

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°146M

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Interne

par

Cédric BRETONNIERE
né le 14 mars 1973 à Orléans (45)

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2003

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES PNEUMONIES
ASSOCIEES A LA VENTILATION MECANIQUE
CONSEQUENCES PRATIQUES**
**Service de Réanimation Médicale Polyvalente
du CHU de Nantes**

Président du Jury:	Monsieur le Professeur D. VILLERS
Membres du Jury :	Monsieur le Professeur B. PLANCHON
	Monsieur le Professeur F. RAFFI
	Monsieur le Docteur B. RENARD (Directeur de thèse)

Messieurs Planchon, Raffi, Renard et Villers,
Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Soyez assurés de mon respect et de mon admiration pour vos compétences professionnelles et
les qualités humaines dont vous faites preuve dans votre exercice quotidien.

Yohann, merci pour ton aide précieuse.
Merci au laboratoire de Bactériologie de l'Hôtel-Dieu.
Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à ce travail.

Un grand merci à toi, Benoît. Tu es non seulement un ami très proche, mais tu t'es révélé de plus,
un admirable directeur de thèse.

Merci beaucoup à mes parents,
Vous qui n'êtes sans doute pas pour rien dans le fait que je devienne médecin...

Merci à mon « petit » frère et à ma « petite » sœur.

Merci à mes grand-mères.

Merci à mes amis.

à Claire,
à Agathe.

INTRODUCTION	page 7
OBJECTIFS	7
MATERIEL ET METHODES	
• Définition	7
• Population étudiée	7
• Caractéristiques étudiées	8
• Bactériologie	9
• Analyse statistique	10
• Relation entre le délai d'administration de l'antibiothérapie, le caractère adapté ou non de celle-ci et la mortalité des patients	11
• Stratégies d'antibiothérapie probabiliste	12
○ Principes généraux	
○ Stratégie selon le modèle proposé par JL Trouillet	
○ Stratégie proposée en réanimation médicale	
RESULTATS	
• Caractéristiques de la population étudiée	14
• Facteurs de risque de résistance du germe responsable de la pneumonie	17
○ analyse univariée	17
○ délai entre le début de la ventilation et la survenue de la pneumonie	18
○ analyse multivariée	18
• Rapport entre le délai de mise en route de l'antibiothérapie et la mortalité	19
• Stratégies d'antibiothérapie probabiliste	20
○ Selon le modèle proposé par JL Trouillet	20
○ Selon la méthode proposée en réanimation médicale à Nantes	24
○ Récapitulatif des pourcentages d'efficacité théorique obtenue avec chaque stratégie	28
DISCUSSION	29
• Rappel des résultats	29
• Méthodologie	30
• Caractéristiques de la population étudiée	31
• Facteurs de risque de résistance du germe responsable de la pneumonie	32
• Rapport entre le délai de mise en route de l'antibiothérapie et la mortalité	34
• Stratégies d'antibiothérapie probabiliste	35
CONCLUSION	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39
ANNEXES	
• Présentation du service de Réanimation Médicale	42
• Notion de résistance	42
• <i>Enterobacteriaceae</i> : groupes	45
• Analyse statistique	46

INTRODUCTION

Les pneumonies associées à la ventilation mécanique¹ (*angl. ventilator associated pneumonia*) représentent un problème majeur en réanimation. En effet, malgré les progrès techniques réalisés et des procédés de stérilisation parfaitement au point, une pneumonie survient chez 8 à 28% des patients traités par ventilation mécanique. Ces infections sont non seulement fréquentes mais elles sont également graves puisque grevées d'une mortalité comprise entre 25 et 50%.

Nous nous sommes dans un premier temps attachés à décrire les caractéristiques d'une cohorte de patients que nous avons recueillis pendant 30 mois. Nous avons tout particulièrement cherché à décrire les éléments susceptibles de prédire si le(s) germe(s) responsable(s) de la pneumonie est (sont) ou non résistant(s) à l'antibiothérapie proposée.

Dans un second temps, nous avons testé l'efficacité théorique de deux stratégies d'antibiothérapie probabiliste. L'objectif pratique était de proposer une antibiothérapie probabiliste en conformité avec l'écologie bactérienne observée.

OBJECTIFS

Décrire les principales caractéristiques d'une cohorte de patients hospitalisés dans le service de Réanimation Médicale Polyvalente du CHU de Nantes et ayant présenté une pneumonie associée à la ventilation mécanique pendant la période Janvier 2001 – Juin 2003.

A partir de cette cohorte, déterminer les facteurs de risque de résistance de la bactérie responsable de l'infection. On s'efforcera en particulier de répondre à la question du délai, entre l'intubation et la survenue de la pneumonie, au delà duquel la probabilité (risque) de mettre en évidence un germe résistant, est élevée (notion de « *cut-off* » que l'on trouve dans la littérature anglo-saxonne).

Proposer un schéma d'antibiothérapie probabiliste adapté au mieux à l'écologie bactérienne du service dans lequel est menée l'étude.

MATERIEL ET METHODES

DEFINITION

Le diagnostic de pneumonie repose sur :

-la présence, sur la radiographie de thorax, d'infiltrats nouveaux ou persistants non expliqués par ailleurs,

-et également 2 au moins des 3 critères suivants :

- température > 38°C,
- leucocytose > 10 000 éléments/mm³,
- sécrétions bronchiques purulentes.

Une pneumonie est considérée comme « associée à la ventilation » si elle survient après l'intubation et que l'on estime qu'elle n'était pas présente (à la phase d'incubation) avant la mise sous ventilation mécanique [RELLO 2001] .

