

Mémoire de Maîtrise en médecine No 830

# Analyse des épisodes de bactériémies chez les patients nécessitant une prise en charge aux soins intensifs

## **Etudiante**

Elodie Oppliger

## **Tuteur**

Dr. Philippe Eggimann

Service de médecine intensive adulte, CHUV

## **Expert**

Prof. Giorgio Zanetti

Service de médecine préventive hospitalière, CHUV

Lausanne, décembre 2012

## **Analysis of 103 consecutive episodes of bacteremia occurring over one year in a large mixed ICU**

Oppliger E, Tsai DH, Revelly JP, Que YA, Guessous I, Eggimann P

Service of Adult Intensive Care Medicine (SMIA), Institute of Social and Preventive Medicine (IUMSP), CHUV and UNIL, Lausanne, Switzerland

### Introduction

Bacteremia are among the leading forms of severe infections requiring ICU management, and have been reported to be associated with important morbidity and mortality. Bloodstream infection (BSI) can be classified as hospital-acquired (HA), healthcare-associated (HCA) and community-acquired (CA). Each type has its own characteristics and outcome.

### Methods

We analyzed all consecutive episodes of bacteremia occurring in patients hospitalized in our mixed 32-bed ICU over a 12 month period (01.10.2009-30.09.2010). HA BSI were prospectively included in a multicenter study (EUROBACT). We adapted the case report form to analyze retrospectively all other cases of BSI. Chi-square tests were used for the categorical variables and ANOVA tests for the continuous variables.

### Results

Bacteremia occurred in 103 patients (120 bacteria) for an incidence-density of 49.3 episodes/1000 admissions. Among HA episodes, about one quarter of episodes was related to vascular accesses, including two thirds acquired outside of the ICU. Concerning HCA BSI, two-thirds originated from the urinary tract. In contrast, a respiratory origin was found in one third of CA episodes. Multiresistant microorganisms were more frequent in HA and HCA BSI.

The overall mortality was 32%, as compared to 7.9% and 13.6% for the overall ICU and hospital mortality of other ICU patients over the same period, respectively. In a multivariate model, age (1.06 [1.02-1.11]), septic shock (3.11 [1.16-8.33]) and renal replacement (7.81 [1.50, 14.93]) were significantly associated with a fatal outcome.

### Conclusion

Two-thirds of bacteremia documented among ICU patients were nosocomial and in contrast to those community-acquired, Gram-negatives represented the majority of them. However, CA bacteremia were associated with a higher rate of septic shock and death. The microbiological characteristics of HCA episodes were more similar to those HA, that is why it is important to individualize this category in order to adapt the antibiotics.

Keywords : bloodstream infection, intensive care unit, community-acquired, healthcare-associated, nosocomial

*Ce travail a fait l'objet d'un abstract\* puis d'un poster présenté lors du congrès annuel commun des Sociétés Suisses de Médecine Intensive (SSMI), d'Anesthésiologie et de Réanimation (SSAR) et de Médecine d'Urgence et de Sauvetage (SSMUS) qui s'est tenu à Bâle du 16 au 18 novembre 2012.*

\* *Swiss Medical Forum 2012; 12(Suppl. 59): 43S*

A.	Introduction.....	5
I.	Définitions et classifications .....	5
1.	Classification selon la sévérité clinique des bactériémies : sepsis, sepsis sévère et choc septique .....	5
1.1	Bactériémie, fungémie et septicémie .....	5
1.2	Sepsis .....	5
1.3	Sepsis sévère .....	5
1.4	Choc septique .....	6
2.	Classification selon le contexte d'apparition de la septicémie : septicémie communautaire, nosocomiale et liée aux soins.....	6
2.1	Septicémie communautaire .....	6
2.2	Septicémie nosocomiale.....	6
2.3	Septicémie liée aux soins.....	6
3.	Classification selon l'origine de la bactériémie : bactériémie primaire et secondaire .....	7
II.	Epidémiologie .....	7
III.	Microbiologie.....	8
IV.	Scores prédictifs aux soins intensifs : APACHE II, SOFA et SAPS II.....	9
1.	APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) .....	9
2.	SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) .....	9
3.	SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) .....	9
V.	Prise en charge.....	9
1.	Diagnostic précoce .....	9
2.	Antibiothérapie et contrôle de la source .....	10
3.	Traitements de soutien .....	10
4.	Traitements adjuvants.....	11
VI.	Impact .....	11
1.	Mortalité.....	11
2.	Durée de séjour .....	12
3.	Coûts.....	12
B.	Méthodologie du travail.....	12
I.	Echantillonnage et design .....	12
II.	CRF .....	13
III.	Récolte des données.....	14
IV.	Analyse statistique .....	14

C.	Résultats .....	14
I.	Nombre de cas et répartitions .....	14
II.	Tableaux des résultats .....	15
1.	Caractéristiques des patients selon le type de bactériémies .....	15
1.1	Tableau des caractéristiques des patients selon le type de bactériémies .....	16
2.	Caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours .....	17
2.1	Tableau des caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours .....	17
2.2	Analyse univariée de la contribution des variables à la mortalité à 28 jours .....	18
2.3	Analyse multivariée de la contribution des variables à la mortalité à 28 jours .....	19
D.	Discussion .....	19
I.	Caractéristiques générales .....	19
II.	Comparaisons entre les différents types de bactériémies .....	19
1.	Incidence et sévérité .....	19
2.	Origines et microorganismes .....	20
3.	Prise en charge .....	21
III.	Caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours .....	22
IV.	Limites de l'étude .....	23
E.	Conclusion .....	23
F.	Remerciements .....	25
G.	Bibliographie .....	26
H.	Annexes .....	30
I.	Case report form .....	30
II.	Poster .....	30

## A. Introduction

Les septicémies aux soins intensifs revêtent une grande importance clinique en raison des taux de mortalité et de morbidité, de la durée d'hospitalisation et des coûts associés aux sepsis, aux sepsis sévères et aux chocs septiques [1]. Ces tableaux regroupent des entités hétérogènes entre autres en terme de pathogènes, de foyers primaires ou de comorbidités chez les patients, ce qui rend leur classification et leur traitement complexes. Un type de classification peut se faire selon l'origine de la bactériémie, à savoir nosocomiale, liée aux soins ou communautaire. Malgré les recherches pour améliorer la prise en charge, celle-ci consiste principalement en une antibiothérapie adéquate précoce, un contrôle de la source et un traitement de soutien, les traitements adjuvants restant peu nombreux et d'efficacité douteuse.

Le but de ce travail consiste à étudier les épisodes de septicémies communautaires et celles liées aux soins chez les patients hospitalisés dans le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne) selon différents critères épidémiologiques et microbiologiques, puis de les comparer aux bactériémies nosocomiales. Ensuite, l'objectif sera de déterminer quels facteurs sont associés à un mauvais pronostic. Ceci permettra de mieux connaître l'épidémiologie locale et d'en tirer des conclusions visant à améliorer la prise en charge de ces patients.

### I. Définitions et classifications

1. Classification selon la sévérité clinique des bactériémies : sepsis, sepsis sévère et choc septique [2, 3, 4]

#### 1.1 Bactériémie, fongémie et septicémie

La présence de bactéries ou de leurs toxines dans le sang, confirmée par la culture ou la PCR (Polymerase Chain Reaction) en laboratoire, est nommée bactériémie. En cas d'infection fongique, on parle de fongémie. Lorsqu'une bactériémie ou une fongémie est associée à des manifestations cliniques, il s'agit d'une septicémie.

#### 1.2 Sepsis

Les pathogènes impliqués peuvent provoquer chez l'hôte une réponse systémique (« Systemic Inflammatory Response Syndrom » ou SIRS). On parle alors de sepsis, qui se traduit en clinique et au laboratoire par  $\geq 2$  des éléments suivants :

-fièvre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) ou hypothermie ( $<36^{\circ}\text{C}$ )

-tachypnée ( $>20$  respirations/min) ou  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg

-tachycardie ( $> 90$  battements/min)

-leucocytose ( $>12\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ), leucopénie ( $<4\ 000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) ou  $>10\%$  de bâtonnets

#### 1.3 Sepsis sévère

Si le sepsis se complique d'une ou plusieurs dysfonctions d'organes, il s'agit d'un sepsis sévère :

-respiratoire : nécessité de ventilation mécanique (non invasive/invasive) ou  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 250$  ( $\leq 200$  s'il s'agit de la seule dysfonction d'organe)

-rein : créatinine sérique  $> 111 \mu\text{mol/L}$  ou oligurie (diurèse  $< 0,5 \text{ mL/kg}$  par heure)

-foie : bilirubine sérique  $> 20 \mu\text{mol/L}$

-neurologique: Glasgow Coma Scale (GCS)  $\leq 14$

-hématologique: thrombopénie ( $< 150\,000$  cellule/L)

-métabolique : acidose lactique ( $\text{pH} \leq 7,30$  ou  $\text{BE} \geq -5 \text{ mEq/L}$  ou lactate plasmatique  $> 1,5x$  la limite supérieure)

-cardiovasculaire : hypotension répondant au remplissage intraveineux (pression systolique  $< 90 \text{ mmHg}$  ou une diminution de la pression systolique habituelle du patient de  $> 40 \text{ mmHg}$  ou pression artérielle moyenne  $< 70 \text{ mmHg}$ )

Les dysfonctions d'organes les plus fréquentes sont celles respiratoire (63%), neurologique (41%) et rénale (35%) [5]. Elles sont multiples dans 33.9% [6].

#### 1.4 Choc septique

On parle de choc septique lorsque le patient présente une hypotension secondaire au sepsis (pression systolique  $< 90 \text{ mmHg}$  ou une diminution de la pression systolique habituelle du patient de  $> 40 \text{ mmHg}$ ) qui est réfractaire au remplissage ou qui nécessite l'administration de vasopresseurs pour maintenir une pression systolique  $\geq 90 \text{ mmHg}$  ou une pression artérielle moyenne  $\geq 70 \text{ mmHg}$ .

#### 2. Classification selon le contexte d'apparition de la septicémie : septicémie communautaire, nosocomiale et liée aux soins

Les conditions d'apparition des septicémies sont déterminantes car le type de germe, leur résistance aux antibiotiques, leur source ainsi que l'état général et les comorbidités des patients varient selon ce contexte.

##### 2.1 Septicémie communautaire

On considère que l'origine de la septicémie est communautaire lorsque le diagnostic est posé à l'admission ou dans les 48h suivant l'hospitalisation.

##### 2.2 Septicémie nosocomiale

On considère que l'infection a été acquise à l'hôpital lorsque le diagnostic est établi après plus de 48h d'hospitalisation [7].

##### 2.3 Septicémie liée aux soins

Depuis environ une dizaine d'années, une troisième catégorie est venue compléter les deux types classiques de septicémies mentionnés ci-dessus. Il s'agit d'une sous-catégorie des septicémies communautaires concernant les patients ayant eu ou ayant des contacts avec les milieux de soins.

Les critères de définition des septicémies liées aux soins sont les suivants, d'après Friedman et al. [8] :

Hémocultures positives à l'admission ou dans les 48h suivant l'admission et le patient remplit au minimum l'un des critères suivants :

-patient recevant des injections intraveineuses, des soins de plaies, une nutrition parentérale ou autres soins infirmiers à domicile (O2 non compris) dans les 30 jours précédant l'admission

-patient dialysé ou recevant une chimiothérapie intraveineuse dans les 30 jours précédant l'admission

-patient hospitalisé dans un service de soins aigus pendant plus de 48h durant les 90 jours précédant l'admission

-patient vivant en EMS dans les 30 jours précédant l'admission

Dans cette étude, le pourcentage de patients répondant à cette définition avait la répartition suivante : 34% recevaient des soins à domicile, 42% recevaient des traitements intraveineux en ambulatoire, 63% avaient été hospitalisés au préalable et 16% vivaient en EMS.

