 1).

Interventions

- Group 1: (1) The skin at catheter insertion site will be disinfected using sterile gauzes soaked with 5% (w/v) PVI-69% (v/v) ethanol (Bétadine alcoolique, Mylan, Merignac, France); (2) The PVC will be the Insyte AutoguardBC Winged (Becton Dickinson [BD], Le Pont de Claix, France).
- Group 2: (1) The skin at catheter insertion site will be disinfected using sterile gauzes soaked with 5% (w/v) PVI-69% (v/v) ethanol (Bétadine alcoolique); (2) The PVC will be the Nexiva single port catheter with MaxZero needleless connector. PureHub Disinfecting Caps port protectors and 10 mL Posiflush prefilled saline syringes will also be used (all devices will be from BD).
- Group 3: (1) The skin at catheter insertion site will be disinfected using sterile applicators of 2% (w/v) CHG-70% (v/v) isopropanol (ChloraPrep, BD); (2) The PVC will be the Insyte AutoguardBC Winged (BD).
- Group 4: (1) The skin at catheter insertion site will be disinfected using sterile applicators of 2% (w/v) CHG-70% (v/v) isopropanol (ChloraPrep, BD); (2) The PVC will be the Nexiva single port catheter with

MaxZero needleless connector. PureHub Disinfecting Caps port protectors and 10 mL Posiflush prefilled saline syringes will also be used (all devices will be from BD).

In order to avoid any risk of confusion, kits containing all the necessary products according to the randomisation arm will be used from the emergency room and will follow patients to their room. Training for healthcare providers designed to homogenise skin preparation, PVC insertion and maintenance practices between units will be held before starting inclusions. Research nurses will visit the wards daily to ensure compliance with the protocol.

The following care will be applied at catheter insertion:

- Hair will be removed only if required with clipper (no shaving) before catheter insertion.[14] Hands of health caregivers will be disinfected with hydro-alcoholic solution and dressed with non-sterile gloves. To further minimise infection risk, healthcare providers should avoid wearing wristwatches, stoned rings, long sleeves and long fingernails.
- Skin will be disinfected with the assigned antiseptic solution applied by moving back and forth for at least 30 s.
- Assigned PVC will be inserted once the work area will be dry and taped with Tegaderm 1626W transparent dressings (3M, St Paul, Minnesota, USA). PVC can be inserted by any nurse or emergency physician working in the emergency department provided he/she has previously inserted at least 50 PVC.
- All other French recommendations (similar to Centers for Disease Control and Prevention [CDC] recommendations) for prevention of catheter-related infections will be applied and no modification will be allowed during the study period.
- No ultrasound guidance will be used during the study. Dressings will not be changed except if soiled or loose.

The following care will be applied during catheter use:

- Before any contact with the PVC or injection sites, hands of healthcare providers will be decontaminated using an alcohol-based hand rub or by washing with liquid soap and water if the hands are soiled or contaminated with blood or body fluids.
- In the control group, intravenous fluids or drugs administration will be made through a three-way stop cock (pre-assembled 3WSC intravenous set) after disinfection with an alcohol-based antiseptic. Intravenous fluids will be infused continuously in the absence of any contraindications.
- In the 'bundle' group, intravenous fluids or drugs administration will be made through the zero-reflux needleless connector, after removal of the disinfecting cap covering the needle-free luer connector. Before and after each drug administration, a 'pulse' flushing technique with 5 mL of sterile saline solution in a prefilled syringe will be used to flush the catheter and its extension, followed by administering positive pressure to seal the tube (by pushing the flushing solution while simultaneously clamping the extension tubing). The pulse flushing consists of alternatively pushing and pausing in flushing with saline solution, creating a small vortex within the catheter. Recaping of the needle-free luer connector with a new disinfecting cap will be systematic. Intravenous fluids will be infused only if the patient needs them, not to avoid catheter occlusion, usually discontinuously.
- No restriction on products administered through the PVCs will be placed.
- The catheter dressing will not be redone unless it is soiled or not hermetic; in this case, the same antiseptic strategy will be applied.
- Peripheral blood for culture will be drawn in cases of fever (body temperature >38.5ºC), hypothermia (body temperature <36.5º C) or chills. Ten millilitres of blood will be placed each in aerobic and anaerobic bottles. Blood cultures will be incubated at 37°C in a BacT/Alert system (bioMérieux, La-Balme-les-Grottes, France) for 7 days for aerobic bottles and 5 days for anaerobic bottles and monitored in accordance with the manufacturer's recommendations. All positive bottles will be systematically plated on Columbia blood-sheep agar and incubated under aerobic and anaerobic conditions.

The following care will be applied at catheter removal:

- Catheters will be removed only for completion of treatment, phlebitis, infiltration, occlusion, accidental removal or suspected infection and systematically at day 4. Investigators and research nurses will have no involvement in the decision to remove PVCs or to order cultures, only the physician in charge of the patient will be able to do so.
- After catheter removal, the distal 2–3 cm catheter segment will be aseptically removed and sent to the clinical microbiology laboratory for quantitative culture in a sterile, dry plastic container.[15] One millilitre of sterile distilled water will be dripped on the catheter and the tube will be vortexed for 1 min; 0.1 mL of the suspension will be sampled with a 10 µL calibrated pipette and plated over the whole surface of a 90 mm diameter 5% horse blood agar plate. Plates will be incubated at 35°C–37°C and examined daily for 2 days. Colonies of each species will be enumerated, counts will be corrected for the initial 1/10 dilution and quantitative results will be reported as colony-forming units per milliliter (cfu/mL).

Each participant will remain in the study until 48 hours after catheter removal or he/she decides to stop participating in the study. The length of hospital stay will be assessed at the end of the first hospital stay censored at Day 28.

Study outcomes

Primary endpoints

- The first primary endpoint will be the incidence of catheter-related infectious complications, and include catheter colonisation, local infection and CR-BSI.

- The second primary endpoint will be the time between catheter insertion and catheter failure defined as any premature removal of PVC before end of treatment, other than for routine replacement, and includes phlebitis, infiltration, occlusion, accidental catheter removal, local infection and CR-BSI, whichever occurred first.

Secondary endpoints

- Number of phlebitis defined as two or more of the following present simultaneously: (1) patient-reported pain or tenderness (on questioning, then palpation by the research nurse) with a severity of 2 or more on a 10-point scale; (2) erythema extending at least 1 cm from the insertion site; (3) swelling, extending at least 1 cm from the insertion site; (4) purulent discharge or (5) palpable venous cord beyond the intravenous catheter tip.
- Number of infiltrations, defined as the infusion of non-blistering drug leaking through the normal vascular channel and resulting in the swelling of tissue peripheral to the puncture site.
- Number of catheter occlusions defined as the inability of the catheter to flush (not able to intravenously inject 1 mL of normal saline within 30 s).
- Number of accidental catheter removal.
- Number of CR-BSI, defined as (1) at least one positive blood culture from a peripheral vein and (2) clinical signs of infection (ie, fever (body temperature >38.5º C), hypothermia (body temperature <36.5º C), chills or hypotension (Systolic blood pressure <90 mm Hg)); (3) no other apparent source of the bloodstream infection except the intravenous catheter (in situ within 48 hours of the bloodstream infection) and (4) a colonised intravenous catheter tip culture with the same organism (same species) as identified in the blood. For commensal microorganisms (coagulase-negative staphylococci, *Corynebacterium* spp. (except *Corynebacterium jeikeium*), *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp. and *Propionibacterium* spp., or viridans group *Streptococcus* isolates and *Clostridium perfringens*), at least two positive blood cultures will be required.
- Number of local infections, defined as organisms grown from purulent discharge with no evidence of associated bloodstream infection.
- Number of all-cause bloodstream infections, defined as any positive blood culture drawn from a peripheral vein while intravenous catheter in situ or for 48 hours after removal. For commensal microorganisms (coagulase-negative staphylococci, *Corynebacterium* spp. (except *C. jeikeium*), *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp. and *Propionibacterium* spp., or viridans group *Streptococcus* isolates and *C. perfringens*), at least two positive blood cultures will be required.
- Number of catheter colonisations defined as the culture of intravascular catheter tip showing at least 1000 cfu/mL.
- Type of pathogens involved in catheter colonisations, local infections, CR-BSI and all-cause bloodstream infections.
- Number of days the catheter remaining in place without complication.
- Length of first hospital stay censored at day 28.
- Incidence of local and systemic side effects possibly linked to antiseptic use.
- Patient's evaluation of pain at catheter insertion using visual analogue scale (VAS).
- Patient's satisfaction at catheter removal using VAS.
- Impact of venous line on patient's mobility at catheter removal using VAS.

Patients, clinical staff and research nurses will not be masked after allocation because of the nature of the intervention. However, laboratory staff will be masked for rating of all microbiological endpoints. Moreover, two assessors masked to the intervention will review all cases of bloodstream infections. Disagreements between the two assessors will be resolved by consensus conference among all outcome assessors.

Data collection

Research nurses and clinical research assistants will help with running the study and data collection. Study documents will be de-identified and stored for 15 years, as per the protocol for non-clinical trial notification interventional studies. Data will be entered into the web-based eCRF (CSOnline, Clinsight) and electronically stored on double password-protected computers. Hard copies of data (clinical research files) will be stored in a locked, secure office. All personnel involved in data analysis will be masked to study groups. Only the principal investigators and the statisticians will have access to the final data set.

The following data will be recorded.

Baseline patients' characteristics

- Demographic data: age, gender, height, weight and body mass index.
- Smoker status.
- Comorbidities: insulin-dependent diabetes, hypercholesterolaemia, COPD, cardiac failure, renal failure, corticotherapy.
- Anticoagulant and/or antiplatelet aggregation treatment.
- Hair removal and modality.

Characteristics of catheters

- Catheter type.
- Catheter gauge.
- Insertion side: left/right.
- Insertion site: cubital fossa/back of hand/inner forearm/lower forearm/mid forearm/outer forearm/wrisp/upper arm/elbow flexure.
- Successful catheter insertion.
- Number of attempts.

- Pain felt by the patient using 10-point VAS (from 0=no pain to 10=maximum pain conceivable).

Daily parameters

Patients will be followed daily by research nurses as long as their catheter remains in place for 4 days, and the following parameters will be collected using digital tablets:

- Catheter still in place or time of catheter ablation. In case of catheter ablation, reason for catheter removal (no further indication, accidental removal, catheter complication, suspicion of infection or other).
- Intravenous drug administration during last 24 hours: antibiotics, heparin-therapy potassium, corticoids, hypertonic solutions or others specified products.
- Oral anticoagulant administration during last 24 hours.
- Maintenance fluids.
- Blood transfusion during the last 24 hours.
- Dressing change during the last 24 hours and indication.
- Number and results of blood cultures during the last 24 hours.
- Catheter complication: phlebitis, occlusion, infiltration around the catheter, local infection, CR-BSI.
- Blood cultures (number and results).
- Local and systemic side effects possibly linked to antiseptic use.
- Impact of venous line on patient's mobility using 10-point VAS.
- Overall satisfaction using 10-point VAS.
- Skin and systemic safety.

Parameters collected 2 days after catheter removal

The research nurses will visit the patients (or contact them by phone in case of discharge) and their files to collect the following parameters:

- Appearance of a new catheter complication: phlebitis, local infection, CR-BSI.
- Local or systemic side effects possibly linked to antiseptic use.
- Results of blood cultures (if any) and catheter tip culture.
- Skin and systemic safety.

Parameters collected 28 days after catheter insertion

- The research nurses will collect the length of the first hospital stay using the patient's file.

Safety

According to the French Public Health Code, all suspected unexpected serious adverse events will be reported to the Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Adverse events will be evaluated at each visit during clinical interview and physical examination. Each serious adverse event will be described as completely as possible on the report form designed for this purpose. The initial report will have to be followed by complementary reports of relevant information as soon as possible.

Patient and public involvement

Patients were not involved in the design or in the recruitment to and conduct of the study, nor in the assessment of burden of the intervention. Results will be disseminated to study participants on request.

Statistical analysis

Statistical analyses will be performed after the total number of subjects required will be reached. No interim analysis is planned.

The analyses will be performed by 2×2 factorial design 'inside the table' on all randomised patients (intention to treat analysis). Interaction between treatments strategy will be sought and the specific effects will be evaluated. An 'inside the table' analysis is planned because of an expected additive interaction between strategy effects. No antagonistic interaction between strategy effects is expected. Factorial trial remains the most valid means by which to evaluate whether combining two or more therapies achieves incremental benefits.[16]

Baseline characteristics and univariate analyses

Demographic data will be described. Point estimates (percentages, means, medians) and CI, SD or IQR will be given for the qualitative and quantitative variables as appropriate.

The Student's t-test will be used to compare the distributions of quantitative variables between treatment groups at inclusion. The Cochran-Mantel-Haenszel Chi-square test will be used to compare the distributions of qualitative variables between treatment groups at inclusion. Incidence density, Kaplan-Meier estimates and log-rank test will be used to compare the distributions of censored variables (censored data at days 6 and 28).

Due to the factorial design, randomised groups will be tested to ensure the comparability.

The proportions of catheters that are free of colonisation as a function of time they had been in place would be compared between groups using the log-rank test. The proportions of catheters failure as a function of time catheters had been in place would be also compared between groups using the log-rank test.

To test the interaction between treatments, a multivariable logistic-regression model that included the two randomised treatments and their interaction as parameters will be performed. In the analysis of the primary and secondary endpoints, a p-value <0.05 on the Wald chi-square test was considered to indicate statistical significance for the interaction term and to determine its inclusion or exclusion in the final model. A stepwise procedure to confirm the results of interaction testing will be performed.

Multivariate analyses

Primary endpoints will be modelled with a marginal Cox model adjusted for covariates (including study group) that will be significantly imbalanced between groups (p-value <0.20 in univariate analysis). HR and 95% CI

will be calculated. The Fine and Gray subdistribution hazard regression model, which extend the Cox model to competing risk data by considering the hazard function associated with the cumulative incidence function, will be used to compare strategies effects. Mortality before catheter removal is considered as a competing risk.

Analyses will be done with SAS V.9.4 and R software. All the tests will be two-tailed. Any p-value ≤0.05 will be considered significant. The analysis report will be presented in accordance with the Consolidated Standards of Reporting Trials Statement.[17]

Owing to a single-centre trial design and short-term study duration, no data monitoring committee will be established and no interim analyses will be conducted.

ETHICS AND DISSEMINATION

Consent

Written informed consent of the patient will be requested prior to the enrolment. The investigators will provide clear and precise information about the protocol to the patient before requesting him/her for written informed consent (information form and consent form appended).

Confidentiality

People with direct access to the data will take all necessary precautions to maintain confidentiality. All data collected during the study will be rendered anonymous. Only initials and inclusion number will be registered.

Dissemination policy

The results of the study will be released to the participating physicians, referring physicians and medical community no later than 1 year after the completion of the trial, through presentation at scientific conferences and publication in peer-reviewed journals.

The main manuscript will mention the name of the funder, and all the physicians and nurses involved in the project will be acknowledged. Authorship will be done in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal.

DISCUSSION

Modern medicine is intimately linked to the increasing use of implanted medical devices such as PVC, which is the first vascular device inserted worldwide.[1 2] Despite their undeniable usefulness, they are responsible for a large number of complications. Bacteraemic and non-bacteraemic infections represent the most serious events but fortunately are rare. Catheter failure is much more common and leads to treatment interruption. Both complications may increase patients' dissatisfaction, burden of care, length of hospital stay, healthcare costs and mortality.

Preventing these complications is therefore essential. Although several improvements have been made over the last decades, some issues have remained unknown, such as the best antiseptic solution to use for skin preparation and the value of new concepts such as needle-free connectors, disinfectant caps and regular flushing. To the best of our knowledge, CLEAN-3 will be the first large study powerful enough to explore these issues.

The combination of catheter colonisation, local infection and CR-BSI will be used as the primary endpoint to compare the efficacy of 2% CHG-alcohol over 5% PVI-alcohol. CR-BSI alone would have been more clinically relevant, but it would have taken more than 50 times as many catheters to reach a conclusion. Catheter colonisation is by far a much more common event and has been regularly used in the past as a surrogate for CR-BSI because catheter colonisation usually precedes CR-BSI.[18 19]

The time between catheter insertion and catheter failure was selected for the second primary endpoint. Catheter failure usually requires catheter replacement, which causes pain for patients and time loss for caregivers.[5] It also exposes patients to temporary interruption of treatment delivery, which can compromise their outcome.[6]

The strengths of our study include a relatively high number of catheters included, the training of all healthcare staff in the use of the medical devices before starting inclusions, and the permanent presence of two clinical research nurses to ensure compliance with the protocol. Its weaknesses are the lack of masking related to the nature of the interventions, which is inherent to the difference in appearance of the products and devices compared. Nevertheless, robust and well-accepted criteria were chosen to define the different endpoints. In addition, the microbiologists who will be in charge of laboratory analyses will be masked to the treatment group. Finally, all bacteraemia, whether or not associated with PVC, will be reviewed by an adjudication committee masked to the study group.

Our results have the potential to modify the current recommendations on the prevention of PVC-related complications. The expected changes in practices should improve the quality of patient care and patient satisfaction. Although this is a single-centre study, the high number of patients included, the limited number of exclusion criteria and the participation of several wards suggest that the results will be extended to all emergency departments and wards worldwide.

Author affiliations
[1]Emergency Department and Prehospital Care, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France
[2]UFR Medecine et Pharmacie, Universite de Poitiers, Poitiers, France
[3]Intensive Care Unit and Emergency Department and Prehospital Care, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France
[4]Methods in Patient-Centered Outcomes and Health Research, INSERM UMR1246, Poitiers, France
[5]INSERM U1070, Universite de Poitiers, Poitiers, France

Acknowledgements We thank all physicians, nurses, patients and patient advisers for their participation in the study.

Contributors OM conceived the study and coordinated its design. JG and BD wrote the manuscript. OM, DF, JG, BD, RO, DC, CS, CP, SS read and were involved in

THELANCETID-D-20-03730R2
S1473-3099(20)30738-6
Embargo: January 29, 2021—23:30 (GMT)
Doctopic: Primary Research

VIDEO

Title: New solutions against short-term peripheral venous-catheter infection and failure

Caption: A trial done in 1000 patients in France assessed the performance of 2% chlorhexidine-alcohol and closed integrated catheters, zero-reflux needleless-connectors, disinfecting caps and single-use prefilled flush syringes used in combination to prevent infectious complications and catheter failure.

YouTube link: https://youtu.be/dh1F4_blPHY

20TLID3730
Articles
Aine O
This version saved: 13:31, 29-Jan-21

Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial

*Jérémy Guenezan, Nicolas Marjanovic, Bertrand Drugeon, Rodérick O Neill, Evelyne Liuu, France Roblot, Paola Palazzo, Vanessa Bironneau, Frederique Prevost, Julie Paul, Maxime Pichon, Matthieu Boisson, Denis Frasca, Olivier Mimoz, on behalf of the CLEAN-3 trial investigators**

Summary

Background Two billion peripheral venous catheters are sold globally each year, but the optimal skin disinfection and types of devices are not well established. We aimed to show the superiority of disinfection with 2% chlorhexidine plus alcohol over 5% povidone iodine plus alcohol in preventing infectious complications, and of closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes used in combination (innovation group) over open catheters and three-way stopcocks for treatment administration (standard group) in preventing catheter failure.

Methods We did an open-label, randomised-controlled trial with a two-by-two factorial design, for which we enrolled adults (age ≥18 years) visiting the emergency department at the Poitiers University Hospital, France, and requiring one peripheral venous catheter before admission to the medical wards. Before catheter insertion, patients were randomly assigned (1:1:1:1) using a secure web-based random-number generator to one of four treatment groups based on skin preparation and type of devices (innovative devices or standard devices; 2% chlorhexidine plus alcohol or 5% povidone iodine plus alcohol). Primary outcomes were the incidence of infectious complications (local infection, catheter colonisation, or bloodstream infections) and time between catheter insertion and catheter failure (occlusion, dislodgment, infiltration, phlebitis, or infection). This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03757143.

Findings 1000 patients were recruited between Jan 7, and Sept 6, 2019, of whom 500 were assigned to the chlorhexidine plus alcohol group and 500 to the povidone iodine plus alcohol group (250 with innovative solutions and 250 with standard devices in each antiseptic group). No significant interaction was found between the two study interventions. Local infections occurred less frequently with chlorhexidine plus alcohol than with povidone iodine plus alcohol (0 [0%] of 496 patients *vs* six [1%] of 493 patients) and the same was observed for catheter colonisation (4/431 [1%] *vs* 70/415 [17%] catheters among the catheters cultured; adjusted subdistribution hazard ratio 0·08 [95% CI 0·02–0·18]). Median time between catheter insertion and catheter failure was longer in the innovation group compared with the standard group (50·4 [IQR 29·6–69·4] h *vs* 30·0 [16·6–52·6] h; p=0·0017). Minor skin reactions occurred in nine (2%) patients in the chlorhexidine plus alcohol group and seven (1%) patients in the povidone iodine plus alcohol group.

Interpretation For skin antisepsis, chlorhexidine plus alcohol provides greater protection of peripheral venous catheter-related infectious complications than does povidone iodine plus alcohol. Use of innovative devices extends the catheter complication-free dwell time.

Funding Becton Dickinson.

Copyright © 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Short-term peripheral venous catheters are the most commonly used invasive medical devices in hospitals; about 2 billion are sold annually worldwide.[1] Unfortunately, peripheral venous catheters often fail before the end of treatment due to mechanical, vascular, or infectious complications.[2] These complications—occlusion, infiltration, phlebitis, dislodgment, and local or bloodstream infections—lead to interruption of treatment, which can be detrimental to patients. Catheter replacement causes pain

Lancet Infect Dis 2021
Published Online January 29, 2021 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30738-6
See Online/Comment https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30716-7
For the Chinese translation of the abstract see Online for appendix 1

*The CLEAN-3 trial investigators are listed in the appendix 2

Service des Urgences et SAMU 86 Centre 15, CHU de Poitiers, France (J Guenezan MD, N Marjanovic MD, B Drugeon MD, R O Neill MD, Prof O Mimoz PhD); **Université de Poitiers, UFR de Médecine-Pharmacie, Poitiers, France** (J Guenezan, N Marjanovic, Prof F Roblot PhD, P Palazzo PhD, M Pichon PhD, M Boisson PhD, Prof D Frasca PhD, Prof O Mimoz); **INSERM U1070, Pharmacologie des Agents Anti-Infectieux, Poitiers, France** (J Guenezan, Prof F Roblot, M Pichon, M Boisson, Prof O Mimoz); **Service de Gériatrie, CHU de Poitiers, France** (E Liuu MD); **Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Poitiers, France** (Prof F Roblot); **Service de Neurologie, CHU de Poitiers, France** (P Palazzo); **Service de Pneumologie, CHU de Poitiers, France** (V Bironneau MD); **Service d'Hépato-Gastro Entérologie, CHU de Poitiers, France** (F Prevost MD), **Plateforme Méthodologie-Data-Management, CHU de Poitiers, France** (J Paul MSc); **Département des agents**

infectieux, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Chu de Poitiers, France (M Pichon); **Service d'Anesthésie, Réanimation et Médecine Péri-Opératoire, CHU de Poitiers, France** (M Boisson, Prof D Frasca); **INSERM U1246, Methods in Patients-centered outcomes and Health Research – SPHERE, Nantes, France** (Prof D Frasca)

Correspondence to: Prof Olivier Mimoz, Service des Urgences et SAMU 86 Centre 15, Poitiers, 86021, France
olivier.mimoz@chu-poitiers.fr

See Online for appendix 2

Research in context

Evidence before this study

Complications related to the use of short-term peripheral vascular catheters are common, leading to catheter failure in about half of patients before the end of treatment. Paradoxically, there are few recommendations on the modalities to prevent these complications. We searched PubMed for randomised-controlled and quasi-experimental trials and systematic reviews and meta-analyses assessing skin preparation before peripheral venous catheter insertion and choice of medical devices. We included trials published from Jan 1, 1980, to Dec 31, 2019, in French or in English, using the terms (short term peripheral venous catheter) AND (chlorhexidine) OR (iodine) OR (antiseptic) OR (failure) OR (occlusion) OR (dislodgment) OR (infiltration) OR (phlebitis) OR (accidental removal). We screened title and abstracts to retrieve full-text articles for assessment of eligibility and checked reference lists of relevant trials and reviews for additional references. Concerning skin preparation, we identified only one randomised small study showing the superiority of 2% chlorhexidine plus 70% isopropyl alcohol over 70% isopropyl alcohol in reducing catheter colonisation, and no study comparing chlorhexidine to povidone iodine. Concerning the type of devices, we identified only one randomised controlled trial showing the benefit of closed catheters over standard catheters and two quasi-experimental studies suggesting the benefit of using needleless connectors or disinfecting caps in reducing catheter-related infectious complications or catheter failure.

Added value of this study

We did an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial in Poitiers University Hospital, France, in which 1000 patients due to receive a short-term peripheral venous catheter were assigned to one of four groups according to skin disinfection and type of devices. Skin disinfection was a 30 s single application of 2% chlorhexidine plus 70% isopropyl alcohol or 5% povidone iodine plus 69% ethanol. Devices were closed integrated catheters and disinfecting caps with treatments administered through positive displacement needleless connectors preceded and followed by flushing with pre-filled saline syringes (innovation group) or open catheters with treatments administered through three-way stop cocks (standard group). Patients assigned to the chlorhexidine plus alcohol group had fewer local infections and fewer catheters colonised than did those assigned to the povidone iodine plus alcohol group. Use of innovative solutions in combination reduced the risk of catheter failure compared with standard devices and extended the median (IQR) time between catheter insertion and catheter failure.