L'isolement d'un agent infectieux n'est ni nécessaire, ni suffisant pour porter le diagnostic de pneumonie (qu'elle soit ou non associée à la ventilation).

¹ Par la suite, le terme « pneumonie associée à la ventilation mécanique » sera remplacé par PAV.

POPULATION ETUDIEE

Service de Réanimation

Le service de Réanimation Médicale Polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes est pourvu de 20 lits. Le recrutement est essentiellement médical. Toutefois, le service accueille régulièrement quelques patients « chirurgicaux » (prise en charge post-opératoire) et de nombreux polytraumatisés (qu'ils aient été ou non opérés).

Population de l'étude

Nous avons étudié de manière prospective,

- toutes les pneumonies
- associées à la ventilation,
 - documentées sur le plan microbiologique,
 - survenues chez les patients hospitalisés en Réanimation Médicale,
 - pendant 2 ans et demi (01/01/01 au 30/06/03).

CARACTERISTIQUES ETUDIEES

La base de données utilisée collecte différentes informations .

Données relatives au patient :

- Données administratives permettant l'identification des dossiers,
- Age,
- Sexe,
- Hospitalisation conventionnelle¹ dans l'année au CHU (et le cas échéant, sont renseignés le nombre de séjours et le cumul des jours passés en hospitalisation pendant l'année jusqu'au séjour étudié),
- Immunodépression sous-jacente préalable :
 - neutropénie < 1000 éléments/mm³ (après chimiothérapie ou après greffe de moelle osseuse ou de cellules souches),
 - patients recevant des traitements cytotoxiques ou immunosuppresseurs (dont glucocorticoïdes depuis plus d'un mois) dans les suites d'une greffe d'organe, ou pour d'autres pathologies non malignes,
 - patients infectés par le VIH dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 éléments/mm³.
- Traitements antibiotiques reçus dans les 2 semaines précédant l'admission en réanimation (y compris antibioprophylaxie per-opératoire).

Données concernant l'hospitalisation en réanimation :

- Durée du séjour en réanimation,
- Motifs d'admission en réanimation (classés en 2 groupes : motif d'hospitalisation respiratoire² ou non),
- Scores (IGS2 et OMEGA),
- Date de l'intubation (ou date des intubations, le cas échéant),
- Procédures invasives : nombre de cathéters artériels ou veineux centraux, sonde urinaire,
- Traitements antibiotiques administrés pendant le séjour en réanimation,
- Devenir en réanimation (décès ou survie).

Données concernant la pneumonie :

- Date d'isolement du germe,
- Délai de survenue par rapport à l'intubation (durée de ventilation mécanique),
- Délai de survenue par rapport à l'entrée en réanimation,

¹ Les hospitalisations de jour ne sont pas prises en compte.

² Motifs respiratoires : insuffisance respiratoire aiguë (avec ou sans insuffisance respiratoire chronique sous-jacente), syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), oedème pulmonaire cardiogénique.

- Délai de survenue par rapport à l'entrée au CHU,
- Durée cumulée d'hospitalisation dans l'année jusqu'à l'épisode de pneumonie (correspond à la somme du délai de survenue par rapport à l'entrée du CHU et le cumul des jours passés en hospitalisation conventionnelle pendant l'année jusqu'au séjour étudié),
- Germe(s) isolé(s),
- Résultat¹ de l'examen direct réalisé (positivité ou non, concordance avec la culture) sur les prélèvements endobronchiques protégés,
- Pour chaque germe, phénotype de résistance² :
C'est à dire que pour chaque couple bactérie-antibiotique, est noté le caractère sensible (S), intermédiaire (I), résistant (R) de la bactérie pour les antibiotiques suivants :

AMX	Amoxicilline
AMC	Amoxicilline et acide clavulanique
TIC	Ticarcilline
TCC	Ticarcilline et acide clavulanique
PIP	Pipéracilline
TZP	Pipéracilline et tazobactam
OXA	Oxacilline
CTX	Ceftriaxone
CAZ	Ceftazidime
ATM	Aztréonam
IMP	Imipénème
G	Gentamycine
AN	Amikacine
T	Tobramycine
CIP	Ciprofloxacine
VAN	Vancomycine

Données concernant le traitement :

- Antibiothérapie administrée en probabiliste (avant résultat de l'antibiogramme),
- Traitement(s) antibiotique(s) administré(s) après résultat de l'antibiogramme,
- Délai de mise en route de l'antibiothérapie par rapport au prélèvement bactériologique,
- Qualité de cette antibiothérapie : adaptée ou non adaptée au vu de l'antibiogramme.

BACTERIOLOGIE

Ne sont étudiées que les pneumonies documentées microbiologiquement.

Un prélèvement bactériologique endobronchique protégé est positif si la culture isole un ou plusieurs germes à des taux supérieurs ou égaux aux seuils suivants :

- lavage broncho alvéolaire $\geq 10^4$ Unités Formant Colonies/mL (UFC/mL),
- brosse télescopique protégée $\geq 10^3$ UFC/mL,
- prélèvement distal protégé (Combicath®) $\geq 10^3$ UFC/mL.

L'antibiotype des germes isolés est déterminé par technique automatisée en milieu liquide (système VITEK2® - bioMérieux, Marcy-L'Etoile, France) avec une évaluation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) vis-à-vis de différentes classes d'antibiotiques. Un système expert permet une aide à la validation biologique.

