

LISTE DES ABREVIATIONS

ATS	American Thoracic Society
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BGN	Bacille Gram Négatif
βLSE	β-Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie Multi-Résistante
BR	Bactérie Résistante à l'antibiothérapie de première ligne
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CGS	Coma Glasgow Scale
ECBT	Examen CytoBactériologique Trachéal
FDR	Facteur De Risque
HSA	Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
HTIC	HyperTension IntraCrânienne
IDSA	Infectious Disease Society of America
IGS	Indice de Gravité Simplifié
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PDP	Prélèvement Distal Protégé
SARM	Staphylocoque Doré Résistant à la Méricilline
SAMS	Staphylocoque Doré Sensible à la Méricilline
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SRIS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
VM	Ventilation Mécanique
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
TABLE DES MATIERES	9
INTRODUCTION	10
MATERIEL ET METHODE	13
RESULTATS	16
DISCUSSION	23
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	26
BIBLIOGRAPHIE	27
LISTE DES FIGURES	29
LISTE DES TABLEAUX	29

INTRODUCTION

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est définie par la survenue d'une inflammation du parenchyme pulmonaire lié à une infection, au-moins 48 heures après une intubation trachéale et la mise en route d'une ventilation artificielle (1)(2). C'est une pathologie fréquente, la plupart des études récentes mettent en évidence une prévalence comprise entre 9 et 27% (3)(4). Dans une large étude sur 10 038 patients, dans 1417 services de réanimation européens, Vincent JL et al. ont même retrouvé une incidence encore plus élevée (i.e. 47%) (5). C'est d'ailleurs la complication infectieuse la plus fréquente en réanimation, Chastre et al. ont montré en 2002 qu'elle y représentait 60 % des infections (6), entraînant une utilisation accrue d'antibiotiques. Cette pathologie est grevée d'une mortalité importante jusqu'à 60% des patients. Les recommandations de l'ATS (American Thoracic Society) relèvent une mortalité élevée comprise entre 33 et 50% (1). Une méta analyse de 2013 concernant 6 284 patients (inclus dans 24 études) montre une mortalité globale attribuable aux PAVM de 13% mais un taux bien plus important lorsqu'il s'agit de patients chirurgicaux, à hauteur de 69% (7). Les PAVM représentent donc un enjeu majeur en réanimation. De fait, elles constituent un facteur de risque d'allongement de la durée de ventilation mécanique et de séjour hospitalier, de majoration d'hypertension intracrânienne (HTIC) chez les traumatisés crâniens (8). En outre cette morbi-mortalité est également à l'origine d'une augmentation du coût des soins estimée entre 10 000 et 40 000 dollars par patient dans les études américaines (9)(10).

Devant une suspicion de PAVM, une antibiothérapie probabiliste doit être mise en place dans les plus brefs délais, le pronostic étant lié à la précocité de mise en route du traitement (11). Les modalités de prescription de cette antibiothérapie initiale ont été décrites dans les guidelines de l'ATS en 2005 et dépendent de différents paramètres : le type de réanimation, l'écologie bactérienne environnante, une exposition aux antibiotiques récente, l'institutionnalisation des patients ou l'hospitalisation à domicile, le délai de survenue de la PAVM. Concernant ce dernier point, peu de données existent actuellement sur les PAVM tardives. Les guidelines de l'ATS publiées successivement en 1996 puis en 2005 estiment que le risque de PAVM à bactéries résistantes à l'antibiothérapie de première ligne (BR) est accru après un délai de 5 jours de ventilation mécanique (VM). Toutefois, les directives dictées par ces recommandations sont pour une part remises en cause, l'étude IMPACT-HAP de 2011, a

montré une surmortalité chez les patients souffrant de PAVM à BR pour qui les guidelines étaient respectées comparativement aux patients pour qui une antibiothérapie ne respectant pas strictement les guidelines avait été prescrite (12). Trouillet et al. se sont également intéressés aux PAVM tardives dans une cohorte de 135 patients atteints de PAVM, ils ont mis en évidence un risque plus important de PAVM à BR lorsque la durée de VM était égale ou supérieure à 7 jours (13), incitant ainsi à repousser l'élargissement du spectre de l'antibiothérapie probabiliste. Cependant la population étudiée, une cohorte de réanimation médicale, avait probablement un risque majoré d'infections à BR du fait de terrains « tarés », avec notamment un taux de patients atteints de BPCO important, à l'origine d'hospitalisations et d'antibiothérapies récurrentes faisant le lit des infections nosocomiales. Ces données ne sont donc *a priori* pas complètement extrapolables à des populations de patients chirurgicaux, et en particulier de traumatologie.

Par ailleurs, l'utilisation inappropriée d'agents anti-infectieux à spectre élargi est source d'une pression de sélection bactérienne à l'origine de la diffusion de bactéries multi-résistantes BMR (14) (15). En effet, le réseau REA-Raisin a recensé une prévalence croissante d'entérobactéries, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* résistants à des antibiotiques pour lesquels leur phénotype sauvage avait un caractère sensible. On note notamment un taux d'entérobactéries β LSE évoluant de 9,9% à 17,5% entre 2005 et 2012. Cette émergence de BMR associée à l'absence de mise sur le marché de nouvelle molécule active doit inciter à strictement limiter la prescription d'antibiotiques à spectre élargi aux patients pour lesquels le risque d'échec thérapeutique est majeur.

Les patients cérébrolésés, objets de notre travail, correspondent à une proportion importante des patients des services de réanimation chirurgicale. Il s'agit de patients atteints d'une lésion cérébrale secondaire à un traumatisme crânien, à un AVC ischémique ou hémorragique, à une hémorragie méningée (par rupture d'anévrisme ou malformation artério-veineuse) ou à un processus expansif intracrânien qu'il soit tumoral ou infectieux. Ces agressions cérébrales aiguës sont aggravées par des phénomènes inflammatoires secondaires à ces différents traumatismes cérébraux. Il en résulte des déséquilibres d'immunomodulation pouvant favoriser la survenue d'infections grave, notamment de PAVM (16). L'incidence des PAVM dans ce sous-groupe est de ce fait majorée, pouvant atteindre 40% des patients (17) (18). Seules quelques équipes se sont attachées à étudier ce phénomène, principalement en traumatologie, mettant en évidence le caractère plurimicrobien de ces PAVM (19) (20) et une fréquence moindre aux BMR (21). Kashuk et al. montraient également que 64% des

Staphylocoques dorés retrouvés au cours de PAVM tardives étaient sensibles à la méticilline (21). Cependant ces quelques études ont concernés principalement le domaine de la traumatologie, les données spécifiques concernant le profil de résistance des bactéries à l'origine de PAVM chez les cérébrolésés sont encore peu étudiées.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les facteurs de risque de développement de PAVM à bactéries résistantes aux antibiotiques à spectre étroits (i.e. Amoxicilline-Acide clavulanique et Céphalosporines de 3^{ème} génération) chez les cérébrolésés, à l'origine de l'élaboration d'un score décisionnel spécifique afin de pouvoir définir les populations qui pourront bénéficier d'une antibiothérapie probabiliste à spectre étroit.

MATERIEL ET METHODE

Cette étude prospective, observationnelle, multicentrique a été menée de janvier 2007 à mars 2013 dans cinq services de réanimation de trois hôpitaux universitaires français du groupe d'étude Atlanréa (Angers, Nantes, Rennes). Nous avons suivi les recommandations « STROBE » pour les études observationnelles.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital de Nantes. La nécessité d'un consentement écrit a été levée du fait du caractère observationnel de l'étude.

J'ai personnellement recueilli l'ensemble des données de l'étude (Cf ci-après) pour le site d'Angers, au niveau des 2 services de réanimation chirurgicale.

Nous avons inclus tous les patients cérébrolésés ayant développé une PAVM. Les patients cérébrolésés étaient définis par l'existence d'un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 associé à la découverte d'une anomalie aiguë à la lecture du scanner cérébral. Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans ou le refus de participation. La définition de PAVM a suivi les guidelines internationales. Aucune antibiothérapie n'était débutée avant la réalisation d'un prélèvement bactériologique. Seuls les épisodes confirmés par la bactériologie étaient considérés comme des PAVM. Le premier épisode de PAVM était le seul considéré chez les patients ayant présenté des infections multiples durant leur hospitalisation. Tous les services de réanimation participant à l'étude conduisaient les mêmes manœuvres de prévention des PAVM. L'antibioprophylaxie (≤ 2 jours) était réalisée selon les recommandations françaises dans les cas où une chirurgie était réalisée et/ou de plaie contaminée. La résistance aux antimicrobiens a été définie par le comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST).

Recueil de données

Les données démographiques que sont l'âge, le sexe et le poids concernant chaque patient étaient recueillies ainsi que le lieu de résidence, l'institutionnalisation, une hospitalisation dans les 3 mois précédant, le transfert du patient depuis un autre hôpital, les FDR de PAVM. Les antécédents pouvant influencer la survenue d'une PAVM ou compromettre l'évolution étaient notifiés : antécédents neurologiques, cardio-vasculaires, traitement anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaire, BPCO, corticothérapie, immunodépression.

Ont été précisés le motif d'admission (traumatisme crânien, HSA, AVC ou autre) ainsi que la cotation de la gravité des patients à l'admission par les scores de Glasgow, SOFA, IGS 2 et WFNS dans le cadre des HSA. Le jour du diagnostic de PAVM étaient relevés la température maximale, le taux de leucocytes sanguins, le nombre de lobes pulmonaires atteints à la Radiographie Thoracique (RT), le rapport PaO₂/FiO₂ ; puis d'autres paramètres concernant l'hospitalisation : le délai entre la lésion initiale et l'admission en réanimation, la réalisation d'une intervention neurochirurgicale, la durée de séjour en réanimation, la durée de VM, les épisodes d'HTIC, l'utilisation de barbituriques, la survenue du décès. Les caractéristiques de la PAVM relevées étaient la durée et le type d'antibioprophylaxie ou d'antibiothérapie préalable, le délai de survenue de l'épisode, le caractère plurimicrobien, l'identification bactérienne et la sensibilité aux antibiotiques à spectre étroit.

Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en médiane [Q1-Q3] pour les données non paramétriques ou en moyenne $\pm$ écart-type pour les données paramétriques. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (%). Le seuil de significativité a été fixé à une valeur pour $p \leq 0,05$. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel statistique SAS version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord). Les patients ont été séparés en deux cohortes de manière aléatoire, 60% dans une cohorte d'étude et 40% dans une cohorte de validation.

Dans un premier temps nous avons identifié les facteurs de risque potentiels de la cohorte de l'étude par une analyse univariée avec un seuil de significativité à 0,20. Puis des courbes ROC ont été construites afin de déterminer les meilleurs seuils des facteurs quantitatifs sélectionnés par l'analyse univariée. Dans un troisième temps, les variables identifiées comme étant des facteurs de risque en analyse univariée ont été incluses dans un modèle multivarié (modèle prédictif permettant l'élaboration du score simplifié).