Ces critères sont extrêmement larges et peu aisés à rechercher dans le cadre d'une étude rétrospective. En effet, plus de 40-60 % des bactériémies communautaires nécessitant une hospitalisation seraient en réalité liées aux soins selon cette définition [8, 9, 10]. Pour ces raisons dans le cadre de ce travail, nous avons restreint la définition aux deux premiers critères afin d'augmenter la spécificité de nos résultats.

### 3. Classification selon l'origine de la bactériémie : bactériémie primaire et secondaire

On parle de bactériémie « secondaire » à un autre foyer infectieux documenté ou « primaire » si aucune autre infection n'est diagnostiquée ou s'il s'agit d'une infection liée aux cathéters [1].

Le type « secondaire » se présente plus fréquemment dans le cadre de bactériémies communautaires. Les foyers les plus couramment identifiés sont alors respiratoires (20.6%), intra-abdominaux (20.1%) et génito-urinaires (19.8%), mais les bactériémies primaires représentent tout de même 29.2% [6].

Dans le cas des infections nosocomiales, environ 2/3 des cas sont primaires [1], la moitié de ces cas étant en lien avec une origine inconnue et l'autre moitié avec une infection de cathéters [11]. Lorsqu'un foyer est documenté, on retrouve plus souvent une origine respiratoire ou urinaire [12, 13].

Concernant les bactériémies liées aux soins, elles sont les plus souvent causées par des cathéters intravasculaires, suivis par les foyers urinaire, respiratoire et abdominal en proportions environ égales [8, 14].

## II. Epidémiologie

Une étude cohorte de surveillance « population-based » effectuée au Canada établit une incidence annuelle des bactériémies de 15,7/100 000 habitants par an [15]. Ces chiffres atteignent 38 et 76-

110/100 000 habitants par an dans des études prospectives finlandaise et allemande respectivement [16, 17].

Les bactériémies touchent plus particulièrement les services de soins intensifs. Leur incidence est de 43-69/1000 admissions dans ces services contre 8,2/1000 admissions hospitalières générales [5, 19]. En effet, ces unités regroupent les patients dont l'état général est diminué et où les procédures invasives et les microorganismes résistants sont plus courants que dans les autres services [18]. De plus, au vu de la sévérité des tableaux cliniques, les patients atteints des chocs ou de sepsis sévères y sont transférés.

Plus précisément, l'incidence des bactériémies communautaires est de 10,2/1000 admissions aux soins intensifs [6], ce qui équivaut à 30-40% des tous les épisodes de bactériémies dans ce service [11]. En comparaison, la proportion des bactériémies nécessitant une admission aux soins intensifs rentrant dans la catégorie « liée aux soins » est d'environ 10% [11]. Quant aux bactériémies nosocomiales, 5% des patients hospitalisés aux soins intensifs en développent une [20], ce qui représente 15% des infections nosocomiales dans ce service [21]. A noter qu'en moyenne, environ 50% des infections nosocomiales sont acquises aux soins intensifs [13].

### III. Microbiologie

Aux soins intensifs, les bactéries sont de loin les microorganismes les plus souvent documentés, suivies principalement par les levures de type *Candida* spp dans environ 2 à 10% [14, 22], retrouvées plus fréquemment en cas de multiples traitements antibiotiques, d'hémodialyse, de cathétérisme intravasculaire, de nutrition parentérale, de chirurgie récente (surtout abdominale) ou de neutropénie [1, 23, 24]. De manière générale, alors que les bactéries Gram négatif étaient plus fréquentes que celles Gram positif il y a quelques décennies, la tendance s'est inversée en raison de l'augmentation des cathétérismes, des neutropénies et des traitements immunosuppresseurs ainsi que de l'utilisation étendue d'antibiotiques à spectre élargi [1]. Les bactériémies à germes Gram positif sont donc à l'heure actuelle les plus fréquentes (58% des cas dans le service de soins intensifs chirurgicaux à Genève [5]).

Dans les cas de bactériémies communautaires, l'incidence des Gram positif est environ similaire à celle des Gram négatif [11]. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées dans cette catégorie sont les *Escherichia coli*, *Streptocoques pneumoniae* et *Staphylocoques aureus* [8, 9, 15, 25, 26]. L'étiologie est polymicrobienne dans 5-10% [6, 25, 27] et significativement moins fréquente que dans les deux autres catégories [27]. De même, la part de microorganismes résistants aux antibiotiques est significativement inférieure dans ce groupe. Ainsi, le taux de MRSA dans ce groupe varie de 0.3% à 7% selon les études effectuées respectivement en Espagne et au Canada [14, 27].

Concernant les bactériémies nosocomiales, les *Staphylocoques coagulase négative* représentent l'un des pathogènes principaux retrouvés chez ces patients avec les *Escherichia coli* et les *Staphylocoques aureus*, dont 50% sont résistants à la méticilline (MRSA), autant en Amérique du Nord qu'en Europe [8, 13, 14, 27, 28]. On retrouve également des microorganismes plus spécifiques de l'environnement hospitalier comme les *Candida* spp ou les *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp et *Acinetobacter* spp, ces quatre derniers étant significativement plus fréquents aux soins intensifs que dans les infections nosocomiales générales [13].



Lors de bactériémies liées aux soins, la microbiologie est relativement similaire à celle des nosocomiales, à savoir entre autres une prévalence augmentée de bactéries résistantes comme les MRSA (environ 5 et 15% des cas dans les deux types de catégories selon les pays [14, 27]) ou de *Pseudomonas aeruginosa*. Le microorganisme le plus fréquent est *Escherichia coli*, présent dans environ un quart des cas, suivi des *Staphylocoques aureus* [9, 14, 27].

#### **IV. Scores prédictifs aux soins intensifs : APACHE II, SOFA et SAPS II**

Ces scores permettent de stratifier les patients en fonction de la sévérité des dysfonctions cliniques et biologiques qu'ils présentent.

##### **1. APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)**

Ce score va de 0 à 71 et permet de donner une indication quant à la sévérité de l'affection. Il est d'ailleurs corrélé avec la mortalité hospitalière comme démontré par Knaus et al. en 1985 [29]. Appliqué dans les 24h suivant l'admission aux soins intensifs, il se base sur : l'âge, l'état de santé antérieur (insuffisances organiques chroniques, immunodépression) et la mesure de 12 variables physiologiques (GCS, température, pression artérielle moyenne, fréquence respiratoire et cardiaque, natrémie, kaliémie, créatininémie et présence d'une insuffisance rénale aiguë, PaO<sub>2</sub> (si FIO<sub>2</sub><0.5) ou gradient alvéolo-artériel (si FIO<sub>2</sub>≥0.5), pH artériel, compte leucocytaire, hématoците).

##### **2. SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)**

Le score SAPS II, décrit par Le Gall et al. en 1993 [30], va de 0 à 163 points et permet d'estimer le pronostic d'un patient sans nécessité de diagnostic primaire préalable. Il inclut 17 variables collectées dans les 24h suivant l'admission aux soins intensifs : l'âge, le type d'admission (médicale, chirurgicale élective ou en urgence), l'état de santé antérieur (syndrome d'immunodéficience acquise, cancer métastatique, néoplasie hématologique) et la mesure de 12 variables physiologiques (GCS, température, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, taux de bicarbonates, natrémie, kaliémie, bilirubinémie, urémie, débit urinaire, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> si ventilation mécanique ou CPAP, compte leucocytaire).

##### **3. SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

Vincent et al. en 1996 [31] ont décrit ce score de 0 à 24. Il détermine le degré de défaillance organique et permet son suivi en cotant de 0 à 4 différents critères reflétant la fonction de divers organes : respiratoire (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>), coagulation (compte plaquettaire), hépatique (bilirubinémie), cardiovasculaire (tension artérielle moyenne ou utilisation de vasopresseurs), neurologique (GCS), rénale (créatininémie ou débit urinaire).

#### **V. Prise en charge [1, 4, 32]**

Un grand travail a été fourni dans le but d'améliorer la prise en charge de ces patients. Des guidelines, « Surviving Sepsis Campaign », ont ainsi été édictées en 2004 puis mises à jour en 2008 [32]. Celles-ci ont permis une amélioration significative du pronostic tout en étant efficaces en termes de coûts [33].

##### **1. Diagnostic précoce**

En raison de la sévérité du tableau clinique, du caractère aspécifique de la clinique et de sa variabilité interindividuelle ainsi que des propriétés peu sensibles et spécifiques des biomarqueurs tels que la

procalcitonine ou la CRP [34], il est indispensable d'avoir un haut degré de suspicion en cas de SIRS ou de fièvre élevée et d'effectuer des hémocultures rapidement. Cependant, leur interprétation est complexe et il est nécessaire d'exclure :

-les faux négatifs : les cultures ne sont en effet positives que dans 20-40% des épisodes de sepsis sévère et dans 40-70% des chocs septiques [1, 4, 35]. Leur rendement dépend principalement de l'antibiothérapie préalable, du volume de sang échantillonné, du site et de la fréquence de prélèvement [36].

-les faux positifs (contaminations).

A noter qu'une étude de cohorte multicentrique [22] a démontré que les bactériémies communautaires étaient moins souvent microbiologiquement documentées que celles nosocomiales (54.8% contre 85.8%), ceci étant possiblement dû à un accès plus difficile à l'échantillonnage microbiologique ou à une antibiothérapie préalable.

L'étape suivante consiste à rechercher un foyer infectieux qui pourrait être à l'origine de la bactériémie. Des cultures de ces sources potentielles sont également à effectuer.

## 2. Antibiothérapie et contrôle de la source

Après l'échantillonnage des hémocultures et des foyers potentiels, une antibiothérapie empirique est débutée. Elle se base sur la probabilité du type et de la sensibilité du microorganisme, suspectés selon le contexte d'apparition, l'épidémiologie locale, le foyer initial, l'âge et les comorbidités du patient. Une antibiothérapie inadéquate de même qu'un délai avant son administration sont deux facteurs liés à une augmentation de la mortalité [2]. Après l'obtention des résultats de cultures et des antibiogrammes, l'antibiothérapie sera adaptée. D'après certaines études, le suivi de marqueurs comme la procalcitonine permettrait d'adapter la durée de l'antibiothérapie, ce qui pourrait aider à réduire l'exposition aux antibiotiques sans augmentation de la mortalité [37].

En cas de foyers infectieux, une prise en charge locale peut être nécessaire. Elle consiste par exemple en un drainage chirurgical, percutané ou en l'ablation de cathéters [1].