Implications of all the available evidence

For skin preparation, 2% chlorhexidine plus alcohol should be preferred to 5% povidone iodine plus alcohol before the insertion of short-term peripheral venous catheters. Similarly, use of closed integrated catheters, positive displacement needleless connectors, prefilled flush syringes, and disinfecting caps should be recommended to increase catheters dwell time without complication. Whether all compounds of the combination should be recommended remains to be established.

and induces additional costs.[3] Additionally, bloodstream infections prolong hospitalisation and increase treatment costs and mortality.[4]

Prevention of these complications is therefore essential and is based on hygiene rules and use of biocompatible catheters. The choice of the most effective antiseptic solution for skin disinfection before catheter insertion is key. Although the use of alcoholic solutions is recommended by scientific societies,[5,6] the superiority of 2% chlorhexidine plus alcohol over 5% povidone iodine plus alcohol in preventing infectious complications has been shown only for short-term central venous and arterial catheters in patients who were critically ill.[7,8] Similarly, innovative solutions such as closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes are being marketed to maintain catheter patency over a longer time, but there is little scientific evidence to support their use in clinical practice[9–12] and no large-scale study has evaluated them when used in combination.

We hypothesised that skin preparation with 2% chlorhexidine plus 70% isopropanol (chlorhexidine plus alcohol) is more effective than a skin preparation with 5% povidone iodine plus 69% ethanol (povidone iodine plus alcohol) in preventing peripheral venous catheter-related infectious complications. We also hypothesised that use of closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes in combination extends the time elapsed between catheter placement and catheter failure compared with the use of open catheters and three-way stopcocks for treatment administration.

Methods

Study design and participants

CLEAN 3 is an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised, two-by-two factorial, superiority trial done at Poitiers University Hospital, France. Patients were recruited at the emergency department, where the catheters were inserted, before being admitted to the medical wards. Patients were monitored daily for catheter-related complications for up to 48 h after catheter removal, or earlier if discharged from hospital. We enrolled adult patients (aged ≥18 years) who visited our emergency department and required placement of a single peripheral venous catheter for 48 h or longer before hospital admission in medical wards. Exclusion criteria were[13] known intolerance, hypersensitivity or

contraindication to chlorhexidine, povidone iodine, isopropanol or ethanol; suspicion of bloodstream infection; skin injury increasing the risk of catheter infection; presence of intravascular catheter in place within the last 2 days, or within the last 2 weeks and with local signs of catheter complication; suspicion of difficult catheter insertion; surgery required; and previous participation in this study. We obtained written informed consent before study inclusion. The study protocol was approved by the French Southwest and Overseas Ethics Committee and the French Drug Safety Agency, and was published elsewhere.[13] The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Clinical Trials Directive 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament.

Randomisation and blinding

Randomisation was carried out by the emergency department physician through a secure web-based randomisation system. A statistician not involved in either screening patients or assessing outcomes provided a computer-generated numbered list. Patients were randomly assigned (1:1:1:1, in permuted blocks with varying block sizes from four to 12) to one of the four treatment groups based on skin preparation (chlorhexidine plus alcohol or povidone iodine plus alcohol) and devices used for the venous line (innovation group or standard group). Masking of the participants and medical staff was not feasible due to the nature of the interventions. However, the microbiologists who tested the catheters and blood samples and the statisticians (JP and DF) were masked to the group assignment.

Procedures

The peripheral venous catheters were inserted by 39 nurses working in the emergency department. To participate in the study, nurses were required to have previously inserted at least 50 open peripheral venous catheters. They also were required to follow French recommendations,[5] similar to US Centers for Disease Control and Prevention recommendations,[14] for catheter insertion and care. Hair was removed only if required with a clipper (no shaving) before catheter insertion. Hands of nurses were disinfected with hydro-alcoholic solution and the nurses wore non-sterile gloves.

Skin was disinfected with either 2% (weight devided by volume) chlorhexidine and 70% (volume divided by volume) isopropyl alcohol (ChloraPrep, Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France) or 5% (weight divided by volume) povidone iodine and 69% (volume divided by volume) ethanol (Bétadine alcoolique, Mylan Medical SAS, Merignac, France). The assigned antiseptic solution was applied by moving back and forth using prefilled applicators (chlorhexidine plus alcohol) or by circular movements using sterile gauzes soaked with the antiseptic (povidone iodine plus alcohol) for at least 30 s, starting at the catheter insertion site and then extending to the entire work area. Assigned peripheral venous catheters were inserted once the work area was dry and taped with Tegaderm 1626W transparent film dressing (3M, St Paul, MIN, USA). No ultrasound guidance was allowed during the study.

In the innovation group, peripheral venous catheters were the Nexiva single port catheter (Becton Dickinson). Intravenous fluids or drugs were administered through a positive displacement needleless-connector (MaxZero [Becton Dickinson]), after removal of the disinfecting cap covering the needle-free luer connector (PureHub™ [Becton Dickinson]). Before and after each drug administration, a pulse flushing technique with 5 mL of sterile saline solution in prefilled syringe (Becton Dickinson) was used to flush the catheter and its extension, followed by administering positive pressure to seal the tube (by pushing the flushing solution while simultaneously clamping the extension tubing). Pulse flushing consists of alternately pushing and pausing in flushing with saline solution, creating a small vortex within the catheter. Recapping of the needle-free luer connector with a new disinfecting cap was systematic. Intravenous fluids were infused only if the patient needed them, not so as to avoid catheter occlusion, and usually discontinuously.

In the standard group, peripheral venous catheters were the Insyte Autoguard Blood Control Winged (Becton Dickinson). Intravenous fluids and drugs were administered through a three-way stop cock (Becton Dickinson), after disinfecting the administration site with sterile gauzes soaked with an alcohol-based antiseptic, peripheral venous catheters were continuously infused with saline or polyionic solution, by gravity, to prevent catheter occlusion, until catheter removal.

Nurses' hands were decontaminated before any contact with the peripheral venous catheter or injection sites, using an alcohol-based hand rub. No restriction on the products administered through the peripheral venous catheters was placed. Dressings were not changed except if soiled or loose. The same antiseptic procedure was used at each dressing change.

Catheters were removed only for completion of treatment, phlebitis, infiltration, occlusion, dislodgment, or suspected infection, and usually not later than day 4. However, the decision to remove the catheter was made solely by the physicians in charge of the patients. Catheter tips were cultured with a simplified quantitative broth dilution technique.[15] Nurses training and study monitoring is summarised in appendix 2 (p 4).

We defined catheter colonisation as a catheter culture growing more than 1000 CFU of a pathogen per mL.

We defined local infection as organisms growing from purulent discharge with no evidence of associated bloodstream infection. Definition of catheter-related bloodstream infection and all-cause bloodstream infection are provided in the appendix 2 (p 5).

We defined phlebitis as two or more of the following

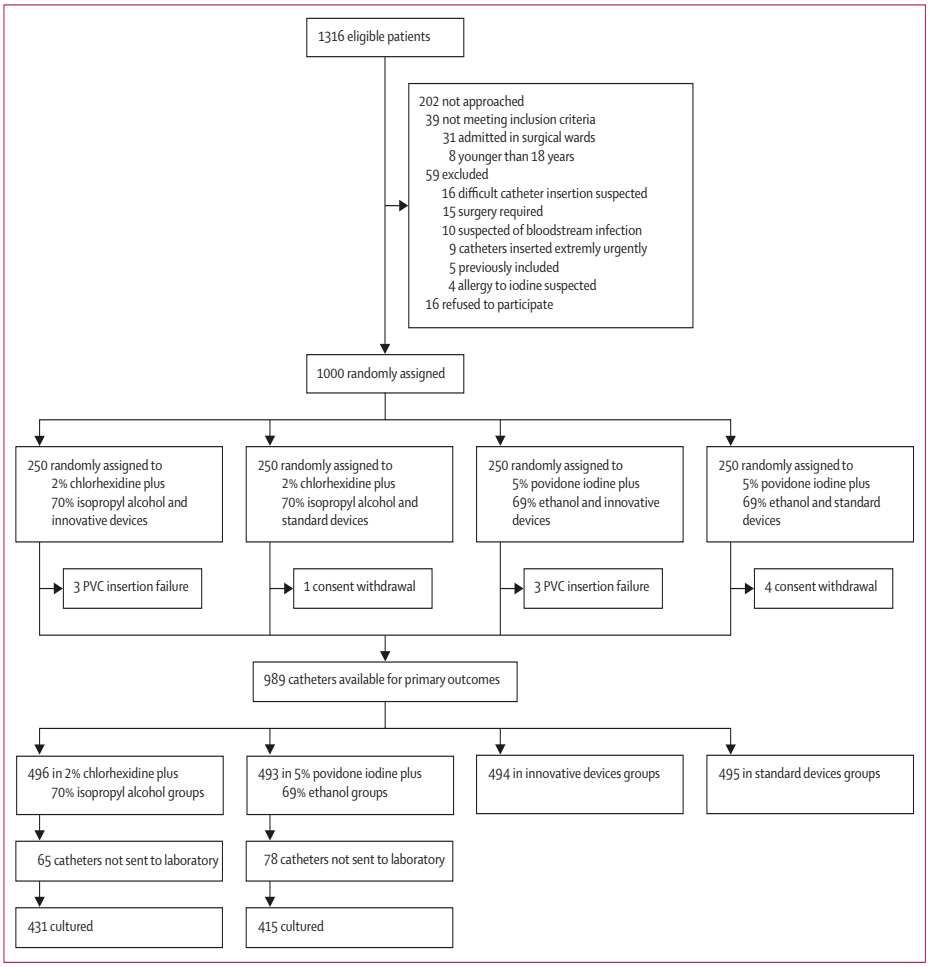


Figure 1: **Trial profile**
PVC=peripheral venous catheters.

present simultaneously: patient-reported pain or tenderness (on questioning, followed by palpation by the research nurse) with severity of two or more on a ten-point scale; erythema extending at least 1 cm from the insertion site; swelling, extending at least 1 cm from the insertion site; purulent discharge; and palpable venous cord beyond the intravenous catheter tip.

We defined infiltration as the infusion of non-blistering drug leaking through the normal vascular channel and resulting in the swelling of tissue peripheral to the puncture site.

We defined occlusion as the inability of the catheter to flush (not able to intravenously inject 1 mL of normal saline within 30 s). We defined dislodgment as any situation leading to a catheter being outside the vein.

Outcomes

The first primary outcome was the incidence of catheter-related infectious complications, and included local infection, catheter colonisation, and catheter-related bloodstream infection. The second primary outcome was the time between catheter insertion, and catheter failure. Catheter failure was defined as any premature removal of peripheral venous catheters before end of treatment, other than for routine replacement, and included phlebitis, infiltration, occlusion, dislodgment, local infection and catheter-related bloodstream infection (whichever occurred first). French guidelines recommend changing peripheral venous catheters every 4 days, a time frame that can be extended by decision of the attending physician. Additional prespecified secondary outcomes were: incidence of local infection, catheter colonisation, catheter-related bloodstream infection, and of all-cause bloodstream

	Entire population (n=995)	Antiseptic groups		Device groups	
		CHG group (n=499)	PVI group (n=496)	Innovation group (n=500)	Standard group (n=495)
Age, years	76 (62–86)	78 (62–87)	76 (61–85)	77 (62–87)	76 (61–86)
Men	503 (51%)	243 (49%)	260 (52%)	259 (52%)	244 (49%)
Body-mass index, kg/m²	25 (22–29)	25 (22–29)	25 (22–29)	25 (23–29)	25 (22–29)
Smoker	137 (14%)	63 (13%)	74 (15%)	61 (12%)	76 (15%)
At least one chronic disease	667 (67%)	332 (67%)	335 (68%)	350 (70%)	317 (64%)
Diabetes	204 (21%)	105 (21%)	99 (20%)	113 (23%)	91 (18%)
Dyslipidemia	209 (21%)	92 (18%)	117 (24%)	105 (21%)	104 (21%)
Chronic obstructive pulmonary disease	92 (9%)	48 (10%)	44 (9%)	58 (12%)	34 (7%)
Chronic heart failure	180 (18%)	78 (16%)	102 (21%)	101 (20%)	79 (16%)
Chronic renal failure	72 (7%)	25 (5%)	47 (9%)	44 (9%)	28 (6%)
Long-term corticosteroids	30 (3%)	15 (3%)	15 (3%)	16 (3%)	14 (3%)
Immune deficiency	47 (5%)	19 (4%)	28 (6%)	24 (5%)	23 (5%)
Haematological malignancy	25 (3%)	14 (3%)	11 (2%)	14 (3%)	11 (2%)
Antibiotics in the last 15 days	75 (8%)	40 (8%)	35 (7%)	38 (8%)	37 (7%)
Anticoagulant therapy	215 (22%)	109 (22%)	106 (21%)	122 (24%)	93 (19%)
Antiplatelet aggregation therapy	263 (26%)	122 (24%)	141 (28%)	138 (28%)	125 (25%)

Data are median (IQR) or n (%). CHG=2% alcoholic chlorhexidine. PVI=5% alcoholic povidone iodine. Patients are described twice, once in the antiseptic groups columns and once in the device groups columns.

Table 1: **Patient characteristics of the modified intention-to-treat population**

infection, phlebitis, infiltration, catheter occlusion, and catheter dislodgment; and length of first hospital stay censored at day 28. Prespecified secondary safety outcomes were: daily skin status assessed using the International Contact Dermatitis Research Group scale; pain at catheter insertion using the 10-cm visual analogue scale (appendix 2 p 6); patient satisfaction at catheter removal using the visual analogue scale; and effect of venous line on patient's mobility at catheter removal using the visual analogue scale. The International Contact Dermatitis Research Group scale includes four stages of increasing severity: faint erythema only; non-vesicular erythema, infiltration, possibly papules; vesicular erythema, infiltration, and papules; and intense erythema and infiltration, coalescing vesicles, bullous reaction. The first two stages are considered minor reactions; the last two stages are considered severe reactions.

Each participant remained in the study until 48 h after catheter removal or until they decided to stop participating in the study.

Statistical analysis

Assuming a 12% infectious complication rate in the povidone iodine plus alcohol group,[16] 712 patients were required to detect a 50% reduction of peripheral venous catheter infectious complications with the use of chlorhexidine plus alcohol,[11] with two-tailed α (type-I error) of 5% and a power of 80%. We enrolled 1000 patients to better rule out a potential interaction between the two strategies (+30%) and a maximum catheter culture loss of 10%.

The analyses were done by two-by-two factorial design on a modified intention-to-treat-basis (all patients except those who withdrew consent).[17] No interim analysis was planned.

Demographic data and catheter characteristics were described as number and percentage or median and IQR. For analysis of the primary outcomes, the interaction between two study interventions (antiseptic agent and type of device) was sought first using multivariable logistic regression models. Treatment effects (antiseptics comparison or devices comparison) were then assessed with competing risks regression, taking into account catheters removed without having developed a complication (competing risk) and with adjustment for other intervention (device groups for antiseptics comparison or antiseptic groups for devices comparison). The proportional hazards assumption was assessed with Schonfeld's residuals. To make inferences about the effect of treatments, adjusted subdistribution hazard ratios (HRs) and 95% CI were determined, and average marginal effects were calculated as adjusted probability of events. Sensitivity analyses were done to account for patients excluded from the analyses for catheter insertion failures and for consent withdrawals. Excluded catheters were considered to have infectious complications in the chlorhexidine plus alcohol group or having failed in the innovation group, and free of complications in the povidone iodine plus alcohol and standard groups.

Secondary outcomes were described as number and

	Entire population (n=989)	Antiseptic groups		Device groups	
		CHG group (n=496)	PVI group (n=493)	Innovation group (n=494)	Standard group (n=495)
Catheter size					
22 gauge	12 (1%)	7 (1%)	5 (1%)	5 (1%)	7 (1%)
20 gauge	281 (28%)	136 (27%)	145 (29%)	146 (30%)	135 (27%)
18 gauge	691 (70%)	351 (71%)	340 (69%)	340 (69%)	351 (71%)
16 gauge	1 (0%)	0	1 (0%)	1 (0%)	0
14 gauge	1 (0%)	0	1 (0%)	0	1 (0%)
Missing	3 (0%)	2 (0%)	1 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
Insertion site					
Hand	143 (14%)	78 (16%)	65 (13%)	61 (12%)	82 (17%)
Wrist	117 (12%)	50 (10%)	67 (14%)	52 (11%)	65 (13%)
Outer face forearm	198 (20%)	90 (18%)	108 (22%)	97 (20%)	101 (20%)
Inner face forearm	174 18%)	90 (18%)	84 (17%)	91 (18%)	83 (17%)
Cubital fossa	306 (31%)	164 (33%)	142 (29%)	169 (34%)	137 (28%)
Arm	23 (2%)	11 (2%)	12 (2%)	9 (2%)	14 (3%)
Missing	28 (3%)	13 (3%)	15 (3%)	15 (3%)	13 (3%)
Insertion side					
Right	510 (52%)	247 (50%)	263 (53%)	252 (51%)	258 (52%)
Left	476 (48%)	247 (50%)	229 (46%)	240 (49%)	236 (48%)
Missing	3 (0%)	2 (0%)	1 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
Insertion attempt					
1	805 (81%)	402 (81%)	403 (82%)	391 (79%)	414 (84%)
2	128 (13%)	64 (13%)	64 (13%)	69 (14%)	59 (12%)
3	40 (4%)	20 (4%)	20 (4%)	25 (5%)	15 (3%)
>3	13 (1%)	8 (2%)	5 (1%)	7 (1%)	6 (1%)
Missing	3 (0%)	2 (0%)	1 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
Operator change	51 (5%)	24 (5%)	27 (5%)	28 (6%)	23 (5%)
Catheter usage					
Hydratation	654 (66%)	329 (66%)	325 (66%)	319 (64%)	335 (68%)
Antibiotic	130 (13%)	62 (12%)	68 (14%)	68 (14%)	62 (13%)
Heparin	8 (1%)	5 (1%)	3 (1%)	7 (1%)	1 (0%)
Potassium	15 (2%)	6 (1%)	9 (2%)	10 (2%)	5 (1%)
Corticosteroids	18 (2%)	5 (1%)	13 (3%)	9 (2%)	9 (2%)
Other drugs	511 (52%)	247 (49%)	264 (54%)	266 (54%)	245 (49%)
Blood products	40 (4%)	24 (5%)	16 (3%)	22 (4%)	18 (4%)
Dressing changes	81 (8%)	40 (8%)	41 (8%)	47 (10%)	34 (7%)
Time with catheter in place, hrs	39 (20–65)	39 (21–63)	41 (20–67)	43 (21–69)	36 (19–57)

Data median (IQR) or n (%). CHG=2% alcoholic chlorhexidine. PVI=5% alcoholic povidone iodine. Catheters are described twice, once in the antiseptic groups columns and once in the device groups columns.

Table 2: **Characteristics of the catheters**

percentage or median and IQR and compared with logistic regression or multiple linear regression, according to the type of variable, to allow interactions terms as for primary outcomes; treatment effects are presented as adjusted relative risk (RR) or adjusted mean difference.

All of the tests are two-tailed with no adjustment for multiple testing. Analyses were done with SAS (version 9.4) and R software (3.63). The analysis report is presented in accordance with the CONSORT statement.[18]

This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03757143, and is closed to new participants.

Role of the funding source

The sponsor and Becton Dickinson had no role in trial initiation, study design, choice of antiseptic products, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, or the decision to submit. The corresponding author and JG had full access to all of the data and had final responsibility for the decision to submit for publication.

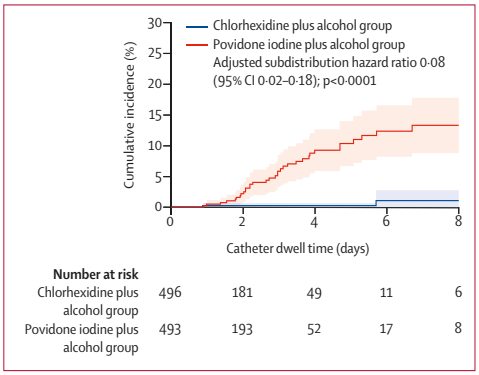


Figure 2: **Cumulative incidence and adjusted subdistribution hazard ratio for catheter-related infectious complications by antiseptic group allocation**

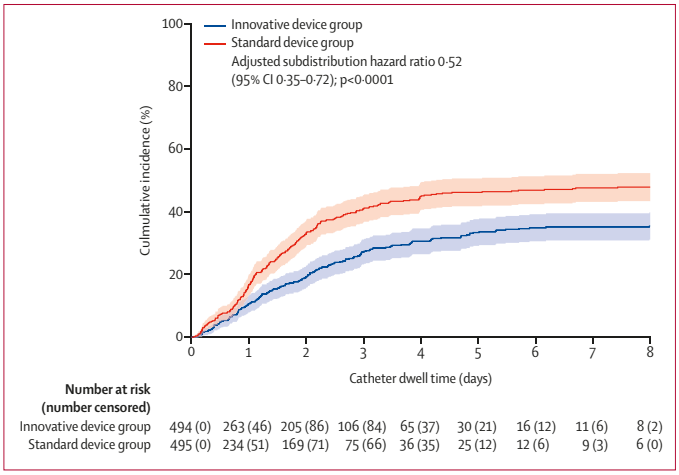


Figure 3: **Cumulative incidence and adjusted subdistribution hazard ratio for catheter removal due to catheter failure by device group allocation**

patients among the 846 catheters cultured; table 3; appendix 2 p 8) occurred less frequently with chlorhexidine plus alcohol than with povidone iodine plus alcohol (adjusted subdistribution HR 0·08 [95% CI 0·02–0·18]; figure 2), with similar effects on Gram-positive and Gram-negative organisms (appendix 2 p 9). Adjusted probability of catheter-related infectious complications for the four study groups provided similar findings (appendix 2 p 10). No catheter-related bloodstream infection was reported in either of the two antiseptic groups.

407 catheters (41%) failed before the end of treatment. Catheter failure occurred less frequently in the innovation group than in the standard group (172 [35%] of 494 catheters *vs* 235 [48%] of 495 catheters; absolute risk difference –12·7% [95% CI –18·7 to –6·6%]; adjusted subdistribution HR 0·52 [95% CI 0·35 to 0·72]; figure 3). Use of innovative devices reduced catheter occlusion (20 [4%] *vs* 44 [9%]) and dislodgment (67 [14%] *vs* 94 [19%]), but not infiltration (71 [14%] *vs* 82 [17%]), phlebitis (12 [2%] *vs* 12 [2%]), and local infection (two [<1%] *vs* four [1%]; table 3; appendix 2 p 11). Adjusted probability of catheter failure for the four study groups provided similar findings (appendix 2 p 10). Median [IQR] time between catheter insertion and catheter failure (50·4 [29·6 to 69·4] *vs* 30·0 [16·6 to 52·6] h; p=0·0017) was longer in patients assigned to the innovative group compared with those assigned to the standard group.

Incidence of all-causes bloodstream infections and length of stay in hospital were not affected by the choice of antiseptic agent or type of device (table 3). Effect of the venous line on mobility was rated as low by patients and their overall satisfaction upon catheter removal was very high, both of which were also unaffected by the choice of antiseptic agent or type of device (table 3).

No systemic or severe local adverse reactions to any antiseptic solution occurred. Minor skin reactions were uncommon (16 [2%] events), without any significant difference between chlorhexidine plus alcohol and povidone iodine plus alcohol (table 3). No adverse reactions related to the use of medical devices were reported.

When excluded patients of the chlorhexidine plus alcohol group (four [1%]) were considered to have catheter-related infectious complications and those of the povidone iodine plus alcohol group (seven [1%]) were not, the risk of infectious complications (eight [2%] of 500 *vs* 72 [14%] of 500 catheters, absolute difference –12·8% [95% CI –16·1% to –9·5%]) remained lower in patients assigned to the chlorhexidine plus alcohol group than in patients assigned to the povidone iodine plus alcohol group. Similarly, when excluded patients of the innovation group (six [1%]) were considered to have catheter failure and those of the standard group (five [1%]) were not, the risk of catheter failure (178 [36%] of 500 *vs* 235 [47%] of 500 catheters, absolute difference –11·4% [95% CI –17·5% to –5·3%]) remained lower in patients assigned to the innovation group than in patients assigned to the standard group.

Discussion

We report the first large-scale study comparing the efficacy of two antiseptics for the prevention of infectious complications related to the use of peripheral venous catheters, and two types of venous lines for the prevention of complications leading to catheter failure. Use of 2% chlorhexidine plus alcohol for skin antisepsis instead of 5% povidone iodine plus alcohol reduced the risk of catheter colonisation and local infection. Use of innovative solutions including closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps and prefilled syringes for flushing extended the catheters complication-free dwell time. Tolerance to antiseptics was excellent, with only rare minor skin reactions reported, without any difference

between the two solutions.

