



**HAL**  
open science

# Epidémiologie et conséquences des infections nosocomiales en réanimation : Impact et conséquences de la résistance bactérienne en réanimation

Jean-Ralph Zahar

► **To cite this version:**

Jean-Ralph Zahar. Epidémiologie et conséquences des infections nosocomiales en réanimation : Impact et conséquences de la résistance bactérienne en réanimation. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2012. Français. NNT : 2012GRENS004 . tel-00684259

**HAL Id: tel-00684259**

**<https://theses.hal.science/tel-00684259>**

Submitted on 31 Mar 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **MODELES, METHODES ET ALGORITHMES EN BIOLOGIE**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Jean-Ralph Zahar**

Thèse dirigée par Mr le Pr **Jean-François Timsit**

Préparée au sein du **Laboratoire**

**INSERM 823, Equipe 11 Epidémiologie clinique des cancers des voies aériennes et des patients de réanimation**

Dans l'École Doctorale **INGENIERIE DE LA SANTE, LA COGNITION et L'ENVIRONNEMENT**

### Epidémiologie et conséquences des infections nosocomiales : Impact et conséquences de la résistance bactérienne en réanimation

Thèse soutenue publiquement le **02 Février 2012**,

devant le jury composé de

<b>Mr le Pr Philippe Berthelot</b>	(Examineur)
<b>Mr le Dr Jacques Croizé</b>	(Examineur)
<b>Mr le Pr Xavier Nassif</b>	(Examineur)
<b>Mr le Pr Benoit Schlemmer</b>	(Rapporteur)
<b>Mr le Pr Bertrand Souweine</b>	(Rapporteur)
<b>Mr le Pr Jean-François Timsit</b>	(Directeur)

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent :

En premier lieu aux membres du jury qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

Particulièrement, au Pr Jean-François Timsit qui bien avant cette thèse m'a toujours soutenu et aidé, merci pour tous les efforts au quotidien, pour ta patience et ta disponibilité.

Aux Prs Xavier Nassif et Benoit Schlemmer, le premier pour m'avoir accueilli et intégré dans l'équipe, envers et contre tout, le second pour m'avoir donné l'envie de faire le métier que j'exerce au quotidien, et pour son soutien sans faille.

Au Pr Bertrand Souweine qui a toujours su dire les choses simplement avec une note d'humour.

Au Pr Philippe Berthelot et au Dr Jacques Croizé pour avoir accepté de juger cette thèse

A Isabelle, Marion, Camille et Charlotte que j'espère jamais ne décevoir, je tiens à vous remercier de votre patience, de tout le temps que je vous ai volé, et vous dire combien vous me donner la force et le courage de continuer, je vous aime.

A maman, qui aurait tellement aimé suivre mon cursus, merci de tous les sacrifices consentis

A mes frères et à ma sœur, vous me manquez

A mes amis de toujours, Achille, Elie, Robert, Etienne.

A mes collègues de Grenoble et Paris et spécifiquement à Aurélien qui fut toujours présent, merci pour ton aide et tes compétences.

A Jean-Luc, Alban, pour leur soutien inconditionnel et leur amitié.

A Emmanuelle qui a vu mes débuts en recherche et avec qui je prends du plaisir à travailler.

A Fabien, David, Tiphaine, Antoine, Julie, Mathieu, et tous mes internes j'espère vous avoir transmis mes quelques connaissances

A mon père.



## **Impact et conséquences de la résistance bactérienne en réanimation**

	<b>Pages</b>
<b>I-Introduction</b>	<b>5-35</b>
<b>1-Données générales</b>	<b>5</b>
<b>2-Déterminants de la mortalité des infections en réanimation</b>	<b>7</b>
<b>a-Facteurs liés à l'hôte, susceptibilité génétique</b>	
<b>b-Facteurs liés à la bactérie</b>	
<b>3-Conséquences de la résistance bactérienne en réanimation</b>	<b>12</b>
<b>a- Introduction</b>	<b>12</b>
<b>a1-Définition de la résistance</b>	
<b>a2-Diffusion de la résistance</b>	
<b>a3-Les souches les plus résistantes sont-elles plus virulentes ?</b>	
<b>b-Conséquences de la résistance</b>	<b>14</b>
<b>b1- Conséquences individuelles</b>	
<b>b1.1- Conséquences infectieuses</b>	<b>15</b>
<b>Impact sur le pronostic</b>	
<b>La résistance est responsable d'un retard thérapeutique</b>	
<b>La résistance est associée à une inadaptation thérapeutique</b>	
<b>L'adaptation à elle seule ne suffit pas, l'adéquation semble un élément important</b>	
<b>La résistance a pour conséquence l'utilisation de molécules moins efficaces</b>	
<b>b1.2- Conséquences non infectieuses</b>	<b>21</b>
<b>Toxicité médicamenteuse</b>	
<b>Isolement des patients en réanimation</b>	
<b>b2- Conséquences collectives</b>	<b>24</b>
<b>b2.1-Spirale de la résistance, modification des pratiques antibiotiques</b>	
<b>b2.2-Augmentation de la charge en soin et des coûts</b>	
<b>4-Problématiques liées à la méthodologie</b>	<b>28</b>
<b>4.1-Les biais méthodologiques</b>	
<b>4.1a-Biais de sélection</b>	
<b>4.1b-Biais d'information</b>	
<b>4.1c-Biais de confusion</b>	
<b>4.2-Biais liés à une méthodologie inadaptée</b>	
<b>4.2a-Etude de cohorte sans appariement</b>	
<b>4.2b-Etude de cohorte avec appariement</b>	
<b>4.2c-Etude cas-contrôle</b>	
<b>4.3-Intérêts des nouvelles méthodes statistiques</b>	
<b>4.4-Apports des nouveaux modèles : études cliniques</b>	

<b>II-Objectif de la thèse</b>	<b>36</b>
<b>III-Résultats, présentation des travaux</b>	<b>38 - 80</b>
<b>a-Rôle de l'espèce microbienne dans la mortalité</b>	<b>38</b>
<b>b-Impact de l'espèce bactérienne, de la porte d'entrée et de la résistance dans la mortalité du choc septique</b>	<b>56</b>
<b>c-Conséquences non infectieuse de la résistance : impact de l'isolement</b>	<b>57</b>
<b>IV-Conclusion et perspectives</b>	<b>81-83</b>
<b>V- Références</b>	<b>84-94</b>

#### **VI-Annexes:**

**Annexe 1:** Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med.* 2010; 36(5):781-9.

**Annexe 2:** Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(5):464-71.

**Annexe3:** Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011 Aug;39(8):1886-95.

## **I-Introduction**

### **1-Données générales**

Parmi les infections nosocomiales, la cause bactérienne prédomine, représentant 87% des différents pathogènes isolés. Parmi les infections bactériennes, les agents pathogènes les plus fréquemment isolés sont par ordre décroissant, *Staphylococcus* coagulase negative, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp, *Candida* sp, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*.

Comparativement aux autres secteurs de soins, les patients de réanimation semblent plus exposés au risque d'acquisition d'une infection nosocomiale. Cette augmentation du risque pourrait être expliquée par plusieurs facteurs dont certains sont inhérents au patient, d'autres inhérents à la réanimation.

La majorité des infections nosocomiales acquises en réanimation sont dues à des agents pathogènes d'origine endogène. En réanimation ces différents agents ont comme particularité d'être souvent due à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cette caractéristique est liée à la fréquence de prescription antibiotique en réanimation.

D'une manière générale, les infections nosocomiales sont susceptibles d'avoir pour conséquences, i) une augmentation des durées de séjour en réanimation et hospitalières liées aux durées de traitement secondaire et aux complications associées, ii) une augmentation de la mortalité et iii) un surcoût.

En effet, bien que les études suggérant une prolongation de séjour hospitalier et un surcoût soient nombreuses (1), les conséquences de l'infection nosocomiale sur la mortalité restent largement discutées dans la littérature.

En particulier

- Les impacts respectifs du terrain sous jacent et de l'infection nosocomiale ne sont pas clairement différenciés.
- Un grand nombre d'évènements iatrogènes et nosocomiaux plus ou moins liés entre eux surviennent chez les malades de réanimation rendant difficile l'identification causale des évènements responsables d'une mortalité attribuable importante.
- Le rôle de la résistance bactérienne n'est pas clairement établi puisqu'il peut influencer sur la virulence de certains germes « fitness » et sur la vitesse d'instauration d'un traitement antibiotique efficace.

- La résistance bactérienne peut avoir un impact indirect sur la santé des malades par l'utilisation d'antibiotiques plus toxiques ou plus fortement dosés et par l'utilisation de mesures de prévention de la transmission croisée.
- Les outils statistiques et épidémiologiques classiques utilisés pour évaluer cet impact peuvent entraîner des biais importants dans les estimations.

Dans cette thèse nous avons voulu documenter la relation entre la colonisation et l'infection à bactéries résistantes aux antibiotiques et, la morbidité, la mortalité des malades de réanimation.



## **2-Déterminants de la mortalité des infections en réanimation**

La mortalité induite par la survenue d'une infection nosocomiale est liée à de multiples facteurs dont le rôle et le poids de chacun d'entre eux dans l'évolution restent à déterminer. En effet, si la survenue d'une infection est le résultat de la rencontre d'un agent pathogène donné (avec ses propres facteurs de virulence et son niveau de résistance), et d'un individu donné (avec ses propres comorbidités et sa susceptibilité génétique) ; son évolution est liée non seulement à la réponse inflammatoire de l'hôte mais aussi aux possibilités et à la qualité de la prise en charge thérapeutique.

### **a-Facteurs liés à l'hôte, susceptibilité génétique de l'hôte**

Malgré les progrès réalisés, les auteurs estiment que le sepsis sévère est responsable aux Etats-Unis de 250 000 décès par an. De multiples arguments ont permis d'affirmer ces dernières années que les capacités de défense face aux agents infectieux sont extrêmement différentes d'un individu à l'autre.

La réponse inflammatoire et les conséquences d'une infection sont la résultante de deux phénomènes : i) la susceptibilité génétique qui conditionne dans certaines situations l'intensité de la réponse inflammatoire et ii) le terrain et comorbidités du patient qui, quelle que soit la susceptibilité génétique de ce dernier, auront des conséquences en terme d'évolution clinique.

De nombreuses études chez l'animale et chez l'homme ont mis en évidence que cette variabilité inter-individuelle était en partie liée à des facteurs génétiques de l'hôte. Ces variants génétiques concernent des gènes codant des protéines impliquées soit dans la reconnaissance de l'agent infectieux, soit dans la cascade inflammatoire.

Dans une étude (2) incluant 960 enfants danois adoptés, comparant l'incidence de leur décès par infection à l'âge adulte à celle de leurs parents adoptifs et de leurs parents biologiques, les auteurs mettaient en évidence que le risque relatif de décès par infection d'une personne adoptée était de 5,8 fois supérieure s'il avait un parent biologique décédé de maladie infectieuse, alors que ce risque n'était pas augmenté si un parent adoptif était mort d'une infection, concluant à l'importance des facteurs génétiques vis-à-vis des facteurs environnementaux.

Plusieurs facteurs génétiques participent à la reconnaissance des agents pathogènes et à l'évolution clinique des patients liés à la pathologie induite. Parmi ceux-ci, nous citerons les facteurs modifiant la reconnaissance de l'agent pathogène, tels que la famille des Toll-like récepteurs (TLRs) dont l'activation initie la réaction inflammatoire par le biais de l'activation du facteur transcriptionnel NF-kB. En effet, certains polymorphismes au niveau des gènes codant

pour ces récepteurs ont été associés à la survenue de sepsis sévère (3). De même plusieurs polymorphismes ont été associés à la survenue de chocs septiques (4).

D'autres polymorphismes génétiques ont été associés dans la littérature à une surmortalité en cas de sepsis sévère. Ainsi dans l'étude de Gibot et collaborateurs (5), incluant 90 patients hospitalisés en réanimation pour choc septique, les auteurs mettaient en évidence un risque relatif de décès multiplié par 5 chez les patients sur-exprimant le récepteur CD14. Ne pouvant être exhaustifs, nous citerons d'autres polymorphismes tels que celui des collectines et du Mannose Binding Lectin (tableau page 6).

Enfin, outre la reconnaissance des agents pathogènes, il est important de souligner le rôle des différents polymorphismes génétiques affectant la réponse à l'infection. Ainsi, un polymorphisme identifié sur le promoteur du gène du tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ), considéré comme la cytokine pro-inflammatoire centrale dans la physiologie du choc septique, a été associé à la survenue de choc septique et à une augmentation du risque de décès par 3,75 (6). De même, un polymorphisme des gènes des cytokines de la famille de l'interleukine1 (IL1) a été associé à une surmortalité dans les chocs septiques et dans les méningococcémies (7). D'autres polymorphismes génétiques ont été décrits, tels que pour le gène codant l'interleukine 6 (IL-6), protéine pro inflammatoire, pour les gènes codant l'interleukine 4 (IL-4) et l'interleukine 10 (IL-10), cytokines anti-inflammatoires.

Ainsi les facteurs génétiques individuels peuvent jouer un rôle non seulement dans la survenue d'une infection nosocomiale à une espèce bactérienne donnée mais aussi dans la gravité initiale et l'évolution de cette dernière.

Voies affectées	Facteurs génétiques		Rôle, mécanisme d'action, agents infectieux reconnus
Polymorphismes génétiques modifiant la reconnaissance de l'agent pathogène	Polymorphismes des récepteurs Tolls (TLR) , TLR1 à 10		Détection des bactéries à coloration de Gram positif, des mycobactéries, des levures, du lipopolysaccharides, des bactéries à coloration de Gram négatif, virus
	Polymorphisme de CD14		Co récepteur des TLRs pour les BGP et les BGN
	Polymorphismes des collectines	Polymorphismes de la Mannose Binding Lectine	Reconnaissance des sucres à la surface des bactéries Gram positif et négatif, des virus, des parasites
		Polymorphismes des collectines du surfactant	Immunité innée et anti- bactérienne
	Polymorphismes du récepteur RC2IIA		Activation de la phagocytose, défense contre les bactéries encapsulées
Polymorphismes affectant la réponse inflammatoire	Variants génétiques du promoteur du gène TNF $\alpha$		Cytokine pro-inflammatoire
	Polymorphismes de l'interleukine 6		Cytokine pro-inflammatoire
	Gènes des cytokines de la famille de l'interleukine 1, IL1- $\beta$ IL1- $\alpha$		Cytokine pro-inflammatoire
	Polymorphismes des cytokines anti-inflammatoires, IL4 – IL10		
	Polymorphismes du gène de la caspase 12		Apoptose cellulaire, transformation d'une pro-interleukine
	Polymorphismes de IRAK, IRAK 1 - 4		Système de Kinases
Polymorphismes des voies de la coagulation			

Tableau 1: Facteurs génétiques impliqués dans la réponse à l'infection

## **b-Facteurs liés à la bactérie**

Plusieurs études ont suggéré que la mortalité des infections en général et en réanimation en particulier était associée à l'espèce bactérienne. Ainsi selon l'espèce microbienne responsable de la pathologie infectieuse, la gravité du tableau clinique et l'issue de l'épisode infectieux seraient différentes.

Pour résumer les multiples études de la littérature, il est important de souligner que les auteurs répartissent les différentes espèces associées aux infections bactériennes et fongiques en espèces à :

1- « Haut risque » que représentent, *Staphylococcus aureus* et notamment parmi eux, les souches résistantes à la méticilline, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, ainsi que *Candida* spp.

2- « Faible risque » dont le chef de file reste les staphylocoques coagulase négative (SCN).

D'emblée il est important de souligner que la responsabilité de ces différentes espèces dans les infections de réanimation dépend de plusieurs facteurs, dont la pression de sélection antibiotique et la durée d'hospitalisation préalable. Ainsi ce ne sont pas les mêmes types de patients qui font des infections à *S. aureus* sensible à la méticilline (SAMS) et à *P. aeruginosa* résistant ou non.

Dans une étude analysant la mortalité par site infectieux et espèce microbienne, Cohen et collaborateurs (8) soulignaient le fait que la mortalité des infections dépendait de la porte d'entrée et de l'espèce donnée. Ainsi la mortalité des bactériémies à bacilles à coloration de Gram négative (BGN), exprimée comme le rapport du nombre de décès sur le nombre de patients infectés par l'espèce donnée était supérieure à celle des bactériémies à cocci à coloration de Gram positive (CGP) à l'exception de *Streptococcus pyogenes*. De même, en cas de bactériémie, la mortalité liée à *Escherichia coli* était inférieure à celle des autres BGN. Concernant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, la mortalité liée à *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus* était respectivement de 48%, 77% et 41%.

De plus dans une étude observationnelle de cohorte, incluant respectivement 8 342 et 2 759 patients avec une pneumonie ou une bactériémie primitive, nosocomiale, dont l'objectif était d'identifier des facteurs associés à la mortalité, les auteurs mettaient en évidence (9) en analyse multivariée que *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) et *P. aeruginosa* BMR étaient indépendamment associés à la mortalité en réanimation. Toutefois, dans ce travail, les

auteurs n'avaient pris en considération ni la gravité initiale ni la durée d'hospitalisation avant la survenue de l'épisode, ni même la notion ou non d'adéquation thérapeutique.

Plus récemment dans l'étude de prévalence Européenne (10), les auteurs en analyse multivariée, suggéraient que la mortalité était associée de façon indépendante : à la durée d'hospitalisation préalable à l'évènement infectieux, aux infections dues à SARM et à *P. aeruginosa* et aux infections fongiques. Ces données restent discutées dans la littérature. En effet l'analyse des données de l'étude EPIC II concernant les candidémies, suggère que la surmortalité liée à ce type d'infection et soulignée dans la publication initiale est essentiellement due au terrain et non à l'espèce microbienne (11). Dans ce travail, l'analyse des candidémies et leur comparaison aux données des bactériémies à BGN ou à CGP ont permis de mettre en évidence que la survenue d'une candidémie était plus fréquente chez les patients suivis pour tumeur solide et ayant une durée préalable de séjour significativement plus longue. Toutefois les conséquences de la candidémie comparativement aux bactériémies à CGP ou BGN étaient équivalentes en terme de mortalité et de durée de séjour.

Dans une étude de type exposé – non exposé, effectuée à partir des données de la base OUTCOMEREA, incluant des patients présentant une bactériémie nosocomiale et appariés sur la durée d'hospitalisation préalable à l'évènement et à la gravité 4 jours avant celui-ci, Garrouste-Orgeas et collaborateurs (12) mettaient en évidence en analyse multivariée une mortalité attribuable variable en fonction de l'espèce isolée. La mortalité attribuable associée aux bactériémies à SCN était la plus faible alors que celles associée à *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et fongique étaient les plus élevées. Toutefois il est important de souligner que le facteur le plus fortement associé à la mortalité à l'exclusion des infections fongiques était dans ce travail l'inadéquation thérapeutique (OR=4,11 (95%IC 2,20 – 7,66),  $p < 0,0001$ ).

Enfin pour conclure cette première partie, il est important de souligner que certains germes considérés usuellement comme peu virulents (*S. maltophilia*, *A. baumannii* par exemple) surviennent chez des patients de réanimation après un séjour prolongé et peuvent difficilement être comparés à d'autres infections à germes notoirement plus virulents (*S. aureus*, entérobactéries) survenant plus tôt durant le séjour en réanimation.

Enfin, au sein d'une même espèce, l'acquisition de facteurs de virulence pourrait expliquer, à elle seule, des différences d'évolution clinique.

De nombreuses études épidémiologiques, cliniques et fondamentales, effectuées dans les infections communautaires suggèrent l'existence au sein d'une même espèce de clones « hypervirulents » (13, 14). Cette virulence particulière est liée soit à l'existence d'un îlot de

pathogénicité, soit à un sérotype particulier, soit à l'accumulation de facteurs de virulence. Elle est associée au passage de l'état de colonisation à l'état d'infection, à certain tableau sévère (15-17) ou encore à des manifestations cliniques particulières (13, 18, 19). Ce facteur est rarement pris en compte dans l'analyse des risques. En effet, rares sont les études qui se sont intéressées aux facteurs de virulence associés à la gravité de l'infection nosocomiale.

### **3-Conséquences de la résistance bactérienne en réanimation**

#### a-Introduction

##### a1-Définition de la résistance :

Il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle de la multi-résistance. Les définitions retenues de la littérature sont hétérogènes et font le plus souvent référence au caractère phénotypique et non aux données génotypiques. Les études sur la résistance ont inclus différentes espèces et différents mécanismes. En règle générale sont considérées comme résistantes : *S. aureus* résistant à la méticilline, *Enterococcus* spp. résistant à la vancomycine (ERV), les entérobactéries hyper productrices de céphalosporinases, ou sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, *P. aeruginosa* résistant à la ticarcilline ou à la ceftazidime ou encore aux carbapénèmes. La définition la plus couramment utilisée étant celle de la résistance d'une bactérie à au moins 3 classes d'antibiotiques connues comme naturellement efficaces sur la bactérie étudiée (20). Cette hétérogénéité des définitions est l'un des éléments qui peut expliquer les difficultés d'interprétation des études cliniques.

Plus récemment lors d'une réunion d'experts (21), les auteurs se sont accordés à définir la multi-résistance comme l'acquisition d'un mécanisme de résistance à au moins trois classes antimicrobiennes, la résistance extensive comme l'acquisition d'une résistance à toutes les classes antibiotiques exceptées une ou deux et la toti-résistance comme une résistance à toutes les classes antibiotiques.

##### a2-Diffusion de la résistance

Nous assistons depuis plusieurs années à la diffusion de la résistance au sein des différentes espèces. Ce phénomène très inquiétant concerne toutes les espèces microbiennes et, est la conséquence de la transmission croisée et de la pression de sélection antibiotique dans toutes les unités, notamment celles de réanimation. Ainsi de 1986 à 2003, la résistance aux céphalosporines de troisième génération parmi les infections nosocomiales aux Etats-Unis s'est vue multipliée respectivement par 10 et par 2 au sein des souches de *Klebsiella*

*pneumoniae* et d'*E. coli* (22). De même la proportion des *P. aeruginosa* multi-résistants s'est vue multipliée par 3 entre 1993 et 2002 (23) alors que les souches d'*A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ont augmenté de 20%.

Dans la surveillance menée par le réseau REA-Raisin en 2009, 34,8% des infections à *S. aureus* étaient dues à des SARM alors que 25,4% des entérocoques étaient résistants à l'ampicilline, 24% des entérobactéries étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération dont 14% possédaient une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, enfin 18% des *P. aeruginosa* étaient résistants à la ceftazidime (24).

a3-Les souches les plus résistantes sont-elles plus virulentes ?

L'acquisition par une bactérie d'un mécanisme de résistance résulte soit d'une mutation chromosomique intrinsèque soit de l'acquisition d'un matériel génétique extrinsèque. Quelques soient les modèles mathématiques utilisés pour simuler les conséquences de la résistance à l'échelon de la bactérie, les auteurs s'accordent à dire que toute acquisition de résistance a un coût énergétique « ie fitness » pour la bactérie qui conditionne sa survie, la fréquence de la résistance, et la fréquence à laquelle cette résistance peut évoluer en fonction des molécules antibiotiques utilisées (25). Les études fondamentales ont suggéré que les bactéries ayant acquis une résistance présentaient des mutations compensatoires très rapides qui visaient à réduire le coût énergétique sans perdre le ou les mécanismes de résistance intégrés (26, 27).

- Données fondamentales

Concernant le SARM, malgré certaines études contradictoires (28-31), les auteurs s'accordent sur l'absence d'une augmentation de la virulence (30, 32), comparativement aux SAMS. Il en est de même pour les souches sécrétrices de la toxine de Pantone-Valentine (LPV) (33, 34), y compris dans les modèles animaux (35-38).

Contrairement aux souches de SARM, il existe des arguments en faveur d'une diminution de la virulence des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (hVISA/VISA) (37-39).

Concernant *P. aeruginosa*, certains travaux suggèrent que les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques sont associées à une plus grande virulence (40-42). Toutefois, l'association virulence-résistance semble dépendre du mécanisme de résistance (43-47).

- Données cliniques

Il existe quelques études cliniques sur les conséquences de la virulence dans les infections nosocomiales. Dans l'ensemble, ces études suggèrent une moindre pathogénicité des souches dites résistantes. Ainsi, les données cliniques suggèrent que les souches de staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides (VISA) et comparativement aux souches de SAMS et SARM, sont plus fréquemment isolées de portage et que la survenue de choc septique semble moins fréquente chez les patients infectés avec des souches ayant des concentrations minimales inhibitrices (CMI) à la vancomycine  $> 2\mu\text{g/mL}$  (48). D'autre part et concernant les souches VISA isolées de bactériémies avec des CMI élevées à la vancomycine, une étude soulignait une diminution de la réponse inflammatoire (49) de l'hôte.

Un travail récent incluant 29 patients ayant une pneumonie nosocomiale à SARM sécrèteur de LPV et les comparant à 80 patients avec une pneumonie nosocomiale à SARM non sécrèteur de LPV, mettait en évidence l'absence de différence de gravité, de prolongation de durée de séjour et de mortalité. Toutefois, il est important de souligner les multiples biais de ce travail que sont la définition retenue de la pneumonie nosocomiale, l'absence d'appariement sur la durée d'exposition au risque, l'âge, et sur les différents autres facteurs confondants que sont la gravité, l'adéquation thérapeutique et les comorbidités (50).

Concernant *P. aeruginosa*, une étude cas-contrôle incluant 119 épisodes d'infection et comparant les infections à *P.aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones à celles sensibles aux fluoroquinolones, suggérait : un taux de guérison moindre, un délai de réponse clinique plus long et une surmortalité liée à l'infection en cas d'infection à une souche résistante aux fluoroquinolones (51).

## **b-Conséquences de la résistance**

### **b1- Conséquences individuelles**

La survenue d'infection due à des espèces bactériennes ayant acquis des mécanismes de résistance peut être responsable de plusieurs phénomènes dont : i) un retard thérapeutique, ii) la nécessité d'utiliser des molécules récentes et coûteuses dont les modalités d'administration optimale et la toxicité ne sont pas encore bien identifiées et la prolongation de durée de séjour voire une surmortalité.



## **b1.1- Conséquences infectieuses**

- Impact de la résistance bactérienne sur le pronostic

Les données publiées sont discutables, la résistance bactérienne en réanimation semble être responsable d'une surmortalité lorsque l'analyse statistique ne prend pas en compte les différents facteurs confondants (52-54). De même, les conclusions des méta analyses sont différentes selon le site d'infection étudié (55), et la prise en compte ou non des facteurs confondants (56, 57).

Ces divergences sont liées à la non prise en compte des facteurs associés à la résistance. Ainsi les malades qui ont des souches résistantes ont des caractéristiques différentes de ceux infectés par des souches sensibles. En effet, ils présentent plus de comorbidités, de défaillances viscérales à l'admission et leurs durées de séjours préalables à l'infection sont plus longues.

Dans une étude rétrospective incluant des patients (58) avec une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) dont l'objectif était d'identifier l'évolution et les facteurs associés aux infections à bactéries multi-résistantes (BMR), les auteurs mettaient en évidence une surmortalité liée à un plus grand nombre de comorbidités et de défaillances d'organe dans le groupe des patients infectés par des BMR. Dans ce travail et en analyse multivariée, les facteurs indépendants associés au risque de mortalité étaient la nécessité d'hémodialyse, le score de Charlson et le choc septique à l'admission.

D'autre part, les conclusions des études récentes, qui ont tenu compte des facteurs confondants dans l'analyse de la mortalité, semblent concordantes et suggèrent l'absence de relation entre la résistance et l'évolution clinique immédiate ou la mortalité (59-61). D'autres études récentes, de cohorte, rétrospectives, incluant (62) des patients avec une PAVM, ou des bactériémies (63), ne mettaient pas en évidence de surmortalité dans le groupe des patients infectés par des bactéries résistantes.

Plus récemment dans une méta analyse incluant des études publiées de 1993 à 2002 et dont l'objectif était de comparer les infections à BGN résistants par rapport aux infections à BGN sensibles, dont des bactériémies, les auteurs suggéraient malgré de nombreuses limites méthodologiques que les infections à BGN résistants aux antibiotiques étaient responsables d'une prolongation des durées de séjour et d'une surmortalité. Toutefois, les auteurs soulignaient que l'association résistance et surmortalité disparaissait lorsque les épisodes

infectieux étaient appariés à l'espèce bactérienne, le site de l'infection, l'âge et le score APACHE II (64).

- La résistance est responsable d'un retard thérapeutique

Kollef et collaborateurs (65), dans une étude prospective de cohorte incluant 655 patients infectés dont 168 (26%) recevant un traitement inadéquat, mettaient en évidence un risque relatif de surmortalité hospitalière de 4,26, et liée à l'infection de 2,37. Pour Luna et collaborateurs (66), l'adaptation secondaire du traitement antibiotique des PAVM ne permettait pas de réduire la surmortalité liée à l'inadéquation initiale. Ainsi dans une étude incluant 65 patients présentant une PAVM, les auteurs soulignaient une différence de mortalité significative entre le groupe de patients traités de façon adéquate (38% de mortalité) à ceux traités de façon inadéquate (91% de mortalité). De plus la mortalité des patients secondairement traités de façon adéquate était équivalente à ceux qui ne recevaient aucun traitement adéquat dans les 72 premières heures qui faisaient suite au diagnostic de PAVM.

Dans une étude rétrospective publiée en 2006, Kumar et collaborateurs (67), s'intéressant à 2 731 patients hospitalisés pour choc septique, mettaient en évidence l'existence d'une corrélation entre le délai thérapeutique et la surmortalité. Ainsi tout retard thérapeutique de une heure augmentait le risque de mortalité de 1,119. Tout délai d'une heure au-delà des six premières heures était associé à une diminution de la survie de 7,6%.

Il est important de souligner qu'il existe une relation entre espèces bactériennes résistantes et inadéquation de l'antibiothérapie initiale et retard thérapeutique (68). En effet le retard thérapeutique est essentiellement dû à l'inadaptation de l'antibiothérapie probabiliste au regard des données de l'antibiogramme. Cette inadaptation des données est essentiellement due à la difficulté de prédire les infections à germes résistants. Dans une étude menée par Lautenbach et collaborateurs (69), les auteurs démontraient que les patients infectés par des souches de *K. pneumoniae* et *E. coli* sécrétrices de  $\beta$ -lactamases étaient traités, pour 50% d'entre eux, de façon adaptée 72 heures après la suspicion de l'infection alors même que ceux ayant une infection avec des souches non sécrétrices de  $\beta$ -lactamase étaient traités en médiane 11,5 heures après la suspicion d'infection.

Si le retard thérapeutique semble jouer un rôle dans l'évolution des patients infectés en réanimation, il est important de souligner que cela reste discuter et certains auteurs limitent le rôle de l'inadéquation dans la surmortalité aux patients ayant une gravité intermédiaire (70).

- La résistance est associée à l'inadaptation thérapeutique.

La fréquence de l'inadaptation thérapeutique en réanimation atteint dans certaines situations 40% des cas. Plusieurs causes ont été identifiées dans la littérature, dont : l'infection secondaire à une bactérie multirésistante (71), l'antibiothérapie préalable (72), la durée d'hospitalisation préalable à l'évènement (73), la présence de matériels invasifs (74) et l'épidémiologie locale de l'unité (75). Cette inadaptation est responsable d'un retard thérapeutique dont les conséquences sont une augmentation de la mortalité et de la morbidité en réanimation.

Dans une étude multicentrique évaluant l'effet de l'inadaptation antibiotique sur la mortalité et la durée de séjour dans des infections sévères, les auteurs mettaient en évidence une surmortalité à 30 jours et une prolongation de la durée de séjour de 2 jours chez les patients recevant un traitement inadapté comparativement aux patients recevant un traitement adapté. Dans ce travail la mortalité à 30 jours chez les patients recevant un traitement inadapté était de 20,1% alors qu'elle n'était que de 11,8% ( $p=0,001$ ) dans le groupe des patients recevant un traitement adapté (76).

Kumar et collaborateurs, dans une étude incluant 5 715 patients en réanimation et en choc septique, soulignaient que la mortalité était de 52% en cas de traitement inadapté alors qu'elle n'était que de 10,3% en cas de traitement adapté. Dans ce travail, le caractère adapté était associé à l'espèce microbienne. Ainsi les infections fongiques et à CGP étaient associées respectivement à 56,4% et 22,2% d'erreur thérapeutique (77).

Dans une métaanalyse incluant 10 études cliniques s'intéressant au rôle de l'adaptation antibiotique dans le devenir des patients suivis pour une PAVM, les auteurs suggéraient une surmortalité en cas d'ajustement (OR 3,03 ; 95% CI, 1,12-8,19) ou non ajustement (OR 2,34 ; 95% CI, 1,51 – 3,63). Dans ces différentes études, la majeure partie des infections traitées de façon inadaptée était due à des germes dits à « haut risque » tel que *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, et SARM (78).

De même pour les bactériémies, certaines études effectuées en réanimation suggèrent que l'inadaptation de l'antibiothérapie était un facteur indépendant associé à une surmortalité multipliant le risque par 2 (79).

Dans une étude rétrospective, type cas-témoins (80), dans laquelle les témoins étaient appariés au cas sur les critères suivants : la porte d'entrée, la réponse inflammatoire, le mode d'admission, le caractère communautaire ou nosocomial, l'âge et le score APACHE II, les

auteurs mettaient en évidence un risque de surmortalité hospitalière de 31,4% en cas d'inadéquation thérapeutique.

Plus récemment Kumar et collaborateurs démontraient qu'un traitement adapté en cas de bactériémies primaires était associé à une probabilité de survie multipliée par 17,6 comparativement aux patients recevant un traitement inadapté (77).

Dans une métaanalyse incluant 22 études cliniques, les auteurs ont suggéré un risque relatif de mortalité de 2,28 lorsque l'antibiothérapie initiale était inadaptée (79).

- L'adaptation à elle seule ne suffit pas, l'adéquation semble un élément important.

Parmi les facteurs participant à l'évolution des patients en réanimation, outre l'adaptation des antibiotiques, l'importance de l'adéquation est à souligner. Ainsi, si par une antibiothérapie adaptée on sous entend que l'antibiotique a une activité *in vitro* au vu des données de l'antibiogramme, il nous paraît important de souligner que l'adéquation correspond à une antibiothérapie dont les modalités d'administration permettent dans la situation clinique décrite (type de foyer) et en fonction de l'agent pathogène isolé (CMI) et des données pharmacocinétiques de l'antibiotique, d'obtenir des concentrations au site de l'infection nécessaires et suffisantes permettant de guérir le patient avec la moindre toxicité possible (81). En réanimation et spécifiquement pour les bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance, l'adéquation thérapeutique semble un facteur majeur souvent négligé. Ainsi dans un travail de Rello et collaborateurs (82) analysant les traitements antibiotiques de PAVM à *S. aureus* résistant à la méticilline, les auteurs soulignaient une mortalité de 22,7% (alors que le traitement était adapté), taux bien plus élevé que celui des PAVM à SARM traitées par  $\beta$  lactamines

Donc le seul choix de la classe antibiotique est insuffisant pour permettre l'obtention d'une efficacité clinique. Il est impératif d'obtenir des concentrations au niveau du foyer infectieux atteignant 4 à 10 fois la CMI selon que l'antibiotique a une activité temps ou dose-dépendante. Dans ce cas de figure, il est important de souligner que plus le foyer infectieux est profond, plus la diffusion des antibiotiques sera difficile nécessitant une adaptation des posologies.

Kashuba et collaborateurs (83) mettaient en évidence que l'optimisation pharmacocinétique des aminosides avait comme conséquence une réponse thérapeutique plus rapide. Dans ce travail, l'évolution favorable à J7 était associée à un rapport  $C_{max}/CMI$  (Concentration plasmatique au pic/concentration minimale inhibitrice) supérieur à 10 dans les 48 premières heures de traitement, confirmant à la fois l'objectif pharmacodynamique déterminé par Moore

(84) et l'importance des 48 premières heures de traitement.

Plusieurs études ont montré des résultats similaires. Forrest et collaborateurs (85) ont ainsi montré que la probabilité de succès ou d'échec thérapeutique dans le traitement des infections sévères chez des patients de réanimation était directement corrélée au paramètre pharmacodynamique ASC/CMI (Aire sous la courbe/concentration minimale inhibitrice). Ainsi la probabilité d'évolution favorable était significativement associée à un rapport supérieur à 125. Dans une étude effectuée hors réanimation, Sadaba et collaborateurs (86) suggéraient que l'obtention d'une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice pendant 40% de l'intervalle entre 2 administrations était insuffisante pour garantir l'efficacité thérapeutique. Plus récemment Lodise et collaborateurs (87) dans une étude rétrospective soulignaient l'importance des modalités d'administration des  $\beta$ -lactamines dans l'évolution des PAVM à *P. aeruginosa*.

La notion de modalité d'administration des antibiotiques et l'importance des concentrations plasmatiques dans l'efficacité thérapeutique sont primordiales lors des traitements des infections à BMR. En effet, du fait de l'augmentation des CMI, l'obtention de concentration aux foyers infectieux est souvent plus difficile. Ainsi et pour exemple, certains auteurs ont noté une efficacité moindre de la vancomycine en cas de souches ayant des concentrations minimales inhibitrices de 1 à 2 mg/L. Dans un travail effectué sur 30 souches de *S. aureus*, Sakoulas et collaborateurs (88) avaient mis en évidence une efficacité de 55,6% en cas de concentration minimale inhibitrice inférieure à 0,5 mg/L à la vancomycine et de 9,5% en cas de CMI entre 1 et 2 mg/L. Plus récemment, Soriano et collaborateurs (89), dans une étude prospective incluant 414 épisodes de bactériémies à SARM, ont souligné les risques liés à l'utilisation de la vancomycine pour traiter des souches avec des concentrations minimales inhibitrices supérieures à 1 mg/L. L'analyse multivariée montrait que la mortalité était significativement associée aux souches possédant une CMI supérieure à 1 mg/L avec des concentrations plasmatiques obtenues de vancomycine supérieures à 10 mg/L.