La validité interne du modèle a été testée dans la cohorte de validation et la transposabilité à une autre population a été testée dans une cohorte nantaise de patients grands brûlés (n=221 patients). La discrimination a été évaluée par l'utilisation de l'aire sous la courbe ROC avec un intervalle de confiance de 95%, l'étalonnage a été effectué par le test de Hosmer-Lemeshow.

La capacité discriminative du score simplifié (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) a été estimée dans les trois cohortes pour la validation externe de ce score.

RESULTATS

Nous rapportons ici les résultats globaux de l'étude, également rapportés sous la forme d'un article en cours de publication, et détaillons ensuite les données du CHU d'Angers.

Résultats globaux

Au cours de la période d'étude, 631 patients atteints de lésions cérébrales ont été inclus (379 dans la cohorte d'étude, 252 dans la cohorte de validation). La cohorte étudiée concerne des patients jeunes (médiane à 49 ans [31 ; 63]), hospitalisés dans le cadre d'un traumatisme dans plus de 50% des cas. Les patients ont présenté une bactérie résistante aux antibiothérapies à spectre étroit respectivement dans 62 (16,4%) et 42 (16,7%) cas dans les cohortes d'étude et de validation.

En analyse univariée les facteurs de risques de résistance étaient la réalisation d'une intervention neurochirurgicale avant l'admission en réanimation ($p=0,02$), la nécessité d'une ventilation mécanique à l'admission ($p=0,11$), la durée d'antibiothérapie/antibioprophylaxie avant le diagnostic de PAVM ($p<0,001$) et le temps médian entre l'hospitalisation et la survenue de la PAVM ($p<0,001$).

L'analyse multivariée a sélectionné les facteurs indépendants associés à la résistance à une antibiothérapie à spectre étroit : une durée d'utilisation d'antibiotiques ≥ 48 heures (odd ratio 12,63 ; 95% IC 6,64-24,03) et un délai d'apparition de PAVM ≥ 10 jours (odd ratio 2,45 ; 95% IC 1,23-4,89), les seuils ayant été définis à l'aide de courbes ROC.

L'aire sous la courbe pour la prédiction de résistance à une antibiothérapie à spectre étroit était de 0,822 (IC 95% 0,770-0,883 ; seuil du test d'Hosmer-Lemeshow $p=0,26$) contre 0,735 (IC 95% 0,697-0,786 ; seuil du test d'Hosmer-Lemeshow $p=0,61$) lorsque les critères de l'ATS/IDSA ont été utilisés pour prédire la résistance. Nous avons ensuite construit un score simplifié de prédiction de PAVM à germes résistants, à partir des facteurs retrouvés en

analyse multivariée (i.e. Antibiothérapie préalable ≥ 48 h et délai de PAVM ≥ 10 jours), en l'absence de ces facteurs, la probabilité de germe résistant est $< 5\%$, en présence d'un de ces 2 facteurs, la probabilité est $> 35\%$.

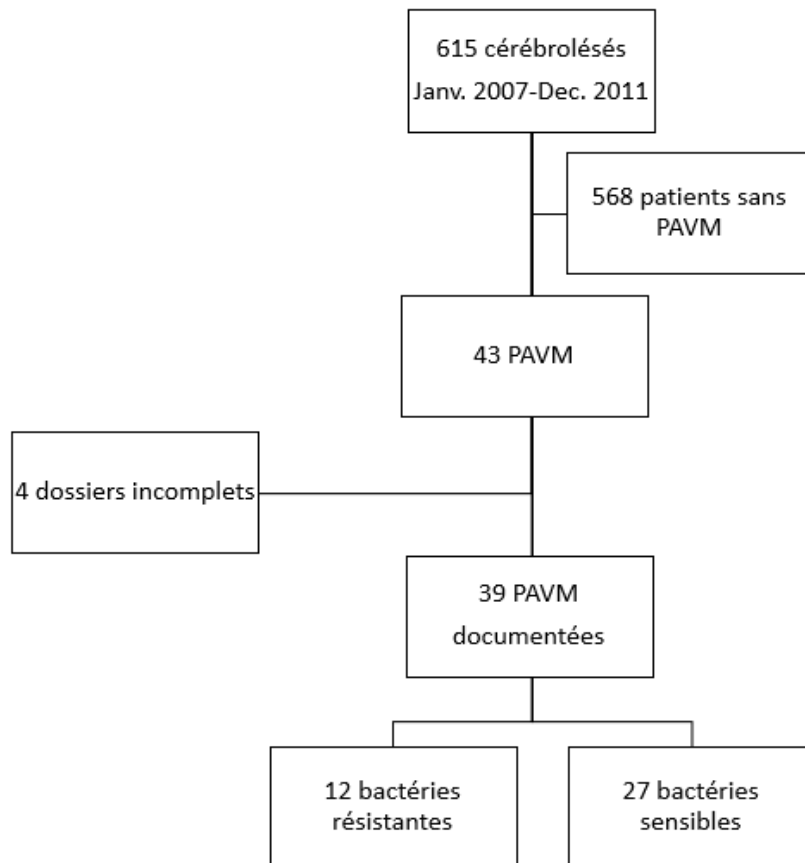
La robustesse de l'analyse multivariée a été testée par une cohorte indépendante de patients également atteints de lésions cérébrales. Dans la cohorte de validation, l'aire sous la courbe pour la prédiction de la résistance aux antibiotiques était de 0,805 (IC 95% 0,732-0,877 ; seuil du test d'Hosmer-Lemeshow $p=0,49$) contre 0,762 (IC 95% 0,713-0,825 ; seuil test d'Hosmer-Lemeshow $p=0,93$) selon les directives de l'ATS/IDSA (figure 2B).

La spécificité du score simplifié aux patients cérébrolésés a été testée par extrapolation du score à une cohorte de patients grands brûlés. L'aire sous la courbe du score simplifié était de 0,671 (IC 95% 0,695-0,751) chez les patients brûlés ($n=221$). Les sensibilité et spécificité du score simplifié étaient plus faibles chez les patients brûlés (respectivement 69% et 60%).

Résultats concernant la population d'Angers

Durant la période de janvier 2007 à décembre 2011, 6438 patients ont été admis dans les deux services de réanimation chirurgicale du CHU d'Angers (soit respectivement 1925 et 4513 patients), comptant 11 et 12 lits au moment de l'étude. Le motif d'admission était une lésion cérébrale avec un score de Glasgow ≤ 7 pour 615 patients. 43 PAVM ont été recensées chez ces patients cérébrolésés et 39 PAVM documentées ont été retenues (4 dossiers inaccessibles).

Figure 1 : flow-chart (CHU d'Angers)



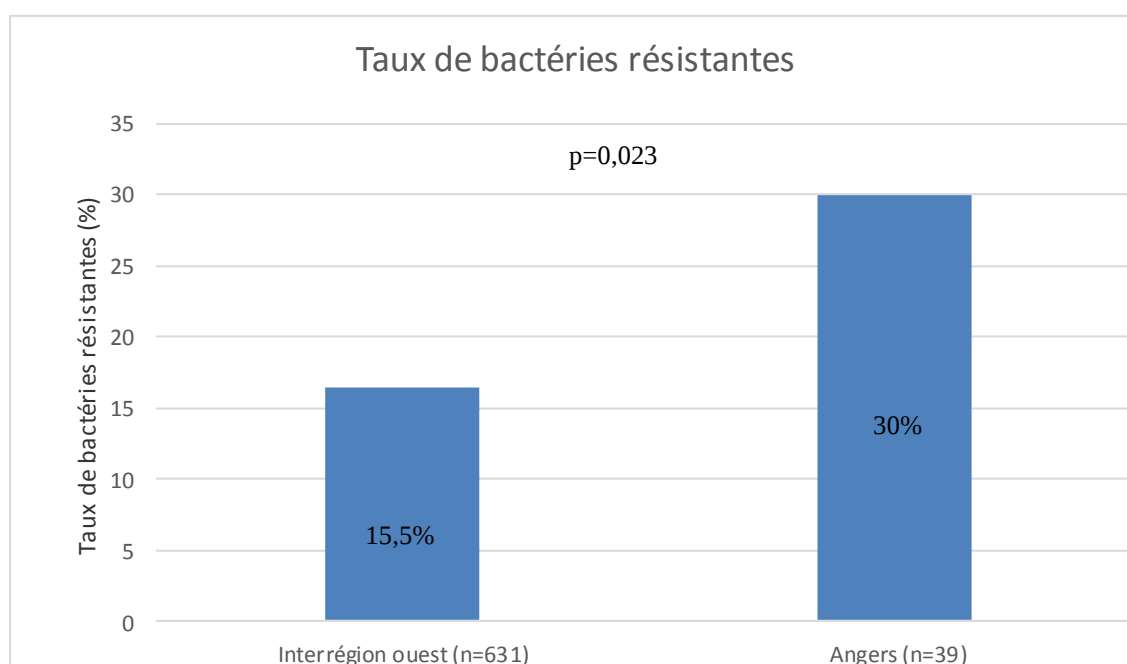
La population concernée était jeune, avec un âge moyen de $43,6 \pm 9,2$ ans, dont le motif d'admission était un traumatisme crânien dans 76 % des cas, ce qui correspond à un taux plus important que dans la population globale de l'interrégion ouest (55,2%).

Tableau I : caractéristiques démographiques de la population d'Angers à l'admission

	<i>Population Totale (39)</i>	<i>Bactéries sensibles (27)</i>	<i>Bactéries résistantes (12)</i>	
<i>Age, moyenne ± ET (années)</i>	43,6±9,2	41,6±14,1	48,8±19,8	p=0,36
<i>Sexe (hommes), N (%)</i>	27(65)	18(66)	9(75)	p=0,6
<i>Diagnostic initial : Traumatisme crânien, N, (%)</i>	30(76)	21(77)	9(75)	p=0,84
<i>Hémorragie méningée, N, (%)</i>	4(10,2)	2(7,4)	2(6,6)	p=0,38
<i>AVC, N, (%)</i>	3(7,6)	2(7,4)	1(8,3)	p=0,9
<i>Autre motif, N, (%)</i>	2(5,1)	2(7,4)	0	
<i>IGS II, médiane [Q1 ;G3]</i>	47[38 ;50,5]	45[38 ;48,5]	49,5[43,2 ;61,2]	p=0,25
<i>SOFA score, médiane [Q1 ;Q3]</i>	6[4 ;8]	6[4;7,5]	7[6,7;8]	p=0,14
<i>Score de Glasgow, médiane [Q1 ;Q3]</i>	6[4 ;7]	6[3 ;7]	5,5[4,75 ;6,25]	p=0,78
<i>Neurochirurgie préalable, N (%)</i>	31(79,5)	24(88)	7(58)	p=0,03
<i>VM à l'admission, N (%)</i>	39(100)	27(100)	12(100)	
<i>Transfert d'un autre hôpital,N(%)</i>	22(56,4)	15(55,5)	7(58)	p=0,87
<i>Durée de VM, médiane [Q1 ;Q3](jours)</i>	18[12 ;27]	18[11,5 ;27,5]	19,5[12 ;25,75]	p=0,39
<i>Durée de séjour, médiane [Q1 ;Q3](jours)</i>	21[13 ;32]	21[13,5 ;32]	16[12 ;29,75]	p=0,12
<i>Décès en réanimation, N (%)</i>	10(26)	5(19)	5(42)	p=0,31

Nous avons relevé 39 PAVM confirmées bactériologiquement sur la période étudiée, dont 12 cas (30%) étaient des infections à bactéries résistantes, un taux plus important que celui retrouvé dans la population globale de l'étude (16,5 %, $p=0,023$).

