

## Infections sur cathéters : quoi de neuf ?

### Catheter-related infections, what's new?

J.-F. Timsit · L. Potton · J.-C. Cartier · M. Lugosi · S. Calvino-Gunther · C. Ara-Somohano · A. Bonadona · R. Hamidfar-Roy · C. Minet · C. Schwebel

Reçu le 2 janvier 2013 ; accepté le 26 mars 2013  
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** L'infection liée aux cathéters veineux centraux, événement grave en grande partie évitable, est la principale cause de bactériémie nosocomiale. Les bactériémies associées aux cathéters et liées aux cathéters doivent être bien distinguées. En l'absence de signes locaux patents, de sepsis sévère, d'immunodépression ou de matériel prothétique en place, la réalisation d'hémocultures qualitatives comparatives par le cathéter et en périphérie peut faire le diagnostic d'implication du cathéter sans obliger à son ablation.

Des taux de bactériémies liées aux cathéters (définition du consensus français) supérieurs à 1 pour 1000 journées-cathéters doivent être considérés comme inacceptables. La mise en place d'un programme de prévention en réanimation est réalisable et le plus souvent efficace pour faire diminuer les taux d'infections, motiver et restructurer les équipes de soins. Si les taux d'infections sont élevés, la mise en place de mesures simples (renforcement de l'hygiène des mains, asepsie chirurgicale à la pose, solutions antiseptiques contenant de l'alcool, voie sous-clavière préférentielle, procédure d'entretien des cathéters et des lignes de perfusion, réfection immédiate des pansements souillés ou décollés, ablation des cathéters inutiles) et adaptées au mode de fonctionnement du service sont efficaces. Une gouvernance claire et une rétroinformation sont indispensables au succès de ces programmes d'amélioration de la qualité des soins. Si les taux restent élevés, ou si l'on veut aller plus loin, les pansements imprégnés de chlorhexidine permettent de diminuer encore le

risque d'infection. L'utilisation des cathéters imprégnés d'agents antimicrobiens doit être limitée aux situations d'échec de la politique globale de prévention.

**Mots clés** Cathéters centraux · Infection · Prévention · Antiseptiques · Qualité

**Abstract** Central-vein catheter related infection is the main cause of nosocomial bloodstream infections. It is a severe adverse event accessible to preventive measures. Central-line-associated bacteremia and catheter-related bloodstream infections (CR-BSI) are distinct. CR-BSI rates greater than 1 per 1000 central-vein catheter-days (definition according to the French consensus) are no longer acceptable. In the absence of local signs, severe sepsis, immunosuppression, prosthetic materials, catheters can be maintained safely and peripheral cultures as well as cultures from the catheter blood be performed.

Continuous quality improvement program is feasible in the intensive care unit (ICU), most often effective in decreasing the rate of infection, and important for motivating and structuring the staff. If the basal level of infection is high, simple measures (improvement of hand hygiene, strict surgical aseptic condition at catheter insertion, preferential use of the sub-clavian access, use of alcohol-based disinfectants, procedure for line and dressing maintenance, immediate replacement of moistened, soiled or disrupted dressings, removal of useless catheters) that can be adapted to the ICU uses are effective. Leadership and feedback are key-elements of success of the continuous quality improvement program. If the rate of infection remains high, antiseptic-impregnated dressings are effective in its reduction. Anti-infective-impregnated catheters use should be limited to the failure of the global program.

**Keywords** Central-vein catheter · Prevention · Infection · Antisepsis · Quality

---

J.-F. Timsit (✉)

Coordonnateur du service de réanimation médicale,  
pôle cancérologie, médecine aiguë communautaire (PCMAC),  
CHU de Grenoble, BP 217, F-38043 Grenoble cedex 09  
e-mail : jftimsit@chu-grenoble.fr

L. Potton · J.-C. Cartier · M. Lugosi · S. Calvino-Gunther ·  
C. Ara-Somohano · A. Bonadona · R. Hamidfar-Roy · C. Minet ·  
C. Schwebel  
Service de réanimation médicale polyvalente, pôle PCMAC,  
CHU de Grenoble

## Introduction

Les cathéters veineux centraux sont très fréquemment utilisés dans les soins hospitaliers. En réanimation, sur la base de données REA-RAISIN regroupant 184 réanimations françaises, ils concernent 65 % des journées d'hospitalisation [1]. Les infections liées aux cathéters (ILC) représentent la troisième cause d'infections nosocomiales. Les taux d'attaque des ILC varient entre 2 et 20 % ; les taux d'incidence des bactériémies liées au cathéter (BLC) sont entre 0,5 et 10 par 1000 jours CVC en fonction des types de cathéter et des définitions utilisées [1,2]. La survenue d'une bactériémie s'accompagne d'une augmentation du risque de mortalité de 10 à 15 %, d'un allongement de la durée d'hospitalisation de 9 à 12 jours et d'un surcoût d'environ 10 000 € par épisode [3]. Les facteurs de risque d'une infection bactériémique de cathéter sont de deux types : endogène lié à l'hôte, et exogène lié à la procédure elle-même.

La maladie sous-jacente influence le risque d'infection bactériémique de cathéter. La présence de tumeur maligne, l'immunodépression et la malnutrition sont autant de circonstances diminuant les défenses de l'hôte et augmentant le risque d'ILC [4]. Cependant, une large part des facteurs de risque d'ILC sont d'origine exogène en rapport avec le matériel lui-même, ses conditions d'insertion ou d'entretien. De nombreuses données suggèrent en effet que l'ILC est en grande partie évitable [5,6], si des politiques de contrôle sont mises au point, enseignées, partagées et utilisées [7,8].