We chose a composite criterion combining catheter colonisation, local infection, and catheter-related bloodstream infection to compare the efficacy of antiseptics in preventing infectious complications. Incidence of catheter-related bloodstream infection alone might have been a more clinically relevant outcome, but it is so rare, equal to 0·18% among 85 063 peripheral venous catheters from the available literature,[19] that several thousand catheters would have been required to show a benefit. No catheter-related bloodstream infection was reported in our study despite the inclusion of nearly 1000 catheters. Catheter colonisation, which precedes catheter infection, is more frequent and has long been considered an acceptable substitute for catheter-related bloodstream infection,[20] although this has been questioned recently for central venous catheters.[21] The inclusion of local infections, a more frequent event than catheter-related bloodstream infection, reinforces the clinical relevance of our composite criterion.

Very few studies have focused on the choice of the best antiseptic for skin preparation before peripheral venous catheter insertion. Although the benefit of combining chlorhexidine with alcohol over alcohol alone has been suggested by one small-scale study,[22] the best compound to combine with alcohol remained unknown before our study was started. French[5] and English[6] recommendations in favour of 2% chlorhexidine plus alcohol were based on findings of the CLEAN study carried out on central venous and arterial catheters in critically ill patients.[7] Our study confirms the superiority of chlorhexidine plus alcohol over povidone iodine plus alcohol in reducing both catheter colonisation and local infection, and warrants recommendation of 2% chlorhexidine plus alcohol as the preferred antiseptic for short-term peripheral venous catheter insertion and care. The superiority of chlorhexidine plus alcohol has been associated with long-term antimicrobial suppressive activity of chlorhexidine and the inactivation of povidone iodine by blood and other protein-rich biomaterials present on skin,[23,24] even though the latter point has been challenged.[25]

The high incidence and clinical and economic consequences of catheter failure warranted the addition of a second primary outcome. 41% of catheters in our study failed before the end of treatment, which is in agreement with the 43% of catheter failures reported in previous randomised-controlled trials.[2] Although some events (dislodgment and occlusion) have a universal definition, others (phlebitis and infiltration) have a non-universal definition, rendering comparison between studies problematic sometimes. The number of catheter dislodgments observed in our study was two-times higher compared with previous studies.[2] This result might be due to some extent to the inclusion of an older population at high risk of developing neurological disorders during hospitalisation.

Innovative devices have been developed recently to decrease catheter complications and increase functional dwell time, but few studies have evaluated their benefit in clinical situations. One randomised trial compared 584 integrated peripheral venous catheters (preassembled systems containing the catheter and extension tubing incorporated as one piece, and with a flatter hub profile resting against the skin surface) with 599 standard peripheral venous catheters (separate components needing to be attached, with a rounded hub profile against the skin).[9] The integrated group had fewer non-infectious complications (RR 0·64; 95% CI 0·47–0·88), leading to longer median functional dwell time and substantially reduced associated costs. In one quasi-experimental monocentre study, phlebitis rate (7% *vs* 60%; p<0·001) was lower in 169 peripheral venous catheters after introduction of needleless-connectors than in 620 peripheral venous catheters using regular caps.[26] Absence of randomisation and an unusually high rate of phlebitis in the baseline period make the findings questionable. Another quasi-experimental monocentre study showed a 43% reduction in bloodstream infections after introduction of disinfecting caps in a hospital with 630 beds.[10] The absence of randomisation and of significant statistical difference despite the long duration of the two study periods (21 months) precludes any conclusion. Although flushing peripheral venous catheters with saline solutions has the capacity to maintain catheter patency longer, use of manually filled syringes could be a barrier to regular flushing. In one quasi-experimental multicentre study involving 3853 peripheral venous catheters, introduction of pre-filled flushing syringes was associated with a decrease in peripheral venous catheter failure rate (57% *vs* 43%; p<0·0001).[11] Absence of randomisation and change in the catheter type used in a participating hospital between the two study periods can make the study hard to interpret.

Our randomised study is the first adequately designed to evaluate different innovative devices that have shown potential benefit in reducing catheter failure. Compared with standard devices, use of innovative devices in combination reduced the RR of catheter failure by 27%, resulting in longer catheter dwell time without complications. The benefit of the combination became clear from the second day of use (figure 3), suggesting that these devices should be restricted to patients requiring a vascular access for more than 24 h. This advantage was significant on catheter occlusion and catheter dislodgment, but not on infiltration and phlebitis. These latter results could be explained by an absence of power of the study, but also by the fact that almost all dislodgments were accidental catheter removal by the patients. Of note, the number of catheter occlusions was lower in the innovation group despite the fact that only catheters in the standard group were routinely continuously infused.

Reasons for the superiority of the combination of innovative devices are probably multifactorial. Integrated

peripheral venous catheters reduce pressures on the vein and movement of the catheter body against the inner wall of the vein, which occurs when nurses manipulate the catheter, or when additional fluid tubing or direct injections are made through the dedicated port.[27] Decreasing pressure on the vein and catheter movements is key to reducing irritation of the tunica intima of the vessels, which in turn can reduce infiltration, occlusion, or phlebitis. Flushing the catheter before and after drug administration contributes to maintaining the catheter patency in several ways: reduction of contact between incompatible drugs or fluids, limitation of the risk of thrombosis and phlebitis, and reduction of fibrin accumulation in the internal lumen of the catheter, reducing the risk of thrombosis, and bacterial colonisation.[11] Use of pre-filled syringes has the advantage of increasing flushing compliance by making it easier to administer to patients, which saves nursing time and reduces the risk of bacterial contamination.

Adverse events of both antiseptic solutions were rare and similar in both frequency and severity in our study. Minor skin reactions occurred in nine [2%] of 496 of patients assigned to chlorhexidine plus alcohol and in seven [1%] of 493 patients assigned to povidone iodine plus alcohol, ten-times lower than those reported with the same antiseptics in patients who were critically ill.[7] No severe skin reaction was reported in our study, although the complication was noted in 3% of patients assigned to chlorhexidine plus alcohol and in 1% of patients assigned to povidone iodine plus alcohol in critically ill patients.[7] Greater severity of the disease and a three-times longer duration of exposure of the skin to antiseptics in patients who were critically ill might explain these differences. No adverse event related to use of the devices was reported. Six [1%] closed integrated catheter insertions failed. Limited acquisition of the insertion technique notwithstanding training of the teams before starting the study could explain these observations, as suggested by the time of occurrence, all during the first half of the study.

Patient satisfaction was high overall, with no differences between study groups. These observations might be explained by the inclusion of patients at the beginning of hospitalisation, a period during which patients have little mobility due to their health condition, and by their difficulty in perceiving the benefit of the innovative approach in the absence of a concomitant standard approach.

Our study had several limitations. First, not all eligible patients were enrolled in the trial; indeed, emergency departments had strain periods not suitable for the inclusion of patients in studies. Second, blinding was not possible because the two antiseptics differed in colour and the medical devices were easily recognisable. However, the microbiologists and statisticians were masked from the treatment group, and outcomes were based on strict definitions. Third, patients requiring surgery were excluded from the study to limit biases related to the higher risk of complications during patient transfers to the operating room. Fourth, results were not adjusted for nurses who inserted the catheters. However, only nurses with experience (≥50 peripheral venous catheter insertions) participated in the trial. Fifth, as assumed, no significant interaction was found between the the two study interventions (antiseptics comparisons and devices comparisons). Despite the relatively high number of catheters included, including the 30% increase in their estimated amount, an influence of the type of antiseptic solution used on the comparison of devices, or of the type of devices used on the comparison of skin antiseptics cannot be totally excluded. Sixth, despite the daily presence of research nurses in the wards, it was not possible to ensure full compliance with the protocol. Nevertheless, any mistake, such as the no flushing before or after each fluid or medication administration, would have rather disadvantaged the innovation group. Seventh, because the innovation group was analysed as a whole, it is impossible to know whether all components of the combination are useful or not. We have chosen to compare the approach currently recommended in France to a set of innovations for which a synergistic benefit might be anticipated. Finally, it is not clear from the study whether the use of innovative devices is cost-effective. A study should be carried out to compare the additional costs of innovative devices with those related to the treatment of catheter complications and catheter replacement.

The strengths of our study include the participation of nearly all medical wards of our hospital, the study design, including randomisation, the high number of catheters included, the training of all health-care personnel in the use of medical devices before initiating inclusion, and the availability of clinical research nurses to ensure compliance with the protocol 7 days a week. Most medical patients requiring admission in the wards were included. Patients requiring catheter placement in extreme emergency were excluded given the risk of non-compliance with recommended hygiene procedures. Therefore, we believe that our results can be extrapolated to all adult patients admitted to a medical ward and requiring peripheral venous catheter placement and, by extrapolation, to those admitted to a surgical ward.

In conclusion, use of 2% alcoholic chlorhexidine should become the first-line antiseptic for skin disinfection before insertion of a short-term peripheral venous catheter. Use of closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and pre-filled flush syringes should be the rule when expected catheter dwell time exceeds 24 h. Further studies are needed to identify the most cost-effective components of the combination.

Contributors

JG, BD, RON, and OM led the trial. All the investigators mentioned as coauthors collected the data. JP and DF did the statistical analysis and were masked for group assignment. OM, JG, and DF wrote the

Article.

Declaration of interests

OM received funding for congress attendance, and research funding from Becton Dickinson. MB received personal fees from Becton Dickinson. All other investigators declare no competing interests.

Data sharing

Individual participant data will not be available directly to external users but will be available after de-identification to researchers who provide a methodologically sound proposal, 3 months following article publication and up to 5 years later. Proposals should be sent to olivier.mimoz@chu-poitiers.fr.

Acknowledgments

The University hospital of Poitiers, France, sponsored the study. Becton Dickinson, the manufacturer of the chlorhexidine–alcohol antiseptic solution and the innovative solutions used in this study, provided an unrestricted grant. We thank all the nurses in charge of the patients during the study for their support.

References

1 Rickard CM, Marsh N, Webster J, et al. Dressings and securements for the prevention of peripheral intravenous catheter failure in adults (SAVE): a pragmatic, randomised controlled, superiority trial. *The Lancet* 2018; **392:** 419–30.

2 Helm RE, Klausner JD, Klemperer JD, Flint LM, Huang E. Accepted but unacceptable: peripheral IV catheter failure. *J Infus Nurs* 2015; **38:** 189–203.

3 Tuffaha HW, Rickard CM, Webster J, et al. Cost-effectiveness analysis of clinically indicated versus routine replacement of peripheral intravenous catheters. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; **12:** 51–58.

4 Lim S, Gangoli G, Adams E, et al. Increased clinical and economic burden associated with peripheral intravenous catheter-related complications: analysis of a US hospital discharge database. *Inquiry* 2019; **56:** 46958019875562.

5 Société Française d'Hygiène Hospitalière. Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte. May, 2016. https://www.sf2h.net/publications/antisepsie-de-peau-saine-geste-invasif-chez-ladulte (accessed Feb 11, 2020).

6 Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, et al. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2014; **86** (suppl 1): S1–70.

7 Mimoz O, Lucet J-C, Kerforne T, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *The Lancet* 2015; **386:** 2069–77.

8 Pages J, Hazera P, Mégarbane B, et al. Comparison of alcoholic chlorhexidine and povidone-iodine cutaneous antiseptics for the prevention of central venous catheter-related infection: a cohort and quasi-experimental multicenter study. *Intensive Care Med* 2016; **42:** 1418–26.

9 González López JL, Arribi Vilela A, Fernández del Palacio E, Olivares Corral J, Benedicto Martí C, Herrera Portal P. Indwell times, complications and costs of open vs closed safety peripheral intravenous catheters: a randomized study. *J Hosp Infect* 2014; **86:** 117–26.

10 Devries M, Valentine M, Mancos P. Protected clinical indication of peripheral intravenous lines: successful implementation. *J Assoc Vasc Access* 2016; **21:** 89–92.

11 Saliba P, Cuervo G, Hornero A, et al. The impact of flushing with pre-filled saline syringes on the incidence of peripheral venous catheter failure: a quasi-experimental study. *J Vasc Access* 2019; **25:** 1129729819888423.

12 Vlaar APJ, Hunt BJ. Improving peripheral intravenous catheter failure rates. *Lancet* 2018; **392:** 366–67.

13 Guenezan J, Drugeon B, O'Neill R, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, combined or not with use of a bundle of new devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter-related infectious complications and catheter failure: an open-label, single-centre, randomised, four-parallel group, two-by-two factorial trial: CLEAN 3 protocol study. *BMJ Open* 2019; **9:** e028549.

14 O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011; **52:** e162–193.

15 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; **147:** 873–77.

16 Hadaway L. Short peripheral intravenous catheters and infections. *J Infus Nurs* 2012; **35:** 230–40.

17 McAlister FA, Straus SE, Sackett DL, Altman DG. Analysis and reporting of factorial trials: a systematic review. *JAMA* 2003; **289:** 2545–53.

18 Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med* 2010; **8:** 18.

19 Mermel LA. Short-term peripheral venous catheter–related bloodstream infections: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2017; **65:** 1757–62.

20 Mimoz O, Villeminey S, Ragot S, et al. Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. *Arch Intern Med* 2007; **167:** 2066–72.

21 de Grooth HJ, Timsit J-F, Mermel L, et al. Validity of surrogate endpoints assessing central venous catheter-related infection: evidence from individual- and study-level analyses. *Clin Microbiol Infect* 2020; **26:** 563–71.

22 Small H, Adams D, Casey AL, Crosby CT, Lambert PA, Elliott T. Efficacy of adding 2% (w/v) chlorhexidine gluconate to 70% (v/v) isopropyl alcohol for skin disinfection prior to peripheral venous cannulation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; **29:** 963–65.

23 Mimoz O, Chopra V, Timsit J-F. What's new in catheter-related infection: skin cleansing and skin antisepsis. *Intensive Care Med* 2016; **42:** 1784–X6.

24 Mimoz O, Chopra V, Widmer A. What's new in skin antisepsis for short-term intravascular catheters: new data to address old problems? *Intensive Care Med* 2016; **42:** 2043–45.

25 Eardley WGP, Watts SA, Clasper JC. Limb wounding and antisepsis: iodine and chlorhexidine in the early management of extremity injury. *Int J Low Extrem Wounds* 2012; **11:** 213–23.

26 Ronen O, Shlomo F, Ben-Adiva G, Edri Z, Shema-Didi L. A prospective clinical trial to assess peripheral venous catheter-related phlebitis using needleless connectors in a surgery department. *Am J Infect Control* 2017; **45:** 1139–42.

27 Castillo MI, Larsen E, Cooke M, et al. Integrated versus nOn-integrated Peripheral inTravenous catheter. Which Is the most effective systeM for peripheral intravenoUs catheter Management? (The OPTIMUM study): a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2018; **8:** e019916.

Journal of Hospital Infection 120 (2022) 123–126

Available online at www.sciencedirect.com

Journal of Hospital Infection

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jhin

Short Report

Peripheral venous catheter colonization after skin disinfection with 0.5% aqueous sodium hypochlorite, preceded or not by one application of 70% ethanol (DACLEAN): a single-centre, randomized, open-label, pilot study

B. Drugeon [a], M. Pichon [b,c], N. Marjanovic [a], S. Mousse [a], S. Seguin [a], C. Raynaud [a,d], A. Rahoui [a,d], D. Frasca [a,e], O. Mimoz [a,c,d,*], J. Guenezan [a]

[a] CHU de Poitiers, Service des Urgences et SAMU 86, Poitiers, France
[b] CHU de Poitiers, Département des agents infectieux, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Poitiers, France
[c] Université de Poitiers, INSERM U1070, Pharmacologie des Agents Anti-Infectieux et Résistance (PHAR2), Poitiers, France
[d] Université de Poitiers, UFR de Médecine-Pharmacie, Poitiers, France
[e] Université de Nantes, INSERM U1246, Methods in Patient-centered Outcomes and Health Research – SPHERE, Nantes, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 25 June 2021
Accepted 16 November 2021
Available online 23 November 2021

Keywords:
Skin disinfection
Antiseptic
Vascular catheter
Prevention
Infection

SUMMARY

Few data are available on the efficacy of 0.5% aqueous sodium hypochlorite (SH) for skin disinfection before peripheral catheter insertion. A total of 239 patients were randomly assigned to either one application of SH alone or one application of SH preceded by one application of 70% ethanol (ET-SH). Catheter colonization, defined as a catheter tip culture growing >1000 cfu of a micro-organism per millilitre, occurred in 29 patients (33% of 89 colonizations per 1000 catheter-days) in the SH group and in 31 patients (33% of 126 colonizations per 1000 catheter-days) in the ET-SH group.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Introduction

Peripheral venous catheter (PVC) is the medical device most commonly used in hospitals. About two billion are sold each year worldwide. Unfortunately, complications occur in about 50% of

* Corresponding author. Address: CHU de Poitiers, Service des Urgences et SAMU 86, Poitiers, France.
E-mail address: Olivier.MIMOZ@chu-poitiers.fr (O. Mimoz).

https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.11.012
0195-6701/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

patients on average, requiring premature catheter removal before end of treatment. Treatment interruption may be detrimental to patients [1,2]. Catheter replacement results in patient discomfort and additional costs due to the use of new medical devices and paramedical resources. Though fortunately rare, infectious complications are associated with prolonged hospitalization, increased treatment costs, and mortality.

Optimal skin disinfection before catheter insertion is crucial to prevent infectious complications. Recently, the superiority of 2% alcoholic chlorhexidine over 5% alcoholic povidone-iodine was demonstrated for PVCs in medical wards, as well as with central venous and arterial catheters in critically ill patients [3,4]. The widespread use of chlorhexidine for hand disinfection, mouthwashes, or body baths, the risks of allergies and the risk of emergence of strains less susceptible to chlorhexidine necessitate alternatives [5].

Whereas aqueous sodium hypochlorite (SH), a cheaper antiseptic solution, is recommended in several countries to disinfect the healthy skin of children aged <30 months before performing an invasive procedure, few studies have evaluated its efficacy as a skin disinfectant in adults [6]. However, no alcoholic formulation is available, even though the use of such solutions is recommended in this setting due to the quick and deep microbicidal activity of alcohol.

The present study sought to estimate the incidence of PVC colonization after skin disinfection with 0.5% SH alone or preceded with 70% ethanol (ET-SH). The findings will be used to design a larger study comparing the efficacy of this antiseptic to 5% alcoholic povidone-iodine, the only alternative currently available to 2% alcoholic chlorhexidine for skin disinfection before catheter insertion.

Methods

DACLEAN is a single-centre, randomized, open-label, pilot study approved by the CPP Ouest IV (Nantes Institutional Review Board) and registered at ClinicalTrials.gov, identifier NCT04391660.

Adult patients (aged ≥18 years) requiring hospital admission in medical wards and the insertion of one PVC for ≥48 h were enrolled. Exclusion criteria were known hypersensitivity to SH, history of epilepsy, PVC insertion in life-saving situations, predictable difficult vascular access, antibiotics use during the last 15 days, participation in another study modifying the risk of catheter infection, and previous participation in the study. Written informed consent was obtained prior to study inclusion.

Patients were randomly assigned (1:1) to one of two groups according to the skin disinfection strategy through a secure web-based randomization system. Aside from the disinfection protocol, the insertion of PVCs followed the French Society of Hospital Hygiene recommendations, similar to US Centers for Disease Control and Prevention recommendations. According to the randomization arm, skin was disinfected with either one application of 0.5% aqueous SH (Dakin®; Cooper, Melun, France) or one application of 70% ethanol (Modified Alcohol®; Cooper) followed by one application of the 0.5% aqueous SH once alcohol had evaporated and the skin was visually dried [7]. Antiseptics were largely applied using sterile gauzes soaked with the antiseptic for ≥30 s. PVCs (Insyte Autoguard Blood Control Winged catheters; Becton Dickinson, Le Pont de Claix, France) were inserted once the skin was visually dry, secured with sterile adhesive strips (Urgo Pore; Urgo, Chenôve, France) and taped with Tegaderm 1626W polyurethane dressing (3M, St Paul, MN, USA).

PVCs were continuously infused by gravity to prevent catheter occlusion. Intravenous fluids and drugs were administered through a three-way stop cock (Infu-R3; Doran International, Lyon, France). Dressings were not changed unless soiled or loose. PVCs were removed for completion of treatment, complication occurrence, and usually not later than day 4. PVC tips were cultured with a simplified quantitative broth dilution technique.

The primary outcome was the incidence of colonized catheters defined as a catheter tip culture growing >1000 cfu of a micro-organism per millilitre. Secondary outcomes were the incidence of local infections, systemic infections, catheter-related bloodstream infections, and local skin adverse events (see Supplementary Appendix for definitions).

In this pilot study, we planned to include 100 catheters per group to obtain a good estimate of catheter colonization [8]. Assuming a maximum catheter culture loss of 20%, a total of 120 patients were included per group. Demographic data and catheter characteristics were described as number and percentage or median and interquartile range. Continuous variables were compared by Mann–Whitney *U*-test. Qualitative variables were compared by χ^2-test or Fisher's exact test. Incidence densities were calculated. Treatments effects were assessed with competing risks regression, taking into account catheters removed before having developed a complication (competing risk). The Fine and Gray model was used rather than the cause-specific Cox regression model as it better estimates the effect of covariates on the cumulative incidence function for the event of interest [9]. To make inferences about the effect of treatments, adjusted subdistribution hazard ratios (aSHR) with 95% confidence intervals (CI) were determined. Analyses were done with SAS version 9.4 and R software. All of the tests were two-tailed.

Results

Between June 15th, 2020 and January 8th, 2021, a total of 239 patients were randomized. Seventeen patients left the study prematurely (11 patients in the SH group and six patients in the ET-SH group). Of these, four patients in the SH group and three in the ET-SH group did not benefit from the study antiseptics and were secondarily excluded. All in all, 222 PVCs were analysed and 182 (82%) catheter tips were cultured (Supplementary Figure S1). Characteristics of patients (Supplementary Table S1) and catheters (Supplementary Table S2) were similar between the two study groups.

Sixty (33%) colonized catheters were identified among the catheters cultured: 29 (33% of 89 colonizations per 1000 catheter-days) in the SH group and 31 (33% of 126 colonizations per 1000 catheter-days) in the ET-SH group (Supplementary Table S3, Figure 1). Local infection was noted in three patients (3%) in the SH group and four patients (4%) in the ET-SH group (Supplementary Table S4). No systemic or bloodstream infection was reported in either study group (Supplementary Table S4). Minor skin adverse events were reported in only one patient of the ET-SH group (Supplementary Table S4). The modality of skin preparation had no impact on micro-organisms growing on catheter tips (Supplementary Table S5).

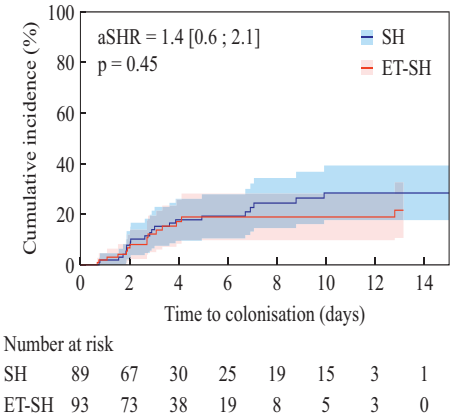


Figure 1. Cumulative incidence (with 95% CI) and adjusted sub-distribution hazard ratio (aSHR) for catheter colonization by antiseptic group allocation. SH, sodium hypochlorite.

Discussion

In this study, use of 0.5% aqueous SH for skin antisepsis before PVC insertion was associated with ~30% of catheters colonized. Application of 70% ethanol before SH use did not reduce the risk of catheter colonization further. Both antiseptics demonstrated excellent safety profiles.

Few studies have evaluated the efficacy of aqueous SH for skin disinfection prior to vascular catheter insertion in adults. In one non-comparative study, 42 patients undergoing scheduled orthopaedic surgery and requiring PVC placement in the immediate postoperative period had their skin insertion site disinfected with 0.055% aqueous SH [10]. The average catheter dwell time was three days. Catheter colonization was 17%. Catheter colonization was higher in our study despite the use of a 10-fold more concentrated aqueous SH solution and a median catheter dwell time of only two days. This difference may be explained by the inclusion in our study of an older population (75 vs 60 years, on average) receiving fewer antibiotics at the time of catheter insertion (0 vs 55%). Additionally, in contrast to most patients visiting an emergency department, patients undergoing clean surgery usually take a shower or a bath with an antiseptic soap before going to the operating room, which reduces the bacterial burden on skin and consequently the risk of catheter colonization.

CLEAN 3 is another study conducted by our team comparing the efficacy and safety of skin disinfection with 2% alcoholic chlorhexidine or 5% alcoholic povidone iodine prior to PVC insertion in the emergency department using the same methodology as in the present study [3]. The catheter colonization rate was slightly lower (71 vs 89 colonizations per 1000 catheter-days) in patients of the 5% alcoholic-povidone iodine group in CLEAN 3 than in patients of the SH group in the present study. However, use of antibiotics was less frequent (0 vs 7%) and catheters remained in place longer (49 vs 41 h on average) in patients of the present study, two factors known to increase the risk of PVC colonization.

Alcohols exhibit rapid and intense broad-spectrum microbicidal activity against most bacteria and fungi, but their effect disappears once the substance has evaporated. The combination of alcohol with another antiseptic with sustained activity, such as chlorhexidine and, to a lesser extent, povidone-iodine, is therefore recommended [3]. Such a synergistic effect has never been explored between alcohols and SH. Use of an alcoholic formulation of SH was not feasible because there is incompatibility between SH and ethanol, the first substance being a powerful oxidant and the second comprising a hydroxyl group which can be oxidized. We therefore applied ethanol and SH sequentially, once alcohol had dried out. Application of ethanol before SH was not associated with a decrease in the number of catheters colonized compared with application of SH alone (126 vs 89 colonizations per 1000 catheter-days, respectively).