Figure 2 : taux de bactéries résistantes au CHU d'Angers et dans l'interrégion ouest



Concernant les germes sensibles à l'origine de PAVM, les identifications bactériologiques ont mis en évidence 17 SAMS, 21 BGN et 4 pneumocoques. Les germes résistants étaient des *Pseudomonas aeruginosa* dans 2 cas (16,6 %), des Bacilles **Gram** Négatifs dans 7 cas (58 %) et *Streptococcus pneumoniae* dans 3 cas (25%). Les PAVM étaient polymicrobiennes dans 13 cas (33 %) dont 8 incluaient un germe résistant et 5 concernaient uniquement des germes sensibles.

Tableau II : identifications bactériologiques des germes à l'origine de PAVM à Angers

Identification bactérienne	Effectif n=52 (%)
Bactéries sensibles n=40	
<i>Staphylococcus aureus</i>	17 (32,6%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 (23%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (7,6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (7,6%)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (3,8%)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1,9%)
Bactéries résistantes n=12	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3,8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (5,7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (5,7%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (3,8%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,9%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,9%)

Le délai de survenue de PAVM était de 5 jours dans la population totale d'Angers mais non différent entre les groupes de bactéries sensibles et résistantes. Les patients atteints de PAVM à germe sensible bénéficiaient plus souvent d'une intervention neurochirurgicale avant leur admission en réanimation que les patients atteints d'une bactérie résistante, et ce de manière significative ($p=0,03$).

Il n'existe aucune différence significative concernant les caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic de PAVM, notamment en ce qui concerne la durée de VM avant le diagnostic, ce qui est en désaccord avec les résultats de l'étude globale pour laquelle les durée de VM avant la survenue de la PAVM ($17,4 \pm 11,8$ vs $22,1 \pm 15,7$ $p=0,01$) et de séjour en réanimation ($23,8 \pm 16,1$ vs $29,0 \pm 17,7$; $p=0,01$) sont significativement plus importants dans le groupe de bactéries résistantes.

Tableau III: caractéristiques clinico-biologiques de la population d'Angers au moment du diagnostic de PAVM

	<i>Population totale (n=39)</i>	<i>Bactéries sensibles (n=27)</i>	<i>Bactéries résistantes (n=12)</i>	
<i>Température, °C, moyenne ± ET</i>	38,7±0,9	38,7±0,8	38,7±0,14	
<i>Taux de leucocytes plasmatiques, G/L, médiane [Q1 ;Q3]</i>	11,3[9,4 ;15,9]	11,2[14,2 ;9,8]	13,1[9,7 ;17,3]	
<i>Nombre de lobes infiltrés à la RP, médiane [Q1 ;Q3]</i>	1[1 ;1]	1[1 ;1]	1[1 ;1,25]	
<i>Rapport PaO2/FiO2,médiane[Q1 ;Q3]</i>	160[98,5 ;228]	166[102 ;148]	183[70 ;185]	
<i>Délai de survenue, médiane [Q1 ;Q3], jours</i>	5[4 ;7,25]	5[4 ;7,25]	5[4 ;6,5]	
<i>Délai de survenue ≥10 jours, N (%)</i>	5 (12,8)	5 (7,2%)	0	
<i>Antibiothérapie préalable,N,(%)</i>	24 (61%)	19 (70%)	5 (41,6%)	p=0,15
<i>Antibiothérapie préalable ≥48h, N,(%)</i>	13 (33%)	8 (29,6%)	5 (41,6%)	p=0,48

La mortalité en réanimation chez les patients atteints de PAVM est plus importante dans la population d'Angers (30%) que dans la population globale de l'étude (16,1%).

DISCUSSION

Cette étude observationnelle a retrouvé deux facteurs de risque indépendants de PAVM à germe résistant aux antibiothérapies à spectre étroit, chez les cérébrólésés : une durée de VM ≥ 10 jours et une antibiothérapie préalable ≥ 48 heures. Ceci a permis de proposer un score décisionnel de mise en route d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, spécifique à cette population.

Ce travail est basé sur une large cohorte multicentrique de 631 patients cérébrólésés, bien plus importante que les travaux disponibles à l'heure actuelle sur le sujet (20) (8) (16). Cette cohorte est d'autant plus intéressante qu'elle concerne une population (cérébrólésés) très spécifique, pour laquelle la possibilité de prédire le profil de résistance des germes impliqués dans les PAVM peut être envisagée grâce à ce score simplifié.

Le score décisionnel a été doublement validé : par la cohorte de validation concernant les patients cérébrólésés puis dans un second temps par une cohorte indépendante de patients grands brûlés de l'interrégion ouest permettant de tester l'extrapolation du score. De ce fait, ce score semble spécifique aux patients cérébrólésés et son efficacité est importante puisque la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative sont respectivement de 84%, 74%, 38% et 96%. Ainsi, le risque de prescription d'une antibiothérapie à large spectre non justifiée est diminué de 56% par rapport aux critères de prescription décrits par l'ATS, et le risque d'échec thérapeutique, par une antibiothérapie probabiliste à spectre trop étroit, n'est que de 4%.

Outre les dispositifs de prévention des PAVM, la politique de bon usage des antibiotiques doit être poursuivie, *a fortiori* concernant les antibiotiques à large spectre dont l'utilisation excessive est à l'origine de la diffusion de bactéries résistantes notamment d'entérobactéries à β LSE (22) ainsi que des résistances aux carbapénèmes chez certaines espèces (23). Devant l'indication de mise en route d'une antibiothérapie probabiliste, dans le cadre d'une PAVM, le défi du réanimateur est de peser les arguments opposant la pression de sélection engendrée par sa prescription et la nécessité d'efficacité thérapeutique. Le score simplifié élaboré dans

notre travail est un outil simple permettant l'orientation de la décision thérapeutique, et ce en pratique clinique quotidienne.

Notre étude présente plusieurs limites. En effet, nous constatons, dans la population d'Angers, une prévalence très faible de PAVM, bien inférieure à celle retrouvée dans la population globale de l'étude. Néanmoins, ce taux correspond aux taux relevés dans la littérature, une méta-analyse de 2002 menée par Chastre et Fagon relève une prévalence comprise entre 6 et 67 % suivant les études (2). Cependant, il est également possible qu'il existe un biais de sélection dans la population angevine : tous les patients ayant des PAVM non documentées ou étiquetées « flore polymorphe » ou « flore oro-pharyngée » et traitées comme des PAVM à germe sensible, n'ont pas été prises en compte, en l'absence d'identification microbiologique précise. La réalisation d'un Examen CytoBactériologique Trachéal (ECBT) (au lieu d'un prélèvement « profond ») dans un nombre important de cas est également responsable d'une sous-évaluation du nombre de PAVM. En effet, plusieurs études ont montré une discordance entre les cultures bactériologiques réalisées à partir de Prélèvement Distal Protégé (PDP) ou de Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) et à partir d'ECBT dans plus de 30% des cas (24) (25), exposant à la fois au risque d'échec thérapeutique et de prescription d'antibiothérapie à large spectre par excès (26).

Le caractère spécifique aux patients cérébrolésés du score simplifié a été validé par une cohorte externe de patients grands brûlés issus de l'interrégion ouest, permettant de s'affranchir de la problématique de l'écologie locale. Cependant cette sous-population présente des caractéristiques propres, très spécifiques notamment sur le plan de l'immunosuppression et de la rupture de la barrière tissulaire (27) (28) qui rendent la comparaison discutable. *A contrario*, une population plus proche de la population étudiée telle qu'une cohorte issue d'une réanimation médicale aurait pu être davantage adaptée.

La population de l'étude est représentée pour une large proportion par des patients traumatisés crâniens (76 % à Angers ; 55,2% dans l'interrégion ouest). D'ailleurs les caractéristiques démographiques à l'entrée (âge, comorbidités, sexe masculin, score de gravité) ainsi que la prévalence importante de PAVM à *Staphylococcus aureus* correspondent aux données épidémiologiques concernant les patients traumatisés crâniens dans la littérature (8) (20) (16), rendant notre cohorte potentiellement moins représentative des patients cérébrolésés dans leur globalité (HSA, AVC, processus expansifs intracrâniens).

Aucune PAVM à SAMR n'a été relevée dans la population d'Angers sur la période étudiée. Différentes études ont mis en évidence la très faible survenue de PAVM à SAMR, notamment chez les traumatisés crâniens. En 2010, Kashuk et al. ont montré, sur une cohorte prospective de 176 patients de traumatologie atteints de PAVM à *Staphylococcus aureus*, que seuls 2,2 % et 23 % des germes étaient résistants à la méticilline concernant respectivement les pneumopathies précoces et tardives. En 2007 Agbaht et al. montraient, dans une cohorte rétrospective de 183 traumatisés crâniens, la persistance de la sensibilité à la méticilline des staphylocoques dorés impliqués dans les PAVM jusqu'à une durée de VM de 10 jours, en accord avec les résultats de notre étude, mettant en doute la nécessité de prescription prophylactique de vancomycine avant ce délai (20), et ce d'autant que son efficacité est moindre sur les infections à SAMS (29) (30), principal germe retrouvé dans la cohorte d'Angers (32,6% des germes identifiés), dans la population globale de l'étude (36,3%) et dans les études concernant les patients cérébrolésés atteints de PAVM (8) (16) (20). Parallèlement le réseau français REA-Raisin, dans les résultats nationaux de 2012, a mis en évidence une diminution de l'incidence de SARM dans la population générale de 48,6% en 2004 à 25,5% en 2012 (23).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La pression de sélection bactérienne est un déterminant de l'émergence de bactéries multi-résistantes dont les complications sont graves, tant sur le plan individuel (par échec thérapeutique à l'échelle du patient), que sur le plan collectif avec l'apparition de bactéries à haute résistance pour lesquelles l'impasse thérapeutique pourrait être l'issue à terme. De ce fait la connaissance de l'épidémiologie des PAVM pour chaque population est primordiale afin d'initier une antibiothérapie probabiliste efficace et au spectre le plus étroit.

Ainsi le score simplifié issu de notre étude, utilisable en pratique clinique quotidienne, permet une restriction de prescription d'antibiothérapie à large spectre dans la sous-population spécifique des cérébrolésés.

Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études concernant le type et le nombre de molécules composant l'antibiothérapie à large spectre ainsi qu'une confirmation de son délai de mise en route via une étude randomisée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.
2. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867–903.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *CHEST J*. 2002;122(6):2115–21.
4. 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;302(21):2323–9.
5. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, 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 Aug 23;274(8):639–44.
6. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867–903.
7. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665–71.
8. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, Geffroy A, Seince P-F, Morris W, et al. Early Onset Pneumonia Risk Factors and Consequences in Head Trauma Patients. *J Am Soc Anesthesiol*. 2004 Feb 1;100(2):234–9 – 234–9.
9. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2184–93.
10. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Mar;33(3):250–6.
11. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST J*. 2002;122(1):262–8.
12. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(3):181–9.
13. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M-L, Combaux D, Dombret M-C, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):531–9.
14. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun 1;66(6):1223–30.
15. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Huyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1925–32.
16. Asehnoun K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):706–16.

17. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of Oropharyngeal Povidone-Iodine Preventive Oral Care on Ventilator-Associated Pneumonia in Severely Brain-Injured or Cerebral Hemorrhage Patients: A Multicenter, Randomized Controlled Trial*. *Crit Care Med.* 2014 Jan;42(1):1–8.
18. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Net A, Prats G. Nosocomial pneumonia in critically ill comatose patients: need for a differential therapeutic approach. *Eur Respir J.* 1992 Nov;5(10):1249–53.
19. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. *Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan;153(1):343–9.
20. Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, Rodriguez A, Sandiumenge A, Diaz E, et al. Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med.* 2007 Jul 23;33(8):1387–95.
21. Kashuk JL, Moore EE, Price CS, Zaw-Mon C, Nino T, Haenel J, et al. Patterns of early and late ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population. *J Trauma.* 2010 Sep;69(3):519–22.
22. Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of Extended-Spectrum β -Lactamase—Producing Enterobacteriaceae into the Hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):925–34.
23. Lepape A, Savey A, Pinzaru G, Arich C, Aubas-Parer S, Mahul P, et al. Surveillance en réseau des infections nosocomiales en réanimation: L'expérience de Réa Sud Est. *Bull Epidemiol Hebd.* 1999;5:1–5.
24. HAYON J, FIGLIOLINI C, COMBES A, TROUILLET J-L, KASSIS N, DOMBRET MC, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):41–6.
25. Brun-Buisson C, Fartoukh M, Lechapt E, Honoré S, Zahar J-R, Cerf C, et al. Contribution of blinded, protected quantitative specimens to the diagnostic and therapeutic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2005 Aug;128(2):533–44.
26. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 18;132(8):621–30.
27. Rogers AD, Argent AC, Rode H. MAJOR BURNS. [cited 2015 May 15]; Available from: http://www.medicines.com/annals/review/vol_25/num_3/text/vol25n3p135.pdf
28. Huzar TF, Cross JM. Ventilator-associated pneumonia in burn patients: a cause or consequence of critical illness? *Expert Rev Respir Med.* 2011 Oct;5(5):663–73.
29. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González 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.
30. Salgado CD, O'Grady N, Farr BM. Prevention and control of antimicrobial-resistant infections in intensive care patients*. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2373–82.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Flow-chart (CHU d'Angers)

Figure 2 : taux de bactéries résistantes dans l'interrégion ouest et à Angers

Figure 3 : répartition des bactéries résistantes à l'origine de PAVM à Angers

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : caractéristiques démographiques des patients d'Angers à l'admission

Tableau II : identification bactériologique de germes à l'origine de PAVM

Tableau III : caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic de PAVM

Word count: 3045

Brief Title: Resistant bacteria in brain-injured patients

Development and validation of a prediction score to guide empiric antimicrobial therapy in 631 brain-injured patients with ventilator-associated pneumonia
A multicenter prospective cohort

Antoine Roquilly, M.D.,Ph.D (1), Fanny Feuillet (2-3), Philippe Seguin, M.D.,Ph.D. (4), Sigismond Lasocki, M.D.,Ph.D. (5), Raphael Cinotti, M.D. (1), Yoann Launey, M.D (4), Lise Thiolière, M.D. (5), Ronan Le Floch, M.D. (1), Pierre Joachim Mahe, M.D. (1), Nicolas Nessler, M.D. (4), Bertrand Rozec, M.D.,Ph.D (6), Didier Lepelletier, M.D.,Ph.D (7), Véronique Seville, Ph.D. (2-3), Yannick Malledant, M.D. (4), and Karim Asehnoune, M.D., Ph.D (1), for the ATLANREA group.

Affiliations

1. Intensive Care Unit, Anesthesia and Critical Care Department, Hôtel Dieu - HME, University Hospital of Nantes, France
2. Plateforme de Biométrie, Cellule de promotion de la recherche clinique, University Hospital of Nantes, France
3. EA 4275 SPHERE "Biostatistics, Pharmacoepidemiology & Human Science Research", UFR des Sciences Pharmaceutiques, Nantes University, France
4. Intensive Care Unit, Anesthesia and Critical Care Department, University Hospital of Rennes, France
5. Intensive Care Unit, Anesthesia and Critical Care Department, University Hospital of Angers, France
6. Intensive Care Unit, Anesthesia and Critical Care Department, Laennec, University Hospital of Nantes, France
7. Infection Control Unit, Hôtel Dieu - HME, University hospital of Nantes, France

Corresponding Author

Karim Asehnoune, M.D.,Ph.D., CHU de Nantes, Service d'Anesthésie Réanimation, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1.

e-mail address karim.asehnoune@chu-nantes.fr

Tel (+33) 240 08 3005. Fax (+33) 240 08 4682

The work was performed at the Angers (University Hospital, 4 Rue Larrey, 49100 Angers), Nantes (University Hospital, 1 place Alexis Ricordeau 44093 Nantes Cedex 1), and Rennes (University Hospital, 2 Rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes).

ABSTRACT

Background. Issues regarding international recommendations on empiric antimicrobial therapy for ventilator-associated pneumonia (VAP) have emerged in specific populations. We aimed to develop and validate a score to guide empiric antimicrobial therapy in brain-injured patients with VAP.

Methods. Data prospectively collected (january 2007 to march 2013) from 631 brain-injured patients. Three hundred and seventy nine consecutive brain-injured patients presenting with VAP in five intensive care units were used to develop a prediction score of bacterial resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy. The score was externally validated in 252 brain-injured patients and 221 burn patients.

Findings The multivariate analysis for predicting resistance (incidence = 16.4%) showed 2 independent factors: antimicrobial therapy ≥ 48 hours during the current hospitalization ($P < 0.001$) and VAP onset ≥ 10 days ($P < 0.001$); the area under the receiver-operating curve (AUC) was 0.822 (95% confidence interval (CI), 0.770-0.883) in the learning cohort, and 0.805 (95%CI, 0.732-0.877) in the validation cohort. The score built from the 2 factors selected in multivariate analysis predicted the presence of resistant bacteria with a sensitivity of 83%, a specificity of 71%, a positive predictive value of 37%, and a negative predictive value of 96% in the validation cohort. In the burn patients, the AUC of the multivariate analysis was poor: 0.671 (95%CI, 0.596-0.751).

Interpretations. The risk of failure of a narrow-spectrum empirical antimicrobial therapy is low in brain-injured patients when VAP onset occurs before day 10 and when a prior antimicrobial therapy lasts less than 48 hours. Using the score may reduce the incidence of unnecessary broad-spectrum antimicrobial therapy in this population.

Funding. Institutional funds.

INTRODUCTION

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most frequent complication and the main cause of antibiotics use in Intensive Care Units (ICUs).¹ Early administration of empiric antibiotic therapy is recommended because when the treatment is delayed, morbidity, mortality and medical costs increase.² Given the risk of widespread bacterial resistance associated with unnecessary use of broad-spectrum antibiotic therapy,³ it is important to balance the individual risk of treatment failure and the community risk of unnecessary broad-spectrum treatment.⁴

In 2005, the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommended restricting the use of broad-spectrum antibiotics to patients with high risk of drug-resistant pathogens, i.e. with one or more risk factors: immune suppression, health care-associated pneumonia (HCAP), antimicrobial therapy in the preceding 3 months and current hospitalization of 5 days or more.⁵ However in Europe, unjustified broad-spectrum empirical therapy is common, and des-escalation to a narrow-spectrum is poorly applied,⁶ and issues regarding the reliability and validity of these recommendations have emerged. Notably, the strict application of the ATS/IDSA criteria to unselected ICU populations considered at risk of resistance has been associated with an increased rate of death.⁷

We, and others have previously proposed that some specific conditions, such trauma, are associated with a low risk of drug-resistant bacteria.^{8,9} The rate of VAP reaches up to 40% of brain-injured patients hospitalized in ICUs.¹⁰⁻¹² An optimization of the current practice for antimicrobial therapy in this population could have therefore a significant impact. The main objective of this study was to develop and validate a bedside scoring system to predict resistance to antimicrobial therapy in brain-injured patients presenting with VAP. The second objective was to confirm that the initial condition on ICU admission significantly alters the risk of resistance of bacteria involved in VAP, and we thus evaluate the score in an extrapolation cohort of severe burn patients.

MATERIAL AND METHODS

Study design and setting

From January 2007 to March 2013, a prospective, observational, multicenter study was conducted in five ICUs of three university hospitals from the Atlanrea study group, in France. This report follows the STROBE statement for observational studies.¹³

Ethics and consent

The local ethic committee of Nantes hospital approved the study protocol (Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé, Nantes, France, reference number 2012-03-09). The need for written consent was waived in this epidemiologic study because of its observational design.

Learning and validation cohorts: Brain-injured patients

Brain-injured patients developing an episode of VAP were included in the participating ICUs. Brain injury was considered when a Glasgow Coma Scale ≤ 12 associated with an anomaly related to an acute process on brain CT scan.¹¹

Extrapolation cohort: Severe burn patients

Patients with a burn size $\geq 10\%$ of the total cutaneous surface, developing an episode of VAP were recruited in a specialized burn ICU admitting all severe burn patients in the geographic area of the five participating ICUs.¹⁴

Exclusion criteria

Exclusion criteria were age younger than 18 years or refusal to participate after information was provided.

Definition of ventilator-associated pneumonia

The definition of VAP followed the international guidelines.^{5,15} Pneumonia was considered when at least 2 signs (body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$; leukocytosis $>12\,000/\text{mL}$, or leukopenia $<4000/\text{mL}$; purulent pulmonary secretions, rise in daily minimum FiO_2 of 10% or more) were associated with the appearance of a new infiltrate or changes in an existing infiltrate on chest x-ray. Respiratory tract samples using a quantitative culture (threshold of 10^4 colony-forming units per millilitre (CFU/mL) for a bronchoalveolar lavage, of 10^3 CFU/mL for a non-bronchoscopic sample or protected specimen brush and of 10^6 CFU/mL for a tracheal sample) were harvested before modification or introduction of any new antimicrobial therapy. Only episodes with positive cultures were counted as VAP. VAP was defined as pneumonia within mechanical ventilation or in the 48 hours following extubation.

HCAP was considered in case of hospitalization for 2 days or more in the preceding 90 days, or residence in a nursing home or extended care facility, home infusion therapy including antibiotics, home wound care or chronic dialysis within 30 days.

Definition of the resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy

A narrow-spectrum antimicrobial therapy was defined by the ATS/IDSA as the use of ampicillin/sulbactam, ceftriaxone or levofloxacin.⁵ Resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy was considered when a bacteria was resistant to at least one of these antibiotics. Antimicrobial resistance was defined according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for all the bacteria with a load superior to a pre-specified threshold.