De nombreux experts insistent sur l'importance des concentrations plasmatiques dans la guérison des infections documentées ou non documentées. Toutefois, pour *S. aureus*, plusieurs arguments sont en faveur de l'obtention de concentrations plasmatiques plus élevées : (i) le risque élevé d'émergence de souches hétéro-VISA (90), (ii) l'émergence de souches avec des concentrations minimales inhibitrices proches des seuils critiques (91), la notion d'échecs cliniques (92) et (iii) la faible diffusion des glycopeptides. En effet, dans le poumon, l'endocarde et les méninges, les concentrations obtenues correspondent à 10-30% de celles observées dans le sérum (93). La plupart des auteurs estiment, afin d'obtenir une

efficacité thérapeutique, qu'il faudrait atteindre des concentrations plasmatiques de 4 à plus de 8 fois la concentration minimale inhibitrice du germe selon les sites à traiter.

Ainsi du fait de leur données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (94) l'utilisation de certaines classes antibiotiques même appropriées (92), ont une activité intrinsèque différente et seraient des facteurs confondants potentiels dans l'analyse du devenir d'une infection traitée.

- La résistance a pour conséquence l'utilisation de molécules moins efficaces

La diffusion de la résistance au sein de nos unités implique l'utilisation de molécules dites de réserve dont la maniabilité est difficile (exemple : la vancomycine) ou les modalités d'activité restent encore méconnues (exemple : la colimycine). Ainsi malgré la disponibilité de nouvelles molécules, la vancomycine reste à ce jour le traitement de référence des infections à *S. aureus* ou à SCN résistants à la méticilline (95). Au vu de l'évolution de la résistance aux glycopeptides de *S. aureus* (96) et des données pharmacocinétiques de cet antibiotique obtenues dans des groupes de populations à risque (97), une rigueur dans sa prescription et le suivi des modalités de son administration semblent nécessaires. L'activité bactéricide de la vancomycine dans certaines infections est lente, temps-dépendante et survient entre 24 et 48 heures après le début de la perfusion (96). De même, la diffusion tissulaire de la vancomycine est modeste (98, 99) et le rapport des concentrations tissulaires sur concentrations plasmatiques varie selon les tissus de 15 à 30% (100-102). Enfin, la variabilité pharmacocinétique interindividuelle ne permet pas de prédire la posologie nécessaire pour obtenir une concentration adaptée.

Ainsi, les échecs thérapeutiques liés à l'utilisation de cette molécule ne sont pas rares, y compris lorsqu'il s'agit de souches sensibles (103, 104). En effet, l'obtention de concentrations plasmatiques efficaces semble plus difficile dans certaines situations telles que les neutropénies fébriles (105), les brûlés, les patients suivis pour mucoviscidose ou syndrome de Lyell. Dans ce contexte, le suivi thérapeutique des concentrations plasmatiques de vancomycine est indispensable pour l'optimisation du traitement et la maîtrise des infections des SARM.

Pour la colimycine, antibiotique utilisé en cas d'infection à BGN toti résistant, malgré une autorisation de mise sur le marché datant depuis plus de 50 ans, très peu d'études pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et toxicologiques fiables ont été menées à ce jour. La plupart des données pharmacocinétiques disponibles sont anciennes de 20 ans et des études récentes les remettent en cause.

## **b1.2- Conséquences non infectieuses**

-Toxicité : la résistance bactérienne nécessite une augmentation des doses et l'utilisation plus fréquente de bithérapies.

Du fait de l'augmentation des concentrations minimales inhibitrices des souches bactériennes et la nécessité d'obtenir des concentrations au site de l'infection suffisantes, les cliniciens sont amenés à prescrire des doses antibiotiques à la limite de la toxicité. Ainsi dans un travail de Hidayat et collaborateurs, les auteurs soulignaient un taux de succès clinique et microbiologique moindre en cas d'infection à *S. aureus* avec une CMI à la vancomycine à 2 mg/L comparativement à des infections dues à des souches dont la CMI était inférieure à 2 mg/L (92). De plus les auteurs insistaient sur le risque de néphrotoxicité retrouvé chez 12% des patients infectés par des souches avec des CMI > 2mg/L, car nécessitant des résiduelles plasmatiques supérieures à 15 mg/L.

Ces données ont été récemment confirmées par une étude prospective monocentrique (106), qui mettait en évidence une association significative entre l'obtention d'une résiduelle plasmatique de vancomycine supérieure à 15 mg/L et l'insuffisance rénale. Dans ce travail, 29,6% des patients ayant une résiduelle supérieure à 15 mg/L avait une insuffisance rénale comparativement à 8,9% de ceux dont la résiduelle était inférieure à 15 mg/L.

Il en est de même pour la colymicine où nous retrouvons jusqu'à 80% de toxicité rénale (107-109). Cette néphrotoxicité semble significativement associée à une dose cumulée supérieure à 5 mg/kg (110). Ces résultats ainsi que d'autres (111, 112) soulignent le fait que les doses administrées en pratique clinique sont souvent insuffisantes pour atteindre les concentrations tissulaires nécessaires pour traiter des infections même à germe dits sensibles (CMI ≤ 2 µg/ml).

Enfin la nécessité d'élargir le spectre antibiotique, pour inclure non seulement des agents pathogènes multiples mais pour aussi prendre en compte des mécanismes de résistance différents amènent à utiliser deux ou trois antibiotiques dont la toxicité est souvent cumulative.

L'utilisation d'une bithérapie comportant un aminoglycoside dans le but d'améliorer l'activité bactéricide des antibiotiques et de réduire la mortalité des patients infectés est restée longtemps discutée dans la littérature. Si les méta analyses suggèrent l'absence de supériorité de la bithérapie quelque soit le terrain (immunodéprimé ou non) ou le foyer infectieux (choc septique ou non) en terme de mortalité, une étude récente rétrospective incluant 4 863

épisodes de bactériémies à BGN (113) soulignait l'importance de la bithérapie, au moins dans les cas graves (choc septique) ou chez les patients neutropéniques. Dans ce travail, les auteurs suggéraient que l'utilisation des aminosides en association permettait une meilleure adéquation de l'antibiothérapie probabiliste en cas de bactériémies à entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, ou entérobactéries productrices d'une céphalosporinase de type AmpC ou en cas d'infection à *P. aeruginosa*. En effet si, en dehors du choc septique et du patient neutropénique, la bithérapie n'améliorait pas le pronostic des patients, elle permettait d'obtenir une prescription adéquate dans un délai plus court.

L'utilisation des aminoglycosides en association avec la  $\beta$ -lactamine dans le but d'élargir le spectre antibiotique n'est pas sans conséquence, notamment chez les patients de réanimation. En effet, dans la méta analyse de Paul et collaborateurs, la monothérapie était associée à une moindre toxicité comparativement à la bithérapie comprenant un aminoglycoside (114). De même dans une étude récente incluant 360 patients recevant des aminoglycosides en réanimation, Oliveira et collaborateurs mettaient en évidence une atteinte rénale dans 58% des cas, caractérisée par une diminution de la filtration glomérulaire supérieure à 20%. De plus les auteurs soulignaient une surmortalité dans le groupe de patients recevant des aminoglycosides (115). La diffusion des BGN toti-résistants (116) nécessite l'utilisation, non seulement d'une bithérapie mais souvent d'une trithérapie incluant la colimycine et les aminosides, cumulant donc le risque de néphrotoxicité.

-Les patients porteurs ou infectés par des souches multi résistantes nécessitent un isolement

L'acquisition d'une bactérie multi-résistante nécessite pour limiter la diffusion de la résistance (117), la mise en place de mesures d'isolement. Ces mesures nécessitent l'hospitalisation en chambre individuelle, le port d'une surblouse et de gants lors des contacts avec le patient ou son environnement. Nombreuses sont les sociétés savantes d'hygiène hospitalière qui recommandent la mise en place de précautions complémentaires autour de ces patients colonisés ou infectés par une BMR.

Ces mesures sont justifiées par le risque de transmission à partir des réservoirs de BMR que sont le patient et son environnement à travers les mains du personnel soignant. Elles ont pour objectif de limiter la diffusion des BMR aux autres patients.

Toutefois l'efficacité de ces recommandations reste débattue dans la littérature (118) d'autant que leurs conséquences individuelles sont mal ou insuffisamment évaluées.



Sur le plan éthique, l'application de ces recommandations posent des problématiques spécifiques. En effet, l'isolement ayant pour objectif de protéger non pas l'individu mais la collectivité, il paraît important de prouver non seulement son efficacité, mais surtout sa supériorité aux mesures de précautions standards et surtout de s'assurer de leur innocuité (119).

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence le rôle de l'isolement dans la maîtrise des épidémies. Si, pour les infections virales pédiatriques (120), il existe des données qui prouvent l'utilité de l'isolement et surtout du cohorting, cela semble moins vrai pour les BMR. En effet, les auteurs s'accordent à dire que la mise en place de mesures complémentaires permet de contrôler des phénomènes épidémiques. Toutefois les méthodologies utilisées (études de type avant–après) ne permettent pas de conclure définitivement à l'efficacité ou la supériorité des mesures complémentaires comparativement au respect des précautions standards (121). Si de nombreuses sociétés savantes recommandent l'isolement des patients comme mesure essentielle de contrôle de la diffusion des BMR, les études publiées à ce jour présentent de nombreux biais. Un des premiers biais majeurs est celui d'avoir confondu, dans les critères de jugement de ce type d'étude, l'acquisition d'une infection et celle d'une colonisation. Un second biais à souligner est celui de l'incapacité des auteurs à évaluer l'apport d'une mesure spécifique au sein des multiples mesures proposées pour maîtriser la diffusion. Un troisième biais de ce type d'étude vient du fait que nombreuses d'entre elles ne signalent pas le taux de compliance et d'observance aux différentes mesures proposées. Ainsi dans une méta analyse reprenant les 46 études publiées sur la maîtrise du risque de diffusion des SARM, l'auteur soulignait que seules six études étaient méthodologiquement interprétables. Parmi celles-ci, quatre concluaient à l'importance des mesures, alors que les conclusions des deux autres effectuées dans une situation d'endémie étaient négatives (118). Cette conclusion était partagée par Marshall et collaborateurs qui suggéraient, dans sa revue, la faiblesse méthodologique des études en faveur d'une politique d'isolement dans le cadre de la maîtrise de la diffusion de SARM (122). De plus une étude récente randomisée en cluster menée en réanimation (123) évaluant l'intérêt du dépistage à l'admission et des mesures d'isolement complémentaires comparativement aux précautions standard, ne mettait pas en évidence de supériorité des mesures complémentaires. Dans ce travail incluant 5 434 patients isolés et 3 705 patients non isolés, il n'existait pas de différence significative de l'incidence des SARM ou des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) acquis en réanimation entre les 2 groupes.

Par ailleurs nombreux sont les praticiens qui pensent que l'isolement complémentaire est associé à une augmentation des effets indésirables et à une évolution défavorable de la pathologie initiale (124). De plus, quelques études ont suggéré une augmentation des effets secondaires liés à l'isolement des patients dont : une diminution de la prise en charge des patients par les soignants, une augmentation de l'anxiété, des syndromes dépressifs, et une diminution globale de la satisfaction des patients. Ces différentes études contradictoires ont de nombreuses limitations méthodologiques qui ne permettent pas de conclure quand aux conséquences réelles liées à l'isolement. Ainsi, il s'agissait essentiellement d'études : de cohorte historique (125) ou non historique (126, 127), à faibles effectifs (128), non ajustées sur la gravité initiale des patients (126, 127) ou la durée d'hospitalisation (124).

## **b2-Conséquences collectives**

Au plan collectif, les conséquences de la résistance sont plus difficilement évaluables. Toutefois, elles se résument en : i) une modification des pratiques antibiotiques des cliniciens, les amenant à une surconsommation de molécules dites de réserves ou à large spectre, ii) l'augmentation de la charge en soin et iii) l'augmentation des coûts.

### **b2.1-Spirale de la résistance, modification des pratiques antibiotiques**

L'augmentation du réservoir (ie, patients porteurs ou infectés par une BMR) a pour conséquence directe une augmentation du risque d'acquisition et ceci quelque soit le respect des précautions d'hygiène. Avec l'augmentation de la prévalence des BMR dans une population donnée, nous assistons à une augmentation du nombre de patients infectés par ces espèces résistantes. Ainsi et selon de nombreuses études, la diffusion des BMR a pour conséquence directe une augmentation des infections à germes résistants s'additionnant aux infections à germes sensibles. Dans une étude rétrospective incluant 64 417 épisodes de bactériémies entre 1996 et 2005, les auteurs soulignaient : une augmentation de l'incidence des bactériémies nosocomiales de 2 à 4% annuellement et le fait que cette augmentation était liée essentiellement aux BMR (129).

Cette notion épidémiologique majeure souligne les risques thérapeutiques liés à la diffusion de la résistance. Ainsi l'augmentation en chiffre absolu des infections à germes multi-résistants s'additionnant aux infections à germes sensibles aura pour conséquence une modification des choix antibiotiques de première ligne amenant les cliniciens dans une crainte de l'inadaptation du choix à utiliser les molécules de réserve.

Dans l'étude de Garrouste-Orgeas effectuée sur 10 ans à l'hôpital Saint Joseph à Paris, les

auteurs soulignaient une augmentation significative de la prescription des glycopeptides chez les patients colonisés. En effet, la consommation des glycopeptides dans ce travail était respectivement de 37,7, 235,2 et 118,3 doses définies journalières pour 1 000 jours d'hospitalisation, chez les patients non colonisés, colonisés à l'admission et en cours de séjour. La colonisation à SARM dans ce travail était responsable donc d'une augmentation de la consommation des glycopeptides de l'ordre de 3 fois (130). La diffusion de la résistance a donc pour conséquence directe une modification des pratiques antibiotiques. En effet, devant le risque de surmortalité associé au retard thérapeutique et notamment dans les infections sévères, les cliniciens du fait de l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre participent à l'amplification de la résistance.

Un travail plus récent permet de souligner les risques liés à la prise en compte des données épidémiologiques dans le choix des antibiothérapies probabilistes. Ainsi l'évaluation de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale des bactériémies chez des patients de réanimation connus comme étant porteurs d'un BGN résistant aux antibiotiques mettait en évidence une meilleure adéquation de l'antibiothérapie des 48 premières heures chez les patients connus comme colonisés. Des 157 épisodes (131), 117 survenaient dans les suites d'une colonisation, toutefois si la colonisation préalable était associée à une meilleure adéquation de l'antibiothérapie prescrite dans les 48 premières heures, les auteurs n'évaluaient pas le pourcentage d'antibiothérapie excessive.

A l'instar de ce que nous avons connu pour le SARM, nous assistons à une surconsommation des carbapénèmes chez les patients porteurs d'entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi. Dans notre expérience récente (non publiée à ce jour), hors réanimation, sur une cohorte prospective de 74 patients connus comme porteurs d'entérobactéries sécrétrices de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi, admis pour suspicion d'infection, nous avons noté une antibiothérapie initiale par carbapénèmes chez 66 (89%) des patients alors que seuls 3 (4,5%) des 66 patients étaient infectés par une entérobactérie sécrétrice de  $\beta$ -lactamase à spectre élargi (EBLSE).

De nombreuses études suggèrent une relation entre consommation antibiotique et émergence de résistance. Ainsi il existe une corrélation directe entre consommation de certaines molécules ou classes antibiotiques et émergence de résistance à la molécule ou classe étudiée. C'est généralement le cas des résistances par mutation (132) (quinolones) ou par induction (133) (céphalosporinases). D'autres études ont permis d'associer temporellement la consommation d'une classe antibiotique à la résistance (134). De plus nombreuses études de

cohorte ou type cas témoins retrouvent l'exposition aux antibiotiques comme facteur de risque majeur de sélection de souches résistantes.

## **b2.2-Augmentation de la charge en soin et des coûts**

Les conséquences collectives de l'augmentation du nombre de porteurs de bactéries multi résistantes seront obligatoirement (à mesure d'hygiène constante) l'augmentation du nombre de patients porteurs puis secondairement infectés par une BMR.

Cette augmentation du réservoir (ie, pression de colonisation) est un facteur retrouvé comme associé de façon indépendante au risque d'acquisition de nouveaux cas d'infections ou de colonisation et ceci quelque soit la BMR étudiée (135-137).

Enfin, afin de limiter la diffusion, nombreuses sont les recommandations nationales et internationales qui imposent la mise en place d'une politique de dépistage des patients et d'isolement des porteurs ou infectés.

Toutefois l'application de ces mesures impose non seulement la réalisation d'un dépistage systématique à l'admission et parfois régulièrement en cours de séjour mais aussi la mise en place d'un isolement géographique (lorsque ce dernier est possible), nécessitant parfois un déplacement du malade (augmentation de la charge en soin) pour une chambre seule, mais aussi le port systématique d'une surblouse et de gants à l'entrée de la zone d'isolement.

Les infections dues à des bactéries multi résistantes comparativement aux infections à des bactéries sensibles sont donc responsables d'un surcoût lié à différents facteurs dont : la nécessité d'utilisation d'antibiotique dit de réserve, la nécessité de mettre en place de précautions complémentaires à type d'isolement, la nécessité d'effectuer des prélèvements microbiologiques itératifs dans le but non seulement d'identifier les porteurs mais aussi d'adapter au mieux les traitements antibiotiques. Enfin l'une des raisons essentielles expliquant le surcoût induit par les infections à bactéries multi résistantes est probablement la prolongation des durées des séjours hospitaliers.

Le coût de l'isolement dépend de sa durée et de sa fréquence (nombre de patients concernés) et du niveau des mesures exigées. En effet le coût sera différent si l'isolement concerne uniquement les patients infectés ou s'il concerne aussi les patients porteurs (ie colonisés). Ce coût a été estimé indirectement, en réanimation et en période d'endémie, en calculant le temps infirmier dédié au respect des mesures d'hygiènes recommandées. La durée d'isolement par patient et par jour s'élèverait entre 20 à 240 minutes (138, 139).

De même le coût du dépistage est variable en fonction de l'importance de la population cible et de la sensibilité de la technique utilisée. Ainsi l'utilisation d'une technique de dépistage incluant la biologie moléculaire (technique plus sensible) outre le surcoût engendré par la technique elle-même, permettra d'identifier un plus grand nombre de porteurs et de patients nécessitant un isolement (121).

Dans une étude rétrospective effectuée à Chicago et dont l'objectif était d'évaluer le coût, et la prolongation de durée de séjour attribuable aux infections liées à des bactéries multi résistantes, le coût était estimé à 21 018  $\pm$  2 380 dollars par patient alors que la prolongation de durée de séjour était estimée à 9,3 jours  $\pm$  1,1. Le coût total engendré par la survenue d'une infection à bactéries multi résistantes chez 1 391 patients était pour les coûts hospitaliers de 3,4 à 5, 4 million alors que la perte de productivité était évaluée de 163 000 à 323 000 dollars. Par ailleurs dans un travail rétrospectif effectué hors réanimation et comparant les bactériémies à SARM ou SAMS, les auteurs mettaient en évidence une prolongation de durée de séjour hospitalier et réanimatoire et un prix moyen quotidien plus élevé en cas d'infections à SARM. Dans ce travail incluant 182 patients consécutifs avec une bactériémie à SARM ou SAMS, le coût moyen d'hospitalisation était de 114 000 dollars comparativement à 42 137, et le surcoût lié à l'hospitalisation des patients avec une infection à BMR était de 17 603 dollars comparativement à 41 492 dollars chez les patients infectés à SARM. De même la prolongation de durée de séjour était évaluée à 10 jours supplémentaires.

Enfin, dans une étude effectuée en réanimation néonatale et dont l'objectif était d'évaluer, au décours d'une épidémie, le surcoût engendré par la maîtrise de la diffusion de la résistance à la méticilline, les auteurs évaluaient le surcoût lié à l'isolement à 42 047 dollars. Alors que le surcoût total incluant les dépistages, l'isolement et le traitement des infections était de 1 306 600 dollars pour une cohorte de 75 infections à SARM.

Concernant les EBLSE, l'impact économique d'une politique de contrôle comportant le dépistage systématique des patients admis et l'isolement des porteurs/infectés, a été évalué dans un hôpital canadien de 1 200 lits. Les auteurs mettaient en évidence un surcoût de 3 19 183 dollars canadiens par patient porteur/infecté admis (140). De même le coût annuel a été évalué (141) à 1 130 184,44 dollars canadiens.

## **4-Problématiques liées à la méthodologie**

### **4.1-Les biais méthodologiques**

Nombreux sont les facteurs confondants qui rendent difficiles l'interprétation du rôle de la résistance bactérienne dans le devenir des patients de réanimation et qui expliquent l'hétérogénéité des études. Si la majeure partie des études publiées à ce jour sont des études de cohortes, ou des études cas-témoins, la plupart d'entre elles ont omis de prendre en compte les principaux biais statistiques et les principaux facteurs confondants (12, 142, 143).

#### **4.1a-Biais de sélection**

Dans une étude épidémiologique, le terme biais de sélection désigne une erreur systématique faite lors de la sélection des sujets à étudier. Ce terme regroupe tous les biais pouvant conduire à ce que les sujets effectivement observés lors d'une enquête ne constituent pas un groupe représentatif des populations censées être étudiées, et ne permettent donc pas de répondre aux questions posées dans le protocole. Les biais de sélection se produisent lors de l'échantillonnage, c'est-à-dire lors de la sélection d'un échantillon représentatif de la population étudiée. Ils sont liés aux critères d'inclusion des individus dans l'étude et apparaissent lorsque les sujets inclus dans l'étude ne constituent pas un groupe représentatif de la population cible. Cela se produit lorsque les sujets sélectionnés dans l'échantillon ont des caractéristiques qui les distinguent de l'ensemble de la population-mère. Dans l'exemple de la mortalité attribuable à la pneumonie nosocomiale, de nombreuses études se sont intéressées à des populations très différentes. Cette disparité explique probablement une partie de la diversité des résultats obtenus.

Un autre exemple est le choix de la population à inclure lorsque l'on cherche à mettre en évidence la mortalité attribuable à l'infection à *Clostridium difficile*. Si l'on considère que la population à risque de la maladie est l'ensemble des patients de réanimation, ou si l'on considère que la population à inclure est la population de malades diarrhéiques ayant eu un prélèvement à la recherche de *C. difficile* aboutit à des conclusions très différentes.

#### **4.1b-Biais d'information : impact des problèmes de définition ou des tests insuffisamment sensibles ou spécifiques**

Il s'agit d'une erreur systématique dans la mesure d'une maladie ou d'un événement qui conduit à classer de manière erronée les malades et les non malades ou les exposés et les non-exposés. On démontre que si l'utilisation d'un test diagnostique moins sensible ou spécifique

conduit à minimiser les conséquences de la maladie. Pour les maladies rares, une perte minimale de spécificité aboutit à une erreur grossière sur sa mortalité attribuable. A l'inverse, si la pathologie est fréquente, il faut utiliser un test diagnostique très sensible.

Ce biais explique aussi la grande variabilité de la mesure de la mortalité attribuable en réanimation. La difficulté diagnostique de certaines infections nosocomiales en réanimation, explique l'hétérogénéité des patients inclus dans les études et la difficulté d'interprétation des résultats. L'absence de définitions consensuelles de certaines infections nosocomiales explique les différences d'incidence et de mortalité décrites dans la littérature.

Pour exemple, le diagnostic de PAVM repose dans un premier temps sur la suspicion clinique et radiologique. Toutefois de nombreux processus non infectieux peuvent être responsables de fièvre et d'infiltrat pulmonaire chez un patient ventilé mimant un processus infectieux. De même les signes systémiques d'infections tels que la fièvre, la tachycardie et la leucocytose ne sont pas spécifiques d'un processus infectieux.

Afin d'améliorer les performances diagnostiques, les auteurs ont dans un premier temps combiné les signes cliniques à des prélèvements semi quantitatifs dans un score diagnostique (CPIS) (144) dont la sensibilité et spécificité dans l'étude princeps étaient respectivement de 93 et 100%. Toutefois la sensibilité et spécificité du test ont été par la suite largement discutées dans la littérature (145-147)

De plus l'utilisation de prélèvements endobronchiques dans la démarche diagnostique des PAVM a permis d'améliorer les sensibilité et spécificité diagnostiques. Toutefois la valeur diagnostique de ces différents prélèvements étant dépendante de la technique et au sein d'une même technique du seuil utilisé.

#### **4.1c-Biais de confusion : relation résistance mortalité**

Par définition, les biais de confusion regroupent les conséquences des différents « facteurs confondants » connus sous les termes d'évolution spontanée de la maladie, d'effet placebo et de phénomène de régression à la moyenne. En ce qui concerne notre thématique, il s'agit donc d'éviter ou d'identifier tous les facteurs confondants participant à l'évolution de la pathologie étudiée amenant à conclure à tort que la résistance aux antibiotiques est un facteur indépendant de surmortalité.

Le but des études épidémiologiques est de répondre à la question : à toutes choses égales par ailleurs, l'infection à germe résistant aggrave-t-elle le pronostic des patients par rapport à une infection à germes sensibles ?



En fait, les patients présentant une infection à germes résistants sont hospitalisés depuis plus longtemps, ont des pathologies sous jacentes plus graves, ont des procédures invasives plus importantes et peu d'études ont tenu compte de tous ses éléments.

Afin d'y remédier, plusieurs actions sont possibles : dans un premier temps dans la conception de l'étude et dans un second temps dans l'analyse des données. Nous avons donc recours généralement à la randomisation ou l'ajustement ou même à la stratification lors de l'analyse. Dans le cadre de la conception de l'étude, un ajustement sur les différents facteurs confondants peut être effectué permettant d'obtenir un groupe contrôle semblable en tout point au groupe des cas à l'exception dans notre cas particulier de la résistance antibiotique.

Toutefois l'appariement sur les différents facteurs confondants exclut certains facteurs confondants associés au risque étudié de l'analyse statistique. De plus lorsque l'appariement s'effectue sur plusieurs facteurs confondants, nous nous exposons au risque de ne pas pouvoir trouver de contrôle et donc de diminuer la puissance de l'étude du fait d'une réduction des effectifs.

#### **4.2-Biais liés à une méthodologie inadaptée**

Les études de la littérature sont observationnelles, rétrospectives ou prospectives comparant des patients infectés par des espèces résistantes aux antibiotiques à des patients infectés par la même espèce sensible. Généralement, ces études ont concerné une pathologie infectieuse précise. Afin d'éviter les facteurs confondants, ces études ont utilisé des méthodes statistiques variables allant de l'appariement sur les principaux facteurs confondants à l'utilisation de l'analyse multivariée. Nous aborderons brièvement les problématiques liées aux études publiées à ce jour.

##### **4.2a-Etude de cohorte sans appariement**

Dans une étude épidémiologique, si nous mesurons tous les facteurs de confusion, nous pouvons théoriquement comparer les individus sur un évènement ou une exposition. Les modèles de régression logistique peuvent par exemple être utilisés mais ils ignorent les différences dans la durée d'exposition entre les individus. Des individus suivis quelques jours auront le même poids sur l'estimation que des individus restant plusieurs mois.

Pour tenir compte de la vitesse d'acquisition d'un évènement, nous pouvons utiliser un modèle pour données censurées (comme le modèle de Cox) et ajuster sur les facteurs de confusion.

Cette procédure a été utilisée de nombreuses fois en réanimation. Cependant elle suppose qu'un individu  $i$  censuré au temps  $t$ , aurait été exposé au même risque que les individus encore exposés au risque au même temps  $t$  de la population que l'on observe. Par exemple, un patient extubé et sortit de réanimation au 5<sup>ème</sup> jour est théoriquement exposé au même risque de survenue de PAVM au 7<sup>ème</sup> jour qu'un autre individu encore intubé et ventilé au 7<sup>ème</sup> jour. Cette hypothèse de censure non informative commune à tous les modèles pour données censurées est particulièrement inexacte pour les patients de réanimation.

#### **4.2b-Etude de cohorte avec appariement**

Dans ces études, le devenir des patients est comparé entre deux groupes, l'un infecté par une souche résistante et l'autre par une souche sensible mais tous deux ayant les mêmes caractéristiques influençant le risque d'infection et de mortalité (148, 149). Dans la mesure où les facteurs confondants sont également répartis dans les deux groupes, les auteurs assument le fait que le risque de confusion soit réduit.

La qualité de telles études dépend de la qualité de la procédure d'appariement, permettant de considérer que « à priori » les cas et les témoins ont une même probabilité d'évolution (dans le cas précis de la mortalité : une même espérance de vie).

Le risque de telles études étant, du fait de la nécessité d'un appariement rigoureux, de réduire le nombre de patients incluables dans l'analyse, réduisant leur puissance.

#### **4.2c-Etudes cas-contrôles ou exposés-non exposés**

Afin de prendre en compte les différences entre les populations, il est aussi possible d'apparier sur les facteurs de confusion. Pour le cas de la résistance, il convient donc d'apparier sur la gravité, les procédures et la durée de séjour. Les appariements sur la durée d'exposition au risque ont beaucoup été utilisés dans la littérature épidémiologique.

Il est aisé de démontrer que cet appariement sur la durée d'exposition au risque aboutit à un biais. Pour le comprendre, prenons par exemple un patient présentant une PAVM à J8 et décédé à J15, il sera, pour notre exemple, apparié avec un malade indemne de PAVM dans la durée de séjour sera égale ou supérieure à 8 jours sorti vivant à J15. L'analyse exposés-non exposés appariée comparera la mortalité des deux individus en considérant que le patient ayant une PAVM l'a depuis le début de son hospitalisation et négligera le poids du séjour préalable à la PAVM dans la survenue du décès.

**Pour résumer, les méthodes classiques posent un certain nombre de problèmes méthodologiques :**

Limites du modèle de régression logistique

- *la non prise en compte du délai de survenue de l'événement d'intérêt* (le décès dans le cas qui nous intéresse, mais il peut s'agir de n'importe quelle variable qualitative binaire), alors que la durée de séjour en réanimation peut être en soit un facteur de risque de mortalité,
- *l'absence de prise en compte de la censure droite* (un individu est dit censuré s'il n'a pas présenté l'événement d'intérêt à la fin de sa période d'observation qui peut correspondre soit à la date effective de fin de l'étude soit à une date antérieure s'il est perdu de vue avant la fin de l'étude) : le temps de suivi est donc supposé constant pour tous les individus, ce qui est problématique car il varie en fait largement et les variations de temps de suivi entre des groupes d'exposition différente peut conduire à des estimations erronées de l'impact de l'exposition, *l'absence de prise en compte du caractère dépendant du temps des variables explicatives* pouvant conduire là encore à une estimation biaisée de la force de l'association entre ce facteur de risque et la mortalité. Par exemple, un individu présentant un facteur de risque spécifique de mortalité au 10<sup>ème</sup> jour de réanimation est considéré dans ce modèle comme étant exposé au risque tout au long de son séjour.

Par rapport à la régression logistique, le modèle de Cox présente les avantages suivants :

- *le caractère dynamique de l'événement d'intérêt* qui n'est plus considéré comme simplement binaire,
- *la prise en compte de la notion de variations de durée de suivi entre les individus et donc de la censure droite* qui est en soi porteuse d'information (si le délai de survenue de l'événement d'intérêt n'est pas connu pour certains individus, on sait en revanche qu'il serait toujours plus long que la période d'observation),
- *la possibilité d'introduire des covariables dépendantes du temps*, permettant une estimation de l'impact de l'exposition réelle à un facteur de risque.

Pour autant, le modèle de Cox n'est pas idéal. Son défaut principal est de faire l'hypothèse que la censure à droite est non informative. En d'autres termes, le temps de survie est supposé indépendant de la censure, ce qui implique que les patients censurés à un instant  $t$  soient représentatifs de tous les patients non censurés à cet instant  $t$  et n'ayant pas présenté

l'événement d'intérêt. Cette hypothèse se vérifie probablement lorsque la date de censure est prédéfinie, c'est-à-dire lorsque le suivi s'arrête à la même date, fixée en début de l'étude pour l'ensemble des individus d'une cohorte. En revanche, elle est peu plausible si la censure dépend d'un changement d'état de santé des individus.

De plus, la sortie vivante de réanimation ou de l'hôpital empêche nécessairement d'observer un éventuel décès qui ne peut plus survenir comme événement premier. Cette situation définit la notion de risques compétitifs. Typiquement, « sortie » et « décès » sont deux risques compétitifs en ce sens qu'ils constituent deux événements mutuellement exclusifs. Ainsi, lorsque la mortalité en réanimation, ou la mortalité hospitalière est l'événement d'intérêt, la censure est informative et les méthodes classiques d'analyse de survie telles que le modèle de Cox ne sont plus forcément valides. Des méthodes spécifiques peuvent alors se révéler nécessaires.

#### **4.3-Intérêts des nouvelles méthodes statistiques :**

Les modèles à risques compétitifs en cause spécifique ou en subdistribution sont de plus en plus utilisés. Ils permettent de prendre en compte l'information apportée par la censure. Le modèle en subdistribution de Fine & Gray (150) a été développé dans cet esprit. Il s'agit d'une extension du modèle de Cox adaptée à l'identification de facteurs pronostiques dans un contexte de risques compétitifs. Dans le modèle de Cox, les patients censurés (sortis vivants) sont considérés comme présentant le même risque instantané de survenue de l'évènement (le décès dans notre cas) que les patients encore exposés au risque. Le modèle de Fine & Gray cherche à modéliser l'incidence cumulée d'un évènement. Très schématiquement, il revient à considérer que les patients chez qui survient un évènement compétitif (la sortie vivante dans notre exemple) ne décéderont pas avant la fin du suivi. Malgré son caractère assez peu intuitif et naturel, ce procédé apparaît tout à fait valide sur le plan statistique (150). Par ailleurs, comme l'hypothèse de censure non informative (ou d'indépendance de l'évènement d'intérêt par rapport à la censure) n'est pas respectée, la probabilité de l'évènement d'intérêt dans le modèle de Fine & Gray est estimée non pas par la méthode de Kaplan-Meier devenue inappropriée mais par la fonction d'incidence cumulée (FIC) qui a été décrite comme l'outil le plus performant dans ce cas (151). Contrairement à la fonction de distribution qui tend vers 1, la FIC tend, elle, vers la proportion globale de décès. Aussi la nomme-t-on également fonction de sous-distribution. La force de l'association entre chaque facteur pronostique et l'évènement d'intérêt (le décès) dans ce modèle est exprimée sous la forme de sub-hazard ratio (SHR) qui correspond au ratio des risques associés à la FIC en la présence et en l'absence du facteur pronostique. De ce fait, le modèle de Fine & Gray prédit l'incidence cumulée de décès qui

tend vers la prévalence de décès. Notons qu'à l'origine, ce modèle a été conçu pour des variables indépendantes du temps mais qu'il permet malgré tout la gestion de variables temps-dépendantes (qui ne deviennent fixes qu'à partir de la survenue du premier événement en compétition). Les incidences cumulées ne sont alors plus disponibles mais on peut toujours considérer les risques cumulés et calculer ainsi les SHR (152).

Dans notre travail, une analyse méthodologique de l'estimation de la mortalité attribuable des pneumonies acquises sous ventilation mécanique a été publiée dans *Current Opinion in Critical care* (cf annexe 1).

#### **4.4- Apports des nouveaux modèles : études cliniques**

Récemment et à l'aide des modèles à risque compétitifs, quelques auteurs ont cherché à évaluer les conséquences de la survenue d'une infection nosocomiale à bactéries multi-résistantes en réanimation.

Dans un premier travail de cohorte rétrospectif (153) évaluant la mortalité des bactériémies à *S. aureus* résistant ou non à la méticilline, incluant 3 132 patients dont 34 ayant une bactériémie à SARM et 26 patients ayant une bactériémie à SAMS, les auteurs mettaient en évidence une surmortalité, et une prolongation des durées de séjour, dues à la résistance après ajustement sur les principales comorbidités et l'âge. Cette différence était indépendante de la durée d'hospitalisation préalable à l'infection.

Dans un second travail (154) issu des bases de données européennes et s'intéressant aux conséquences des infections liées aux soins (pneumonies et bactériémies) dues aux principales espèces bactériennes (*S. aureus*, *E. coli*, *A. baumannii* et *P. aeruginosa*), les auteurs soulignaient que l'excès de mortalité liée à la résistance était de 1,2 (1,1-1,4) en cas de pneumonie et de 1,2 (0,9-1,5) en cas de bactériémies. Dans ce travail effectué à partir de 120 000 admissions, 537 unités de réanimation, les auteurs soulignaient que la surmortalité la plus élevée était liée aux infections à *S. aureus* (1,3 [1,0-1,6] pour la pneumonie et 1,6 [1,1-2,3] pour les bactériémies). Dans ce travail rétrospectif pour lequel peu de variables d'ajustement étaient prises en compte (âge, immunodépression, antibiotique et score de gravité à l'admission), la résistance ne semblait pas prolonger les durées de séjour hospitalier.

Dans deux autres travaux prospectifs utilisant une même méthodologie, les auteurs soulignaient la surmortalité et la prolongation de séjour liée à la résistance. Dans ces travaux comparant les bactériémies à *S. aureus* (155) ou à BGN (156), respectivement résistant à la méticilline et aux céphalosporines de troisième génération, aux i) bactériémies secondaires aux mêmes espèces et sensibles aux antibiotiques précédemment cités et à ii) des patients

contrôles sans infection, appariés sur la durée de séjour préalable les auteurs mettaient en évidence une surmortalité, liée à la résistance des BGN aux céphalosporines de troisième génération et du SARM respectivement de 2,5 et 1,4 à 30 jours et hospitalière de 2,9 et 1,1 (non significative). Dans ce travail, seule l'infection à BGN résistant était associée à une prolongation de séjour de 5 jours.

Malgré l'intérêt majeur de ces travaux, il est important de souligner que l'adéquation de l'antibiothérapie n'était pas prise en compte. Comme discuté précédemment, la résistance bactérienne diminue l'adaptation initiale et l'adéquation de l'antibiothérapie. Comme l'adéquation et l'adaptation diminuent la mortalité des maladies infectieuses, il est difficile de savoir si c'est la résistance bactérienne ou l'adéquation de l'antibiothérapie ou les deux éléments qui expliquent le décès.

## II-Objectif de la thèse

Dans ce travail réalisé sur une période de 3 ans, notre objectif a été, à partir des données de la base OUTCOMEREA, d'analyser les différents aspects des conséquences cliniques de la résistance bactérienne en réanimation. Dans ce travail, nous avons limité notre réflexion aux conséquences individuelles de la résistance, excluant les conséquences collectives.