No systemic or cutaneous adverse event following SH use was reported in our study, which is in line with its good safety profile reported in previous studies [10]. Antiseptics are usually very well tolerated. Whereas systemic manifestations are rare, local reactions are much more frequent. In the CLEAN 3 study, minor skin reactions were reported in 1% of patients exposed to 5% alcoholic povidone-iodine and 2% of patients exposed to 2% alcoholic chlorhexidine [3].

Our study has several limitations. First, we chose catheter colonization as the main endpoint rather than catheter-related infection, which would have been more clinically relevant, but would have required many more patients. However, as a preliminary step before catheter-related infection, catheter colonization has been frequently used as the main endpoint in several previous studies such as the CLEAN 3 study. Second, the number of uncultured catheters was slightly higher than estimated. However, the number of analysable catheters was enough to estimate the incidence of catheter colonization with SH use and to rule out any benefit of the combination with ethanol. Third, the study could not be performed blindly because of the typical odour and colour of the antiseptics used. However, the statistician and the microbiologist were blinded to group assignment and the primary endpoint was based on objective criteria. Finally, patients requiring surgery were not included in the study because of the high risk of catheter removal and contamination in the operating room or during transfers.

The DACLEAN study showed that aqueous SH has efficacy close to that of 5% alcoholic PVI for skin disinfection before PVC insertion with good skin tolerance. A large clinical and medico-economic study directly comparing aqueous SH to 5% alcoholic PVI should be conducted to confirm these results and thus position aqueous SH as an alternative to 2% alcoholic chlorhexidine in patients with contraindication to chlorhexidine while reducing the overall cost of care.

Conflict of interest statement
OM received personal fees and funding from Cooper and Becton Dickinson. All other investigators declare no competing interests.

Funding sources
Cooper®, the manufacturer of the 0.5% sodium hypochlorite solutions and 70% modified alcohol used in the study, provided an unrestricted grant and solution samples for the study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.11.012.

References

[1] Rickard CM, Marsh N, Webster J, Runnegar N, Larsen E, McGrail MR, et al. Dressings and securements for the prevention of peripheral intravenous catheter failure in adults (SAVE): a pragmatic, randomised controlled, superiority trial. Lancet 2018;392(10145):419—30.

[2] Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost SA, Inwood S, Higgins N, et al. Use of short peripheral intravenous catheters: characteristics, management, and outcomes worldwide. J Hosp Med 2018;13(5).

[3] Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, Neill RO, Liuu E, Roblot F, et al. Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial. Lancet Infect Dis 2021. S1473309920307386.

[4] Mimoz O, Lucet J-C, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine—alcohol versus povidone iodine—alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. Lancet 2015;386(10008):2069—77.

[5] Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine — is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? J Hosp Infect 2016;94:213—27.

[6] Alvarez JA, Macias JH, Macias AE, Rodríguez E, Muñoz JM, Mosqueda JL, et al. Povidone-iodine against sodium hypochlorite as skin antiseptics in volunteers. Am J Infect Control 2010;38:822—5.

[7] Chaize P, Lepelletier D. Prévention des infections liées aux cathéters périphériques vasculaires et sous cutanés. Revue officielle de la Société Française d'Hygiène Hospitalière 2019;27(2).

[8] Viechtbauer W, Smits L, Kotz D, Budé L, Spigt M, Serroyen J, et al. A simple formula for the calculation of sample size in pilot studies. J Clin Epidemiol 2015;68:1375—9.

[9] Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. Circulation 2016;133:601—9.

[10] Bruch MK. Toxicity and safety of topical sodium hypochlorite. In: Ronco C, Mishkin GJ, editors. Contributions to nephrology; 2006. p. 24—38.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Cost-effectiveness analysis of bundled innovative devices versus standard approach in the prevention of unscheduled peripheral venous catheters removal due to complications in France

Franck Maunoury[1,2☯]*, Bertrand Drugeon[3☯], Matthieu Boisson[4,5], Nicolas Marjanovic[3], Raphael Couvreur[3,4], Olivier Mimoz[3,4,6], Jeremy Guenezan[3,4,6], on behalf of the CLEAN-3 Study[¶]

1 Statesia, Le Mans, France, **2** University of Le Mans, GAINS, IRA, Le Mans, France, **3** Emergency Department and Pre-Hospital Care, University Hospital of Poitiers, Poitiers, France, **4** School of Medicine and Pharmacy, University of Poitiers, Poitiers, France, **5** Intensive Care and Peri-Operative Medicine Department, University Hospital of Poitiers, Anesthesia, Poitiers, France, **6** INSERM U1070, Pharmacology of anti-infective drugs, Poitiers, France

☯ These authors contributed equally to this work.
¶ Membership of the CLEAN-3 Study is provided in the Acknowledgments.
* franck.maunoury@statesia.com

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Maunoury F, Drugeon B, Boisson M, Marjanovic N, Couvreur R, Mimoz O, et al. (2022) Cost-effectiveness analysis of bundled innovative devices versus standard approach in the prevention of unscheduled peripheral venous catheters removal due to complications in France. PLoS ONE 17(6): e0269750. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750

Editor: Raffaele Serra, University Magna Graecia of Catanzaro, ITALY

Received: March 15, 2022

Accepted: May 25, 2022

Published: June 14, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750

Copyright: © 2022 Maunoury et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

The objective of the study was to perform a cost-effectiveness analysis of bundled devices (BDs) versus standard devices (SDs) for the prevention of unscheduled peripheral venous catheter (PVC) removal due to complication from a French investigator-initiated, open-label, single center, randomized-controlled, two-by-two factorial trial (CLEAN-3 study). A 14-day time non homogeneous semi-markovian model was performed to be fitted to longitudinal individual patient data from CLEAN-3 database. This model includes five health states and eight transitional events; a base case scenario, two scenario analyses and bootstrap sensitivity analyses were performed. The cost-effectiveness criterion was the cost per patient with unscheduled PVC removal avoided. 989 adult (age≥18 years) patients were analyzed to compare the BDs group (494 patients), and the SDs group (495 patients). The assessed intervention was a combination of closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes compared with the use of open catheters and three-way stopcocks for treatment administration. For the base case scenario, an unscheduled 1st PVC removal before discharge was significantly more frequent in the SDs group (235 patients (47.5%) in the SDs group and 172 patients (34.8%) in the BDs group, p = 0.00006). After adjustment for 1st catheter time, the number of patients with unscheduled PVC removal per day was of 16 (95%CI: 15; 18) patients (out of 100) in the BDs group and of 26 (95%CI: 24; 28) patients (out of 100) in the SDs group. The mean cost per patient (adjusted on catheter-time) was of €144 (95%CI: €135-€154) for patients in the SDs group versus €102 (95%CI: €95-€109) for patients in the BDs group; the

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This study was funded by Becton Dickinson France, https://www.bd.com/fr-fr. University Hospital of Poitiers (OM) received this funding. FM is the CEO of Statesia. A service agreement (contract) was arranged between The University Hospital of Poitiers and Statesia. The assessed bundle of innovative devices is a product marketed by Becton Dickinson. There are no further patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter our adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Statesia provided support in the form of salaries for author FM but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The specific roles of the authors are articulated in the 'author contributions' section.

Competing interests: OM & JG received personal fees from Becton Dickinson, funding for congress attendance, and research funding from Becton Dickinson. MB received personal fees from Becton Dickinson. All other investigators and authors declare no competing interests. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

mean saving per patient was of €42 (95%CI: €32-€54). As a consequence, the assessed BDs strategy was less costly and more effective than the SDs strategy.

Trail registration: CLEAN-3 study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03757143.

Introduction

Short-term peripheral venous catheters (PVCs) are the most commonly used invasive medical devices in hospitals, with about 2 billion sold annually worldwide [1]. Unfortunately, peripheral venous catheters (PVC) often fail before the end of treatment due to complications occurrence, including catheter occlusion, skin infiltration (diffusion), phlebitis, catheter dislodgement, and bloodstream or local infections [2]. These complications lead to interruption of treatment, which can be detrimental to patients. Catheter replacement causes pain and induces additional costs [3]. Additionally, bloodstream infections prolong hospitalization and increase treatment costs and mortality [4].

CLEAN-3 clinical study [5], an investigator-initiated, open-label, single center, randomized, two-by-two factorial, superiority trial was performed in 2019 at Poitiers University Hospital, France. Adult patients, visiting the emergency department (ED), with an indication for hospitalization in a medical ward and a PVC for a predicted duration of at least 48 hours were included in the study. Patients were monitored daily for catheter-related complications for up to 48 hours after catheter removal, or earlier if discharged from hospital.

The CLEAN-3 study compares two different approaches to peripheral vascular access. The first one consisted of a bundle of new devices including closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes. The second was simply a conventional peripheral venous catheter to which the infusion line with a three-way stop cock was directly connected.

CLEAN-3 study [5] showed that the use of the bundle, versus a standard approach, made it possible to (1) reduce the frequency of occurrence of a complication requiring catheter replacement (phlebitis, diffusion, occlusion, local infection, dislodgement) and (2) delay the time of occurrence of these complications. The material of bundle strategy is slightly more expensive (for insertion and per day of use). The standard strategy requires more frequent and earlier removal of a defective catheter and its replacement, which generates an additional expense. Treatment of complications leading to catheter replacement have their own additional costs. The question is whether the extra cost generated by the bundle (at catheter insertion, at each daily use of the venous line and at catheter removal) is offset by the savings generated by (1) less frequent and delayed replacement of the venous line, and (2) less frequent treatment of complications leading to catheter removal.

CLEAN-3 clinical study [5] also confirmed the superiority of 2% chlorhexidine (CHG)–70% isopropanol over 5% povidone iodine (PVI)– 69% ethanol in reducing both catheter colonization and local infection. This result suggests the use of 2% CHG plus alcohol as the preferred antiseptic for short-term PVC insertion and care. The results for comparison between the two antiseptics were not affected by the type of devices, nor were the results for comparison between standard and innovative devices affected by the type of antiseptic. Moreover, CLEAN-3 clinical study showed that length of stay in hospital were not affected by the choice of antiseptic agent or type of device. As a consequence, two devices groups (combining CHG and PVI solutions) were considered in the cost-effectiveness study: a bundle of innovative devices (BDs), and standard devices (SDs).

The objective of the present study was to perform a cost-effectiveness analysis (CEA) of these devices strategies in the prevention of PVC unscheduled removal due to complications

in France, from modeling techniques based on the CLEAN-3 database. To support the choice of the best devices strategy from a conventional hospital medical care perspective, a decision-analytic model was performed.

Methods

Study design

Statistical analysis of observed data from CLEAN-3 database was achieved. The adopted modeling approach complies with the guidelines of French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé –HAS) [6]. The 14-day ICU-time non-homogeneous semi-Markovian model structure was based on observed data from the CLEAN-3 study. Modeling and data analyses were performed using Rstudio software (version 1.1.453 – © 2009–2018 RStudio, Inc.). RStudio is an Integrated Development Environment for R (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.).

Data collection

Data of the cost-effectiveness study were from the CLEAN-3 [5] database delivered by the University Hospital of Poitiers (France). Patients were recruited at the ED before being admitted to the medical wards. The main objective of the clinical study was to hypothesize that skin preparation with 2% chlorhexidine plus 70% isopropanol (chlorhexidine plus alcohol) was more effective than a skin preparation with 5% povidone iodine plus 69% ethanol (povidone iodine plus alcohol) in preventing PVC-related infectious complications. The second assumption testing was to consider that use of closed integrated catheters, positive displacement needleless-connectors, disinfecting caps, and single-use prefilled flush syringes in combination extended the time elapsed between catheter placement and catheter failure compared with the use of open catheters and three-way stopcocks for treatment administration.

Study population

During the CLEAN-3 study, consecutive adults (age $\geq$18 years) visiting the ED of the Poitiers University Hospital and requiring a PVC for a predictable duration of at least 48 hours before being admitted to medical wards were enrolled.

The investigators obtained written informed consent before study inclusion from competent patients and at competence recovery from incompetent patients, according to French law. The study was approved by the French Southwest and Overseas Ethics Committee and the French Drug Safety Agency.

The study population included 989 patients after exclusion of 6 patients with failed catheter placement and 5 with withdrawal of consent; 494 patients were randomly assigned to the bundle of innovative devices (BDs) group and 495 patients to the standard devices (SDs) group. Overall, 407 patients (41%) had unscheduled catheter removal for "dislodgement", "diffusion", "local infection", "occlusion" and "phlebitis" complications including 195 men (48%), and 101 patients (25%) had no previous history. Their mean age was 76 years. Two of them died (0.5%) during the study period. 235 patients (47.5%) were from the SDs group and 172 (34.8%) from the BDs group. With respect to qualitative variables, patients in the BDs group were more likely to have past history of heart failure ($p = 0.02580$) or to be receiving anti-coagulant therapy ($p = 0.01858$) than patients of the SDs group. For all quantitative variables tested, there was no difference between the BDs and the SDs groups. The duration of hospitalization was

comparable between the BDs group and the SDs group, with durations of 10.4 and 9.3 days, respectively (p = 0.19020).

For comparison, the same statistics were calculated for the population of patients without unscheduled PVC removal (n = 582). Reasons for PVC removal for this group were PVC not useful, scheduled PVC change, suspected infection without identification of an actual complication, or death. Among these patients, with respect to the qualitative variables, there were differences between the two study groups for the absence of past history (34% in the BDs group vs. 44% in the SDs group; p = 0. 01688), history of COPD (13% in the BDs group vs. 6% in the SDs group; p = 0.00779), history of diabetes (20% in the BDs group vs. 14% in the SDs group; p = 0.03765) and history of chronic renal failure (7.5% in the BDs group vs. 3.5% in the SDs group; p = 0.04672). Patients in the BDs group thus appear to be more severe on these variables than those in the SDs group. For all quantitative variables tested, there was no difference between the two study groups except for average age significantly higher in the BDs group (70 years) than in the SDs group (66 years); the catheterization and hospitalization times were not different between the two groups.

Endpoints

The final health outcome of the cost-effectiveness analysis, adjusted on the 1st catheter-time, was the number of patients with unscheduled PVC removal avoided (per 100 patients) and the cost-effectiveness criterion was the cost per patient with unscheduled PVC removal avoided resulting from BDs devices use, instead of SDs devices.

Modeling and statistical analysis

Markov models simulate the trajectory of patients among distinct health states over time [7–9]. The main assumption of state-transition Markov models is that the next health state depends only on the present state and not on the sequence of events that preceded it. For an expected goodness of fit to CLEAN-3 data, a multi-state semi-markovian model in continuous time was performed. This type of modeling can take into account iterative occurrences for each health state (e.g., Markov state). This modeling is very close to the daily realities that can be observed through the hospital stay (changes in daily health status, costs of care, etc.). Within this model, transition probabilities between states are time dependent and well suited to individual patient data (IPD) from CLEAN-3 database. This type of modeling is suited to the context of hospital settings where progression of the patient cannot be considered as a long-term condition.

Five health states (Markov states) and 8 transitional events were considered (Table 1) in our cost-effectiveness model. Transitional event is defined as an event that occurs during a cycle and which generates a transition from one model status to another. The follow-up of the patients was related to the first catheter (2 days after its removal, except in the case of death or discharge from hospital in the meantime). In case of a complication justifying the replacement of the catheter, the same device (2nd PVC) was put in place but the follow-up of the patient was stopped, the instructions being to follow the same protocol. The fate of the 2nd catheter (and any subsequent ones) was therefore unknown. The hospital length of stay (LOS) limited to 28 days was recorded.

The type of modeling is a multi-state semi-markovian model in continuous time (transition probabilities are time dependent and fitted to observational IPD from CLEAN-3 database suited to the hospital perspective). For base case scenario, time horizon was of 0–14 days, e.g., the maximum observed duration of catheterization (hospital length of stay: 0–28 days). The Markov Cycle length was the estimated mean sojourn time in each transient health state, for a

Table 1. Health states defined from the CLEAN-3 clinical study.

Health States / Events	Definition
Markov state 1: No Event / 1st PVC	Insertion of a first catheter, no event diagnosed
Transitional event 1.1: Scheduled PVC removal / No PVC new	Scheduled removal of the 1st catheter / No insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.2: Useless PVC / No PVC new	1st catheter removal because of its useless / No insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.3: PVC with suspected infection / No PVC new	1st catheter removal because of suspected infection / No insertion of a 2nd catheter
Markov state 2: No Event / No PVC	No catheter in place, no event diagnosed
Transitional event 1.4: PVC dislodgement / PVC new	Unscheduled removal of the 1st catheter due to dislodgement / Insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.5: PVC with phlebitis / PVC new	Unscheduled removal of the 1st catheter due to phlebitis / Insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.6: PVC with diffusion / PVC new	Unscheduled removal of the 1st catheter due to diffusion / Insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.7: PVC with local infection / PVC new	Unscheduled removal of the 1st catheter due to local infection / Insertion of a 2nd catheter
Transitional event 1.8: PVC with occlusion / PVC new	Unscheduled removal of the 1st catheter due to occlusion / Insertion of a 2nd catheter
Markov state 3: No Event / 2nd PVC	2nd catheter in place, no event diagnosed
Markov state 4: Discharge	Patient leaves the hospital alive
Markov state 5: Death	Patient dies during the hospital stay

PVC: Peripheral Venous Catheter.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t001

given set of covariate values (from observational data in CLEAN-3 database). The number of Markov cycles depends on time horizon. The time horizon was based on the maximum catheter duration observed in each group (SDs group: 336 hours, e.g., 14 days; BDs group: 216 hours, e.g., 9 days) for accounting all types of patients (alive, discharged, or dead). As time horizon observed in CLEAN-3 database was not identical for each group, and for getting a common comparative basis for suited cost-effectiveness analyses, we set the time horizon to 14 days (for base case analysis; all events and catheters were considered from CLEAN-3 database). A scenario analysis considered a time horizon of 2–14 days (subgroup analysis considering patients with a catheter duration of more than 24 hours, or less than 24 hours but with unscheduled catheter removal due to a complication).

The statistical unit of the study is the hospitalized patient within a time horizon of 14 days (including patients discharged alive from the hospital, alive but still in the hospital, or deceased during the hospital stay). Data was censored beyond 14 days as it corresponds to the maximum duration of catheterization observed in CLEAN-3 study. The estimated transition probability matrix is based on individual patient data from CLEAN-3 database. This analysis can be considered as a non-homogeneous Semi-Markov Chain (NH-SMC) analysis which takes into account time dependency of state transition, duration in each health state, and individual path of states through time. The observed transitions among health states are shown on the Markov diagram (Fig 1). In order to be as close as possible to observable realities, we have presented the cost-effectiveness results from the matrix of transition probabilities observed by the model (e.g., 'prevalence.msm' algorithm [10]), and not from the matrix of transition probabilities estimated by the model. This approach is taken by the function prevalence.msm, which constructs a table of observed and expected numbers and percentages of individuals in each state at a set of times.

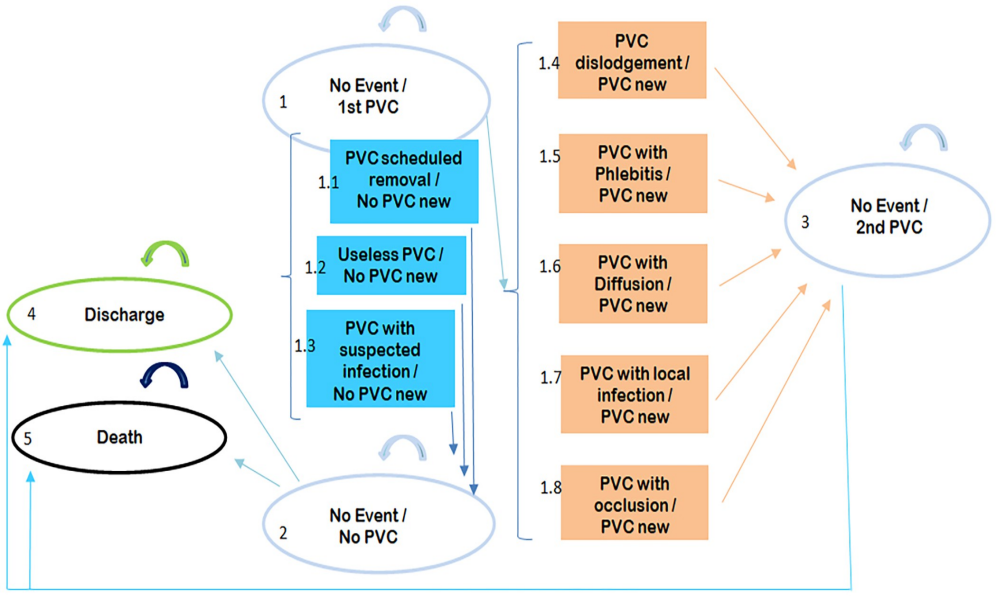


Fig 1. Observed model structure from CLEAN-3 database (BDs strategy, SDs strategy)–Markov diagram. BDs: Bundle of devices, SDs: Standard devices, PVC: Peripheral Venous Catheter.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.g001

Instead of parametric Monte Carlo simulation, the *msm package* [10] allows to quantify uncertainty with nonparametric bootstrap methods for probabilistic sensitivity analysis and 95% confidence intervals (CI) calculations. To populate the model, data are specified as a series of observations, grouped by patient and sorted by increasing observational time from the patient entry in ED. At minimum there should be a data frame with variables indicating:

- The time of the observation,
- The observed state of the process,
- The subject identification number (ID).

Then all the observations are assumed to be from the same subject. The subject ID does not need to be numeric, but data must be grouped by subject, and observations must be ordered by time within subjects.

Figure below shows how a non-homogeneous semi-Markov model can work (Fig 2).

Main assumptions

1. The cost of an event is independent from the outcome (survival or death or discharge): Statistical unit is the "global" patient. "Global" patient indicates a patient who could, during the hospital stay, be alive in the hospital, be alive and discharged of the hospital, or be died;
2. The estimated cost per event at the University Hospital of Poitiers is estimated for each compared intervention;
3. Discharge and Death Markov states are considered as absorbing states, e.g., patients cannot move from these states. As a consequence, an absorbing state is frequently valued at zero

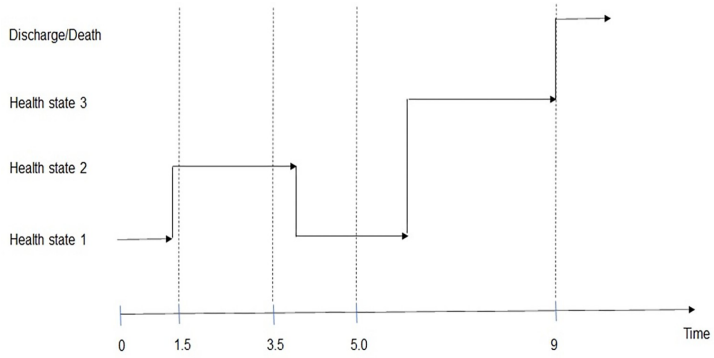


Fig 2. Evolution of a multi-state model. As an example case study within the msm package, the process is observed, for instance, on four occasions (source: msm package [10]).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.g002

cost, except here considering the step of catheter removal before discharge or death, if a catheter is in place.

4. As no data were available regarding 2nd catheter follow-up (date of removal), we considered the mean duration of the 2nd catheter was the difference in days between the censured time horizon (14 days) and the date of second catheter placement.

Base case input parameters for the cost analysis

The base case analysis of the cost-effectiveness study has to be the most conservative case as possible, and the most representative case of real life, taking into account current hospital settings in France, and according to clinical experts, literature and RCTs. The patients' characteristics in the CLEAN-3 database were used for modeling (frequency and type of complications leading to catheter replacement, time of occurrence of complications, according to the two study groups).

The average cost of catheter insertion, replacement and removal, the average cost of each day of use of the venous line (excluding the cost of treatments administered) and the average cost of treating complications were estimated from the cost of necessary material and nursing time.

As the antiseptic cost was slightly different between the "chlorhexidine" and "povidone-iodine" solution, an average cost weighted for the number of patients included in CLEAN-3 study was used. Resources and unit costs were estimated following observations on practices at the University Hospital of Poitiers. Detailed resources use, nursing time, and unit costs are reported in the S1 File. For each patient group, the mean cost per patient was partly based on

Table 2. Number of catheters per patient—Statistical unit: The global patient with catheterization (alive, discharge or dead).

	Total Patients	SDs group	BDs group
Number of patients	989	495 (50.1%)	494 (49.9%)
Number of catheters	1,39	730 (52.3%)	666 (47.7%)
Number of catheters per patient	1.40	1.50	1.30

SDs: Standard devices; BDs: Bundle of innovative devices.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t002

Table 3. Input parameters considered in the cost analysis–For 1 patient-catheter (Euro 2022).

	SDs group*	BDs group*
Unit cost: Placement initial catheter	8.20	9.74
Unit cost: Initial catheter removal or replacement	2.32	2.26
Unit cost: Placement second catheter	8.45	9.98
Total cost: Treatment for Dislodgement	5.49	5.49
Total cost: Treatment for Phlebitis	12.27	12.27
Total cost: Treatment for Diffusion	4.09	4.09
Total cost: Treatment for Local infection	12.27	12.27
Total cost: Treatment for Occlusion	3.67	3.67
Unit cost for 24 hours: Daily use of catheter	12.31	13.27

SDs: Standard devices; BDs: Bundle of innovative devices.