C'est pourquoi l'infection liée aux cathéters est devenue une priorité de santé publique. Aux États-Unis, depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2008, Medicare et Medicaid ne remboursent plus les frais liés à l'ILC. Cette mesure a été étendue récemment à d'autres pays comme la Suisse. En France, le Haut Conseil de Santé publique a choisi la lutte contre les infections liées aux cathéters comme objectif prioritaire pour le programme 2008-2012. Cet article tente de mettre en lumière les connaissances récentes concernant le diagnostic et la prévention de l'infection liée aux cathéters.

## Mécanisme de l'infection

Les deux principales voies de colonisation des cathéters sont la voie endoluminale de proche en proche à partir du premier raccord jusqu'à la veine et la voie extraluminal provenant de la peau et cheminant le long de la partie externe du cathéter jusqu'au vaisseau. La voie extraluminal concerne surtout les cathéters de courte durée (<14 jours) alors que la voie endoluminale est secondaire à des manipulations septiques de la ou des lignes du cathéter et concerne plutôt les cathéters de longue durée (>14 jours) [9] et probablement les cathéters fréquemment manipulés comme les cathéters d'hémodialyse, les cathéters artériels pulmonaires et les

cathéters artériels. En réanimation, la large majorité des infections résulte d'une colonisation extraluminal. Les mesures de prévention doivent donc chercher à la réduire. Dans cette revue, nous allons décrire les différentes mesures de prévention efficaces et établir les grandes lignes de conception et de mise en pratique d'un programme de prévention.

## Mode de diagnostic et définitions utilisées

La fièvre ou le syndrome de réponse inflammatoire systémique sont présents dans plus de trois quarts des cas lorsque l'ablation des cathéters est décidée [10]. L'érythème est fréquent et aspécifique [11,12]. La douleur, l'écoulement purulent ou une tunnélite sont rares mais possèdent une meilleure valeur diagnostique. L'attitude la plus commune en cas de suspicion d'ILC est le changement de celui-ci. Cependant, seulement 15 à 25 % des cathéters enlevés s'avèrent colonisés.

## Diagnostic de l'infection après ablation du cathéter

La culture qualitative non spécifique doit être abandonnée. Trois techniques sont utilisables en routine, la méthode semi-quantitative de Maki (seuil 15 ufc) qui n'explore que la partie extraluminal du cathéter et les cultures quantitatives, plus précises, par vortexage ou sonication de Brun-Buisson (seuil  $10^3$  ufc/ml) et de Sherertz (seuil  $10^2$  ufc/ml) qui permettent de tenir compte de la portion extra- et intraluminal du cathéter [2,13]. La culture de Brun-Buisson est utilisée par 87,5 % des réanimations participant au réseau REA-RAISIN [14]. Cependant la culture perd jusqu'à la moitié de sa sensibilité si les patients reçoivent déjà des antibiotiques lorsque le cathéter est cultivé [15–17].

## Diagnostic de l'infection cathéter en place

En cas de sepsis sévère, l'ablation du cathéter fait partie du traitement des ILC [13]. En cas de suspicion d'ILC chez un patient dont l'état clinique est modérément grave et dont le cathéter est encore nécessaire, des techniques diagnostiques conservatrices peuvent être proposées.

## Culture quantitative de la peau à l'orifice d'entrée du cathéter

La culture quantitative à l'aide d'un écouvillonnage d'une surface de 16 ou 25 cm<sup>2</sup> à l'orifice de sortie du cathéter recherche logiquement les ILC de mécanisme extraluminal. Deux études récentes [18,19] montrent que cette culture possède une excellente valeur prédictive négative (> 97 %).

Elle peut donc être proposée pour éliminer le diagnostic d'ILC en cas de gravité modérée de l'état clinique du patient.

### Les hémocultures comparatives

La quantité de micro-organismes est théoriquement plus élevée sur le sang prélevé par l'intermédiaire du cathéter infecté que sur le sang périphérique. Un ratio de positivité de 5:1 des hémocultures quantitatives a une bonne valeur diagnostique [13]. La quantité de bactéries présentes dans un flacon d'hémoculture est directement corrélée à la vitesse de pousse de celle-ci [20]. Un délai différentiel de pousse de plus de 120 minutes possède une sensibilité et une spécificité de plus de 90 % dans l'étude princeps [20]. Une des limitations de cette technique est qu'elle n'explore que l'intérieur des cathéters. Elle est donc théoriquement moins sensible pour faire le diagnostic d'infections liées aux cathéters de courte durée de mécanisme extraluminal. Cependant, la valeur diagnostique du délai différentiel de pousse semble équivalente pour les cathéters de longue [21,22] et de courte durées d'insertion [20,22,23]. Toutefois, l'aspiration de sang par le cathéter peut être difficile ou impossible dans un quart des cas [19,24]. De plus, une hémoculture doit être réalisée sur chaque lumière des cathéters, entraînant une rupture du système clos. En l'absence de cette mesure, la sensibilité de la technique est réduite de plus d'un tiers [24,25].

Une attitude conservatrice face à une suspicion d'ILC en réanimation a été testée dans une étude randomisée [26] chez des patients immunocompétents, hémodynamiquement stables et indemnes de tout dispositif implanté (soit 44 % des suspicions d'ILC). Elle consistait à attendre le résultat des hémocultures et des bilans bactériologiques avant d'envisager l'ablation des cathéters. La stratégie conservatrice a permis de réduire de 62 % le nombre de changement de cathéter sans impact sur la durée de la fièvre, la guérison des dysfonctions d'organes et les BLC.