¹ L'examen direct du prélèvement réalisé peut être :

- positif et concordant avec les résultats de la culture,
- négatif (s'il ne met pas en évidence de germe),
- discordant (dans le cas où le résultat de la culture est en désaccord avec l'examen direct initial : par exemple lorsque la culture montre un *E. coli* alors que l'examen direct montrait des cocci Gram positif).

² Voir annexe concernant la notion de résistance (p.42).

Les résultats des phénotypes de résistance sont interprétés suivant les recommandations¹ du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Le phénotype de résistance de certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* est vérifié par méthode manuelle de diffusion en gélose en présence de disques d'antibiotiques (Pasteur Biorad®, Marnes la Coquette, France).

Une vérification de la résistance à la méthicilline des *Staphylococcus aureus* est systématiquement réalisée par méthode de diffusion en gélose Mueller-Hinton hypersalée (2 à 4%) avec un inoculum de 10⁷ UFC/mL.

ANALYSE STATISTIQUE

L'objectif principal est d'identifier les facteurs prédictifs de résistance aux antibiotiques du(des) germe(s) responsable(s) de la PAV et en premier lieu de déterminer le délai (« cut-off »), entre l'intubation et le diagnostic de pneumonie, qui prédit le mieux la résistance du germe.

• Analyse univariée

Nous avons retenu pour l'analyse univariée, les caractéristiques suivantes :

- Age,
- Sexe,
- Profil de résistance aux antibiotiques des germes isolés :

Bétalactamines :

AMX	Amoxicilline
AMC	Amoxicilline et acide clavulanique
TIC	Ticarcilline
TCC	Ticarcilline et acide clavulanique
PIP	Pipéracilline
TZP	Pipéracilline et tazobactam
OXA	Oxacilline
CTX	Ceftriaxone
CAZ	Ceftazidime
IMP	Imipénème

Monobactames :

ATM	Aztréonam
-----	-----------

Aminosides :

G	Gentamycine
AN	Amikacine
T	Tobramycine

Fluoroquinolones :

CIP	Ciprofloxacine
-----	----------------

¹ disponibles sur Internet : <http://www.sfm.asso.fr>

Glycopeptides :

VAN	Vancomycine
-----	-------------

On prend en compte, dans le modèle statistique utilisé, le caractère sensible ou résistant de la (des) bactérie(s) responsable(s) vis à vis de chaque antibiotique cité ci-dessus. On tient compte du fait que ces antibiotiques appartiennent à des familles d'antibiotiques (existence d'une corrélation entre les observations¹).

- Hospitalisation dans l'année précédente.
- Motif d'admission en réanimation.
- Score de gravité initial : IGS2.
- Immunodépression préalable
- Nombre de procédures invasives (cathéters...).
- Antibiothérapie préalable.
- Nombre d'épisodes de pneumonies.
- Durée de ventilation mécanique.

• Analyse multivariée

Le modèle utilisé appartient aux modèles linéaires à effets mixtes et utilise la technique des splines. Il est détaillé en annexe (p.46).

Il permettra de déterminer s'il existe un seuil (pour le critère *délai entre l'intubation et la pneumonie*) au-delà duquel le risque est statistiquement plus élevé d'isoler un germe résistant. En outre, on cherchera à préciser si ce seuil est différent chez les patients qui ont déjà été hospitalisés au CHU (dans l'année) et chez ceux qui n'ont pas déjà été hospitalisés.

Seront retenues comme facteurs de risque de résistance, les variables dont la *p-value* est inférieure à 0,30 en univarié, et inférieure à 0,05 en multivarié. Ces *p-values* seront calculées à partir du test de Wald.

RELATION ENTRE LE DELAI D'ADMINISTRATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE, LE CARACTERE ADAPTE OU NON DE CELLE-CI ET LA MORTALITE DES PATIENTS
--

L'antibiothérapie probabiliste initiale effectivement prescrite au cours des épisodes de pneumonies a été considérée comme :

- adaptée² si l'étude de l'antibiogramme du(des) germe(s) isolé(s) montre que l'antibiothérapie initiale était satisfaisante,
- non adaptée³ si l'antibiogramme montre que le pari antibiotique a été perdu et qu'en fait le(s) germe(s) est (sont) résistant(s) à l'antibiothérapie initiale,
- différée lorsqu'elle est administrée plus de 24 heures après réalisation du prélèvement endobronchique.

Le taux de mortalité (en réanimation) a été comparé dans les 3 catégories.

¹ On tient compte du fait que la sensibilité ou la résistance d'une bactérie à tel ou tel antibiotique n'est pas indépendante de la sensibilité de cette même bactérie à tel autre antibiotique (profil de sensibilité/résistance aux bêta-lactamines par exemple).

² Pour chacun des antibiotiques prescrits.

³ Pour un au moins des antibiotique prescrits.

a - Principes généraux

Après l'étude des caractéristiques de notre population, nous avons voulu proposer des implications thérapeutiques pratiques. Notre souhait était de pouvoir proposer une antibiothérapie probabiliste adaptée au mieux à l'écologie observée.

Nous avons défini, à partir de la cohorte de patients étudiée, 4 groupes différents (selon la durée de ventilation et l'antibiothérapie préalable pour la première stratégie, selon la durée de ventilation et l'hospitalisation préalable pour la seconde).

On étudiera, dans chacun de ces groupes, quelle semble être¹ l'antibiothérapie la plus performante au vu des profils de résistance étudiés.