*Source: University Hospital of Poitiers.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t003

the mean number of catheters per patient (Table 2) and input parameters considered in the cost analysis (Table 3).

Cost items for Markov states and transitional events. Cost items for Markov states and transitional events are shown in Table 4.

Costs per Markov states and transitional events (base case scenario). Costs per Markov states and transitional events are shown in Table 5.

Table 4. Costs items for Markov states and transitional events.

Main costs	Source/Data Provider	1. No Events*/ 1st PVC	1.1 E1	1.2 E2	1.3 E3	2. No Events*/ No PVC	1.4 E4	1.5 E5	1.6 E6	1.7 E7	1.8 E8	3. No Events*/ 2nd PVC	4. Discharge	5. Death
Unit cost: Placement initial catheter	CHU Poitiers	X												
Unit cost: Initial catheter removal	UHP		X	X	X		X	X	X	X	X			
Unit cost: Placement second catheter	UHP						X	X	X	X	X			
Unit cost: Second catheter removal	UHP												X	X
Total cost: Treatment for Dislodgement	UHP						X							
Total cost: Treatment for Phlebitis	UHP							X						
Total cost: Treatment for Diffusion	UHP								X					
Total cost: Treatment for local infection	UHP									X				
Total cost: Treatment for Occlusion	UHP										X			
Unit cost for 24h: Daily use of catheter	UHP	X										X**		

UHP: University Hospital of Poitiers; PVC: Peripheral venous catheter.

*Transitional events: E1 scheduled PVC removal; E2 useless PVC; E3 suspected infection (without event); E4 Dislodgement; E5 phlebitis; E6 diffusion; E7 local infection; E8 occlusion.

**As no data were available regarding 2nd catheter follow-up (date of removal), we considered the mean duration of the 2nd catheter was the difference in days between the censured time horizon (14 days) and the date of second catheter placement.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t004

Table 5. Costs per Markov states and transitional events (Euro 2022).

Markov State Event[(1)]	Costs for 1 catheter SDs group	Costs for 1 catheter BDs group	Costs for 1 patient SDs group	Costs for 1 patient BDs group
1. No Events* / 1st PVC	8.20+12.31 = 20.51 (1er jour) 12.31n**(>J2)	9.74+13.27 = 23.01 (1er jour) 13.27n**(>J2)	20.51x1.5 [a] (1er jour) = 30.76 12.31 x1.5[a] = 18.47 (>J2)	23.01x1.3 [b] (1er jour) = 29.91 13.27 x1.3[b] = 17.25 (>J2)
1.1 E1	2.32	2.26	3.47	2.94
1.2 E2	2.32	2.26	3.47	2.94
1.3 E3	2.32	2.26	3.47	2.94
2. No Events* / No PVC	0.00	0.00	0.00	0.00
1.4 E4	26.77–8.20–2.32 = 16.25	29.73–9.74–2.26 = 17.73	24.38	23.05
1.5 E5	33.55–8.20–2.32 = 23.03	36.51–9.74–2.26 = 24.51	34.55	31.86
1.6 E6	25.37–8.20–2.32 = 14.85	28.33–9.74–2.26 = 16.33	22.28	21.23
1.7 E7	33.55–8.20–2.32 = 23.03	36.51–9.74–2.26 = 24.51	34.55	31.86
1.8 E8	24.95–8.20–2.32 = 14.43	27.90–9.74–2.26 = 15.91	21.64	20.68
3. No Events* / 2nd PVC	12.31x n days***	13.27x n days***	12.31x n days x1.5	13.27x n days x1.3
4. Discharge	2.32****	2.26****	3.47****	2.94****
5. Death	2.32****	2.26****	3.47****	2.94****

(1) From CLEAN-3 database.

PVC: Peripheral venous catheter.

* Events: E1, scheduled PVC removal; E2, useless PVC; E3, suspected infection; E4, Dislodgement; E5, phlebitis; E6, diffusion; E7, local infection; E8, occlusion.

** Unit cost for daily use of catheter x Number of catheter-days.

*** As no data were available regarding 2nd catheter follow-up (date of ablation), we considered the mean duration of the 2nd catheter was the difference in days between the censured time horizon (14 days) and the date of second catheter placement.

**** Absorbing states are generally valued at zero cost, except here if we consider the step of removing the catheter before discharge or death, for a patient in state 1 (1st PVC) or state 3 (2nd PVC).

[a] Number of catheters per patient in SDs group (control group).

[b] Number of catheters per patient in BDs group (experimental group).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t005

Potential additional hospital length of stay due to studied complications. We can estimate the additional LOS due to studied complications based on observational data from CLEAN-3 database through the following calculation:

Mean hospital LOS in patients with complications–Mean hospital LOS in patients without complications.

A preliminary analysis showed that a mean difference in hospital LOS was of nearly +4 days. This original result will be studied by the University Hospital of Poitiers (UHP). Indeed, considering the studied complications could not clinically induce such an increase in LOS, UHP clinical experts and biostatisticians wish to study if other explanations could be found, as patient characteristics for instance.

Therefore, the working group validated the idea for evaluating the intrinsic effect of bundled catheters by considering only the costs related to catheters and studied complications (insertion, duration of use, removal, treatment of studied complications, replacement).

Designing optimal cost-effectiveness model from observed CLEAN-3 individual patient data

Influence of catheter strategy on prevention of unscheduled PVC removal due to complications. As a reminder, among the patients with unscheduled PVC removal due to complications, there were 235 patients (47.5%) in the SDs group and 172 patients (34.8%) in the

BDs group. The difference in not-adjusted on 1st catheter-time proportion was statistically significant (p = 0.00006). The result of the Fisher's exact test also indicates that the mean odds-ratio (OR) was of 1.69 (95%CI: 1.30; 2.20). Patients in the SDs group have between 1.3 and 2.2 times the risk of having an unscheduled catheter removal. Patients in the BDs group are therefore more protected on this criterion. We performed a logistic regression of the probability of being in the unscheduled PVC removal state as a function of the device group exposure. Based on this logistic model, the SDs group (p = 0.00006; 95%CI OR: 1.31; 2.18) was a statistically significant variable to explain unscheduled PVC removal. The duration of hospitalization was comparable between the BDs group and the SDs group, with durations of 10.4 and 9.3 days, respectively (p = 0.1902).

Influence of duration of 1st catheter exposure on unscheduled PVC removal due to complications. The above results did not consider the duration of 1st catheter exposure in each group. Among the patients with unscheduled PVC removal due to complications, only the quantitative variable "Duration of 1st catheterization in days" was statistically different between the two groups (Wilcoxon rank sum test with continuity correction: p = 0.004), with a longer duration of 1st catheterization on average in the BDs group (2.12 versus 1.82 days). As a consequence, for taking into account the difference in 1st catheter-time between the two groups, we performed a comparison per one 1st PVC-day. The number of patients with unscheduled PVC removal per one 1st PVC-day was of 16 patients (out of 100) in the BDs group and of 26 patients (out of 100) in the SDs group. A nonparametric bootstrap comparison has been carried out; the percentile method estimated a 95%CI of [0.15; 0.18], e.g., between 15 and 18 patients out of 100 in the BDs group and [0.24–0.28], e.g., between 24 and 28 patients out of 100 in the SDs group. This bootstrap sensitivity analysis estimated a mean difference in number of patients of -0.10 (95%CI: [-0.12; -0.07]), e.g., the BDs strategy prevented in mean 10 (95%CI: [7; 12]) patients (out of 100) per one 1st PVC-day with unscheduled 1st PVC removal due to complications.

Influence of devices group on the proportion of patients discharged from the hospital (absorbing state) before the end of the study. Without adjustment for catheter time, the proportion of patients, with or without unscheduled PVC removal, discharged from the hospital before the end of the study was comparable (Fisher's Exact Test: p = 1) between the BDs (152 patients, 30.8%) and SDs groups (153 patients, 30.9%). With adjustment for catheter time, the proportion of patients discharged from hospital (per 1000 patient-hours of catheter) was comparable between the BDs (95%CI: [2.9; 6.6]) and SDs (95%CI: [3.8; 7.5]) groups. For patients with unscheduled PVC removal, after adjustment for catheter time, the proportion of patients discharged from the hospital (per 1000 patient-hours of catheter) were comparable between the BDs (95%CI: [0;1.2]) and SDs (95%CI: [0; 1.8]) groups. For patients without unscheduled PVC removal, after adjustment for catheter time, the proportions of patients discharged from the hospital (per 1000 patient-hours of catheter) were comparable between the BDs (95%CI: [2.4; 6.1]) and SDs (95%CI: [2.7; 6.5]) groups. This result validates the approach of not considering the cost of the hospital stay in our cost-effectiveness study, but rather focusing on the costs of unscheduled catheter removals, catheter replacements and treating complications.

Influence of devices group on the proportion of patients in death state (absorbing state). Without adjustment for catheter time, the proportion of deceased patients was comparable (Fisher's Exact Test: p = 0.4206) between the BDs (8 patients, 1.6%) and SDs groups (5 patients, 1%). After adjustment for catheter time, the proportion of deceased patients (per 1000 patient-hours of catheter) were comparable between the BDs (95%CI: [0; 1.05]) and SDs (95%CI: [0; 0.96]) groups.

Final design of the cost-effectiveness model based on the above "influence" observed results. These results above were dependent on the devices group and the duration of catheter exposure. The analysis of the CLEAN-3 IPD showed that all unscheduled PVC removal events occurred through a maximum time horizon of 14 days, so we decided to calculate the intrinsic cost-effectiveness results for a 14-day time horizon in medical wards, taking into account all observed events due to 1st catheter complications in each devices group. Accordingly, the NH-SMC model was performed on this basis, taking into account a 14-day time horizon in hospital including ED visit (for base case analysis), and making assumption that all patients were catheterized during this common time period for each of the two devices groups. Also, we performed a Non-Homogeneous Semi-Markov Chain (NH-SMC) analysis on "Global" patient sample (considering observed results, as opposed to simulated results).

Scenario analyses

Scenario analysis 1. A Non-Homogeneous Semi-Markov Chain analysis (observed results) on "Global" patient sample. Time of observation was of 2–14 1st PVC-days (considering catheterized patients with catheter duration more than 24 hours or less than 24 hours with a studied complication). This scenario allows the exclusion of catheters inserted for a short foreseeable period of time, for which the benefit of the bundle on the prevention of complications is low according to the results of CLEAN 3 [5].

Scenario analysis 2. A NH-SMC analysis (observed results) on "Global" patient sample: Time of observation was of 0–14 1st PVC-days without PVC complication costs. This scenario removes the cost of complications for which management is not standardized between hospitals, potentially favoring the bundle group.

Sensitivity analyses. The estimated transition probability matrix of the NH-SMC model was based on individual patient data from CLEAN-3 study [5]. This analysis can be considered as a non-homogeneous Semi-Markov Chain Monte Carlo modeling which takes into account time dependency of state transition, duration in each state, and individual path of states through time. Instead of parametric Monte Carlo simulation, the *msm* package [10] allows to quantify uncertainty with nonparametric bootstrap methods. Nonparametric bootstrap 95% confidence intervals (95%CI) were estimated for the transition probability matrix between health states, and the mean cost per patient for a 14-day time horizon in hospital (including ED visit). The bootstrap method that has been adopted was that of the *boot.ci* algorithm from the boot package [11–13]. This function generates 5 different types of equi-tailed two-sided nonparametric confidence intervals. These are the first order normal approximation, the basic bootstrap interval, the studentized bootstrap interval, the bootstrap percentile interval, and the adjusted bootstrap percentile (BCa) interval. We used the bootstrap percentile interval (*perc*) method.

Results

The observed "global" patient (alive, discharge or dead) from CLEAN-3 IPD: Base case scenario

Effectiveness: Distribution of patients through health states and transitional events (observed Markov cycle: Each 1.4 days, a patient can change his/her health status) and duration in each non absorbing health state. The NH-SMC modeling estimated that patients change health states, or remain in the same health state, every 1.4 days. This Markov cycle is thus close to the observable realities of the Clean-3 database. After 1.4 days of 1st catheterization, 58% of patients were still in health state 1 (no event, 1st PVC) in BDs group,

compared to 51% in SDs group. After 2.8 days of 1st catheterization, 27% of the patients were still in health state 1 (no event, 1st PVC in place) in BDs group, against 19% in SDs group. After 4.2 days of 1st catheterization, 11% of patients were still in health state 1 (no event, 1st PVC) in BDs group, compared to 6% in SDs group. The number of patients in health state 3 (no event, 2nd PVC in place), e.g., the Markov state that receives transitional events as dislodgement, phlebitis, diffusion, local infection or occlusion (the 1st PVC-related complications studied), was higher in the SDs group than in the BDs group (24% in the SDs group after 1.4 days of 1st catheterization, compared to 15% in the BDs group; 45% at 4.2 days compared to 30%).

The mean duration in health state 1 (no event, 1st PVC in place) was lower (1.82 days versus 2.12 days; p = 0.004) in SDs group compared with BDs group. The mean duration in health state 3 (no event, 2nd PVC in place; 7.79 versus 7.77 days) and in health state 2 (no event, no PVC in place) (3.59 versus 3.85 days) were comparable between patients in SDs and BDs groups, respectively.

Cost-effectiveness results per patient. The adjustment coefficient for 1st catheter time in days per patient, for health state 1 (no event, 1st PVC in place) was of 1.1618 (2.1226 / 1.8269).

The cost-effectiveness results for the observed "global" patient (not simulated), for each of the two compared groups and for a 14-day time horizon in hospital are shown in Table 6.

The 95% confidence intervals for cost per patient did not overlap; the saving per patient was statistically significant at 0.05 level (between €32 and €54), preventing 12.65 patients (out of 100) with unscheduled PVC removal.

Cost-effectiveness results per patient-PVC-day. The cost-effectiveness results for the observed "global" patient (not simulated), per patient-PVC-day, for each of the two compared groups and for a 14-day time horizon in hospital are shown in Table 7.

The 95% confidence intervals show that the saving per patient-PVC-day was estimated between €22 and €40, preventing 9.58 patients (out of 100) with unscheduled PVC removal per 1st PVC-day. As a consequence, BDs strategy is less costly and more effective than SDs strategy.

Scenario analyses

Scenario analysis 1: A non-homogeneous Semi-Markov Chain analysis on observed "Global" patient sample. Time of observation was of 2–14 1st PVC-days (considering catheterized patients with catheter duration more than 24 hours or less than 24 hours with a studied complication). *Cost-effectiveness results per patient*. The cost-effectiveness results for

Table 6. Cost-effectiveness results per patient from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Hospital-time Horizon: 14 days—Base case scenario.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient, adjusted on catheter-time (nonparametric bootstrap 95%CI)	€144.24 (€134.8; €154.2)	€102.11 (€95.4; €108.9)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled 1st PVC removal (%)	235/495 (47.47%)	172/494 (34.82%)
Difference in Cost per patient (95%CI)		€-42.13 (€-53.61; €-32.01)
Difference in Effectiveness		-12.65 patients / 100
ICER / Dominance		Dominate SDs (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t006

Table 7. Cost-effectiveness results per patient-PVC-day from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Hospital-time Horizon: 14 days–Base case scenario.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient-1st PVC-day (95%CI)	€78.95 (€71.15; €87.86)	€48.10 (€43.85; €52.44)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled PVC removal, per PVC-day (95%CI)	0.2598 (0.2399; 0.2810)	0.1640 (0.1524; 0.1766)
Difference in Cost per patient-PVC-day (95%CI)		€-30.85 (€-39.64; €-22.41)
Difference in Effectiveness per patient-PVC-day (95%CI)		-0.0958 (-0.1191; -0.0713)
ICER / Dominance		Dominate SDs strategy (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t007

the observed "global" patient (not simulated), for each of the two compared groups are shown in Table 8.

The 95% confidence intervals for cost per patient did not overlap; the saving per patient was statistically significant at 0.05 level (between €40 and €65), preventing 12.65 patients (out of 100) with unscheduled PVC removal.

Cost-effectiveness results per patient-PVC-day. The cost-effectiveness results for the observed "global" patient (not simulated), per patient-PVC-day, for each of the two compared groups are shown in Table 9.

The 95% confidence intervals show that the saving per patient-PVC-day was estimated between €23 and €41, preventing 10.27 patients (out of 100) with unscheduled PVC removal per 1st PVC-day. As a consequence, BDs strategy is less costly and more effective than SDs strategy.

Scenario analysis 2: A NH-SMC analysis on observed "Global" patient sample: Time of observation was of 0–14 1st PVC-days without 1st PVC complication costs. *Cost-effectiveness results per patient*. The cost-effectiveness results for the observed "global" patient (not simulated), for each of the two compared groups are shown in Table 10.

The 95% confidence intervals for cost per patient did not overlap; the saving per patient was statistically significant at 0.05 level (between €28 and €48), preventing 12.65 patients (out

Table 8. Cost-effectiveness results per patient from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Scenario analysis 1.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient, adjusted on catheter-time (nonparametric bootstrap 95%CI)	€169.42 (€160; €179)	€117.87 (€110; €126)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled PVC removal (%)	235/495 (47.47%)	172/494 (34.82%)
Difference in Cost per patient (95%CI)		€-51.55 (€-64.57; €-40.15)
Difference in Effectiveness		-12.65 patients / 100
ICER / Dominance		Dominate SDs (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t008

Table 9. Cost-effectiveness results per patient-PVC-day from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Scenario analysis 1.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient-1st PVC-day (95%CI)	€78.98 (€71.12; €87.68)	€47.32 (€42.96; €52.25)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled PVC removal, per PVC-day (95%CI)	0.27 (0.25; 0.29)	0.17 (0.16; 0.18)
Difference in Cost per patient-PVC-day (95%CI)		€-31.39 (€-41.16; €-23.27)
Difference in Effectiveness per patient-PVC-day (95%CI)		-0.10 (-0.13; -0.08)
ICER / Dominance		Dominate SDs strategy (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t009

of 100) with unscheduled PVC removal. As a consequence, BDs strategy is less costly and more effective than SDs strategy.

Cost-effectiveness results per patient-PVC-day. The cost-effectiveness results for the observed "global" patient (not simulated), per patient-PVC-day, for each of the two compared groups are shown in Table 11.

The 95% confidence intervals show that the saving per patient-PVC-day was estimated between €20 and €36, preventing 9.58 patients (out of 100) with unscheduled PVC removal per 1st PVC-day. As a consequence, BDs strategy is less costly and more effective than SDs strategy.

Sensitivity analyses for base case scenario and scenario analyses

From the NH-SMC model, the bootstrap 95%CI lower and upper bounds of the three cost-effectiveness analyses were shown in Tables 6–11. For each of the base case scenario and scenario analysis, from a cost-effectiveness point of view, the BDs strategy statistically dominates the SDs strategy for the observed "global" patient because of the non-overlapping nature of 95%CI regarding the cost-effectiveness criteria. Indeed, the results of the probabilistic sensitivity analysis are illustrated on the cost-effectiveness (CE) plane (Fig 3), which describes the difference in number of unscheduled PVC removal per patient-1st PVC-day and the difference in

Table 10. Cost-effectiveness results per patient from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Scenario analysis 2.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient, adjusted on catheter-time (nonparametric bootstrap 95%CI)	€131.12 (€123.60; €139.30)	€94.19 (€88.60; €100.21)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled PVC removal (%)	235/495 (47.5%)	172/494 (34.8%)
Difference in Cost per patient (95%CI)		€-36.93 (€-47.8; €-27.9)
Difference in Effectiveness		-12.65 patients / 100
ICER / Dominance		Dominate SDs (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t010

Table 11. Cost-effectiveness results per patient-PVC-day from observed data (CLEAN-3 database)–Observed global patient–Scenario analysis 2.

Strategy	SDs Standard devices (Reference strategy)	BDs Bundled devices (Assessed strategy)
Mean cost per patient-1st PVC-day (95%CI)	€71.77 (€65.65; €79.66)	€44.37 (€40.52; €48.14)
Effectiveness: Number of patients with unscheduled PVC removal, per PVC-day (95%CI)	0.26 (0.24; 0.28)	0.16 (0.15; 0.18)
Difference in Cost per patient-PVC-day (95%CI)		€-27.40 (€-36.44; €-20.19)
Difference in Effectiveness per patient-PVC-day (95%CI)		-0.10 (-0.12; -0.07)
ICER / Dominance		Dominate SDs strategy (less costly, more effective)

CI: Confidence interval; PVC: Peripheral Venous Catheter; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio = Difference in Cost / Difference in Effectiveness.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.t011

cost per patient-1st PVC-day between the BDs strategy and the SDs strategy from 1,000 bootstrap replicates in each group. All the points of the CE plane (e.g., incremental cost-effectiveness ratios) from the simulations consistently confirmed that the BDs strategy is more effective and less costly than the SDs strategy.

Discussion

Regardless of the scenario analysis performed, the health technology evaluated passed the cost-effectiveness test. Indeed, after adjustment for 1st catheter time and regarding results per patient for the base case scenario, the BDs strategy avoided 10 (95%CI: 7; 12) patients (out of 100) with unscheduled first catheter removal and the average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €42 (95%CI: €32; €54) per patient. Regarding the cost results per day of first catheter, the average costs per first catheter day were of €79 (95%CI: €71; €88) in the SDs group and of €48 (95%CI: €44; €52) in the BDs group. The average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €31 (95%CI: €22; €40) per patient-day of first catheter.

For the first scenario analysis (time of observation of 2–14 1st PVC-days, considering catheterized patients with catheter duration more than 24 hours or less than 24 hours with a studied complication), the BDs strategy avoided 10 (95%CI: 8; 13) patients (out of 100) with unscheduled first catheter removal and the average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €51 (95%CI: €40; €65) per patient. Regarding the cost results per day of first catheter, the average costs per first catheter day were of €79 (95%CI: €71; €88) in the SDs group and of €47 (95%CI: €43; €52) in the BDs group. The average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €31 (95%CI: €23; €41) per patient-day of first catheter.

For the second scenario analysis (time of observation of 0–14 1st PVC-days, without considering 1st PVC-related complications costs), the BDs strategy avoided 10 (95%CI: 7; 12) patients (out of 100) with unscheduled first catheter removal and the average costs per patient were respectively €131 (95%CI: €124; €139) in the SDs comparator group and €94 (95%CI: €89; €100) in the BDs group. The average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €37 (95%CI: €28; €48) per patient. Regarding the cost results per day of first catheter, the average costs per first catheter day were of €72 (95%CI: €66; €80) in the SDs group and €44 (95% CI: €41; €48) in the BDs group. The average cost saving induced by the BDs strategy was estimated at €27 (95%CI: €20; €36) per patient-day of first catheter.

In Clean 3, 407 patients (41%) required an unscheduled PVC removal before discharge. Insertion of a second catheter in connection with unscheduled removal of the first catheter

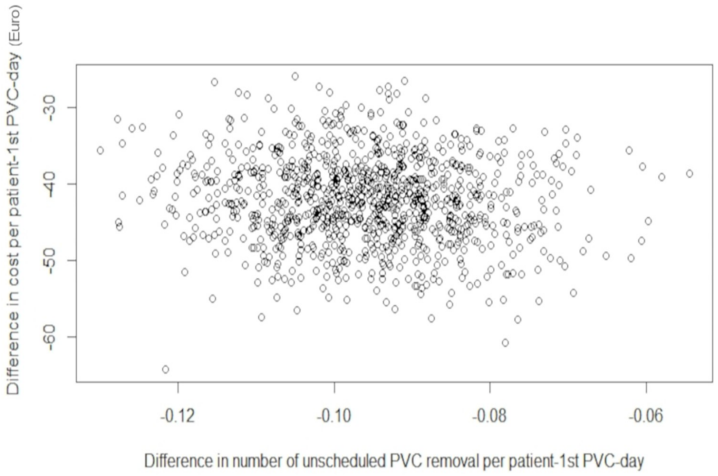


Fig 3. Probabilistic sensitivity analysis: Cost-effectiveness plane for the base case analysis. PVC: Peripheral Venous Catheter.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269750.g003

was more frequent (p = 6.058e-5) in the standard approach group (235 patients [47.5%]) than the bundled approach group (172 patients [34.8%]). We note that the mean catheter-time was different between the two groups; they were longer in the group of patients with bundled approach. The results of statistical tests indicate that it was necessary to adjust the comparisons between the two devices groups on 1st catheter-time.

After adjusting for 1st catheter-time, the rates of patients discharged from hospital (per 1000 patient-hours of catheter), before the end of the study and not having had an unscheduled catheter removal, were statistically comparable between the bundled approach and the standard approach groups (95% confidence intervals overlapped). We conclude that the "hospital discharge" condition has not influenced the differential cost-effectiveness outcome between patients in the bundled approach group and those in the standard approach group. This result validates the approach of not considering the cost of the hospital stay in our cost-effectiveness study, but rather focusing on the costs of complications and unscheduled catheter removals. Similarly, the rates of patient deaths (per 1000 patient-hours of catheter time) were comparable between the bundled approach and the standard approach groups.

The non-homogeneous multi-state semi-markovian model (NH-SMC) in continuous time is a suitable mathematical tool to be fitted to longitudinal data based on individual patient data (IPD) available in CLEAN-3 database (Poitiers University Hospital). The literature in this field frequently offers examples based on static decision tree models, used for both cost-effectiveness or cost-benefit studies [14–16], except for the latest Maunoury et al. paper on this topic [17]. The feature of the current modeling relates to the fact that it is based on real-life individual patient data, and not on published mean values from the literature. The time-dependence addressed here (e.g., evolution of the risk of developing a PVC-complication with increased catheterization time) corroborates that the non-homogeneous modeling approach is suitable considering the nature of the available data and the medical wards settings.