Trois aspects de la résistance en réanimation nous sont apparus intéressants à étudier et analyser : le premier est la mortalité attribuable à une espèce bactérienne spécifique, le second est le rôle de la résistance bactérienne dans l'évolution des sepsis sévères ou chocs septiques en réanimation et enfin nous avons souhaité étudier les conséquences non infectieuses en réanimation en s'intéressant aux conséquences de l'isolement.

Nous avons effectué un travail dont l'objectif était d'évaluer la mortalité attribuable aux PAVM en comparant trois méthodes statistiques différentes. Avec un modèle à cinq états, l'étude estime la mortalité attribuable de la PAVM et l'impact de la population étudiée, de la gravité de la PAVM et de la résistance de *P. aeruginosa* et *S. aureus*. Ce travail a été publié dans la revue *Intensive Care Medicine*.

Dans un premier travail, nous avons étudié la mortalité liée aux infections à *C. difficile*. Ce travail a pour originalité non seulement le choix de la méthode statistique mais aussi le choix des groupes contrôles (biais de sélection) qui ont permis au mieux de s'affranchir des facteurs confondants. Ce travail est actuellement en relecture dans la revue *Critique Care Medicine*.

Dans un deuxième travail, nous avons souhaité identifier les facteurs associés à la surmortalité des infections sévères en réanimation. A partir des données de la base OUTCOMEREA, nous avons analysé l'évolution des sepsis sévères et chocs septiques en insistant sur le rôle débattu de l'agent pathogène et de la porte d'entrée. Ce travail a été publié dans la revue *Critical Care Medicine*. Ce travail cherche à mettre en évidence quels déterminants propres à l'infection expliquent le pronostic (germe, source, résistance bactérienne, adéquation de l'antibiothérapie). Il montre en particulier que la résistance bactérienne n'est associée à une augmentation du risque de décès que par la diminution de l'adéquation du traitement antibiotique immédiat qu'elle entraîne.

Enfin, comme en réanimation des précautions contacts sont prises en cas d'infection ou de colonisation à germes multirésistants, nous avons souhaité étudier à partir de nos données les conséquences cliniques de l'isolement sur la iatrogénie et les surinfections. Nous avons donc, à partir des données d'une étude prospective multicentrique effectuée dans le but de mesurer les évènements indésirables en réanimation, comparé les patients isolés pour une colonisation ou infection à BMR aux patients non isolés et analysé l'impact de l'isolement sur les erreurs thérapeutiques (« medication errors ») et les évènements indésirables.



### III-Résultats

#### **a-Rôle de l'espèce microbienne dans la mortalité : l'exemple de *Clostridium difficile***

Comme nous l'avons souligné préalablement, l'évolution clinique des patients infectés en réanimation dépend de nombreux facteurs confondants. De plus, les critères diagnostiques choisis lors de l'élaboration de l'étude et selon leur sensibilité et spécificité exposent au risque d'inclure à tort des patients non infectés dans la population des cas et des patients infectés dans la population des témoins.

Dans ce travail, nous avons mesuré la mortalité attribuable d'une infection liée à une espèce bactérienne donnée qu'est *C. difficile*.

La survenue d'une diarrhée à *C. difficile* est assimilée pour certains auteurs à la survenue d'une infection à BMR. Même si *stricto sensu* *C. difficile* n'est pas en tant que tel considéré comme une BMR cet agent pathogène en possède de nombreuses caractéristiques : le réservoir humain, le mode de transmission, la survie dans l'environnement et le rôle de la pression antibiotique dans son émergence.

#### **Positionnement du problème :**

##### *a-Difficulté de définir les cas et les témoins*

En réanimation, 40% à 90% des patients développent un syndrome diarrhéique, le plus souvent d'origine non infectieuse, secondaire à l'alimentation entérale et aux antibiotiques reçus.

Toutefois, *C. difficile* est le principal agent pathogène responsable des diarrhées infectieuses nosocomiales en réanimation. De plus, la fréquence du portage asymptomatique de *C. difficile* (toxino-gène) est variable, allant de 3% des adultes non hospitalisés sains à 50% des patients vivants en long séjour (157).

D'autre part, l'évocation du diagnostic d'infection à *C. difficile* est basée sur l'histoire clinique du patient et sa confirmation repose sur la mise en évidence de la toxine A ou B dans les selles. Nombreux sont les tests et stratégies diagnostiques utilisés (158), la mise en évidence en culture de l'agent pathogène ne permet pas de confirmer le diagnostic dans la mesure où 10% des souches ne sécrètent pas la toxine. Le test diagnostique de référence reste à ce jour la mise en évidence de l'effet cytotoxique de la toxine.

Toutefois ce test est rarement utilisé du fait de son coût, des délais de réponse, et de la nécessité de maintenir des cultures cellulaires. Depuis plusieurs années, la méthode diagnostique retenue est celle de la détection directe dans les selles de la toxine A et/ou B par

une méthode ELISA dont la sensibilité comparativement à la méthode diagnostique de référence est de 85%.

Enfin il est important de souligner que la sensibilité/spécificité des techniques ELISA utilisées sont variables de 50% à 85% (158).

Toutes ces « imprécisions » soulignent l'importance du choix des cas et des témoins dans l'évaluation des facteurs associés à la mortalité, et expliquent l'hétérogénéité des études jusque là publiées dans la littérature.

#### *b- Facteurs de risques d'infections à Clostridium et facteurs confondants*

Plusieurs facteurs de risque d'acquisition d'infection à *C. difficile* ont été identifiés dans la littérature dont, la prescription antibiotique préalable, la prescription préalable d'inhibiteurs de la pompe à protons, l'âge des patients (> 60 ans), la durée d'hospitalisation préalable à l'épisode infectieux et enfin la gravité initiale de la maladie (159).

Au vu des 3 derniers facteurs, il paraît évident donc, qu'en l'absence d'un ajustement entre cas et témoins, sur les facteurs de risque d'acquisition, on pourrait à tort conclure à une surmortalité associée à *C. difficile*.

#### *c-Différents traitements et évolution clinique*

L'infection à *C. difficile* est un bon exemple de la nécessité de prendre en compte dans les analyses de mortalité les traitements antibiotiques reçus (160). Ainsi si le traitement de référence des infections à *C. difficile* est le métronidazole, récemment certains auteurs ont suggéré une moindre efficacité de ce dernier et ceci comparativement à la vancomycine (161). De plus, dans une étude randomisée incluant 150 patients avec une infection à *C. difficile* sévère, le traitement par métronidazole permettait l'obtention d'une guérison chez 76% des patients alors que la vancomycine permettait une guérison chez 96% des patients (162).

### **Mortalité des infections à *C. difficile* en réanimation**

La surmortalité induite par les infections à *C. difficile* est débattue dans la littérature. En dehors des réanimations, cette mortalité hospitalière brute est estimée selon les études entre 0,6% et 83%. Toutefois, certains auteurs dans des études observationnelles (159, 163-165) ou cas-contrôle, mettaient en évidence l'absence de mortalité attribuable due à l'infection à *C. difficile*. Dans ces différentes études, la mortalité en analyse multivariée était associée à la gravité initiale des patients et aux comorbidités. Plus récemment une étude canadienne menée par Pépin et collaborateurs où les cas étaient appariés aux témoins par l'âge, le sexe et la sévérité de la maladie, suggéraient une surmortalité liée à l'infection à *C. difficile*. Dans ce travail, il est important de noter que la majeure partie des infections était liée à la souche

NAP1 (O27), souche suspectée comme étant plus virulente que les souches connues à ce jour. En effet, par la délétion de la toxine régulatrice TcdC, la souche NAP1 secrète 15 à 20 fois plus de toxines A et B. De plus, cette souche a la capacité de sécréter une toxine binaire, phénomène expliquant probablement la virulence et associée à la surmortalité dans les différentes études où cette souche a été impliquée (17).

Peu d'études se sont intéressées à la mortalité attribuable aux infections à *C. difficile* en réanimation.

Au plan méthodologique dans notre travail, nous nous sommes attachés à éviter les différents écueils méthodologiques :

- 1) Nous avons utilisé une méthode diagnostique dont la sensibilité était élevée, de l'ordre de 85%.
- 2) Afin d'éliminer les biais de sélection, nous avons comparé notre population de cas, non seulement à des patients hospitalisés asymptomatiques, mais aussi à des patients diarrhéiques chez qui l'examen microbiologique était négatif.
- 3) Enfin, nous avons ajusté sur les différents facteurs confondants nous permettant ainsi de ne pas conclure à tort sur l'existence d'une différence alors que cette dernière n'existe pas.

# Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection (CDI)

(Soumis à Crit Care Med)

Jean-Ralph Zahar<sup>1,2</sup>, Carole Schwebel<sup>5</sup>, Christophe Adrie<sup>3</sup>, Maité Garrouste-Orgeas<sup>1,4</sup>, Adrien Français<sup>1</sup>, Aurélien Vesin<sup>1</sup>, Molière Nguile-Makao<sup>1</sup>, Alexis Tabah<sup>1,5</sup>, Kevin Laupland<sup>1,6</sup>, Alban Le-Monnier<sup>7,8</sup>, Jean-François Timsit<sup>1,3,5</sup>

This manuscript was written on behalf of the OUTCOMEREA study group.

1. INSERM U823; university Grenoble 1 - Albert Bonniot Institute Grenoble, France
2. Microbiology and Infection Control Unit, Necker Teaching Hospital, Paris France
3. Medical-Surgical ICU, Delafontaine Hospital, Saint-Denis, France
4. Microbiology, Hôpital André Mignot, Versailles, France
5. Medical ICU, Albert Michallon Teaching Hospital, Grenoble, France
6. Critical Care Medicine, Peter Lougheed Centre and University of Calgary, 3500 26th Street NE, Calgary, Alberta, Canada T1Y 6J4
7. Microbiology departement, Centre hospitalier de Versailles, Versailles, France, site André Mignot, Le Chesnay France.
8. EA 4043, USC INRA, Université Paris-Sud 11, Chatrenay-Malabry, France

Corresponding author: Professor Jean-François Timsit (MD, PhD)

Head of Team 11-Outcome of cancer and critical care illnesses-UJF-  
INSERM U 823, Centre de recherche Institut Albert Bonniot, 38706, LA  
TRONCHE CEDEX, France

Head of the Medical ICU

Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38403 Grenoble Cedex 9, France

Tel: +33 476 768 779 ; Fax : + 33 476 765 569

E mail; [jftimsit@outcomerea.org](mailto:jftimsit@outcomerea.org)

Key words : Clostridium difficile, Intensive Care Unit, mortality, morbidity

Number of words: 2452

## Abstract

As data from *Clostridium difficile* infection (CDI) in intensive care unit (ICU) are still scarce, our objectives were to assess the morbidity and mortality of ICU acquired CDI.

We compared patients with ICU-acquired CDI (watery or unformed stools occurring  $\geq 72$  hours after ICU admission with a stool sample positive for *C. difficile* toxin A or B) with two groups of controls hospitalized at the same time and same unit. The first control group consisted of patients with ICU-acquired diarrhea occurring  $\geq 72$  hours after ICU admission with a negative stool sample for *Clostridium difficile* and toxin A or B. The second group consisted of patients with no diarrhea.

Among 512 patients with diarrhea, 69 (13.5%) had CDI, 10 (14.5%) were community-acquired, 12 (17.4%) were hospital acquired and 47 (68%) were ICU acquired of which 33/47 (70%) had a pseudo membranous colitis. The case-fatality rate for patients with CDI was 10/47 (21.5%) as compared to 112/443 (25.3%) for patients with negative tests. Neither crude mortality (Case specific subhazard ratio; CSHR = 0.70, 95% confidence interval; CI 0.36 – 1.35,  $p=0.3$ ) nor adjusted mortality to confounding variables (CSHR=0.81, 95% CI 0.4-1.64,  $p=0.6$ ) were significantly different between CDI patients and diarrheic patients without CDI. Compared to the general ICU population, neither crude mortality (SHR=0.64, 95% CI 0.34-1.21,  $p=0.17$ ), nor adjusted mortality to confounding variables (Case specific subhazard ratio; CSHR =0.71, 95% confidence interval; CI 0.38 – 1.35,  $p=0.3$ ) were significantly different between the two population .

ICU-acquired CDI seem not to be independently associated with increased mortality.

## Introduction

Since 2000, multiple hospital-based outbreaks have been described worldwide and recent papers from North America have suggested an increased risk for in-hospital mortality [1, 2]. However, these studies have provided conflicting results and the effects of hospital-acquired CDI on patient's outcomes remain incompletely understood. The reported mortality rates associated with *Clostridium difficile* vary and reach 83% in some studies [3, 4]. Previous studies have been inconsistent in this observation [5, 6] and this may reflect different patient populations or limitations in study design, as several of these studies have failed to include a control group [7], or to include different infecting strains [1], or have not adjusted for confounding variables such as severity of illness. Despite the fact that *Clostridium difficile* is one of the most important causes of nosocomial infection in the intensive care unit (ICU), studies on consequences are still rare. Among critically ill patients, CDI seems to be responsible for a 6% incremental increase in the risk of attributable mortality [8]. But it has been difficult to determine the true attributable mortality for CDI in such situations as studies were conducted on specific populations such as the elderly or burn patients. As a result of the inherent severity of critical illness, the impact of acquisition of CDI may be expected to be greatest in ICU. Therefore the objective of this study was to examine the influence of development of CDI in ICU patients on subsequent mortality.

## Materials and methods

### Study population

The present study used data in an endemic setting from 3 medical and/or surgical centres of the multicenter prospective cohort OUTCOMEREA™ with homogeneous procedures for microbiological diagnosis of CDI. ICU-acquired CDI was defined as, a watery or unformed stools, according to the Bristol stool chart [ref], in a 24-hour period occurring  $\geq$  72 hours after ICU admission with a laboratory confirmation of a stool sample positive for *Clostridium difficile* toxin A or B by an immunoassay enzyme [9]. Two control groups were chosen, the first including patients hospitalized at the same time in the same unit with watery or unformed stools in a 24-hour period occurring  $>$  72 hours after ICU admission

with a negative stool sample for *Clostridium difficile* toxin A or B and a negative stool culture. The second one were patients hospitalized at the same time and the same unit.

The following data were collected: admission characteristics age, sex, and origin; body weight, diagnosis at ICU admission; admission category; main reason for ICU admission; chronic diseases, McCabe score; main clinical features and treatments used including antimicrobials. The following scores were computed at admission, then once a day: Simplified Acute Physiologic Score (SAPSII) [10], Logistic Organ Dysfunction (LOD) [11, 12], and Sequential Organ Failure Assessment [11, 13](SOFA). Daily data about use of procedures, antibiotic consumption, and proton-pump inhibitor were also collected. We recorded the durations of invasive mechanical ventilation, ICU, hospital stays and vital status at ICU and hospital discharge.

#### Statistical analysis

Results are expressed as numerical values and percentages for categorical variables, and as medians and first and third quartiles for continuous variables. Chi-square tests for categorical data and Wilcoxon tests for continuous data were performed to identify risk factors of CDI. A multivariate logistic regression conducted using a stepwise selection with a 10% threshold was used to show independent risk factors of CDI.

Univariate risk factors of ICU death were detected with a Fine and Gray model [14]. ICU admission was considered as time 0. Death in the ICU was the variable of interest, whereas discharge alive from ICU was considered as a competing event with ICU death [15]. ICU-acquired CDI was included as a time-dependent variable, which equals to 0 before infection and 1 from the day of CDI until the end of the follow-up. Last, a case specific hazard model was conducted to assess the impact of CDI on prognosis with adjustment on time-fixed (see table 1) and time dependant confounding factors such as iatrogenic events occurred between admission and the CDI (bloodstream infection during ICU stay (BSI), ventilator-associated pneumonia (VAP), surgical site infection, pneumothorax during ICU stay, gastrointestinal bleeding during ICU stay and severe hypernatremia [16, 17]). Results were presented

with case specific hazard ratios (CSHRs) and 95% confidence intervals (95% CI). Models were systemically stratified by center. Similarly, we estimated the impact of *Clostridium difficile* in the population of patients who were sampled because of diarrhoeas. We used a case specific hazard model while considering the time of sampling as a new time zero. At the last step, we estimated the risk of dying of those patients with pseudomembranous colitis.

Finally, we estimated prolongation of ICU stay using the disability model approach [18]. We used a multi-state model with four states and all diarrheic population started in an initial state. Then, prolongation of ICU stay was determined by reaching one of two competing absorbing states (death or discharge alive), by taking into account the intermediate state (ICU-acquired CDI). Then, we computed standard error estimation for prolongation of ICU stay thanks to the bootstrap method and 2000 random samples with replacement. P values < 0.05 were considered significant. Analyses were computed using statistical software (SAS 9.1; SAS Institute; Cary, NC). Length of stay prolongation was calculated with R software (R foundation, Vienna Austria), using the package change LOS.

Assuming a 40% rate of hospital death in the diarrheic population, 471 patients were necessary to detect a hazard ratio (HR) of 2 for death with greater than 90% power and a type I error of 0.05 (reference). Similarly 4290 patients were necessary assuming a 35% rate of hospital death in the whole population.



## Results

From 5260 patients collected in the 3 centers, 512 patients (9.7%) underwent CD toxin testing by enzyme-linked immunosorbent assay on faecal sample for an episode of watery or unformed stools of which 69 (69/512=13.5%) patients tested positive. This corresponds to an incidence of ICU-acquired diarrhoea of 0.97/1000 patients-days) (Figure 1).

Among the 512 patients tested, 315 (61.5%) were men, median age was 67 years (range 56 to 76 years) and the average SAPS and LOD were respectively 45 (range 36 to 59) and 6 (range 4 to 8). At least one chronic illness was present in 226 (44.1%) patients and 128 (25%) patients died during ICU stay (33.8% during hospital stay). Characteristics of tested, ICU-acquired CDI, and non CDI-patients are shown in Table 1.

The case group consisted of 47 (68%) ICU-acquired CDI (incidence 3.6/1000 patient-days). Of these patients with *Clostridium difficile* infection, 33 (48%) had a pseudo membranous colitis (15 acquired in ICU, incidence 1.14/1000 patient-days). Of the 47 CDI acquired in ICU, median time elapsed between ICU admission and first symptoms of CDI, was 8 (5-18) days. Three patients had septic shock at diagnosis and 1 required surgical treatment. Thirty-one (66%) patients received metronidazole as first line treatment, 15 (32%) received vancomycin, and two patients received a combination therapy. Treatment was instituted within the first 48 hours of stool sampling. None of our isolates belonged to the epidemic clone O27.

### Mortality

ICU death in patients with CDI infection was associated with LOD ( $p=0.01$ ), Mc Cabe score ( $p=0.02$ ), immunosuppression ( $p=0.02$ ). Two different groups were used to analyse the outcome effects of ICU-acquired CDI. In the first analysis comparing patients discharged alive ( $n=4135$ ) and those dead ( $n=1125$ ), after stratifying by center, crude mortality was non significant (CSHR=0.64, 95% CI 0.34-1.21,  $p=0.17$ ) and remained not significant after adjustment on confounding factors of mortality (CSHR

=0.71, 95% CI 0.38 – 1.35, p=0.3) (See table 2).

In the second analysis, ICU-acquired CDI patients were compared with diarrheic patients with negative stool culture: crude effect of CDI on mortality was not significant (CSHR =0.70, 95% CI 0.36 – 1.35, p=0.3). Moreover, after adjustment on confounding factors and iatrogenic events between admission and occurrence of diarrhoea, the effect on mortality remained not significant (CSHR=0.81, 95% CI 0.40-1.64, p=0.6) (See table 3). In a sensitivity analysis, the adjusted mortality due to pseudomembranous colitis acquired in ICU (n=15 patients) was not different from mortality from negative test patients with diarrhoea, (CSHR=0.80, 95% CI 0.31 - 2.03, p=0.6).

#### Length of stay

The median length of ICU stay in the whole population of diarrheic patients was 18 (8-34) days; whereas the median length, of ICU stay in the CDI population was 20 (12-42) days. Using a multistate model, the estimated prolongation of ICU stay for diarrheic population due to *Clostridium difficile* was 8.0 days  $\pm$  9.3 days, p=0.06

Moreover the median length of ICU stay in the whole population was 4 (3-9) days; whereas the median length of ICU stay in the ICU acquired CD was 20 (12- 42) days. The estimated prolongation of ICU stay due to *Clostridium difficile* was 6.3 days  $\pm$  4.3, p=0.09

## Discussion:

In our retrospective study conducted in an ICU cohort population, we found that ICU and hospital crude mortality of CDI patients were 21 and 34%, respectively. Despite a significantly higher crude mortality, CDI was not associated with increased mortality regardless of our two control groups and after careful adjustment on confounding factors of mortality and on other adverse events and nosocomial infections associated with mortality when using modern statistical models.

The crude mortality rate associated with ICU-acquired CDI that we observed is similar to that observed in previous studies conducted elsewhere [7, 8, 19-21]. It is also notable that even if the duration of ICU stay of CDI patients was considerably longer than that of other mechanically ventilated patients, the extra-length of stay that we estimated using a multistate model was 8 days but did not reach a statistical significance ( $p < 0.1$ ).

Our results are in contradiction with previous studies conducted in ICU that have found a higher mortality of patients with ICU-acquired CDI. Ang et al found a higher crude ICU mortality of 33.9% in ICU acquired CDI as compared to other ICU patients (29%) [7]. Using a matched case-control design, and coworkers [8] found the overall 30-day mortality rate in a cohort of 278 ICU patients with CDI equalled 36.7%, giving a 6.1% (95% CI, -1.7% to 13.9%,  $p = 0.127$ ) CDI-attributable mortality rate. However they did not adjust for confounding variables such as severity of disease or other adverse events. One study reported by Lawrence et al [19] identified 40 ICU-acquired CDI in a 19-bed medical ICU during a 30-month period. Using univariate analysis CDI neither influenced ICU (CDI 18 vs Other 20%) nor hospital mortality (CDI 30% vs other 28%) but was associated with an increase in the crude length of ICU (CDI 15 days vs Other 3 days,  $p < 0.001$ ) and hospital stay (CDI 38 vs Other 10 days,  $p < 0.001$ ). After adjustment on severity of the acute illness, VRE colonization, receipt an antimicrobial, and occurrence of nosocomial infection, but without taking into account ICU time before CDI acquisition, CDI was associated with a longer ICU length of stay (aOR, 1.24 [95% CI, 1.07-1.44]).

There are a number of potential reasons why studies have shown variable association with CDI and mortality.

*Selection of controls:* Firstly, the choice of control groups may influence findings as this has been outlined in a number of epidemiological publications [22-24]. Our methodological approach was to minimize bias due to the characteristics of the control group by comparing patients with ICU-CDI, to patients with diarrhea not linked to *Clostridium difficile*, and to the whole ICU population. Indeed there is much potential selection bias that arises if we choose only patients with diarrhoea as a contro; group. On the other hand, controls should be selected from the same source population or study base that gives rise to the cases. The patients whose the stools have been sampled are possibly different from the ones that have not been sampled.

However the variability of the patient populations might also explain the variability in the association between mortality and CDI disease in the patient populations under study. Our study population included all ICU patients and was different from that of other studies that were interested in specific selected populations like elderly, ill patients, or burn unit patients.

Finally as our epidemiological situation is different from North America's, none of our patients had been infected with NAP1/O27 isolates. As this strain seems to be more virulent comparatively to others, our lower mortality rate could be explained by this microbiological difference. Indeed, in recent years with the emergence of a hypervirulent strain, the annual frequency of and case fatality for CDI have doubled in the United States [2, 25, 26]. Moreover, authors [1] demonstrated a higher rate of mortality among inpatients in which nosocomial CDI developed compared to control subjects without CDI matched for sex, age and disease severity, but this attributable mortality was measured during the CDI epidemic in Quebec caused by the hypervirulent strain NAP1/O27.

*Adjustment on confounders:* A second consideration that may explain differences in findings among studies conducted to date is in the analysis with adequate adjustment for confounding variables and

competing events for mortality. Failure to adequately adjust for factors differently distributed among patients with or without CDI that also affect their outcome may lead to different conclusions. A number of factors could explain mortality in ICU such as advanced age and severity of illness at onset, and the presence of sepsis or septic shock. We used a modern statistical model that is frequently applied in other medical fields like cancer epidemiology. This approach is based on event histories, model time-to-event and may focus on time-dependent risk factors like nosocomial infections. They are further able to simultaneously analyse different endpoints type and they explicitly account for the timing of events [15].

We previously found that about a quarter of ICU patients experienced more than one adverse event and that nosocomial infections such as Ventilator-associated pneumonia, ICU-acquired bloodstream infections, deep and organ/space surgical site infection without BSI and adverse events such as pneumothorax, and gastrointestinal bleeding [17] and hypernatremia [16] were independently associated with mortality. The multistate model we used allows us to avoid this estimation bias [15, 27].

*Information bias:* Procedure for *Clostridium difficile* detection is clearly defined in all study center and is only used in case of watery stools. Some of the thickest patients with no digestive transit have been missed. The toxin assay we used possess an excellent specificity but a 80% sensitivity [28]. It is therefore possible that some patients may have been falsely classified as belonging to the diarrheic control group and thus decreased the study power (i.e. the probability to find a difference if it exists). However, no instance of hospital-acquired CDI was diagnosed after ICU discharge in the diarrheic CDI negative patients.

In conclusion, this study conducted using a large database of ICU patients in a country where hypervirulent strains are rare, found that after careful adjustment for confounding variables, CDI is not associated with significant attributable mortality and extra length of stay.

1. Pepin J, Valiquette L, Cossette B (2005) Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Cmaj* 173: 1037-42.
2. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH (2008) Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 14: 929-31.
3. Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS (1996) Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol* 91: 460-4.
4. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP (2002) Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 34: 346-53.
5. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pepin K, Chouinard D (2004) *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Cmaj* 171: 466-72.
6. Bishara J, Peled N, Pitlik S, Samra Z (2008) Mortality of patients with antibiotic-associated diarrhoea: the impact of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 68: 308-14.
7. Ang CW, Heyes G, Morrison P, Carr B (2008) The acquisition and outcome of ICU-acquired *Clostridium difficile* infection in a single centre in the UK. *J Infect* 57: 435-40.
8. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, McKinzie WE, Murphy T, Smith JR, Micek ST, Kollef MH (2007) Analysis of 30-day mortality for *clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest* 132: 418-24.
9. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, Krishna S (2008) Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 8: 777-84.
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 270: 2957-63.
11. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, de Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeat M, Bornstain C, Adrie C, Cheval C, Chevret S (2002) Calibration and discrimination of daily LOD score in predicting hospital mortality of critically ill patients, comparison with daily SOFA score. *Crit Care Med* in press.
12. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, Teres D (1996) The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *Jama* 276: 802-10.
13. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707-10.
14. Fine J, Gray R (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Statist Assoc* 94: 496-509.
15. Wolkewitz M, Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M (2009) Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality. *Intensive Care Med* 35: 826-32.
16. Darmon M, Timsit JF, Francois A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, Jamali S, Cheval C, Allaouchiche B, Souweine B, Azoulay E (2010) Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 25: 2510-5.
17. Garrouste Orgeas M, Timsit JF, Soufir L, Tafflet M, Adrie C, Philippart F, Zahar JR, Clech C, Goldran-Toledano D, Jamali S, Dumenil AS, Azoulay E, Carlet J (2008) Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 36: 2041-7.

18. Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M (2006) Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27: 493-9.
19. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM (2007) *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28: 123-30.
20. Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM (2007) Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis* 7: 42.
21. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Doherty JA, Kollef MH (2009) *Clostridium difficile*-associated disease and mortality among the elderly critically ill. *Crit Care Med* 37: 2583-9.
22. Harris AD, Samore MH, Carmeli Y (2000) Control group selection is an important but neglected issue in studies of antibiotic resistance. *Ann Intern Med* 133: 159.
23. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS (1992) Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 135: 1029-41.
24. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS (1992) Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 135: 1019-28.
25. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN (2005) An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 353: 2433-41.
26. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB (2006) *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 12: 409-15.
27. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Op Crit Care* 17: In Press.
28. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ (2009) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 15: 1053-66.

**Table 1** : Patients characteristics

Characteristics	Tested patients (n=512)	Patients with ICU- acquired CDI (n=47)	patients without ICU-acquired CDI (n=5213)
Male	315 (61.5)	29 (61.7)	3172 (60.9)
LOD	6 [4 - 8]	7 [5 - 9]	5 [3 - 7]
SOFA	8 [5.5 - 11]	8 [6 - 12]	6 [3 - 9]
SAPS II	45 [36 - 59]	50 [39 - 63]	39 [28 - 54]
Age	67 [56 - 76]	63 [55 - 75]	64 [51 - 76]
Duration of ICU stay	17 [8 - 33.5]	20 [12 - 42]	5 [3 - 10]
Duration of hospital stay	40 [23 - 67]	45.5 [28 - 78]	19 [9 - 36]
Category of admission			
Medecine	384 (75)	38 (80.9)	4076 (78.2)
Emergency surgery	76 (14.8)	5 (10.6)	671 (12.9)
Scheduled surgery	52 (10.2)	4 (8.5)	466 (8.9)
Mc Cabe score			
Unplanned death in 5 years	292 (57)	32 (68.1)	3047 (58.5)
Planned death between 1 and 5 years	184 (35.9)	12 (25.5)	1697 (32.6)
Planned death in year	36 (7)	3 (6.4)	459 (8.8)
Chronic illness			
Hepatic	40 (7.8)	7 (14.9)	326 (6.3)
Cardiovascular	60 (11.7)	7 (14.9)	675 (13.0)
Pulmonary	67 (13.1)	7 (14.9)	797 (15.3)
Renal	20 (3.9)	5 (10.6)	304 (5.8)
Immunosupression	91 (17.8)	6 (12.8)	631 (12.1)
Diabetes mellitus	57 (11.1)	7 (14.9)	782 (15.0)
Main symptom at admission			
Multiple organ failure	22 (4.3)	2 (4.3)	135 (2.6)
Septic shock	110 (21.5)	12 (25.5)	575 (11.0)
Hemorrhagic shock	14 (2.7)	2 (4.3)	203 (3.9)
Cardiogenic shock	19 (3.7)	0	201 (3.9)
Mixed or other shock	11 (2.1)	1 (2.1)	114 (2.2)
Acute respiratory failure	155 (30.3)	17 (36.2)	1191 (22.9)
Acute renal failure	34 (6.6)	0	264 (6.1)
Coma	64 (12.5)	7 (14.9)	956 (18.3)
Prognosis			
Death during ICU stay	128 (25)	10 (21.3)	1115 (21.4)
Death during hospital stay	173 (33.8)	16 (34)	1396 (26.8)

Frequencies (percentage), Median [Q1 25% - Q3 75%]

CDAD: Clostridium Difficile Infection ; LOD : Logistic organ Dysfunction ; SOFA : Systemic Organ Failure Assessment ; SAPS : Simplified Acute Physiological Score



**Table 2** : Multivariate Analysis to estimate independent prognostic effect of ICU acquired CDID in ICU patients (n=5260)

Parameter <sup>§</sup>	CSHR <sub>D</sub> [95%CI] p	CSHR <sub>DCH</sub> [95%CI] p
<b>CDI</b>	<b>0.71 [0.38 – 1.35] p=0.3</b>	<b>0.74 [0.52 – 1.06] p=0.097</b>
CRBSI	1.67 [1.12 – 2.48] p=0.01	0.97 [0.67 – 1.41] p=0.9
Other BSI	1.08 [0.87 – 1.35] p=0.5	0.45 [0.39 – 0.54] p<.0001
VAP without BSI	1.00 [0.82 – 1.22] p=1	0.47 [0.41 – 0.54] p<.0001
Deep and organ/space surgical site infection without BSI	0.79 [0.38 – 1.65] p=0.5	0.76 [0.53 – 1.09] p=0.14
Pneumothorax	1.03 [0.73 – 1.47] p=0.9	0.47 [0.35 – 0.64] p<.0001
Gastrointestinal bleeding	1.82 [1.27 – 2.61] p=0.001	0.79 [0.54 – 1.14] p=0.21
Severe hypernatremia	1.67 [1.37 – 2.04] p<.0001	0.81 [0.70 – 0.94] p=0.005
Presence of at least one chronic disease	1.04 [0.92 – 1.19] p<.0001	0.91 [0.85 – 0.97] p=0.005
Mc Cabe : Death expected within 5 years	1.57 [1.37 – 1.79] p<.0001	0.89 [0.83 – 0.95] p=0.001
SAPS II : ≤ 36 pts	1 ; p<.0001	1 ; p<.0001
37 – 45	1.90 [1.48 – 2.44]	0.81 [0.74 – 0.88]
46 – 59	2.926 [2.30 – 3.72]	0.74 [0.68 – 0.82]
≥ 60	7.715 [6.09 – 9.77]	0.48 [0.42 – 0.55]
Symptom of septic shock	0.813 [0.68 – 9.77] p=0.02	0.82 [0.73 – 0.92] p=0.0005
Symptom of acute respiratory failure	0.898 [0.77 – 1.04] p=0.16	0.61 [0.57 – 0.66] p<.0001
Urinary tract	0.506 [0.41 – 0.63] p<.0001	0.68 [0.62 – 0.74] p<.0001
Vasopressors	1.317 [1.13 – 1.54] p=0.0006	0.80 [0.73 – 0.87] p<.0001
Central catheter	0.944 [0.81 – 1.10] p=0.5	0.65 [0.60 – 0.70] p<.0001
Mechanical ventilation	1.037 [0.86 – 1.25] p=0.7	0.70 [0.65 – 0.76] p<.0001
DNR order	3.146 [2.72 – 3.64] p<.0001	0.56 [0.47 – 0.66] p<.0001

CDAD: Clostridium Difficile associated Diarrhoea; CRBSI : Catheter Related Blood Stream Infection ; BSI : Blood Stream Infection ; DNR : Do Not Resuscitate ; SHR : Sub Hazard Ratio ; SE: Standard Error ; SAPS : Simplified Acute Physiological Score

<sup>§</sup> The eight first variables were introduced in the model as time dependant covariates, others were variables collected at admission

D = Death ; DSCH = Discharge

**Table 3** : Multivariate analysis to estimate independent prognostic effect of ICU acquired CDI in diarrheic patients tested (n=490)

Parameter <sup>§</sup>	CSHR <sub>D</sub> [95%CI] p	CSHR <sub>DSCH</sub> [95%CI] p
<b>CDI</b>	<b>0.81 [0.40 – 1.64] p=0.6</b>	<b>0.70 [0.5 – 1.01] p=0.06</b>
SOFA the days before CD test	1.15 [1.09 – 1.22] p<.0001	0.90 [0.87 – 0.93] p<.0001
Cardiac chronic disease (Knaus)	1.78 [1.09 – 2.9] p=0.02	0.96 [0.67 – 1.38] p=0.8
Corticosteroid use	1.78 [0.87 – 3.65] p=0.11	0.67 [0.41 – 1.10] p=0.12
AIDS	2.91 [0.88 – 9.67] p=0.08	0.87 [0.35 – 2.13] p=0.8
Death expected (Mc Cabe)	1.76 [1.2 – 2.59] p=0.004	1.04 [0.84 – 1.30] p=0.7
DNR Order	3.01 [1.74 – 5.22] p<.0001	0.77 [0.47 – 1.27] p=0.3
AVC Diagnosis at admission	3.94 [1.55 – 10.0] p=0.004	1.19 [0.61 – 2.32] p=0.6

CDI: Clostridium Difficile Infection; CRBSI : Catheter Related Blood Stream Infection ; BSI : Blood Stream Infection ; DNR : Do Not Resuscitate ; SHR : Sub Hazard Ratio ; SE: Standard Error ; SAPS : Simplified Acute Physiological Score

<sup>§</sup> The eight first variables were introduced in the model as time dependant covariates, others were variables collected at admission

D = Death ; DSCH = Discharge

## **b -Impact de l'espèce bactérienne, de la porte d'entrée et de la résistance dans la mortalité du choc septique**

La survenue d'un choc septique est liée à plusieurs facteurs liés à l'hôte, à la bactérie ou encore à la qualité de la prise en charge thérapeutique. Malgré l'existence d'une définition consensuelle (166), ce cadre nosologique recouvre des entités très différentes pouvant expliquer les différences de mortalité allant de 40 à 70% décrite dans la littérature (167). Cette hétérogénéité a amené au développement du concept PIRO (Prédisposition, Inflammation, Réponse, dysfonction d'Organes), dont l'objectif premier était de comprendre les similarités et divergences entre patients admis pour sepsis. Nombreux auteurs ont abordé la problématique liée aux différents acteurs du choc septique.

Dans une étude multicentrique effectuée en réanimation incluant 2 628 patients avec une infection ou un sepsis (168), les auteurs évaluant le rôle des différents aspects du concept PIRO mettaient en évidence en analyse multivariée plusieurs facteurs associés significativement à la mortalité. Certains étaient le reflet du terrain (âge, durée de séjour précédant l'épisode infectieux, comorbidités), d'autres reflétaient l'infection (type d'acquisition, extension, le site de l'infection et l'agent pathogène), enfin les derniers reflétaient la réponse inflammatoire telle que la réponse cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique et hématologique. De plus, à partir d'une étude incluant plus de 10 000 patients, les auteurs ont suggéré que le score PIRO était prédictif de la mortalité observée (169).

Ainsi les conséquences du choc septique semblent différentes en fonction de la porte d'entrée (8, 170, 171), de l'espèce incriminée (8, 171), et du caractère bactériémique ou non (172).

Ainsi, les bactériémies à BGN seraient associées à une mortalité plus élevée que celles dues à CGP. En effet malgré des manifestations cliniques identiques, la réponse inflammatoire plasmatique semble différente (173).

A la relecture de la littérature, il est difficile de conclure quant au risque exact de mortalité liée à l'espèce ou au type de porte d'entrée ou au rôle des différents facteurs compris dans le score PIRO. En effet, les méthodologies utilisées ont consisté à étudier la mortalité globale sans aucun ajustement sur les facteurs confondants dont l'adéquation thérapeutique (174).

Dans le travail que nous présentons ci-dessous, notre objectif était, à partir des données de la base OUTCOMEREA, d'évaluer l'influence respective de l'agent pathogène et de la porte d'entrée ainsi que de la résistance dans la mortalité liée au sepsis sévère.