Preventive strategies for VAP

All the participating ICUs routinely applied the following cares to prevent VAP: selective oro-pharyngeal antiseptic decontamination, monitoring of the tracheal-cuff pressure, semi-recumbent positioning and early enteral feeding. Early tracheotomy, subglottic secretion drainage and selective digestive decontamination were not used. Following French recommendations, antibiotic prophylaxis (≤ 2 days) was used in case of surgery and/or of contaminated wound.

Data collection

Demographic data, clinical parameters at the VAP onset and outcomes were prospectively collected during ICU hospitalization. The first episode of VAP was the only one considered in patients presenting with multiple infections within the ICU hospitalization.

Statistical analysis

Sixty percent of brain-injured patients were randomly assigned to a learning cohort and 40% were assigned to a validation cohort. This random assignment allowed assessing the stability and the robustness of results in the validation cohort without any a priori knowledge of the allocation of patients to one cohort or another.¹⁶

First, we identified potential risks factors in the learning cohort by an univariate analysis with a cut-off point at 0.20 for the P-value. Second, ROC curves were constructed to determine the best cutoffs for quantitative factors selected by the univariate analysis (duration of antimicrobial therapy prior to VAP onset, time between hospitalization and VAP onset). Statistical indices corresponding to each possible value and clinical considerations (use of discontinuous rather than continuous variables) were taken into account for simplified clinical application and efficiency. Third, variables identified as potential risk factors in univariate analyses were included in a multivariate logistic model in which a backward selection was

subsequently applied. Fourth, to validate this predictive model, 1/internal validity was estimated in the learning cohort, 2/reproducibility was estimated in the validation cohort (external validity), 3/transportability was estimated in the extrapolation cohort of burn patients (external validity). Discrimination was evaluated using the area under the ROC curve and its 95% confidence interval, and calibration was assessed using Hosmer-Lemeshow test. Finally, a simplified score was constructed with the variables identified in the predictive model (which was similar for the learning and validation cohorts). We considered that patients with no risk factor as at low risk of drug-resistant bacteria and other patients at high risk. The discriminative ability of the simplified score (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value) was estimated in the three cohorts to externally validate the simplified score.

Continuous variables were expressed as median (IQR) for non-parametric data or mean $\pm$ SD for parametric data. Qualitative variables were expressed as number (%). The significance level was set at a P-value of ≤ 0.05 . Analyses were performed with SAS statistical software version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina).

Prof Asehnoune had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Funding source

The funding source had no role in the design or conduct of the study, the data analysis, the writing of the manuscript or in the decision to submit the manuscript.

RESULTS

Brain-injured populations

During the study period, 631 brain-injured patients were included (379 in the learning cohort, 252 in the validation cohort, Figure 1). In the learning and in the validation cohorts respectively, 62 (16.4%) and 42 (16.7%) patients presented with a resistant bacteria to a narrow-spectrum antimicrobial therapy. The distribution of the bacteria responsible for VAP is described in the Supplemental Table S1.

Univariate analysis: selection of the potential risk factors associated with resistance

The demographic characteristics and the clinical findings at the time of VAP diagnosis are described in the Tables 1 and 2 respectively. The rate of HCAP, and the criteria used for the diagnosis of VAP (temperature, white blood cells, PaO₂/FiO₂ ratio and chest-X ray) were not different between susceptible and resistant bacteria, and were thus not included in the multivariate analysis. In univariate analysis, the factors potentially associated with drug-resistance were: neurosurgery prior to ICU admission ($P=0.02$), mechanical ventilation on admission ($P=0.11$), the duration of antimicrobial administration prior to VAP diagnosis (including prophylaxis and/or curative treatment, $P<0.001$), and the median time between hospitalization and VAP onset ($P<0.001$). These criteria were thus included in the multivariate analysis, which served to build a simplified score.

Multivariate analysis: Independent risk factors for bacteria resistant to a narrow-spectrum antimicrobial therapy

In an attempt to simplify the use of the results in clinical practice, the duration of prior antimicrobial administration and the time between hospitalization and VAP onset were dichotomized in two categories (inferior or superior to a threshold). The cutoffs of antimicrobial duration and of hospitalization (respectively 48 hours and 10 days) were selected because they provide the best sensitivity / specificity balance (ROC curves Figures 2A-B) and the best calibration of the multivariate analysis (Hosmer-Lemeshow test p -value >0.05 , see Supplemental Table S2).

The final multivariate analysis selecting the factors independently associated with resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy retained a duration of antimicrobial administration prior to VAP diagnosis ≥ 48 hours (Odd Ratio (OR) 12.63, 95%CI 6.64; 24.03) and a VAP onset ≥ 10 days (OR 2.45, 95%CI 1.23-4.89) (Table 3). The AUC for the prediction of resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy was 0.822 (95%CI, 0.770-0.883; Hosmer-Lemeshow test p -value 0.26) versus 0.735 (95%CI, 0.697-0.786;

Hosmer-Lemeshow test p-value 0.61) when the ATS/IDSA criteria were used for predicting resistance (Figure 3A).

External validation in brain injured patients

The multivariate analysis presented good characteristics with high AUC, and we thus aimed to test its robustness in an independent cohort of brain-injured patients. There were no differences in the characteristics on ICU admission between the learning and the validation cohorts (Tables 1-2, and supplemental Table S1). In the validation cohort, the AUC for the prediction of resistance was 0.805 (95%CI, 0.732-0.877; Hosmer-Lemeshow test p-value 0.49) *versus* 0.762 (95%CI, 0.713-0.825; Hosmer-Lemeshow test p-value 0.93) with the ATS/IDSA guidelines (Figure 3B).

Definition of a simplified score

The robustness of the multivariate analysis prompted us to create a score with the two selected risk factors. To evaluate the clinical significance of each risk factor taken separately and of their combination, we investigated the rate of resistance in patients according to the number of risk factors (Figure 4A). The rates of bacteria resistant to a narrow-spectrum antimicrobial therapy was 4.5% in patients with no risk factor and was significantly higher in patients with one or two risk factors (33% to 47.4%). The simplified score was constructed as follows: patients with no factor were considered at low risk of resistant bacteria and the patients with one and/or the two factors were considered at high risk (Figure 4B). The characteristics of the simplified score are provided in the Table 4. Among the 252 patients of the validation cohort, 185 (73.4%) were well classified (true positive or true negative) with the simplified score, *versus* 82 (32.5%) with the ATS/IDSA criteria ($P < 0.001$). Among the 210 patients free of resistant bacteria, 60 (28.6%) were wrongly classified as resistant by the simplified score (false positive, leading to unnecessary broad spectrum antimicrobial therapy), as compared to 170 (81.0%) with the ATS/IDSA criteria ($P < 0.001$).

Extrapolation to burn patients

Finally, we wondered if the simplified score could be extrapolated to other ICU populations, and we assessed its predictive values in severe burn patients. Since burn patients were issued from the same geographic area and from the same hospitals, we considered that any potential differences could not be explained by local variation in ecology¹⁷, but rather by the acute condition on admission (Burn versus brain injury). The demographic characteristic and the pathogens involved in the cohort of severe burn patients are provided in the supplemental Tables S3-S4. Of 221 patients presenting with VAP, 55 (24.9%) had a bacteria resistant to a narrow-spectrum antimicrobial therapy, as compared to 16.7% in the validation cohort of

brain-injured patients ($P=0.03$). The AUC of the simplified score was 0.671 (95%CI, 0.596-0.751) in the burn patients vs 0.805 (95%CI, 0.732-0.877) in the brain-injured patients of the validation cohort (Figures 3B and 5). The sensitivity and the specificity values of the simplified score were low in burn patients (respectively 69% and 60%, Table 5).

DISCUSSION

Here, we developed and externally validated a clinical score for the prediction of resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy in brain-injured patients presenting with VAP. This study shows that resistant bacteria should be considered when at least one of the 2 following factors are present: prior antimicrobial administration ≥ 48 hours and/or VAP occurrence ≥ 10 days after ICU admission. Brain-injured patients with none of these criteria have a low probability of VAP caused by resistant bacteria. Noteworthy, this score seems to be specific to brain-injured patients, since it cannot be extrapolated to burn patients.

According to previous publications, the rate of bacterial resistance to antimicrobial therapy ranged from 10% to 50% (20% on average),^{10,18,19} which is consistent with our findings. This large range of resistance rates may be explained by the variations in local ecology¹⁷ and by several definitions of resistance. Previous predictive scores have been developed considering the natural susceptibility of species to antibiotics but not the acquired non-natural resistance (e.g. extended-spectrum β -lactamase) despite that an increasing frequency is observed in the community.²⁰ The current definition, based on the measured susceptibility to commonly used antibiotics, could be more useful in clinical practice.

As previously described, previous antimicrobial administration and the duration of ICU hospitalization before VAP were associated with resistance, but we significantly altered the respective thresholds described in the current guidelines.⁵ Our results can significantly alter the clinical practice, notably in surgical ICUs. Indeed, short-course antibiotherapies that efficiently prevent surgical infection or VAP^{21,22} can thus be considered at low risk when using the score described here. The 48-hours cut-off, which is in line with the demonstration that a 3-days regimen of antimicrobial agents increases the rate of resistance,³ prompted clinicians to limit prophylaxis to a maximal duration of 48 hours.

Contrary to previous publications and recommendations,^{5,23} we found no association between HCAP and resistance. In a recent large study in Spain, the empirical antimicrobial therapy recommended for community-acquired pneumonia (narrow-spectrum) was accurate to treat severe health-care associated pneumonia in ICU.¹⁹ Moreover, HCAP were not associated with resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in ICU patients with VAP.²⁴ These results suggest that HCAP should be better defined before any definitive conclusion can be drawn.²⁵ Notably, the colonization with antimicrobial-resistant bacteria seems to rapidly decrease after hospital discharge, reaching less than 50% after two months.²⁶ Thus, considering the definition of HCAP, the delay to consider a preceding hospitalization (90 days) could possibly be reduced.

The use of the simplified score to guide the initial probabilistic antibiotic therapy could increase the number of patients that may receive a narrow-spectrum preemptive antimicrobial therapy. Only 4% of patients were mistakenly considered at low risk (false negative, risk of treatment failure) with the simplified score, while the rate of patients receiving unnecessary broad-spectrum antimicrobial therapy (false positive) decreased from 81% with the ATS/IDSA criteria down to 28.6% with the simplified score. This decreased rate of unnecessary broad-spectrum antimicrobial therapy could bring some favorable effects: 1/ for the community because it could theoretically decrease the selection of resistant bacteria in ICU,²⁷ and 2/ for each patient because the use of unnecessary broad spectrum antimicrobial therapy has been associated with infection relapse in population with a high rate of methicillin-susceptible *S.aureus*.²⁸

The accuracy of the simplified score was poor in burn patients, in which the rate of resistance was higher than in brain-injured patients (24.9% versus 16.7% respectively). As the burn and the brain-injured patients were recruited in the same geographical area, the reported differences should not be explained by variations in the local ecology. The high rate of resistance currently reported in burn patients could be explained by the direct destruction of the commensal bacteria by the burn lesions, which could hasten its replacement by nosocomial pathogens. We thus propose to consider the initial condition (brain injury versus other condition) when prescribing an empirical antimicrobial therapy for VAP.

