



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



## MISE AU POINT

# Décontamination digestive : impact en terme d'écologie et de résistance bactérienne, implications pratiques

## Selective digestive decontamination, effects on epidemiology and bacterial resistances. Practical considerations

H. Gastinne

Service de réanimation polyvalente, hôpital Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

Disponible sur internet le 06 mars 2007

### MOTS CLÉS

Décontamination digestive sélective ;  
Résistances aux antibiotiques ;  
Pneumonie associée à la ventilation mécanique

**Résumé** Il existe un niveau de preuve suffisant pour affirmer que la décontamination oropharyngée et digestive (DDS) permet de diminuer chez certains patients le nombre de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. La principale objection opposée à son utilisation systématique est son impact potentiel sur l'écologie bactérienne, avec la crainte de voir émerger des souches multirésistantes. Les antibiotiques utilisés dans la DDS sont inactifs sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). L'utilisation de la DDS est donc contre-indiquée dans un environnement où l'endémie du SARM est importante. Dans les autres cas, la détection précoce et l'isolement des patients porteurs de SARM sont indispensables. Quatre études ont évalué spécifiquement l'émergence des résistances bactériennes au cours d'une utilisation prolongée de la DDS. Leurs résultats sont rassurants mais ils doivent être interprétés avec prudence car il s'agit d'études monocentriques, réalisées dans des environnements où le niveau de résistance aux antibiotiques était faible. Dans certaines études, la pression de sélection induite par la DDS était peu importante si l'on en juge par la proportion de malades traités. Enfin, la qualité des mesures d'hygiène appliquées aux groupes tests et aux groupes témoins n'a pas été vraiment comparée. La DDS peut être utilisée sans danger chez certains patients dans un environnement où l'écologie bactérienne est favorable. Son application à large échelle nécessite une surveillance attentive des résistances.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Adresse e-mail : [herve.gastinne@chu-limoges.fr](mailto:herve.gastinne@chu-limoges.fr) (H. Gastinne).

**KEYWORDS**

Selective digestive decontamination;  
Antibiotic resistance;  
Ventilator-associated pneumonia

**Abstract** Despite multiple trials in which a reduction in the incidence of ventilator-associated pneumonia was demonstrated, there are major objections against the routine use of selective digestive decontamination (SDD) including the threat of multiresistant bacteria selection. Antibiotics used in SDD regimen are not active against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Therefore, SDD is contraindicated in settings where MRSA is endemic. In the other settings, early identification and isolation of MRSA-colonized patients is strongly required. Four trials evaluated antibiotic resistance as primary end points. Their data seem to be reassuring but caution needs to be exercised because all studies were conducted in single center where levels of antibiotic resistance were low. In some of these studies, SDD was applied to a small proportion of patients that led to a low selection pressure due to SDD antibiotics. Moreover, the quality of hygienic procedures was not compared between the control and tested groups. To conclude, SDD is safe and efficient in settings where levels of antibiotic resistance are controlled. Its widespread use requires a continuous microbiological survey.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

La prévention des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) est une préoccupation majeure dans les services de réanimation. De nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet. Le concept de décontamination digestive sélective (DDS) a été proposé en 1984 par Stoutenbeek et van Saene [1]. Ce traitement a pour objectif de décontaminer l'oropharynx et le tube digestif par des antibiotiques non absorbables (la polymyxine E, la tobramycine et l'amphotéricine B), afin de retarder la colonisation bronchique par des germes pathogènes. Pour également diminuer le nombre de pneumonies précoces, les protagonistes de la méthode préconisent aussi d'éradiquer les germes déjà présents par une antibiothérapie systémique de courte durée avec du céfotaxime. De nombreuses variantes à ce traitement classique ont été proposées ; dans certaines d'entre elles une fluoroquinolone est employée comme antibiothérapie systémique. Le traitement topique peut être prescrit isolément. Il peut ne concerner que l'oropharynx ou le tube digestif.

Cette stratégie de prévention a suscité beaucoup d'intérêt au cours de ces deux dernières décennies. On ne dénombre pas moins de 58 études randomisées contrôlées portant sur la DDS. Parmi les 12 méta-analyses concernant le sujet, celle de la Cochrane data base [2] regroupe 36 études randomisées contrôlées ayant inclus 6922 patients. L'analyse de ces données montre que l'incidence des pneumonies est réduite de 65 % (OR : 0,35 ; IC 95 % : 0,29-0,44). Cette analyse conclut aussi que la DDS est susceptible de réduire la mortalité (OR : 0,81 ; IC 95 % : 0,69-0,93).