### Définitions utilisées

Les définitions d'ILC varient d'un pays à l'autre. Les recommandations françaises [2] pour les BLC sont assez proches des recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [13]. À côté de ces définitions cliniques, des définitions épidémiologiques de bactériémie associées aux cathéters (BAC [traduction de CLA-BSI : *Central-line associated Bloodstream infection*]) sont utilisées dans de nombreux pays. Très schématiquement, la BAC repose sur une bactériémie prouvée sans étiologie retrouvée chez un patient porteur d'un cathéter. Le concept de sepsis clinique non bactériémique lié aux cathéters est reconnu par la plupart des cliniciens mais n'est pas utilisé en Amérique du Nord. Enfin la colonisation de l'extrémité distale des cathéters est bien corrélée au risque de BLC [27]. Cependant, les

cathéters ne sont pas systématiquement mis en culture en routine en particulier chez les malades décédés [1,28]. Si bien que la comparaison des taux obtenus dans les différents pays est très difficile. Il convient d'avoir une attention particulière à la définition utilisée pour interpréter les essais sur les tests diagnostiques, l'épidémiologie et la prévention des infections. Ainsi, avec les définitions provenant des recommandations françaises, le taux de BLC est de 0,54/1000 jours-cathéter dans le réseau REA-RAISIN en 2011.

## Prévention

### Conditions d'insertion des cathéters

L'asepsie de type chirurgical et la pose dans une chambre individuelle ou une salle dédiée des cathéters veineux centraux sont recommandées [8]. L'intérêt démontré de la désinfection chirurgicale des mains doit la faire adopter lors de la pose des cathéters veineux centraux.

### Antiseptie de la peau

Les micro-organismes qui colonisent le site d'insertion du cathéter ou son pavillon sont responsables de la majorité des ILC de réanimation, dont le risque de survenue s'accroît avec la densité microbienne [29,30]. La qualité de la désinfection cutanée est donc critique dans la prévention des ILC. Les antiseptiques les plus fréquemment utilisés sont les solutions aqueuses ou alcooliques à base de polyvidone iodée (PVI) ou de chlorhexidine (CHG). Plusieurs essais ont comparé le risque de colonisation (COL) et de bactériémies liées aux cathéters (BLC) selon la nature de l'antiseptique utilisé. La plupart d'entre eux ont porté sur les cathéters veineux centraux ou artériels. La PVI aqueuse 10 % est inférieure à la CHG 2 % et la CHG-alcoolique pour prévenir COL et ILC [31] et n'est plus recommandée en France [2]. L'intérêt respectif de la PVI-alcoolique et de la CHG-alcoolique est discuté dans le supplément électronique. Une large étude multicentrique française randomisée en cluster comparant la PVI-alcoolique avec les CHG 2 %-alcoolique avec ou sans détersion vient de débiter (étude CLEAN CHU Poitiers Clinicaltrials.gov NCT01629550).

### Site d'insertion

Les complications infectieuses (taux global, densité d'incidence, sepsis clinique, bactériémies liées aux cathéters) sont significativement réduites avec le site sous-clavier comparativement au site fémoral dans une étude multicentrique randomisée [32]. Cependant, une méta-analyse récente portant sur des études de cohorte ne retrouve pas d'avantages à la voie sous-clavière [33].

Parienti et al., dans une étude multicentrique randomisée, n'ont pas montré de différence significative entre l'abord fémoral ou jugulaire interne pour la survenue de colonisation de cathéters d'épuration extrarénale chez 750 patients de réanimation. Cependant, dans le sous-groupe des patients les plus maigres ( $IMC < 24,2 \text{ kg.m}^{-2}$ ), la voie jugulaire interne augmentait la colonisation des cathéters (RR 2,1 ;  $p < 0,02$ ) alors qu'elle le diminuait chez les patients avec le surpoids le plus important ( $IMC > 28,4 \text{ Kg.m}^{-2}$  : RR 0,4 ;  $p < 0,001$ ).

Les résultats d'une étude de cohorte récente en réanimation portant sur 8 656 cathéters [4] et d'une méta-analyse d'essais randomisés [34] portant sur 7 857 cathéters veineux centraux posés dans des conditions chirurgicales d'asepsie ne retrouvaient pas de différence de colonisation et d'infection entre les cathéters jugulaires et fémoraux. Une étude randomisée comparant simultanément le risque infectieux des sites fémoraux, sous-claviers et jugulaires est en cours (étude trois sites ; CHU Caen Clinicaltrials.gov NCT01479153). Cependant, l'utilisation des cathéters sous-claviers se complique plus fréquemment de pneumothorax et de ponction artérielle non compressible. Elle s'adresse à une population différente de celle des cathéters fémoraux et jugulaires internes. La comparaison directe des trois techniques ne pourra être applicable qu'à une sous-population chez qui les trois voies d'abord sont possibles. Si la voie sous-clavière est inutilisable du fait du risque de complications mécaniques, le risque de complications infectieuses de la voie fémorale ou de la voie jugulaire est diminué par la tunnellisation.

### Échoguidage

En réduisant le temps de procédure et le nombre de complications immédiates, la ponction veineuse échoguidée notamment jugulaire pourrait réduire aussi les infections bactériémiques (10,4 % vs 16 %,  $p < 0,01$ ) [35]. L'augmentation des manipulations et le risque de fautes d'asepsie lié à la présence de la sonde d'échographie doivent être mis en balance avec la diminution du temps d'insertion et du nombre d'échecs primaires et doivent faire l'objet d'études complémentaires.