## 3. Traitements de soutien

Un traitement de soutien symptomatique et un monitoring étroit sont indispensables pour améliorer la survie des patients en cas de défaillances organiques [4] :

-respiratoire : ventilation mécanique (invasive/non invasive)

-rein : hémodialyse intermittente ou hémofiltration continue

-hématologique (en cas de CIVD) : transfusions érythrocytaires/plasma frais congelé/plaquettes

-surrénalienne : hydrocortisone

-cardiovasculaire : remplissage, vasopresseurs, inotropes positifs

-métabolique : bicarbonates, contrôle glycémique, supplémentation nutritionnelle

-en général : anticoagulation prophylactique, prévention des ulcères de décubitus/de stress et des infections nosocomiales

#### 4. Traitements adjuvants

L'utilisation de traitements adjuvants (protéine C activée, immunothérapie), visant entre autres à moduler les processus inflammatoires, reste pour le moment marginale. En effet comme démontrées récemment dans une revue systématique Cochrane [38], les preuves de leur efficacité sont peu nombreuses et ils présentent des risques, entre autres l'augmentation des hémorragies en ce qui concerne la protéine C activée. Les difficultés à prouver leur bien-fondé résideraient dans le paradoxe que certains de ces traitements seraient bénéfiques pour les patients les plus gravement atteints, mais néfastes pour ceux chez qui les différents médiateurs inhibés luttent positivement contre l'infection [4].

## VI. Impact

### 1. Mortalité

Dans les études catégorisant les bactériémies en épisodes nosocomiaux, liés aux soins et communautaires, la mortalité à 28 jours est de respectivement 26%, 19% et 10% [27], confirmant la tendance observée initialement par Friedman et al. en 2002 [8,9]. Cependant, ces chiffres correspondent à la mortalité hospitalière générale. Or, elle est nettement plus élevée aux soins intensifs. Globalement, Harbarth et al. en 2002 [40] décrivent une mortalité à 28 jours de 36% chez les patients présentant une bactériémie dans ce service, soit un risque relatif de décès de 5,8 par rapport à la population totale de ces soins intensifs chirurgicaux. Plus précisément dans les cas de bactériémies communautaires admises aux soins intensifs, la mortalité se situe entre 29.2-41.5% [6, 26] et est proportionnelle à la gravité du tableau clinique (44.5-60% de mortalité en cas de choc septique et 34.4-40% en cas de sepsis sévère [25, 39]). Dans les séries concernant les cas nosocomiaux et liés aux soins dans ce service, on retrouve respectivement une mortalité de 40,9-60% [12, 14] et de 34,4% [14].

Les facteurs influençant la mortalité sont [5, 6, 11, 22, 25, 26, 40, 41] :

-l'âge (>60 ans) et les comorbidités du patients : les cancers, le diabète, les immunodéficiences, la corticothérapie, l'insuffisance rénale terminale (dialyse), l'insuffisance hépatique et l'insuffisance cardiaque congestive sont considérées comme des facteurs de risque pour un choc septique et donc indirectement pour la mortalité [6, 11, 15].

-le type de foyer : les bactériémies de type « primaire » sont principalement causées par des Staphylocoques coagulase négatif, un germe peu virulent et donc associé avec une plus faible incidence de choc septique et de mortalité [12, 41]. Cependant, l'existence d'un foyer primaire indéterminé augmente le taux de mortalité. Quant aux bactériémies « secondaires », elles sont corrélées avec un risque de choc et de sepsis sévère plus élevé [11, 41]. Ceci dépend toutefois de l'origine car la mortalité semble par exemple plus importante en cas d'infections intra-abdominale ou respiratoire [6, 41, 42]. A noter cependant que d'après d'autres études récentes [25, 43], le type de foyer initial et de pathogène ne semblent pas influencer significativement le pronostic.

-le type, le nombre et la sensibilité des microorganismes : les bactériémies à bactéries Gram positif sont associées avec une mortalité moindre [44], contrairement aux bactériémies à bacilles Gram

négatif (entre autres *Pseudomonas aeruginosa*), à germes anaérobies, à *Candida* spp ou polymicrobiennes qui sont associées avec une plus grande incidence de chocs et de mortalité [6, 45].

-la sévérité de l'atteinte (reflétée par les différents scores prédictifs), l'existence d'un choc, le type et le nombre de dysfonctions organiques: celles les plus souvent associées avec un haut taux de mortalité sont la CIVD, suivi par les troubles hépatiques et neurologiques [5].

-le délai avant l'administration d'une antibiothérapie adéquate [2, 40, 43] : la mortalité augmente à plus de 70% lors de chocs septiques traités inadéquatement, ce qui est le cas de 8.9-14.5% des épisodes [6, 25].

-le contrôle de la source et le traitement de support [2, 45] : bien que ces traitements soient indispensables aux patients, le devenir de ceux nécessitant un traitement de support très important est moins bon. Ainsi, la ventilation mécanique est associée avec un risque relatif de décès de 2.18 [45].

## 2. Durée de séjour

La durée de séjour aux soins intensifs varie selon les études entre 8.2 jours dans une étude finlandaise [16] à 16.6 jours dans une étude allemande [46]. Elle dépend de la sévérité de la clinique. Ainsi, Engel et al. [17] décrivent une durée moyenne de 12.3 jours dont 10.9 jours lors de chocs et 13.7 jours en cas de sepsis sévères. Cette différence peut s'expliquer au moins en partie par le fait que les patients décédés séjournent en moyenne 4 jours de moins que les survivants [46].

## 3. Coûts

D'après Brun-Buisson et al. en France [47], les coûts hospitaliers s'élèvent à 26 256, 35 185 (23 297 en Allemagne [46]) et 27 083 euros pour les patients atteints de sepsis, de sepsis sévères et de chocs septiques respectivement. Ainsi, le coût journalier moyen d'un patient hospitalisé pour un sepsis sévère est environ 1,5 fois plus élevé que celui d'un autre patient hospitalisé aux soins intensifs. La part liée au personnel représente de 40 à plus de 60% de ces coûts [48].

Le coût dépend de la durée d'hospitalisation (ce qui explique les chiffres plus élevés en cas de sepsis sévères) [48], mais aussi des conditions d'apparition (une bactériémie acquise aux soins intensifs coûte 3 fois plus que si le tableau clinique est présent à l'admission) et du devenir des patients (ceux décédés coûtent en moyenne plus que ceux survivants en raison des moyens mis en place pour tenter de les sauver) [47].

## **B. Méthodologie du travail**

### **I. Echantillonnage et design**

Tous les épisodes de bactériémies diagnostiqués chez les patients hospitalisés dans le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA, 32 lits médicaux et chirurgicaux) du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne, Suisse) ont été analysés sur une période de 12 mois allant du 01.10.2009 au 30.09.2010.

Les hémocultures positives ont été prospectivement classifiées selon des critères administratifs en bactériémies communautaires (<48h d'hospitalisation), nosocomiales (>48h d'hospitalisation) et contaminations.

Les cas catégorisés initialement comme communautaires ont été analysés rétrospectivement dans ce travail alors que ceux nosocomiaux ont été inclus dans une étude de cohorte prospective multicentrique, EUROBACT [2].

## II. CRF

La Case Report Form (CRF) utilisée par EUROBACT a été adaptée et simplifiée pour cette étude. Elle contient les éléments suivants :

- données démographiques
- date et type d'admission à l'hôpital et dans le SMIA
- comorbidités et dépendances (entre autres selon les score APACHE II et SAPS II)
- dysfonctions d'organes ayant conduits à l'admission au SMIA
- diagnostics retenus dans les 24h suivant l'admission
- critères de sepsis, sepsis sévère et choc septique
- scores cliniques (APACHE II, SAPS II, SOFA)
- date de prélèvement des hémocultures positives
- type de pathogènes
- résistances microbiennes (« multidrug resistant » :  $\geq 1$  agent dans  $\geq 3$  catégories, « extensively drug resistant » :  $\geq 1$  agent dans toutes sauf  $\leq 2$  catégories) [49]
- source présumée de la bactériémie
- antibiothérapie utilisée dans les 24h suivant les hémocultures positives
- adéquation de l'antibiothérapie
- contrôle de la source
- thérapies adjonctives
- thérapies supportives
- épisodes de bactériémies ultérieurs
- durée de séjour dans le SMIA
- mortalité à 28 jours

### III. Récolte des données

Les dossiers ARCHIMED et MetaVision® des patients inclus dans cette étude ont été analysés au moyen de la CRF adaptée d'EUROBACT. Chaque cas a ainsi été recatégorisé en bactériémie communautaire, liée aux soins, nosocomiale ou sans implication clinique (contamination). Les données ont été revues une deuxième fois et discutées avec le Dr Philippe Eggimann, puis intégrées dans la base de données d'EUROBACT, elle-même adaptée localement.

### IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par l'équipe de statistiques du SMIA. Les variables continues ont été analysées au moyen du test ANOVA (ANalysis Of VAriance) et celles catégorielles via le test du Chi<sup>2</sup>.

## C. Résultats

### I. Nombre de cas et répartitions

67 cas de bactériémies décrites initialement comme communautaires ont été analysés dans le cadre de ce travail. 11 cas se sont révélés être des contaminations ou sans implication clinique, 8 cas des bactériémies liées aux soins, 15 cas des bactériémies nosocomiales et 33 cas des bactériémies communautaires.

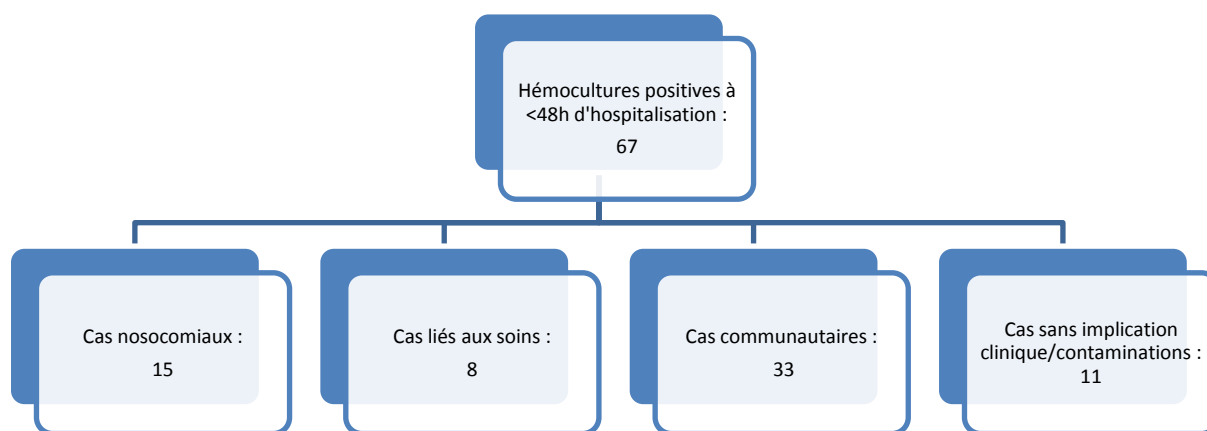


Fig. 1 : Répartition des cas étudiés

En ajoutant les cas nosocomiaux étudiés dans le cadre de l'étude EUROBACT (n=47), un total de 103 patients a donc été retenu, ce qui correspond à une incidence de 49.3/1000 admissions ou de 11/1000 journées d'hospitalisation :

-62 cas nosocomiaux (60%)

-8 cas liés aux soins (8%)

-33 cas communautaires (32%)

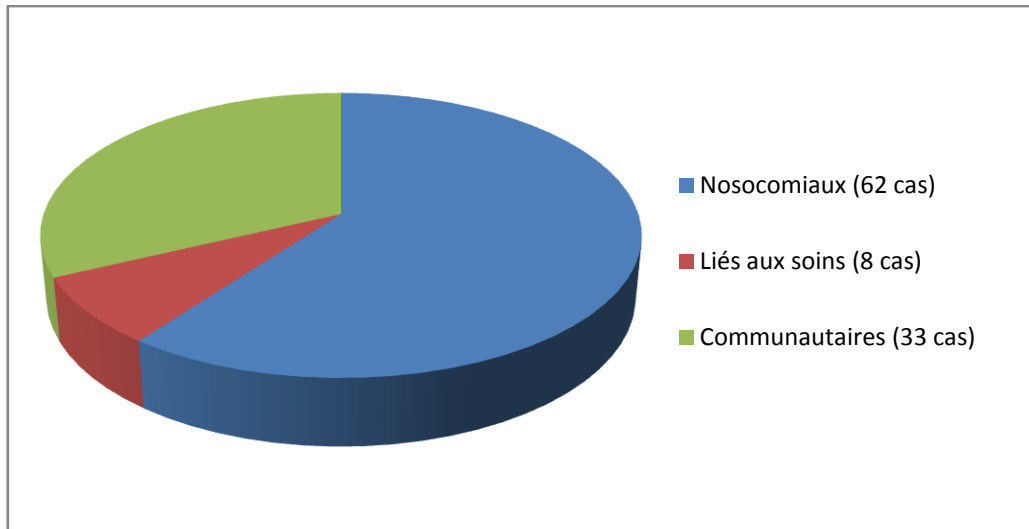


Fig. 2 : Répartition des cas retenus

Sur ces 103 épisodes, 120 microorganismes ont été documentés avec une proportion égale (48%) de germes Gram positif et négatif. Les champignons sont peu nombreux (3%).