Paradoxalement, malgré ces résultats spectaculaires, la DDS n'est pas retenue dans les recommandations faites pour la prévention des PAVM [3,4]. Dans les faits, ce traitement n'est utilisé que par un très petit nombre d'équipes françaises. On observe la même désaffection dans les pays européens et nord-américains.

La première raison invoquée est l'absence d'efficacité de ce traitement sur certains indices pronostiques importants comme la durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour. Les effets sur la mortalité sont eux-mêmes très contestés. L'analyse de la Cochrane [2] ne per-

mettait d'obtenir un résultat significatif qu'en ayant retenu une étude non publiée. Deux études récentes [5,6] confirment cette tendance positive mais leurs résultats ne reposent pas sur une méthodologie exempte de biais.

La seconde raison de cette méfiance vient du fait que toutes les études portant sur la prévention des infections nosocomiales ne sont pas convergentes. Cela donne lieu à des interprétations différentes : pour certains, la DDS n'est efficace que si elle est appliquée à certaines populations de malades [7]. Pour d'autres, la réduction observée des PAVM semble inversement corrélée avec la qualité méthodologique des études [8]. Il existe néanmoins un niveau de preuve suffisant pour affirmer que la DDS retarde l'apparition des PAVM et que certains patients peuvent individuellement en bénéficier.

L'objection qui est le plus souvent invoquée pour ne pas utiliser systématiquement cette stratégie thérapeutique est son effet potentiel sur l'écologie bactérienne. En fait, les praticiens sont hésitants pour choisir entre un bénéfice individuel incertain et un risque collectif qu'ils ressentent comme inéluctable.

## Historique

Après l'engouement initial pour la DDS, l'alerte a été donnée par plusieurs lettres ou travaux publiés dans les années 1990 : une épidémie à entérocoque [9], l'apparition de résistances chez des bacilles à Gram négatif [10]. Une équipe Italienne s'est intéressée à l'impact écologique de la DDS : ces auteurs ont constaté une augmentation « dramatique » des isolements de *Pseudomonas* résistant à la tobramycine [11]. Une étude contrôlée pratiquée en Belgique a rapporté l'apparition inquiétante de résistances aux antibiotiques utilisés dans les deux groupes de patients décontaminés [12]. Dans une étude autrichienne, l'utilisation d'une fluoroquinolone, pendant cinq ans, dans un protocole de DDS, a profondément bouleversé l'écologie bactérienne : le taux d'isolement du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) a augmenté de 17 à 80 % [13]. En dehors de ces cas, on ne rapporte pas de grande catastrophe écologique. Dans 32 essais thérapeutiques randomisés contrôlés portant sur la DDS, d'après les informa-

tions données sur les résistances bactériennes observées, aucun évènement statistiquement significatif n'est signalé [14]. Quatre études [5,15-17] se sont focalisées plus particulièrement sur l'évolution de l'écologie bactérienne et l'apparition de résistances aux antibiotiques. Aucune d'entre elles n'a mis en évidence d'évènement conduisant leurs auteurs à déconseiller l'emploi systématique de la DDS. Malgré cette vue d'ensemble plutôt rassurante, il importe d'aller plus loin dans la réflexion pour ne pas minimiser les dangers.

## Les mécanismes et les germes impliqués

### Les mécanismes

On peut identifier trois mécanismes qui participent à l'émergence de souches résistantes dans une unité de réanimation :

- « le niveau d'intrusion » des germes multirésistants qui pourrait se mesurer par le nombre de souches bactériennes résistantes présentes chez les patients à leur admission en réanimation ;
- la transmission des germes entre les patients. Ce facteur, on le sait, peut être limité par les mesures d'hygiène et d'isolement ;
- les effets de l'antibiothérapie prescrite dans le service. Ce mécanisme se subdivise en deux composantes : d'une part certains antibiotiques ont l'aptitude d'induire des résistances. D'autre part, tous les antibiotiques vont donner lieu à une pression de sélection qui va aboutir à l'émergence des souches déjà résistantes à ces médicaments. Ce phénomène prendra d'autant plus d'ampleur que « le niveau d'intrusion » est important et que la transmission croisée est mal maîtrisée. Si la DDS augmente par elle-même la pression de sélection, plusieurs études ont mis en évidence qu'elle pouvait induire une diminution significative de l'antibiothérapie à visée curative [5,18]. Cet élément est aussi à prendre en compte.