### Changement systématique

Les données physiopathologiques suggèrent que le risque d'infection des cathéters veineux centraux et des cathéters d'hémodialyse un jour donné n'augmente pas avec la durée d'insertion [36]. Une revue systématique de 12 études randomisées évaluant le changement de cathéter veineux central par échange sur guide ou par changement de site a montré, en cas d'échange sur guide, un risque accru de colonisation (risque relatif [RR] 1,26 ; intervalle de confiance (IC)-95 % 0,87–1,84) et de BLC (RR 1,72 ; IC-95 % 0,89–3,33). Il n'est donc pas recommandé de changer les cathéters veineux de manière systématique [36].

Le changement systématique des cathéters artériels n'est pas recommandé bien qu'une étude récente suggère que le risque d'infection des cathéters artériels augmente après le septième jour d'utilisation [37]. L'utilisation des cathéters artériels pulmonaires doit être limitée à cinq jours [2,8]. Un essai d'équivalence randomisé multicentrique a comparé le changement de cathéters périphériques pendant le 4<sup>e</sup> jour et le changement uniquement en cas d'indication clinique [38] chez l'ensemble des patients hospitalisés adultes nécessitant un abord veineux. Parmi les 3 283 patients randomisés (5 907 cathéters), le taux de veinite (114/1593 [7 %] vs 114/1690 [7 %]) était équivalent entre les bras de randomisation (différence absolue de risque = 0,41 % ; IC-95 % 1,33–2,15). La durée moyenne d'insertion était de  $99 \pm 54$  h en cas de remplacement sur motif clinique et de  $70 \pm 13$  heures en cas de changement systématique. Si cette étude est confirmée en milieu de réanimation et de soins intensifs, elle pourrait permettre une diminution de 20 % du nombre de cathéters périphériques posés.

### Prophylaxie antithrombotique

La formation de thrombus est associée à un risque plus élevé d'infection septicémique de cathéter [39]. Plusieurs protéines présentes dans les thrombus sont susceptibles d'augmenter l'adhérence des staphylocoques et des *Candida* au cathéter. Une méta-analyse déjà ancienne [40] et deux études récentes suggèrent que l'héparine pourrait diminuer le risque d'ILC. Une étude randomisée double aveugle en réanimation pédiatrique a retrouvé que les cathéters imprégnés d'héparine étaient associés à un risque moindre de thromboses (0 vs 8 % ;  $p = 0,006$ ) ainsi que d'hémocultures (prélevées sur le cathéter) positives (4 vs 33 % ;  $p < 0,005$ ) [41]. Dans une étude randomisée portant sur 210 enfants en nutrition parentérale totale, l'adjonction d'héparine à 0,5 UI/l a permis de diminuer l'incidence des BLC (RR = 0,57 ;  $p = 0,04$ ) [42]. De même, la perfusion continue de petites doses d'héparine non fractionnée chez les patients d'oncohématologie dans une unité de greffe de moelle a montré une diminution du nombre de thromboses (2 vs 10 % ;  $p = 0,017$ ) et du nombre d'ILC bactérienne (7 vs 17 % ;  $p = 0,03$ ) [43]. Ces résultats encourageants nécessitent d'être confirmés chez l'adulte et mis en balance avec le risque de thrombopénies induites par l'héparine. D'autres substances anticoagulantes ou chélatrice comme l'EDTA (acide édétique) et le citrate semblent avoir un effet propre sur le biofilm et pourrait potentialiser l'effet des anti-infectieux. Sur les cathéters d'hémodialyse de longue durée, la capacité d'inhibition de la constitution du biofilm par le citrate trisodique à 30 % plus efficacement que l'héparine concentrée justifie des études complémentaires [44]. Une récente étude multicentrique randomisée montre que des verrous combinant le citrate de sodium à 7 %, le bleu de méthylène à 0,15 %, et le parabène diminuent significativement le



risque de bactériémies sur cathéter d'hémodialyse de longue durée en comparaison à l'héparine [45].

### Pansements de cathéters

Les pansements semi-perméables transparents permettent la visualisation du site d'insertion. Ils ne sont pas associés à des risques plus importants d'infection à condition d'employer des pansements transparents de génération récente qui n'entraînent pas de macération [2,8]. Une compresse doit être mise sur le site d'insertion pour le premier pansement en particulier s'il persiste une suffusion hémorragique. Le rythme optimal de changement des pansements de CVC n'est pas connu, mais ne doit pas être inférieur à sept jours sauf en cas de souillures accidentelles [12].

Le décollement des pansements, en augmentant la colonisation cutanée au site d'insertion augmente [29] le risque de bactériémie par un facteur supérieur à trois, même après ajustement sur les autres facteurs de risque d'infection (hazard ratio [HR] ajusté = 3,2 ; IC-95 % 1,2-9,0 ;  $p=0,02$ ) et ceci même dans des équipes où la réfection systématique et immédiate des pansements est réalisée en cas de décollement ou de souillure. Cependant la meilleure adhésivité des pansements doit être mise en balance avec la dermabrasion induite par les adhésifs. Dans une étude randomisée récente, l'utilisation de pansements transparents possédant un adhésif hydrophobe (Tegaderm HP<sup>TM</sup>, 3M) diminuait le risque de décollement de pansement (64,3 % vs 71,9 % ;  $p<10^{-4}$ ) et le nombre de pansement par cathéter (2 [1-4] vs 3 [1-5],  $p<0,0001$ ) par rapport à un pansement transparent standard (Tegaderm<sup>TM</sup>, 3M). Cependant l'utilisation de ce pansement augmentait significativement le risque de colonisation de cathéters (HR=1,650 ; IC-95 % 1,21-2,26 ;  $p=0,0016$ ) et d'irritation locale de la peau [11].