The study has some limitations. First, we considered only the first episode of VAP. Second, our cohorts of VAP consisted in a mixed of HCAP and of HAP. However, we attempted to create a score useful in “real-life” and the exclusion of the HCAP would have generated a significant bias. Moreover, our strategy of analysis allowed us to estimate the association between resistance and HCAP in a specific population of brain-injured patients. Consistent with recent studies and review,^{19,25} we did not find an independent effect of HCAP on the acquisition of resistant bacteria. Third, the definition of a narrow-spectrum antimicrobial therapy can impact the prognostic value of the score. A narrow-spectrum antimicrobial therapy was defined as the use of ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin because penicillins are the most frequently used antibiotics for treating VAP in Europe²⁹, and fluoroquinolones are commonly considered as an alternative to penicillin in case of allergy and are recommended by ATS/IDSA.⁵ Ertapenem was not considered here because of its broad spectrum of activity on *Enterobacteriaceae*, and the theoretical risk of resistance associated with the use of carbapenem. Finally, one could say that 26.6% of the patients are wrongfully classified, mainly false positive diagnosis that could lead to

unnecessary broad-spectrum antimicrobial therapy. Since the empirical therapy last usually less than 3 days, a strategy of des-escalation could limit the risk of spreading resistance in the community.³⁰

To conclude, we develop and validate a simplified score predicting the bacterial resistance to a narrow-spectrum antimicrobial therapy in brain-injured patients with VAP. The risk of failure when using a narrow-spectrum empirical antibiotic treatment is low if VAP onset occurs < day 10 and if a prior antimicrobial administration lasted less than 48 hours. The development of a personalized antimicrobial therapy based on the initial condition, and not only on the consideration of local variations of ecology, appears mandatory.

Research in context

Systematic review

The American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommended restricting the use of broad-spectrum antibiotics to patients with high risk of drug-resistant pathogens. Some specific conditions, such as acute brain injuries, are associated with a low risk of drug-resistant bacteria.

Interpretation

A narrow-spectrum empirical antibiotic treatment could be proposed in brain-injured patients if ventilator-associated pneumonia occurs before day 10 and if a prior antimicrobial administration lasted less than 48 hours. The development of a personalized antimicrobial therapy based on the initial condition, and not only on the consideration of local variations of ecology, appears mandatory.

Acknowledgment

Funding source :

Institutional funds. We thank Dr. Hamish McWilliam for his technical support.

Authors' Contributions:

AR, RC, KA contributed to the study design, data analyses, interpretation of results, writing and revision of the manuscript; FF, VS contributed to the statistical analysis and revised the manuscript; PS, SL, BB, JC, DL, PJM, RLF, YM contributed to data collection, manuscript writing and revision. All authors have approved the final manuscript for publication.

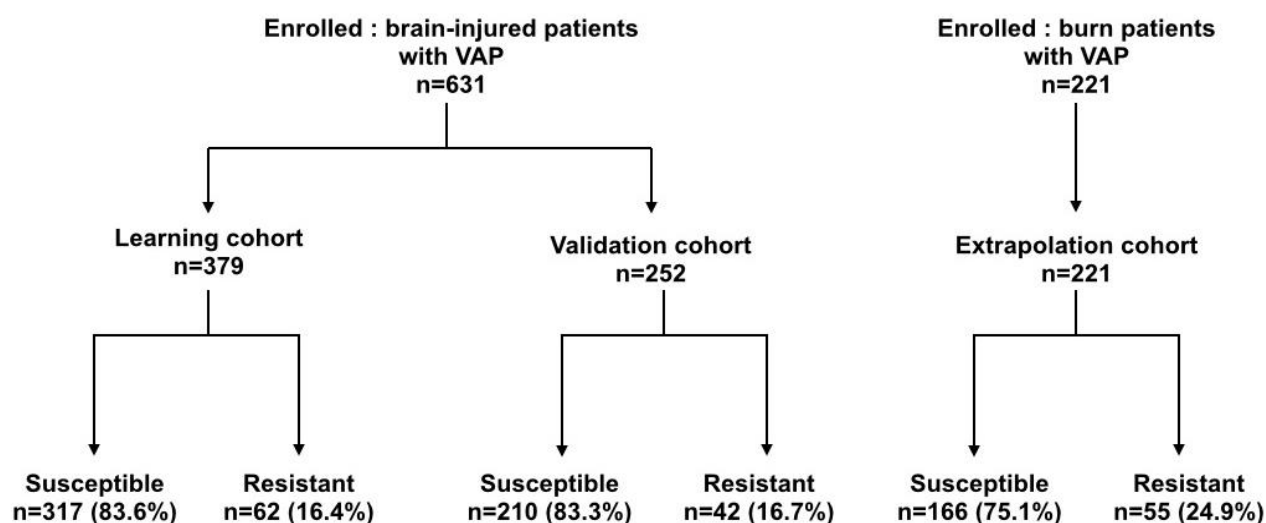
REFERENCES

- 1 Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; **302**: 2323–9.
- 2 Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *CHEST* 2002; **122**: 262–8.
- 3 Bouza E, Granda MJP, Hortal J, Barrio JM, Cercenado E, Muñoz P. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 1547–55.
- 4 Fauci AS, Marston LD. The perpetual challenge of antimicrobial resistance. *JAMA* 2014; **311**: 1853–4.
- 5 American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; **171**: 388–416.
- 6 braykov. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**: 1220–7.
- 7 Kett DH, Cano E, Quartin AA, *et al.* Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 181–9.
- 8 Agbaht K, Lisboa T, Pobo A, *et al.* Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med* 2007; **33**: 1387–95.
- 9 Kashuk JL, Moore EE, Price CS, *et al.* Patterns of early and late ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a trauma population. *J Trauma* 2010; **69**: 519–22.
- 10 Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, *et al.* Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1–8.
- 11 Roquilly A, Cinotti R, Jaber S, *et al.* Implementation of an evidence-based extubation readiness bundle in 499 brain-injured patients. a before-after evaluation of a quality improvement project. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; **188**: 958–66.
- 12 Asehnoune K, Seguin P, Allary J, *et al.* Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**: 706–16.
- 13 Elm von E, Altman DG, Egger M, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007; **4**: e296.

- 14 Mosier MJ, Pham TN. American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. *J Burn Care Res.* 2009; **30**: 910–28.
- 15 Magill SS, Klompas M, Balk R, *et al.* Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *CHEST* 2013; **144**: 1448–52.
- 16 Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of upper gastrointestinal bleed and intracranial bleed with anticoagulants: cohort study to derive and validate the Qbleed scores. *BMJ* 2014; **349**: g4606.
- 17 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 608–13.
- 18 Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, *et al.* Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 672–81.
- 19 Vallés J, Martin-Loeches I, Torres A, *et al.* Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med* 2014; **40**: 572–81.
- 20 Doi Y, Park YS, Rivera JJ, *et al.* Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 641–8.
- 21 Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **4**: CD000022.
- 22 Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014. doi:10.1093/cid/ciu740.
- 23 Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *CHEST* 2005; **128**: 3854–62.
- 24 Kollef MH, Chastre J, Fagon J-Y, *et al.* Global Prospective Epidemiologic and Surveillance Study of Ventilator-Associated Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2014; **42**: 2178–87.
- 25 Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 279–87.
- 26 Haverkate MR, Derde LPG, Brun-Buisson C, Bonten MJM, Bootsma MCJ. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med* 2014; **40**: 564–71.
- 27 Salgado CD, O Grady N, Farr BM. Prevention and control of antimicrobial-resistant

- infections in intensive care patients.0 *Crit Care Med* 2005; **33**: 2373–82.
- 28 Chang F-Y, Peacock JE Jr., Musher DM, *et al.* Staphylococcus aureus Bacteremia. *Medicine* 2003; **82**: 333–9.
- 29 Rello J, Lipman J. Antibiotic prescription for respiratory tract infections in ventilated patients: where are we heading? *Intensive Care Med* 2013; **39**: 1644–6.
- 30 Rello J, Chastre J, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for management of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2011; **26**: 3–10.

Figure 1. Patient flow diagram.



VAP: ventilatory-associated pneumonia.

Resistant bacteria to a narrowed spectrum antimicrobial therapy was defined as a resistance to ampicillin/sulbactam, ceftriaxone or levofloxacin. Susceptible bacteria to a limited spectrum antimicrobial therapy was defined as a susceptibility to ampicillin/sulbactam, ceftriaxone and levofloxacin.

Figure 2. Receiver Operating Characteristic curves of (A) the duration of antimicrobial therapy prior to HAP and (B) of the time of HAP diagnosis for the prediction of bacteria resistant to limited spectrum in brain-injured patients