Concernant l'antibiothérapie, nous avons considéré le traitement comme « acceptable » aux conditions suivantes :

- bithérapie efficace indispensable pour les germes suivants : *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* du groupe 3², *Pseudomonas aeruginosa*,
- monothérapie par aminoside ou fluoroquinolone non acceptable pour un *Staphylococcus aureus*,
- glycopeptide indispensable en cas de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

Nous avons testé¹, pour chaque groupe, les stratégies suivantes :

- monothérapie par l'un des 16 antibiotiques suivants :

AMX	Amoxicilline
AMC	Amoxicilline et acide clavulanique
TIC	Ticarcilline
TCC	Ticarcilline et acide clavulanique
PIP	Pipéracilline
TZP	Pipéracilline et tazobactam
OXA	Oxacilline
CTX	Ceftriaxone
CAZ	Ceftazidime
ATM	Aztréonam
IMP	Imipénème
G	Gentamycine
AN	Amikacine
T	Tobramycine
CIP	Ciprofloxacine
VAN	Vancomycine

¹ Il s'agit en fait d'un test « virtuel ». Nous avons en effet testé ce qu'aurait donné telle ou telle antibiothérapie sur le(s) germe(s) mis en évidence si elle avait été proposée en probabiliste. On pourrait parler d'efficacité théorique ou attendue de cette antibiothérapie.

² Rappel en annexe (p.45).

○ associations d'antibiotiques

- une des 8 **bétalactamines** suivantes :

AMC	Amoxicilline et acide clavulanique
TCC	Ticarcilline et acide clavulanique
TZP	Pipéracilline et tazobactam
CTX	Ceftriaxone
CAZ4	Ceftazidime 4g/j
CAZ6	Ceftazidime 6g/j
ATM	Aztreonam
IMP	Imipénème

- associée à un **aminoside** ou une **quinolone** parmi :

G	Gentamycine
AN	Amikacine
T	Tobramycine
CIP	Ciprofloxacine

- à cette combinaison, on ajoute ou non, à chaque fois un **glycopeptide**.

On teste¹ successivement pour chaque pneumonie les associations

AMC + G sans glycopeptide,
AMC + G avec glycopeptide,
AMC + AN sans glycopeptide,
AMC + AN avec glycopeptide,
etc...

○ Ainsi, ont successivement et systématiquement été testées toutes les monothérapies possibles et toutes les associations telles que définies ci-dessus et ce, pour chaque épisode de pneumonie (quelle soit mono ou plurimicrobienne). Parmi les dizaines de combinaisons possibles, ne seront présentées que les résultats de celles qui sont pertinentes et qui permettent d'obtenir une efficacité théorique convenable.

b - Stratégie selon JL Trouillet [TROUILLET 1998]

On différencie ici 4 groupes selon la durée de ventilation mécanique et l'antibiothérapie préalable.

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Tableau 1 : Répartition des épisodes en fonction de la durée de ventilation et l'antibiothérapie préalable (stratégie Trouillet)

c - Stratégie proposée² en réanimation médicale à Nantes

On différencie ici 4 groupes selon la durée de ventilation mécanique et l'hospitalisation préalable au CHU dans l'année.

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
hospitalisation préalable (dans l'année)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Tableau 2 : Répartition des épisodes en fonction de la durée de ventilation et l'hospitalisation préalable (stratégie Réanimation Médicale)

¹ Il s'agit d'un test théorique qui repose sur les données obtenues in vitro à partir des germes isolés. On teste en fait ce qu'aurait donné telle ou telle antibiothérapie si elle avait été proposée en probabiliste initialement.

² Cette stratégie a en fait été construite après notre analyse statistique et tient compte des facteurs de risque mis en évidence. Contrairement à la stratégie de Trouillet, le seuil (7 jours) n'est, ici, pas fixé arbitrairement.

RESULTATS

- 1 – Caractéristiques de la population étudiée
- 2 – Facteurs de risque de résistance du germe responsable de la pneumonie
- 3 – Rapport entre le délai de mise en route de l'antibiothérapie et la mortalité
- 4 – Stratégies d'antibiothérapie probabiliste

1 - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

97 pneumonies dues à 107 agents infectieux différents ont été diagnostiquées pendant la période de notre étude. Elles sont survenues chez 77 patients différents.

La densité d'incidence des PAV était de 11,3 ‰ jours de procédure en 2001, et de 8,3 ‰ en 2002. Ces infections représentent le type d'infection nosocomiale prédominante du service de réanimation médicale. Viennent ensuite les infections urinaires (6,6 ‰ en 2001 et 5,4 ‰ en 2002) puis les infections liées aux cathéters centraux (4 ‰ en 2001 et 3,3 ‰ en 2002).

• Données relatives aux patients

	patients ayant présenté une PAV (n=77)	patients hospitalisés en réanimation médicale (n=1940)	
âge, années, moyenne $\pm$ DS	50 $\pm$ 18	52,1 $\pm$ 18,7	NS
sexe ratio, M/F	3,8	1,36	p<0,001
hospitalisation dans l'année au CHU, n (%)	14 (18%)	NR	
immunodépression sous-jacente préalable, n (%)	6 (8%)	NR	
durée moyenne de séjour, jours, moyenne $\pm$ DS (médiane)	39,8 $\pm$ 30 (30)	9,29 $\pm$ 14,75 (4)	p<0,005
IGS2, moyenne $\pm$ DS	46 $\pm$ 15	41,6 $\pm$ 19,81	NS
décès en réanimation, n (%)	23 (29,9%)	429 (22,1%)	NS