### Entretien des lignes et des tubulures

Les tubulures de perfusions doivent être remplacées toutes les 72 heures au moins. Certaines études récentes suggèrent que ce délai pourrait être porté à quatre voire sept jours. Cependant les tubulures utilisées pour perfuser la nutrition parentérale ou des lipides sous quelque forme que ce soit (nutrition parentérale ou certains médicaments comme le propofol) doivent être changées dans les 24 heures. Les rampes de perfusion, à condition qu'elles soient fixées en dehors du lit, ne doivent pas nécessairement être protégées par des boîtes spécifiques imprégnées d'antiseptiques. Les extrémités de toutes les voies non utilisées doivent être occluses par des bouchons stériles et les raccords désinfectés avant mise en place de toutes les perfusions [2,46]. Les sets de prélèvements et les têtes de pression ne nécessitent pas de changements systématiques, cependant il n'existe pas de données sur leur niveau de contamination au delà de huit jours [47].

## Place des matériaux imprégnés d'agents anti-infectieux et des verrous

### Cathéters imprégnés d'antiseptiques et d'antibiotiques

L'efficacité des cathéters imprégnés de CHG sulfadiazine argent a été testée dans de nombreuses études randomisées. L'utilisation de ce type de cathéter diminue le risque d'infection bactériémique d'un facteur 2,5 (RR=0,4 ; IC-95 % 0,2-0,8) pour les cathéters de courte durée. Cependant les taux d'infections étaient particulièrement élevés dans le bras contrôle de ces études. De nouveaux cathéters imprégnés sur la portion externe et interne de longue durée d'action ont été mis au point. Une méta-analyse récente des cinq essais randomisés portant sur leur utilisation a montré qu'ils diminuaient de moitié le risque de bactériémies liées aux cathéters (OR=0,51 ; IC-95 % 0,56-1,00) [48]. Cependant, si l'analyse est restreinte aux seules trois études pour lesquels les taux de bactériémies sont acceptables dans le bras contrôle, les cathéters imprégnés de CHG sulfadiazine argent ne diminuaient pas de manière significative le risque (cathéters imprégnés 8/614 vs cathéters contrôle 9/589, OR [effet aléatoire] = 0,85 ; IC-95 % 0,20-3,6) (donnée personnelle).

L'utilisation extensive de CHG pourrait faire émerger des souches résistantes en particulier des *S. aureus* porteurs des gènes qac A/B. Dans une étude cas/témoin, les BAC liées à ces souches sont plus fréquentes si des cathéters imprégnés de CHG sont utilisés [49]. Les autres types d'imprégnation avec l'oligon, l'argent, le carbone et le platine ont été testés sans faire la preuve de leur efficacité [48].

Les cathéters imprégnés d'antibiotiques diminuent le risque de bactériémies liées aux cathéters (cinq études en réanimation, OR=0,26 ; IC-95 % 0,15-0,47) [48]. Une utilisation prolongée systématique pendant plus de sept ans (9 200 cathéters et plus de 500 000 journées-cathéters) dans un centre anticancéreux universitaire n'a pas entraîné d'émergence mesurable de souches de staphylocoques résistants [50]. Cependant, on ne peut pas être sûr qu'ils n'entraînent pas une pression de sélection sur les souches de la flore cutanée. Deux études récentes ont montré que leur utilisation était associée à une recrudescence de la colonisation des cathéters à *Candida* sp. [51,52]. L'utilisation des cathéters imprégnés doit donc être limitée aux situations de forte incidence où aucune des mesures classiques ne s'avère efficace.

### Antibioprophylaxie et verrou

La prophylaxie antibiotique lors de la pose des cathéters n'a pas montré son efficacité. Les verrous d'anti-infectieux sont théoriquement capables d'éradiquer les bactéries du biofilm endoluminal. Comme ils nécessitent l'arrêt de la perfusion, leur utilisation en réanimation est limitée aux cathéters

utilisés de manière intermittente comme les cathéters d'hémodialyse.

Seize études randomisées portant sur les verrous antibiotiques ont été identifiées dans une revue systématique [53], neuf réalisées chez des patients hémodialysés (cathéters quasi exclusivement tunnélisés, durée moyenne de cathétérisme de 146 jours), six en oncologie essentiellement pédiatrique (5/6, durée de cathétérisme moyenne de 227 jours, cathéters tunnélisés ou PICCs) dont une en réanimation néonatale. L'analyse montre une supériorité des verrous antibiotiques (antibiotique-héparine ou antibiotique citrate) comparativement aux verrous hépariniques seuls dans la sous-population de patients hémodialysés exprimée en différence de densité d'incidence de bactériémies de 1,96/1000 jours-cathéters, [IC-95 % -2,63 -1,30], ce qui représente trois patients hémodialysés à traiter par verrou antibiotique pour prévenir une bactériémie liée aux cathéters. Cependant, l'analyse des études publiées montre un biais de publication significatif suggérant que l'effet réel est moindre que celui publié. Le coût écologique de l'utilisation d'antibiotiques est théoriquement important.

Les verrous à l'éthanol sont actuellement très étudiés [54]. Un verrou de deux minutes avec une concentration d'éthanol supérieure à 50 % est capable d'inhiber la formation du biofilm [55]. La structure des cathéters en silicone et en polyuréthane n'est pas modifiée si la concentration d'éthanol est inférieure à 90 %. Deux études ont testé l'éthanol à 70 % sur des cathéters de durée intermédiaire. Avec un verrou de deux heures d'éthanol (34 pts), le taux de BLC a été significativement diminué en comparaison d'un verrou hépariné (30 pts) (9 % [6/1000 jours-cathéter] vs 37 % [31/1000 jours-cathéters] ;  $p=0,003$ ) [56]. Cependant, cet effet n'a pas été confirmé dans une autre étude réalisée sur 379 patients adultes d'hématologie (verrou journalier de 15 min éthanol 0,7/1000 jours-cathéter vs contrôle 1,17/1000 jours-cathéter ;  $p=0,22$ ) [57]. Le flush de la solution de verrou à la reperfusion est mal toléré et doit être évité. Une étude randomisée contrôlée double aveugle est en cours en France sur les cathéters d'épuration extrarénale en réanimation et compare des verrous de deux minutes à l'éthanol à 60 % avec des verrous au sérum salé incluant plus de 1 500 patients (<http://www.clinicaltrials.gov> NCT00875069).