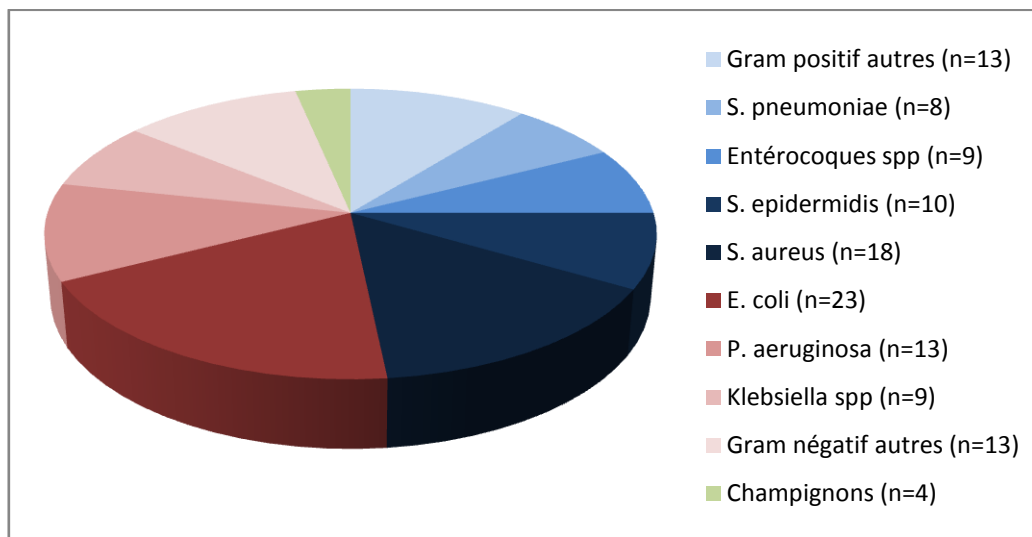


Fig 3 : Répartition des microorganismes documentés

## II. Tableaux des résultats

### 1. Caractéristiques des patients selon le type de bactériémies

La première partie de l'analyse a consisté à comparer les différentes caractéristiques des patients selon le type de bactériémie présentée, afin de faire ressortir les aspects spécifiques de chaque groupe.

### 1.1 Tableau des caractéristiques des patients selon le type de bactériémies

Characteristics of patients	Nosocomial (n=62)	Healthcare-associated (n=8)	Community-acquired (n=33)	P-value
<b>Age (years)</b>	62±14	69±13	66±17	NS
<b>Gender (male)</b>	46 (74%)	6 (75%)	20 (61%)	NS
<b>Gram-positives</b>	26 (42%)	1(13%)	20 (61%)	0.032
S. aureus	10 (16%)	0	6 (18%)	NS
S. epidermidis	7 (11%)	1 (13%)	0	NS
S. pneumoniae	1 (2%)	0	7 (21%)	0.010
<b>Gram-negatives</b>	34 (54%)	7 (88%)	13 (39%)	0.040
E. coli	12 (19%)	4 (50%)	6 (18%)	NS
P. aeruginosa	13 (21%)	0	0	NS
Klebsiella spp	3 (5%)	3 (38%)	3 (9%)	0.020
<b>Fungi</b>	4 (6%)	0	0	NS
<b>Polymicrobial bacteremia</b>	12 (19%)	0	5 (15%)	NS
<b>Resistant microorganism (MDR)</b>	21 (34%)	2 (25%)	2 (6%)	0.007
<b>Previous antibiotics</b>	32 (52%)	1 (13%)	3 (9%)	< 0.001
<b>Source of bacteremia</b>				
Catheter-associated	16 (26%)	2 (25%)	0	0.001
Abdominal	15 (24%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
Respiratory	9 (15%)	0	11 (33%)	0.038
Urinary	3 (5%)	5 (63%)	3 (9%)	0.001
<b>Comorbidities</b>				
Renal insufficiency	19 (30%)	3 (38%)	8 (24%)	NS
Hepatic insufficiency	10 (16%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
Diabetes mellitus	16 (26%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
COPD	8 (13%)	5 (63%)	11 (33%)	0.020
Solid tumor	15 (24%)	2 (25%)	1 (3%)	0.030
Cerebrovascular disease	2 (3%)	3 (38%)	3 (9%)	0.011
<b>Clinical characteristics</b>				
Severe sepsis	8 (13%)	4 (50%)	8 (24%)	0.034
Septic shock	24 (39%)	4 (50%)	25 (76%)	0.002
SOFA	8.8 ± 4.2	6.9 ± 3.4	10.8 ± 4.5	0.032
SAPS 2	53 ± 24	35 ± 16	55 ± 23	0.089
<b>Organ dysfunctions</b>				
Invasive mechanical ventilation	44 (71%)	0	20 (61%)	<0.001
Acute kidney injury	34 (55%)	7 (88%)	23 (70%)	NS
Acute liver failure	19 (63%)	1 (13%)	13 (39%)	NS
Acute neurological failure	26 (56%)	1 (13%)	13 (39%)	NS
Coagulation disorder	27 (61%)	7 (88%)	18 (55%)	0.054
Hypotension	47 (76%)	4 (50%)	25 (76%)	NS
<b>Management</b>				
Required > 3 antibiotics	30 (48%)	1 (13%)	11 (33%)	0.090
Adequate antibiotic	43 (69%)	7 (88%)	29 (88%)	0.054
<b>Source control</b>	35 (56%)	3 (38%)	9 (27%)	0.002
<b>ICU support</b>				
Vasopressors	55 (89%)	4 (50%)	28 (86%)	NS
N of days/28 days	6.5 ± 3.7	2 ± 1	4.9 ± 4.6	



Mechanical ventilation N of days/28 days	51 (82%) 9.5 ± 9.2	1 (13%) 2	27 (82%) 4.9 ± 4.6	NS
Renal replacement N of days/28 days	15 (24%) 10.4 ± 9.5	1 (13) 5.7 ± 7.4	8 (24%) 5.8 ± 6.2	NS
<b>Length of stay in ICU (days)</b>	30 ± 52	1 ± 1	9 ± 15	0.027
<b>Death</b>	19 (31%)	0	14 (42%)	0.055

## 2. Caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours

Dans un deuxième temps, l'objectif a été d'analyser tous les types confondus de bactériémies selon leur devenir, dans le but d'en déduire les critères influençant le pronostic. Une analyse uni- et multivariée permettent ensuite de préciser la robustesse de ces critères.

### 2.1 Tableau des caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours

Characteristics of patients	Death (n=33)	Alive (n=70)	P-value
<b>Age (years)</b>	72 ± 9	60 ± 16	<0.001
<b>Gender (male)</b>	24 (73%)	48 (69%)	NS
<b>Gram-positives (n=47)</b>	16 (34%)	31 (66%)	NS
S. aureus (n=16)	8 (50%)	8 (50%)	NS
S. epidermidis (n=8)	0	8 (100%)	0.052
S. pneumoniae (n=8)	5 (63%)	3 (37%)	NS
<b>Gram-negatives (n=54)</b>	15 (28%)	39 (72%)	NS
E. coli (n=22)	5 (23%)	17 (77%)	NS
P. aeruginosa (n=13)	4 (31%)	9 (69%)	NS
Klebsiella spp (n=9)	3 (33%)	6 (67%)	NS
<b>Fungi (n=4)</b>	4 (100%)	0	NS
<b>Resistant microorganism</b>	7 (21%)	18 (26%)	NS
<b>Previous antibiotics</b>	11 (33%)	25 (36%)	NS
<b>Source of bacteremia</b>			
Catheter-associated (n=18)	3 (17%)	15 (83%)	NS
Abdominal (n=24)	9 (38%)	15 (63%)	NS
Respiratory (n=20)	9 (45%)	11 (55%)	NS
Urinary (n=11)	1 (9%)	10 (91%)	NS
<b>Comorbidities</b>			
Renal insufficiency	16 (48%)	14 (20%)	0.022
Hepatic insufficiency	8 (24%)	11 (16%)	NS
Diabetes mellitus	10 (30%)	15 (21%)	NS
COPD	10 (30%)	14 (20%)	NS
Solid tumor	6 (18%)	12 (17%)	NS
Cerebrovascular disease	3 (9%)	5 (7%)	NS
<b>Clinical characteristics</b>			
Severe sepsis	2 (6%)	18 (26%)	0.018
Septic shock	25 (76%)	28 (40%)	0.001
SOFA	12.8±3.6	7.6±3.7	<0.001
SAPS 2	70.7±23.7	43.8±18.6	<0.001
<b>Organ dysfunctions</b>			
Invasive mechanical ventilation	24 (73%)	40 (57%)	NS
Acute kidney injury	30 (91%)	34 (49%)	<0.001

Acute liver failure	20 (61%)	13 (19%)	<0.001
Acute neurological failure	19 (56%)	21 (30%)	0.01
Coagulation disorder	20 (61%)	32 (46%)	NS
Hypotension	30 (91%)	46 (66%)	0.008
<b>Management</b>			
Required > 3 antibiotics	12 (36%)	30 (43%)	NS
Adequate antibiotic	25 (76%)	54 (77%)	NS
<b>Source control</b>	9 (27%)	38 (54%)	0.033
<b>ICU support</b>			
Vasopressors	12 (36%)	25 (36%)	NS
N of days/28 days	4.6±3.2	9.8±8.2	
Mechanical ventilation	13 (39%)	22 (31%)	NS
N of days/28 days	5.1 ± 3.6	13.3 ± 9.2	
Renal replacement	8 (24%)	5 (7%)	0.024
N of days/28 days	6.9 ± 6.6	17 ± 9.5	
<b>Length of stay in ICU (days)</b>	20 ± 63	21 ± 29	NS

## 2.2 Analyse univariée de la contribution des variables à la mortalité à 28 jours

Characteristics of patients	Odds ratio	95% CI	P-value
Age	1.085	1.03, 1.12	<0.001
Sex (male)	1.222	0.488, 3.058	NS (0.668)
Renal insufficiency	3.759	1.531, 9.259	0.004
Family of germ	1.067	0.492, 2.315	NS (0.869)
Severe sepsis	0.186	0.040, 0.858	0.031
Septic shock	4.695	1.852, 11.905	0.001
Hypotension	5.208	1.443, 18.868	0.012
Catheter-associated source	0.367	0.098, 1.368	NS (0.135)
Respiratory source	2.012	0.740, 5.464	NS (0.171)
Urinary source	0.188	0.023, 1.531	NS (0.118)
Renal replacement	4.167	1.242, 19.889	0.021
History of antibiotics	0.928	0.494, 1.742	NS (0.815)
Number of antibiotics	0.877	0.663, 1.160	NS (0.359)

## 2.3 Analyse multivariée de la contribution des variables à la mortalité à 28 jours

Characteristics of patients	Odds ratio	95% CI	P-value
Age (+ 1 year)	1.064	1.019, 1.110	0.004
Septic shock	3.106	1.155, 8.333	0.025
Renal remplacement	7.813	1.504, 14.925	0.015

## D. Discussion

### I. Caractéristiques générales

Pour commencer, on remarque que la classification initiale en épisodes communautaires et nosocomiaux reposant sur les critères administratifs est peu fiable. Ainsi, plus de 20% des cas décrits initialement comme communautaires se sont avérés être des cas nosocomiaux, car soit il s'agissait de transferts provenant d'un autre hôpital, soit la bactériémie était clairement en lien avec une intervention hospitalière malgré le délai inférieur à 48h. Cela suggère que cette classification devrait préférentiellement être effectuée sur la base d'une revue clinique.