Tableau 3 : Caractéristiques des 77 patients ayant présenté une PAV et de l'ensemble des patients hospitalisés en réanimation pendant la durée de l'étude

Abréviations : DS=déviat ion standard, NR=non renseigné, NS=non significatif (p>0,05), PAV=pneumonie associée à la ventilation

• Données concernant la pneumonie (n=97)

	n	médiane
délai de survenue ¹ par rapport à l'entrée à l'hôpital, jours	17,3 $\pm$ 15,5	11
délai de survenue par rapport à l'admission en réanimation, jours	15,7 $\pm$ 13,9	10
délai de survenue par rapport à la mise sous assistance respiratoire, jours	15,2 $\pm$ 14,0	10
antibiothérapie préalable		
non, n (%)	18 (18,6%)	
oui, n (%)	79 (81,4%)	

Tableau 4 : Données de l'anamnèse au moment du diagnostic des 97 épisodes de PAV

Abréviations : DS=déviat ion standard, PAV=pneumonie associée à la ventilation

¹ Données exprimées en jours $\pm$ écart-type.

- Germes isolés (n=107)

		%
bacilles		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	42,1
<i>Escherichia coli</i>	10	9,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	7,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	3,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,9
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,9
<i>Morganella morganii</i>	1	0,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,9
cocci		
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline sensible	23	21,5
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline résistant	5	4,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1,9
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0,9
anaérobies		
<i>Prevotella</i> spp.	1	0,9
autres		
<i>Pneumocystis carini</i>	1	0,9

Tableau 5 : Agents infectieux (n=107) isolés au cours des 97 épisodes de PAV

Abréviations : DS=déviations standard, PAV=pneumonie associée à la ventilation

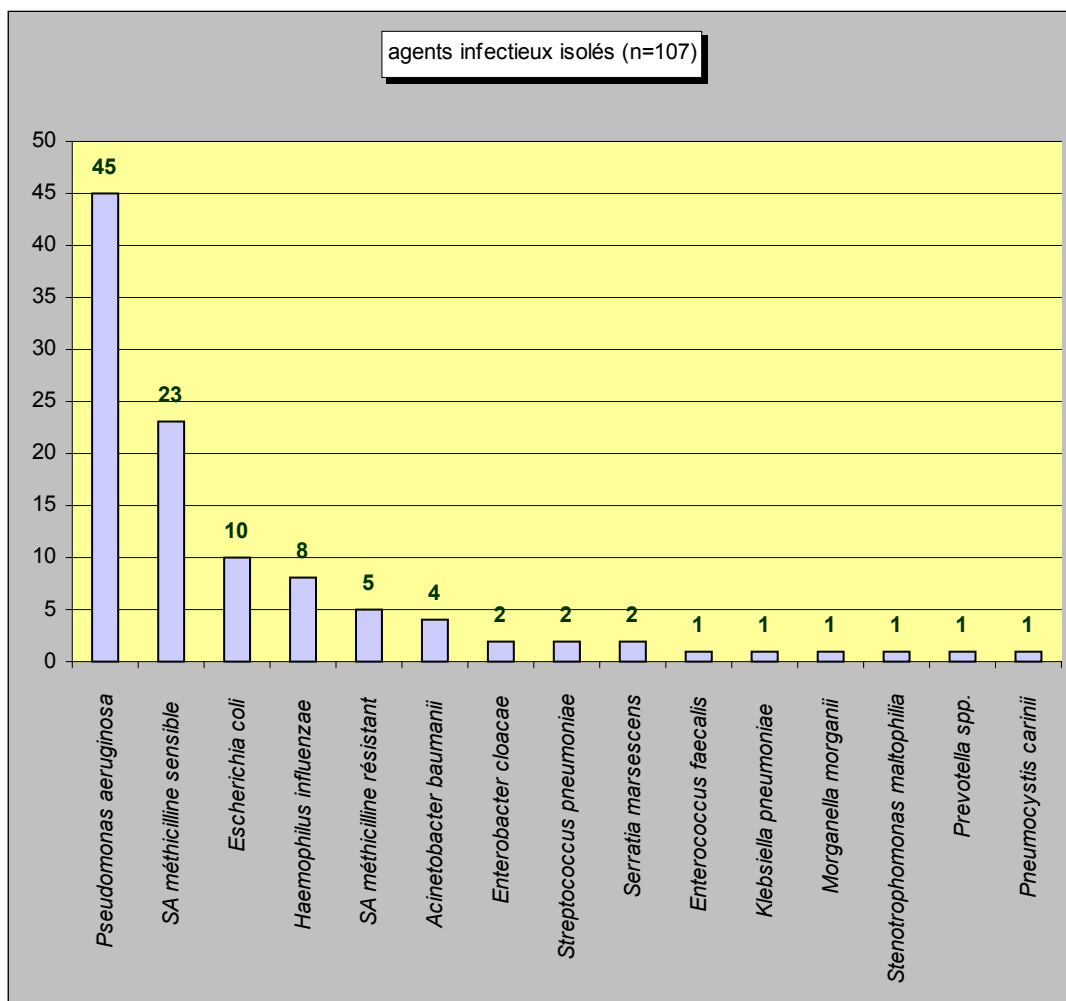


Figure 1 : Distribution des agents infectieux (n=107) isolés au cours des 97 épisodes de PAV

SA=*Staphylococcus aureus*

- Résultat de l'examen direct des prélèvements endobronchiques

Nous présentons au travers des graphiques suivants les résultats des examens directs réalisés à partir des prélèvements endobronchiques, successivement pour l'ensemble des germes puis pour 2 cas particuliers : le *Pseudomonas* et le *Staphylococcus aureus*. Rappelons que le terme « discordant » renvoie au fait que l'examen direct montrait la présence de germes mais que finalement la culture isole un germe différent. Par exemple, direct montrant des cocci Gram positif mais culture isolant un *Escherichia coli*.