### Pansements imprégnés d'antiseptiques

Afin de diminuer la colonisation cutanée autour du cathéter, l'application de substance antimicrobienne au point d'entrée du cathéter a été proposée. Les pansements imprégnés de gel de CHG ou les éponges imprégnées de CHG placées sous un pansement transparent ont été largement étudiés. Les deux produits ont des propriétés antiseptiques similaires sur peau saine persistant sept jours au moins [58].

Les concentrations de CHG obtenues sont 1000 fois supérieures à la concentration moyenne inhibitrice (CMI) des germes responsables d'ILC et restent efficaces sur les staphylocoques résistants à la méticilline et sur les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi [59]. Deux études randomisées récentes en réanimation portant sur plus de 3 500 malades et 8 000 cathéters veineux centraux ou artériel montrent que les pansements imprégnés de gel de CHG [11] et que l'application d'éponges imprégnées de CHG [12] au site d'insertion des cathéters sont également efficaces pour réduire de moitié le risque d'ILC, de BLC et de colonisation des cathéters artériels et veineux centraux.

Une seule étude récente ne retrouve pas de bénéfice à l'utilisation des éponges imprégnées de CHG [60]. Dans cette étude multicentrique grecque arrêtée prématurément, 156 cathéters ont été randomisés dans le bras contrôle et 150 dans le bras éponges. La colonisation (20,9 vs 19,92/1000 journées-cathéters) et l'infection (9,23 vs 8,53/1000 journées-cathéters) n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Il faut toutefois noter certaines particularités de l'étude, l'antiseptique utilisé pour la préparation de la peau était la PVI aqueuse, les cathéters étaient insérés en voie fémorale, l'éponge n'était pas mise en place le jour de la pose du cathéter mais le lendemain. De plus, le principal germe colonisant et infectant les cathéters était *Acinetobacter baumannii*. Des connaissances approfondies sur l'efficacité de la CHG sur les *Acinetobacter baumannii* multirésistants sont en attente.

La tolérance des deux produits est bonne, aucune réaction systémique n'est survenue. Cependant une dermatite de contact est relevée dans 0,5 à 1 % des cas, réversible en moins d'une semaine à l'ablation des pansements imprégnés. La tolérance cutanée est, par contre, mauvaise en néonatalogie où le produit est contre-indiqué.

L'utilisation des pansements imprégnés permet d'éviter une infection systémique pour 100 cathéters. L'étude médico-économique utilisant les éponges imprégnées de CHG pour les pansements de cathéters en réanimation montre une économie de 100 € environ par cathéter posé [61]. Les pansements imprégnés ou les éponges sont efficaces sur les cathéters veineux centraux et sur les cathéters artériels. Le site de pose n'influence pas l'intensité de l'effet.

Les deux matériaux ont des avantages et des inconvénients d'utilisation et la préférence est une affaire d'équipe soignante. Les éponges imprégnées sont un peu plus délicates à poser que les pansements avec un gel. En cas de suffusion hémorragique ou d'exsudat, les propriétés absorbantes des éponges sont meilleures que celles des gels. Enfin les gels permettent en théorie de visualiser l'orifice d'entrée du cathéter alors que les éponges ne le permettent pas.

Certains mécanismes de résistance peuvent expliquer une moindre sensibilité à la CHG des staphylocoques résistants à la méticilline, des *Providencia*, des *Pseudomonas*

*aeruginosa* et des *Acinetobacter baumannii*. En conséquence, si l'utilisation de ces pansements actifs se généralise, il conviendra de surveiller l'évolution des germes responsables de colonisation ou d'infection de cathéters et leur sensibilité à la CHG. L'efficacité des autres pansements imprégnés fait l'objet d'études non concluantes (supplément électronique)

## Politique générale de prévention

La mise en place de politique de prévention dans le domaine de l'infection de cathéters est souvent efficace. De plus, c'est une expérience enrichissante car elle favorise les interactions entre les personnels médicaux et paramédicaux au sein des services de soins. Le risque zéro, tel qu'il est prôné par certains auteurs nord-américains doit être considéré avec prudence (supplément électronique)

Un programme de prévention dans une unité de réanimation doit associer des enseignements, l'identification et la prise en compte des points critiques, l'établissement d'un groupe de pilotage décisionnel, la mise en place de groupe de travail, éléments essentiels de toute démarche de qualité. Il convient bien sûr de convertir les idées en actions contenues dans une *check-list*, d'identifier les obstacles à la mise en place de procédures correctrices, d'évaluer le respect des procédures et l'impact sur le taux d'infection en se comparant à d'autres services par la participation à des réseaux [62], de s'assurer de la bonne rétroinformation des décisions et des résultats à tout le personnel.

Trois mesures générales de prévention doivent être envisagées lors de la mise en place de recommandations pratiques pour l'insertion et la surveillance des cathéters veineux centraux : la prévention et le contrôle des épidémies de bactéries multirésistantes, l'hygiène des mains et la surveillance des infections nosocomiales. Ces mesures générales essentielles ne seront pas reprises ici. En cas d'inobservance, toute mise en place de mesures spécifiquement dédiées à la prévention des infections liées aux cathéters peut paraître futile.