The rationale of the sensitivity analysis for scenario 1 (Hospital-Time Horizon: 2–14 days for all patients and 0–1 day for patients with complications) was to assess the intrinsic effect of the health technology studied by allowing it time to act beyond the first 24 hours of catheter placement, as reported in the manuscript of CLEAN3 [5]. The rationale of the sensitivity

analysis for scenario 2 (not taking into account the costs of complications leading to unscheduled PVC removal for the first catheter) was to evaluate the economic impact of the technology studied by considering only the costs linked to the use of catheters, without considering the other events that the patient may experience during the studied time horizon in medical wards.

Few studies have investigated costs associated with PVC insertion, daily maintenance, and catheter removal. These costs vary according to the organization of care, the type of device used, the year the study was conducted. They should include the cost of waste disposal, which is rarely the case. In addition, due to inflation, these costs need to be adjusted to allow for comparison between studies conducted at different times.

In the Netherlands, the average costs for catheter insertion were estimated to be €11.67 in 2019, but varied significantly with the number of cannulation attempts, from €9.32 for patients with a successful first attempt to €65.34 when five attempts were required [18]. In Australia, the average cost in 2016 was €6.39 (€6.75 at 2019 costs, the year CLEAN-3 was performed) [19]. Costs of up to about €30 for the first attempt have been reported by others [20]. Through a series of observations of caregiver practices in our hospital, we estimated similar costs (€8.20 with the standard approach and €9.74 with the bundle approach). The cost of catheter removal was estimated at €1.92 (€1.95 at 2019 costs) in an Australian study [19], a value close to our study estimate (€2.32 with the standard approach and €2.26 with the bundled approach).

Catheter failure is a frequent event, occurring in 41% of CLEAN-3 patients, a figure close to the average of 45% observed in previous randomized trials [2]. Catheter failure increases costs because of the need to change the catheter and to handle the complication. Here again, few data are available in the literature concerning the cost of changing catheters or treating complications. Indeed, there is no protocol for the management of these complications applied universally. We therefore estimated them on the basis of series of observations in our hospital. Average costs to handle one episode of diffusion (€4.09 vs [€0.12-€19.41]), occlusion (€3.67 vs [€0.25-€14.03]) and phlebitis (€12.27 vs [€0.04-€14.49]) were in the range of values reported in China [21].

This NH-SMC model has some limitations. First, it was built on a single clinical study because it was the only RCT available with this particular product. Second, the cost-effectiveness analysis was based on a scenario specific to French medical wards, with their own protocol to treat complications. As a consequence, the NH-SMC model cannot be directly transposed to other settings or other countries with different settings. This transposition would require local individual data on time-dependent probabilities of transition among health states at the daily level. Further studies involving other countries are needed to generalize our results and therefore our findings do not necessarily predict similar cost effectiveness of bundle of the studied devices in other countries or in specific patients' subgroups. Nevertheless, our results show that 1) globally our costs for PVC insertion, daily use and ablation are in the low range of the literature data and 2) excluding the costs of complications which could be a questionable point (cf. Scenario analysis 2), the BDs strategy keep a significant benefit. This study also has the non-technical limitation of being sponsored by industry (the BD Company). However, an external research organization (Statesia) was hired by the University Hospital of Poitiers to handle independently the development of the cost-effectiveness model and the data analysis to remove any possible bias. Non-BD authors have worked for the preparation of the manuscript, with the final version being approved by all non-BD authors prior to submission.

Conclusion

According to the sensitivity analysis (nonparametric bootstrap 95% confidence intervals) which addresses the level of uncertainty of the mean results, and the results highlighted in this

study, the bundled devices (BDs) passed the test for cost-effectiveness within a conservative scenario defined through the base case scenario. The BDs strategy is significantly more effective to prevent PVC-complications and, as a consequence, unscheduled PVC-removal, when compared to the standard devices approach (SDs), with significant savings for the hospital. As a consequence, from a cost-effectiveness point of view, we can recommend the routine use of these bundled devices for patients in medical wards.

Supporting information

S1 File. Detailed resources and costs of the cost-effectiveness study. CHG: Chlorhexidine Gluconate gel; PVI: povidone iodine-alcohol solution; PVC: Peripheral Venous Catheter. (XLSX)

Acknowledgments

The authors would like to thank all stakeholders involved in the CLEAN-3 Study, which is at the origin of this cost-effectiveness study, including the members of the CLEAN-3 study group: Emergency Department and SAMU 86 Centre 15, University Hospital of Poitiers, France (J Guenezan MD, N Marjanovic MD, B Drugeon MD, R O Neill MD, Prof O Mimoz PhD); University of Poitiers, UFR de Médecine-Pharmacie, Poitiers, France (J Guenezan MD, N Marjanovic MD, Prof F Roblot PhD, P Palazzo PhD, M Pichon PhD, M Boisson PhD, Prof D Frasca PhD, Prof O Mimoz PhD); INSERM U1070, Pharmacology of Anti-Infective Agents, Poitiers, France (J Guenezan MD, Prof F Roblot PhD, M Pichon PhD, M Boisson PhD, Prof O Mimoz PhD); Geriatric Department, University Hospital of Poitiers, France (E Liuu MD); Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospital of Poitiers, France (Prof F Roblot PhD); Neurology Department, University Hospital of Poitiers, France (P Palazzo PhD); Pneumology Department, University Hospital of Poitiers, France (V Bironneau MD); Hepato-Gastro Enterology Department, University Hospital of Poitiers, France (F Prevost MD), Methodology-Data-Management platform, University Hospital of Poitiers, France (J Paul MSc); Department of Infectious Agents, Bacteriology-Hygiene Laboratory, University Hospital of Poitiers, France (M Pichon PhD); Department of Anesthesia, Intensive Care and Peri-Operative Medicine University Hospital of Poitiers, France (M Boisson PhD, Prof D Frasca PhD); INSERM U1246, Methods in Patients-centered outcomes and Health Research–SPHERE, Nantes, France (Prof D Frasca PhD).

Author Contributions

Conceptualization: Franck Maunoury, Bertrand Drugeon, Olivier Mimoz, Jeremy Guenezan.

Data curation: Bertrand Drugeon, Olivier Mimoz.

Formal analysis: Franck Maunoury.

Funding acquisition: Olivier Mimoz.

Investigation: Bertrand Drugeon, Matthieu Boisson, Nicolas Marjanovic, Raphael Couvreur, Olivier Mimoz, Jeremy Guenezan.

Methodology: Franck Maunoury.

Project administration: Franck Maunoury.

Supervision: Franck Maunoury, Olivier Mimoz.

Validation: Olivier Mimoz.

Visualization: Franck Maunoury.

Writing – original draft: Franck Maunoury, Bertrand Drugeon.

Writing – review & editing: Franck Maunoury, Bertrand Drugeon, Matthieu Boisson, Nicolas Marjanovic, Raphael Couvreur, Olivier Mimoz, Jeremy Guenezan.

References

1. Rickard CM, Marsh N, Webster J, Runnegar N, Larsen E, McGrail MR, et al. Dressings and securements for the prevention of peripheral intravenous catheter failure in adults (SAVE): a pragmatic, randomised controlled, superiority trial. The Lancet. 2018; 392(10145):419–30. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31380-1 PMID: 30057103
2. Helm RE, Klausner JD, Klemperer JD, Flint LM, Huang E. Accepted but Unacceptable: Peripheral IV Catheter Failure. J Infus Nurs. 2015; 38(3):189–203. https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000100 PMID: 25871866
3. Tuffaha HW, Rickard CM, Webster J, Marsh N, Gordon L, Wallis M, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Clinically Indicated Versus Routine Replacement of Peripheral Intravenous Catheters. Appl Health Econ Health Policy. 2014; 12:51–8. https://doi.org/10.1007/s40258-013-0077-2 PMID: 24408785
4. Lim S, Gangoli G, Adams E, Hyde R, Broder MS, Chang E, et al. Increased Clinical and Economic Burden Associated With Peripheral Intravenous Catheter–Related Complications: Analysis of a US Hospital Discharge Database. INQUIRY. 2019; 56:1–14. https://doi.org/10.1177/0046958019875562 PMID: 31524024
5. Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, Neill RO, Liuu E, Roblot F, et al. Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial. Lancet Infect Dis. 2021; 21(7):1038–48. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30738-6 PMID: 33539734
6. Choices in methods for economic evaluation–Haute Autorité de Santé. 2020;1–115.
7. Weinstein MC, Fineberg HV, Elstein A, Frazier H, Neuhauser D, Neutra R, et al. Clinical Decision Analysis. Med Decis Making. 1980;94–7.
8. Beck JR, Pauker SG. The Markov Process in Medical Prognosis. Med Decis Making. 1983; 3(4):419–58. https://doi.org/10.1177/0272989X8300300403 PMID: 6668990
9. Janssen J, Limnios N. Semi-Markov Models and Applications. Springer. 1999. (Kluwer Academic Publishers).
10. Jackson CH. Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for *R*. J Stat Softw [Internet]. 2011. 38(8):1–28 [cited March 2nd 2022] Available from: http://www.jstatsoft.org/v38/i08/.
11. Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. J Am Stat Assoc. 1987; 82(397):171–85.
12. DiCiccio T, Efron B. Bootstrap Confidence Intervals. Statiscal Sci. 1996; 11(3):189–212.
13. Davison A, Hinkley DV. Confidence Intervals. In: Bootstrap Methods and their Application. Cambridge University Press. 1997. p. 191–255. (Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics).
14. Schwebel C, Lucet J-C, Vesin A, Arrault X, Calvino-Gunther S, Bouadma L, et al. Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study. Crit Care Med. 2012; 40(1):11–7. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822f0604 PMID: 21926570
15. Crawford AG, Fuhr JP, Rao B. Cost–Benefit Analysis of Chlorhexidine Gluconate Dressing in the Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004; 25(8):668–74. https://doi.org/10.1086/502459 PMID: 15357159
16. Ye X, Rupnow M, Bastide P, Lafuma A, Ovington L, Jarvis WR. Economic impact of use of chlorhexidine-impregnated sponge dressing for prevention of central line-associated infections in the United States. Am J Infect Control. 2011; 39(8):647–54. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2010.11.008 PMID: 21641681
17. Maunoury F, Motrunich A, Palka-Santini M, Bernatchez SF, Ruckly S, Timsit J-F. Cost-Effectiveness Analysis of a Transparent Antimicrobial Dressing for Managing Central Venous and Arterial Catheters in Intensive Care Units. Ricci Z, éditeur. PLOS ONE. 2015; 10(6):e0130439. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130439 PMID: 26086783
18. Van Loon FH, Leggett T, Bouwman AR, Dierick-van Daele AT. Cost-utilization of peripheral intravenous cannulation in hospitalized adults: An observational study. J Vasc Access. 2020; 21(5):687–93. https://doi.org/10.1177/1129729820901653 PMID: 31969049

19. Tuffaha HW, Marsh N, Byrnes J, Gavin N, Webster J, Cooke M, et al. Cost of vascular access devices in public hospitals in Queensland. Aust Health Rev. 2018; 43(5):511–5.

20. Steere L, Ficara C, Davis M, Moureau N. Reaching One Peripheral Intravenous Catheter (PIVC) Per Patient Visit With Lean Multimodal Strategy: the PIV5RightsTM Bundle. J Assoc Vasc Access. 2019; 24 (3):31–43.

21. Liu C, Chen L, Kong D, Lyu F, Luan L, Yang L. Incidence, risk factors and medical cost of peripheral intravenous catheter-related complications in hospitalised adult patients. J Vasc Access. 2020;1–10. https://doi.org/10.1177/1129729820978124 PMID: 33302797

antibiotics

MDPI

Article

Impact of Skin Disinfection on Cutaneous Microbiota, before and after Peripheral Venous Catheter Insertion

Manon Prat [1,2], Jeremy Guenezan [2,3], Bertrand Drugeon [2], Christophe Burucoa [1,2], Olivier Mimoz [2,3] and Maxime Pichon [2,3,*]

[1] CHU Poitiers, Bacteriology Laboratory, Infectious Agents Department, 86021 Poitiers, France
[2] INSERM U1070, Pharmacology of Antimicrobial Agents and Antibiotic Resistance, University of Poitiers, 86073 Poitiers, France
[3] CHU Poitiers, Emergency Room Department, 86021 Poitiers, France
* Correspondence: maxime.pichon@chu-poitiers.fr; Tel.: +33-(0)5-4944-4143

Abstract: Introduction. Patients with invasive medical devices are at high risk for infection. Skin colonization is the initial stage of these infections, leading to the recommendation of practices requiring disinfection using antiseptics. Microbial communities playing a major role in skin health could be impacted by antiseptic procedures. Aim. To characterize and compare the bacterial communities of skin samples from patients before an antisepsis procedure, and after removal of the medical device itself, according to the nature of the antiseptic molecule (povidone iodine or chlorhexidine). Methods. The study focused on alterations in bacterial communities depending on the nature of the antiseptic procedure and type of intravascular device. After amplification of 16S rDNA, libraries (n = 498 samples) were sequenced using MiSeq platform. Results. Using an in-house pipeline (QIIME2 modules), while no alteration in skin microbiota diversity was associated with antiseptic procedure or PVC type, according to culture results ($p < 0.05$), alterations were at times associated with restricted diversity and higher dissimilarity ($p < 0.05$). Antiseptic procedures and PVC types were associated with the modification of specific bacterial representations with modulation of the Bacillota/Bacteroidota (Firmicutes/Bacteroidetes) ratio (modulation of *C. acnes*, *Prevotella*, *Lagierella*, and *Actinomyces* spp.) ($p < 0.05$). At baseline, the microbiota shows certain bacteria that are significantly associated with future PVC colonization and/or bacteremia ($p < 0.05$). All of these modulations were associated with altered expression of metabolic pathways ($p < 0.05$). Discussion. Finally, this work highlights the need to optimize the management of patients requiring intravascular devices, possibly by modulating the skin microbiota.

Keywords: peripheral venous catheter; prevention; antiseptics; skin microbiota; sequencing

check for updates

Citation: Prat, M.; Guenezan, J.; Drugeon, B.; Burucoa, C.; Mimoz, O.; Pichon, M. Impact of Skin Disinfection on Cutaneous Microbiota, before and after Peripheral Venous Catheter Insertion. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1209. https://doi.org/10.3390/antibiotics11091209

Academic Editor: Vincent Chi Chung Cheng

Received: 20 July 2022
Accepted: 5 September 2022
Published: 7 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introduction

The skin is a very particular habitat, colonized by a very unique set of micro-organisms [1]. Microbial communities play a major role in skin health and disease, including immune maturation and resistance to colonization by skin pathogenic microorganisms. [2–4]. As in other anatomical niches, previous studies have described a very stable community, which varies not only between individuals but also within a particular individual [5,6]. The most obvious intervention that could disrupt the integrity and function of the microbiota is based on the administration of antimicrobials to reduce the risk or impact of infection by microorganisms that, while not focused on this microbiota itself, could impact the skin microbiota [7,8]. In the first place, this is particularly important for antiseptic molecules (or mixtures), i.e., antimicrobial agents used for their non-specific mechanisms of action [9,10].

Healthcare-associated infections can be responsible for significant morbidity and mortality, but this varies by type of healthcare facility. Patients with invasive medical devices, such as central or peripheral venous catheters (CVCs), are at high risk for infection because

of their open access point to the bloodstream [11]. Colonization of the skin by potentially pathogenic microbial strains is the initial stage of these infections, which leads to the recommendation of practices requiring skin disinfection with antiseptic mixtures. As previously mentioned, these molecules, which have non-specific mechanisms of action, have a broad-spectrum impact on the microbiota, particularly on the cutaneous microbiota [12–15]. The latter has an important role in reducing the risk of infection, justifying the need not to alter the homeostasis of the skin microbiota (for example, by selecting certain species, including environmental germs, which are resistant to the antiseptic procedures used). Although antiseptic procedures have been extensively studied in the short term, little is known about the impact of antisepsis on the skin microbiota, particularly in relation to the molecule and the clinical outcome [12,13,16,17].

In this context, we performed a microbiological study of a real-life clinical study to describe the change in skin microbiota during hospitalization of patients requiring a peripheral venous catheter (PVC), randomized according to the nature of the antiseptic agents.

2. Results

2.1. Study Population

During the inclusion period, 166 patients met all the inclusion criteria and none of the exclusion criteria and were successfully included. Baseline characteristics are summarized in Table 1. No difference could be observed between groups in terms of baseline characteristics and time between catheter insertion and removal. One may note over-representation of samples $\geq 10^3$ UFC/mL if culture-positive in the povidone-iodine alcohol group compared to the chlorhexidine alcohol group.

Table 1. Characteristics of the included patients according to their randomization arm.

Allocation Group	**Chlorhexidine-Alcohol (*n* = 76; 45.8%)**	**Povidone-Iodine-Alcohol (*n* = 90; 54.2%)**
Sex (Male; *n*; x% of the respective category)	35 (46.1)	48 (53.3)
Age category in years (*n*; x%)		
18–30	5 (6.6)	3 (3.3)
31–45	4 (5.3)	8 (8.9)
46–60	8 (10.5)	10 (11.1)
61–75	23 (30.3)	16 (17.8)
76–90	28 (36.8)	38 (42.2)
>90	8 (10.5)	15 (16.7)
Innovative PVC type (*n*; %)	35 (46.1)	43 (47.8)
Local inflammation (*n*; x%)	1 (1.3)	-
Positive PVC culture (*n*; %)	33 (43.4)	43 (47.7)
$\geq 10^3$ UFC per mL (*n*; % of the positive culture)	1 (3.0)	23 (53.5)
$<10^3$ UFC per mL (*n*; % of the positive culture)	32 (97.0)	20 (46.5)
Positive blood culture (*n*; % of patients sampled for blood culture) *	33 (43.4)	43 (47.8)
Other infection (*n*; %)	3 (3.9)	3 (3.3)
Time elapsed between catheter insertion and removal (mean; SEM)	2.30 (0.23)	2.50 (0.16)

*: all positive blood cultures were considered, including vials contaminated with skin bacteria (coagulase negative *Staphylococci*). Note that the analytical positive controls were valid and that the analytical negative control did not produce sufficient data after applying the filtering parameters described above, thereby validating the following results.

2.2. No Alteration in the Diversity of the Skin Microbiota Was Associated with Antiseptic Procedure or Type of PVC, According to the Results of Blood or PVC Cultures

Regarding the alpha diversities, no differences could be observed according to sex ($p > 0.05$). On the contrary, differences could be observed (for all indices) according to patient age group, with more differences between the extreme age groups (18–30 and >90 years; $p < 0.05$). While no difference could be observed between the D0 (skin microbiota sampled before antiseptic exposure) and D+ (skin microbiota sampled before PVC removal) samples regarding these diversities ($p > 0.05$), an impact of the time between them, for samples within 24 h of each other, was observed, with more difference for longer duration ($p < 0.05$). No difference in terms of alpha diversity was observed on the D+ samples regarding the nature of the antiseptic procedure or the innovative or usual PVC ($p > 0.05$). No difference in alpha diversity could be observed regarding the positivity of a blood culture during the clinical history of the sampled patient ($p > 0.05$). On the other hand, statistical differences or trends were observed, with a restriction of diversity, concerning the presence/absence of bacteria colonizing the catheter, when $\geq 10^3$ UFC/mL (Simpson and Pielou index, $p < 0.05$ and $p < 0.1$, respectively) (Figure 1). Of note, the presence of a concurrent non-cutaneous infection did not significantly impact the alpha diversities of the samples ($p > 0.05$).

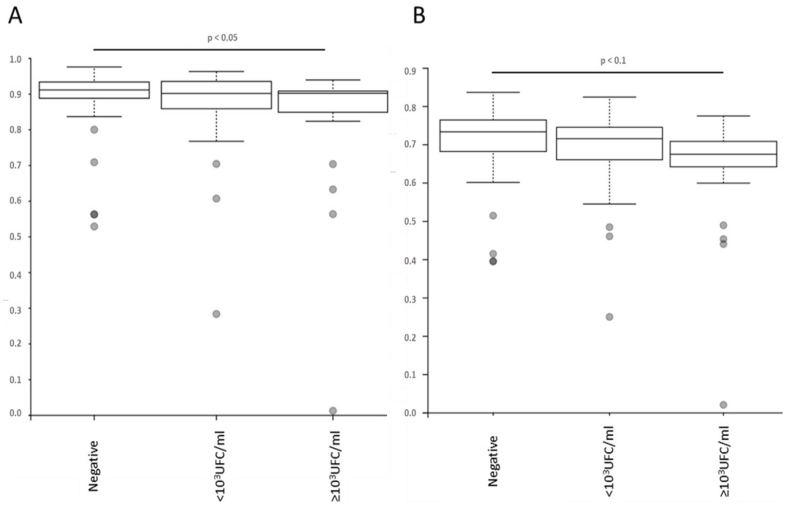


Figure 1. Comparison of alpha-diversities, determined with different indexes ((**A**) Simpson; (**B**) Pielou) according to the results of the PVC culture. The box plots represent the mean and interquartile range for each index, and the vertical axis is the respective index value.

Regarding beta diversities, a slight difference was observed with respect to sex for the Jaccard and unweighted Unifrac indices ($p < 0.05$) and all indices tested confirmed a difference according to patient age ($p < 0.05$), especially for extreme ages (>90 years). On the other hand, no difference in diversity could be observed with regard to assigned antiseptic procedure and type of PVC ($p > 0.05$). Given that sample diversities were significantly different between the D0 and D+ samples ($p < 0.05$), diversities for all indices were different by blood culture result (sterile or below/above threshold; $p < 0.05$) and by positivity of a blood culture sample ($p < 0.05$, except for Unifrac parameters, which only showed a trend) (Figure 2).

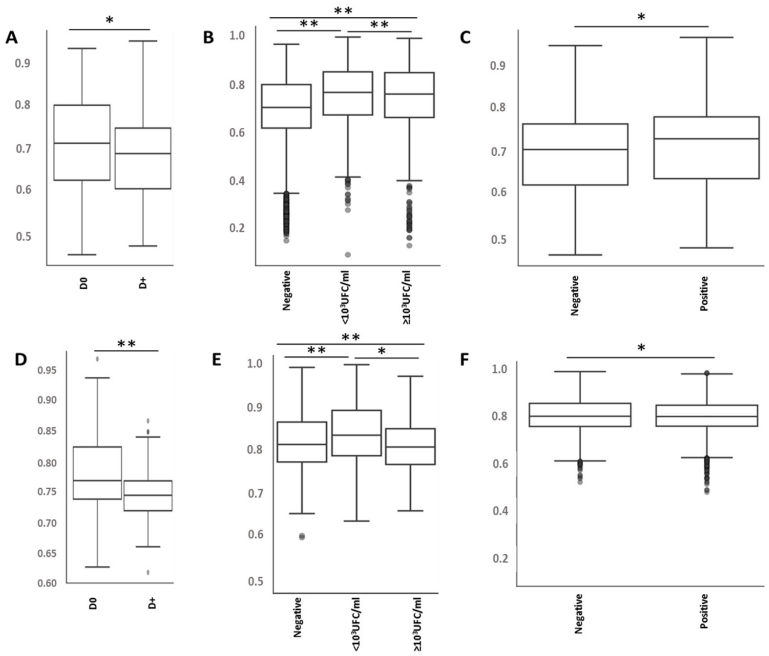


Figure 2. Comparison of beta-diversities, determined with different indexes (Bray Curtis Indexes, (**A**–**C**); and Jaccard indexes, (**D**–**F**)) according to the nature of the sample (D0 or D+; (**A**,**D**)) or results of the PVC (**B**,**E**) and blood cultures (**C**,**F**). *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; D0: initial sample; D+: ablation sample. The box plots represent the mean and interquartile range for each permutation, and the vertical axis represents the distance between groups.

2.3. Antiseptic Procedures and PVC Types Are Associated with the Modification of Specific Bacteria Representations

Although microbiota composition analysis did not predict clinical outcome or therapeutic management, all parameters showed a difference in the respective proportions of certain bacteria. Initially, the parameter of age was associated with an overrepresentation of *Cutibacterium* sp. and *Corynebacterium propinquum/pseudodiphtericum* in elderly patients (especially after 75 years).

Samples could be distinguished according to their composition. On the phylum level, the Bacillota/Bacteroidota (Firmicutes/Bacteroidetes) ratio was significantly two-fold lower in the D+ sample compared to the D0 sample. Moreover, if proportion of Pseudomonadota (Proteobacteria) increased between the two groups, Actinomycetota (Actinobacteria) demonstrated the opposite. On the genus and species level, only overrepresentation was significantly observed, on *Methylobacterium*, *Microbacterium* sp., *Sphingomonas* sp., *Gordonia* (*polyisoprenivorans*) and *Stenotrophomonas* sp., in D+ samples.

Focusing on D+ samples, *Ruminococcus* sp. and *Prevotella* sp. (*P.bivia* and *P. disiens*) were underrepresented in samples associated with positive blood vials. Samples associated with PVC colonization showed underrepresentation of *Prevotella* sp. (especially *P. bivia*), especially when the concentration was above the threshold.