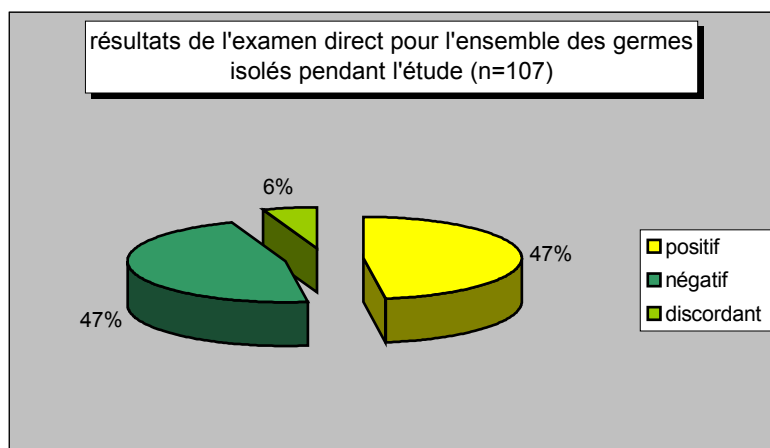


Figure 2 : Examen direct (ensemble des germes isolés au cours des 97 épisodes de pneumonies associées à la ventilation PAV)

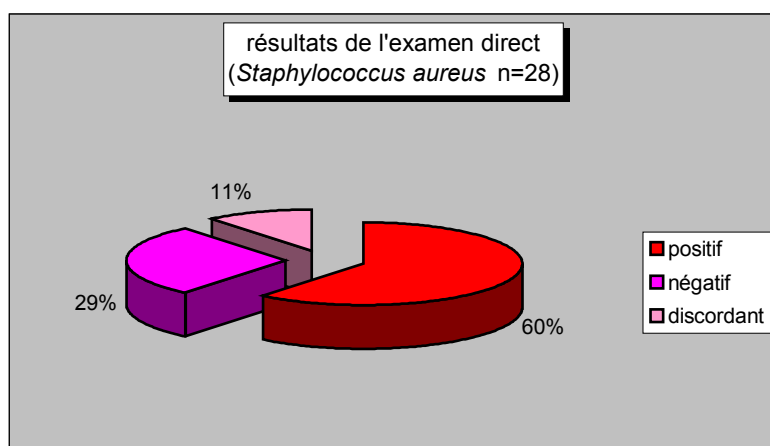


Figure 3 : Examen direct (épisodes de PAV pour lesquels un *Staphylococcus aureus* a été isolé)

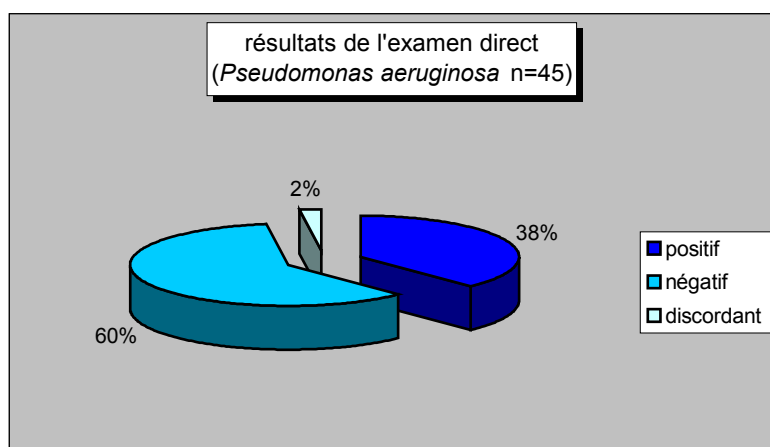


Figure 4 : Examen direct (épisodes de PAV pour lesquels un *Pseudomonas aeruginosa* a été isolé)

2 - FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE DU GERME RESPONSABLE DE LA PNEUMONIE

A - ANALYSE UNIVARIEE

On peut relever comme facteur protecteur :

- le fait qu'il s'agisse du premier épisode de pneumonie,
- l'absence d'antibiothérapie préalable.

En revanche, les germes isolés chez les patients :

- immunodéprimés,
- âgés de plus de 50 ans,
- sous ventilation mécanique depuis 7 jours ou plus,

sont plus fréquemment résistants.

La résistance augmente également avec le score de gravité à l'entrée (IGS2). Seul le sexe n'est pas associé à la résistance aux antibiotiques¹.

	OR	IC_{95%}	T statistic	P-value
Antibiothérapie antérieure				
Non	1			
Oui	2,44	[1,44 ; 4,14]	3,31	0,0010
Hospitalisation dans l'année				
Non	1			
Oui	2,27	[1,31 ; 3,92]	2,94	0,0034
Immunodéprimé				
Non	1			
Oui	3,05	[1,30 ; 7,15]	2,57	0,0103
Premier épisode infectieux				
Non	1			
Oui	0,53	[0,32 ; 0,88]	-2,46	0,0139
Agé de plus de 50 ans				
Non	1			
Oui	1,67	[1,11 ; 2,51]	2,44	0,0147
Score de gravité IGS2 / 10	1,17	[1,02 ; 1,34]	2,24	0,0254
Motif d'admission respiratoire				
Non	1			
Oui	1,46	[0,87 ; 2,46]	1,42	0,1564
Sexe				
Hommes	1			
Femmes	0,86	[0,50 ; 1,51]	-0,53	0,5933

Tableau 6 : Facteurs de risque de résistance de la (des) bactérie(s) responsable(s) de la PAV : analyse univariée

PAV=pneumonie associée à la ventilation

¹ Rappel : le seuil de significativité en univarié a été fixé à 0,30.