Même en les simplifiant, on voit bien que ces mécanismes sont complexes et étroitement intriqués. Il est difficile de concevoir, sur ce sujet, une étude dont les résultats pourraient s'appliquer à toutes les unités de réanimation.

### La DDS comme méthode de contrôle de l'écologie

Le tube digestif constitue le réservoir le plus important de germes pathogènes. Les concepteurs de la DDS ont donc proposé la décontamination digestive comme un moyen de contrôle de l'écologie bactérienne [14]. Il est vrai que cette thérapeutique a été utilisée avec succès pour contrôler une épidémie d'infection à *Klebsiella* productrice d'une bêta-lactamase à spectre élargi [19]. Mais certains résultats font réfléchir : dans une étude portant sur 65 patients, l'examen de la flore fécale, après 16 jours de décontamination digestive, montre que le pourcentage de bacilles à Gram négatif résistant à la polymyxine E et à la gentamycine passe de 25 à 50 %. La proportion de staphylocoques résistants à la gen-

tamycine augmente de 50 à 100 % [20]. Les auteurs attribuent cet échec au nombre de patients déjà colonisés par des germes résistants au moment de l'introduction du traitement.

### Les germes fréquemment sélectionnés

L'association tobramycine-polymyxine E est active sur la plupart des bacilles à Gram négatif. Certains cocci à Gram positif sont constamment résistants à ces antibiotiques. C'est le cas des SARM et de certains entérocoques. La sélection de SARM est l'un des plus grands risques encourus quand on utilise la DDS. Dans l'étude multicentrique française [18], la DDS s'est révélée inefficace pour prévenir les PAVM. Si les investigateurs ont bien constaté une diminution significative des PAVM dues aux bacilles à Gram négatif, cet effet bénéfique a été contrebalancé par une augmentation ( $p = 0,06$ ) des PAVM à SARM. Dans une étude contrôlée multicentrique espagnole [21], on a aussi dénombré une proportion plus importante de patients colonisés par le SARM dans le groupe décontaminé. Le taux de portage du SARM dans ces deux pays était important et l'utilisation prolongée de la DDS aurait eu sans doute les mêmes conséquences que celles qui ont été constatées en Autriche [13].

### Les alternatives thérapeutiques

Certains ont proposé d'ajouter de la vancomycine aux autres antibiotiques de la DDS pour contrôler l'émergence des SARM [6,22-24]. L'utilisation de cet antibiotique en prophylaxie paraît dangereuse dans un environnement où il existe une endémie de SARM et/ou d'entérocoques. On risque alors de voir apparaître des entérocoques ou des staphylocoques résistants à la vancomycine (SARV). Le transfert du gène de la vancorésistance d'une espèce à l'autre a été récemment mis en évidence [25].

Plusieurs études ont montré que la décontamination oropharyngée était susceptible de réduire à elle seule la survenue des PAVM [23,26]. Cette constatation a fait proposer le remplacement des antibiotiques par des antiseptiques ou des probiotiques. Ces anti-infectieux sont généralement très actifs sur les cocci à Gram positif. Plusieurs essais thérapeutiques ont été menés dans cette direction [27-30].

### Les études focalisées sur l'écologie et les résistances bactériennes

#### Groupe témoin historique

Dans une étude menée en Afrique du Sud, l'écologie bactérienne a été comparée sur trois périodes successives pendant une durée de quatre ans. Les deux périodes témoin encadraient un essai thérapeutique sur la DDS [15]. Le seul fait significatif mis en évidence est une augmentation progressive, après l'introduction de la DDS, du nombre d'infections liées aux *Acinetobacter* ( $p = 0,05$ ). Les infections à staphylocoques étaient rares dans cette population (5,7 % des admissions) et n'ont pas subi de variation. Il s'agit là d'une étude où la comparaison a été faite entre

des groupes historiques. L'écologie hospitalière et la qualité des précautions d'hygiène peuvent avoir changé.