The proportion of certain transient species was modified according to the nature of the antiseptic procedure, with overrepresentation of *Leptotrichia wadei* and *Fenollaria timonensis* after CHG, whereas PVI led to overrepresentation of *Actinomyces israelii* and *Lagierella massiliensis*. Similarly, the nature of the PVC changed when using innovative PVCs, including the proportion of genera (overrepresentation of *Lachnoanaerobaculum* sp., and *Blastococcus* sp.) and bacterial species observed (overrepresentation of *Actinomyces israelii*, and *Lagierella massiliensis*; and underrepresentation of *Prevotella disiens* and *P. buccalis*).

2.4. Antiseptic Procedures and PVC Types Are Associated with Modification of the Predicted Metabolic Pathways

Focusing on D+ samples, using MetaCyc prediction, the L-arginine super-pathway is overexpressed, particularly on its degradation to 4-aminobutanoate and L- ornithine production for patients assigned to CHG and/or with an innovative PVC. This L-arginine pathway is underrepresented in case of PVC colonization beyond the considered threshold.

2.5. Bacterial Microbiota before PVC Is Not Predictive of Complications but Is Different in Diversity and Composition

Focusing on the D0 samples, no distinction could be observed with respect to clinical parameters (sex and age) or according to randomly assigned groups (antiseptic procedure and PVC), using the alpha diversity indices. For the beta-dissimilarity indices, a statistical difference according to the bacterial concentration colonizing the PVC could be observed on the Jaccard indices, with more dissimilarity between above and below the threshold ($p < 0.05$; Figure 3).

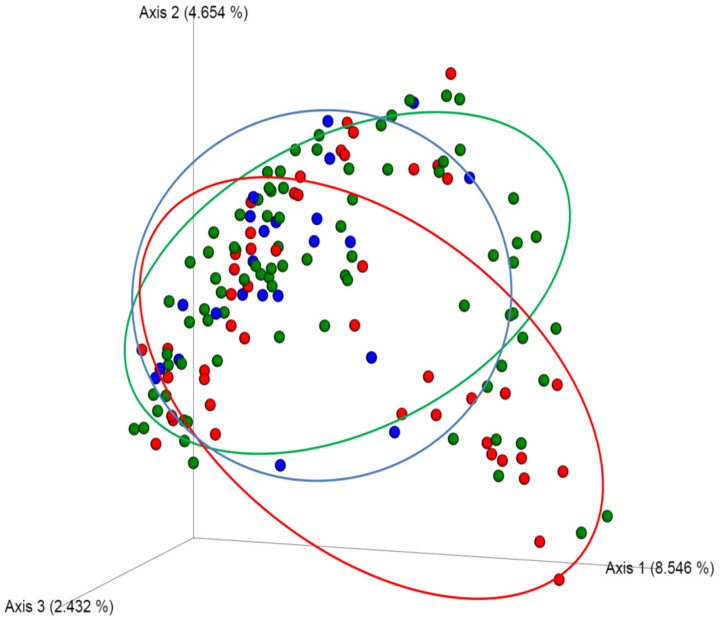


Figure 3. Principal component analysis representation of the skin microbiota at baseline, as a function of the occurrence of PVC colonization. In red and green the samples corresponding to future PVC colonization (above and below the threshold, respectively) are represented. In blue, the samples corresponding to negative culture are represented. PcoA demonstrated that the composition of the skin microbiota at baseline varied according to the colonization status of the PVC at the time of device removal.

The composition of the microbiota, at baseline, showed certain bacterial genera and species that were significantly associated with future PVC colonization above (*Roseomonas* sp., *Actinomyces* sp., *Corynebacterium kroppenstedtii*, and *Hymenobacter* sp.) or below the threshold (*Eubacterium hallii* and *Ruminococcus* sp.). Similarly, some bacterial taxa were associated with future blood culture positivity when present (*Acinetobacter lwoffii*, *Nesterenkonia* sp., *Escherichia* sp., *Eubacterium hallii*, *Pseudoglutamicibacter* sp., *Flavobacterium* sp., and *Collinsella* sp.) or absent (*Aggregatibacter* sp., *Porphyromonas* sp., *Prevotella* sp. and *Tetragenococcus* sp.). Note that MetaCyc predicted that all these bacteria were implicated in overrepresentation of benzoyl-CoA degradation.

3. Discussion

This study is the first to investigate the impact on the skin microbiota of two major antiseptic mixtures (povidone-iodine and chlorhexidine) for skin disinfection before peripheral venous catheters insertion to prevent catheter infection.

Studies on the microbiota have introduced the concept of "dysbiosis", which can be defined as "possible imbalance with respect to a normal state" [18]. This imbalance could result in a change in the composition or abundance of the entire microbial community or of specific microorganisms. Limiting the validity of Koch's postulate (indicating that a pathogen causes a distinct disease), they underline the need for a comprehensive and complex interpretation (coupled with thorough understanding) of the interactions between the host, microbial communities, and invasive pathogens.

Since the present study analyzed patients with similar clinical characteristics at the time of inclusion, the dysbiosis observed is solely due to the antiseptic mixture tested. If no difference in terms of alpha diversity (even with lower dissimilarity for ablation samples compared to initial samples) was observed according to the antiseptic procedure used or due to the occurrence of non-cutaneous infection, it is important to observe the impact of a time lapse of more than one day between the two samples of the skin microbiota. This last point agrees with the longitudinal study of the microbiota of non-diseased patients, which demonstrated a return to baseline in 12 to 24 h depending on the nature of the antiseptic molecule/mixture (ethanol or PVI) [19]. In addition, and as expected, a restriction of diversity was observed for the microbiota of patients presenting significant colonization of the intravascular device, attesting to overrepresentation of the species involved in this colonization, at the expense of the species initially present (reciprocally to the change under antibiotic treatment) [20]. This modification, depending on the biological and/or clinical consequences, is confirmed by the demonstration of lower dissimilarity in skin samples from patients with catheter infection ($>10^3$ CFU/mL) or positive blood culture compared with samples without.

In addition, it should be noted that the skin microbiota is an ecological niche that could be easily colonized by bacteria present in the hospital environment, depending on the equipment and care activities of the hospital. Even if the two groups analyzed correspond to patients hospitalized in the same hospital environment (monocentric study) and present similar demographic characteristics after selection, justifying that the present study could provide important information on the impact of the antiseptic process on the skin microbiota, very complex interactions could be present and cause the observed discrepancies. This last point underlines the need for further studies to demonstrate the extrapolability of the results obtained.

If the skin microbiota of patients is dominated by *Staphylococcaceae*, it is important to keep in mind that differences in the representation of certain species are found depending on the antiseptic procedure used, attesting to the dysbiosis generated. Post-exposure samples to antiseptic procedures showed a change in their Bacillota/Bacteroidota (Firmicutes/Bacteroidetes) ratio, resulting in increased Pseudomonadota (Proteobacteria) and decreased Actinomycetota (Actinobacteria). In the homeostasis of the skin microbiota, the most recent studies have associated these bacteria with the skin microbiota of prepubertal children, which changes during puberty, without knowing whether puberty allows the acquisition of new species or rather a modulation of those present, leading to inversion of this ratio [21,22]. The Actinomycetota (Actinobacteria), representing between one-third and one-half of the isolated species, mainly composed of *Corynebacterium* and *Cutibacterium*, could also attest to the strong impact of the antiseptic mixture used, with limitation of chlorhexidine to these two bacteria [23–26]. In addition, it is crucial to understand that the latter two play a major role in controlling the pathogenic strain so as to avoid invasion of wounds or intravascular devices, and the impact on them of antiseptic procedure dysbiosis [27]. The impact of the antiseptic mixture was associated with different overrepresentation of four bacteria, namely *Leptotrichia wadei* and *Fenollaria timonensis* (for chlorhexidine) and *Actinomyces israelii* and *Lagierella massiliensis* (for povidone iodine). To

date, the bacteria overrepresented after exposure to CHG have not been associated with modulation of the skin microbiota in health and disease, as they were isolated in oral or stool microbiota alone [28,29]. In contrast, if *L. massiliensis* has been isolated only in stool microbiota samples, *A. Israelii*, which is overrepresented after disinfection with PVI, was associated with skin injuries (described as responsible for 85% of extracervical skin injuries due to *Actinomyces* spp.) [30] Finally, and to a greater extent than the molecule, the overall infusion procedure is associated with modulation of the bacteria present in the physiologically "normal" microbiota. Innovative PVCs, requiring less intervention, have more *Lachnoanaerobaculum* sp. and *Blastococcus* sp. but fewer *Prevotella* sp. (including *P. buccalis* and *P. disiens*). Similarly, the latter were associated with higher concentration of bacterial colonizing PVCs but not with positive blood vials, indicative of bacteremia. Although CVCs with antimicrobial features have been associated with decreased catheter-related colonization and bacteremia, some studies have shown that infection rates may depend more on non-catheter-related factors, such as adherence to infection control standards, choice of insertion site, duration of catheter placement, and frequency of dressing changes. This last point may explain the advantage of using this innovative type of catheter, which limits intervention on the device and prolongs complication-free life [31].

When studying the predicted changes in metabolic pathways, depending on the changes in the species present, a change in the arginine catalytic pathway after exposure to chlorhexidine appears. In the literature, this pathway has been associated with *Cutibacterium* metabolism, which has demonstrated an ability to grow in the anoxic sebaceous gland, using proteases to release the amino acid arginine from skin proteins and lipases to degrade triglyceride lipids in the sebum, producing free fatty acids that promote bacterial adhesion [32].

The choice of product for rapid and effective skin antisepsis is most often limited to iodine derivatives or alcoholic chlorhexidine, which have demonstrated their efficacy in vitro and in vivo, compared to other molecules such as sodium hypochlorite or ethanol alone [14,15,33,34]. Nevertheless, a detailed study of human bacteriome has shown that recolonization of the skin is an inexorable effect, whatever the antiseptic procedure [35]. Furthermore, and by design, 16S metabarcoding approaches detect resident as well as transient bacteria (including "pathogenic" and "non-pathogenic" bacteria) in the skin microbiota. Nevertheless, highlighting bacteria of low pathogenicity and transient presence remains of important interest on two axes. First, from a clinical standpoint, and even if it does not result in bacteremia or other serious infection, local infection/inflammation caused by these bacteria could be detrimental to the patient, especially in hospitalized patients, and could result in (costly) prolonged hospitalization or morbidity [36–38]. Secondly, from a microbiological point of view, it has been demonstrated using co-culture protocols that cooperation between bacteria can result in a different pathogenicity [39]. Given this fact, even "non-pathogenic" bacteria (without any described pathogenicity at the moment), must be identified to understand the pathogenicity of all bacteria in these medical contexts.

This study has some limitations. First, the choice of sampling site, justified by usual patient management for PVC use in the hospital setting, could not be generalized to the whole body, as bacterial distribution is known to vary across the body [40]. Some studies have shown that the kinetics of microbiota restoration are to some extent a function of the location of the harvested anatomical site [19,22]. More than just a temporal consideration, as the core microbiota is different from site to site, it is obvious that antiseptic procedure septic impacts also differ. Second, the included population was elderly and had potentially confounding comorbidities or diseases, which limits generalization to a younger and healthier population, but did not impact the quality of comparisons between antiseptic protocols through initial randomization. Previous studies have shown that the composition of the human skin microbiota varies profoundly with age [41]. Nevertheless, it is important to note that, despite the constant disruptions that human skin undergoes in daily life, healthy adults stably maintain their skin communities for at least two years, while the dominant characteristics of skin microbial communities remain stable indefinitely, which is

similar to the stability observed in the gut that allowed the comparison, in younger and older patients alike [22].

4. Materials and Methods

4.1. Selected Samples

The present study was an ancillary to the CLEAN3 study [14]. Briefly, CLEAN 3 is an investigator-initiated, open-label, single-center, randomized, two-by-two factorial trial. Patients were prospectively recruited in the emergency department of the Poitiers University Hospital in France between 7 January 2019 and 6 September 2019. The objectives of the CLEAN3 study were to analyze the clinical impact of antiseptic agents (2% chlorhexidine-alcohol, CHG, or 5% povidone iodine-alcohol, PVI) and the nature of the intravascular devices employed (standard-of care or innovative).

Patients were included if they fulfilled all the following criteria: (i) adult patients ($\geq$18 years); (ii) requiring hospital admission in medical wards and placement of a single PVC for 48 h or longer; (iii) obtained written informed consent. Were excluded patients who presented at least one of the following criteria: (i) known intolerance, hypersensitivity or contraindication to any trial drug; (ii) being suspected of having a bloodstream infection; (iii) having skin injury increasing the risk of catheter infection; (iv) having intravascular catheter in place within the last 2 days, or within the last 2 weeks and with local signs of catheter complication; (v) being suspected of difficult catheter insertion (obesity, known IV drug users, non-visible venous network after placement of a tourniquet . . .); (vi) requiring surgery; (vii) having previously been enrolled in this study. All included patients were centrally randomized for antiseptic procedure allocation and type of PVC.

In addition to the CLEAN3 selection criteria, the following exclusion criteria were added due to their impact on the skin microbiota: (i) immunosuppression status (autoimmune disease, immunosuppressive treatment or disease); (ii) antibiotic treatment within the last two weeks before inclusion [42].

All included patients were sampled twice (before placement and after removal of the PVC) from the same anatomic region according to the protocol described in the Manual of Procedures for the NIH Human Microbiota Project [35,43]. Before disinfection according to the allocated protocol, gentle dermabrasion of the skin (5 cm $\times$ 5 cm square on the antecubital region of the perfused arm) was applied with an appropriate swab and then poured into nucleic acid preservative medium (eNat, Copan, Italy), before being stored at -80 °C until analysis (sample "D0"). Similarly, the same anatomic region was sampled after catheter removal (Sample "D+").

Culture of PVC tips was performed according to the 2018 recommendations of the French Society of Microbiology EUCAST (SFM). Briefly, intravascular PVC tips were collected in a sterile vial and mixed with 1 mL of saline. After plating 100 µL of this saline on blood agar for 48 h at 35+/$-$2 °C, all growing bacteria were identified using a MALDI-TOF (VitekMS, bioMérieux, Marcy l'étoile, France) and enumerated to distinguish colonized (according to the threshold of 10^3 Colony Forming Units, CFU, per mL) from uncolonized PVCs. In addition to the volume used for routine diagnosis, 200 µL of saline samples used for vortex of PVCs were mixed with RNAlater (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) (ratio 1:2) in a LowBinding tube (Eppendorf, Hamburg, Germany) before being frozen and stored at -80 °C until analysis [14].

Note that all relevant clinical information was collected prospectively during sample collection by the investigators involved in the study (J.G., B.D., O.M., and M.Pi.). Relevant clinical information could have been considered as potential confounding biases (gender, age, "other" nonvascular infection, time between catheter insertion and removal) or biologically and/or clinically relevant to analyze local inflammation, type of CVP, results of CVP tip culture (routinely obtained), and results of blood culture (if collected during the patient's routine clinical management).

4.2. Sample Preparation

Samples were prepared according to a complete 16S rDNA sequencing in-house protocol [44]. DNA extraction was performed according to manufacturer's recommendations using an QIAmp® PowerFecal® Pro DNA kit (Qiagen, Venlo, The Netherlands) with association of bead-beating and enzymatic lysis. Nucleic acids were eluted in 50 µL of Low TE buffer (Eurobio, Les Ulis, France) before quantification using the dsDNA High Sensitivity assay (Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) on Qubit 4.0 fluorometer (Invitrogen). According to the quantification, the extract could have to be diluted before initiation of the library production process. A negative control (no-template control) was added to the process and thereafter considered, as were other clinical samples. Analytical positive controls (Skin Microbiota Genomic Mix, ATCC MSA-1005) and ZymoBIOMICS Microbial Community Standard) and negative control (a blank collection/transport medium considered and analyzed like other skin samples) were applied for each experiment to validate the analytical and bioinformatic process and comparisons.

According to Illumina recommendations, libraries were then produced following fusion PCR targeting V1–V3 16S rDNA regions as described previously [23]. Briefly, PCR reactions were carried out at a total volume of 25 µL for each sample, containing final concentrations of 1X KAPA HiFi HotStart ReadyMix (Roche, Bâle, Switzerland), 1 µM 16S-V1-fwd primer, 1 µM 16S-V3-rvs primer, and 100 ng maximum of template DNA per reaction. As in other publications focusing on skin microbiota, PCR was carried out using the following cycling conditions: 95 °C for 3 min; 30 cycles of 95 °C for 30 s, 55 °C for 30 s, and 72 °C for 30 s; 72 °C for 5 min kept at 4 °C; the amplified products were then visualized on a 1.5% agarose gel [45].

After manual verification by two operators (M.Pr. and M.Pi.), validated PCR products corresponding to the D0 and D+ couple of a patient were purified using NucleoMag NGS Clean-up and Size Select beads (Macherey-Nagel, Hoerdt, France) using a 1.8:1 ratio and 80% ethanol as recommended before quantification using the Qubit 1x ds DNA HS Assay Kit (Invitrogen) on the Qubit 4.0 Fluorometer (Invitrogen). Indexing was performed using the Nextera® XT Index Kit V2 Set D (Illumina, CA, USA) according to manufacturer's recommendations for fusion PCR. After final quantification using the Qubit 4.0 Fluorometer, all libraries were pooled in equimolar amounts for 96-sample total libraries and then diluted to 15 pM, denatured and 5%-PhiX-spiked before final sequencing using a MiSeq V3 paired-end kit.

4.3. Bioinformatic Analyses

Microbiota bioinformatics were performed with QIIME 2 2018.8 [46]. After demultiplexing, raw sequence data were trimmed at a length of 280 bp and quality filtered (for an expected error rate of less than 0.1%) using q2-demux followed by denoising using DADA2 [47]. All amplicon sequence variants (ASVs), aligned with mafft, were used to construct phylogeny against the Silva132 99% sequences. [48–50]. After rarefaction (subsampling without replacement to 7500 sequences per sample), alpha-diversity metrics (observed, Chao1's, Shannon's, Pielou's indexes and Faith's Phylogenetic Diversity), and beta-diversity metrics (weighted UniFrac, unweighted UniFrac, and Bray-Curtis dissimilarity) were estimated [51–53]. Analysis of the Composition of the Microbiota (ANCOM) and Linear discriminant analysis effect size (LefSe) were used to identify differentially abundant genera/species among groups that were considered if $W > 2$ and null hypothesis was rejected [54].

Taxonomic relative abundance graphs were prepared, dividing microbiota populations into their respective taxonomic levels [phylum, genus, species]. Data were analyzed using the Fisher exact test or pairwise permANOVA for statistical significance (according to the categorical or continuous nature of the analyzed variable) and reported as follows: $p \leq 0.05$ (*), ≤ 0.01 (**), and ≤ 0.001 (***). Figures were produced using the Qiime2View 2018.8 website. Raw data are available under the Sequence Read Archive BioProject PRJNA6474476 (SRR12276270 to SRR12276516).

4.4. Ethical Considerations

The study protocol was approved by the French Southwest and Overseas Ethics Committee and the French Drug Safety Agency, and the study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Clinical Trials Directive 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament.

5. Conclusions

In conclusion, this study calls for clinical studies focusing on the skin microbiota exposed to antiseptic procedure with closer longitudinal sampling during use of intravascular devices. This could provide a more kinetic view of the pharmacodynamics of antiseptic mixture on the skin microbiota. Furthermore, if a sequencing approach enables study of qualitative variations, it is important to consider a quantitative vision of this microbiota, as the impact of the species found is not considered in the same way according to the overall population present. Finally, the approaches used in the present study do not provide information on the presence of antibiotic resistance genes or other specific metabolic pathways stimulated/inhibited by antiseptic exposure. As it evaluated only the effect of acute stressors due to unique perturbations, further research on long-term treatment regimens or continuous exposure to antiseptics mixtures is needed as it is possible that longer-term perturbations could cause even greater changes in human skin bacterial communities. Moreover, it could be of interest to study other antiseptics molecules such as sodium hypochlorite and alcohol alone in the same manner, the objective being to provide a comprehensive overview of the impact of antiseptic procedures on the skin microbiota. Together, these studies will provide a more precise understanding of the mechanisms of action and the role of antiseptics procedure in a context of merging the idea of the need for proper antiseptic mixture management.

Author Contributions: Conceptualization, J.G., B.D., O.M. and M.P. (Maxime Pichon); methodology, J.G., B.D., O.M. and M.P. (Maxime Pichon).; software, M.P. (Manon Prat) and M.P. (Maxime Pichon); validation, M.P. (Manon Prat) and M.P. (Maxime Pichon); formal analysis, M.P. (Manon Prat) and M.P. (Maxime Pichon); investigation, M.P. (Manon Prat), J.G., B.D., C.B., O.M. and M.P. (Maxime Pichon); resources, C.B. and O.M.; data curation, M.P. (Manon Prat) and M.P. (Maxime Pichon); writing—original draft preparation, M.P. (Maxime Pichon); writing—review and editing, M.P. (Manon Prat), J.G., B.D., C.B., O.M. and M.P. (Maxime Pichon).; visualization, M.P. (Manon Prat) and M.P. (Maxime Pichon); supervision, O.M. and M.P. (Maxime Pichon); project administration O.M. and M.P. (Maxime Pichon); funding acquisition, O.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study protocol was approved by the French Southwest and Overseas Ethics Committee and the French Drug Safety Agency, and the study was carried out in ac-cordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the Clinical Trials Di-rective 2001/20/EC and 2005/28/EC of the European Parliament.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Raw data are available under the Sequence Read Archive BioProject PRJNA6474476 (SRR12276270 to SRR12276516).

Acknowledgments: The authors want to thank J. Arsham, American translator, for his proofreading and revision of the original English manuscript.

Conflicts of Interest: O.M. reports financial support was provided by Becton Dickinson France SAS and by CooperSurgical Inc. The other authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

1. Grice, E.A.; Segre, J.A. The Skin Microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, *9*, 244–253. [CrossRef] [PubMed]
2. Nakatsuji, T.; Chen, T.H.; Narala, S.; Chun, K.A.; Two, A.M.; Yun, T.; Shafiq, F.; Kotol, P.F.; Bouslimani, A.; Melnik, A.V.; et al. Antimicrobials from Human Skin Commensal Bacteria Protect against Staphylococcus Aureus and Are Deficient in Atopic Dermatitis. *Sci. Transl. Med.* **2017**, *9*, eaah4680. [CrossRef] [PubMed]
3. Scharschmidt, T.C.; Vasquez, K.S.; Pauli, M.L.; Leitner, E.G.; Chu, K.; Truong, H.-A.; Lowe, M.M.; Sanchez Rodriguez, R.; Ali, N.; Laszik, Z.G.; et al. Commensal Microbes and Hair Follicle Morphogenesis Coordinately Drive Treg Migration into Neonatal Skin. *Cell Host Microbe* **2017**, *21*, 467–477.e5. [CrossRef]
4. Zipperer, A.; Konnerth, M.C.; Laux, C.; Berscheid, A.; Janek, D.; Weidenmaier, C.; Burian, M.; Schilling, N.A.; Slavetinsky, C.; Marschal, M.; et al. Human Commensals Producing a Novel Antibiotic Impair Pathogen Colonization. *Nature* **2016**, *535*, 511–516. [CrossRef]
5. Costello, E.K.; Lauber, C.L.; Hamady, M.; Fierer, N.; Gordon, J.I.; Knight, R. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats across Space and Time. *Science* **2009**, *326*, 1694–1697. [CrossRef] [PubMed]
6. Grice, E.A.; Kong, H.H.; Conlan, S.; Deming, C.B.; Davis, J.; Young, A.C.; NISC Comparative Sequencing Program; Bouffard, G.G.; Blakesley, R.W.; Murray, P.R.; et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science* **2009**, *324*, 1190–1192. [CrossRef]
7. Beausoleil, C.M.; Paulson, D.S.; Bogert, A.; Lewis, G.S. In Vivo Evaluation of the Persistant and Residual Antimicrobial Properties of Three Hand-Scrub and Hand-Rub Regimes in a Simulated Surgical Environment. *J. Hosp. Infect.* **2012**, *81*, 283–287. [CrossRef]
8. Carty, N.; Wibaux, A.; Ward, C.; Paulson, D.S.; Johnson, P. Antimicrobial Activity of a Novel Adhesive Containing Chlorhexidine Gluconate (CHG) against the Resident Microflora in Human Volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 2224–2229. [CrossRef]
9. Kampf, G.; Kramer, A. Epidemiologic Background of Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, *17*, 863–893. [CrossRef] [PubMed]
10. McDonnell, G.; Russell, A.D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 147–179. [CrossRef]
11. O'Grady, N.P.; Alexander, M.; Burns, L.A.; Dellinger, E.P.; Garland, J.; Heard, S.O.; Lipsett, P.A.; Masur, H.; Mermel, L.A.; Pearson, M.L.; et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, e162–e193. [CrossRef]
12. Huang, S.S.; Septimus, E.; Kleinman, K.; Moody, J.; Hickok, J.; Avery, T.R.; Lankiewicz, J.; Gombosev, A.; Terpstra, L.; Hartford, F.; et al. Targeted versus Universal Decolonization to Prevent ICU Infection. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2255–2265. [CrossRef] [PubMed]
13. Huskins, W.C.; Huckabee, C.M.; O'Grady, N.P.; Murray, P.; Kopetskie, H.; Zimmer, L.; Walker, M.E.; Sinkowitz-Cochran, R.L.; Jernigan, J.A.; Samore, M.; et al. Intervention to Reduce Transmission of Resistant Bacteria in Intensive Care. *N. Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1407–1418. [CrossRef]
14. Guenezan, J.; Marjanovic, N.; Drugeon, B.; Neill, R.O.; Liuu, E.; Roblot, F.; Palazzo, P.; Bironneau, V.; Prevost, F.; Paul, J.; et al. Chlorhexidine plus Alcohol versus Povidone Iodine plus Alcohol, Combined or Not with Innovative Devices, for Prevention of Short-Term Peripheral Venous Catheter Infection and Failure (CLEAN 3 Study): An Investigator-Initiated, Open-Label, Single Centre, Randomised-Controlled, Two-by-Two Factorial Trial. *Lancet Infect. Dis.* **2021**, *21*, 1038–1048. [CrossRef]
15. Drugeon, B.; Pichon, M.; Marjanovic, N.; Mousse, S.; Seguin, S.; Raynaud, C.; Rahoui, A.; Frasca, D.; Mimoz, O.; Guenezan, J. Peripheral Venous Catheter Colonisation after Skin Disinfection with 0.5% Aqueous Sodium Hypochlorite, Preceded or Not by One Application of 70% Ethanol (DACLEAN): A Single Centre, Randomised, Open-Label, Pilot Study. *J. Hosp. Infect.* **2021**, *120*, 123–126. [CrossRef]
16. Lin, Z.; Farooqui, A.; Li, G.; Wong, G.K.; Mason, A.L.; Banner, D. Next-Generation Sequencing and Bioinformatic Approaches to Detect and Analyze Influenza Virus in Ferrets. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2014**, *8*, 498–509. [CrossRef] [PubMed]
17. Wiemken, T.L.; Ericsson, A.C. Chlorhexidine Gluconate Does Not Result in Epidermal Microbiota Dysbiosis in Healthy Adults. *Am. J. Infect. Control* **2021**, *49*, 769–774. [CrossRef] [PubMed]
18. McLoughlin, I.J.; Wright, E.M.; Tagg, J.R.; Jain, R.; Hale, J.D.F. Skin Microbiome-The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics Antimicrob. Proteins* **2021**, *14*, 630–647. [CrossRef]
19. SanMiguel, A.J.; Meisel, J.S.; Horwinski, J.; Zheng, Q.; Bradley, C.W.; Grice, E.A. Antiseptic Agents Elicit Short-Term, Personalized, and Body Site-Specific Shifts in Resident Skin Bacterial Communities. *J. Investig. Dermatol.* **2018**, *138*, 2234–2243. [CrossRef] [PubMed]
20. Naik, S.; Bouladoux, N.; Wilhelm, C.; Molloy, M.J.; Salcedo, R.; Kastenmuller, W.; Deming, C.; Quinones, M.; Koo, L.; Conlan, S.; et al. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science* **2012**, *337*, 1115–1119. [CrossRef] [PubMed]
21. Oh, J.; Conlan, S.; Polley, E.C.; Segre, J.A.; Kong, H.H. Shifts in Human Skin and Nares Microbiota of Healthy Children and Adults. *Genome Med.* **2012**, *4*, 77. [CrossRef]
22. Oh, J.; Byrd, A.L.; Park, M.; NISC Comparative Sequencing Program; Kong, H.H.; Segre, J.A. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* **2016**, *165*, 854–866. [CrossRef] [PubMed]
23. Langevin, S.; Pichon, M.; Smith, E.; Morrison, J.; Bent, Z.; Green, R.; Barker, K.; Solberg, O.; Gillet, Y.; Javouhey, E.; et al. Early Nasopharyngeal Microbial Signature Associated with Severe Influenza in Children: A Retrospective Pilot Study. *J. Gen. Virol.* **2017**, *98*, 2425–2437. [CrossRef]