B - DELAI ENTRE LE DEBUT DE LA VENTILATION MECANIQUE ET LA PNEUMONIE

Notre modèle nous permet de définir la limite de 7 jours comme seuil au-delà duquel le risque de résistance est plus élevé en cas de pneumonie (figure 1).

Nous avons cherché également à savoir si ce seuil variait en fonction du critère « hospitalisation dans l'année ». En fait, il n'en est rien : ce seuil reste le même (=7jours) que les patients aient été ou non hospitalisés dans l'année.

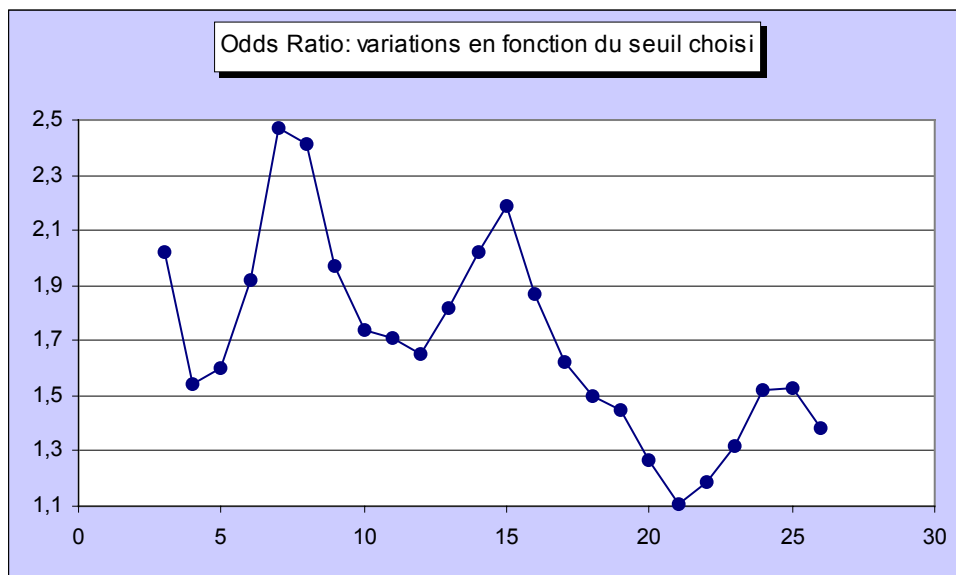


Figure 5: Définition du délai/seuil (entre le début de la ventilation et la survenue de la PAV) au delà duquel le risque de résistance aux antibiotiques du (des) germe(s) responsable(s) est plus élevé

PAV : pneumonie associée à la ventilation

C - ANALYSE MULTIVARIEE : FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE

Trois facteurs de risque de résistance ont été mis en évidence :

- Les patients dont la durée de ventilation (qui précède la pneumopathie) est strictement supérieure à 6 jours (≥ 7 jours) ont plus de risque (par rapport aux autres patients) de présenter une VAP dont les germes seront résistants ($p=0,0001$).
- Ceux qui ont déjà été hospitalisés au CHU de Nantes dans l'année, présentent plus de risque de résistance ($p=0,0158$).
- Enfin, être âgé de plus de 50 ans, augmente également cette probabilité de résistance ($p=0,0485$).

	OR	IC _{95%}	T statistic	P-value
Durée d'intubation > 6 jours				
Non	1			
Oui	2,83	[1,85 ; 4,32]	4,82	0,0001
Hospitalisation dans l'année				
Non	1			
Oui	1,96	[1,14 ; 3,39]	2,41	0,0158
Agé de plus de 50 ans				
Non	1			
Oui	1,52	[1,00 ; 2,30]	1,97	0,0485

Tableau 7 : Facteurs de risque de résistance de la (des) bactérie(s) responsable(s) de la PAV : analyse multivariée

PAV : pneumonie associée à la ventilation

Les autres variables, dont le pouvoir prédictif a été relevé dans la stratégie univariée, n'ont pas d'effet par rapport aux 3 facteurs identifiés ci-dessus ($p>0,05$).

3 - RAPPORT ENTRE LE DELAI DE MISE EN ROUTE DE L'ANTIBIOTHERAPIE ET LA MORTALITE

Nous mettons en évidence une surmortalité dans le groupe « antibiothérapie adaptée ou non adaptée » par rapport au groupe « antibiothérapie différée » ($p < 0,05$).