Avec 103 cas retenus au cours de la période d'une année étudiée, l'incidence des bactériémies au SMIA du CHUV est de 49.3/1000 admissions. Ceci correspond aux chiffres les plus élevés retrouvés dans la littérature [1] mais équivaut à l'incidence retrouvée par Habarth et al. [40] dans le service de soins intensifs chirurgicaux à Genève (49,4/1000 admissions).

Le taux de mortalité globale dans le cadre de cette étude est de 32%. En comparaison, la mortalité pendant la même période est de 13.6% au CHUV pour les patients ayant séjourné au SMIA et de 7.9% au SMIA, ce qui correspond à un risque relatif de 4.1 par rapport à la population globale du service, un peu moins que dans l'étude de Harbarth et al. où il était de 5.8.

En se basant sur les données recueillies, on remarque que les hommes de plus de 60 ans sont surreprésentés, quel que soit le contexte d'apparition des bactériémies. Ceci a déjà été rapporté dans d'autres études [6, 15].

### II. Comparaisons entre les différents types de bactériémies

#### 1. Incidence et sévérité

La répartition des types de bactériémies observée dans cette étude, avec une majorité de cas nosocomiaux (60%) suivis des cas communautaires (32%) et liés aux soins (8%), diffère de celle que rapportent d'autres études [8, 9] dont celle de Lenz et al en 2012 [27], où la répartition des trois catégories est moins disparate avec 40% d'épisodes communautaires, 32% liés aux soins et 28% nosocomiaux. Ceci peut s'expliquer en partie par l'utilisation stricto sensu (et donc plus large) de la définition des cas liés aux soins et par le type de population étudiée. En effet, Vallès et al. décrivent

bien en 2008 [50] 50% de cas communautaires, 26% nosocomiaux et 24% liés aux soins dans la population hospitalière générale alors que la répartition était de 60% de cas nosocomiaux, 30% communautaires et 10% liés aux soins en ce qui concerne la population aux soins intensifs [11]. La prépondérance de cas nosocomiaux peut se comprendre par les traitements particulièrement invasifs utilisés dans ce service où les patients sont d'emblée plus vulnérables [18]. Cependant, 2/3 des épisodes nosocomiaux liés aux cathéters ont été acquis hors des soins intensifs (ce qui est le cas de 49% des infections nosocomiales dans l'étude SCOPE [13] et de 25% dans EUROBACT [2]). On peut donc en déduire que c'est également souvent la gravité du tableau clinique qui explique l'admission aux soins intensifs. Une possible explication avancée par Vallès et al. [11] pour expliquer le taux plus bas d'épisodes liés aux soins dans ce service serait un phénomène de sélection des cas. En effet, ces patients sont en moyenne plus âgés et plus vulnérables en raison de l'existence de comorbidités [14] (les maladies pulmonaires chroniques et cérébrovasculaires ont été rapportées dans notre étude comme étant significativement plus souvent présentes dans cette catégorie, les tumeurs solides étant également fréquentes). Ainsi, seuls ceux avec le meilleur pronostic sont hospitalisés aux soins intensifs, les autres étant peut-être plus orientés vers des soins de confort.

Les patients avec une bactériémie communautaire hospitalisés aux soins intensifs présentent dans 3/4 des cas un choc septique, ce qui est plus fréquent que lors des épisodes nosocomiaux mais qui corrèle avec les 77% décrits par Karlsson et al. en Finlande [16]. Dans les trois catégories, ce sont le plus souvent les défaillances hémodynamique et respiratoire qui mènent à l'admission aux soins intensifs. La mortalité est presque significativement plus grande lors d'une origine communautaire que nosocomiale : 42% (41,8% d'après Vallès et al. [6]) contre 31% (36% d'après EUROBACT [2]). Dans les études ne ciblant pas spécifiquement la population des soins intensifs, la tendance est inversée et la mortalité moindre [27]. Les patients orientés aux soins intensifs avec une bactériémie communautaire sont en effet par définition dans un état critique et donc plus à risque de décéder, entre autres en raison des délais diagnostique et thérapeutique plus longs et des difficultés de documentation microbiologique [22]. Les septicémies liées aux soins sont quand à elles moins sévères comme le démontrent les scores SAPS II et SOFA significativement plus bas. Il s'agit en effet plus fréquemment de sepsis sévères et aucun décès n'a été répertorié. Ceci pourrait s'expliquer en reprenant l'hypothèse de Vallès concernant l'hospitalisation aux soins intensifs des cas les moins graves de cette catégorie. Cependant, l'auteur décrit un taux de mortalité de 34% dans ce groupe [14], ce qui est en contradiction avec nos valeurs. La définition différente utilisée et la petite taille de notre échantillon limitent néanmoins l'interprétabilité des chiffres obtenus.

## 2. Origines et microorganismes

Le type de microorganismes varie principalement selon l'origine des bactériémies.

Celles nosocomiales sont fréquemment liées aux cathéters (26%). Cette sous-catégorie est ainsi souvent causée par des germes cutanés de type Gram positif tels que *S. epidermidis* (11%) ou *S. aureus* (16%). Ces cas peuvent être en partie prévenus en observant des mesures d'hygiène rigoureuses, en respectant des indications strictes de pose, de changement et d'ablation des cathéters, en privilégiant ceux imprégnés lorsqu'ils sont temporaires et l'accès subclavier pour les voies centrales ou en instaurant une prophylaxie antithrombotique qui limite la formation de biofilm [51, 52, 53]. La deuxième origine des cas nosocomiaux est digestive (24%), entre autres en cas d'examen invasifs (7%) tels que les ERCP (Endoscopic Retrograde CholangioPancreatography) ou les OGD (Oesophago-Gastro-Duodenoscopy). On retrouve alors des microorganismes de type

entérobactéries (comme *E. coli*, 19%) ou entérocoques. La troisième cause de bactériémies nosocomiales est constituée de pneumonies (15%) induites par des bronchoaspirations ou par la ventilation mécanique, en lien avec des germes tels que les *P. aeruginosa* (21%). Au final, les cas nosocomiaux sont donc plus fréquemment provoqués par des germes Gram négatif (54%), comme décrit par exemple dans EUROBACT (58,3%) [2, 22], et rarement par des *Candida spp* (3%).

Les septicémies liées aux soins sont en grandes majorités d'origine urinaire (63%), liées aux sondes vésicales portées à demeure, d'où la récurrence d'entérobactéries comme les *E. coli* (50%) ou les *K. pneumoniae* (38%). Un quart des cas concerne des cathéters intravasculaires de longue durée (port-à-cath, dialyse).

Concernant les épisodes communautaires, l'origine principale est respiratoire (33%), suivie de celle abdominale (24%), puis urinaire (9%). Ainsi, on retrouve fréquemment des *S. pneumoniae* (21%), des *S. aureus* (18%) et des *E. coli* (18%). Cette prédominance de la source respiratoire corrèle avec une plus forte prévalence de comorbidités respiratoires telle que la BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) ou le tabagisme (>20 UPA) dans ce groupe par rapport aux septicémies nosocomiales.

On remarque que 16.5% des patients présentent un épisode polymicrobien, en proportion environ égale dans les catégories nosocomiale (19%) et communautaire (15%), mais aucun cas dans celle liée aux soins. Le taux particulièrement grand dans le groupe communautaire et l'absence de cas dans celui lié aux soins sont en contradiction avec les données récentes de la littérature [27]. De même dans la catégorie nosocomiale, le taux est plus élevé que dans EUROBACT (12%) [2]. La taille limitée des échantillons pourrait expliquer ces différences.

### 3. Prise en charge

On observe une différence significative en termes de résistances aux antibiotiques selon l'origine des bactériémies, avec respectivement des taux de 34% et 25% lors d'un contexte nosocomial et lié aux soins, contre seulement 6% dans les cas communautaires. Ce type de répartition confirme les données déjà établies par la littérature, où les taux de résistances étaient environ semblables dans les catégories nosocomiale et liée aux soins [8, 27]. Ceci démontre l'intérêt de repérer les patients présentant une bactériémie liée aux soins afin de choisir adéquatement l'antibiothérapie, car les caractéristiques des germes se rapprochent de ceux des cas nosocomiaux. Dans l'étude EUROBACT [2], le pourcentage de microorganismes multirésistants est encore plus élevé et atteint presque 50%. Cependant, de grands écarts existent entre les différents pays et les taux rencontrés en Allemagne et en France confirment ceux trouvés dans notre étude (33%). La différence en termes de prise antécédente d'antibiotiques est significative entre le groupe nosocomial (52%) et les deux autres. Ceci n'est donc pas l'unique cause d'apparitions de résistances. Cette épidémiologie microbiologique explique une antibiothérapie empirique plus agressive en cas de bactériémies nosocomiales avec l'utilisation de plus de 3 antibiotiques dans 48% des cas, ce qui ne se retrouve pas dans les cas liés aux soins, certainement en raison de la gravité clinique moindre de ce groupe. Malgré cette large utilisation d'antibiotiques, c'est dans le groupe nosocomial que l'on retrouve le taux d'adéquation le plus bas (moins de 70%).

Un contrôle de la source est plus fréquent dans les cas nosocomiaux (56%), suivis de ceux liés aux soins (38%). Il consiste le plus souvent en un retrait de cathéters.

Le reste du traitement est environ similaire dans les bactériémies communautaires et nosocomiales : plus de 85% des patients reçoivent des vasopresseurs pendant une durée d'environ 5 jours, 80% bénéficient d'une ventilation mécanique et 25% d'une épuration extra-rénale. La durée de ces deux derniers traitements est cependant environ deux fois plus longue dans les cas nosocomiaux. Concernant les septicémies liées aux soins, l'utilisation de traitements de soutien est moindre puisque les sepsis sont en général moins graves.