### Groupe témoin : patients admis pour une pathologie non traumatique

Leone et al. [17] ont étudié l'émergence des résistances bactériennes pendant une période de six ans dans une unité de réanimation chirurgicale où les polytraumatisés étaient les seuls patients à être traités par DDS. Les investigateurs ont comparé les résultats de leurs prélèvements à ceux d'un groupe témoin, hospitalisé pendant la même période. Ces malades témoins, tirés au sort, devaient être soumis à une ventilation mécanique et recevoir une antibiothérapie prescrite pour traiter une infection nosocomiale. Ces auteurs n'ont pas constaté de différence quant à l'émergence de certains germes. Le profil des résistances aux antibiotiques pour les bacilles à Gram négatif était identique dans les deux groupes. La prévalence des SARM dans le groupe témoin et le groupe décontaminé était respectivement de 16 et 20 %. Les patients traités par DDS ne représentaient que 6 % de la population admise dans le service. Il est donc probable que le portage du groupe traité n'ait eu que peu d'impact sur l'écologie du service. Les malades du groupe témoin étaient aussi soumis à une pression de sélection puisqu'ils étaient tous traités par une antibiothérapie dirigée contre une infection nosocomiale. Le taux de portage du SARM dans cette étude était plus faible que celui qui est généralement observé dans les services de réanimation français ou du sud de l'Europe. Les auteurs indiquent clairement que leur service faisait l'objet d'une politique très stricte pour la détection et l'isolement des malades porteurs de SARM.

### Groupe témoin : une autre unité de soins dans un même service

Les protagonistes de la DDS ont réalisé une étude essentiellement centrée sur l'écologie et les résistances [5]. Ces données ont été comparées pendant un essai thérapeutique mené simultanément dans deux unités de soins géographiquement séparées mais appartenant à un même service de réanimation médicochirurgicale. Les protocoles de soins étaient communs mais les soignants, y compris les médecins, ne délivraient leurs soins que dans l'une des unités. Tous les patients de l'une des unités étaient traités par les antibiotiques topiques et systémiques de la DDS. L'admission des patients dans les unités était randomisée dans la mesure des places disponibles. Pendant 27 mois, les 466 patients de chaque groupe ont eu des prélèvements bactériologiques à leur admission et au rythme de deux fois par semaine. Les auteurs mettent en évidence dans le groupe décontaminé une diminution significative de la colonisation par des bacilles à Gram négatif. Ce résultat est notamment constaté pour *Pseudomonas aeruginosa*. Il n'y a aucune différence pour l'acquisition des entérocoques résistants à la vancomycine (1,1 versus 1,3 %). Le taux de portage des SARM est quasiment nul dans les deux groupes. Dans cette étude ouverte, les auteurs mettent en évidence une diminution significative de la mortalité mais ils ne font jamais mention du relevé des infections nosocomiales. Cette

équipe n'a pas eu la possibilité de compléter son étude par une seconde phase en « cross over ».

### Comparaison avec d'autres services où la DDS n'est jamais prescrite

Le travail le plus récent [16] concernant l'évolution des résistances sous DDS provient d'une équipe de réanimation chirurgicale allemande qui traite systématiquement tous les patients susceptibles d'être ventilés pendant plus de 48 heures. Il n'est pas fait usage de céfotaxime mais 90 % des patients reçoivent une antibioprophyaxie à visée chirurgicale. Les patients sont surveillés par des prélèvements effectués trois fois par semaine. L'écologie et les résistances sont comparées à un groupe témoin constitué par les patients hospitalisés dans 33 services de réanimation faisant partie d'un Réseau de surveillance national. La comparaison s'est effectuée au cours de cinq années successives sur un nombre conséquent de patients (1913 patients versus 7270 patients dans le groupe témoin). En terme d'écologie, les résultats sont peu différents entre le service où la DDS est prescrite et les autres services du registre de surveillance. Un an après le début de l'étude en 2001, la densité d'incidence du SARM pour 1000 jours était respectivement de 2,76 et 4,47 pour le service « DDS » et le groupe des services contrôles. Cette tendance s'est inversée en 2003 pour se rétablir en 2004 (2,58 versus 4,26). Les investigateurs ne constatent aucune augmentation de la résistance aux aminosides des bacilles à Gram négatif. Dans cette étude, les patients traités par DDS ne représentaient que 26 % des patients hospitalisés dans le service test. Les auteurs indiquent que la DDS n'a probablement pas provoqué une pression de sélection importante.