A partir de l'analyse d'une cohorte prospective sur 10 ans et plus de 5 000 malades, et après ajustement sur les différents facteurs confondants, ce travail a permis de mettre en évidence le faible rôle du site infectieux, de l'espèce microbienne et de la résistance, lorsque l'adéquation thérapeutique et la gravité sont prises en compte.

Ce travail soulève une interrogation quant aux définitions utilisées. En effet dans notre travail, les définitions retenues concernant la multi-résistance et l'adéquation thérapeutique sont discutables et auraient pu influencer les résultats.

Concernant la multi-résistance, nous avons inclu différents mécanismes ( par mutations, enzymatiques) d'origines différentes (plasmidiques ou chromosomiques) avec et sans co-résistance. L'absence de définition consensuelle concernant la multi-résistance rend l'interprétation difficile du poids de la résistance dans le devenir des patients. Ainsi et pour exemple, l'interprétation sera différente, en cas de SARM, sensible ou non aux fluoroquinolones. Dans le second cas deux facteurs s'additionnent à l'interprétation de la résistance, l'adéquation thérapeutique et l'efficacité de la molécule utilisée.

Concernant l'adéquation, dans notre définition, nous avons retenu comme adéquat le choix d'une molécule antibiotique active sur le germe isolé en se basant sur les données de l'antibiogramme. Toutefois cette définition est inexacte, d'abord car elle exclut les modalités thérapeutiques (dose, durée, rythme d'administration) et ne prend donc pas en compte la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des molécules administrées, mais aussi car le traitement adéquat d'une infection ne consiste pas à uniquement choisir un antibiotique mais aussi, lorsque cela est nécessaire, faire un geste complémentaire (chirurgie, retrait du cathéter, ..).

### **c-Conséquences non infectieuses de la résistance : impact de l'isolement**

L'acquisition d'une BMR en et hors réanimation implique la mise en place d'un isolement dit « contact ». Cet isolement recommandé par les sociétés savantes internationales, consiste en une hospitalisation en chambre individuelle, la nécessité du port de gants et de surblouses au contact des patients et le renforcement de l'hygiène des mains. Cet isolement qui est nécessaire pour limiter la diffusion des BMR dans les unités hospitalières concerne un patient sur cinq et peut être vécu comme une « mise en quarantaine » des patients. Nombreuses sont les études, de cohortes, observationnelles, et souvent rétrospectives, qui ont évalué les conséquences individuelles de l'isolement des patients. Les conséquences peuvent être résumées en 4 points essentiels. Les patients isolés comparativement aux patients non isolés: i) sont moins fréquemment visités par le corps soignant, ii) présentent plus fréquemment des effets indésirables, iii) présentent plus fréquemment des signes de dépression et d'anxiété, et enfin iv) sont souvent moins satisfaits de leur prise en charge.

Les études qui ont permis d'aboutir à ces conclusions présentent de nombreux biais méthodologiques. En effet le portage ou l'infection à BMR comme nous l'avons vu précédemment se confond avec la gravité initiale des patients, la présence de comorbidités et la durée de séjour. Aucune étude d'envergure n'a abordé les conséquences chez les patients sévères de réanimation alors que les événements indésirables répétés (en moyenne 2,8 par patient) surviennent chez plus d'un quart des patients (175). Si certaines études rétrospectives sont appariées sur la gravité initiale des patients, rares sont celles qui sont ajustées sur les différents facteurs confondants dont celui de la durée de séjour. En effet les patients porteurs ou infectés par des BMR ont des durées de séjour prolongées, les exposant plus fréquemment aux risques d'effets indésirables. Enfin il est important de souligner que le faible effectif des études publiées à ce jour ne permet, ni un appariement optimal sur les différents facteurs confondants, ni l'inclusion de ces derniers dans un modèle de régression logistique.

Afin d'essayer de répondre aux conséquences de l'isolement lié au portage ou à l'infection par des BMR en réanimation, nous avons mené une étude rétrospective à partir de données prospectives de l'étude IATROREF 3 (Garrouste *et al* CCM 2012 epub ahead of print) qui incluait la mesure précise des erreurs, des événements indésirables et de l'isolement contact quotidien. L'étude IATROref III était une étude multicentrique randomisée en cluster comparant une période interventionnelle à une période observationnelle dont l'objectif était de mesurer l'incidence des erreurs médicales en fonction des périodes.

Des 2 117 patients inclus dans l'étude IATROref III, nous avons comparé les patients isolés pour cause de portage ou d'infection BMR (170 patients) aux 980 patients non isolés. Ainsi,

nous avons observé 2 291 journées d'isolement à 6 435 journées sans isolement. La prévalence et l'incidence des erreurs médicales comme définies dans l'étude IATROref I et II (selon une méthode Delphi) auxquelles nous avons rajouté, la pneumonie acquise sous ventilation mécanique, l'hyper et hypoglycémie, l'hypernatrémie, ont été étudiées à l'aide d'un modèle à risque compétitif,

Notre étude montrait que les erreurs médicales étaient significativement plus fréquentes chez les patients isolés. Après ajustement sur les principales variables confondantes, cinq évènements indésirables restaient plus fréquents chez les patients isolés : l'erreur d'administration et de prescription des anticoagulants, l'hyper et hypoglycémie et une augmentation de l'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique à germes multi-résistants.

Contrairement aux études antérieures, ce travail effectué à partir de données colligées prospectivement et utilisant un modèle statistique à risque compétitif et après ajustement sur les différents facteurs de risque d'acquisition d'un évènement indésirable, a permis de souligner une augmentation du risque de survenue d'évènements indésirables liée à l'isolement. De façon surprenante nous avons souligné une augmentation du risque de PAVM à germes multi-résistants.

Alors même que l'isolement mis en place a pour but de limiter la diffusion des BMR dans les unités de réanimation, ce dernier exposerait à une augmentation du risque individuel.

Dans une période où la résistance semble être endémique ce résultat doit amener à une discussion éthique et à la nécessité d'évaluer le niveau de respect des précaution standard dans la maîtrise du risque de diffusion des BMR en réanimation.

**Impact of contact isolation for Multidrug-Resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. (Soumis à Journal of Hospital Infection)**

**JR Zahar<sup>1,2</sup>, M Garrouste-Orgeas<sup>3</sup>, A Vesin<sup>1</sup>, C Schwebel<sup>4</sup>, A Bonadona<sup>4</sup>, F Philippart<sup>3</sup>, C Ara-Somohano<sup>4</sup>, B Misset<sup>3</sup>, JF Timsit<sup>1,4</sup>, on behalf the OUTCOMEREA study Group**

1. INSERM U823; University Grenoble 1 - Albert Bonniot Institute, Grenoble, France

2. Microbiology and Infection Control Unit, Necker Teaching Hospital, Paris, France

3. Saint Joseph Hospital Network, Paris, France

4. Medical ICU, Albert Michallon Teaching Hospital, Grenoble, France

**Corresponding author:**

**Pr Jean-François Timsit**

Medical ICU, Albert Michallon Teaching Hospital Grenoble, France,  
INSERM U823 "Outcome of cancers and critical illness", Albert Bonniot  
Institute, La Tronche CEDEX, France.

**Key words:** Multi drug resistant bacteria, isolation, intensive care unit, adverse events, medical errors

**Word count:** 2118

**Abstract (266 words)**

Isolation and barrier precautions in infected or colonized patients are instrumental for the prevention of Multi Drug Resistant Organisms (MDRO) acquisition. These measures, combined with others such as hand hygiene, environmental decontamination, are effective to limit the spread of MDROs. However, many studies suggest an increased of adverse events associated with isolation. Our objectives in this study was to assess the effect of isolation in Intensive care units, and to compare isolated to non-isolated patients for the occurrence of adverse events and medical errors.

**Methods :** we used the large database of consecutive patients from three ICUs included in the latroref III study to compare isolated patients to non-isolated patients for the occurrence of pre-defined medical errors and adverse events. A subdistribution hazard regression model was used to assess the effect of patient isolation on medical errors and adverse events occurrence.

**Results:** Two centers of the latroref study were eligible, with a total of 1221 patients included. After exclusion of the neutropenic and graft transplant patients, a total of 170 isolated patients were compared to 980 non-isolated patients. Errors in insulin administration and in anticoagulant prescription were more frequent in isolated patients. Adverse events such as hypo- or hyperglycemia, thromboembolic events, hemorrhage, and ventilator-associated pneumonia due to MDRO, were also more frequent with isolation. After careful adjustment on confounders, errors in anticoagulant prescription (sHR=1.7, p=0.04), hypoglycemia (sHR=1.5, p=0.01), hyperglycemia (sHR=1.5, p=0.004) and ventilator-associated pneumonia due to MDRO (sHR=2.1, p=0.001) were associated with patients' isolation.

**Conclusion:** Contact isolation of patients is associated with an increased rate of some medical errors and adverse events, including non-infectious ones.



## **Introduction:**

Antimicrobial resistance has reached such endemic levels that infection control programs are now mandatory procedures in many centers. Modalities to prevent the spread of multidrug resistant organisms (MDROs) have included the development of antimicrobial stewardship programs, the promotion of hand hygiene and its improvement, the screening of patients at admission, and the use of strict barrier and isolation precautions. Number of infection control societies recommend to mandatorily set up and respect standard and contact precautions for preventing the transmission of MDROs such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) and some Gram-negative bacilli (GNB) [1-3]. However, although recommended and widely used in healthcare institutions to prevent transmission of MDROs, contact isolation measures and their global impact remain debated [4-7].

Recently, in a cluster-randomized trial conducted in ICU, some authors suggested that surveillance for MRSA and VRE colonization, and the expanded use of barrier precautions, was not effective in reducing the transmission of these to MDRO [8]. Moreover contact isolation in the hospital ward has been associated with decreased patient-healthcare worker contact [9], increased rate of depression and anxiety symptoms, decreased patient satisfaction with care [10], and a higher number of adverse events in patients on contact isolation[11].

Insofar the global evaluation of risk-benefit balance of the isolation of ICU patients remain controversial. During the latroref III study, we carefully monitored selected medication errors, adverse events and nosocomial infections. This study included 2 ICUs from the latroref study where MDRO-related contact isolation of non-neutropenic, not graft recipient patients was routinely performed on individual patient basis, and prospectively monitored.

Therefore, the purpose of this post-hoc analysis is to assess the impact of isolation on the rate of medication errors and adverse events, using the latroref III study dataset.

## Methods:

Patients eligible for the study are all patients from two centers extracted from the Iatroref III study [12, 13]. Iatroref III study is a multicenter cluster-randomized study in consecutive patients older than 18 years with the aim objectives to test the effects of three multifaceted safety programs (MFSP) designed to decrease insulin administrations errors, anticoagulant prescription and administration errors, and errors leading to accidental removal of endotracheal tubes and central venous catheters, respectively. The Iatroref study included all consecutive patients admitted during four predefined periods from January 2007 to January 2008 in three ICUs belonging to the OutcomeRea Study Group. The two centers eligible for the isolation study were those where patient isolation for MDRO carriage or infection is initiated based on individual patient's characteristics; one center is in the university teaching hospital, the other is in a general hospital. Within this subset, patients were excluded if they have protective isolation for neutropenia or recent solid organ transplantation.

Patients characteristics were collected on Rhea™ software (<http://outcomerea.org/rhea/install>), and medical error characteristics were entered in an add-on specifically designed for the study. The following data were collected: age, sex, the underlying diseases using the Knaus classification [14] admission category (medical, scheduled surgery, or unscheduled surgery), and the reason for ICU admission (with nine categories defined prospectively before the study, namely, respiratory, cardiac, or renal failure; coma, multiple organ failure, acute exacerbation of chronic pulmonary disease, monitoring, trauma, and scheduled surgery). Location of the patient prior to ICU admission was recorded, with transfer from wards defined as being within the same hospital or from another hospital. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [15] at admission and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [16] were computed using the worst physical and laboratory data during the first 24 hours in the ICU. Date and reason of contact isolation initiation was recorded. Patients who were MDRO carriers were isolated until the day of ICU discharge. Invasive procedures and medications

(anticoagulants, vasopressor support, blood products, insulin, sedatives) used during the entire stay were listed. Lengths of stay in the ICU and acute-care hospital were recorded, as well as vital status at ICU and hospital discharge.

Specific incidences of adverse events were calculated as the ratio of the number of events on the number of days of ICU care where the patient was exposed to the risk of the specific event (*i.e.*, number of extubation/days of mechanical ventilation).

### **Medical errors targeted by the study**

Medical errors were defined according to the Iatref III study [13]; the three target safety indicators and their possible harm have been defined elsewhere [12]. The following events were prospectively recorded: accidental removal of a central venous catheter or accidental extubation, hypernatremia >150 mMol/L [17], ventilator associated pneumonia [18] occurrence, error in insulin administration, error in anticoagulant administration, error in anticoagulant prescription, adverse events related to medication errors such as phlebitis, pulmonary embolism, hemorrhage requiring red blood cell transfusion, hypo and hyperglycemia, .

### **Statistical analysis**

Patients' characteristics were described using frequency and percentage for qualitative variables, mean and standard deviation (or median and quartiles) for quantitative ones.

We used subdistribution hazards to account for discharge alive from the intensive-care unit as a competing event to dying in the intensive-care unit. The risk of medical errors or adverse events in an intensive-care unit were successively modeled with a time-dependent regression model assuming proportional hazards [19]. This modeling took into account the indirect effect on mortality of a (potentially) extended stay due to the exposure; Isolation was treated as time-dependent exposition, changing from non-isolated to isolated status at time of isolation. Patients were regarded as exposed until they were discharged from the intensive-care unit. We modeled the hazard of adverse events or adverse event with a time-dependent regression model, assuming proportional hazards. Our model

implicitly adjusts for timing of exposure (time-adjusted HRs). Adjustment for other confounders (fully adjusted HR) was made with a multivariate analysis. Stepwise selection procedure was performed using Subdistribution hazard model to identify independent baseline risk factors of medication errors or adverse events. All covariates meeting the 5% p value criteria in the multivariate context were considered for adjustment.

Models applied to the entire cohort except for a few endpoints: for accidental removal of endotracheal tube or catheter, analysis was restrained to patient intubated or with CVC at least once during the ICU stay. Errors on administering anticoagulant were restrained to patient with anticoagulant, Ventilator associated nosocomial pneumonia were restrained to ventilated patients, error administering insulin was restrained to patient receiving insulin.

In every model, the ICU center was introduced as strata variables. All statistical analysis was performed using SAS version 9.3 and models were fitted using PROC PHREG.

## Results

From the 2117 patients included in the three centers of the latroref III study, a total of 1221 patients were included in the two centers eligible for MDRO isolation study. Patients who were neutropenic or had had a graft transplant were excluded (171 patients, 5.8%). Therefore, 1150 (54%) patients were eligible for the MDRO isolation study (Table 1). Among these patients, 170 (14.8%) get isolated for a MDRO carriage or infection during their ICU stay, whereas 980 (85.2%) were not. The mean age of the study population was 62 years ( $\pm 17$  years), and the average SAPS was 43 ( $\pm 21$ ). Isolated patients were more diagnosed for acute respiratory failure shock or multi-organ failure at admission than non isolated patients. During their ICU stay, they were more frequently treated with catecholamine, and had more frequently central venous and arterial catheter.

From the 170 isolated patients, 75 (44.1%) had adverse events before isolation and 140 (82.4%) during the isolation period. In isolated patients having adverse events before and during isolation ( $n=64$ ), incidence of adverse events (per 1000 ICU days) was lower during isolation than before isolation (median [IQR] : 851 [354 – 1958] vs 1368 [960 – 2414], respectively,  $p=0.002$ ).

Rates of medication errors or adverse events per patient are depicted on Table 2.

Specific incidences of adverse events associated to transfusion or ventilator-associated pneumonia (VAP) due to MDRO (table 3) were higher during days under isolation compared to non isolation days .

When we considered VAP, specific incidence in non-isolated patient was 35.6 for 1000 mechanical ventilation days, whereas, for isolated patients, the incidence was 72.1‰ before isolation and 65.9 ‰ under isolation. Interestingly, the increase in VAP incidence due to MDRO was the solely contributor to the increase in VAP observed under isolation (Table 3).

The time-adjusted hazard ratio of errors in anticoagulant therapy prescription, in insulin administration, and of adverse events (hypo-, hyperglycemia, hemorrhage, thromboembolic events) increased during isolation days. After adjustment on other risk factors, isolation remained associated with errors in anticoagulants prescription, hypo-, hyperglycemia, and VAP due to MDRO (Table 4).



## Discussion

In this current study, our purpose was to assess the frequency of adverse events according to isolation in an ICU cohort population. Medication errors and adverse events were prospectively collected by a trained dedicated personnel on a large cohort of patients. After careful adjustment for confounding variables and use of appropriate time-adjusted models, hypoglycemia, hyperglycemia, error in anticoagulant prescription, and MDRO ventilator-associated pneumonia, were the 5 medication errors or adverse events significantly more often observed in isolated patients.

The risk-benefit ratio of isolation in Intensive Care Unit is debated. Whereas number of studies suggested that isolation reduces the multi-resistant bacteria spread [7, 20], other studies underlined the weakness and potential bias of before-after studies [4, 21] that combine isolation with other interventions [22]. Several studies have reported significantly better control using surveillance cultures and contact precautions in ICU [1, 7, 23].

Several studies [10, 11, 24, 25], performed in hospital ward outside of ICUs, suggested that the use of isolation may cause patients to receive less medical attention, less health care worker-to-patient contacts, may result in more frequent medical errors and adverse events, in delay of medical progress, delay of discharge, and is associated with psychological stress and anxiety, and with decreased patient satisfaction care [26].

Adverse events in patients under contact precaution (CP) have been evaluated in a historical-matched cohort reviewing charts for 150 patients under CP and 300 controls not under CP at 2 hospitals in North America. Two matched cohorts were retrospectively created with patients issued from general medicine, or patients with congestive heart failure, and adjusted on the CP exposure duration. This study showed that CP was associated with a decrease of vital signs recording, and a decrease of medical and nurse daily recording of narrative notes. Isolation was also associated with a more than 6-fold increase in the occurrence of preventable adverse events, with a 8-fold increase of supportive care failure (falls, pressure ulcers, fluids or electrolytes disorders) [11].

All these different studies have number of limitations such as the limited number of patients that are included [25, 27], no, or limited, adjustment for number of confounding factors, and an unclear total number of isolated patients. More importantly, it has never been tested in an ICU setting where nurse to patient ratio of 1:2 is considered sufficient [11, 24]. Our results suggest that association between isolation and non infectious medical errors and adverse events exists also in ICU setting.

In a recent study [29], authors underline a decrease in incidence of VAP in their intensive care unit after implementing eight target recommendations, with most of them requiring a close monitoring of the patient. In our study, after careful adjustment on risk factors of VAP, isolation remains a risk factor for solely those VAP due to MDRO. The increase in the cumulative incidence of VAP due to MDRO could be either due to a failure to maintain appropriate strategy for prevention, or related to the MDRO carriage. Indeed, the increase in resistance of endogenous flora associated to MDRO carriage adds to the total burden of VAP [30], and likely explains the overall increase in the VAP rate.

Study limitations:

The association shown between isolation measures and the increase in the risk of some medication errors and of adverse events might have been related to the absence of control of other confounders that may influence the risk of events. We made a particular effort to adjust for potential confounders at ICU admission but we cannot be sure that all confounders present at ICU admission or occurring between ICU admission and isolation has been taken into account. Another limitation is that our study was not designed to capture data related to the number of visits of Healthcare staff to monitor and check the patient, as well as the level of medical and nurse recording, or the patient's feeling about the isolation.

To conclude, from a large study conducted in ICUs, isolation in intensive care unit was significantly associated with more medication errors and more adverse events. With regards to efficacy and, therefore, ethics, contact isolation measures for limiting the spread of MDRO should be limited, and



designed according to the individual risk and the collective benefit, to ensure the benefits will outweigh the risks..

**Figure 1** : Flow chart

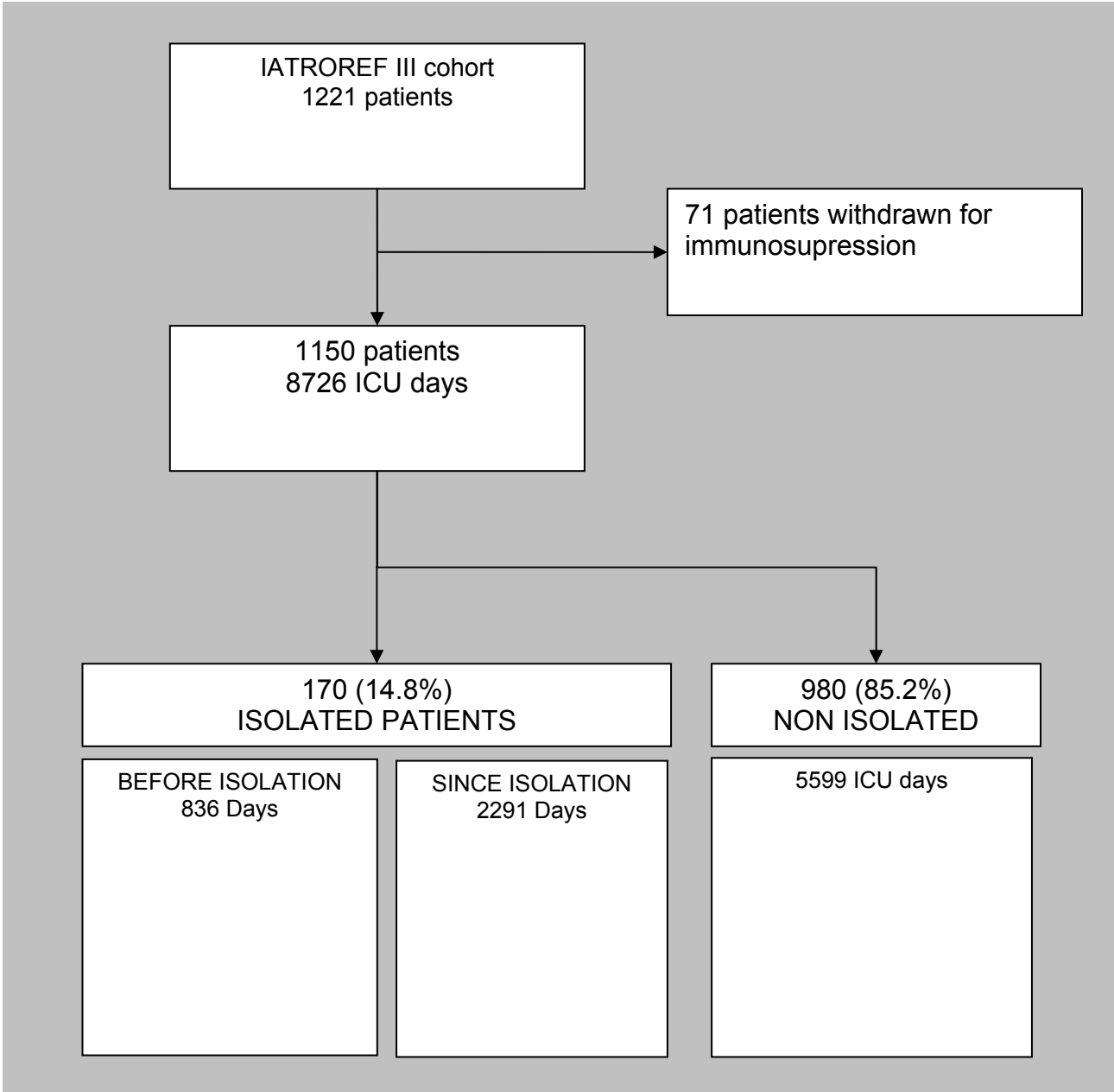


Table 1 : Patients characteristics

Characteristics		All (n=1150)	Non isolated patients (n=980)	Isolated patients (n=170)
Age, mean (Std)		61.9 (17.6)	61.9 (17.9)	61.7 (16)
Gender	Male	686 (59.7)	570 (58.2)	116 (68.2)
	Female	464 (40.3)	410 (41.8)	54 (31.8)
Type	Medical	947 (82.3)	825 (84.2)	122 (71.8)
	Emergency surgery	118 (10.3)	85 (8.7)	33 (19.4)
	Scheduled surgery	85 (7.4)	70 (7.1)	15 (8.8)
Chronic disease	No	704 (61.2)	624 (63.7)	80 (47.1)
	Yes	446 (38.8)	356 (36.3)	90 (52.9)
Immuno -supression	No	1045 (90.9)	898 (91.6)	147 (86.5)
	Yes	105 (9.1)	82 (8.4)	23 (13.5)
SAPS code	Haemopathy	42 (3.7)	28 (2.9)	14 (8.2)
	Metastatic cancer	76 (6.6)	66 (6.7)	10 (5.9)
	AIDS	8 (0.7)	5 (0.5)	3 (1.8)
Diabetes	No	936 (82.2)	796 (82.2)	140 (82.4)
	Yes	202 (17.8)	172 (17.8)	30 (17.6)
Symptoms at ICU admission	Coma	211 (18.3)	191 (19.5)	20 (11.8)
	COPD exacerbation	42 (3.7)	34 (3.5)	8 (4.7)
	Shocks / multi organ failure	266 (23.1)	213 (21.7)	53 (31.2)
	Acute respiratory failure	254 (22.1)	208 (21.2)	46 (27.1)
	Acute renal failure	63 (5.5)	57 (5.8)	6 (3.5)
	Scheduled surgery/monitoring	309 (26.9)	273 (27.9)	36 (21.2)
Transfer from another ward	Trauma	5 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.6)
	No	633 (55)	564 (57.6)	69 (40.6)
MV during stay	Yes	517 (45)	416 (42.4)	101 (59.4)
	No	533 (46.3)	488 (49.8)	45 (26.5)
NIV during stay	Yes	617 (53.7)	492 (50.2)	125 (73.5)
	No	938 (81.6)	818 (83.5)	120 (70.6)
Arterial catheter during stay	Yes	212 (18.4)	162 (16.5)	50 (29.4)
	No	735 (63.9)	664 (67.8)	71 (41.8)
Central venous catheter during stay	Yes	415 (36.1)	316 (32.2)	99 (58.2)
	No	529 (46)	500 (51)	29 (17.1)
Urinary tract during stay	Yes	621 (54)	480 (49)	141 (82.9)
	No	178 (15.5)	161 (16.4)	17 (10)
Vasopressors during stay	Yes	972 (84.5)	819 (83.6)	153 (90)
	No	641 (55.7)	586 (59.8)	55 (32.4)
Insulin used during stay	Yes	509 (44.3)	394 (40.2)	115 (67.6)
	No	281 (24.4)	269 (27.4)	12 (7.1)
Preventive and therapeutic anticoagulant used during stay	Yes	869 (75.6)	711 (72.6)	158 (92.9)
	No	297 (25.8)	275 (28.1)	22 (12.9)
SAPS II (1) , mean (Std)	Yes	853 (74.2)	705 (71.9)	148 (87.1)
	No	43.4 (21.3)	42.9 (22)	46.6 (16.8)
Length of stay, med [Q1Q3]	Overall	4 [2 ; 8]	3 [2 ; 6]	12 [5 ; 24]
	Before isolation	-	-	1 [0 ; 7]
	Since isolation	-	-	7 [4 ; 19]

Quantitative variables are expressed as mean (standard deviation) or median [1<sup>st</sup> quartile ; 3<sup>rd</sup> quartile] as appropriate ; Qualitative are expressed as frequency (percentage)

MV: mechanical ventilation. NIV: Non invasive ventilation

**Table 2 :** Frequency (percentage) of patients with adverse events in Isolated and non isolated patients

Adverse events	Non Isolated population (n=980)	Isolated population (n=170)	
		Adverse event before isolation	Adverse event during isolation
Accidental catheter removal or extubation	41 (4.2)	5 (2.9)	10 (5.3)
Anti coagulant administration error	31 (3.2)	5 (2.9)	7 (4.1)
Anti coagulant prescription error	66 (6.7)	5 (2.9)	19 (11.1)
Error prescribing or administering Anticoagulant prescription or administration error	88 (9.0)	9 (5.2)	24 (14.1)
Phlebitis / pulmonary embolism	26 (2.7)	5 (2.9)	10 (5.9)
Hemorrhage	24 (2.5)	7 (4.1)	8 (4.7)
Red blood cell transfusion (number of packs)	195 (19.9)	35 (20.6)	56 (32.9)
Insulin administration error	417 (42.5)	53 (31.2)	100 (58.9)
Hypoglycemia	168 (17.1)	33 (19.4)	53 (31.2)
Hyperglycemia	535 (54.6)	64 (37.6)	113 (66.4)
ICU-acquired Hyponatremia episode	23 (2.4)	6 (3.5)	5 (2.9)
VAP	64 (6.5)	30 (17.6)	35 (20.6)
VAP (Sensitive isolates)	56 (5.7)	17 (10)	22 (12.9)
VAP (Resistant isolates)	16 (1.6)	16 (9.4)	19 (11.1)

VAP = Ventilated Associated Pneumonia ; Hemorrhage = hemorrhage > half of all blood volume ; controlled and not controlled hemorrhages during puncture; Digestive hemorrhage

**Table 3** : Specific incidence of adverse events according to isolation days.

Adverse events	Non isolated patients (n=980)		Isolated patients (n=170)			
	ICU days of patients without isolation (d=5599)		ICU days before isolation (d=836)		ICU days during isolation (d=2291)	
	Nb Adverse events / n Days of care(n)	Specific incidence (per 1000 days of care)	Nb Adverse events / n Days of care(n)	Specific incidence (per 1000 days of care)	Nb Adverse events / n Days of care(n)	Specific incidence (per 1000 days of care)
Accidental removal of catheters or extubation	48 / 3948	12.2	6 / 786	7.6	10 / 1880	5.3
Anti coagulant administration error	33 / 4080	8.1	5 / 653	7.7	10 / 1717	5.8
Anti coagulant prescription error	99 / 4080	24.3	6 / 653	9.2	35 / 1717	20.4
Anti coagulant administration or prescription error	132 / 4080	32.4	11 / 653	16.8	45 / 1717	26.2
Phlebitis / pulmonary embolism	32 / 4080	7.8	5 / 653	7.7	15 / 1717	8.7
Hemorrhage	32 / 4080	7.8	8 / 653	1.2	8 / 1717	4.7
Red blood cell transfusion (number of packs)	741 / 4080	182.6	187 / 653	286.3	428 / 1717	249.3
Insulin administration error	3259 / 4071	800.5	812 / 692	1173.4	1808 / 1794	1007.8
Hypoglycemia	284 / 4071	69.8	66 / 692	95.4	124 / 1794	69.1
Hyperglycemia	1720 / 4071	422.5	252 / 692	364.1	767 / 1794	427.5
ICU-acquired Hyponatremia episode	25 / 5599	4.5	7 / 836	8.4	5 / 2291	2.2
VAP	98 / 2759	35.6	47 / 652	72.1	72 / 1092	65.9
VAP (Sensitive isolates)	80 / 2759	29.0	28 / 652	42.9	34 / 1092	31.1
VAP (Resistant isolates)	18 / 2759	6.5	19 / 652	29.1	38 / 1092	34.8

The denominator of the specific incidence rate for: Anticoagulant administration error, Anticoagulant prescription error, phlebitis, pulmonary embolism, hemorrhage, and number of packed red blood cells administration, was the number of days with anti coagulant. The denominator of the specific incidence rate for Accidental removal of catheters or extubation was the number of days with endotracheal tube or catheter. The denominator of the specific incidence rate for Insulin administration error, Hypoglycemia, and Hyperglycemia, was the number of days with insulin. The denominator of the specific incidence rate for VAP was the number of days with endotracheal tube.

**Table 4** : Risk of adverse event according to isolation status

Adverse event	Non isolated patients 980 (100)	Isolated patients 170 (100)	SHR [95% CI]	P\$	SHR [95% CI]	PE
Accidental removal of endotracheal tube or catheter	41 / 784 (6.5)	14 / 148 (9.5)	1.2 [0.6 – 2.5]	0.6	1.3 [0.6 – 2.7]	0.5
Anti coagulant prescription error	66 / 980 (6.7)	23 / 170 (13.5)	<b>2.1 [1.2 – 3.5]</b>	<b>0.007</b>	<b>1.7 [1.0 – 2.9]</b>	<b>0.04</b>
Anti coagulant administration error	31 / 705 (4.4)	12 / 148 (8.1)	1.3 [0.6 – 2.9]	0.5	1.0 [0.4 – 2.3]	0.9
Anticoagulant administration or prescription error	88 / 705 (12.5)	32 / 148 (21.6)	<b>1.8 [1.1 – 2.8]</b>	<b>0.01</b>	1.5 [0.9 – 2.4]	0.08
Phlebitis / pulmonary embolism	26 / 980(2.7)	15 / 170 (8.8)	<b>2.8 [1.4 – 5.8]</b>	<b>0.004</b>	1.9 [0.9 – 4.0]	0.08
Hemorrhage	24 / 980 (2.5)	15 / 170 (8.8)	<b>2.4 [1.1 – 5.2]</b>	<b>0.03</b>	1.6 [0.7 – 3.6]	0.2
Packed red blood cells administration (number of packs)	195 / 980 (19.9)	76 / 170 (44.7)	<b>1.9 [1.4 – 2.7]</b>	<b>0.0001</b>	1.3 [0.9 – 1.8]	0.19
Insulin administration error administering insulin	417 / 711 (58.7)	118 / 158 (74.7)	1.2 [0.9 – 1.6]	0.2	1.1 [0.9 – 1.5]	0.3
Hypoglycemia	168 / 980 (17.1)	74 / 170 (43.5)	<b>1.9 [1.4 – 2.7]</b>	<b>0.0001</b>	<b>1.5 [1.1 – 2.2]</b>	<b>0.01</b>
Hyperglycemia	535 / 980 (54.6)	135 / 170 (79.4)	<b>1.6 [1.2 – 2.0]</b>	<b>0.0004</b>	<b>1.5 [1.1 – 1.9]</b>	<b>0.004</b>
Hypernatremia	23 / 980 (2.4)	11 / 170 (6.5)	1.3 [0.5 – 3.3]	0.6	0.8 [0.3 – 2.2]	0.7
VAP	64 / 497 (12.9)	50 / 125 (40)	1.2 [0.7 – 2.0]	0.5	1.2 [0.7 – 1.9]	0.5
VAP (Sensitive isolates)	56 / 497 (11.3)	32 / 125 (25.6)	1.1 [0.6 – 1.9]	0.8	1.1 [0.6 – 1.9]	0.9
VAP (Resistant isolates)	16 / 497 (3.2)	29 / 125 (23.2)	<b>2.2 [1.4 – 3.4]</b>	<b>0.0005</b>	<b>2.1 [1.3 – 3.2]</b>	<b>0.001</b>

\$ Subdistribution hazard model with center stratification

£ Subdistribution hazard model with center stratification and adjustment on risk factors of adverse event

Adjustment variables for each adverse event :

**Accidental removal of endotracheal tube or catheter** : existence of a chronic disease, SAPS II score at admission ; **Anticoagulant**

**administration error**: Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms, SAPS II score at admission ; **Anticoagulant prescription**

**error prescribing anti coagulant** : Age, absence of organ failure symptoms, Coma, SAPS II score at admission ; **Anticoagulant**

**prescription or administration error**: No organ failure symptoms, Coma, SAPS II score at admission ; **Insulin administration error**: transfer

from another ward, respiratory symptoms, haemopathy (SAPS code), metastatic cancer (SAPS Code), SAPS II score at admission ;

**Hypoglycemia** : Diabetes, Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms, SAPS II score at admission ; **Hyperglycemia** : age, metastatic cancer (SAPS Code), diabetes, Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms, SAPS II score at admission ; **Ventilator-associated Pneumonia** : Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms ; **Hypernatremia** : Haemopathy (SAPS code), SAPSII score at admission ; **Phlebitis / pulmonary embolism** : Type of patient (scheduled or emergency surgical, medical), Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms, SAPS II score at admission ; **Hemorrhage** : Multiple organ failure and shock, respiratory symptoms, SAPS II score at admission ; **red blood cell transfusion** : transfer from another ward, Multiple organ failure and shock, Coma, SAPS II score at admission

References:

1. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, Farr BM: **SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003, **24**(5):362-386.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: **2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings.** *Am J Infect Control* 2007, **35**(10 Suppl 2):S65-164.
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L: **Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006.** *Am J Infect Control* 2007, **35**(10 Suppl 2):S165-193.
4. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth G, Lai R, Ebrahim S: **Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature.** *Bmj* 2004, **329**(7465):533.
5. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Cookson B, Shaw S *et al*: **Isolation of patients in single rooms or cohorts to reduce spread of MRSA in intensive-care units: prospective two-centre study.** *Lancet* 2005, **365**(9456):295-304.
6. Raineri E, Crema L, De Silvestri A, Acquarolo A, Albertario F, Carnevale G, Latronico N, Petrosillo N, Tinelli C, Zoncada A *et al*: **Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* control in an intensive care unit: a 10 year analysis.** *J Hosp Infect* 2007, **67**(4):308-315.
7. Lucet JC, Paoletti X, Lolom I, Paugam-Burtz C, Trouillet JL, Timsit JF, Deblangy C, Andremont A, Regnier B: **Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units.** *Intensive care medicine* 2005, **31**(8):1051-1057.
8. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, Walker ME, Sinkowitz-Cochran RL, Jernigan JA, Samore M *et al*: **Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care.** *N Engl J Med* 2011, **364**(15):1407-1418.
9. Evans HL, Shaffer MM, Hughes MG, Smith RL, Chong TW, Raymond DP, Pelletier SJ, Pruett TL, Sawyer RG: **Contact isolation in surgical patients: a barrier to care?** *Surgery* 2003, **134**(2):180-188.
10. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN: **Adverse outcomes associated with Contact Precautions: a review of the literature.** *Am J Infect Control* 2009, **37**(2):85-93.
11. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA: **Safety of patients isolated for infection control.** *Jama* 2003, **290**(14):1899-1905.
12. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, Souweine B, Tabah A, Charpentier J, Gontier O *et al*: **Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II.** In: *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010, **181**(2): 134-142.
13. Orgeas M, Soufir L, Tabah A, Schwebel C, Vesin A, Adrie C, Thuong M, Timsit JF: **A multifaceted program for improving quality of care in intensive care units: Iatroref study.** *Critical care medicine* 2012, **40**(2): [Epub ahead of print].



14. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE: **APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.** *Critical care medicine* 1981, **9**(8):591-597.
15. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: **A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.** *Jama* 1993, **270**(24):2957-2963.
16. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, De Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Bornstain C, Adrie C, Cheval C, Chevret S: **Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients.** *Critical care medicine* 2002, **30**(9):2003-2013.
17. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, Jamali S *et al*: **Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study.** *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010, **25**(8):2510-2515.
18. Zahar JR, Nguile-Makao M, Francais A, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Thuong M, Jamali S, Cohen Y *et al*: **Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: construction and validation of a score.** *Critical care medicine* 2009, **37**(9):2545-2551.
19. Beyersmann J, Schumacher M: **Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks.** *Biostatistics (Oxford, England)* 2008, **9**(4):765-776.
20. Loveday HP, Pellowe CM, Jones SR, Pratt RJ: **A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of meticillin-resistant Staphylococcus aureus (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A).** *J Hosp Infect* 2006, **63 Suppl 1**:S45-70.
21. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, Duckworth GJ, Lai R, Ebrahim S: **Systematic review of isolation policies in the hospital management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a review of the literature with epidemiological and economic modelling.** *Health Technol Assess* 2003, **7**(39):1-194.
22. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, Andremont A, Arlet G, Buu-Hoi A, Carlet J *et al*: **Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program.** *Arch Intern Med* 2010, **170**(6):552-559.
23. Harbarth S, Masuet-Aumatell C, Schrenzel J, Francois P, Akakpo C, Renzi G, Pugin J, Ricou B, Pittet D: **Evaluation of rapid screening and pre-emptive contact isolation for detecting and controlling methicillin-resistant Staphylococcus aureus in critical care: an interventional cohort study.** *Crit Care* 2006, **10**(1):R25.
24. Saint S, Higgins LA, Nallamotheu BK, Chenoweth C: **Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report.** *Am J Infect Control* 2003, **31**(6):354-356.
25. Kirkland KB, Weinstein JM: **Adverse effects of contact isolation.** *Lancet* 1999, **354**(9185):1177-1178.
26. Lesko LM, Kern J, Hawkins DR: **Psychological aspects of patients in germ-free isolation: a review of child, adult, and patient management literature.** *Med Pediatr Oncol* 1984, **12**(1):43-49.

27. Klein BS, Perloff WH, Maki DG: **Reduction of nosocomial infection during pediatric intensive care by protective isolation.** *N Engl J Med* 1989, **320**(26):1714-1721.
28. Palmer LB: **Ventilator-associated infection.** *Curr Opin Pulm Med* 2009, **15**(3):230-235.
29. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Regnier B, Wolff M, Lucet JC: **A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: impact on compliance with preventive measures.** *Critical care medicine* 2010, **38**(3):789-796.
30. Ammerlaan HS, Troelstra A, Kruitwagen CL, Kluytmans JA, Bonten MJ: **Quantifying changes in incidences of nosocomial bacteraemia caused by antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens.** *J Antimicrob Chemother* 2009, **63**(5):1064-1070.

#### **IV-Conclusion et perspectives**

Les infections nosocomiales dues à des BMR sont en constante augmentation et les prévisions pour 2015 en Europe sont de 10 000 bactériémies à SARM et 97 000 épisodes à BGN résistant aux céphalosporines de troisième génération (176). Dans ce travail réalisé sur une période de 3 ans, nous avons tenté d'approcher les conséquences individuelles de la résistance bactérienne en réanimation, en utilisant les modèles statistiques les plus récents et en ajustant sur les facteurs de confusion les plus fréquemment identifiés.

La mortalité des infections à BMR est une préoccupation majeure. En effet, chiffrer la mortalité attribuable et la morbidité induite ainsi que les surcoûts liés à la résistance est un élément indispensable pour influencer et sensibiliser les autorités sanitaires et les prescripteurs à la maîtrise de ce phénomène.

Nous confirmons l'importance de la mortalité liée aux infections dues aux BMR. Toutefois, et comme de nombreuses publications récentes, nous soulignons une divergence comparativement aux études les plus anciennes qui du fait de la non prise en compte des durées de séjour préalables, de l'adéquation de l'antibiothérapie et des comorbidités, majorent la mortalité liée à la résistance. De même, l'utilisation de définition adaptée permettant d'identifier au mieux les groupes contrôles, a permis de repréciser le devenir de certaines infections comme la diarrhée à *C. difficile* en réanimation en soulignant l'absence de surmortalité attribuable mais une prolongation des durées de séjour.

Sans minimiser les conséquences de la résistance, nous avons souligné l'importance du choix des antibiotiques dans le devenir des patients présentant un sepsis sévère ou choc septique en réanimation. Contrairement à de nombreux travaux, nous avons montré que le poids de l'inadéquation thérapeutique était plus important que les autres facteurs (espèces et sensibilité, comorbidités, site de l'infection), jusque là retrouvés dans la littérature.

Enfin parmi les conséquences de la résistance nous avons souligné l'augmentation du nombre et de l'incidence des événements indésirables chez les patients isolés en réanimation.

Nos travaux ont de nombreuses limitations. Dans un premier temps, nous soulignons l'importance d'affiner nos définitions cliniques et d'améliorer la sensibilité des diagnostics cliniques et biologiques afin d'éviter un déséquilibre dans les groupes étudiés. Dans un second temps, il est difficile d'admettre l'hypothèse que seule l'adéquation soit associée au devenir des patients. En effet nos travaux se sont limités aux variables cliniques excluant les facteurs génétiques liés à l'hôte et ceux liés à la bactérie (177, 178). Enfin notre suivi s'est limité à l'hospitalisation en réanimation, or une des conséquences de la résistance semble être

la prolongation du séjour en réanimation et donc hospitalière. En censurant nos patients à la sortie de réanimation, nous omettons de prendre en compte les conséquences de l'infection qui surviennent au-delà de la réanimation. Enfin nous devons rediscuter la pertinence de notre critère principal de jugement qui est celui de la mortalité en réanimation. Au vu de la fréquence des facteurs confondants liés à la mortalité, d'autres critères principaux de jugement doivent être proposés pour les patients de réanimation. Parmi ces autres critères, il est important de citer : la durée de séjour hospitalière, les années de vie en bonne santé perdues.

La résistance étant une réalité incontournable, et probablement irréversible, les questions futures ne sont plus tellement ses conséquences mais surtout comment l'éviter ou la prédire. En effet, à partir du principal résultat lié à cette thèse (qui reste la surmortalité liée à l'inadéquation thérapeutique), il pourrait être simple de conclure à la nécessité d'utiliser des antibiotiques à large spectre dans toutes les situations infectieuses graves en réanimation. Considérer que tous les patients infectés en réanimation, le sont par des souches résistantes expose à de nombreuses complications, dont les conséquences écologiques. Cette attitude simpliste augmente le risque d'infections ultérieures à des espèces encore plus résistantes.

En l'absence de nouveaux traitements antibiotiques disponibles, il nous paraît important d'améliorer la politique de prévention. Eviter les échecs thérapeutiques consiste dans un premier temps à limiter les acquisitions de BMR, dans un second temps de diminuer les infections, et enfin d'anticiper la résistance.

Limiter l'acquisition de BMR consiste à améliorer les mesures d'hygiène, mais surtout à comprendre le poids des différents facteurs dans la diffusion de la résistance à l'hôpital. Trois facteurs essentiels interviennent dans la diffusion : le réservoir, le mode de transmission et la pression de sélection antibiotique. Dans l'épidémo-endémie actuelle d'EBLSE, il nous paraît intéressant d'utiliser les modélisations mathématiques à partir des données cliniques pour évaluer les différents leviers d'actions possibles (179).

Dans le cadre de cette recherche, il est important d'évaluer le rôle des différentes classes antibiotiques dans les modifications de la flore microbienne chez les patients porteurs ou non d'EBLSE. En effet, nous pensons que la recherche future sur l'antibiothérapie doit non seulement inclure le bénéfice individuel mais aussi et surtout les conséquences écologiques (180).

Un second axe de recherche intéressant serait d'étudier les mécanismes moléculaires qui expliqueraient le passage de la bactérie résistante d'un état de colonisation à celui de l'infection. Ce travail consisterait à étudier dans un premier temps les facteurs cliniques

associés aux infections chez les patients connus porteurs, en les comparant à des patients porteurs de la même espèce non infectés et ajustés sur les facteurs de risque d'infection. Un tel travail permettrait d'identifier les souches potentiellement virulentes, au stade de portage, et d'envisager un traitement prophylactique.

Enfin anticiper ou prédire la résistance restent les deux points fondamentaux qui nécessiteront des études complémentaires. L'introduction de nouvelles techniques de biologie moléculaire ou d'identifications bactériennes (181) devront permettre dans l'avenir de réduire les délais de réponses des laboratoires microbiologiques permettant une meilleure adaptation des traitements antibiotiques. Ces méthodes couplées aux données épidémiologiques de la résistance devront permettre une diminution des retards thérapeutiques.

Comme nous l'avons discuté dans ce travail, l'adéquation thérapeutique est un élément essentiel dans la guérison des patients en réanimation, mais elle reste peu étudiée à ce jour. Dans un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC), nous étudierons les bénéfices et risques de l'adéquation thérapeutique dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique. En conclusion, il existe une surmortalité en réanimation attribuable aux infections à bactéries résistantes. Si l'adéquation thérapeutique en est la variable la plus significativement associée, la recherche dans les années futures devra s'articuler sur trois axes majeurs : la prévention, la prédiction de la résistance et l'optimisation des schémas thérapeutiques.

## V-Références:

1. **De Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S.** Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect*;16(12):1729-35.
2. **Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW.** Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727-32.
3. **Schroder NW, Schumann RR.** Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):156-64.
4. **Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA.** Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med.* 2002;162(9):1028-32.
5. **Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L.** Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit Care Med.* 2002;30(5):969-73.
6. **Mira JP, Cariou A, Grall F, et al.** Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama.* 1999;282(6):561-8.
7. **Read RC, Cannings C, Naylor SC, et al.** Variation within genes encoding interleukin-1 and the interleukin-1 receptor antagonist influence the severity of meningococcal disease. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):534-41.
8. **Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S.** New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004;32(7):1510-26.
9. **Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Ruden H.** Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(4):466-72.
10. **Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al.** International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama.* 2009;302(21):2323-9.
11. **Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL.** Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*;39(4):665-70.
12. **Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, et al.** Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):1118-26.
13. **Fang CT, Chuang YP, Shun CT, Chang SC, Wang JT.** A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *J Exp Med.* 2004;199(5):697-705.
14. **Bille E, Zahar JR, Perrin A, et al.** A chromosomally integrated bacteriophage in invasive meningococci. *J Exp Med.* 2005;201(12):1905-13.
15. **Le Berre R, Nguyen S, Nowak E, et al.** Relative contribution of three main virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Crit Care Med*;39(9):2113-20.
16. **McFarland LV.** Renewed interest in a difficult disease: *Clostridium difficile* infections--epidemiology and current treatment strategies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(1):24-35.
17. **Warny M, Pepin J, Fang A, et al.** Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 2005;366(9491):1079-84.
18. **Wu MC, Lin TL, Hsieh PF, Yang HC, Wang JT.** Isolation of genes involved in biofilm formation of a *Klebsiella pneumoniae* strain causing pyogenic liver abscess. *PLoS One*;6(8):e23500.

19. **Yu VL, Hansen DS, Ko WC, et al.** Virulence characteristics of Klebsiella and clinical manifestations of K. pneumoniae bloodstream infections. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):986-93.
20. **Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA.** The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 12):1619-29.
21. **Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.*
22. **Gaynes R, Edwards JR.** Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):848-54.
23. **Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R.** National surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(12):4606-10.
24. [http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2009/rea\\_raisin\\_resultats\\_2009.pdf](http://www.cclinparisnord.org/REACAT/REA2009/rea_raisin_resultats_2009.pdf).
25. **Sander P, Springer B, Prammananan T, et al.** Fitness cost of chromosomal drug resistance-conferring mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1204-11.
26. **Andersson DI.** Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(5):452-6.
27. **Andersson DI.** The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(5):461-5.
28. **Schmitz FJ, MacKenzie CR, Geisel R, et al.** Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive Staphylococcus aureus strains. *Eur J Epidemiol.* 1997;13(6):699-708.
29. **Jordens JZ, Duckworth GJ, Williams RJ.** Production of "virulence factors" by "epidemic" methicillin-resistant Staphylococcus aureus in vitro. *J Med Microbiol.* 1989;30(4):245-52.
30. **Mizobuchi S, Minami J, Jin F, Matsushita O, Okabe A.** Comparison of the virulence of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. *Microbiol Immunol.* 1994;38(8):599-605.
31. **Duckworth GJ, Jordens JZ.** Adherence and survival properties of an epidemic methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus compared with those of methicillin-sensitive strains. *J Med Microbiol.* 1990;32(3):195-200.
32. **Aathithan S, Dybowski R, French GL.** Highly epidemic strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus not distinguished by capsule formation, protein A content or adherence to HEp-2 cells. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(1):27-32.
33. **de Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G.** Staphylococcus aureus isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis.* 2004;190(8):1506-15.
34. **Tristan A, Benito Y, Montserret R, et al.** The signal peptide of Staphylococcus aureus panton valentine leukocidin LukS component mediates increased adhesion to heparan sulfates. *PLoS One.* 2009;4(4):e5042.
35. **Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al.** Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus disease? *J Infect Dis.* 2006;194(12):1761-70.
36. **Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al.** Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science.* 2007;315(5815):1130-3.

37. **Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labischinski H, Hiramatsu K.** Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(2):199-209.
38. **Sieradzki K, Tomasz A.** Inhibition of cell wall turnover and autolysis by vancomycin in a highly vancomycin-resistant mutant of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1997;179(8):2557-66.
39. **Howden BP, Smith DJ, Mansell A, et al.** Different bacterial gene expression patterns and attenuated host immune responses are associated with the evolution of low-level vancomycin resistance during persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *BMC Microbiol.* 2008;8:39.
40. **Zhu H, Conibear TC, Bandara R, Aliwarga Y, Stapleton F, Willcox MD.** Type III secretion system-associated toxins, proteases, serotypes, and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates associated with keratitis. *Curr Eye Res.* 2006;31(4):297-306.
41. **Zaborina O, Kohler JE, Wang Y, et al.** Identification of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates that are highly disruptive to the intestinal epithelial barrier. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2006;5:14.
42. **Wong-Beringer A, Wiener-Kronish J, Lynch S, Flanagan J.** Comparison of type III secretion system virulence among fluoroquinolone-susceptible and -resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(4):330-6.
43. **Hirakata Y, Srikumar R, Poole K, et al.** Multidrug efflux systems play an important role in the invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Exp Med.* 2002;196(1):109-18.
44. **Kohler T, van Delden C, Curty LK, Hamzehpour MM, Pechere JC.** Overexpression of the MexEF-OprN multidrug efflux system affects cell-to-cell signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2001;183(18):5213-22.
45. **Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Henze U, Gotoh N, Curty LK, Pechere JC.** Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol.* 1997;23(2):345-54.
46. **Pearson JP, Van Delden C, Iglewski BH.** Active efflux and diffusion are involved in transport of *Pseudomonas aeruginosa* cell-to-cell signals. *J Bacteriol.* 1999;181(4):1203-10.
47. **Linares JF, Lopez JA, Camafeita E, Albar JP, Rojo F, Martinez JL.** Overexpression of the multidrug efflux pumps MexCD-OprJ and MexEF-OprN is associated with a reduction of type III secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol.* 2005;187(4):1384-91.
48. **Horne KC, Howden BP, Grabsch EA, et al.** Prospective comparison of the clinical impacts of heterogeneous vancomycin-intermediate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-susceptible MRSA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3447-52.
49. **Price J, Atkinson S, Llewelyn M, Paul J.** Paradoxical relationship between the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia and the minimum inhibitory concentration of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2009;48(7):997-8.
50. **Peyrani P, Allen M, Wiemken TL, et al.** Severity of Disease and Clinical Outcomes in Patients With Hospital-Acquired Pneumonia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Not Influenced by the Presence of the Panton-Valentine Leukocidin Gene. *Clin Infect Dis.* 53(8):766-771.
51. **Hsu DI, Okamoto MP, Murthy R, Wong-Beringer A.** Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(4):535-41.



52. **Rello J, Torres A, Ricart M, et al.** Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1545-9.
53. **Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ.** Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1171-7.
54. **Das I, O'Connell N, Lambert P.** Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. *J Hosp Infect.* 2007;65(2):117-23.
55. **Athanassa Z, Siempos, II, Falagas ME.** Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J.* 2008;31(3):625-32.
56. **Cosgrove SE, Carmeli Y.** The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis.* 2003;36(11):1433-7.
57. **Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbarth S, Karchmer AW, Carmeli Y.** The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(2):166-74.
58. **Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, et al.** Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care.* 2008;12(6):R142.
59. **Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al.** Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1224-31.
60. **Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al.** Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(7):786-92.
61. **Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Chastre J.** Impact of piperacillin resistance on the outcome of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):1970-8.
62. **Aubron C, Chaari A, Bronchard R, et al.** High level cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae ventilator-associated pneumonia: prognostic factors based on a cohort study. *J Hosp Infect;*77(1):64-9.
63. **Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F.** Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2002;34(12):1600-6.
64. **Shorr AF.** Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1463-9.
65. **Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ.** Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115(2):462-74.
66. **Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al.** Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1997;111(3):676-85.
67. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
68. **Cosgrove SE.** The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:S82-9.

69. **Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO.** Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1162-71.
70. **Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, et al.** Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1327-33.
71. **Kollef MH.** Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care.* 2001;5(4):189-95.
72. **Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G.** Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. 1993. *Chest.* 2009;136(5 Suppl):e30.
73. **Chen SY, Wu GH, Chang SC, et al.** Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections. *Ann Emerg Med.* 2008;51(5):639-46.
74. **Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al.** Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):531-9.
75. **Dancer SJ, Coyne M, Robertson C, Thomson A, Guleri A, Alcock S.** Antibiotic use is associated with resistance of environmental organisms in a teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2006;62(2):200-6.
76. **Fraser A, Paul M, Almanasreh N, et al.** Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med.* 2006;119(11):970-6.
77. **Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al.** Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.
78. **Kourenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al.** Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2360-8.
79. **Kuti EL, Patel AA, Coleman CI.** Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2008;23(1):91-100.
80. **Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al.** Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1888-95.
81. **Stein GE, Wells EM.** The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin;*26(3):571-88.
82. **Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al.** Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1983-7.
83. **Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS, Jr.** Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(3):623-9.
84. **Moore RD, Lietman PS, Smith CR.** Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987;155(1):93-9.

85. **Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ.** Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(5):1073-81.
86. **Sadaba B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E.** Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(11):990-8.
87. **Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL.** Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):357-63.
88. **Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM.** Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 2004;42(6):2398-402.
89. **Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al.** Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):193-200.
90. **Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, et al.** Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. *J Clin Microbiol.* 2000;38(8):2985-8.
91. **Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML.** Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):448-51.
92. **Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A.** High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2138-44.
93. **Brun-Buisson C.** [Do glycopeptides remain the preferred treatment of nosocomial infections from multidrug resistant *Staphylococcus*?]. *Med Mal Infect.* 2004;34 Suppl 2:S184-7.
94. **Lodise TP, Drusano GL.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin;*27(1):1-18.
95. **Shorr AF.** Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis.* 2007;45 Suppl 3:S171-6.
96. **Small PM, Chambers HF.** Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(6):1227-31.
97. **Craig WA.** Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):1-10; quiz 11-2.
98. **Daschner FD, Kropec A.** Glycopeptides in the treatment of staphylococcal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14 Suppl 1:S12-7.
99. **Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR.** Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(9):1320-2.
100. **Matzke GR, Zhanell GG, Guay DR.** Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(4):257-82.
101. **Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C.** Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(5):1356-8.
102. **Lamer C, de Beco V, Soler P, et al.** Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(2):281-6.

103. **Moise PA, Schentag JJ.** Vancomycin treatment failures in Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16 Suppl 1:S31-4.
104. **Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Jr., et al.** A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):322-32.
105. **Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(10):612-20.
106. **Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al.** Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. *Antimicrob Agents Chemother;*55(12):5475-9.
107. **Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR.** Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother;*54(10):4503-5.
108. **Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC.** Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents;*35(3):297-300.
109. **Michalopoulos A, Falagas ME.** Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):377-91, x.
110. **Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al.** Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis;*53(9):879-84.
111. **Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, et al.** Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther.* 2008;30(1):143-51.
112. **Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al.** Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3430-6.
113. **Martinez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al.** Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother;*54(9):3590-6.
114. **Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L.** Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD003344.
115. **Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DM, Burdmann EA.** Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2887-91.
116. **Nordmann P, Cuzon G, Naas T.** The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228-36.
117. **Clock SA, Cohen B, Behta M, Ross B, Larson EL.** Contact precautions for multidrug-resistant organisms: Current recommendations and actual practice. *Am J Infect Control;*38(2):105-11.
118. **Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al.** Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA): systematic review of the literature. *Bmj.* 2004;329(7465):533.

119. **Santos RP, Mayo TW, Siegel JD.** Healthcare epidemiology: active surveillance cultures and contact precautions for control of multidrug-resistant organisms: ethical considerations. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):110-6.
120. **Madge P, Paton JY, McColl JH, Mackie PL.** Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet.* 1992;340(8827):1079-83.
121. **Kirkland KB.** Taking off the gloves: toward a less dogmatic approach to the use of contact isolation. *Clin Infect Dis.* 2009;48(6):766-71.
122. **Marshall C, Wesselingh S, McDonald M, Spelman D.** Control of endemic MRSA-what is the evidence? A personal view. *J Hosp Infect.* 2004;56(4):253-68.
123. **Huskings WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al.** Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med;*364(15):1407-18.
124. **Morgan DJ, Day HR, Harris AD, Furuno JP, Perencevich EN.** The impact of Contact Isolation on the quality of inpatient hospital care. *PLoS One;*6(7):e22190.
125. **Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA.** Safety of patients isolated for infection control. *Jama.* 2003;290(14):1899-905.
126. **Kirkland KB, Weinstein JM.** Adverse effects of contact isolation. *Lancet.* 1999;354(9185):1177-8.
127. **Saint S, Higgins LA, Nallamothu BK, Chenoweth C.** Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. *Am J Infect Control.* 2003;31(6):354-6.
128. **Evans HL, Shaffer MM, Hughes MG, et al.** Contact isolation in surgical patients: a barrier to care? *Surgery.* 2003;134(2):180-8.
129. **Ammerlaan HS, Troelstra A, Kruitwagen CL, Kluytmans JA, Bonten MJ.** Quantifying changes in incidences of nosocomial bacteraemia caused by antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(5):1064-70.
130. **Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al.** Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(11):687-92.
131. **Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, et al.** Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(6):575-9.
132. **Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP.** Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *Jama.* 2003;289(7):885-8.
133. **Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al.** Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med.* 1991;115(8):585-90.
134. **Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M.** Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):2920-5.
135. **Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al.** The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med.* 1998;158(10):1127-32.
136. **Merrer J, Santoli F, Appere de Vecchi C, Tran B, De Jonghe B, Outin H.** "Colonization pressure" and risk of acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(11):718-23.

137. **Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al.** Evaluation of Clostridium difficile-associated disease pressure as a risk factor for C difficile-associated disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):1092-7.
138. **Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C.** Control of endemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *Jama.* 1999;282(18):1745-51.
139. **Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE.** Screening high-risk patients for methicillin-resistant Staphylococcus aureus on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(7):473-7.
140. **Conterno LO, Shymanski J, Ramotar K, Toye B, Zvonar R, Roth V.** Impact and cost of infection control measures to reduce nosocomial transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in a non-outbreak setting. *J Hosp Infect.* 2007;65(4):354-60.
141. **Gardam MA, Burrows LL, Kus JV, et al.** Is surveillance for multidrug-resistant enterobacteriaceae an effective infection control strategy in the absence of an outbreak? *J Infect Dis.* 2002;186(12):1754-60.
142. **Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D.** Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):391-6.
143. **Blot S, De Bacquer D, Hoste E, et al.** Influence of matching for exposure time on estimates of attributable mortality caused by nosocomial bacteremia in critically ill patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(4):352-6.
144. **Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM.** Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(5 Pt 1):1121-9.
145. **Schurink CA, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, et al.** Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med.* 2004;30(2):217-24.
146. **Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al.** Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med.* 1998;26(2):236-44.
147. **Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C.** Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):173-9.
148. **Blot S, Vandewoude K, Hoste E, et al.** Absence of excess mortality in critically ill patients with nosocomial Escherichia coli bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(12):912-5.
149. **Costanza MC.** Matching. *Prev Med.* 1995;24(5):425-33.
150. **Fine J, Gray JR.** A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94:496-509.
151. **Pepe MS, Mori M.** Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med.* 1993;12:737-751.
152. **Beyersmann J, Schumacher M.** Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. *Biostatistics.* 2008;9(4):765-76.
153. **Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P.** Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by Staphylococcus aureus: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother.* 66(2):381-6.
154. **Lambert ML, Suetens C, Savey A, et al.** Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 11(1):30-8.

155. **de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al.** Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*;55(4):1598-605.
156. **de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al.** Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother*;66(2):398-407.
157. **Barbut F, Jones G, Eckert C.** Epidemiology and control of *Clostridium difficile* infections in healthcare settings: an update. *Curr Opin Infect Dis*;24(4):370-6.
158. **Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(12):1053-66.
159. **Riddle DJ, Dubberke ER.** *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(3):727-43.
160. **Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al.** Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*;9:CD004610.
161. **Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ.** Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2008;47(1):56-62.
162. **Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB.** A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302-7.
163. **Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Doherty JA, Kollef MH.** *Clostridium difficile*-associated disease and mortality among the elderly critically ill. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2583-9.
164. **Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al.** Analysis of 30-day mortality for *clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest*. 2007;132(2):418-24.
165. **Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM.** Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis*. 2007;7:42.
166. **Balk RA, Bone RC.** The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit Care Clin*. 1989;5(1):1-8.
167. **Siempos, II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, Ntaidou TK, Falagas ME.** Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock*;33(6):590-601.
168. **Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG.** Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):496-504.
169. **Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M.** Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1329-35.
170. **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
171. **Cohen J.** A role for the micro-organism in the outcome from infection? A principle challenged. *Crit Care Med*;39(8):2001-2.

172. **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP.** The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama.* 1995;273(2):117-23.
173. **Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, et al.** Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect Immun.* 2003;71(10):5803-13.
174. **Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J.** Appropriateness is critical. *Crit Care Clin;*27(1):35-51.
175. **Garrouste-Orgeas M, Boumendil A, Pateron D, et al.** Selection of intensive care unit admission criteria for patients aged 80 years and over and compliance of emergency and intensive care unit physicians with the selected criteria: An observational, multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2919-28.
176. **de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H.** Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant Staphylococcus aureus and Escherichia coli Bacteremia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. *PLoS Med;*8(10):e1001104.
177. **Berthelot P, Attree I, Plesiat P, et al.** Genotypic and phenotypic analysis of type III secretion system in a cohort of Pseudomonas aeruginosa bacteremia isolates: evidence for a possible association between O serotypes and exo genes. *J Infect Dis.* 2003;188(4):512-8.
178. **El-Solh AA, Hattemer A, Hauser AR, Alhajhusain A, Vora H.** Clinical outcomes of type III Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Crit Care Med.*
179. **Bootsma MC, Bonten MJ, Nijssen S, Fluit AC, Diekmann O.** An algorithm to estimate the importance of bacterial acquisition routes in hospital settings. *Am J Epidemiol.* 2007;166(7):841-51.
180. **Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK.** Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology;*156(Pt 11):3216-23.
181. **Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, et al.** Are we ready for novel detection methods to treat respiratory pathogens in hospital-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis;*52 Suppl 4:S373-83.



# Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia

Jean-François Timsit<sup>a,b</sup>, Jean-Ralph Zahar<sup>a,c</sup> and Sylvie Chevret<sup>d</sup>

<sup>a</sup>EA 11, Albert Bonniot Institute U823, Joseph Fourier University, <sup>b</sup>Medical Polyvalent ICU, University Hospital Albert Michallon, Grenoble, <sup>c</sup>Microbiology and Infection Control Unit, Necker Teaching Hospital, Paris and <sup>d</sup>UMR-717 Inserm, Paris Diderot University, APHP, Paris, France

Correspondence to Professor Jean-François Timsit, MD, PhD, Medical Polyvalent ICU, University Hospital Albert Michallon, 38000 Grenoble Cedex 09, France  
Tel: +33 4 76 76 87 79; fax: +33 4 76 76 55 69;  
e-mail: jftimsit@chu-grenoble.fr

**Current Opinion in Critical Care** 2011,  
17:464–471

## Purpose of review

To critically discuss the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia (VAP) and potential sources of variation.

## Recent findings

The review will cover the available estimates (0–50%). It will also explore the source of variation because of definition of VAP (being lower if inaccurate), case-mix issues (being lower for trauma patients), the severity of underlying illnesses (being maximal when the severity of underlying illness is intermediate), and on the characteristics and the severity of the VAP episode. Another important source of variation is the use of poorly appropriate statistical models (estimates biased by lead time bias and competing events). New extensions of survival models which take into account the time dependence of VAP occurrence and competing risks allow less biased estimation as compared with traditional models.

## Summary

Attributable mortality of VAP is about 6%. Accurate diagnostic methods are key to properly estimating it. Traditional statistical models should no longer be used to estimate it. Prevention efforts targeted on patients with intermediate severity may result in the most important outcome benefits.

## Keywords

attributable mortality, multistate models, survival models competing risks, ventilator-associated pneumonia

Curr Opin Crit Care 17:464–471  
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins  
1070-5295

## Introduction

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the most commonly reported infection in ICUs, with mechanically ventilated patients being at highest risk. The incidence of VAP has ranged from 8 to 28% [1]. VAP is associated with significant increases in hospital stay length and morbidity [2]. In the United States, VAP was recently proposed as a quality-of-care indicator for ICUs. Appropriate estimations of attributable mortality and its sources of variability are important in analysis of excess costs associated with hospital-acquired infection (HAI), to prioritize policy developments and resource allocations.

In this review, we will discuss the sources of variability because of inaccurate and irreproducible definitions, characteristics of population, characteristics of the VAP itself and of its treatment and of misuses of statistical models.

## The definition of ventilator-associated pneumonia is variable

VAP is difficult to diagnose. In the literature, its incidence considerably varies. The estimated incidence was

9.7% [95% confidence interval (CI) 7.0–12.5] in 38 prospective studies with 48 112 patients, but varies from 3 to more than 40% [2]. The reported incidence was 22.8% (95% CI 18.8–26.9%) when taking into account 51 control groups of randomized studies (4802 patients), and 47% (95% CI 35–59%) when taking into account only histopathologic post-mortem studies.

The variability of the observed incidence is mainly explained by the variability of diagnostic techniques used [3<sup>\*</sup>] and to a lesser extent by the variability of prevention process.

Diagnostic procedures based on bronchoscopic examination [4], bronchoalveolar lavage, and protected specimen brush [5–7] are more specific than a diagnosis based on clinical findings and a tracheal aspirate. As an example, Conway Morris *et al.* [8] calculated the incidence of VAP according to the proposed panel of definition proposed by the Network of the European Centre for Disease Prevention and Control group. The clinical diagnosis of VAP was present in all 53 patients. Among them, 46 had a positive tracheal aspirate culture. But only 27 had a VAP according to quantitative tracheal aspirates culture of more than 10<sup>5</sup> colony-forming units/ml, and only 11

had a VAP according to the result of bronchoalveolar lavage culture at least  $10^4$  colony-forming units/ml.

Another important factor that influenced the incidence of VAP is the antimicrobial treatment. If a new treatment was begun before the samples were taken, the sensitivity of diagnostic techniques dramatically decreased [9–11]. This factor likely plays a very important role, as 32% of intensivists declared that they took tracheal specimens always or often after having started a new antimicrobial therapy [12], and as new antimicrobials have been instituted within the past 3 days in 30% of cases in a randomized controlled trial performed in North America [13].

The estimation of the accuracy of diagnosis is a key point in studies dealing with attributable mortality of VAP. It always leads to a decrease in the estimation of attributable mortality. As an example, suppose that VAP increased the risk of death from 20 to 40%, giving an attributable mortality of 20%. The estimated effect of VAP on mortality will only be 9.1% if the test is 100% sensitive and 70% specific. For events such as VAP, that occur in about 10–30% of ventilated patients, the error is more pronounced when specificity is decreased.

In adult respiratory distress syndrome, in which the prevalence of VAP is high and the accuracy of VAP diagnosis is very low, it probably largely explains why the attributable mortality of VAP appeared negligible [14].

### Potential clinical characteristics that could influence the estimation of attributable mortality of ventilator-associated pneumonia

The mortality rate of VAP patients ranged from 20 to as high as 50% and this variability is thought to depend on several factors, such as admission diagnosis, severity of illness at the time of VAP, type of microbial pathogen and resistance, and whether appropriate antibiotic treatment is provided in an adequate time. The Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction (PIRO) concept should be used to review the factors that contributed to the severity of VAP and attributable mortality [15].

#### Predisposition

Comorbidities, defined as presence of chronic obstructive pulmonary disease, immunocompromised [16], chronic heart failure, chronic hepatopathy, or chronic renal failure, are usually reported to increase the risk of death [15–17].

The case-mix influenced the reported mortality of VAP. The VAP attributable mortality (VAP-AM) was higher in surgical (nontrauma) patients compared with medical patients [18]. The prognosis of VAP is better for trauma patients [17] and the attributable mortality is low [14].

### Key points

- Attributable mortality of VAP is overestimated by traditional-matched exposed–unexposed studies and biased by informative censor in survival models.
- Multistate models and/or causal inference models are more and more popular and will soon be available in statistical software packages.
- The attributable mortality of VAP is 6–8% and varies according to the PIRO concept: P: it increases when the admission severity scores are intermediate and decreased in trauma patients; I: it increases in case of bacteremic VAP, late-onset VAP and inappropriate antimicrobial treatment; R: it increases in case of shock; O: it increases according to the severity of organ failures.

The prognosis of the underlying illness plays an important role in the estimation of the attributable mortality of VAP. Some patients are so compromised that no attributable mortality can be documented, as the prognosis of the underlying illness was so poor. In contrast, patients without any underlying diseases are able to mount an adequate host response to pneumonia, even due to virulent organisms, once again resulting in no excess mortality. It is only in the intermediate category of patients that VAP leads to an excess mortality. Using a multistate model, we confirmed that VAP-AM was greatest in the subgroup of patients with Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II scores in the 33–45 range at ICU admission (attributable mortality +13.4%, 95% CI +6.4%; +20.7%) and nonexistent (attributable mortality –0.7%, 95% CI –10.1%; +9.5%) in the subgroup with the highest SAPS II scores ( $\geq 59$ ), confirming older studies [19,20].

#### Infection

Late-onset VAP is often reported to be associated with higher mortality rates than early-onset VAP [16,21,22]. A likely explanation is the greater prominence of multi-drug-resistant microorganisms among late-onset cases [23–25]. In one study, observed mortality in patients with late-onset VAP was twice that predicted based on the SAPS II (51.7 vs. 26.7%), whereas no difference was observed in patients with early-onset VAP [25]. Using a multistate model, we confirmed that the attributable mortality for early-onset VAP (5.8%) was considerably lower than for late-onset VAP (10.6%).

The occurrence of bacteremic VAP, more frequent in patients with prior hospitalization and often caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, appeared to increase the risk of death by more than two-fold [26].

The respective roles of multiresistant bacteria and inappropriate antibiotic therapy in the poor prognosis of VAP are linked.

In a recent study, antibiotic resistance increased the risk of death in a large cohort of nosocomial pneumonia. In this study with 119 699 patients included, excess risk of death for pneumonia in the fully adjusted model ranged from 1.7 for drug-sensitive *S. aureus* to 3.5 for drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Moreover, the risk of death associated with antimicrobial resistance was 1.2 [27<sup>\*</sup>]. In this study, however, no data were available regarding the appropriateness of antibiotic therapy.

Several prospective observational studies [28–30] and a meta-analysis [31] have shown that inadequate and delayed initiation of appropriate antimicrobial treatment is a major risk factor for mortality. The impact of inappropriate therapy is higher when the severity at VAP onset is intermediate, whereas it is negligible in the patients with the highest organ dysfunction score at VAP onset [32]. The rate of inappropriate therapy increased in the case of multiresistant bacteria such as *P. aeruginosa* VAP [33] or *Acinetobacter* species [5,34], and it probably explained, at least partly, a poor outcome [35]. However, in studies that took into account only those of the VAP patients who received appropriate antimicrobials, resistance among *S. aureus* [36,37] or *P. aeruginosa* [38] did not remain associated with death.

To conclude, in VAP, as in other ICU-acquired severe sepsis, inappropriate antibiotic therapy and occurrence of bacteremia, but not multiresistance *per se*, were associated with prognosis [39].

### Response

Of note, an intense proinflammatory response in VAP is associated with the highest attributable mortality [40]. In the same line, the occurrence of shock or inotropic drugs use is associated with a poorer prognosis [16,26,41,42].

### Organ dysfunctions

The number of organ dysfunctions [22] and many severity scores [40,42,43] or organ dysfunction [34] scores has been repeatedly associated with VAP prognosis.

We found that VAP-AM was not significantly different from 0 in patients whose logistic organ dysfunction (LOD) score at VAP onset was lower than 5, but rose to 10.4% in patients whose LOD score was 6 or 7, and reached 31.9% in patients whose LOD score was greater than 7 [18]. The organ dysfunction scores at VAP onset made the largest contribution to VAP-AM. Similarly, earlier studies found that severity at VAP onset was the best predictor of mortality [5,15,44].

## What are the available, possibly misused, statistical approaches?

In estimating the attributable mortality of VAP, analysis should take into account factors other than VAP that may affect patients' mortality. Second, HAI is a time-varying exposure, as the infection can impact on mortality only after the infection has started. The most frequent mistake in previously published evidence is the introduction of time-dependent information as time-fixed, on the assumption that the impact of such exposure on the outcome was already present on admission. Longitudinal and multistate models avoid time-dependent bias and address the time-dependent complexity of the data.

### 'Old' statistical models

The mortality attributable to the VAP is derived from the confrontation of outcomes in patients with or without VAP. However, if the concept of attributable risk is a popular approach to describe the disease risk associated with an exposure at the population level, it is also used with a variety of meanings [45], even in the ICU setting. Rarely, the VAP-attributed mortality is defined as the difference in VAP patients between observed mortality and predicted mortality (SAPS II) on admission [25], or as a risk-adjusted mortality rate (standardized mortality ratio) [46]. Mostly, the mortality attributable to the VAP is defined by the difference in mortality rates between patients who developed VAP and those who did not (see, e.g., [47], with 45.5% hospital mortality in patients with VAP and 32.2% in patients without VAP, or [48], where a 35% attributable mortality was reported). However, to what extent does VAP itself, rather than underlying comorbidity, contribute to mortality in critically ill patients?