Au final, la durée d'hospitalisation dépend grandement du contexte d'apparition de la bactériémie avec un temps de séjour de 30 jours pour les septicémies nosocomiales, trois fois plus que pour les septicémies communautaires. Ceci correspond environ aux chiffres obtenus par d'autres études (23 jours pour les cas nosocomiaux contre respectivement 7 et 6 pour les cas liés aux soins et communautaires) [8, 9]. Cette différence pourrait être due au fait que dans ces deux dernières catégories, seule la présence du sepsis explique l'hospitalisation aux soins intensifs. Ainsi dès son contrôle, les patients peuvent quitter le service.

### III. Caractéristiques des patients selon le devenir à 28 jours

Nos données permettent de décrire certains facteurs liés avec la mortalité.

En ce qui concerne les caractéristiques du patient, l'âge et la présence d'une insuffisance rénale sont associés à un moins bon pronostic. Dans l'analyse multivariée, seul l'âge l'est. L'importance de ce critère a été particulièrement bien décrite dans une étude belge portant sur les bactériémies nosocomiales [54] : le nombre de cas diminue avec l'âge entre 45 et >75 ans mais la mortalité y est proportionnelle. Concernant l'influence de l'insuffisance rénale, bien que d'autres études notent qu'elle soit plus fréquemment présente chez les patients décédés, la différence n'est pas significative [2, 43].

La sévérité de l'atteinte clinique est primordiale. Ainsi la présence d'un choc septique, y compris d'après l'analyse uni- et multivariée, est un facteur de risque lié de manière très significative avec la mortalité. A contrario, le sepsis sévère s'avère être un facteur protecteur en cas de bactériémie aux soins intensifs. Les scores de gravité comme le SAPS II et le SOFA sont de bons moyens pour évaluer le risque, peu importe le contexte d'apparition de la bactériémie. Ainsi, ces scores doublent pratiquement entre les patients décédés dans les 28 jours et ceux ayant survécu. Comme Hugonnet et al. [5] l'avaient déjà décrit, on remarque que les dysfonctions rénales, hépatiques et neurologiques sont significativement en lien avec la mortalité, bien que cela ne soit pas le cas pour les troubles de la coagulation.

Par rapport aux microorganismes, les Staphylocoques coagulase négatif (comme *S. epidermidis*) associés à une infection de cathéter sont en lien avec un meilleur pronostic, bien que le taux de mortalité ne soit pas totalement négligeable d'après Favre et al. [28]. Il est possible que la prise en charge agressive de ces cas explique en partie ce phénomène. En effet dès la suspicion d'une infection, les cathéters sont systématiquement changés et une antibiothérapie empirique instaurée. Les autres microorganismes et les différentes sources de bactériémie ne constituent pas des facteurs prédictifs. On remarque également que le devenir dans ce collectif ne dépend significativement ni de la résistance du germe, ni de la prise antécédente d'antibiotiques, ni du nombre d'antibiotiques reçus, ni de l'adéquation de l'antibiothérapie. Une revue de littérature récente [55] décrit les

difficultés à démontrer l'impact de la résistance bactérienne sur la mortalité, bien que l'étude EUROACT [2] ait clairement prouvé qu'il s'agit d'un facteur prédictif de mortalité indépendant. La présence de germes résistants est cependant presque toujours liée à une augmentation du délai avant l'administration d'une antibiothérapie adéquate, ceci étant significativement en lien avec un mauvais pronostic.

Quant au reste du traitement, un contrôle adéquat et précoce de la source agit de manière positive par rapport au pronostic [2]. A l'inverse, lorsqu'une épuration extra-rénale est mise en place chez un patient, cela témoigne d'une sévérité augmentée avec un risque significativement accru de décès.

#### **IV. Limites de l'étude**

De manière générale, l'un des premiers biais de l'étude est la sélection de la population initiale d'après les hémocultures positives, ce qui exclut d'emblée les épisodes de bactériémies cliniques non documentés microbiologiquement. Ceci entraîne une sous-estimation de l'incidence du phénomène et une diminution de la taille des échantillons, ce qui limite la puissance de l'étude.

Deuxièmement, la sélection des cas liés aux soins s'est faite à l'aide de critères plus stricts que la définition généralement admise, ce qui induit un groupe de taille très restreinte.

Ensuite, une autre limite de cette étude réside dans la comparaison avec un collectif qui n'a pas été analysé de la même manière. En effet, les épisodes initialement décrits comme nosocomiaux ont été étudiés de manière prospective et non rétrospectivement comme c'est le cas dans notre étude.

Pour terminer, la revue de littérature a été compliquée par la diversité des définitions et des populations étudiées. Ainsi, le groupe des bactériémies liées aux soins n'était pas toujours délimité et les études ne concernaient souvent pas uniquement les patients des soins intensifs mais la population hospitalière générale, rendant les comparaisons avec notre étude plus délicates.

#### **E. Conclusion**

Les données de notre étude au CHUV (Lausanne, Suisse) confirment que les bactériémies aux soins intensifs sont associées à une morbidité et mortalité importante. Ainsi, leur incidence est de 49.3/1000 admissions par an pour une mortalité globale de 32%.

La majorité des cas sont nosocomiaux (60%), suivis des cas communautaire (32%) et liés aux soins (8%). L'origine et le type de germe varient selon le type de bactériémie, la mortalité et la gravité du tableau clinique également. Ainsi, les épisodes nosocomiaux sont fréquemment liés à des infections de cathéters causées par des germes Gram positif peu virulents, bien que la majorité des cas nosocomiaux soit provoquée par des microorganismes Gram négatif. La mortalité et la fréquence des chocs septiques sont moins importantes que dans la catégorie communautaire où le taux de décès dépasse 40%. L'origine des bactériémies de ce dernier groupe est principalement respiratoire ou abdominale. Quant aux épisodes liés aux soins, ils sont en majorité de source urinaire et possèdent un meilleur pronostic. Les microorganismes en cause sont plus souvent multirésistants dans les

bactériémies nosocomiales et liées aux soins. En termes de prise en charge, une antibiothérapie adaptée et un contrôle adéquat de la source sont indispensables. A noter cependant que la résistance du microorganisme ne constitue pas dans ce collectif un facteur de risque par rapport à la mortalité et que l'utilisation d'un grand nombre d'antibiotiques (>3) n'est pas un facteur protecteur mais pourrait être un facteur confondant. Les traitements de support comme l'utilisation de vasopresseurs et de la ventilation mécanique sont très fréquents (>80% des patients). L'épuration extra-rénale est, quant à elle, en lien avec un taux de mortalité augmenté, de même que l'âge, l'insuffisance rénale et la présence d'un choc septique.

En résumé en raison de la gravité clinique possible des bactériémies, un haut degré de suspicion est essentiel afin de permettre un diagnostic et un traitement précoce de ces patients. L'identification du type de bactériémie entre nosocomial, lié aux soins et communautaire permet un traitement antibiotique mieux adapté. Les patients en insuffisance rénale, âgés ou en état de choc nécessitent une attention particulière en raison du risque de mortalité plus élevé. Un effort particulier doit être également accordé à la prévention, notamment concernant les cas en lien avec des cathéters.

Pour terminer, une étude prospective incluant de manière plus stricte les critères du groupe lié aux soins permettrait d'avoir une idée plus exacte de l'épidémiologie des bactériémies aux soins intensifs, d'autant plus qu'en raison de l'évolution de la démographie et des soins médicaux qui sont de plus en plus fréquemment effectués à domicile ou en ambulatoire, ce groupe risque de présenter une importance et un intérêt grandissants.



## **F. Remerciements**

Je tiens à remercier chaleureusement mon tuteur, Philippe Eggimann, pour son aide, sa disponibilité et son investissement. Un grand merci également à mon expert, Giorgio Zanetti, et à Dai-Hua Tsai, Jean-Pierre Revely, Yok-Ai Que et Idris Guessous, ainsi qu'à mon entourage et ma famille, Nicole Oppliger, Oscar Oppliger et Gabriele Beffa, pour leur soutien et le travail de relecture.

## G. Bibliographie

1. Zingg W, Eggimann P, Pittet D. Acute Bloodstream Infection. Textbook of Critical Care. Chap 132, 6<sup>e</sup> éd. Saunders; 2011.
2. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. Intensive Care Med. 2012 sept 26.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003 avr;29(4):530-8.
4. Munford R. Severe Sepsis and Septic Shock. Harrison's Principles of Internal Medicine. Chap 271, 16<sup>e</sup> éd. McGraw-Hill; 2008.
5. Hugonnet S, Harbarth S, Ferrière K, Ricou B, Suter P, Pittet D. Bacteremic sepsis in intensive care: Temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. Critical Care Medicine. 2003 févr;31(2):390-4.
6. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest. 2003 mai;123(5):1615-24.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control. 1988 juin;16(3):128-40.
8. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. Ann Intern Med. 2002 nov 19;137(10):791-7.
9. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. Crit. Care Med. 2006 oct;34(10):2588-95.
10. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. Clin. Infect. Dis. 2002 juin 1;34(11):1431-9.
11. Vallés J, Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. Infect. Dis. Clin. North Am. 2009 sept;23(3):557-69.
12. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar J-R, Soufir L, et al. Excess Risk of Death from Intensive Care Unit—Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal. Clin Infect Dis. 2006 avr 15;42(8):1118-26.
13. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin. Infect. Dis. 2004 août 1;39(3):309-17.

14. Vallés J, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Blanco A, Escosca A, Armestar F, et al. Health-care-associated bloodstream infections at admission to the ICU. *Chest*. 2011 avr;139(4):810-5.
15. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit. Care Med*. 2004 avr;32(4):992-7.
16. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettilä V, Parviainen I, Ala-Kokko TI, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007 janv;33(3):435-43.
17. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007 févr;33(4):606-18.
18. Massanari RM. Nosocomial infections in critical care units: causation and prevention. *Crit Care Nurs Q*. 1989 mars;11(4):45-57.
19. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 1:S64-74.
20. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit. Care Med*. 2002 nov;30(11):2462-7.
21. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 déc 2;302(21):2323-9.
22. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2002 févr;28(2):108-21.
23. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. *Int. J. Infect. Dis*. 2011 nov;15(11):e759-763.
24. Talarmin J-P, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2009 déc;39(12):877-85.
25. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010 juin;25(2):276-81.
26. Hounsom L, Grayson K, Melzer M. Mortality and associated risk factors in consecutive patients admitted to a UK NHS trust with community acquired bacteraemia. *Postgraduate Medical Journal*. 2011 juill 28;87(1033):757-62.
27. Lenz R, Leal J, Church D, Gregson D, Ross T, Laupland K. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infectious Diseases*. 2012 avr 9;12(1):85.

- 28 Favre B, Hugonnet S, Correa L, Sax H, Rohner P, Pittet D. Nosocomial bacteremia: clinical significance of a single blood culture positive for coagulase-negative staphylococci. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 août;26(8):697-702.
29. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985 oct;13(10):818-29.
30. 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 déc 22;270(24):2957-63.
31. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. 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.* 1996 juill;22(7):707-10.
32. Bion J, Jaeschke R, Thompson BT, Levy M, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008 avr;34(6):1163-4.
33. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomà G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med.* 2011 mars;37(3):444-52.
34. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15.
35. 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 janv 11;273(2):117-23.
36. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest.* 2002 nov;122(5):1727-36.
37. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 mai;8(5):575-87.
38. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD004388.
39. Le Gall JR, Alberti C, Brun Buisson C. [Epidemiology of infection and sepsis in intensive care unit patients]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2004;188(7):1115-1125; discussion 1125-1126.
40. Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg.* 2002 déc;137(12):1353-1359; discussion 1359.
41. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996 janv 9;154(3):617-24.
42. Lark RL, Saint S, Chenoweth C, Zemencuk JK, Lipsky BA, Plorde JJ. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2001 oct;41(1-2):15-22.

43. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, 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 août;39(8):1886-95.
44. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001 juin;163(7):1584-90.
45. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996 janv 2;153(2):684-93.
46. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Medicine.* 2002 oct;28(10):1440-6.
47. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2003 sept;29(9):1464-71.
48. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(12):793-813.
49. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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.* 2012 mars;18(3):268-81.
50. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, Espejo E, et al. Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J. Infect.* 2008 janv;56(1):27-34.
51. Eggimann P, Sax H, Pittet D. Catheter-related infections. *Microbes Infect.* 2004 sept;6(11):1033-42.
52. Timsit J-F. Diagnosis and prevention of catheter-related infections. *Current Opinion in Critical Care.* 2007 oct;13(5):563-71.
53. Ramritu P, Halton K, Cook D, Whitby M, Graves N. Catheter-related bloodstream infections in intensive care units: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing.* 2008;62(1):3-21.
54. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijck D, Lizy C, Decruyenaere J, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit. Care Med.* 2009 mai;37(5):1634-41.
55. Timsit J-F, Laupland KB. Update on bloodstream infections in ICUs. *Current Opinion in Critical Care.* 2012 oct;18(5):479-86.

## H. Annexes

### I. Case report form

# Travail de Master: Analyse des épisodes de bactériémies communautaires (<48h d'hospitalisation) chez les patients nécessitant une prise en charge aux soins intensifs

## Case Report Form

Patient ID:

Patient's name:

Adapted from: EUROBACT

A Multicenter Observational Study of ICU-Acquired Bloodstream Infections

## Inclusion Criteria:

### Community-acquired Blood stream infection, hospitalized in the ICU

**It is the reason of the hospitalization or the diagnosis is made less than 48 hours after the admission.**

**Bloodstream infection is defined by** at least one positive blood culture, preferably sampled through a peripheral venipuncture.

In case blood cultures grow bacteria which belong to the typical skin flora (coagulase-negative Staphylococci, Micrococcus spp., Propionibacterium spp.) at least two positive blood cultures are required for the diagnosis of bloodstream infection.

However, in case of strong evidence of this bacteria causing the infection (e.g., by a positive catheter tip or removed prosthetic material yielding an identical pathogen with an identical antibiogram) one positive blood culture is sufficient to reach the diagnosis of bloodstream infection.

The bloodstream infection is considered polymicrobial when at least two pathogens grow from the blood cultures (or another bottle sampled within 24h).

## Section 1 - Demographics

- 1.1. **Date of birth** (day/month/year): \_\_\_\_\_
- 1.2. **Gender:**  Male  Female
- 1.3. **Weight** (kg): \_\_\_\_\_ measured  estimated
- 1.4. **Height** (m): \_\_\_\_\_ measured  estimated

## Section 2 - Admission data

- 2.1. **Date of hospital admission** (day/month/year): \_\_\_\_\_
- 2.2. **Date of ICU admission** (day/month/year): \_\_\_\_\_
- 2.3. **Type of admission** (SAPS II definitions):
- medical
  - surgical  elective
  - emergency
  - burns
  - trauma

## Section 3 - Underlying and co-morbid conditions

### 3.1. **Presence of chronic illnesses** (Modified Knaus ' criterias)

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med **1985**;13(10):818-29

- Respiratory (*oxygen or NIVat home*)
- Cardiovascular (*dyspnea NYHA IV*)
- Renal (*chronic extra-renal technique*)
- Hepatic (*histologically proven cirrhosis or definite portal hypertension*)
- Imunosuppression

(*neutropenia < 1000/mm<sup>3</sup> or prednisolone or equivalent > 0.5 mg/kg/d or > 1 month, chemotherapy of radiotherapy within 1 year, Bone marrow or organ receiptent*)



### 3.2. Co-morbid conditions

Charlson ME Pompei P et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chron Dis. 1987; 40: 373-383

AIDS?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Cerebrovascular disease?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Chronic pulmonary disease?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Congestive heart failure?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Connective tissue disease?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Dementia?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Hemiplegia?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Leukemia?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Malignant lymphoma?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Myocardial infarction?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Peripheral vascular disease?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Ulcer disease?	<input type="radio"/> Yes	<input type="radio"/> No	
Diabetes mellitus	<input type="radio"/> none	<input type="radio"/> without end organ damage	<input type="radio"/> with end organ damage
Liver disease	CHILD SCORE		
Renal disease	None		
	Kidney damage and normal GFR		
	Mild (GFR 60-89)		
	Moderate (GFR 30-59)		
	Severe (GFR 15-29)		
	End-stage (GFR<15 or dialysis)		
Malignant solid tumor	<input type="radio"/> none	<input type="radio"/> non-metastatic	<input type="radio"/> metastatic

IV drug abuser  Tobacco use (> 20 pack-years)  Alcohol abuse (> 1 l of wine/day = 10 g of alcohol)

## Section 4 - Clinical data

- 1- Neurological (GCS  $\leq$  6)
- 2- Hemodynamical (need for inotropes or vasopressors)
- 3- Respiratory (need for mechanical ventilation (invasive or non invasive)
- 4- Renal (need of extra-renal epuration for an acute illness)
- 5- Continuous monitoring without above mentioned organ dysfunctions

### 4.2. Principal diagnosis leading to ICU admission: (all within the first 24 hours of ICU admission)

Adapted from The Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage- Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine\*. Critical Care Medicine: Volume 27(3) March 1999 pp 633-638

#### 1. Cardiac System

- A. Acute myocardial infarction with complications
- B. Cardiogenic shock
- C. Complex arrhythmias requiring close monitoring and intervention
- D. Acute congestive heart failure with respiratory failure and/or requiring hemodynamic support
- E. Hypertensive emergencies
- F. Unstable angina, particularly with dysrhythmias, hemodynamic instability, or persistent chest pain
- G. S/P cardiac arrest
- H. Cardiac tamponade or constriction with hemodynamic instability
- I. Dissecting aortic aneurysms
- J. Complete heart block

#### 2. Pulmonary System

- A. Acute respiratory failure requiring ventilatory support
- B. Pulmonary emboli with hemodynamic instability
- C. Patients in an intermediate care unit who are demonstrating respiratory deterioration
- D. Need for nursing/respiratory care not available in lesser care areas such as floor or intermediate care unit
- E. Massive hemoptysis
- F. Respiratory failure with imminent intubation

#### 3. Neurologic Disorders

- A. Acute stroke with altered mental status

- B. Coma: metabolic, toxic, or anoxic
- C. Intracranial hemorrhage with potential for herniation
- D. Acute subarachnoid hemorrhage
- E. Meningitis with altered mental status or respiratory compromise
- F. Central nervous system or neuromuscular disorders with deteriorating neurologic or pulmonary function
- G. Status epilepticus
- H. Brain-dead or potentially brain-dead patients who are being aggressively managed while determining organ donation status
- I. Vasospasm
- J. Severely head-injured patients

#### **4. Drug Ingestion and Drug Overdose**

- A. Hemodynamically unstable drug ingestion
- B. Drug ingestion with significantly altered mental status with inadequate airway protection
- C. Seizures following drug ingestion

#### **5. Gastrointestinal Disorders**

- A. Life-threatening gastro-intestinal bleeding including hypotension, angina, continued bleeding, or with comorbid conditions
- B. Fulminant hepatic failure
- C. Severe pancreatitis
- D. Esophageal perforation with or without mediastinitis

#### **6. Endocrine**

- A. Diabetic ketoacidosis complicated by hemodynamic instability, altered mental status, respiratory insufficiency, or severe acidosis
- B. Thyroid storm or myxedema coma with hemodynamic instability
- C. Hyperosmolar state with coma and/or hemodynamic instability
- D. Other endocrine problems such as adrenal crises with hemodynamic instability
- E. Severe hypercalcemia with altered mental status, requiring hemodynamic monitoring
- F. Hypo- or hypernatremia with seizures, altered mental status
- G. Hypo- or hypermagnesemia with hemodynamic compromise or dysrhythmias

H. Hypo- or hyperkalemia with dysrhythmias or muscular weakness

I. Hypophosphatemia with muscular weakness

### 7. Surgical

A. Postoperative patients requiring hemodynamic monitoring/ventilatory support or extensive nursing care

### 8. Miscellaneous

A. severe sepsis

B Septic shock

C. Hemodynamic monitoring

D. Clinical conditions requiring ICU-level nursing care

E. Environmental injuries (lightning, near drowning, hypo/hyperthermia)

F. New/experimental therapies with potential for complications

### 4.3. Sepsis grading (tick and complete the severity of sepsis at time of blood culture sampling)

4.3.1. Sepsis ( $\geq 2$  systemic inflammatory response criteria):

- fever (body temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ ) or hypothermia ( $<36^{\circ}\text{C}$ )
- tachycardia (heart rate  $>90/\text{min.}$ )
- tachypnea (respiratory rate  $>20/\text{min}$  or  $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ )
- leucocytosis (white blood cell count  $>12,000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ) or leucopenia ( $>4,000/\mu\text{L}$ )

4.3.2. Organ dysfunctions (severe sepsis):

- non invasive mechanical ventilation
- invasive mechanical ventilation with intubation or tracheotomy
- acute kidney injury (serum creatinin  $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$  or  $111 \mu\text{mol/L}$ )
- acute liver failure (serum bilirubin  $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$  or  $20 \mu\text{mol/L}$ )
- acute neurologic failure (Glasgow coma scale  $\leq 14$ )
- coagulation disorder (platelet count  $<150,000 / \text{L}$ )

4.3.3. Septic shock:

- hypotension (systolic blood pressure  $<90 \text{ mmHg}$  unresponsive to fluid administration)

### 4.4. Scores (values of the first 24 hours of ICU stay, automatic calculation):

4.4.1. SOFA score (use table below to indicate severity of organ failure at time of blood culture sampling)

SOFA score	0	1	2	3	4
<b>Respiration:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	<400	<300	<200 (with respiratory support)	<100 (with respiratory support)
<b>Coagulation:</b> Platelet count (/L)	>150,000	<150,000	<100,000	<50,000	<20,000
<b>Liver:</b> Serum bilirubin (mg/dL)	<20	20-32	33-101	102-204	≥204
<b>Cardiovascular:</b> Hypotension (MAP, mmHg) or dose of vaso-active drug (mcg/kg/min.)	>70	<70	Dopamin ≤5 Dobutamin (any dose)	Dopamin (>5) Adrenalin or Noradrenalin ≤0.1	Dopamin >15 Adrenalin or Noradrenalin >0.1
<b>Neurologic:</b> Glasgow Coma scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
<b>Renal:</b> Serum creatinin (mg/dL) or urine output	<110	110-170	171-299	300-440 or <500 mL/day	>440 or <200 mL/day

4.4.2. SAPS II: \_\_\_\_

4.4.3. APACHE II: \_\_\_\_

## Section 5 - Infection and microbiological data

**5.1. Date of the positivity of the Blood Culture** (a positive reading of the first positive BC in automated blood culture systems) (day / month / year): \_\_\_\_\_

**5.2. Causative microorganism**

monomicrobial bloodstream infection:

pathogen 1: \_\_\_\_\_

polymicrobial bloodstream infection

pathogen 1: \_\_\_\_\_

pathogen 2: \_\_\_\_\_

pathogen 3: \_\_\_\_\_

**5.3. Susceptibility of causative pathogen**

Magiorakos AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definition for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81

- susceptible (SUS)
- multidrug resistant (MDR) (i.e. resistant to  $\geq 1$  agent in  $\geq 3$  antimicrobial categories)
- extensively resistant (XDR) (i.e. resistant to  $\geq 1$  agent in all but  $\leq 2$  antimicrobial categories)
- pan-drug resistant (PDR) (i.e. resistant to all antimicrobial listed)

#### 5.4. Presumed Source of the bloodstream infection

- Primary (no clear portal of entry identified)
- Catheter-related
- Respiratory tract infection
- Intra-abdominal infection
  - Peritonitis
  - Abscess, cholecystitis, pancreatitis, ...
- Urinary tract infection
- Wound infection
  - Surgical site infection
  - Pressure ulcer infection
  - Burn wound infection
  - Trauma wound infection
- Intravascular infections
  - Endocarditis
  - Suppurative phlebitis
  - Endarteritis
- Meningitis
- Bone infection
- Arthritis
- Mediastinitis
- Cellulitis – Fasciitis

**Section 6 - Management of bloodstream infection**

**6.1. Antimicrobial therapy (after the first positive blood culture sampled)**

Date (day / month / year): \_\_\_\_\_

Drug name (generic)	Cause of prescription (first dose) (cf. menu)
1.	
2.	
3.	