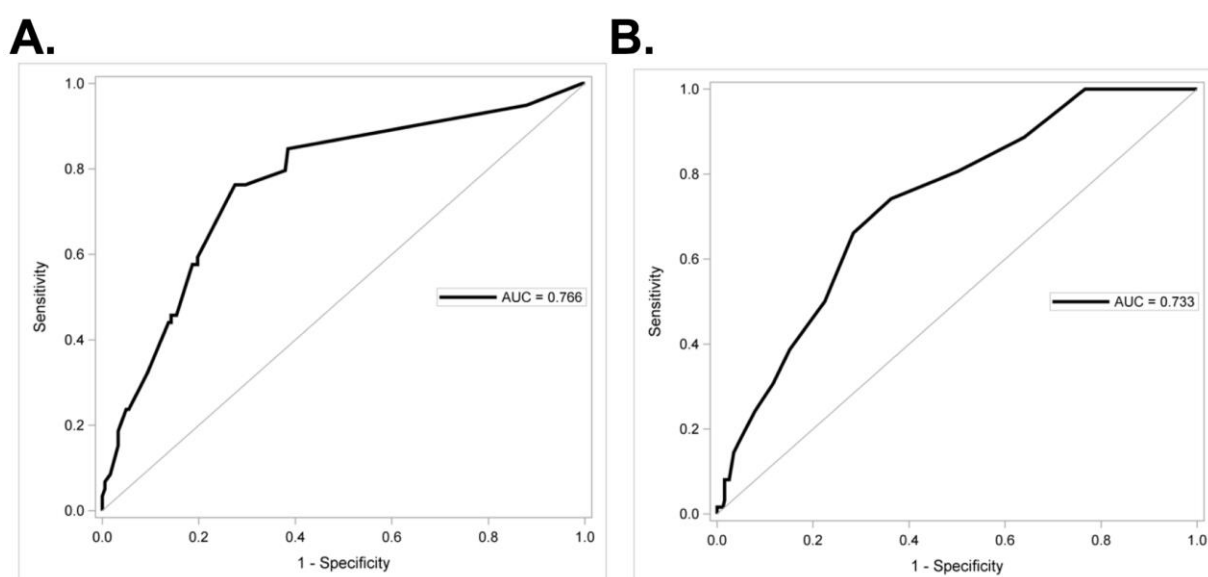
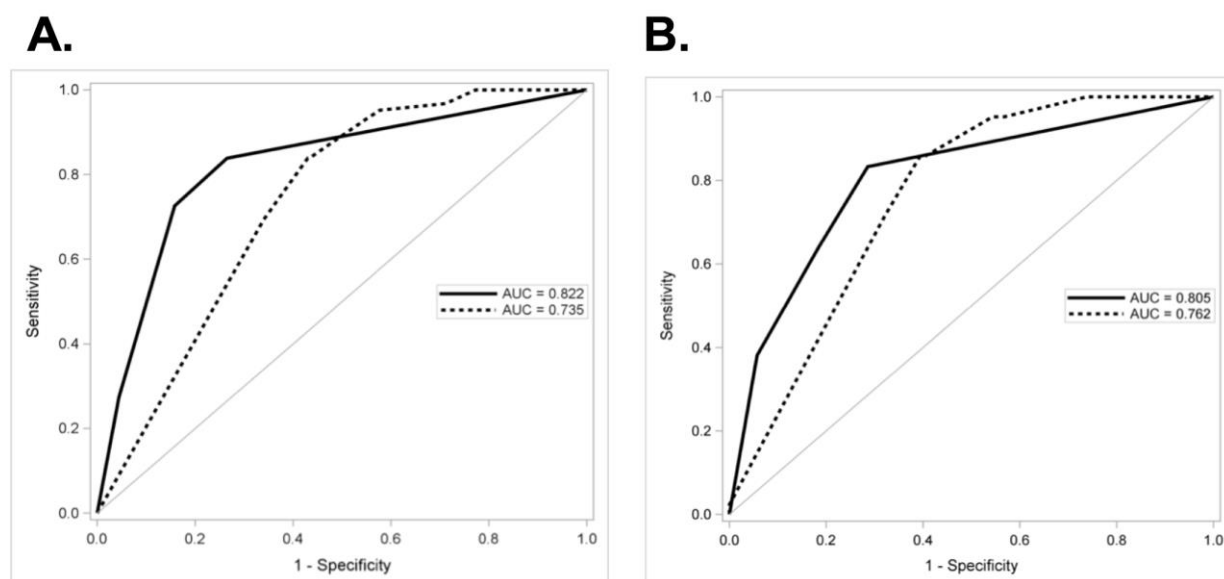
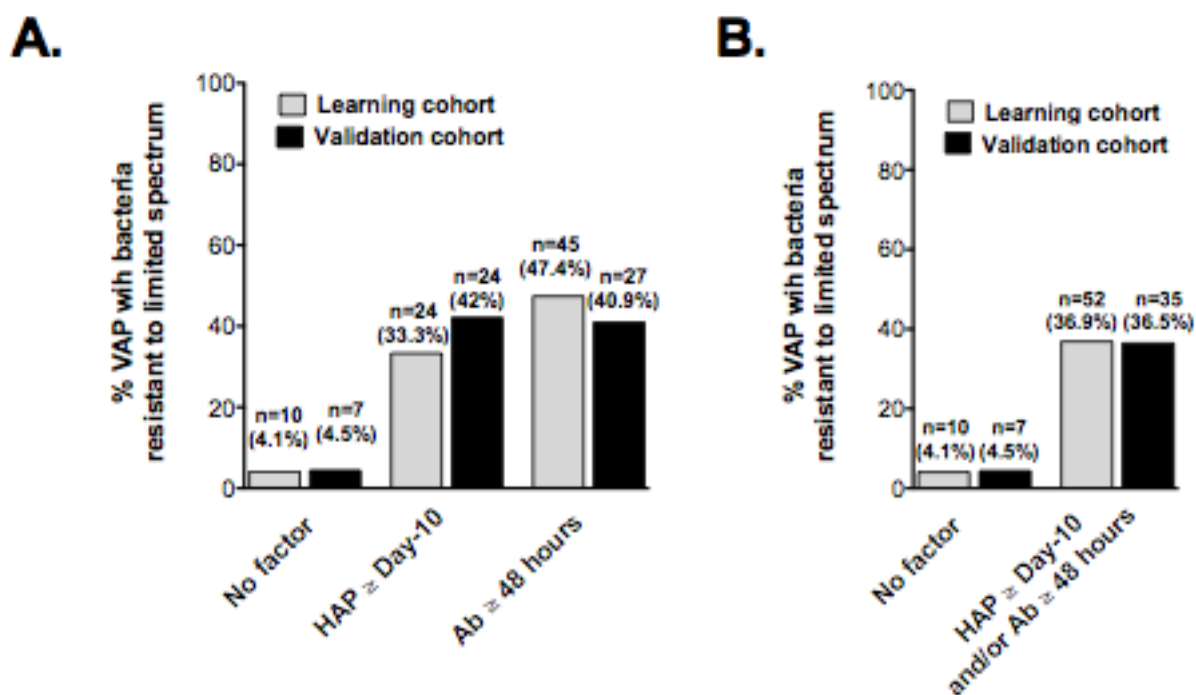


Figure 3. Receiver Operating Characteristic curves of the multivariate analysis for the prediction of bacteria resistant to limited spectrum in brain-injured patients : (A) learning cohort, (B) validation cohort.



Continuous line for the simplified score, dashed line for the ATS/IDSA score.

Figure 4. Frequency of resistant bacteria in the learning cohort and the validation cohort according to the number of risk factors.



n (%): number (percentage) of patients

Figure 5. Receiver Operating Characteristic curves of the multivariate analysis for the prediction of bacteria resistant to limited spectrum in burn patients

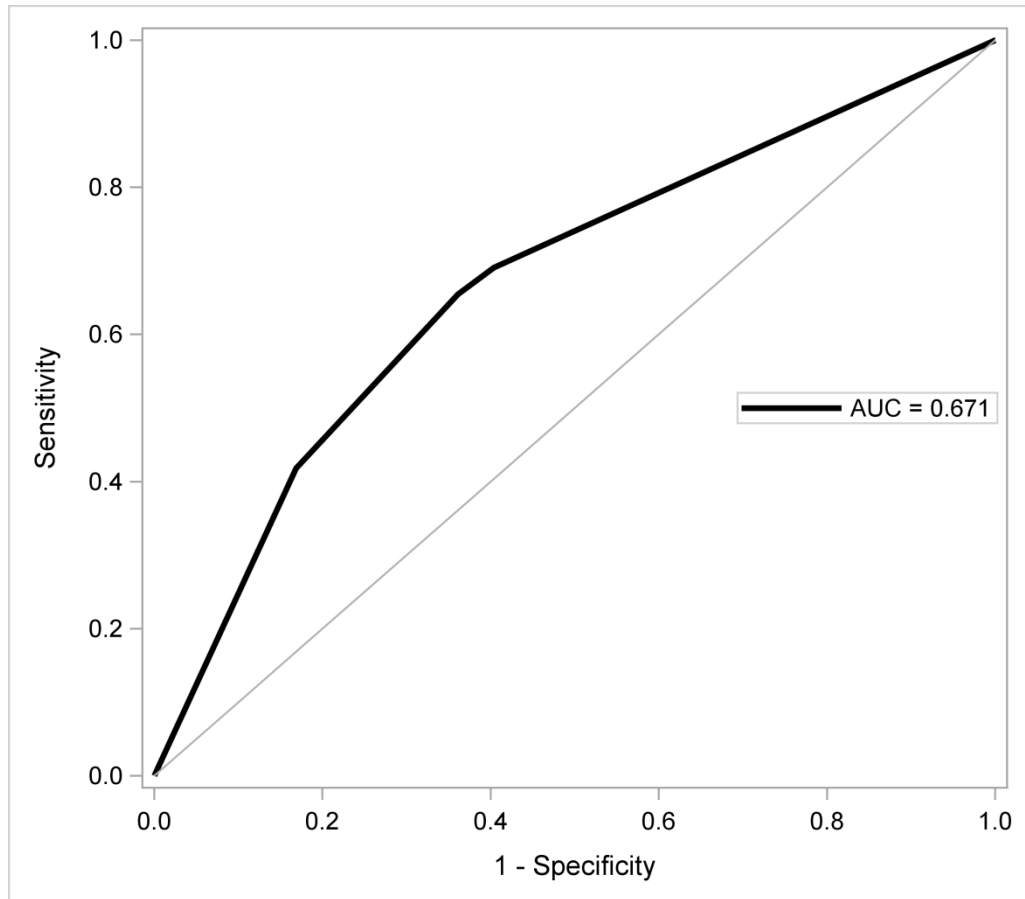


Table 1· Patient characteristics in learning and validation cohorts according to the presence of bacteria resistant to a narrowed spectrum antimicrobial chemotherapy

	Learning cohort				Validation cohort			
	Entire population (N=379)	Susceptible to narrowed spectrum ^a (N=317)	Resistant to narrowed spectrum ^a (N=62)	P value ^b	Entire population (N=252)	Susceptible to narrowed spectrum ^a (N=210)	Resistant to narrowed spectrum ^a (N=42)	P Value ^b
Age, years - <i>median (IQR)</i>	49 (31-63)	49 (31-63)	50 (31-59)	0.93	46 (32-59)	45 (29-58)	53.5 (38-51)	0.08
Sex, male - <i>N (%)</i>	268 (70.7)	225 (71.0)	43 (69.4)	0.80	189 (75.0)	158 (75.2)	31 (73.8)	0.84
Medical history of corticotherapy - <i>N (%)</i>	20 (5.3)	18 (5.7)	2 (3.2)	0.55	11 (4.4)	9 (4.3)	2 (4.8)	1.00
Immune suppression - <i>N (%)</i>	8 (2.1)	7 (2.2)	1 (1.6)	1.00	5 (2.0)	4 (1.9)	1 (2.4)	1.00
Previous hospitalization in the last 3 months - <i>N (%)</i>	75 (20.0)	64 (20.5)	11 (17.7)	0.63	41 (16.4)	35 (16.8)	6 (14.3)	0.69
Initial diagnosis - <i>N (%)</i>								
Traumatic brain injury	209 (55.2)	170 (53.6)	39 (62.3)	0.45	144 (57.1)	118 (56.2)	26 (61.9)	0.25
Subarachnoid haemorrhage	94 (24.8)	80 (25.2)	14 (22.6)		56 (22.2)	50 (23.8)	6 (14.3)	
Stroke	44 (11.6)	40 (12.6)	4 (6.5)		31 (12.3)	27 (12.9)	4 (9.5)	
Other	32 (8.4)	27 (8.5)	5 (8.1)		21 (8.3)	15 (7.1)	6 (14.3)	
IGS-II - <i>median (IQR)</i>	41 (31-50)	41 (31-50)	43.5 (28-49)	0.86	40 (32-48)	40 (33-48)	40 (29-46)	0.82
SOFA - <i>median (IQR)</i>	8 (6-10)	8 (6-10)	8 (6-10)	0.63	8 (6-10)	8 (6-10)	8 (4.5-10)	0.91
Glasgow coma scale on admission - <i>median (IQR)</i>	7 (4-10)	7 (4-10)	6 (4-10)	0.53	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (6-12)	0.10
Neurosurgery prior to ICU admission - <i>N (%)</i>	146 (38.5)	130 (41.0)	16 (25.8)	0.02	100 (39.7)	79 (37.6)	21 (50.0)	0.13
Mechanical ventilation on admission - <i>N (%)</i>	359 (94.7)	303 (95.6)	56 (90.3)	0.11	241 (95.6)	200 (95.2)	41 (97.6)	0.70
Transferred from another hospital or health care-associated facility ^c - <i>N (%)</i>	135 (35.6)	113 (35.7)	22 (35.5)	0.98	89 (35.3)	75 (35.7)	14 (33.3)	0.77
Duration of mechanical ventilation, days - <i>mean ± SD</i>	18.2 ± 12.6	17.4 ± 11.8	22.1 ± 15.7	0.03	18.7 ± 13.2	17.8 ± 13.1	23.4 ± 17.8	0.01
Duration of ICU hospitalization, days - <i>mean ± SD</i>	24.7 ± 16.5	23.8 ± 16.1	29.0 ± 17.7	0.02	26.6 ± 18.5	25.6 ± 18.7	31.3 ± 16.7	0.07
In ICU death - <i>N (%)</i>	61 (16.1)	53 (16.7)	8 (12.9)	0.45	41 (16.3)	37 (17.6)	4 (9.5)	0.19