Actually, such a difference in mortality rates could be 'attributed' not to VAP but rather to confounders, that is, factors differently distributed among patients with or without VAP that also affect their outcome, a problem referred to as 'selection bias'. Indeed, many adverse events, not VAP, may combine in mechanically ventilated patients and interact with mortality. As an example, we found that about a quarter of ICU patients experienced more than one adverse event and that not only VAP but also ICU-acquired bloodstream infections, deep and organ/space surgical site infection without bloodstream infection, pneumothorax, and gastrointestinal bleeding were independently associated with mortality [49].

This could explain the conflicting results among published reports. Thus, proper estimation of 'attributable' or causal effects of VAP should account for confounding. Two main approaches have been long used to address the issue of drawing causal conclusions from such data by

creating groups that look as similar as possible on the measured characteristics: regression adjustment, whereby the effect of VAP is estimated by regressing the outcome on an indicator for the occurrence of VAP and a set of confounders, and matching, broadly defined to be any method that aims to equate (or 'balance') the distribution of confounders in the comparison groups.

#### *Adjustment*

A common approach to adjusting for confounders is regression adjustment, based on logistic models, and this was first used in the late 1980s to assess the excess of death related to VAP (see, e.g., [50–52]). The main drawback of this approach is that it performs poorly in situations in which there is insufficient overlap between both groups [53] (though this is not checked by standard diagnostics): if the patients with VAP and those without VAP are very different on the observed covariates, for instance in SAPS II, the adjustment relies heavily on extrapolation between the two groups; regression approach will provide a prediction of what would have happened to patients with VAP had they instead not been infected, using information from a set of uninfected patients who are very different from, for example, less severe than, those patients with VAP. Otherwise, regression adjustment further assumes that the duration of stay of VAP patients, had they not acquired a VAP, would have been the same as that of uninfected patients. Thus, this approach neglects heterogeneity and timing, leading to biased results.

#### *Matching*

Matching is mostly used retrospectively on prospectively collected data to estimate the excess ICU mortality attributable to VAP, by separating its effect from the effects of age, sex, severity of underlying disease, or any other factors that influence the prognosis of ventilated patients, thus recreating close groups as much as possible for observed confounders. From information available at the time of discharge, each patient who experienced VAP is attempted to be matched on the basis of potential confounders to one (or more [54]) patient(s) who did not develop clinically suspected pneumonia [55,56].

A limitation of the matching process is that only a subset of patients can be matched to suitable controls, especially when many matching criteria are included (see 40/41, 97.6% in [57], 88% in [58], down to 74/890, 8% in [59]). This should be also considered as a key advantage over the adjustment, by highlighting areas of the covariate distribution where there is no sufficient overlap between the comparison groups when excluding observations that fail to be matched, with straightforward diagnostics by which their performance can be assessed. Then, the outcomes (dead or alive status at discharge) of both cohorts are compared, either roughly by computing

mortality rates (for instance, similar in VAP patients (40%) and others (38.8%) [58]) or by using regression models that allow further adjustment for other possible confounding factors [35]. Thus, matching methods should not be seen as in conflict with adjustment, and in fact the two methods are complementary and best used in combination. Of note, such nested matched (exposed–unexposed) cohort studies are often confusingly reported as 'case–control' studies [35,57,60,61]. Actual matched-paired, case–control studies between patients who died and patients who were discharged from the ICU after more than 48 h of mechanical ventilation, with matching for initial severity of illness, have also been performed [62,63]. However, in the setting of the ICU, the interest of such designs is questionable as compared with cohort studies, whereas the usual pitfalls of cohort studies, namely cost, attrition bias (because of loss of follow-up), and long follow-up time to generate useful data appear less of an issue as compared with epidemiological settings.

Whatever the matching, the analysis usually ignores the paired structure of the data introduced by the matching, resulting in loss of efficiency in estimates; appropriate modeling through conditional logistic regression models is still rarely used (see, e.g., [64]). Moreover, it is assumed that the residual duration of stay after onset of VAP and the mortality had the patient not acquired a VAP would have been the same as that of the individually matched controls. Notably, matching for confounders ignores the fact that patients with a short duration of stay will be classified more frequently as uninfected.

Thus, neither of these two main approaches takes account of the real timing of the events after 48 h of ventilation. However, ignoring the time-dependent nature of these exposures leads to 'time-dependent bias' that leads to biased effect estimation [65]. Matching for the time of onset of infection (such as performed, e.g., in [58]) might be expected to solve these problems. This is generally not the case, however, because changes in group membership over time are still not properly taken into account, and the uninfected 'controls' have been selected on remaining uninfected for the time until discharge. If controls are allowed to become infected after being sampled as controls, such a time-dependent bias has been shown to be reduced, but only tolerable for rare exposures (i.e., rare outcomes) [66].

#### *Survival models*

As an alternate approach to deal with such issues and to take into account the time-dependency of VAP, statistical methods for time-to-event data, that is, 'survival' models (the Cox model being the most widely known), allow estimating the relative increase in the incidence of mortality in patients with VAP as compared with the others, adjusting for overt biases. Excess risk of death

(hazard ratio) for VAP has thus been considered as a measure of attributable risk [67]. However, the VAP is not observed at study entry but may occur early or late during the ICU stay; thus, introducing the exposure as a time-fixed covariate in the model achieves biased estimates of association. The risk of ICU death should be modeled with a time-dependent Cox model, with adjusted results for patients' characteristics [21,43]. In other words, the occurrence of VAP is required to be included as a time-dependent covariate which is equal to 0 as long as no infection is acquired and becomes 1 when an infection appears, as performed to assess the excess mortality of nosocomial infections as a whole [68] or of gastrointestinal bleeding [69].

Nevertheless, the poor use in the ICU setting of survival methods devoted to censored data could be first explained by the ICU lengths of stay, which are typically a matter of days rather than years, so that 'censoring', for example, loss of follow-up or termination of observation because of ICU discharge, has appeared less of an issue. Nevertheless, the decision to discharge the patient from the ICU is likely to be closely related to his (her) health status, so that the patients discharged from the ICU on a given day since admission are not comparable with those who stay in ICU on that day. This defines 'informative' censoring, a framework under which standard survival methods are no longer valid. Therefore, the main argument against using survival methods to analyze ICU mortality pertains to informative censoring [70].

### Competing risks approaches

Actually, most of the 'old' approaches disregard the fact that there are additional competing events. Informative censoring defined a competing risk, given that discharge from the hospital affects the probability of experiencing the event of interest (death before discharge), and we aim to infer the risk of 'ICU mortality' over time that would be observed if VAP could be prevented for the entire study population. Separate Cox analyses of all cause-specific hazards are the standard technique of choice to study the effect of a covariate in competing risks that can be fitted by standard statistical software such as SAS (SAS Inc., Cary, North Carolina, USA), but a synopsis of these results in terms of cumulative event probabilities is challenging. This difficulty has led to the development of the proportional Fine and Gray subdistribution hazards model, which allows a summarizing assessment in terms of the cumulative incidence function [71]. Multivariate analysis is performed using the Fine–Gray model for the cumulative incidences of the competing events, namely VAP, discharge alive, and death, to account for discharge alive from the ICU as a competing event to dying in the ICU. A `cmprsk` R-library (<http://www.R-project.org>) with the `crr` function can be used to fit this model. However, such an approach is still underused in the setting of ICU

data, and more studies using competing risk models, which provide more accurate data compared with naive survival curves or logistic models, should be carried out to verify the impact of risk factors and patient characteristics for VAP-associated mortality [72,73].

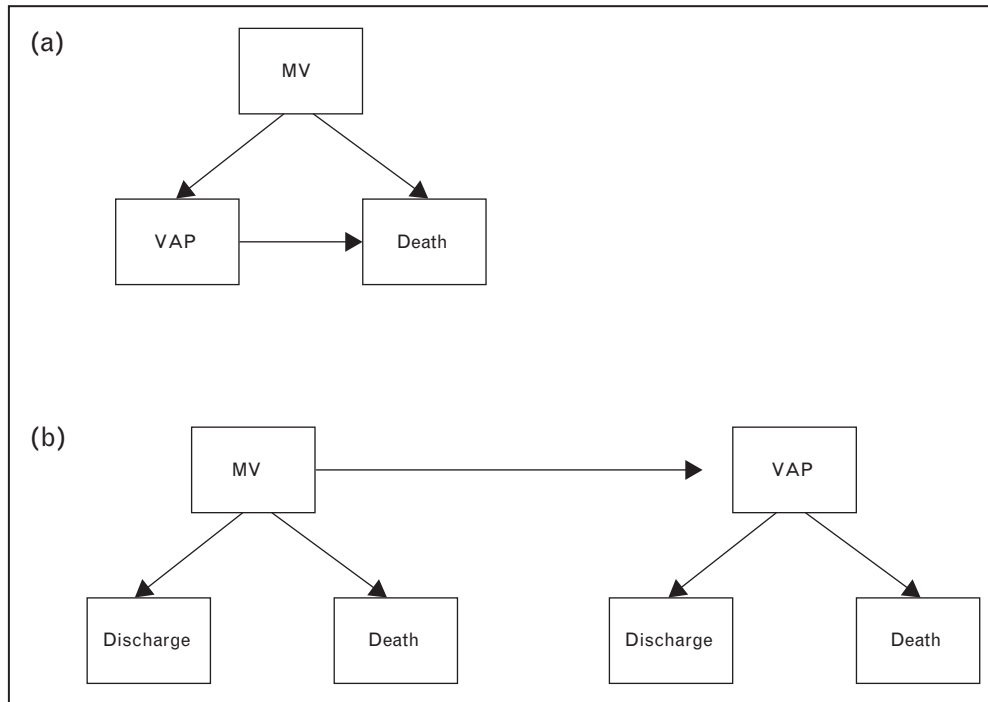
### Multistate models

Multistate models may be considered as a generalization of the basic framework for dealing with survival data to the case in which several (possibly competing) events occur successively over time, and thus allow handling competing events and censoring [74,75]. They have been initially applied in the ICU to estimate the prolongation of hospital stay attributable to nosocomial infections [76,77]. They turn out to be a useful and easily understandable framework for the definition and estimation of attributable mortality of nosocomial infection including VAP in the setting of a prospective cohort study in ICU patients [18,78–80].

When assessing the mortality attributable to VAP, the simplest multistate model, usually called the 'death-illness model', includes three states, ICU admission, VAP, and death (Fig. 1a), though it could be extended in a 'progressive disability model' [18,79] to incorporate alive discharge as an additional state (Fig. 1b). Transitions between these states determined distinct possibly competing events, and the global model of patient histories can be divided into separate survival models that relate hazards or subdistribution hazards of each of these events to covariates. Because of the multistate feature of the model, attributable mortality could be calculated on the basis of stratum-specific attributable risks derived from the summation over all paths involving death of the probabilities of these paths [78]. Obviously, these approaches may achieve differences in estimates as compared with old approaches. This has been studied in [18], in which estimates of attributed mortality of VAP obtained using a multistate progressive disability model were 8.1% (3.1–13.1%), different from those obtained by using a matched-cohort analysis with conditional logistic regression [10.4% (5.6–24.5%)].

### Models for causal inference

Finally, interpretation of all these study results is further hindered by inappropriate adjustment for time-dependent confounders that are intermediate on the causal path from infection to mortality because VAP makes an increase in the severity of illness more likely. Most of the time, analysis of even matched data is based on regression models adjusting for overt biases but unable to estimate causal effects. Propensity score was one of the first techniques that specifically provided robust evidences from observational data, that is, addressed the issue of drawing causal conclusions. The propensity score is the individual probability of being in the exposure

**Figure 1 Multistate models for the assessment of ventilator-associated pneumonia attributed mortality**

(a) 'Death-illness model'. (b) Four-state 'progressive disability model'. MV, mechanically ventilated patients; VAP, ventilator-associated pneumonia.

group of interest conditional on the observed baseline covariates [81]. It has been demonstrated that, within the strata of subjects matched on the propensity score, distributions of baseline covariates tend to be similar between exposed and unexposed patients. Therefore, conditioning on the propensity score allows drawing unbiased marginal estimates of exposure effects. Four methods of using the propensity score have been so far described: stratification on the quintiles of the propensity score, adjustment using the propensity score, matching on the propensity score, and more recently by weighting each observation by the inverse of the probability of having been actually exposed or unexposed from so-called marginal structural models [82]. In addition to the weighting approach, marginal structural models allow incorporating time-varying confounding [83].

Such innovative approaches have been widely used to estimate causal treatment effects from nonrandomized studies. They have been also used to estimate attributable mortality of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke, in which propensity score for pneumonia was used for risk adjustment in logistic regression analyses [84]. Finally, a new class of marginal structural models, which express the effect on the hazard of death of acquiring infection on a given day, versus not acquiring infection up to that day, had patients stayed in the ICU for at least the same number of days,

was recently proposed to quantify the effect of nosocomial pneumonia on mortality in ICU patients [85–87]. As an example, this model was used in a sample of 4479 patients mechanically ventilated during more than 48 h. VAP developed within 30 days in 15.3% of patients. The change in baseline hazard of VAP was modeled using severity on admission, antibiotic therapy on admission, procedure use, enteral nutrition, and Sequential Organ Failure Assessment score. We found that the hazard of ICU-death increases by 2.3% (95% CI 1.1–3.4%;  $P < 0.001$ ) per additional day since the onset of VAP. The corresponding attributable ICU-mortality of VAP equals 4.4% (95% CI 1.6–7.0%) on day 30 and 5.9% (95% CI 2.5–9.1%) on day 60 [87].

These new approaches appear promising when evaluating the attributable mortality of VAP, although one should keep in mind that they provide causal interpretation under the nontestable assumptions that there are no unmeasured time-varying confounders for the effect of infection on mortality. This remains the main issue of this setting, considering various other adverse events that could occur during the ICU stay [50,88].

In conclusion, although attributable mortality of VAP is obvious clinically, its extent depends on many factors such as underlying illness, characteristics of the infection, host response, and organ dysfunctions. Inaccuracy of

diagnostic test also played an important role. 'Classical' statistical analyses of VAP attributable mortality have ignored the aforementioned issues of time-dependent confounding and empirical results are therefore highly controversial, with several studies reporting estimates for mortality ranging from neutral to severely harmful. To address these problems, many innovative statistical approaches have been proposed that would shed new light on our understanding of the role of VAP in ICU mortality and maximal efforts should be made for promoting their uses among statisticians and clinicians and their appearance in medical journals.

## Acknowledgements

### Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

## References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (pp. 539–540).

- 1 Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 2007; 147:803–805.
- 2 Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33:2184–2193.
- 3 Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, *et al.* Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37:2360–2368.
- This study highlights the considerable variability in the way of diagnosing ventilator-associated pneumonia in Europe.
- 4 Timsit JF, Misset B, Azoulay E, *et al.* Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1996; 110:172–179.
- 5 Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867–903.
- 6 Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE, *et al.* Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1820–1824.
- 7 Timsit JF, Cheval C, Gachot B, *et al.* Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:640–647.
- 8 Conway Morris AC, Kefala K, Simpson AJ, *et al.* Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 2009; 64:516–522.
- 9 Prats E, Dorca J, Pujol M, *et al.* Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19:944–951.
- 10 Souweine B, Veber B, Bedos JP, *et al.* Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26:236–244.
- 11 Timsit JF. Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33:1690–1693.
- 12 L'Heriteau F, Alberti C, Cohen Y, *et al.* Nosocomial infection and multidrug-resistant bacteria surveillance in intensive care units: a survey in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:13–20.
- 13 Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–2630.
- 14 Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37:2709–2718.
- 15 Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, *et al.* The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134:1208–1216.
- 16 Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: the APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009; 49:72–77.
- 17 Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, *et al.* Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma* 2008; 64:714–720.
- 18 Nguile-Makao M, Zahar JR, Francois A, *et al.* Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multistate models. *Intensive Care Med* 2010; 36:781–789.
- 19 Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, *et al.* Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55–60.
- 20 Kim PW, Perl TM, Keelaghan EF, *et al.* Risk of mortality with a bloodstream infection is higher in the less severely ill at admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:616–620.
- 21 Moine P, Timsit JF, De Lasseuse A, *et al.* Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:154–163.
- 22 Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, *et al.* Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:168–174.
- 23 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434–1442.
- 24 Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655–1662.
- 25 Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, *et al.* Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 2007; 33:1363–1368.
- 26 Agbaht K, Diaz E, Munoz E, *et al.* Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2064–2070.
- 27 Lambert ML, Suetens C, Savey A, *et al.* Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:30–38.
- A study that involved a large number of patients from European countries and that provided up-to-date estimation of the increase in the risk of death associated with bacterial resistance.
- 28 Luna CM, Aruj P, Niederman MS, *et al.* Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:158–164.
- 29 Iregui M, Ward S, Sherman G, *et al.* Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262–268.
- 30 Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462–474.
- 31 Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008; 23:91–100.
- 32 Clec'h C, Timsit JF, De Lasseuse A, *et al.* Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30:1327–1333.
- 33 Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, *et al.* Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895.
- 34 Combes A, Luyt CE, Fagon JY, *et al.* Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:146–154.
- 35 Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29:2303–2309.
- 36 Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, *et al.* Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1224–1231.
- 37 Combes A, Luyt CE, Fagon JY, *et al.* Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:786–792.

- 38 Kaminski C, Timsit JF, Dubois Y, *et al.* Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care* 2011; 15:R112.
- 39 Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, *et al.* Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886–1895.
- 40 Froom AH, Bonten MJ, Gaillard CA, *et al.* Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Comparison of simplified acute physiology score with systemic inflammatory mediators. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1026–1031.
- 41 Torres A, Aznar R, Gatell JM, *et al.* Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523–528.
- 42 Rello J, Rue M, Jubert P, *et al.* Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25:1862–1867.
- 43 Timsit JF, Chevret S, Valcke J, *et al.* Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:116–123.
- 44 Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109:1019–1029.
- 45 Gefeller O. Definitions of attributable risk: revisited. *Public Health Rev* 1995; 23:343–355.
- 46 Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, *et al.* Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1597–1601.
- 47 Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, *et al.* The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001; 120:555–561.
- 48 Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control* 2003; 31:291–295.
- 49 Garrouste Orgeas M, Timsit JF, Soufir L, *et al.* Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008; 36:2041–2047.
- 50 Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, *et al.* Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792–796.
- 51 Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, *et al.* Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866–869.
- 52 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639–644.
- 53 Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci* 2010; 25:1–21.
- 54 Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN, Malani A. Clinical and economic outcomes attributable to healthcare-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med* 2010; 170:347–353.
- 55 Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, *et al.* The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4 Pt 1):1249–1256.
- 56 Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, *et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:1090–1096.
- 57 Girou E, Schortgen F, Delclaux C, *et al.* Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284:2361–2367.
- 58 Papazian L, Bregeon F, Thirion X, *et al.* Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:91–97.
- 59 Leu HS, Kaiser DL, Mori M, *et al.* Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258–1267.
- 60 Leone M, Bourgoin A, Giuly E, *et al.* Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 2002; 30:1741–1746.
- 61 Leroy O, Guilley J, Georges H, *et al.* Effect of hospital-acquired ventilator-associated pneumonia on mortality of severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care* 1999; 14:12–19.
- 62 Bregeon F, Ciais V, Carret V, *et al.* Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001; 94:554–560.
- 63 Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:409–425.
- 64 Uno H, Takezawa J, Yatsuya H, *et al.* Impact of intensive-care-unit (ICU)-acquired ventilator-associated pneumonia (VAP) on hospital mortality: a matched-paired case–control study. *Nagoya J Med Sci* 2007; 69:29–36.
- 65 Beyersmann J, Gastmeier P, Wolkewitz M, Schumacher M. An easy mathematical proof showed that time-dependent bias inevitably leads to biased effect estimation. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:1216–1221.
- 66 Wolkewitz M, Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M. Efficient risk set sampling when a time-dependent exposure is present: matching for time to exposure versus exposure density sampling. *Methods Inf Med* 2009; 48:438–443.
- 67 Colpan A, Akinci E, Erbay A, *et al.* Evaluation of risk factors for mortality in intensive care units: a prospective study from a referral hospital in Turkey. *Am J Infect Control* 2005; 33:42–47.
- 68 Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, *et al.* Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011; 15:R100.
- 69 Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, *et al.* The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001; 5:368–375.
- 70 Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care* 2006; 10:R5.
- 71 Fine J, Gray R. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Statist Assoc* 1999; 94:496–509.
- 72 Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, *et al.* Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care* 2008; 12:R44.
- 73 Darmon M, Timsit JF, Francais A, *et al.* Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2510–2515.
- 74 Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multistate model. *Stat Methods Med Res* 2002; 11:203–215.
- 75 Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multistate models. *Stat Med* 2007; 26:2389–2430.
- 76 Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, *et al.* Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:493–499.
- 77 Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, *et al.* Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:409–417.
- 78 Escolano S, Golmard JL, Korinek AM, Mallet A. A multistate model for evolution of intensive care unit patients: prediction of nosocomial infections and deaths. *Stat Med* 2000; 19:3465–3482.
- 79 Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, Beyersmann J. Attributable mortality due to nosocomial infections. A simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med* 2007; 46:595–600.
- 80 Wolkewitz M, Frank U, Philips G, *et al.* Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 381–386.
- 81 Robins JM, Mark SD, Newey WK. Estimating exposure effects by modelling the expectation of exposure conditional on confounders. *Biometrics* 1992; 48:479–495.
- 82 Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology* 2000; 11:561–570.
- 83 Robins JM, Hernan MA, Rotnitzky A. Effect modification by time-varying covariates. *Am J Epidemiol* 2007; 166:994–1002; discussion 1003–1004.
- 84 Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, *et al.* The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology* 2003; 60:620–625.
- 85 Bekaert M, Vansteelandt S, Mertens K. Adjusting for time-varying confounding in the subdistribution analysis of a competing risk. *Lifetime Data Anal* 2010; 16:45–70.
- 86 Vansteelandt S, Mertens K, Suetens C, Goetghebeur E. Marginal structural models for partial exposure regimes. *Biostatistics* 2009; 10:46–59.
- 87 Bekaert M, Timsit JF, Decruyenaere J, *et al.* Excess risk of death from ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using longitudinal causal analysis. *Intensive Care Med* 2009; 35 (Suppl):16–16.
- 88 Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, *et al.* Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. *Intensive Care Med* 2006; 32:1591–1598.



Molière Nguile-Makao  
Jean-Ralph Zahar  
Adrien Français  
Alexis Tabah  
Maité Garrouste-Orgeas  
Bernard Allaouchiche  
Dany Goldgran-Toledano  
Elie Azoulay  
Christophe Adrie  
Samir Jamali  
Christophe Clec'h  
Bertrand Souweine  
Jean-Francois Timsit

## Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models

Received: 5 August 2009  
Accepted: 13 January 2010  
Published online: 16 March 2010  
© Copyright jointly held by Springer and ESICM 2010

This manuscript was written on behalf of the OUTCOMEREA study group.

**Electronic supplementary material**  
The online version of this article (doi:[10.1007/s00134-010-1824-6](https://doi.org/10.1007/s00134-010-1824-6)) contains supplementary material, which is available to authorized users.

M. Nguile-Makao · J.-R. Zahar ·  
A. Français · A. Tabah ·  
M. Garrouste-Orgeas · E. Azoulay ·  
C. Clec'h · J.-F. Timsit  
INSERM U823, University Grenoble 1,  
Albert Bonniot Institute, Grenoble, France

J.-R. Zahar  
Microbiology and Infection Control Unit,  
Necker Teaching Hospital, Paris, France

A. Tabah · J.-F. Timsit (✉)  
Medical ICU, Albert Michallon Teaching  
Hospital, BP 217, 38043 Grenoble  
Cedex 9, France  
e-mail: [jf.timsit@outcomerea.org](mailto:jf.timsit@outcomerea.org)  
Tel.: +33-476-768779  
Fax: +33-476-765569

M. Garrouste-Orgeas  
Medical-Surgical ICU, Saint Joseph  
Hospital, Paris, France

B. Allaouchiche  
Surgical ICU, Edouard Heriot Hospital,  
Lyon, France

D. Goldgran-Toledano  
Medical-Surgical ICU, Gonesse Hospital,  
Gonesse, France

E. Azoulay  
Medical ICU, Saint Louis Teaching  
Hospital, Paris, France

C. Adrie  
Medical-Surgical ICU, Delafontaine  
Hospital, Saint-Denis, France

S. Jamali  
Medical-Surgical ICU, Dourdan Hospital,  
Dourdan, France

C. Clec'h  
Medical-Surgical ICU, Avicenne Teaching  
Hospital, Bobigny, France

B. Souweine  
Medical ICU, Gabriel Montpied University  
Hospital, Clermont-Ferrand, France

**Abstract Purpose:** Methods for estimating the excess mortality attributable to ventilator-associated pneumonia (VAP) should handle VAP as a time-dependent covariate, since the probability of experiencing VAP increases with the time on mechanical ventilation. VAP-attributable mortality (VAP-AM) varies with definitions, case-mix, causative microorganisms, and treatment adequacy. Our objectives here were to compare VAP-AM estimates obtained using a traditional cohort analysis, a multistate progressive disability model, and a matched-cohort analysis; and to compare

VAP-AM estimates according to VAP characteristics. **Methods:** We used data from 2,873 mechanically ventilated patients in the Outcome-rea<sup>®</sup> database. Among these patients from 12 intensive care units, 434 (15.1%) experienced VAP; of the remaining patients, 1,969 (68.5%) were discharged alive and 470 (16.4%) died. With the multistate model, VAP-AM was 8.1% (95% confidence interval [95%CI], 3.1–13.1%) for 120 days' complete observation, compared to 10.4% (5.6–24.5%) using a matched-cohort approach (2,769 patients) with matching on mechanical ventilation duration followed by conditional logistic regression. VAP-AM was higher in surgical patients and patients with intermediate (but not high) Simplified Acute Physiologic Score II values at ICU admission. VAP-AM was significantly influenced by time to VAP but not by resistance of causative microorganisms. Higher Logistic Organ Dysfunction score at VAP onset dramatically increased VAP-AM (to 31.9% in patients with scores above 7). **Conclusion:** A multistate model that appropriately handled VAP as a time-dependent event produced lower VAP-AM values than conditional logistic regression. VAP-AM varied widely with case-mix. Disease severity at VAP onset markedly influenced VAP-AM; this

may contribute to the variability of previous estimates.

**Keywords** Nosocomial pneumonia · Multistate models · Benchmarking · Logistic regression · Critically ill

## Introduction

Nosocomial pneumonia is the most commonly reported infection in intensive care units (ICUs), with mechanically ventilated patients being at highest risk. The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) has ranged from 8 to 28% [1]. VAP is associated with significant increases in hospital stay length, morbidity, and mortality [2]. In the United States, VAP was recently proposed as a quality-of-care indicator for ICUs.

The excess risk of death attributable to VAP varies considerably across studies, from 0 to 50% [3]. Four main factors contribute to this variability. First, the diagnosis of VAP is difficult to establish with complete certainty, as there is no pathognomonic finding or set of findings, and the surveillance definition developed by the Centers for Disease Control is both complex and subjective [4–6]. Second, antimicrobials are often started before samples are collected for microbiological tests [7]. Third, the patient populations vary across studies. Thus, studies have been done in trauma patients [8], patients with acute respiratory distress syndrome [9] or COPD [10], medical ICU patients [11], and general [2] ICU patients. Finally, adequacy of antimicrobial and timing of adequate antibiotic therapy may influence the estimates [3, 12, 13].

In addition to these factors, the statistical methods used may contribute to the variability in reported VAP-attributable mortality (VAP-AM) values. The risk of VAP increases with the duration of mechanical ventilation (MV). Therefore, MV duration is often used to match patients with and without VAP in matched-cohort studies [14]. However, with this method, the event of interest (e.g., VAP) is assumed to be present at study initiation, since each patient is classified either as a VAP patient or as a control, and conditional logistic regression is used to assess the risk of death associated with the event, which may bias the estimate of AM due to the matching [15]. Recently, a multistate model known as the progressive disability model was developed to take into account both the time-dependency of the risk factor (e.g., VAP) and the presence of competing risks (e.g., death and discharge) at each time point [16, 17].

Here, our purpose was to compare VAP-AM computed in the same population using either logistic regression or the progressive disability model on the overall cohort or using conditional logistic regression on a nested-matched cohort. The population was composed of patients entered into the Outcomerea® database. We also assessed the influence of VAP characteristics on VAP-AM.

## Materials and methods

### Data source

We conducted a prospective observational study using data entered into the multicenter Outcomerea® database from November 1996 to April 2007. The database was fed by 12 French ICUs, which entered data on admission features and diagnosis, daily disease severity, iatrogenic events, nosocomial infections, and vital status. Each year, these data were entered for a subsample of at least 50 patients who were older than 16 years and had ICU stays longer than 24 h. To obtain the random subsample, each participating ICU chose to take either consecutive admissions to selected ICU beds throughout the year or consecutive admissions to all ICU beds over a single month.

### Data collection

Data were collected daily by senior physicians or trained clinical research assistants with the help of local investigators in the participating ICUs (see Electronic Supplement Material).

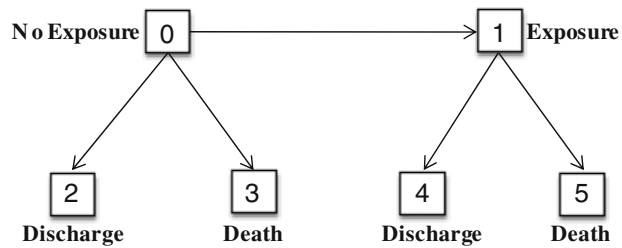
### Quality of the database

All precautions were taken to assure a permanent quality of database, like formation of investigators in each ICU or data quality check. More details are available in the ESM (Electronic Supplementary Material).

In all the ICUs, as previously reported [12, 13, 18], VAP was suspected based on the development of persistent pulmonary infiltrates on chest radiographs combined with purulent tracheal secretions, and/or body temperature  $\geq 38.5^\circ\text{C}$  or  $\leq 36.5^\circ\text{C}$ , and/or peripheral blood leukocyte count  $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$  or  $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$ . The definite diagnosis of VAP required a positive culture result from a protected specimen brush ( $\geq 10^3$  cfu/ml), plugged telescopic catheter specimen ( $\geq 10^3$  cfu/ml), BAL fluid specimen ( $\geq 10^4$  cfu/ml), or quantitative endotracheal aspirate ( $\geq 10^5$  cfu/ml).

### Study population

In this study, the data set consisted of longitudinal observations from the multicenter Outcomerea® database. Patients were included if they remained in the ICU for at least 48 h and received MV within 48 h after ICU



**Fig. 1** Multistate progressive disability model. The boxes indicate the possible states and the arrows possible transitions in a given patient during the ICU stay. The full statistical model specifies the state structure and the form of the risk function for each possible transition. Of the six states, two (0 and 1) are transient states, i.e., states that are invariably followed by transition to another state. The other four states (2 through 5) are absorbing states, i.e., states from which further transitions cannot occur

admission. Patients were excluded if any of the following events did not occur: death in the ICU, discharge alive from the ICU, or the cessation of mechanical ventilation more than 48 h.

Data in the results section and Table 2 were obtained from 2,873 patients, corresponding to 40,524 ICU days. Median MV duration was 7 days (IQR, 4–14).

### Statistical analysis

We compared three methods for estimating VAP-AM, namely, logistic regression (full cohort), multistate model [16, 17] (full cohort, Fig. 1), and conditional logistic regression (matched-cohort). The last two methods listed are described in the ESM.

We then performed a sensitivity analysis on the full cohort by using the multistate model to estimate VAP-AM according to case-mix and severity at ICU admission and according to VAP characteristics (methicillin-susceptible vs. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* VAP, ceftazidime-, ureidopenicillin-, and carbapenem-susceptible vs. -resistant *Pseudomonas aeruginosa* VAP, organ dysfunctions at VAP onset (LOD score divided in four groups according to quartiles), and MV duration at VAP onset (<8 days or ≥8 days).

All analyses were done using SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The multistate model used the package written by M. Wangler and J. Beyersman to assess changes in length of stay [19].

## Results

Of the 2,873 patients, 434 (15.1%) experienced VAP. Table 1 shows the main patient characteristics in the full cohort. Patients with VAP were predominantly males in whom the main reason for ICU admission was more often

acute respiratory failure and less often scheduled surgery, compared to patients without VAP. Crude ICU mortality was significantly higher in patients with VAP (119/434, 27.4%) than in patients without VAP (470/2,439, 19.2%). In the 470 patients who died without VAP, time from ICU admission to death was 3–73 days. In the 119 patients who died after acquiring VAP, median time from VAP onset to death was 16 days (IQR, 11–30). The main micro-organisms in the 434 episodes of VAP were *P. aeruginosa* ( $n = 130$ , 29%), *S. aureus* ( $n = 89$ , 20%), *Enterobacter* spp. ( $n = 66$ , 15%), and *Escherichia coli* ( $n = 40$ , 9%). Median MV duration at VAP onset was 7 days (IQR, 4–11). Of the 2,769 patients matched on duration of MV, 1,879 (67.9%) were discharged alive and 456 (16.4%) died (Fig. 2).

### Crude estimates of attributable mortality

The unadjusted logistic regression model on the full cohort indicated that VAP was associated with an increased risk of death (OR, 1.58; 95%CI, 1.25–2.00;  $P = 0.0001$ ). As all observations were complete, the logistic regression and PD models produced the same AM at the end of follow-up (8.1%; 95% CI [3.1%; 13.1%]) on the full cohort, but the PD model depicted variations in AM and the confidence band over time (Fig. 3). AM increased progressively to a plateau starting on day 78. We decided to set  $t$  at 120 days to derive summary measures and to maximize the number of transitions. Logistic regression analysis of the full cohort adjusted on SAPS II, male sex, admission category with three classes, and MV duration indicated a slightly higher estimate of the odds ratio of death (OR, 1.76; 95%CI, 1.33–2.32;  $P < 0.0001$ ) compared to the unadjusted model.

### Conditional logistic regression (matched population) versus progressive disability model (full cohort)

The conditional logistic regression model (on 2,769 patients) indicated that VAP was associated with an increased risk of death (OR, 1.54; 95%CI, 1.22–1.96;  $P = 0.0004$ ). Adjusting on SAPS II, male sex, and admission category led to a small increase in the impact of VAP (adjusted OR, 1.71; 95%CI, 1.32–2.22;  $P < 0.0001$ ).

Unadjusted VAP-AM estimated by conditional logistic regression was 10.4% [95%CI 5.6; 24.5], which was higher than the estimate provided by the progressive disability model (8.1% [95%CI 3.1%; 13.1%]).

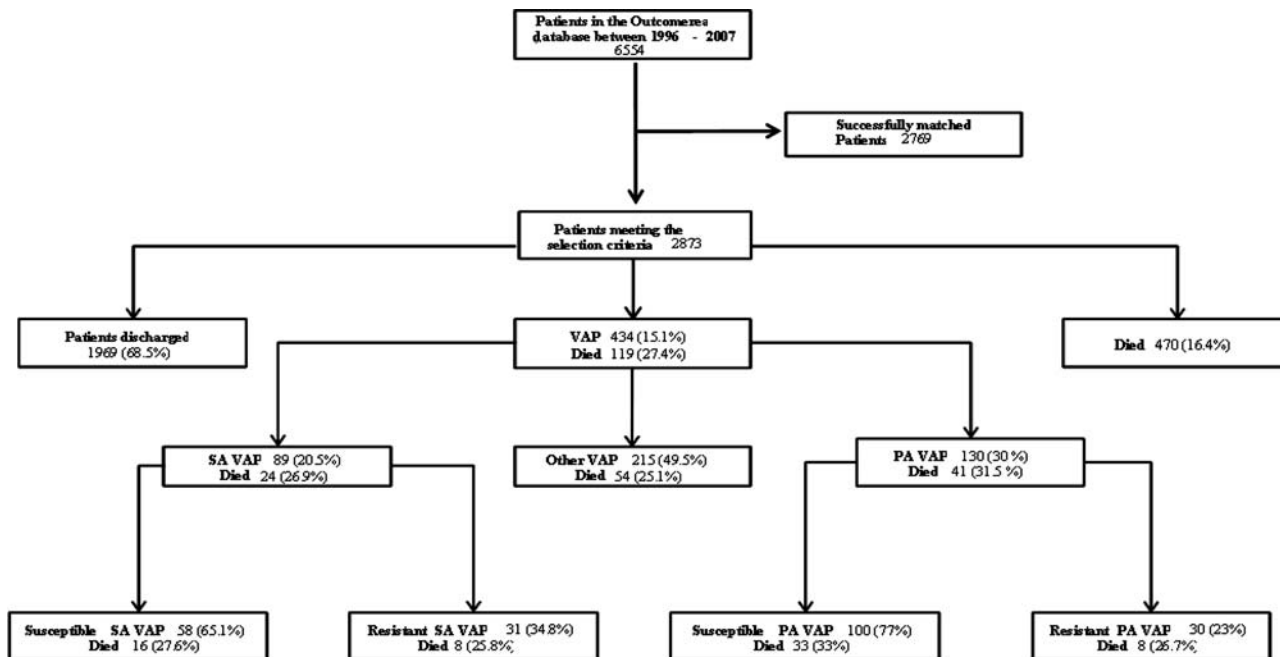
### Sensitivity analysis

The sensitivity analysis using the multistate model (Table 2) showed marked differences in VAP-AM across

**Table 1** Patient characteristics

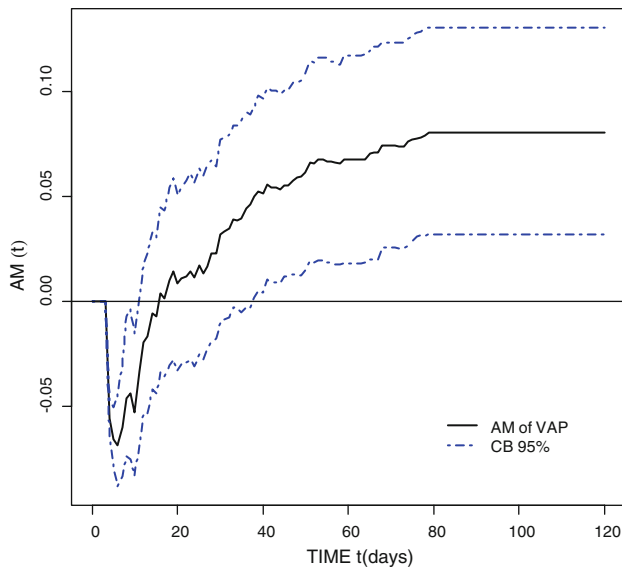
Variable	Patients with VAP: exposed (n = 434)	Patients without VAP: unexposed (n = 2,439)	P value <sup>a</sup>
Male gender, n (%)	315 (72.5)	1,518 (62.2)	0.005
Age, median	62.8	62.7	0.94
SAPS II, median	47.2	46.1	0.06
Admission category			
Medicine, n (%)	292 (67.3)	1,342 (55)	0.0001
Emergency surgery, n (%)	74 (17.1)	595 (24.4)	0.0004
Scheduled surgery, n (%)	68 (15.6)	337 (13.8)	0.36
History of immunosuppression			
Haematological malignancy, n (%)	20 (4.6)	81 (3.3)	0.22
Metastatic cancer, n (%)	20 (4.6)	153 (6.3)	0.21
AIDS, n (%)	11 (2.5)	39 (1.6)	0.26
Corticosteroid therapy, n (%)	82 (18.9)	454 (18.6)	0.94
Anticancer chemotherapy, n (%)	21 (4.8)	125 (5.1)	0.89
Main symptom at ICU admission			
Shock, n (%)	149 (34.3)	731 (29.9)	0.08
Coma, n (%)	100 (23.0)	533 (21.8)	0.62
Acute respiratory failure, n (%)	115 (26.5)	502 (20.5)	0.01
Other chronic illnesses			
Hepatic, n (%)	28 (6.4)	150 (6.2)	0.81
Cardiovascular, n (%)	73 (16.8)	344 (14.1)	0.21
Pulmonary, n (%)	70 (16.1)	330 (13.5)	0.23
Renal, n (%)	14 (3.2)	84 (3.4)	0.81
Diabetes, n (%)	49 (11.2)	202 (8.3)	0.04
ICU mortality, n (%)	119 (27.4)	470 (19.2)	0.0001

<sup>a</sup> Fisher test for qualitative variables and Kruskal–Wallis test for continuous variables



**Fig. 2** Flow chart of the study patients. VAP, ventilator-associated pneumonia; SA VAP, VAP caused by *Staphylococcus aureus*; PA VAP, VAP caused by *Pseudomonas aeruginosa*

subgroups in the full cohort (2,873). Thus, VAP-AM was high and significantly different from zero in surgical patients and in patients with intermediate SAPS II values at ICU admission but was not different from zero in medical patients (Fig. 4, panel 2) or in patients with SAPS II values in the highest quartile (Fig. 4, panel 1).