Les programmes d'amélioration de la qualité en réanimation prenant pour cible l'infections liée aux cathéters s'appuient souvent sur un bouquet de mesure, ou « bundles » qui, chacune indépendamment, sont incontestablement efficaces. Les plus communément utilisées en réanimation sont : 1) utilisation préférentielle de l'abord sous-clavier si possible ; 2) utilisation d'antiseptiques contenant de l'alcool ; 3) inspection journalière du site d'insertion ; 4) changement immédiat des pansements de cathéters souillés ou décollés ; 5) retrait des cathéters inutiles. Les bundles ne sont en fait que des processus dont l'observance peut servir d'indicateur d'adhérence à la politique globale. Ces indicateurs de processus sont bien mieux acceptés que les indicateurs de résultats

par les professionnels car ils ne sont pas influencés par les caractéristiques des patients [63].

Bien que le risque d'infection liée aux cathéters ne soit jamais totalement éliminé, il peut être largement diminué. La Haute Autorité de santé a sélectionné l'ILC comme cible privilégiée pour les années qui viennent. L'objectif affiché étant de faire passer le 75<sup>e</sup> percentile des taux obtenus en 2012 à la valeur médiane des taux obtenus en 2008 en réanimation. Entre 2008 et 2011, le taux d'infections bactériémiques liées aux cathéters a ainsi diminué dans le réseau REA-RAISIN passant de 0,84 à 0,54/1000 jours-cathéters. Cependant, dans la même période, le taux de bactériémies acquises en réanimation est inchangé (3,54/1000 jours-cathéters en 2008 et 3,62/1000 jours-cathéters en 2011), ce qui doit rendre prudent dans l'interprétation des résultats [1].

## Conclusion

L'infection de cathéter est une des causes majeures d'infection nosocomiale en réanimation, et la cause la plus fréquente de bactériémie nosocomiale. Bien que les bactériémies sur cathéter aient probablement des conséquences moindres que les autres bactériémies, c'est typiquement une infection directement liée aux soins. Elle est très largement accessible à des politiques de prévention et constitue par là-même un bon indicateur de qualité et une source de motivation et de structuration des équipes en réanimation.

**Conflit d'intérêt** Le Dr Timsit est intervenu dans un symposium organisé par les firmes 3M, Carefusion et Ethicon. 3M, Ethicon, Merck lui ont attribué une bourse de recherche pour une étude consacrée aux infections sur cathéter.

## Références

1. Institut national de veille sanitaire) Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Résultats REA-Raisin, France, résultats 2011 [[http://www.invs.sante.fr/content/download/31528/159822/version/1/file/rapport\\_rea\\_adulte\\_raisin.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/31528/159822/version/1/file/rapport_rea_adulte_raisin.pdf)]
2. Timsit JF (2003) Réactualisation de la XII<sup>e</sup> conférence de consensus de la Société de Réanimation de Langue Française. Infections liées aux cathéters veineux centraux en réanimation. *Réanimation* 12:258–65
3. Schwebel C, Lucet JC, Vesin A, et al (2012) Economic evaluation of Chlorhexidine-Impregnated Sponges for Preventing Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults in the Dressing Study. *Crit Care Med* 40:11–7
4. Timsit JF, L'Heriteau F, Lepape A, et al (2012) A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med* 38:1662–72
5. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al (2011) Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 32:101–14