Cause of prescription

(0) other: comments:

(1) empirical therapy based on sepsis without knowledge of previous colonization;

(2) empirical therapy based on previous patient's colonization;

(3) targeted therapy based on the microbial identification from the blood culture;

(4) targeted therapy based on the microbial identification from the blood culture and antimicrobial susceptibility testing.

**6.2. Adéquation de l'antibiothérapie:**

no

yes

**6.3. Source control**

Was any additional intervention performed in order to control the primary infectious focus presumed to be the source of the bloodstream infection?

no

yes, specify:  surgical drainage

catheter removal

percutaneous drainage

other intervention

Timing of successful source control (if applicable): date (day / month / year) \_\_\_\_\_

#### 6.4. Use of adjunctive therapy for sepsis

Did the patient receive any type of adjunctive therapy for sepsis?

no

yes, specify:  activated protein c

immunoglobulins

hydrocortisone

other: \_\_\_\_\_

#### 6.5. Supportive therapy after the occurrence of bacteremia (if yes number of days with therapy between inclusion and day 28)

vasopressive or inotropic medication ..... days

mechanical ventilation ..... days

renal replacement therapy ..... days

Other (please comment) ..... days

### Section 7 - Outcome (28-day follow-up)

#### 7.1. Other episodes of bacteremia after the "study episode"

defined by : bacteremia with another pathogen or bacteremia relapse after at least 48h with negative blood cultures (at least one blood sample / day has to be drawn to be defined as negative)

If yes, please enter: **Date of sampling** (day / month / year): \_\_\_\_\_

**Pathogen:** \_\_\_\_\_

#### 7.2. Length of ICU stay

Date of ICU discharge (day / month / year): \_\_\_\_\_

#### 7.3. Mortality 28-day status (day 1 = day of onset bloodstream infection)

alive

dead **Date of death** (day / month / year): \_\_\_\_\_



II. Poster



# Analysis of 103 consecutive episodes of bacteremia occurring over one year in a large mixed ICU



Oppliger E, Tsai DH, Revelly JP, Que YA, Guessous I, Eggimann P

Adult Intensive Care Medicine (SMIA), Institute of Social and Preventive Medicine (IUMSP), CHUV and UNIL

elodie.oppliger@unil.ch

**BACKGROUND**

Bacteremia are among the leading forms of severe infections requiring intensive care unit management, and have been reported to be associated with important morbidity and mortality [1,2]. Bloodstream infections (BSI) can be classified according to their origin as nosocomial or hospital-acquired (HA), healthcare-associated (HCA) and community-acquired (CA). Each type has its own characteristics and outcome. The objective of this study is to compare these types of BSI and to identify patient's characteristics related to a poor outcome.

**METHODS**

We analyzed all consecutive episodes of bacteremia occurring in patients hospitalized in our mixed 32-bed ICU in Lausanne (Switzerland) over a 12-month period (01.10.2009-30.09.2010). HA BSI were prospectively included in a multicenter study [2]. We adapted the case report form to analyze retrospectively all other cases of BSI. Chi-square tests were used for the categorical variables and ANOVA tests for the continuous variables.

**RESULTS**

Bacteremia occurred in 103 patients (120 bacteria) for an incidence-density of 49.3 episodes/1000 admissions. The source of bacteremia differs considerably according to their origin. Among HA episodes, about one quarter of episodes was related to vascular accesses, including two-thirds acquired outside of the ICU. Concerning HCA BSI, two-thirds originated from the urinary tract. In contrast, a respiratory origin was found in one third of CA episodes. Multiresistant microorganisms were more frequent in HA and HCA BSI. The overall mortality was 32%, as compared to 7.9% and 13.6% for the overall ICU and hospital mortality of other ICU patients over the same period, respectively. In a multivariate model, age, septic shock and renal replacement were significantly associated with a fatal outcome.

Figure 1 : Distribution of the 103 bacteremia according to their origin

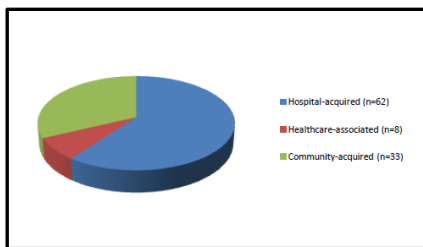


Figure 2 : Distribution of the 120 microorganisms

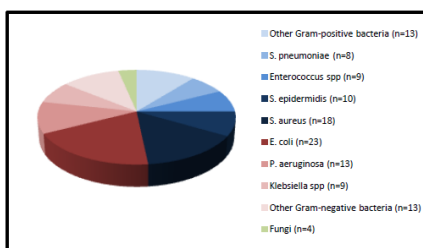


Table 1 : Characteristics of patients according to the origin of bacteremia

	Hospital-acquired (n=62)	Healthcare-associated (n=8)	Community-acquired (n=33)	P-value
Age (years)	62±14	69±13	66±17	NS
Gender (male)	46 (74%)	8 (75%)	20 (61%)	NS
Gram-positives	26 (42%)	1 (13%)	20 (61%)	0.032
S. aureus	10 (16%)	0	6 (18%)	NS
S. epidermidis	7 (11%)	1 (13%)	0	NS
S. pneumoniae	1 (2%)	0	7 (21%)	0.010
Gram-negatives	34 (54%)	7 (88%)	13 (39%)	0.040
E. coli	12 (19%)	4 (50%)	6 (18%)	NS
P. aeruginosa	13 (21%)	0	0	NS
Klebsiella spp	3 (5%)	3 (38%)	3 (9%)	0.020
Fungi	4 (6%)	0	0	NS
Resistant microorganism	21 (34%)	2 (25%)	2 (6%)	0.007
Previous antibiotics	32 (52%)	1 (13%)	3 (9%)	0.001
Source of bacteremia				
Catheter-associated	16 (26%)	2 (25%)	0	0.001
Abdominal	15 (24%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
Respiratory	9 (15%)	0	11 (33%)	0.038
Urinary	3 (5%)	5 (63%)	3 (9%)	0.001
Comorbidities				
Renal insufficiency	19 (30%)	3 (38%)	8 (24%)	NS
Hepatic insufficiency	10 (16%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
Diabetes mellitus	16 (26%)	1 (13%)	7 (21%)	NS
COPD	8 (13%)	5 (63%)	11 (33%)	0.020
Solid tumor	15 (24%)	2 (25%)	1 (3%)	NS
Cerebrovascular disease	2 (3%)	3 (38%)	3 (9%)	0.011
Clinical characteristics				
Severe sepsis	8 (13%)	4 (50%)	8 (24%)	0.034
Septic shock	24 (39%)	4 (50%)	25 (76%)	0.002
SOFA	8.8 ± 4.2	6.9 ± 3.4	10.8 ± 4.5	0.032
SAPS 2	53 ± 24	35 ± 16	55 ± 23	0.089
Management				
Required > 3 antibiotics	30 (48%)	1 (13%)	11 (33%)	0.090
Adequate antibiotics	43 (69%)	7 (88%)	29 (88%)	0.054
Source control	35 (56%)	3 (38%)	9 (27%)	0.002
ICU support				
Vasopressors	55 (89%)	4 (50%)	28 (86%)	NS
N of days/28 days	6.5 ± 3.7	2 ± 1	4.9 ± 4.6	NS
Mechanical ventilation	51 (82%)	1 (13%)	27 (82%)	NS
N of days/28 days	9.5 ± 9.2	2	4.9 ± 4.6	NS
Renal replacement	15 (24%)	1 (13%)	8 (24%)	NS
N of days/28 days	10.4 ± 9.5	5.7 ± 7.4	5.8 ± 6.2	NS
Length of stay in ICU (days)	30 ± 52	1 ± 1	9 ± 15	0.027
Death	19 (31%)	0	14 (42%)	0.055

Table 2 : Univariate analysis of factors associated with death

	Odds ratio	95% CI	P-value
Age	1.080	1.03 - 1.12	<0.001
Sex (male)	1.220	0.49 - 3.06	NS (0.666)
Renal insufficiency	3.759	1.531 - 9.259	0.004
Family of germ	1.067	0.49 - 2.32	NS (0.869)
Severe sepsis	0.186	0.04 - 0.86	0.031
Septic shock	4.695	1.85 - 11.90	0.001
Catheter-associated source	0.367	0.10 - 1.37	NS (0.135)
Respiratory source	2.012	0.74 - 5.50	NS (0.171)
Urinary source	0.188	0.02 - 1.53	NS (0.118)
Renal replacement	4.167	1.242 - 19.889	0.021
History of antibiotics	0.928	0.50 - 1.74	NS (0.815)
Number of antibiotics	0.877	0.66 - 1.16	NS (0.359)

Table 3 : Multivariate analysis of factors associated with death

	Odds ratio	95% CI	P-value
Age (+ 1 year)	1.06	1.02 - 1.11	0.004
Septic shock	3.11	1.16 - 8.33	0.025
Renal replacement	7.81	1.50 - 14.94	0.015

**CONCLUSION**

Two-thirds of bacteremia documented among ICU patients were nosocomial and in contrast to those community-acquired, Gram-negatives represented the majority of them. However, CA BSI were associated with a higher rate of septic shock and death. The microbiological characteristics of HCA episodes were more similar to those HA, that is why it is important to individualize this category in order to adapt the antibiotics. Furthermore, patients with renal insufficiency, in shock or elderly require special attention because of a higher mortality risk.

**REFERENCES**

- Zingg W, Eggimann P, Pittet D. Acute Bloodstream infection. In: Fink MP, Abraham E, Kochanek PM, Vincent JL, editors. Textbook of Critical Care, 6th edition. Ed. Saunders, 2011.
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, Paiva JA, Cakar N, Ma X, Eggimann P, Antonelli M, Bonten MJ, Cosmos A, Krueger WA, Mikstacki A, Lipman J, Depuydt P, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, Zahar JR, Blot S, Carlet J, Brun-Buisson C, Martin C, Rello J, Dimopoulos G, Timsit JF. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-ICU Study. Intensive Care Med. 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]