^a Narrowed spectrum antimicrobial therapy : ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin

^b P values for comparison between susceptible and resistant to narrowed spectrum antimicrobial therapy

^c Health care associated pneumonia (Hospitalization for 2 days or more in the preceding 90 days, home wound care or residence in an extended care facility, home infusion therapy including antibiotics or chronic dialysis within 30 days)

ICU: intensive care unit, SOFA: sequential organ failure assessment, SAPS-II: new simplified acute physiology score

Table 2 Clinical findings at the time of diagnosis of pneumonia in learning and validation cohorts according to the presence of bacteria resistant to a narrowed spectrum antimicrobial therapy

^a Narrowed spectrum antimicrobial therapy : ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin

Mean $\pm$ SD or N (%)	Learning cohort			Validation cohort		
	Susceptible to narrowed spectrum ^a	Resistant to narrowed spectrum ^a	P Value	Susceptible to narrowed spectrum ^a	Resistant to narrowed spectrum ^a	P Value
Body temperature, °C - <i>mean $\pm$ SD</i>	38.7 $\pm$ 0.8	38.5 $\pm$ 0.9	0.08	38.8 $\pm$ 0.8	38.9 $\pm$ 0.7	0.39
White blood cells x 10 ³ /ml - <i>mean $\pm$ SD</i>	12.9 $\pm$ 6.1	12.3 $\pm$ 5.4	0.56	12.7 $\pm$ 6.4	13.1 $\pm$ 6.3	0.73
Number of lobes involved on chest-X ray - <i>median (IQR)</i>	1 (1-1)	1 (1-1)	0.39	1 (1-1)	1 (1-1)	0.97
PaO ₂ /FiO ₂ ratio - <i>mean $\pm$ SD</i>	186.3 $\pm$ 77.7	196.7 $\pm$ 92.2	0.44	201.5 $\pm$ 86.5	226.7 $\pm$ 101.0	0.18
Time between hospitalization and VAP onset, day - <i>median (IQR)</i>	6 (4-8)	8.5 (6-11)	<.001	5 (4-8)	11 (7-17)	<.001
Time between hospitalization and VAP onset $\geq$ 10 days, yes – N (%)	48 (15.1)	24 (38.7)	<.001	33 (15.6)	24 (57.1)	<.001
Antimicrobial administration prior to VAP onset, Yes - N (%)						
Duration, hours - <i>median (IQR)</i>	182 (57.4)	59 (95.2)	<.001	115 (55.0)	40 (95.2)	<.001
Antimicrobial prior to VAP onset $\geq$ 48 hours, yes – N (%)	12 (12-48)	72 (48-120)	<.001	12 (12-48)	54 (18-132)	0.007
	50 (15.8)	45 (72.6)	<.001	39 (18.6)	27 (64.3)	<.001

Table 3• Results of the multivariate analysis for the prediction of bacteria resistant to narrowed spectrum antimicrobial therapy from learning cohort (N = 379)•

Variables	Odd ratio (95%IC)	P values
Duration of antimicrobial administration prior to VAP onset $\geq$ 48 hours in the same hospitalization	12.63 (6.64-24.03)	< 0.001
Time between hospitalization and VAP onset $\geq$ 10 days	2.45 (1.23-4.89)	0.0113

Table 4• Clinical performance of the score in predicting bacteria resistant to narrowed spectrum antimicrobial therapy in the validation cohort

Learning cohort	ATS/IDSA criteria ^a	simplified score ^b
Sensitivity (95%CI)	100%	84%
Specificity (95%CI)	18%	74%
Positive Predictive Value	19%	38%
Negative Predictive Value	100%	96%
Validation cohort	ATS/IDSA criteria ^a	simplified score ^b
Sensitivity (95%CI)	100 %	83 %
Specificity (95%CI)	19 %	71 %
Positive Predictive Value	20 %	37 %
Negative Predictive Value	100 %	96 %

Resistance to a narrowed spectrum antimicrobial therapy was considered :

^a ATS/IDSA : in case of late onset pneumonia ($\geq$ day 5), or of previous antimicrobial therapy in the last 90 days, or of health care associated pneumonia (Hospitalization for 2 days or more in the preceding 90 days, home wound care or residence in an extended care facility, home infusion therapy including antibiotics or chronic dialysis within 30 days)

^b Simplified score : in case of late onset pneumonia ($\geq$ day 10), or of previous antimicrobial administration $\geq$ 48 hours

Table 5 Clinical performance of the simplified score in predicting bacteria resistant to narrowed spectrum antimicrobial therapy in the extrapolation cohort (burn patients)

	simplified score
Sensitivity (95%CI)	69%
Specificity (95%CI)	60%
Positive Predictive Value	36%
Negative Predictive Value	85%
AUC (95%CI)	0·671 (0·596-0·751)
Hosmer-Lemeshow test p-value	0·98

Resistance to a narrowed spectrum antimicrobial therapy was considered in case of late onset pneumonia ($\geq$ day 10), or of previous antimicrobial administration $\geq$ 48 hours

Supplemental data

Prospective evaluation of empiric antimicrobial therapy in a multicenter cohort of 631 brain-injured patients with ventilator-associated pneumonia Development and validation of a prediction score

Table S1· Pathogens involved in ventilator-associated pneumonia in the brain-injured population

Table S2· Results of the different scores tested in the learning cohort

Table S3· Patient characteristics in extrapolation cohort (burn patients) according to the presence of bacteria resistant to a narrowed spectrum antimicrobial therapy

Table S4· Pathogens involved in ventilator-associated pneumonia in the extrapolation cohort (burn patients)

Table S1• Pathogens involved in ventilator-associated pneumonia in the brain-injured population

Number of bacteria (%)	Learning cohort (N = 379 patients)	Validation cohort (N = 252 patients)
Bacteria susceptible to narrowed spectrum antibiotherapy	372	267
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	166	118
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36	15
<i>Haemophilus influenzae</i>	102	61
<i>Escherichia coli</i>	32	30
<i>Enterobacter species</i>	6	12
<i>Klebsiella pneumonia</i>	17	15
<i>Proteus species</i>	5	4
<i>Serratia marcescens</i>	8	2
Others	0	10
Bacteria resistant to narrowed spectrum antibiotherapy	84	59
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	12	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i> with low susceptibility to penicillin	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	13
<i>Acinetobacter species</i>	3	5
Enteric gram-negative bacilli with acquired penicillinase	17	12
Enteric gram-negative bacilli with inducible cephalosporinase ^b	23	14
Others	1	1

^a Narrowed spectrum antibiotherapy : ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin

^b *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Providencia spp*

Table S2· Results of the different scores tested in the learning cohort

	Area under the curve	(95% CI)	Hosmer-Lemeshow test
Time between hospitalization and HAP onset ≥ 6 days OR	0.828	[0.776 ; 0.878]	<0.05
Duration of antibiotherapy prior to HAP onset ≥ 48 hours			
Time between hospitalization and HAP onset ≥ 8 days OR	0.855	[0.810 ; 0.896]	<0.05
Duration of antibiotherapy prior to HAP onset ≥ 48 hours			
Time between hospitalization and HAP onset ≥ 8 days OR	0.844	[0.799 ; 0.882]	<0.05
Duration of antibiotherapy prior to HAP onset ≥ 24 hours			

Table S3· Patient characteristics in the extrapolation cohort of burn patients according to the presence of bacteria resistant to a narrowed spectrum antimicrobial therapy.

	Entire population (N=221)	Susceptible to narrowed spectrum antimicrobial therapy ^a (N=166)	Resistant to narrowed spectrum antimicrobial therapy ^a (N=55)
Age, years - <i>mean</i> $\pm$ <i>SD</i>	47 $\pm$ 18	48 $\pm$ 19	45 $\pm$ 17
Sex, male - <i>N</i> (%)	148 (68)	109 (66)	39 (71)
% TCS burnt - <i>median</i> (<i>IQR</i>)	30 (15-43)	26.5 (15-40)	34 (20-50)
ABSI - <i>median</i> (<i>IQR</i>)	8 (7-9)	8 (6-9)	9 (7-11)
Baux index - <i>mean</i> $\pm$ <i>SD</i>	77 $\pm$ 23	74 $\pm$ 22	87 $\pm$ 23
Transfer from another hospital or health care-associated facility ^b - <i>N</i> (%)	157 (71)	115 (69)	42 (76)
Time between hospitalization and HAP onset, day - <i>median</i> (<i>IQR</i>)	6 (4-10)	5 (3-8)	8 (6-23)
Antibiotic therapy prior to HAP onset ≥ 48 hours, yes - <i>N</i> (%)	96 (43)	60 (36)	36 (65)

TCS : Total Cutaneous Surface, ICU: intensive care unit, ABSI : Abbreviated burn severity index.

^a Narrowed spectrum antibiotherapy : ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin

^b Health care associated pneumonia (Hospitalization for 2 days or more in the preceding 90 days, home wound care or residence in an extended care facility, home infusion therapy including antibiotics or chronic dialysis within 30 days)

Table S4 Pathogens involved in ventilator-associated pneumonia in the extrapolation cohort (burn patients)

Number of bacteria (%)	Extrapolation cohort (n=288 bacteria in 221 patients)
Bacteria susceptible to narrowed spectrum antibiotherapy ^a	228
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	104 (36.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	39 (13.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	53 (18.4)
<i>Escherichia coli</i>	16 (5.5)
<i>Enterobacter species</i>	4 (1.4)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	7 (2.4)
<i>Proteus species</i>	0 (0)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (1.7)
Others	
Bacteria resistant to narrowed spectrum antibiotherapy ^a	60
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0.1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> with decreased susceptibility to penicillin	1 (0.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (7.3)
<i>Acinetobacter species</i>	9 (3.1)
Enteric gram-negative bacilli with acquired penicillinase	20 (6.9)
Enteric gram-negative bacilli with inducible cephalosporinase ^b	7 (2.4)
Others	

^a Narrowed spectrum antibiotherapy : ampicillin/sulbactam or ceftriaxone or levofloxacin

^b *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Providencia spp.*