6. Bonnal C, Mourvillier B, Bronchard R, et al (2010) Prospective assessment of hospital-acquired bloodstream infections: how many may be preventable? *Qual Saf Health Care* 19:e30
7. Timsit JF, Dubois Y, Minet C, et al (2011) New materials and devices for preventing catheter-related infections. *Ann Intens Care* 1:34
8. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al (2011): Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 52:e162–e193
9. Mermel LA (2011) What is the predominant source of intravascular catheter infections? *Clin Infect Dis* 52:211–2
10. Timsit JF, Lugosi M, Minet C, Schwebel C (2011) Should we still need to systematically perform catheter culture in the intensive care unit? *Crit Care Med* 39:1556–8
11. Timsit JF, Mimoz O, Mourvillier B, et al (2012) Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Dressing and Highly Adhesive Dressing for Preventing Catheter-Related Infections in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1272–8
12. Timsit JF, Schwebel C, Bouadma L, et al (2009) Chlorhexidine-impregnated sponges and less frequent dressing changes for prevention of catheter-related infections in critically ill adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 301:1231–41
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49:1–45
14. INVS: Institut national de veille sanitaire - Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. Résultats REA-Raisin, France, 2010. Available at: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8053](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8053). Accessed September 7th 2012
15. Souweine B, Heng AE, Aumeran C, et al (2008) Do antibiotics administered at the time of central venous catheter removal interfere with the evaluation of colonization? *Intensive Care medicine* 34:286–91
16. Slobbe L, El Barzouhi A, Boersma E, Rijnders BJ (2009) Comparison of the roll plate method to the sonication method to diagnose catheter colonization and bacteremia in patients with long-term tunnelled catheters: a randomized prospective study. *J Clin Microbiol* 47:885–8
17. Vandecasteele SJ, Van Eldere J, Merckx R, Peetermans WE (2004) The effect of systemic antibiotics on the microbiological diagnosis of experimental foreign body infections caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 48:89–95
18. Bouza E, Munoz P, Burillo A, et al (2005) The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful? *Crit Care Med* 33:1953–60
19. Gowardman JR, Jeffries P, Lassig-Smith M, et al (2013) A comparative assessment of two conservative methods for the diagnosis of catheter-related infection in critically ill patients. *Intens Care Med* 39:109–16
20. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al (1999) Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 354:1071–7
21. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al (2005) Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 35:397–401
22. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al (2004) Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 140:18–25
23. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, et al (2007) A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 44:820–6
24. Catton JA, Dobbins BM, Kite P, et al (2005) In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* 33:787–91
25. Gueembe M, Rodriguez-Creixems M, Sanchez-Carrillo C, et al (2010) How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis* 50:1575–9
26. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, et al (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intens Care Med* 30:1073–80
27. Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Peetermans WE (2002) Catheter-tip colonization as a surrogate end point in clinical studies on catheter-related bloodstream infection: how strong is the evidence? *Clin Infect Dis* 35:1053–8
28. L'Heriteau F, Alberti C, Cohen Y, et al (2005) Nosocomial infection and multidrug-resistant bacteria surveillance in intensive care units: a survey in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:13–20
29. Timsit JF, Bouadma L, Ruckly S, et al (2012) Dressing disruption is a major risk factor for catheter-related infections. *Crit Care Med* 40:1707–14
30. Maki DG, Band JD (1981) A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med* 70:739–44
31. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S (2002) Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 136:792–801
32. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al (2001) Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 286:700–7
33. Marik PE, Flemmer M, Harrison W (2012) The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med* 40:2479–85
34. Parienti JJ, du Cheyron D, Timsit JF, et al (2012) Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med* 40:1627–34
35. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al (2006) Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care (London, England)* 10:R162
36. Timsit JF (2000) Scheduled replacement of central venous catheters is not necessary. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21:371–4
37. Lucet JC, Boudama L, Zahar JR, et al (2010) Infectious risk associated with arterial catheters compared to central venous catheters. *Crit Care Med* 38:552–9
38. Rickard CM, Webster J, Wallis MC, et al (2012) Routine versus clinically indicated replacement of peripheral intravenous catheters: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet* 380:1066–74
39. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al (1998) Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 114:207–13
40. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M (1998) Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 113:165–71
41. Pierce CM, Wade A, Mok Q (2000) Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intens Care Med* 26:967–72
42. Birch P, Ogden S, Hewson M (2010) A randomised, controlled trial of heparin in total parenteral nutrition to prevent sepsis



- associated with neonatal long lines: the Heparin in Long Line Total Parenteral Nutrition (HILLTOP) trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F252–7
43. Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S, et al (2005) Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 23:7864–70
  44. Bosma JW, Siegert CE, Peerbooms PG, Weijmer MC (2011) Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in haemodialysis catheters: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 25:1213–7
  45. Maki DG, Ash SR, Winger RK, Lavin P (2011) A novel antimicrobial and antithrombotic lock solution for hemodialysis catheters: A multi-center, controlled, randomized trial. *Crit Care Med* 39:613–20
  46. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al (2011) Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 52:1087–99
  47. Daud A, Rickard C, Cooke M, Reynolds H (2013) Replacement of administration sets (including transducers) for peripheral arterial catheters: a systematic review. *J Clin Nurs* 22:303–17
  48. Hockenhuil JC, Dwan KM, Smith GW, et al (2009) The clinical effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing catheter-related bloodstream infections: a systematic review. *Crit Care Med* 37:702–12
  49. Ho CM, Li CY, Ho MW, et al (2012) High rate of qacA- and qacB-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from chlorhexidine-impregnated catheter-related bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 56:5693–7
  50. Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y, et al (2011) Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: More than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience. *Crit Care Med* 39:245–51
  51. Leon C, Ruiz-Santana S, Rello J, et al (2004) Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Intensive Care Med* 30:1891–9
  52. Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, et al (2005) Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 242:193–200
  53. Snaterse M, Ruger W, Scholte Op Reimer WJ, Lucas C (2010) Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hosp Infect* 75:1–11
  54. Sherertz RJ, Boger MS, Collins CA, et al (2006) Comparative in vitro efficacies of various catheter lock solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1865–8
  55. Balestrino D, Souweine B, Charbonnel N, et al (2009) Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 24:3204–9
  56. Sanders J, Pithie A, Ganly P, et al (2008) A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 62:809–15
  57. Slobbe L, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ, et al (2010) Prevention of catheter-related bacteremia with a daily ethanol lock in patients with tunnelled catheters: a randomized, placebo-controlled trial. *PLoS one* 5:e10840
  58. Bashir MH, Olson LK, Walters SA (2012) Suppression of regrowth of normal skin flora under chlorhexidine gluconate dressings applied to chlorhexidine gluconate-prepped skin. *Am J Infect Control* 40:344–8
  59. Karpanen TJ, Casey AL, Conway BR, et al (2011) Antimicrobial activity of a chlorhexidine intravascular catheter site gel dressing. *J Antimicrob Chemother* 66:1777–84
  60. Arvaniti K, Lathyris D, Clouva-Molyvdas P, et al (2012) Comparison of Oligon catheters and chlorhexidine-impregnated sponges with standard multilumen central venous catheters for prevention of associated colonization and infections in intensive care unit patients: a multicenter, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2012, 40:420–9
  61. Timsit JF, Schwebel C, Vesin A, et al (2010) Cost-benefit of Chlorhexidine-impregnated sponges for prevention of catheter-related infections in adult ICU patients. [abstract]. *Intens Care Med* 36(Suppl 2):S207
  62. Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, et al (2006) Effectiveness of a nationwide nosocomial infection surveillance system for reducing nosocomial infections. *J Hosp Infect* 64:16–22
  63. Scales DC, Dainty K, Hales B, et al (2011) A multifaceted intervention for quality improvement in a network of intensive care units: a cluster randomized trial. *JAMA* 305:363–72