**Fig. 3** Attributable mortality over time after mechanical ventilation onset. The Y-axis shows the attributable mortality of VAP on death and the X-axis the time since onset of mechanical ventilation. The continuous line represents VAP attributable mortality (AM) at time  $t$  after ICU admission. The dotted lines represent the 95% confidence band of the estimate. Of note, AM increased progressively to a plateau starting on day 78. The lower limit of the 95% confidence band became positive on day 35. The negative values at the beginning of the curve indicate a protective effect of VAP on mortality. This result is due to the underlying illnesses of some patients who did not have time to develop VAP before dying

VAP-AM was not significantly different from 0 in patients whose LOD score at VAP onset was lower than 5 but was 10.4% in patients whose LOD score was 6 or 7 and reached 31.9% in patients whose LOD score was greater than 7 (Fig. 4, panel 4). VAP-AM was higher in patients with late-onset VAP. High-level of resistance of *S. aureus* and *P. aeruginosa* did not affect VAP-AM.

## Discussion

Using a large high-quality database and an appropriate statistical model, we found a significant VAP-AM of 8.1% (95%CI, 3.1–13.1). Although earlier studies found higher values of 15–50% [2, 3], our value is based on less biased assumptions and is consistent with the 10.6% value obtained in five German ICUs using a multistate model [17].

VAP-AM varied considerably with case-mix. Being a surgical patient or having an intermediate SAPS II score at ICU admission was associated with a higher VAP-AM value, whereas chronic co-morbidities had no effect. Greater disease severity as assessed by the LOD score at VAP onset was associated with a marked increase in VAP-AM. In the subgroup of patients with VAP due to

*P. aeruginosa*, VAP-AM was higher when the organism was susceptible rather than resistant to ureidopenicillin. In contrast, no difference in VAP-AM was found between patients with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *S. aureus* VAP. Finally, VAP-AM was higher in patients with late-onset VAP.

Occurrence of VAP is a time-dynamic process [17] and ICU discharge acts as a competing risk [20] when estimating the relationship between VAP and death. Both factors may bias the AM estimate.

Matching patients with and without VAP on MV duration and then performing conditional logistic regression is a widely used method to evaluate VAP-AM. This method is also used for other events that are dependent on the duration of exposure to a risk factor, such as bloodstream infections related to intravascular catheters. With this method, each patient is classified as being exposed (VAP) or unexposed (no VAP) and, in exposed patients, the data are handled as if the exposure were present at study initiation (although exposure status is determined at study completion). Thus, the excess risk of death associated with the exposure is assumed to be present throughout the ICU stay, that is, both before and after the occurrence of the exposure. In other words, the exposure is handled as a time-independent variable. If the exposure is in fact time-dependent (e.g., VAP or bloodstream infection, whose risk increases with MV and catheter duration, respectively), then a bias is introduced [21]. Thus, the impact of a time-dependent exposure on mortality is overestimated with this method (10.4% instead of 8.1% in our study). The progressive disability model, [16], in contrast, considers that the excess risk of death associated with the exposure exists only after the exposure occurs. In this multistate model, each patient goes through two or more states. Thus, at study initiation, all patients are classified as being in the unexposed state. Over time, some patients acquire the exposure of interest (here, VAP), thus switching to the exposed state, at different time points during the ICU stay (Fig. 1). Thus, the model fits reality far more closely than does the matched cohort design resulting in narrowest confidence intervals. The main advantage of using the multistate model for complete data is that mortality can be estimated over time. Thus, changes in the mortality rate over time can be detected. However, results from survival analysis and from simple logistic regression will coincide when the endpoints (discharge or death) are always observed (no excluded patients). In this situation, the multistate model and unadjusted logistic regression provide the same AM (because of the properties of the Aalen-Johansen multistate estimator used, see reference [22] for details). On the contrary, if no events of interest are observed (for example in the case of censoring after a fixed time-point), the progressive disability model will provide very different estimates of AM (on day 28, for example, the estimated VAP-AM in our study was 2.46%, 95%CI [−2.86–5.54%], Fig. 3) [23, 24].

**Table 2** Attributable mortality estimated by the multistate model according to the characteristics of ventilator-associated pneumonia

	No VAP	VAP	Death without VAP <i>n</i> (%)	Death with VAP <i>n</i> (%)	Progressive disability model	
					AM	95%CI
VAP (overall estimate)	2,439	434	470 (19.3)	119 (27.4)	0.081	[0.031; 0.131]
Estimates according to characteristics at ICU admission						
SAPS II $\leq$ 33	759	86	112 (3.9)	11 (12.8)	0.089	[0.021; 0.167]
33 < SAPS II $\leq$ 45	750	125	196 (11.4)	31 (24.8)	0.134	[0.064; 0.207]
46 < SAPS II $\leq$ 58	679	116	242 (22.4)	32 (27.6)	0.052	[-0.042; 0.146]
SAPS II > 58	685	107	354 (43.7)	45 (42.1)	-0.007	[-0.101; 0.095]
Medicine	1,342	292	1,006 (25)	86 (29.5)	0.044	[-0.018; 0.107]
Surgery (elective or emergent)	1,097	142	963 (12.2)	33 (23.3)	0.110	[0.046; 0.180]
At least one chronic illness	1,021	192	770 (24.6)	63 (32.8)	0.082	[0.009; 0.157]
No chronic illness	1,418	242	1,199 (15.4)	56 (23.1)	0.075	[0.020; 0.124]
Estimates according to characteristics at VAP onset						
VAP caused by methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	2,439	58	470 (19.3)	16 (27.6)	0.083	[-0.016; 0.194]
VAP caused by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2,439	31	470 (19.3)	8 (25.8)	0.065	[-0.025; 0.226]
VAP caused by susceptible <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,439	100	470 (19.3)	33 (33)	0.137	[0.042; 0.235]
VAP caused by resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,439	30	470 (19.3)	8 (26.7)	0.074	[-0.087; 0.252]
LOD <3 at VAP onset	2,439	109	470 (19.3)	14 (12.8)	-0.064	[-0.127; 0.003]
LOD 3-5 at VAP onset	2,439	152	470 (19.3)	36 (23.7)	0.044	[-0.014; 0.116]
LOD 6-7 at VAP onset	2,439	91	470 (19.3)	27 (29.7)	0.104	[0.017; 0.196]
LOD >7 at VAP onset	2,439	82	470 (19.3)	42 (51.2)	0.319	[0.216; 0.424]
EOP (early-onset pneumonia)	2,439	235	470 (19.3)	59 (25.1)	0.058	[-0.002; 0.109]
LOP (late-onset pneumonia)	2,439	199	470 (19.3)	60 (30.2)	0.106	[0.046; 0.186]

VAP ventilator-associated pneumonia, AM attributable mortality computed using the progressive disability model, 95%CI 95% confidence interval, SAPS II Simplified Acute Physiology Score

version II at admission (33, 45, and 58 separate the four quartiles), LOD Logistic Organ Dysfunction score at VAP onset (3, 5 and 7 separate the four quartiles)

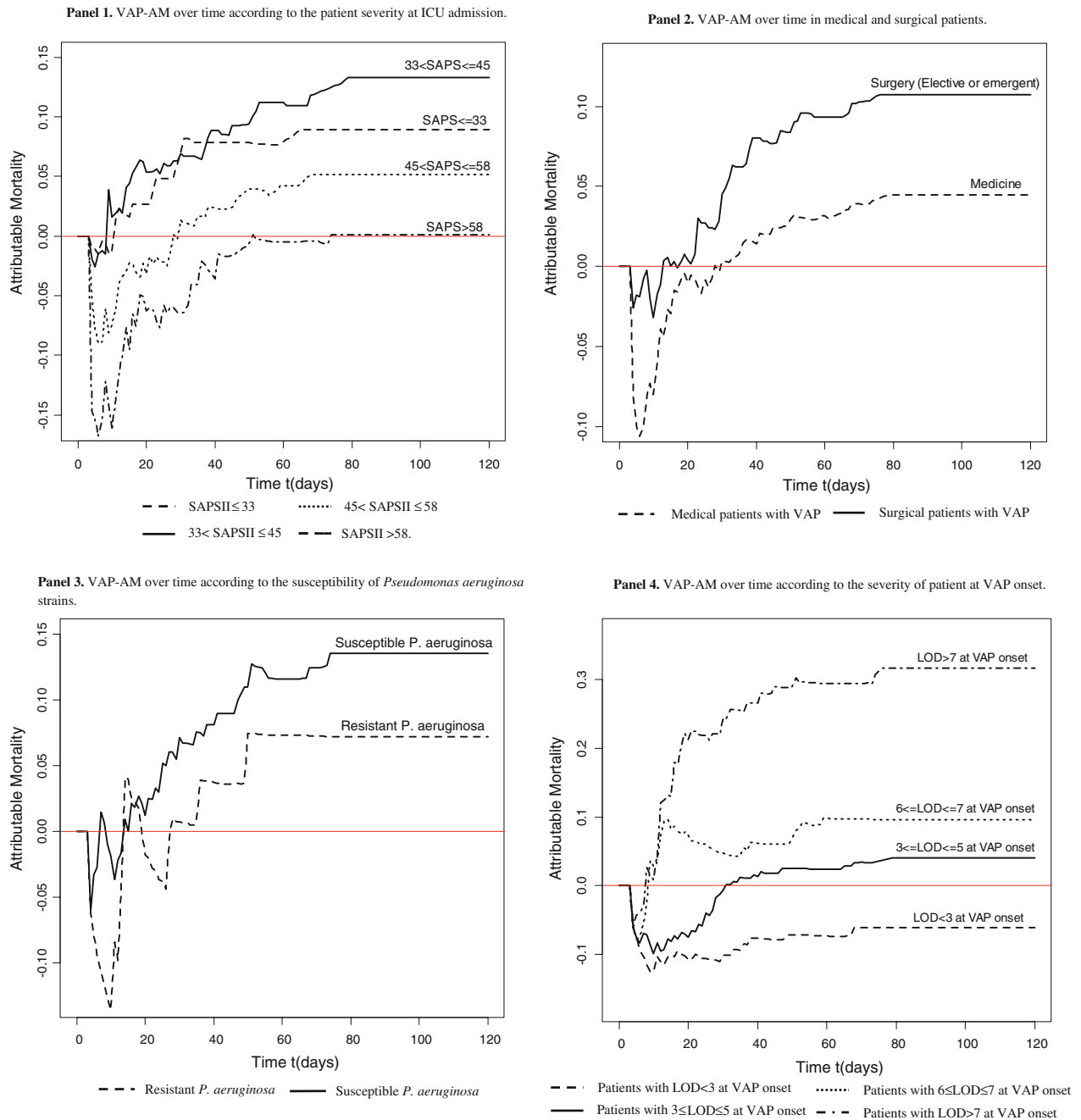
The negative AM values during the first few ICU days indicated a protective effect of VAP on mortality. This surprising result was due to underlying illnesses in some of the patients, in whom the time to death was too short to allow the development of VAP.

At present, the progressive disability model allows the evaluation of a single exposure and does not allow multiple adjustments. We therefore performed subgroup analyses to assess the impact of VAP characteristics on VAP-AM. In the numerous previous studies of VAP-AM, the estimates varied widely, as did the definition of VAP [2], case-mix, and distribution of causative micro-organisms. We found an interaction between the severity score (SAPS II) at ICU admission and VAP-AM. Thus, VAP-AM was greatest in the subgroup of patients with SAPS II scores in the 33-45 range at ICU admission and non-existent in the subgroup with the highest SAPS II scores ( $\geq$ 59). Similarly, in an earlier study, VAP was associated with an increase in the OR for death only in patients whose admission APACHE II score was between 11 and 29; however, MV duration was not taken into account in the analysis [25]. Another study showed that hospital-acquired bloodstream infections had no impact on mortality in patients with APACHE II scores greater than 20, whereas a highly significant impact was found in the less

severely ill patients [26]. These data suggest that, in patients with a very high likelihood of death due to the severity of the acute illness, the added effect on mortality of experiencing VAP may be negligible. At the other end of the spectrum, patients with low disease severity may be able to mount an adequate immune response to the VAP-causing organism, so that VAP has little effect on mortality. Toward the centre of the spectrum, in contrast, patients with intermediate disease severity experience a marked increase in mortality in the event of VAP.

The VAP-AM was higher in surgical patients compared to medical patients. A difference in AM between medical and surgical patients has already been reported [27] with opposite conclusions. This difference may be due to difference in disease severity at admission or to other differences in case-mix and needs to be further explored.

Late-onset VAP is reported to be associated with higher mortality rates more often than early-onset VAP [13]. A likely explanation is the greater prominence of multidrug-resistant microorganisms among late-onset cases [6, 28, 29]. In one study, observed mortality in patients with late-onset VAP was twice that predicted based on the SAPS II (51.7 vs. 26.7%, yielding a 25% difference ascribable to VAP), whereas no difference was



**Fig. 4** Mortality attributable to ventilator-associated pneumonia (VAP-AM) over time after mechanical ventilation in several patient subgroups. At each time  $t$ , attributable mortality is defined as the

probability of death if VAP occurs minus the probability of death if VAP does not occur

observed in patients with early-onset VAP [6]. However, this finding is probably ascribable to the lack of accuracy of mortality predictions in patients with ICU stays longer than 7 days (the population exposed to late-onset VAP) [30]. In our study, which took into account the time from ICU admission to VAP, VAP-AM was considerably lower

for early-onset VAP (5.8%) than for late-onset VAP (10.6%).

We found that VAP due to methicillin-resistant *S. aureus* was not associated with excess mortality compared to VAP due to methicillin-susceptible *S. aureus*, in keeping with other studies that took into account the time

from ICU admission to VAP [31, 32]. Interestingly, VAP-AM was not higher when the causative organism was *P. aeruginosa* resistant to ureido/carboxypenicillin, ceftazidime, or imipenem than when the organism was susceptible to these antimicrobials. Many in vitro studies have established that the multidrug-resistance efflux pumps encoded by the *P. aeruginosa* genome are associated with decreased expression of the type III secretion system, which is involved in the pathogenic effect of the organism [33]. This mechanism might explain our finding that resistant *P. aeruginosa* was not associated with excess mortality compared to susceptible strains. However, we did not routinely seek to identify specific resistance mechanisms.

The factor that made the largest contribution to VAP-AM in our study was the LOD score at VAP onset. Similarly, earlier studies found that severity at VAP onset was the best predictor of mortality [4, 34, 35]. In our patients, an LOD score of 6 or 7 at VAP onset was associated with 10.4% VAP-AM and LOD scores higher than 7 with 31.9% VAP-AM, whereas no excess mortality from VAP was noted when the LOD score was less than 6 at VAP onset. If VAP is used for benchmarking, perhaps as a process indicator, [36] then VAP associated with LOD scores of 6 or more would deserve consideration, as this event is strongly associated with mortality. It would also be of interest to perform subgroup analyses in

surgical patients and in patients with intermediate severity scores at ICU admission.

In conclusion, the progressive disability model provides a more accurate estimate of VAP-AM than do earlier methods, as it appropriately limits the impact of VAP to the portion of the ICU stay that follows VAP onset, describes variations in mortality over time, and involves informative censoring of ICU discharge. Our analysis of a high-quality database showed that VAP-AM was 8.1% overall. VAP-AM varied widely with case-mix, severity at admission, time to VAP onset, and severity of organ dysfunction at VAP onset. Bacterial resistance did not affect VAP-AM. The PD model unmasked potential sources of variation in AM. Other variables such as other case-mix issues, diagnostic techniques, and antibiotic timing need to be taken into account in future studies. New methods are under development to allow for further adjustment of AM estimates on multiple time-independent and time-dependent covariates.

**Acknowledgments** OUTCOMEREA is a non-profit organization supported by nonexclusive educational grants from four pharmaceutical companies (Aventis Pharma, France; Wyeth; Pfizer, and MSD) and by research grants from three publicly funded French agencies (Centre National de la Recherche Scientifique [CNRS], Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale [INSERM], and the French Ministry of Health).

## References

1. Klompas M, Platt R (2007) Ventilator-associated pneumonia—the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med* 147:803–805
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S (2005) Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 33:2184–2193
3. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ (2009) Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 37:2709–2718
4. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
5. Klompas M (2007) Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *Jama* 297:1583–1593
6. Valles J, Pobo A, Garcia-Esquirol O, Mariscal D, Real J, Fernandez R (2007) Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: the role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 33:1363–1368
7. Timsit JF (2007) Bronchoalveolar lavage for VAP diagnosis: patients must be sampled before any change of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 33:1690–1693
8. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF (1996) Pneumonia in intubated trauma patients: Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 153:343–349
9. Markowicz P, Wolff M, Djedaini K, Cohen Y, Chastre J, Delclaux C, Merrer J, Herman B, Veber B, Fontaine A, Dreyfuss D (2000) Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1942–1948
10. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, Cavestri B, Jozefowicz E, Saulnier F, Durocher A (2005) Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 128:1650–1656
11. Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C (1997) Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1092–1098
12. Clec'h C, Timsit JF, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, Mourvilier B, Troche G, Tafflet M, Tuil O, Cohen Y (2004) Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 30:1327–1333
13. Moine P, Timsit JF, De Lassence A, Troche G, Fosse JP, Alberti C, Cohen Y (2002) Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med* 28:154–163
14. Barlow WE, Ichikawa L, Rosner D, Izumi S (1999) Analysis of case-cohort designs. *J Clin Epidemiol* 52:1165–1172



15. Wolkewitz M, Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M (2009) Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality. *Intensive Care Med* 35:826–832
16. Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M (2006) Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 27:493–499
17. Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M, Beyersmann J (2007) Attributable mortality due to nosocomial infections: a simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med* 46:595–600
18. Zahar JR, Nguile-Makao M, François A, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Azoulay E, Thuong M, Jamali S, Cohen Y et al (2009) Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: construction and validation of a score. *Crit Care Med* 37:2545–2551
19. Wangler M, Beyersmann J, Schumacher M (2006) changeLOS: an R-package for change in length of hospital stay based on the Aalen-Johansen estimator. *R Newsl* 6(2):31–35
20. Wolkewitz M, Vonberg R, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Barwolff S, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Schumacher M (2008) Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical Care* 12:R44–R44
21. Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M (2008) The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med* 27:6439–6454
22. Andersen PK, Keiding N (2002) Multistate models for event history analysis. *Stat Methods Med Res* 11:91–115
23. Chevret S (2001) Logistic or Cox model to identify risk factors of nosocomial infection: still a controversial issue. *Intensive Care Med* 27:1559–1560
24. Schoenfeld D (2006) Survival methods, including those using competing risk analysis, are not appropriate for intensive care unit outcome studies. *Crit Care* 10:103
25. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R (1994) Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 22:55–60
26. Kim PW, Perl TM, Keelaghan EF, Langenberg P, Perencevich EN, Harris AD, Song X, Roghmann MC (2005) Risk of mortality with a bloodstream infection is higher in the less severely ill at admission. *Am J Respir Crit Care Med* 171:616–620
27. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1249–1256
28. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH (2000) A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 117:1434–1442
29. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E (1995) The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 108:1655–1662
30. Timsit JF, Fosse JP, Troche G, de Lassence A, Alberti C, Garrouste-Orgeat M, Bornstain C, Adrie C, Cheval C, Chevret S (2002) Calibration and discrimination of daily LOD score in predicting hospital mortality of critically ill patients, comparison with daily SOFA score. *Crit Care Med* 30:2003–2013
31. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J (2004) Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 170:786–792
32. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, De Lassence A, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Azoulay E, Schwebel C, Timsit JF (2005) Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 41:1224–1231
33. Linares JF, Lopez JA, Camafeita E, Albar JP, Rojo F, Martinez JL (2005) Overexpression of the multidrug efflux pumps MexCD-OprJ and MexEF-OprN is associated with a reduction of type III secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* 187:1384–1391
34. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr (1996) Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 109:1019–1029
35. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodriguez A, Rello J (2008) The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 134:1208–1216
36. Uckay I, Ahmed QA, Sax H, Pittet D (2008) Ventilator-associated pneumonia as a quality indicator for patient safety? *Clin Infect Dis* 46:557–563

# Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality\*

Jean-Ralph Zahar, MD; Jean-Francois Timsit, MD, PhD; Maité Garrouste-Orgeas, MD; Adrien Français, MG; Aurélien Vesim, MG; Adrien Descorps-Declere, MD; Yohann Dubois, MD; Bertrand Souweine, MD; Hakim Haouache, MD; Dany Goldgran-Toledano, MD; Bernard Allaouchiche, MD; Elie Azoulay, MD, PhD; Christophe Adrie, MD

**Objectives:** We evaluated the respective influence of the causative pathogen and infection site on hospital mortality from severe sepsis related to community-, hospital-, and intensive care unit-acquired infections.

**Design:** We used a prospective observational cohort 10-yr database. We built a subdistribution hazards model with corrections for competing risks and adjustment for potential confounders including early appropriate antimicrobial therapy.

**Setting:** Twelve intensive care units.

**Patients:** We included 4,006 first episodes of acquisition-site-specific severe sepsis in 3,588 patients.

**Interventions:** None.

**Measurements and Main Results:** We included 1562 community-acquired, 1432 hospital-acquired, and 1012 intensive care unit-acquired episodes of severe sepsis. After adjustment, we

found no independent associations of the causative organism, multidrug resistance of the causative organism, infection site, or presence of bacteremia with mortality. Early appropriate antimicrobial therapy was consistently associated with better survival in the community-acquired (0.64 [0.51–0.8],  $p = .0001$ ), hospital-acquired (0.72 [0.58–0.88],  $p = .0011$ ), and intensive care unit-acquired (0.79 [0.64–0.97],  $p = .0272$ ) groups.

**Conclusion:** The infectious process may not exert as strong a prognostic effect when severity, organ dysfunction and, above all, appropriateness of early antimicrobials are taken into account. Our findings emphasize the importance of developing valid recommendations for early antimicrobial therapy. (Crit Care Med 2011; 39:1886–1895)

**KEY WORDS:** outcome; pathogens; place of acquisition; severe sepsis; site of infection

Severe sepsis, defined as sepsis associated with acute organ dysfunction, remains a leading cause of intensive care unit (ICU) admission, healthcare costs, workload, and death with mortality rates ranging from 30% to 50% despite advances in critical care management (1). Severe sep-

sis has a broad spectrum of clinical presentations. This clinical diversity may contribute to explain why the treatments evaluated in randomized controlled trials have not produced unequivocal evidence of efficacy.

Recognition that sepsis was a heterogeneous condition led to the development of the PIRO concept, in which P stands for

predisposition to infection, I for the characteristics of the infection, R for the inflammatory response, and O for organ dysfunction. The goal of the PIRO concept was to better understand the differences and similarities among patients with sepsis. The underlying assumption was that the four components exerted independent effects on the likelihood of survival (2, 3). However, whether the characteristics of the infection independently affect the outcome remains debated. Conclusive evidence exists that early appropriate antimicrobial therapy improves survival in patients with sepsis (4, 5). In patients with septic shock, initiation of inappropriate antimicrobial therapy was associated with a fivefold decrease in survival (6). Thus, early appropriate antimicrobial therapy may be more effective than treatments directed specifically against the systemic inflammatory response.

A literature review on the contribution of the organism and infection site to the outcome of sepsis in 501 studies published over 30 yrs found that both parameters significantly influenced survival (7).

## \*See also p. 2001.

From the Infection Control Unit (J-RZ), Necker University Hospital Paris, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; INSERM U823 (J-FT, AV), Albert Bonniot Research Center, Team 11: "Outcome of Cancers and Critical Illnesses," La Tronche, France; the Medical-Surgical ICU (MG-O, AF), Saint Joseph Hospital, Paris, France; the Surgical Intensive Care Unit (AD-D), Antoine Béclère Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clamart, France; the Medical Intensive Care Unit (J-FT, YD), Albert Michallon Teaching Hospital, Joseph Fournier University, Grenoble, France; the Medical ICU (BS), Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France; the Medical ICU (HH), Jean Verdier University Hospital, Bondy, France; the Medical-Surgical ICU (DG-T), Gonesse Hospital, Gonesse, France; the Surgical ICU (BA), Edouard Herriot University Hospital, Lyon, France; the Medical Intensive Care Unit (EA), Saint Louis University Hospital, Paris, France; and the Physiology Department

(CA), Cochin University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, the University of René Descartes, Paris, France.

This article was written on behalf of the OUTCOMEREA Study Group.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.ccmjournal.com](http://www.ccmjournal.com)).

Dr. Azoulay consulted with Pfizer (France) and received honoraria/speaking fees and a grant from Pfizer (Gilead). The remaining authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: [christophe.adrie@outcomerea.org](mailto:christophe.adrie@outcomerea.org)

Copyright © 2011 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821b827c

Furthermore, a significant interaction between the two parameters was noted. However, these overall results masked considerable variability across the included studies. Factors that may explain this variability include differences across ICUs and sample sizes; differences in case-mix related to patient selection for randomized controlled trials; inadequate adjustment for confounding factors; changes over time in the nature and susceptibility of the causative organisms; and changes in the treatments used. Many studies failed to adjust adequately for severity, organ dysfunction, and place of acquisition, which are associated with organism and infection site (1). More importantly, adequate adjustment for the appropriateness of initial antimicrobial therapy was often lacking.

The aim of this study was to evaluate the impact of the causative organism and infection site on hospital survival of patients with severe sepsis independently from the use of early appropriate antimicrobials and from the place of infection acquisition (community, hospital, or ICU).

## METHODS

**Data Source.** We conducted a prospective observational study using data entered into a multicenter database (OUTCOMEREA) from November 1996 to August 2009. The database, fed by 12 French ICUs, contains data on admission features and diagnosis, daily disease severity, iatrogenic events, nosocomial infections, and vital status. Data for a random sample of at least 50 patients >16 yrs were consecutively entered into the database during a random period of time each year. Each participating ICU chose to perform sampling by taking either consecutive admissions to randomly selected ICU beds throughout the year or randomly consecutive admissions to all ICU beds over a single month.

**Ethical Issues.** According to French law, this study did not require patient consent, because it involved research on a database. The study was approved by the institutional review board of the Centres d'Investigation Rhône-Alpes-Auvergne.

**Data Collection.** Data were collected daily by senior physicians in the participating ICUs. For each patient, the data were entered into electronic case-report forms using VIGIREA and RHEA data-capture software (OUTCOMEREA, Paris, France), and all case-report forms were then entered into the OUTCOMEREA data warehouse. All codes and definitions were established before study initiation. The following information was recorded for each patient: age and sex, admission category (medical, scheduled surgery, or unscheduled surgery), origin (home, ward, or emergency room), and McCabe score. Severity of illness was evaluated on the first ICU day using the Simplified Acute

Physiology Score and Sepsis-related organ Failure Assessment score. Knaus scale definitions were used to record pre-existing chronic organ failures, including respiratory, cardiac, hepatic, renal, and immune system failures. Relapse/recurrence was defined as a new episode of severe sepsis with the same micro-organism and the same infected organ. New episodes of severe sepsis involving different micro-organisms or different organs from the previous episode were classified as separate episodes (8).

**Quality of the Database.** The data-capture software automatically conducted multiple checks for internal consistency of most of the variables at entry in the database. Queries generated by these checks were resolved with the source ICU before incorporation of the new data into the database. At each participating ICU, data quality was controlled by having a senior physician from another participating ICU check a 2% random sample of the study data. A 1-day coding course is organized annually with the study investigators and contrast research organization monitors.

All prospectively recorded data describing the septic episodes and antimicrobial therapy were reviewed by two investigators (J.F.T. and C.A.) for face validity.

**Study Population.** Because diagnostic coding using the International Classification of Diseases classification has been found unreliable in the ICU (9), we used parameters collected prospectively by our data-capture software to select patients with severe sepsis, defined as systemic inflammatory response syndrome combined with an infectious episode and dysfunction of at least one organ. We excluded patients with treatment-limitation decisions taken before the diagnosis of severe sepsis (10). At least two of the following criteria were required for the diagnosis of systemic inflammatory response syndrome: core temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  or  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ , heart rate  $\geq 90$  beats/min, respiratory rate  $\geq 20$  breaths/min,  $\text{PcO}_2 \leq 32$  mm Hg or use of mechanical ventilation, and peripheral leukocyte count  $\geq 12,000/\text{mm}^3$  or  $\leq 4000/\text{mm}^3$ . Organ dysfunction was defined as follows: cardiovascular system failure was a need for vasoactive and/or inotropic drugs, and/or systolic blood pressure  $< 90$  mm Hg, and/or a drop in systolic blood pressure  $> 40$  mm Hg from baseline; renal dysfunction was urinary output  $\leq 700$  mL/day in a patient not previously undergoing hemodialysis for chronic renal failure; respiratory dysfunction was  $\text{PaO}_2 < 70$  mm Hg or mechanical ventilation or a  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  ratio of  $\leq 250$  (or  $\leq 200$  in patients with pneumonia); thrombocytopenia was a platelet count  $< 80,000/\text{mm}^3$ ; and elevated plasma lactate was a value  $\geq 3$  mmol/L. Severe sepsis was defined as sepsis with at least one organ dysfunction as described previously, and septic shock was defined as sepsis-induced hypotension persisting despite adequate fluid resuscitation together with organ dysfunction; thus, patients receiving inotropic or vasoactive agents who had organ dysfunction but who were no

longer hypotensive were classified as having septic shock. Lengths of ICU and hospital stays were determined starting at ICU admission.

The presence or absence of infection was documented according to the standard definitions developed by the Centers for Disease Control and Prevention and recently updated (11); in addition, quantitative cultures of specimens obtained by bronchoalveolar lavage, protected specimen brush, protected plugged catheter, or tracheal aspiration were required to diagnose ventilator-associated pneumonia (12). Community-acquired infection was defined as infection manifesting before or within 48 hrs after hospital admission. Hospital-acquired infection was infection manifesting at least 48 hrs after hospital admission but before ICU admission. ICU-acquired infection was diagnosed at least 48 hrs after ICU admission. We observed in our database that 20 species represented  $> 90\%$  of the infection, so we grouped the most important pathogens depending of the place of acquisition because the others were too rare to be specifically studied. Infection sites were categorized as follows: pneumonia, peritonitis, urinary tract infection, exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, catheter-related infection, primary bacteremia (excluding untreated *Staphylococcus epidermidis* bacteremia), miscellaneous sites (mediastinitis, prostatitis, osteomyelitis, and others), and multiple sites. Early appropriate antimicrobial therapy was defined as effectiveness on the causative agent of at least one of the empirically selected antimicrobials on the day of the diagnosis of an episode of severe sepsis. Effectiveness of antimicrobials was assessed based on the culture results and known susceptibility of the organism to the antimicrobials used and on antimicrobial susceptibility testing. For nonfermenting Gram-negative bacilli, aminoglycoside monotherapy was considered inappropriate (4). For undocumented infections, appropriateness of antimicrobial therapy was assessed based on published recommendations, depending on the infection site (13–16).

**Statistical Analysis.** The data were described as numbers (percentages) for categorical variables and medians (quartiles) for continuous variables. The Wald test  $p$  values reported in Tables 1, 2, and 3 were calculated using univariate subdistribution models. The primary evaluation criterion was death before hospital discharge. Survivors were censored after 60 days of follow-up.

Potential risk factors for death were entered in a Fine and Gray extension of a Cox model (17), in which ICU discharge was considered a competing event. The  $p$  values reported in Tables 1–3 were calculated using univariate subdistribution models. Infection sites and organisms were treated as classes that were predefined by the OUTCOMEREA expert committee based on data in the literature. Because

Table 1. Community-acquired severe sepsis (1562 episodes)

Variable	Survivors (n = 1178 episodes)	Decedents (n = 384 episodes)	<i>p</i>
Variables at intensive care unit admission			
Male gender	711 (60.4)	247 (64.3)	.23
Age	61 (47–72)	69 (54.5–79)	<.0001
Simplified Acute Physiology Score	42 (31–54)	61 (48–76)	<.0001
Sequential Organ Failure Assessment	6 (4–8)	9 (7–13)	<.0001
Admission category			
Medical	1044 (88.8)	331 (86.2)	.41
Emergency surgery	121 (10.3)	48 (12.5)	
Scheduled surgery	11 (0.9)	5 (1.3)	
McCabe score			
1	743 (63.2)	158 (41.1)	<.0001
2	372 (31.6)	166 (43.2)	
3	61 (5.2)	60 (15.6)	
Main symptom at admission			
Multiple organ failure	17 (1.4)	29 (7.6)	<.0001
Shock	337 (28.6)	147 (38.3)	.0002
Acute respiratory failure	433 (36.8)	116 (30.2)	.02
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	77 (6.5)	17 (4.4)	.11
Acute renal failure	46 (3.9)	12 (3.1)	.38
Coma	154 (13.1)	49 (12.8)	.77
Continuous monitoring	104 (8.8)	13 (3.4)	.0013
Comorbidities (Knaus definitions)			
Chronic respiratory failure	223 (18.9)	90 (23.4)	.07
Immunodeficiency	226 (19.2)	82 (21.4)	.25
Chronic heart failure	125 (10.6)	68 (17.7)	<.0001
Chronic hepatic failure	53 (4.5)	34 (8.9)	.002
Chronic renal failure	37 (3.1)	15 (3.9)	.39
Diabetes mellitus	135 (11.5)	51 (13.3)	.36
At least one chronic illness	519 (44.1)	220 (57.3)	<.0001
Septic shock	315 (26.7)	215 (56)	<.0001
Intensive care unit stay, days, median (interquartile range)			
	7 (4–13)	7 (3–14)	—
Hospital stay, days, median (interquartile range)			
	20 (11–34)	9 (3–18)	—
Treatment			
Corticosteroids	342 (29)	133 (34.6)	.02
Early appropriate antimicrobials	932 (79.1)	275 (71.6)	.002
Organisms			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	107 (9.1)	29 (7.6)	.24
Other Gram-positive	107 (9.1)	39 (10.2)	
<i>Escherichia coli</i>	87 (7.4)	35 (9.1)	
Other Gram-negative	123 (10.4)	55 (14.3)	
Other	40 (3.4)	10 (2.6)	
Undocumented	533 (45.2)	153 (39.8)	
Multiple organisms	181 (15.4)	63 (16.4)	
Multidrug-resistant bacteria			
	40 (3.4)	23 (6)	.04
Infection sites			
Pneumonia	458 (38.9)	138 (35.9)	.02
Intra-abdominal sites	99 (8.4)	36 (9.4)	
Urinary tract	89 (7.6)	42 (10.9)	
Other <sup>a</sup>	412 (35)	116 (30.2)	
Multiple sites	120 (10.2)	61 (15.9)	
Bacteremia			
Primary	475 (40.3)	186 (48.5)	.004
Secondary	187 (15.9)	59 (15.4)	
	288 (24.4)	127 (33.1)	

<sup>a</sup>Other: meningitis, cellulitis, endocarditis, for instance.

Results were expressed as numbers (percentages) for categorical variables and as medians (quartiles) for continuous variables. *p* value: univariate subdistribution model (see statistical section). Sites of infection and organisms were handled as categories predefined by the OUTCOMEREA expert committee based on data in the literature (see statistical section). When there was more than one organism or site, the episode was classified only in the multiple organism or multiple site group. Episodes of bacteremia were classified as primary when no other site of infection was identified and as secondary when both the blood cultures and specimens from a clinically identified source grew the same micro-organism.

there was no reason *a priori* to consider that one infection site or micro-organism type was more severe than the others, infection site was handled as a multiple choice variable rather than as multiple dummy variables. However, before study initiation, we decided to test the role for multidrug-resistant pathogens and bacteremia.