24. Crane, J.K.; Hohman, D.W.; Nodzo, S.R.; Duquin, T.R. Antimicrobial Susceptibility of Propionibacterium Acnes Isolates from Shoulder Surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 3424–3426. [CrossRef]
25. Lee, M.J.; Pottinger, P.S.; Butler-Wu, S.; Bumgarner, R.E.; Russ, S.M.; Matsen, F.A. Propionibacterium Persists in the Skin despite Standard Surgical Preparation. *J. Bone Jt. Surg.* **2014**, *96*, 1447–1450. [CrossRef] [PubMed]
26. Pichon, M.; Burucoa, C.; Evplanov, V.; Favalli, F. Efficacy of Three Povidone Iodine Formulations against Cutibacterium Acnes Assessed through In Vitro Studies: A Preliminary Study. *Antibiotics* **2022**, *11*, 665. [CrossRef]
27. Christensen, G.J.M.; Scholz, C.F.P.; Enghild, J.; Rohde, H.; Kilian, M.; Thürmer, A.; Brzuszkiewicz, E.; Lomholt, H.B.; Brüggemann, H. Antagonism between Staphylococcus Epidermidis and Propionibacterium Acnes and Its Genomic Basis. *BMC Genom.* **2016**, *17*, 152. [CrossRef] [PubMed]
28. Lee, E.; Park, S.; Um, S.; Kim, S.; Lee, J.; Jang, J.; Jeong, H.-O.; Shin, J.; Kang, J.; Lee, S.; et al. Microbiome of Saliva and Plaque in Children According to Age and Dental Caries Experience. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1324. [CrossRef] [PubMed]
29. Lo, C.I.; Niang, E.H.A.; Sarr, M.; Durand, G.; Tall, M.L.; Caputo, A.; Raoult, D.; Fournier, P.-E.; Fenollar, F. Fenollaria Timonensis Sp. Nov., A New Bacterium Isolated from Healthy Human Fresh Stool. *Curr. Microbiol.* **2020**, *77*, 3780–3786. [CrossRef]
30. Machet, L.; Machet, M.C.; Estève, E.; Delarbre, J.M.; Pelucio-Lopes, C.; Pruvost, F.; Lorette, G. Actinomyces meyeri cutaneous actinomycosis with pulmonary localization. *Ann. Derm. Venereol.* **1993**, *120*, 896–899. [PubMed]
31. Moretti, E.W.; Ofstead, C.L.; Kristy, R.M.; Wetzler, H.P. Impact of Central Venous Catheter Type and Methods on Catheter-Related Colonization and Bacteraemia. *J. Hosp. Infect.* **2005**, *61*, 139–145. [CrossRef]
32. Holland, K.T.; Greenman, J.; Cunliffe, W.J. Growth of Cutaneous Propionibacteria on Synthetic Medium; Growth Yields and Exoenzyme Production. *J. Appl. Bacteriol.* **1979**, *47*, 383–394. [CrossRef] [PubMed]
33. Messager, S.; Goddard, P.A.; Dettmar, P.W.; Maillard, J.-Y. Determination of the Antibacterial Efficacy of Several Antiseptics Tested on Skin by an "ex-Vivo" Test. *J. Med. Microbiol.* **2001**, *50*, 284–292. [CrossRef]
34. Boisson, M.; Corbi, P.; Kerforne, T.; Camilleri, L.; Debauchez, M.; Demondion, P.; Eljezi, V.; Flecher, E.; Lepelletier, D.; Leprince, P.; et al. Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled Clinical Trial Comparing 2% Chlorhexidine-70% Isopropanol and 5% Povidone Iodine-69% Ethanol for Skin Antisepsis in Reducing Surgical-Site Infection after Cardiac Surgery: The CLEAN 2 Study Protocol. *BMJ Open* **2019**, *9*, e026929. [CrossRef]
35. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* **2019**, *569*, 641–648. [CrossRef] [PubMed]
36. Rickard, C.M.; Webster, J.; Wallis, M.C.; Marsh, N.; McGrail, M.R.; French, V.; Foster, L.; Gallagher, P.; Gowardman, J.R.; Zhang, L.; et al. Routine versus Clinically Indicated Replacement of Peripheral Intravenous Catheters: A Randomised Controlled Equivalence Trial. *Lancet* **2012**, *380*, 1066–1074. [CrossRef]
37. Tuffaha, H.W.; Rickard, C.M.; Webster, J.; Marsh, N.; Gordon, L.; Wallis, M.; Scuffham, P.A. Cost-Effectiveness Analysis of Clinically Indicated versus Routine Replacement of Peripheral Intravenous Catheters. *Appl. Health Econ. Health Policy* **2014**, *12*, 51–58. [CrossRef]
38. Olivier, R.C.; Wickman, M.; Skinner, C.; Ablir, L. The Impact of Replacing Peripheral Intravenous Catheters When Clinically Indicated on Infection Rate, Nurse Satisfaction, and Costs in CCU, Step-Down, and Oncology Units. *Am. J. Infect. Control* **2021**, *49*, 327–332. [CrossRef] [PubMed]
39. Yung, D.B.Y.; Sircombe, K.J.; Pletzer, D. Friends or Enemies? The Complicated Relationship between Pseudomonas Aeruginosa and Staphylococcus Aureus. *Mol. Microbiol.* **2021**, *116*, 1–15. [CrossRef] [PubMed]
40. Bouslimani, A.; Porto, C.; Rath, C.M.; Wang, M.; Guo, Y.; Gonzalez, A.; Berg-Lyon, D.; Ackermann, G.; Moeller Christensen, G.J.; Nakatsuji, T.; et al. Molecular Cartography of the Human Skin Surface in 3D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, E2120–E2129. [CrossRef]
41. Ursell, L.K.; Clemente, J.C.; Rideout, J.R.; Gevers, D.; Caporaso, J.G.; Knight, R. The Interpersonal and Intrapersonal Diversity of Human-Associated Microbiota in Key Body Sites. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, 1204–1208. [CrossRef] [PubMed]
42. Lloyd-Price, J.; Abu-Ali, G.; Huttenhower, C. The Healthy Human Microbiome. *Genome Med.* **2016**, *8*, 51. [CrossRef]
43. Castelino, M.; Eyre, S.; Moat, J.; Fox, G.; Martin, P.; Ho, P.; Upton, M.; Barton, A. Optimisation of Methods for Bacterial Skin Microbiome Investigation: Primer Selection and Comparison of the 454 versus MiSeq Platform. *BMC Microbiol.* **2017**, *17*, 23. [CrossRef]
44. Gachet, C.; Prat, M.; Burucoa, C.; Grivard, P.; Pichon, M. Spermatic Microbiome Characteristics in Infertile Patients: Impact on Sperm Count, Mobility, and Morphology. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1505. [CrossRef]
45. Chang, H.-W.; Yan, D.; Singh, R.; Liu, J.; Lu, X.; Ucmak, D.; Lee, K.; Afifi, L.; Fadrosh, D.; Leech, J.; et al. Alteration of the Cutaneous Microbiome in Psoriasis and Potential Role in Th17 Polarization. *Microbiome* **2018**, *6*, 154. [CrossRef] [PubMed]
46. Bolyen, E.; Rideout, J.R.; Dillon, M.R.; Bokulich, N.A.; Abnet, C.C.; Al-Ghalith, G.A.; Alexander, H.; Alm, E.J.; Arumugam, M.; Asnicar, F.; et al. Reproducible, Interactive, Scalable and Extensible Microbiome Data Science Using QIIME 2. *Nat. Biotechnol.* **2019**, *37*, 852–857. [CrossRef]
47. Callahan, B.J.; McMurdie, P.J.; Rosen, M.J.; Han, A.W.; Johnson, A.J.A.; Holmes, S.P. DADA2: High-Resolution Sample Inference from Illumina Amplicon Data. *Nat. Methods* **2016**, *13*, 581–583. [CrossRef]
48. Katoh, K.; Rozewicki, J.; Yamada, K.D. MAFFT Online Service: Multiple Sequence Alignment, Interactive Sequence Choice and Visualization. *Brief. Bioinform.* **2019**, *20*, 1160–1166. [CrossRef] [PubMed]

49. Katoh, K.; Misawa, K.; Kuma, K.; Miyata, T. MAFFT: A Novel Method for Rapid Multiple Sequence Alignment Based on Fast Fourier Transform. *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 3059–3066. [CrossRef] [PubMed]
50. Price, M.N.; Dehal, P.S.; Arkin, A.P. FastTree 2–Approximately Maximum-Likelihood Trees for Large Alignments. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e9490. [CrossRef] [PubMed]
51. Faith, D.P. The Role of the Phylogenetic Diversity Measure, PD, in Bio-Informatics: Getting the Definition Right. *Evol. Bioinform.* **2007**, *2*, 277–283. [CrossRef]
52. Lozupone, C.; Knight, R. UniFrac: A New Phylogenetic Method for Comparing Microbial Communities. *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 8228–8235. [CrossRef]
53. Lozupone, C.A.; Hamady, M.; Kelley, S.T.; Knight, R. Quantitative and Qualitative Beta Diversity Measures Lead to Different Insights into Factors That Structure Microbial Communities. *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 1576–1585. [CrossRef]
54. Mandal, S.; Van Treuren, W.; White, R.A.; Eggesbø, M.; Knight, R.; Peddada, S.D. Analysis of Composition of Microbiomes: A Novel Method for Studying Microbial Composition. *Microb. Ecol. Health Dis.* **2015**, *26*, 27663. [CrossRef] [PubMed]

ANNEXE 6

PATIENT CHARACTERISTICS AND INFECTIOUS COMPLICATIONS RELATED TO PERIPHERAL VENOUS CATHETERS: A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER STUDY

Table des matières

Introduction 2
Objectives 3
1) Main objective 3
2) Secondary objectives 3
Primary endpoint 3
Secondary endpoint 4
Eligibility criteria 5
Inclusion criteria 5
Exclusion criteria 5
Feasibility 5
Conduct of the study 5
1) Study design 5
2) Study period 5
3) Data collection 6
4) Data collected 7
Statistics 8
1) Sample size 8
2) Statistical analyses 9
Ethical and regulatory considerations 9
Funding ..... Erreur ! Signet non défini.
References 9

Introduction

Peripheral venous catheters are the most widely used invasive medical device in hospitals. Each year, 2 billion catheters are sold worldwide, including 25 million in France alone. On average, 70% of hospitalized patients require a peripheral vascular access (1–4).

Mechanical, vascular or infectious complications related to these catheters occur in approximately 42% of patients, necessitating premature removal (5), and suspending the administration of ongoing therapies. A recent meta-analysis estimates the occurrence of phlebitis at 19%, infiltration/extravasation at 14%, occlusion at 8%, leakage at 7%, pain at 6% and catheter displacement at 6%. The risk of diffusion at the puncture site is greater when the catheter is introduced in an emergency situation (6).

According to a recent study, 49% of nosocomial bacteremias are related to a peripheral venous catheter (7). The occurrence of peripheral venous catheter-related infections increases the duration of hospital stay and mortality (8). Although the risk of bacteremia associated with a peripheral venous catheter is classically lower (0.2-0.5 episodes per 1000 catheter days) than for other intravascular devices (up to 2.7 episodes per 1000 catheter days for central venous lines) (9), the total number of peripheral venous catheters used worldwide means that the total number of bacteremias-related to peripheral venous catheters is close to, or even greater than, the number of bacteremias-related to central venous catheters. The prevention of this complication, among others, is therefore a major public health issue. A review of the literature estimates the incidence of bacteremia associated with peripheral venous catheters at 0.18% among 85,000 catheters studied, but includes old studies in which all current recommendations were not applied (10). To our knowledge, no recent study has estimated the incidence of bacteremia associated with peripheral venous catheters when all current recommendations are applied (10).

The aim of this study is to estimate the incidence of bacteremia attributable to peripheral venous catheters placed in an emergency department where all current recommendations for catheter infection prevention are applied.

`

Expected impact

This study will provide an overview of systemic infectious complications related to peripheral venous catheters, with the goal to evaluate the impact of new technologies such as types of dressings, types of catheter, materials used, antiseptics, and their mode of application on the evolution of the risk of this complication.

Objectives

1) Main objective

To estimate the incidence of bacteremia related to peripheral venous catheters inserted in patients requiring admission in a medical ward after visiting an adult emergency department.

2) Secondary objectives

1) To estimate bacteremia associated costs
2) To describe the epidemiology (patient characteristics, type of causative microorganisms, consequences for the patient…) of bacteremia related to peripheral venous catheters inserted in patients requiring admission in a medical ward after visiting an adult emergency department.
3) To estimate the incidence of associated complications to catheter-related bacteremia

    Phlebitis

    Infiltration and extravasation

    Occlusion

Primary endpoint

Catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) will be defined as a combination of: fever (body temperature ≥38.5°C) or hypothermia (body temperature ≤36.5°C), chills or hypotension (Systolic blood

pressure <90 mm Hg); one or more positive peripheral blood cultures drawn 48 h before or after catheter withdrawal; isolation of the same organism (same species and same susceptibility pattern) from the colonized catheter or from the catheter insertion site culture (in the absence of culture, the presence of pus at the catheter insertion site is required); and no other source of infection. In patients with bacteremia due to commensal micro-organisms (coagulase-negative staphylococci, *Corynebacterium* spp. [except *C. jeikeium*], *Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp. and *Propionibacterium* spp., or *viridans* group *Streptococcus* isolates or *C. perfringens*), at least two positive cultures from separate blood samples will be required.

Secondary endpoint

Epidemiology about patients with CRBSI:

- Patient's characteristics (age, sex, weight, diagnostic, comorbidities …)
- Characteristics of catheters (catheter size, antiseptic used, localization, type of material …)
- Insertion items
- Elements of management
- Type of microorganisms

Incidence of associated complications defined as follow:

- Phlebitis will be defined as two or more of the following present simultaneously: (1) patient-reported pain or tenderness with a severity of two or more on a ten-point scale; erythema around the insertion site; (3) swelling around the insertion site; (4) purulent discharge; or (5) palpable venous cord beyond the intravenous catheter tip.
- Infiltration/extravasation will be defined as the infusion of non-blistering drug leaking through the normal vascular channel and resulting in the swelling of tissue peripheral to the puncture site.
- Occlusion will be defined as the inability of the catheter to flush.

Estimation of bacteremia associated costs (methology in "data collection")

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Adults patients (>18 years) of both sexes
- Requiring a peripheral venous catheter during their visit at the general emergency department
- Requiring hospital admission in a medical ward

Exclusion criteria

- Hospital admission in a surgical ward or ICU
- Not requiring hospital admission after visiting the adult general emergency department

Feasibility

The Poitiers University Hospital has 1000 hospital beds. The adult emergency room has 50,000 visits per year. Approximately 30% of patients require hospitalization, mostly in a medical ward, generally after the placement of a peripheral venous catheter.

Conduct of the study

1) Study design

Observational, retrospective, non-comparative, single-center study.

2) Study period

The inclusion period will be from January 1, 2018 to March 31, 2020, normally allowing for the inclusion of the desired number of catheters.

3) Data collection

The data will be extracted from specific software available at the CHU of Poitiers: ResUrgences® (Berger-Levrault, Paris, France) for the emergency department, Telemaque® (Softway Medical, Meyreuil, France) and Hopital Manager® (Softway Medical, Meyreuil, France) for the medical wards, and CyberLab® (CliniSys, Vincennes, France) for the microbiology laboratory.

All patient records meeting the inclusion and non-inclusion criteria will be extracted from the emergency department software (Resurgences). This database will be cross-referenced with all records containing positive blood cultures from the microbiology laboratory software. The records of patients with one or more positive blood cultures will be analyzed one by one to determine whether or not it is a bacteremia related to the peripheral venous catheter, and to collect all the necessary information required for the study.

To estimate costs associated with peripheral venous catheter-related bacteremia (PVCR-BSI), patients with two or more episodes of bacteremia will be excluded from the analysis.

Patients with PVCR-BSI (cases) will be matched with patients without PVCR-BSI (controls) both classified using the same homogeneous patient group, in a 1:2 ratio. Matching criteria will be as follows (11,12) :

- Age, within 5 years.
- Diagnosis of admission in medical ward.
- Medical ward of hospitalisation
- Hospital admission through the Emergency Department.
- Hospital length of stay at least as long as the time to onset of bloodstream infection.
- Similar level of comorbidities as assessed by the Charlson index and according to the following scores 0, 1-2, 2-3 and ≥ 5. (13–17)
- Status at hospital discharge (dead or alive).

CR-BSI costs will be estimated by the average difference between the costs of case and control stays.

4) Data collected

Patient demographics

Age (in year)

Sex

Weight (in kilogram)

Final diagnosis on hospital report

Co-morbidities

Length of hospital stay

Catheter characteristics

Type of material: brand/material

Catheter size in gauge

Catheter length in cm

Insertion items

Indication

Date and time of insertion

Insertion site: right arm, left arm

Caregiver status: physician, nurse, student nurse

Antiseptic used

Type of dressing and securement

Adverse event related to catheter insertion

Antibiotics/anticoagulants administration

Elements of management

Monitoring of the puncture site

Dressing schedule? (Re-dressing?)

Type of dressing and fixation

Blood collection

Number of concomitant vascular access devices

Complication identified

Complications

Phlebitis

Infiltration/extravasation

Number of blood cultures drawn 48 h before or after catheter removal

Number of positive blood cultures 48 h before or after catheter removal

Catheter occlusion

Date and time of removal

Statistics

1) Sample size

We aim to collect 50 observations of catheter-associated bacteremia. Assuming a risk of bacteremia of 0.2%, 25,000 patients are required.

The emergency department of the Poitiers University Hospital counts 50,000 visits per year, of which 30% are hospitalized, i.e. approximately 15,000 hospitalizations per year. Most of these patients are perfused and admitted to a medical department. The inclusion period will extend over 2 years. Because of a decrease in emergency department attendance during the COVID 19 pandemic, we chose to exclude the period of successive confinements, from March 2020 to May 2021, to limit the risk of bias.

2) Statistical analyses

Quantitative variables will be described by their mean and standard deviation or median and interquartile range according to the normalitý of the distribution. Categorical variables will be described in numbers and percentages. Their 95% confidence intervals will be estimated

Ethical and regulatory considerations

in accordance with French law, as our study is retrospective on the analysis of medical records, the opinion of a personal protection committee is not required. As it is also a monocenter study, we requested the authorization of the Data Protection Officer.

References

1. Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost S, Inwood S, Higgins N, et al. International prevalence of the use of peripheral intravenous catheters: Prevalence of the Use of PIVCs. J Hosp Med. août 2015;10(8):530-3.
2. Alexandrou E, Ray-Barruel G, Carr PJ, Frost SA, Inwood S, Higgins N, et al. Use of Short Peripheral Intravenous Catheters: Characteristics, Management, and Outcomes Worldwide. J Hosp Med [Internet]. 30 mai 2018 [cité 31 juill 2021];13(5). Disponible sur: https://www.journalofhospitalmedicine.com/jhospmed/article/166494/hospital-medicine/use-short-peripheral-intravenous-catheters-characteristics
3. Rickard CM, Marsh N, Webster J, Runnegar N, Larsen E, McGrail MR, et al. Dressings and securements for the prevention of peripheral intravenous catheter failure in adults (SAVE): a pragmatic, randomised controlled, superiority trial. The Lancet. août 2018;392(10145):419-30.
4. Zingg W, Pittet D. Peripheral venous catheters: an under-evaluated problem. Int J Antimicrob Agents. janv 2009;34:S38-42.
5. Blanco-Mavillard I, Rodríguez-Calero MÁ, de Pedro-Gómez J, Parra-García G, Fernández-Fernández I, Castro-Sánchez E. Incidence of peripheral intravenous catheter failure among inpatients: variability between microbiological data and clinical signs and symptoms. Antimicrob Resist Infect Control. déc 2019;8(1):124.
6. Marsh N, Webster J, Ullman AJ, Mihala G, Cooke M, Chopra V, et al. Peripheral intravenous catheter non-infectious complications in adults: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. déc 2020;76(12):3346-62.
7. Ruiz-Giardin JM, Ochoa Chamorro I, Velázquez Ríos L, Jaqueti Aroca J, García Arata MI, SanMartín López JV, et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. BMC Infect Dis. déc 2019;19(1):841.
8. Maki DG, Ringer M. Risk Factors for Infusion-related Phlebitis with Small Peripheral Venous Catheters. Ann Intern Med. 1991;114:845-54.
9. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The Risk of Bloodstream Infection in Adults With Different Intravascular Devices: A Systematic Review of 200 Published Prospective Studies. Mayo Clin Proc. sept

2006;81(9):1159-71.
10. Mermel LA. Short-term Peripheral Venous Catheter–Related Bloodstream Infections: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 30 oct 2017;65(10):1757-62.
11. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Garcia-Alzorriz E, Castells X, et al. Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona. Fernandez-Reyes D, éditeur. PLOS ONE. 7 avr 2016;11(4):e0153076.
12. Baier C, Linke L, Eder M, Schwab F, Chaberny IF, Vonberg R-P, et al. Incidence, risk factors and healthcare costs of central line-associated nosocomial bloodstream infections in hematologic and oncologic patients. Serra R, éditeur. PLOS ONE. 24 janv 2020;15(1):e0227772.
13. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. Med Care. févr 2016;54(2):188-94.
14. Fuhrman C. Surveillance épidémiologique de la multimorbidité - Revue bibliographique. Inst Veille Sanit. 2014;
15. Januel JM. Les méthodes d'ajustement dans les modèles d'évaluation de la mortalité hospitalière - Partie 1 – Étude descriptive. Dir Rech Études Lévaluation Stat. 2011;112.
16. Ludvigsson JF, Appelros P, Askling J, Byberg L, Carrero J-J, Ekström AM, et al. Adaptation of the Charlson Comorbidity Index for Register-Based Research in Sweden. Clin Epidemiol. janv 2021;Volume 13:21-41.
17. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data: Med Care. nov 2005;43(11):1130-9.