### Synthèse

Pour chacune de ces études, le choix du groupe témoin doit être pris en compte pour interpréter leurs résultats. La pression de sélection induite par la DDS est variable d'une étude à l'autre. Si ces résultats sont rassurants, il faut les interpréter avec prudence. Les périodes d'observations sont par principe limitées. Ces études ont surtout été menées dans des services à orientation chirurgicale, dans un environnement où le niveau de résistance bactérienne était bas. Il existait dans ces services une faible endémie de SARM. Enfin, il est probable que l'effet « étude » ait influencé favorablement le niveau des précautions d'hygiène dans le groupe test.

### Implications pratiques

L'analyse de l'ensemble de ces données permet d'énoncer les principes suivants :

- les patients susceptibles de bénéficier d'une DDS sont les patients faiblement colonisés à leur admission, ce qui est le cas pour les patients de traumatologie ;
- les fluoroquinolones et la vancomycine sont à proscrire dans toute stratégie de décontamination préventive ;

- la décontamination oropharyngée est probablement la composante la plus décisive de la DDS pour prévenir les PAVM. L'utilisation d'antiseptiques est une perspective intéressante pour préserver l'écologie des services ;
- l'utilisation de la DDS n'est efficace et sans danger que si le portage du SARM et du SAVR est maîtrisé au niveau communautaire, au niveau de l'hôpital et au niveau du service. Si un service utilise fréquemment la DDS, cela doit s'accompagner d'une stratégie d'éradication du SARM : détection systématique, mesures d'isolement ;
- l'utilisation à grande échelle de la DDS doit s'accompagner d'une surveillance attentive de l'écologie bactérienne du service. Cela ne peut se concevoir que par une collaboration étroite avec un service de bactériologie doté des moyens informatiques adaptés.

On peut conclure en indiquant que la DDS peut être utile à certains patients, mais elle ne doit pas être considérée comme une stratégie thérapeutique permettant de contrôler l'écologie bactérienne d'un service de réanimation.

## Références

- [1] Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
- [2] Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. In: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. In: the Cochrane Library Issues 1. Chichester: UK: John Wiley and Sons; 2004.
- [3] American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;17:388-416.
- [4] Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al., Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Critical Care Society. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-13.
- [5] de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1011-6.
- [6] Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1029-37.
- [7] Vincent JL. Selective digestive decontamination: for everyone, everywhere? *Lancet* 2003;27:1006-7.
- [8] van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:335-40.
- [9] Kollef MH. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1996;24:177-8.
- [10] Bonten MJ, van Tiel FH, van der Geest S, Smeets HG, Stobberingh EE, Gaillard CA. Topical antimicrobial prophylaxis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Microbiological observations. *Infection* 1993;21:137-9.
- [11] Nardi G, Valentinis U, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, et al. Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheo-bronchial tree and antibiotic resistance. A three year study. *Intensive Care Med* 1993;19:273-8.
- [12] Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997;25:63-71.
- [13] Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
- [14] Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract does not increase resistance in critically ill patients: evidence from randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2006;34:2027-9.
- [15] Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995;23:637-45.
- [16] Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med* 2006;32:1569-76.
- [17] Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med* 2003;31:2090-5.
- [18] Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992;326:594-9.
- [19] Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989;110:873-81.
- [20] Misset B, Kitzis MD, Conscience G, Goldstein F, Fourrier A, Carlet J. Mechanisms of failure to decontaminate the gut with polymyxin E, gentamicin and amphotericin B in patients in intensive care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:165-70.
- [21] Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda Cerda E, Rubio Blasco J, Gomez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:908-16.
- [22] Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1993;21:1466-73.
- [23] Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991;265:2704-10.
- [24] Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Fontana F, Gregori D, Oblach L, et al. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: a randomised trial. *Eur Respir J* 2004;23:921-6.
- [25] Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flanagan SE, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-

- resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science* 2003;302:1569-71.
- [26] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:382-8.
- [27] Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmetre T, et al., PIRAD Study Group. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2005;33:1728-35.
- [28] Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1348-55.
- [29] Kollef M, Pittet D, Sanchez Garcia M, Chastre J, Fagon JY, Bonten M, et al., Prevention of Pneumonia Study (POPS-1) Trial Group. A randomized double-blind trial of iseganan in prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:91-7.
- [30] Seguin P, Tanguy M, Laviolle B, Tirel O, Malledant Y. Effect of oropharyngeal decontamination by povidone-iodine on ventilator-associated pneumonia in patients with head trauma. *Crit Care Med* 2006;34:1514-9.