Then, we used the multivariate subdistribution hazards model (17). Discharge alive from the ICU was handled as a competing event. A final model was built in five steps for each place of infection acquisition. First, we built a model with the severity variables that produced *p* values not >.20 in the univariate analyses (Simplified Acute Physiology Score, septic shock, age, and chronic illness). The Akaike criterion was used to select variables for this model (in particular, to choose between Simplified Acute Physiology Score on the one hand and Sepsis-related organ Failure Assessment score and age on the other). Second, we added the infection site and occurrence of positive blood cultures. Third, we added micro-organism type and multidrug resistance if present. Fourth, clinically relevant two-by-two interactions (pathogen-infection site) were tested. Fifth, we introduced therapeutic interventions (i.e., early appropriate antimicrobials and corticosteroids). Changing the order of the first three steps did not influence the final results. The subdistribution hazard ratios and 95% confidence intervals were calculated. *p* values <.05 were considered significant. Analyses were performed using SAS 9.1 software (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

Of the 11,992 patients in the OUTCOMEREA base, 3588 experienced 4425 episodes of severe sepsis. These 3588 patients were predominantly male (2250 [63%]) and had a median age of 65 yrs (range, 52–76 yrs) Simplified Acute Physiology Score score of 46 (range, 35–60), and Sepsis-related organ Failure Assessment score of 7 (range, 5–10). Crude hospital mortality was 30.4% (1090 patients). In each place-of-acquisition category, we studied only the first episode of severe sepsis, which left 4,006 episodes for the study, including 1,562 community-acquired, 1,432 hospital-acquired, and 1,012 ICU-acquired episodes (Fig. 1). The ICU and hospital stays were significantly longer in the ICU-acquired category than in the community-acquired category. Tables 1 through 3 report the main characteristics of the severe sepsis episodes. The main site of infection was the lung with pneumonia accounting for 40% to >50% of episodes in all three place-of-acquisition categories (Supplemental Table 1 [Supplemental Digital Content 1, [1888](http://</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

Table 2. Hospital-acquired severe sepsis (1432 episodes)

Variable	Survivors (n = 946)	Decedents (n = 486)	<i>p</i>
Variables at intensive care unit admission			
Male gender	572 (60.5)	314 (64.6)	.17
Age	65 (53–75)	71 (59–78)	<.0001
Simplified Acute Physiology Score	43 (33–53)	56 (44.5–73)	<.0001
Sequential Organ Failure Assessment	6 (4–9)	9 (6–12)	<.0001
Admission category			
Medical	636 (67.5)	341 (70.2)	.18
Emergency surgery	220 (23.4)	115 (23.7)	
Scheduled surgery	86 (9.1)	30 (6.2)	
McCabe score			
1	534 (56.7)	162 (33.3)	<.0001
2	348 (37)	248 (51)	
3	59 (6.3)	76 (15.6)	
Main symptom at admission			
Multiple organ failure	24 (2.5)	45 (9.3)	<.0001
Shock	346 (36.6)	201 (41.4)	.04
Acute respiratory failure	334 (35.3)	158 (32.5)	.17
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	27 (2.9)	10 (2.1)	.4
Acute renal failure	29 (3.1)	9 (1.9)	.18
Coma	68 (7.2)	35 (7.2)	.99
Continuous monitoring	83 (8.8)	25 (5.1)	.01
Comorbidities (Knaus definitions)			
Chronic respiratory failure	160 (16.9)	93 (19.1)	.34
Immunodeficiency	181 (19.1)	131 (27)	.0004
Chronic heart failure	99 (10.5)	83 (17.1)	.0002
Chronic hepatic failure	39 (4.1)	53 (10.9)	<.0001
Chronic renal failure	35 (3.7)	21 (4.3)	.52
Diabetes mellitus	114 (12.1)	64 (13.2)	.46
At least one chronic illness	424 (44.8)	308 (63.4)	.0001
Septic shock	247 (26.1)	233 (47.9)	.0001
Hospital stay before intensive care unit admission, days (interquartile range)	6 (2–13)	7 (3–16)	.02
Intensive care unit stay, days (interquartile range)	9 (5–17)	10 (5–18)	—
Hospital stay, days (interquartile range)	37 (23–63)	22 (13–38)	—
Treatments			
Corticosteroids	254 (26.8)	163 (33.5)	.0007
Early appropriate antimicrobials	742 (78.4)	346 (71.2)	.003
Organisms			
<i>Staphylococcus aureus</i>	62 (6.6)	40 (8.2)	.14
Other Gram-positive	72 (7.6)	35 (7.2)	
Nonfermentative GNB <sup>a</sup>	34 (3.4)	22 (4.5)	
Other Gram-negative	166 (17.5)	71 (14.6)	
Fungi only	14 (1.5)	7 (1.4)	
Other only	22 (2.3)	6 (1.2)	
Undocumented	413 (43.7)	192 (39.5)	
Multiple organisms	163 (17.2)	113 (23.3)	
Multidrug-resistant bacteria	75 (7.9)	62 (12.8)	.0004
Infection sites			
Pneumonia	314 (33.2)	167 (34.4)	.04
Intra-abdominal	150 (15.9)	68 (14)	
Urinary tract	72 (7.6)	22 (4.5)	
Other only <sup>b</sup>	287 (30.3)	142 (29.2)	
Multiple sites	123 (13)	87 (17.9)	
Bacteremia	349 (36.9)	214 (43)	.0002
Primary	144 (15.2)	76 (15.6)	
Secondary	205 (21.7)	138 (28.4)	

<sup>a</sup>Nonfermentative GNB, nonfermentative Gram-negative bacteria (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia*). *p* value: univariate subdistribution model; <sup>b</sup>other: meningitis, cellulitis, endocarditis, for instance.

Results were expressed as numbers (percentages) for categorical variables and as medians (quartiles) for continuous variables. Sites of infection and organisms were handled as categories predefined by the OUTCOMEREA expert committee based on data in the literature (see statistical section). When there was more than one organism or site, the episode was classified only in the multiple organism or multiple site group. Episodes of bacteremia were classified as primary when no other site of infection was identified and as secondary when both the blood cultures and specimens from a clinically identified source grew the same micro-organism.

links.lww.com/CCM/A249)). The ICU-acquired group had significantly fewer episodes related to peritonitis and significantly more related to pneumonia, multiple infection sites, and intravascular catheters. Bacteremia was considerably more common in the community- and hospital-acquired categories than in the ICU-acquired category (Supplemental Table 1 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A249>]). As expected, bacteremia (primary or associated with an infection site) was associated with higher mortality in the univariate analysis in all three place-of-acquisition categories.

We also analyzed two subgroups before and after 2005 (middle of the duration of the database) and found no time difference between these two periods (Supplemental Tables 2–4 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A249>]).

Among causative organisms, aerobic Gram-negative bacteria were more common than aerobic Gram-positive bacteria. The contribution of aerobic Gram-negative bacteria and that of multiple bacteria increased from the community- to the hospital-acquired category and from the hospital- to the ICU-acquired category (Supplemental Table 1). Among causative organisms, the proportion with multidrug resistance was 4% in the community-acquired category, 9.6% in the hospital-acquired category, and 28.9% in the ICU-acquired category. Nonfermentative Gram-negative bacteria (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, and *Stenotrophomonas maltophilia*), coagulase-negative *Staphylococcus*, and fungi were significantly more frequent in the ICU-acquired category than in the other two categories and were associated with higher mortality rates in the univariate analysis (Tables 1–3). Clinically suspected undocumented infections were less common in the ICU-acquired category (2.2%) than in the community-acquired (42.3%) or hospital-acquired (40.3%) categories and were not associated with mortality in the univariate analyses (see Supplemental Table 1 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A249>]). If we took into account only severe sepsis with microbiologic documentation, the impact of antimicrobials remained similar for community-acquired and hospital-acquired severe sepsis (community-acquired: adjusted hazard ratio [95% confidence interval], 0.70 [0.51–0.95]; *p* = .02; hospital-acquired: adjusted hazard ratio [95% confidence interval], 0.85 [0.65–1.11]; *p* = .25), whereas it remains

Table 3. Intensive care unit-acquired severe sepsis (1012 episodes)

Variable	Survivors (n = 617)	Decedents (n = 395)	<i>p</i>
Variables at intensive care unit admission			
Male gender	400 (64.8)	278 (70.4)	.08
Age	63 (52–74)	70 (59–77)	<.0001
Simplified Acute Physiology Score	45 (35–57)	50 (39–65)	<.0001
Sequential Organ Failure Assessment	6 (4–8)	8 (6–11)	<.0001
Admission category			
Medical	425 (69)	276 (69.9)	.75
Emergency surgery	119 (19.3)	74 (18.7)	
Scheduled surgery	72 (11.7)	45 (11.4)	
McCabe score			
1	381 (61.9)	186 (47.1)	<.0001
2	211 (34.3)	175 (44.3)	
3	24 (3.9)	34 (8.6)	
Main symptom at admission			
Multiple organ failure	26 (4.2)	29 (7.3)	.02
Shock	163 (26.4)	122 (30.9)	.18
Acute respiratory failure	206 (33.4)	118 (29.9)	.21
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	22 (3.6)	12 (3)	.83
Acute renal failure	22 (3.6)	15 (3.8)	.90
Coma	91 (14.7)	50 (12.7)	.37
Continuous monitoring	47 (7.6)	29 (7.3)	.99
Comorbidities (Knaus definitions)			
Chronic respiratory failure	112 (18.2)	76 (19.2)	.62
Immunodeficiency	94 (15.2)	65 (16.5)	.39
Chronic heart failure	83 (13.5)	74 (18.7)	.03
Chronic hepatic failure	43 (7)	44 (11.1)	.02
Chronic renal failure	21 (3.4)	23 (5.8)	.01
Diabetes mellitus	85 (13.8)	47 (11.9)	.45
At least one chronic illness	278 (45.1)	225 (57)	<.0001
Time from admission to intensive care unit severe sepsis, days (interquartile range)			
	7 (4–11)	7 (4–11)	.06
Intensive care unit stay, days (interquartile range)			
	23 (14–40)	20 (13–31)	
Hospital stay, days (interquartile range)			
	49 (30–77)	28 (17–41)	
On the day of severe sepsis diagnosis			
Severity			
Septic shock	109 (17.7)	123 (31.1)	<.0001
Sequential Organ Failure Assessment	6 (4–8)	8 (6–11)	<.001
Sequential Organ Failure Assessment 2 days before diagnosis of severe sepsis	6 (4–8)	7 (5–10)	.001
Procedures			
Vasopressors	290 (47)	259 (65.6)	<.0001
Mechanical ventilation	518 (84)	356 (90.1)	.01
Arterial catheter	223 (36.1)	154 (39)	.21
Central catheter	349 (56.6)	242 (61.3)	.18
Swan–Ganz catheter	18 (2.9)	36 (9.1)	<.0001
At least one intravascular catheter	109 (17.7)	123 (31.1)	<.0001
Urinary tract catheter	579 (93.8)	362 (91.6)	.12
Treatments			
Corticosteroids	176 (28.5)	126 (31.9)	.23
Early appropriate antimicrobials	333 (54)	192 (48.6)	.18
Organisms			
<i>Staphylococcus aureus</i>	89 (14.4)	42 (10.6)	.1
Other Gram-positive	52 (8.4)	28 (7.1)	
Nonfermentative GNB <sup>a</sup>	85 (13.8)	61 (15.4)	
Other <i>Enterobacteriaceae</i> species	52 (9.1)	40 (10.1)	
Other Gram-negative	69 (11.2)	41 (10.4)	
Fungi	33 (5.3)	33 (8.4)	
Other	45 (7.3)	15 (3.8)	
Multiple organisms	188 (30.5)	135 (34.2)	

strictly unchanged for ICU-acquired episodes.

After adjustment for severity, comorbidities, and early appropriate antimicrobials, we found no associations linking organism type, multidrug resistance, or infection site with mortality in any of the three place-of-acquisition categories. The early use of appropriate antimicrobials was associated with lower mortality in the community-acquired (0.64 [0.51–0.8], *p* = .0001), hospital-acquired (0.72 [0.58–0.88], *p* = .0011), and ICU-acquired (0.79 [0.64–0.97], *p* = .0272) categories (Tables 4–6). Overall this suggests similarity between documented infections vs. the other ones as long as we respect recommendation and adapt our choice on the ecology of our department. Of note, in none of the place-of-acquisition categories was clinically suspected undocumented infection or low-dose corticosteroid therapy associated with mortality. Furthermore, pooling all type of episodes (community-, hospital-, and ICU-acquired severe sepsis) did not influence our main results (Supplemental Table 5 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A249>]).

## DISCUSSION

We found that the characteristics of the infectious process were not independent predictors of inhospital mortality from severe sepsis. Thus, after adjustment for confounders including early appropriate antimicrobials, neither the infection site (with or without bacteremia) nor the causative organism (with or without multidrug resistance) was associated with mortality in any of the three place-of-acquisition groups (community, hospital, and ICU). This finding is in contrast to the results of studies that found an independent effect on mortality of each of the four PIRO components (predisposition, infection, response, and organ failure) (2, 3) but failed to adjust for early appropriate antimicrobials in addition to other confounders such as severity, comorbidities, and organ dysfunction (18).

Variations in case-mix, sepsis severity, organ dysfunction, specific infection sites studied and, above all, place of acquisition have been documented across ICUs and countries (1, 19–21). These factors may affect the distribution of infection sites and causative organisms, and they influence mortality. This variability in sepsis characteristics probably explains in large part the conflicting results in a review found among

Table 3.—Continued

Variable	Survivors (n = 617)	Decedents (n = 395)	<i>p</i>
Multidrug-resistant bacteria	163 (26.4)	129 (32.7)	.05
Infection sites			.50
Pneumonia	308 (49.9)	184 (46.6)	
Urinary tract	76 (12.3)	43 (10.9)	
Intra-abdominal sites	41 (6.6)	25 (6.3)	
Other <sup>b</sup>	144 (23.3)	103 (27.1)	
Multiple sites	48 (7.8)	36 (9.1)	
Bacteremia	105 (17)	103 (26.1)	.0001
Primary	35 (5.7)	33 (8.4)	
Secondary	70 (11.3)	70 (17.7)	

<sup>a</sup>Nonfermentative GNB, nonfermentative Gram-negative bacteria (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia*). *p* value: univariate subdistribution model; <sup>b</sup>other: meningitis, cellulitis, endocarditis, for instance.

Results were expressed as numbers (percentages) for categorical variables and as medians (quartiles) for continuous variables. Sites of infection and organisms were handled as categories predefined by the OUTCOMEREA expert committee based on data in the literature (see statistical section). When there was more than one organism or site, the episode was classified only in the multiple organisms or multiple site groups. Episodes of bacteremia were classified as primary when no other site of infection was identified and as secondary when both the blood cultures and specimens from a clinically identified source grew the same micro-organism.

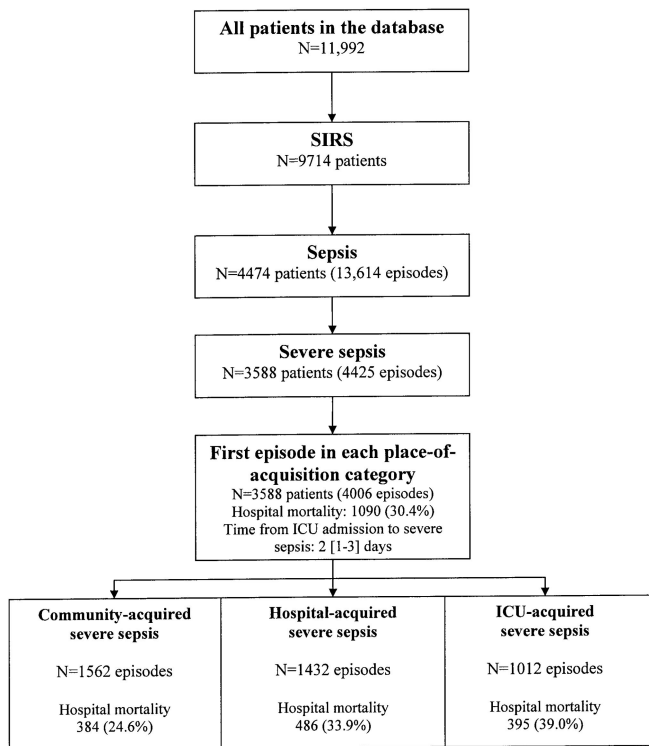


Figure 1. Flow diagram of the 3,588 patients with severe sepsis (4,006 episodes) who formed the basis for the study and who were taken from the 11,992 patients included in the OUTCOMEREA database. The first episode of severe sepsis was taken into account in each place-of-acquisition category (community, hospital, and intensive care unit [ICU]). Thus, some patients had more than one severe sepsis episodes included in the study (e.g., one community-acquired and one hospital- and/or ICU-acquired episode). Data are expressed as number (%). SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

501 English-language studies of sepsis published >30 yrs (7). An important source of variation is place of acquisition (community, hospital, or ICU), which was associated with very different infection sites, causative pathogens, and outcomes in our

study and in earlier work (1, 20). Failure to adjust for all confounding factors may also affect the results of studies of sepsis outcomes. Actually, crude mortality is often used as a marker for infection severity, which may be inappropriate, particularly in

ICU patients, who are exposed to many other causes of death (22). We therefore conducted separate analyses of community-, hospital-, and ICU-acquired severe sepsis; and we adjusted for multiple potential confounders. The impact of early appropriate antimicrobials seemed to decrease from the community-acquired to the hospital-acquired category and from the hospital-acquired to the ICU-acquired category. One possible explanation to these differences is that, as the time goes by in the hospital or ICU, the underlying disease and comorbidities may make an increasingly large contribution to the risk of death.

The distributions of causative organisms and infection sites in our study were consistent with earlier reports (6, 19, 20, 23). Aerobic Gram-negative bacteria were more common than aerobic Gram-positive bacteria, and their prevalence increased from the community-acquired to the hospital-acquired group and from the hospital-acquired to the ICU-acquired group (Supplemental Table 1 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A249>]). This finding may be related to the larger proportion of episodes related to multiple pathogens in the ICU group, as reported previously. In contrast to our findings, a survey of sepsis in the United States from 1979 to 2000 showed that Gram-positive bacteria became the predominant pathogens after 1987 (24) in keeping with other studies done in the early 2000s (2, 18, 21). However, recent studies, particularly those focusing on severe sepsis, showed a new trend toward a predominance of Gram-negative bacteria (19, 21, 25) consistent with our results. A decrease in *Staphylococcus aureus* has also been reported. In our study, the causative organism did not affect mortality, in keeping with recent data (17, 22, 26, 27) and in contradiction to earlier studies (7, 18).

Our findings do not challenge the fact that some strains are more virulent than others and that some infection sites are more likely than others to cause severe sepsis requiring ICU admission. However, when infected patients reach the same severity, the outcome is not affected any more by the initial virulence of the organism. Reasons for ICU referral include not only severe acute illness, but also severe underlying illnesses, a systemic response to infection, and organ dysfunction (Predisposition, Response, and Organ dysfunctions of the PIRO concept, respectively). Neither the infection site nor the micro-organism influences the mortality irrespective of the

**Table 4.** Influence of severity, infection site, and organism on in-hospital mortality for the community-acquired episodes of severe sepsis

Variable	Subdistribution Hazard Ratio and Confidence Interval	p Value by Wald Chi-Square Test
Simplified Acute Physiology Score	1.05 (1.04–1.05)	<.0001
Septic shock	1.73 (1.39–2.16)	<.0001
At least one chronic illness	1.41 (1.13–1.74)	.002
Infection sites <sup>a</sup>		.39
Pneumonia	Reference	
Urinary tract	1.17 (0.78–1.77)	
Intra-abdominal sites	1.05 (0.71–1.55)	
Other	0.88 (0.67–1.16)	
Multiple sites	1.24 (0.89–1.71)	
Specific sites		
Bacteremia	1.11 (0.88–1.41)	.37
Organisms <sup>a</sup>		.55
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Reference	
Other Gram-positive	1.15 (0.7–1.88)	
<i>Escherichia coli</i>	0.95 (0.56–1.61)	
Other Gram-negative	1.09 (0.69–1.74)	
Other <sup>b</sup>	0.66 (0.3–1.47)	
Undocumented	1.12 (0.73–1.72)	
Multiple organisms	0.85 (0.54–1.34)	
Specific		
Multidrug-resistant bacteria	0.87 (0.54–1.40)	.56
Treatment		
Early appropriate antimicrobials	0.64 (0.51–0.80)	.0001
Corticosteroids	1.02 (0.82–1.28)	.85

<sup>a</sup>Reported organisms and infection sites are those in episodes with a single organism and single site; <sup>b</sup>anaerobic flora, other filamentous fungi, parasites, viruses.

Results were expressed as numbers (percentages) for categorical variables and as medians (quartiles) for continuous variables.

**Table 5.** Influence of severity, infection site, and organism on in-hospital mortality for the hospital-acquired episodes of severe sepsis

Variable	Subdistribution Hazard Ratio and Confidence Interval	p Value by Wald Chi-Square Test
Simplified Acute Physiology Score	1.04 (1.03–1.04)	<.0001
Septic shock	1.45 (1.18–1.76)	.003
At least one chronic illness	1.62 (1.34–1.95)	<.0001
Infection sites <sup>a</sup>		.49
Urinary tract only	Reference	
Pneumonia only	1.41 (0.89–2.23)	
Intra-abdominal only	1.29 (0.79–2.12)	
Other only	1.32 (0.83–2.11)	
Multiple sites	1.51 (0.94–2.42)	
Specific sites		
Bacteremia	1.12 (0.91–1.37)	.29
Organisms <sup>a</sup>		.22
Other Gram-positive <sup>b</sup>	Reference	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.33 (0.83–2.12)	
Nonfermentative Gram-negative bacteria <sup>c</sup>	1.16 (0.67–2.00)	
Other Gram-negative	1.11 (0.73–1.67)	
Fungi	0.71 (0.3–1.69)	
Other <sup>d</sup>	0.75 (0.31–1.79)	
Undocumented	1.32 (0.91–1.91)	
Multiple organisms	1.44 (0.97–2.13)	
Specific		
Multiple drug-resistant bacteria	1.11 (0.82–1.52)	.49
Treatment		
Early appropriate antimicrobials	0.72 (0.58–0.88)	<.001
Corticosteroids	1.03 (0.84–1.25)	.79

<sup>a</sup>Reported organisms and infection sites are those in episodes with a single organism and single site; <sup>b</sup>*Streptococcus pneumoniae*, other streptococci, and coagulase-negative *Staphylococcus*; <sup>c</sup>*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia*; <sup>d</sup>anaerobic flora, other filamentous fungi, parasites, viruses.

Results were expressed as numbers (percentages) for categorical variables and as medians (quartiles) for continuous variables.

place of acquisition. Conceivably, the favorable impact of the early appropriate antimicrobial therapy may be greater in patients with greater disease severity, for instance those with hemodynamic failure or bacteremia (6, 30, 31).

In our study, the lungs, abdomen, and urinary tract accounted for approximately 70% of cases of severe sepsis, in keeping with the literature (21). The presence of multiple infection sites was associated with mortality in the multivariate analyses (1, 20), but adjusting for early appropriate antimicrobials abolished this association. Bacteremia alone or in combination with focal infection has been consistently described as associated with greater disease severity (21, 32, 33). Thus, in a prospective cohort study, bacteremia was a feature in 17% of patients with sepsis, 25% of those with severe sepsis, and 69% of those with septic shock (31). We found that bacteremia was associated with mortality in the univariate analysis but not after adjusting for early appropriate antimicrobials. Furthermore, none of the other infection sites was associated with mortality in the adjusted analyses. Previously observed discrepancies may be related to comorbidities, age, and severity of severe sepsis (7, 18, 19, 24). Recent studies found higher mortality rates in patients with specific causative microorganisms, particularly multidrug-resistant organisms such as *Pseudomonas aeruginosa* (Extended Study of Prevalence of Infection in Intensive Care II) (19) or fungi (33). However, the analyses were not adjusted for early appropriate antimicrobial therapy known to be associated with mortality (4, 19, 34). In keeping with our findings, several recent studies found that systemic inflammation and coagulation abnormalities were closely related with mortality but not with the nature of the causative organisms (17, 26–29). For instance, in patients with *S. aureus* ventilator-associated pneumonia, methicillin resistance had no impact on mortality after adjustment for confounders (35). The proportion of severe sepsis episodes related to fungi in our population was lower than in previous studies, for instance half that in the Extended Study of Prevalence of Infection in Intensive Care II studies (19). This difference may be related to differences in case-mix or to earlier appropriate use of antifungal drugs in high-risk patients in our study.

Clinically suspected undocumented infection may be difficult to confirm and does not allow a full assessment of the appropriateness of early antimicrobials. However,



Table 6. Influence of severity, infection site, and organism on in-hospital mortality for the intensive care unit-acquired episodes of severe sepsis

Variable	Subdistribution Hazard Ratio and Confidence Interval	p Value by Wald Chi-Square Test
At admission		
Age	1.02 (1.01–1.03)	<.0001
At least one chronic illness	1.41 (1.15–1.72)	.001
On day 1 of severe sepsis		
Time in intensive care unit until severe sepsis onset	1.03 (1.01–1.05)	.002
Sequential Organ Failure Assessment	1.16 (1.12–1.19)	<.0001
Septic shock	1.28 (1.01–1.61)	.04
Infection sites <sup>a</sup>		.92
Urinary tract only	Reference	
Pneumonia only	1.01 (0.71–1.44)	
Intra-abdominal only	0.86 (0.51–1.43)	
Other only	0.91 (0.62–1.34)	
Multiple sites	0.98 (0.62–1.57)	
Specific sites		
Bacteremia	1.59 (1.22–2.06)	.0005
Organisms <sup>a</sup>		.42
<i>Staphylococcus aureus</i>	Reference	
Other Gram-positive <sup>b</sup>	0.95 (0.58–1.57)	
Nonfermentative Gram-negative bacteria <sup>c</sup>	1.28 (0.84–1.93)	
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	1.31 (0.84–2.06)	
Other Gram-negative	1.28 (0.83–1.98)	
Fungi	1.25 (0.74–2.11)	
Other <sup>d</sup>	0.78 (0.43–1.42)	
Multiple organisms	1.33 (0.92–1.91)	
Specific		
Multidrug-resistant bacteria	0.98 (0.77–1.27)	.90
Treatment		
Early appropriate antimicrobials	0.79 (0.64–0.97)	.03

<sup>a</sup>Reported organisms and infection sites are those in episodes with a single organism and single site; <sup>b</sup>*Streptococcus pneumoniae*, other streptococci, and coagulase-negative *Staphylococcus*; <sup>c</sup>non-fermentative Gram-negative bacteria: *Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, *Stenotrophomonas maltophilia*; <sup>d</sup>anaerobic flora, other filamentous fungi, parasites, viruses.

clinically suspected undocumented infections are very common among patients and must, therefore, be included in the analysis (21). In most sepsis episodes, the causative organism is unknown initially and the first antimicrobials must therefore be selected according to recommendations based on place of acquisition, local epidemiology of multidrug-resistant bacteria, patient colonization, and prior antimicrobials. In early studies, undocumented infection with severe sepsis was associated with higher mortality rates compared with documented infection (36). However, this finding was not replicated in recent studies, including ours. Thus, current recommendations may be effective in ensuring early appropriate antimicrobial therapy in patients with undocumented infection and severe sepsis.

We found that after adjustment for severity and organ dysfunction, and for early appropriate antimicrobials, the organism or resistance pattern did not affect mortality. Several studies found that early inappropriate antimicrobial therapy had little or no effect on mortality in

patients with infection (37–40). However, the patients included in these studies had less severe infections with fewer hemodynamic disturbances, and the time to appropriate antimicrobial therapy was therefore probably less crucial compared with unselected patients with severe sepsis (37–41). In a study of septic shock, a shorter time from hypotension onset to appropriate antimicrobial therapy strongly predicted better survival (30).

Using the Simplified Acute Physiology Score III cohort, a study by Moreno et al (2) successfully built a variant of PIRO having three levels (Predisposition, Injury/Infection, and Response expressed as the Sepsis-related organ Failure Assessment score). This variant based only on objective criteria significantly predicted mortality in patients with sepsis. The respective role for each of the four PIRO components was assessed in a development cohort (Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis [PROWESS] study) and validated in a large registry database

(Prostate Cancer Genetic Research Study [PROGRESS]) (3). In both cohorts, infection (I component) was independently associated with mortality. However, the analyses were not adjusted for the severity of severe sepsis at diagnosis. Furthermore, infection was defined based on a variable combination of infection site and pathogen but failed to consider place of acquisition—community-, hospital-, and ICU-acquired severe sepsis as distinct entities or initial antimicrobial therapy. We only took into account the first episode of ICU-acquired severe sepsis. The occurrence of multiple episodes might have influenced our final results. However, <20% of patients underwent more than one episode of ICU-acquired severe sepsis and this hypothesis appeared unlikely.

A limitation of this study is the exact timing of the administration of the antibiotic is not available in the present study, particularly if it was an episode of hypotension.

In conclusion, after adjustment on confounders including early appropriate antimicrobials, the characteristics of the infectious process (site and causative organism) were not associated with mortality in patients with severe sepsis acquired in the community, hospital, or ICU. This finding highlights the need for careful attention to developing optimal international and local recommendations for selecting initial antimicrobials.

## REFERENCES

1. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, et al: Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: Age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005; 20:46–58
2. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, et al: Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34:496–504
3. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, et al: Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37: 1329–1335
4. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al: Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115:529–535
5. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
6. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results

- in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009; 136:1237–1248
7. Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, et al: New method of classifying infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2004; 32:1510–1526
  8. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, et al: Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:146–154
  9. Misset B, Nakache D, Vesin A, et al: Reliability of diagnostic coding in intensive care patients. *Crit Care* 2008; 12:R95
  10. Azoulay E, Pochard F, Garrouste-Orgeas M, et al: Decisions to forgo life-sustaining therapy in ICU patients independently predict hospital death. *Intensive Care Med* 2003; 29:1895–1901
  11. Calandra T, Cohen J: The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1538–1548
  12. Pham LH, Brun-Buisson C, Legrand P, et al: Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Comparison of a plugged telescoping catheter with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1055–1061
  13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27–S72
  14. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133–164
  15. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711–1725
  16. Sobel JD, Kaye D: Urinary tract Infection. Sixth Edition. In: Principle and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 875–905
  17. Fine JP, Gray RJ: A proportional hazards model for the model for the subdistribution of a competing risk. *JASA* 1999; 94:496–509
  18. Levi M, van der Poll T: Coagulation in sepsis: All bugs bite equally. *Crit Care* 2004; 8:99–100
  19. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, et al: Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 2003; 37:50–58
  20. Esper AM, Moss M, Lewis CA, et al: The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:2576–2582
  21. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323–2329
  22. Alberti C, Brun-Buisson C, et al: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28:108–121
  23. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1):S64–S74
  24. Timsit JF: Sepsis: Let's go back to the infectious process. *Crit Care Med* 2004; 32:1616–1617
  25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
  26. Opal SM, Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
  27. Calandra T: Antibiotic usage and resistance: Gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA* 2009; 302:2367–2368
  28. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, et al: Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative microorganism. *Crit Care* 2004; 8:R82–R90
  29. Wheeler AP: Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis. *Chest* 2007; 132:1967–1976
  30. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
  31. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273:117–123
  32. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al: EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:580–588
  33. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, et al: Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: A reappraisal. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1118–1126
  34. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
  35. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al: Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41:1224–1231
  36. Reyes WJ, Brimiouille S, Vincent JL: Septic shock without documented infection: An uncommon entity with a high mortality. *Intensive Care Med* 1999; 25:1267–1270
  37. Roghmann MC: Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1001–1004
  38. Kim SH, Park WB, Lee CS, et al: Outcome of inappropriate empirical antibiotic therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Analytical strategy using propensity scores. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:13–21
  39. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, et al: Impact of initial discordant treatment with beta-lactam antibiotics on clinical outcomes in adults with pneumococcal pneumonia: A systematic review. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1567–1574
  40. Osih RB, McGregor JC, Rich SE, et al: Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:839–844
  41. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al: The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:412–418

## APPENDIX

### Members of the OUTCOMEREA Study Group

*Scientific Committee.* Jean-François Timsit (Hôpital Albert Michallon and INSERM U823, Grenoble, France), Pierre Moine (Surgical ICU, Denver, CO), Arnaud de Lassence (ICU, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France), Elie Azoulay (Medical ICU, Hôpital Saint Louis, Paris, France), Yves Cohen (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), Maité Garrouste-Orgeas (ICU Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Lilia Soufir (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Jean-Ralph Zahar (Department of Microbiology, Hôpital Necker, Paris, France), Christophe Adrie (Department of Physiology, Hôpital Cochin, France), Hôpital Saint-Joseph, Paris France), Christophe Clec'h (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), and Jean Carlet (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France).

*Biostatistical and Informatics Expertise.* Jean-François Timsit (Epidemiology of Cancer and Severe Illnesses, INSERM U823, Grenoble, France), Sylvie Chevreton (Medical Computer Sciences and Biostatistics Department, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), Adrien Francais (Epidemiology of Cancer and Severe Illnesses, INSERM U823, Grenoble, France), Muriel Tafflet (Outcomerea, France); Frederik Lecorre (Supelec, France), and Didier Nakache (Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France).

*Investigators of the OUTCOMEREA Database.* Christophe Adrie (Department of Physiology, Hôpital Cochin, France), Bernard Allaouchiche (Surgical ICU, Hôpital Edouard Herriot, Lyon) Caroline Bornstain (ICU, Hôpital de Montfermeil, France), Alexandre Boyer (ICU, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France), Antoine Caubel (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Christine Cheval (SICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Marie-Alliette Costa de Beauregard (Nephrology, Hôpital Tenon, Paris, France), Jean-Pierre Colin (ICU, Hôpital de Dourdan, Dourdan, France), Anne-Sylvie Dumenil (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart France), Adrien Descorps-Declere (Hôpi-

tal Antoine Bécclère, Clamart France), Jean-Philippe Fosse (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France), Samir Jamali (ICU, Hôpital de Dourdan, Dourdan, France), Christian Laplace (ICU, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Bicêtre, France), Thierry Lazard (ICU, Hôpital de la Croix Saint-Simon, Paris, France), Eric Le Mière (ICU, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France), Laurent Montesino (ICU, Hôpital Bichat, Paris, France), Bruno Mourvillier (ICU, Hôpital Bichat, France), Benoît Misset (ICU, Hôpital Saint-Joseph, Paris, France), Delphine Moreau (ICU, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), Roman Mounier (ICU, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France), Car-

ole Schwebel & Yohann Dubois, (University Hospital A Michallon, Grenoble, France), Jean-Francois Timsit (University Hospital A Michallon, Grenoble, France), Gilles Troché (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart France), Marie Thuong (Agence de Biomédecine, Saint Denis, France), Dany Golgran-Toledano (CH Gonesse, France), and François Vincent (ICU, Hôpital Avicenne, Bobigny, France).

*Clinical Research Assistants.* Caroline Tournegros (Hôpital Albert Michallon), Silvia Calvino (Hôpital Albert Michallon), Loic Ferrand (Hôpital Albert Michallon), and Samir Bekhouche (Hôpital Saint Louis).

## Résumé :

Les infections nosocomiales à bactéries multi-résistantes sont en constante augmentation en réanimation. Elles ont des conséquences individuelles et collectives majeures. La mortalité en réanimation et les prolongations des durées de séjour sont les deux principales conséquences individuelles connues à ce jour. Plusieurs facteurs confondants rendent l'interprétation des études difficiles, dont l'état sous jacent du patient, la virulence de la bactérie et l'adéquation thérapeutique. Mesurer la part de chacun de ces facteurs et préciser leur responsabilité respective est indispensable pour mobiliser les différents acteurs et améliorer le pronostic des patients en réanimation.

Dans cette thèse nous avons souhaité approcher la réponse quant aux conséquences individuelles. A partir d'une base de données incluant des patients de réanimation, nous avons utilisé les méthodes statistiques les plus récentes et avons tenté de prendre en compte les différents facteurs confondants, pour répondre à trois questions précises que sont : la mortalité liée à une espèce bactérienne donnée, les facteurs associés à la mortalité des patients présentant un sepsis sévère ou choc septique en réanimation et les conséquences liées à l'isolement des patients infectés ou colonisés avec une bactérie multi-résistante.

Nous montrons que (1) par l'intermédiaire d'une prolongation de la durée de séjour en réanimation, l'infection à *Clostridium difficile* augmente la pression de colonisation, sans pour autant avoir d'impact direct sur le décès. (2) que le pronostic des sepsis sévères et des chocs septiques dépend de l'adéquation de l'antibiothérapie et que les bactéries résistantes sont plus souvent traitées de manière inadéquate. (3) que l'isolement contact est associé non seulement à une augmentation attendue du risque de pneumonie nosocomiale à germe multi-résistants mais aussi à une augmentation du risque d'erreurs thérapeutiques et d'événements indésirables non infectieux. Cet impact délétère suggéré par des études en dehors de la réanimation doit être pris en compte lors de la mise en place des précautions contact en réanimation.

## Abstract :

Nosocomial infections with multidrug-resistant bacteria are increasing in ICU. They have major individual and collective consequences. Mortality in the ICU and prolongation of length of stay are the two main individual consequences known to date. Several confounding factors make it difficult to interpret studies, including the patient's underlying condition, the virulence of bacteria and the adequacy of therapy. It is essential to measure the share of each of these factors and to clarify their respective responsibilities to mobilize the different actors and improve the prognosis of patients in intensive care.

In this thesis, and drawing upon a database including ICU patients, we used the latest statistical methods and tried to take into account the various confounding factors to evaluate the individual consequences of multidrug-resistant bacteria in ICU. We sought to address three specific questions: mortality linked to specific bacterial species, factors associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit, and the consequences of the isolation of patients infected or colonized with multidrug-resistant bacteria.

We demonstrated that (1) because they are associated with a longer stay in intensive care unit, *Clostridium difficile* infections increase the pressure of colonization although they have no direct consequence on mortality; (2) the prognosis of severe sepsis or septic shock depends on the adequacy of the antibiotic therapy and that resistant bacteria are often inadequately treated; and (3) that isolation is not only associated with an expected increase in the risk of nosocomial pneumonia with multi-drug resistant pathogens strains but also with an increase in non-infectious adverse events.