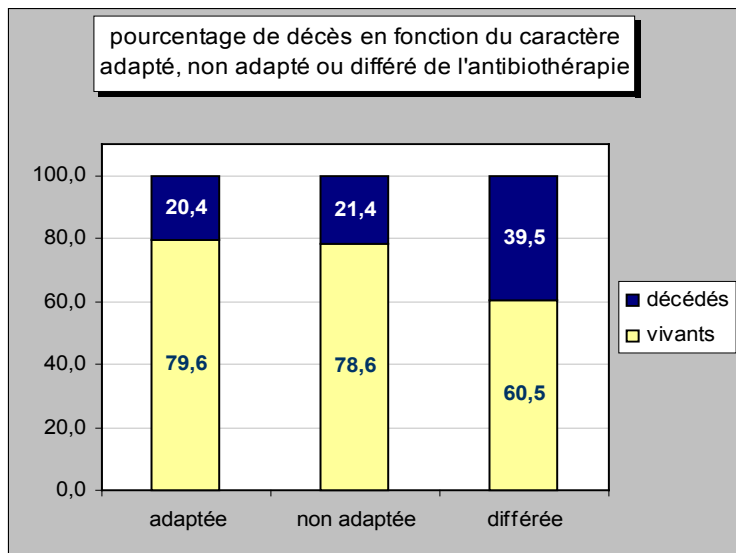


Figure 6 : Pourcentage de décès en fonction du caractère adapté, non adapté ou différé de l'antibiothérapie probabiliste initiale

atb probabiliste	vivants	décédés	total
adaptée ou non adaptée	50	13	63
différée	26	17	43
	76	30	106

Tableau 8 Effectifs des décès et survies en fonction du caractère adapté, non adapté ou différé de l'antibiothérapie probabiliste initiale

Chi²=4,50
p=0,034

4 - STRATEGIES D'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE

- Selon la méthode proposée par JL Trouillet

- Groupe 1

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

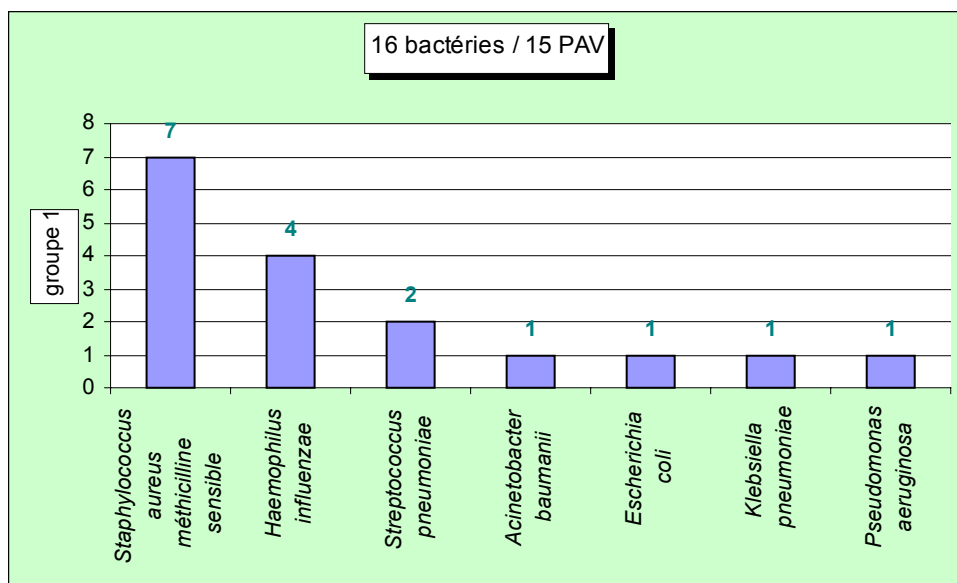


Figure 7 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 1 / Trouillet)
PAV=pneumonie associée à la ventilation

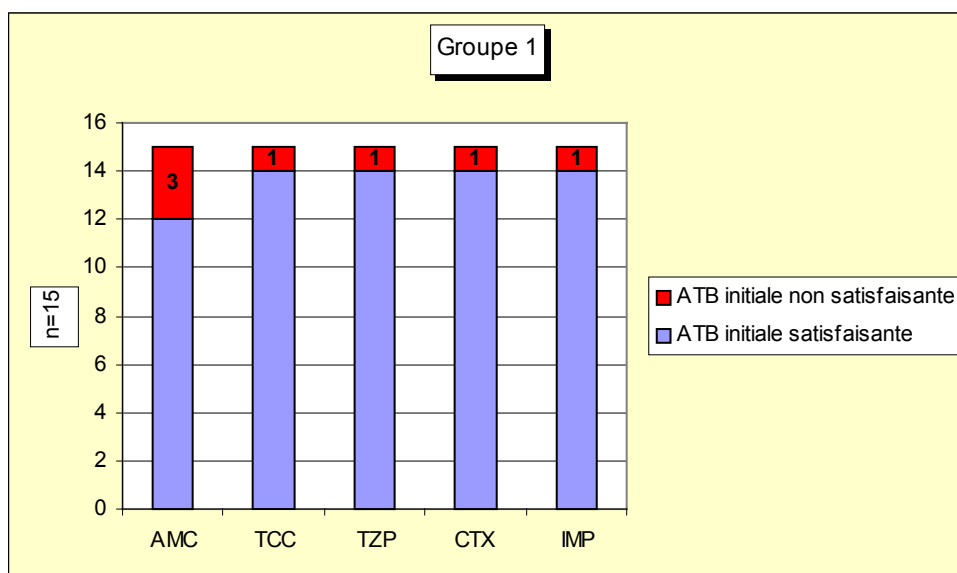


Figure 8 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste
(groupe 1 / Trouillet)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis moins de 7 jours,
n'ayant pas reçu d'antibiotique dans les 15 jours précédant l'épisode de PAV,
→ **céphalosporine de 3^{ème} génération injectable sans activité sur le pyocyanique.**

○ Groupe 2

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

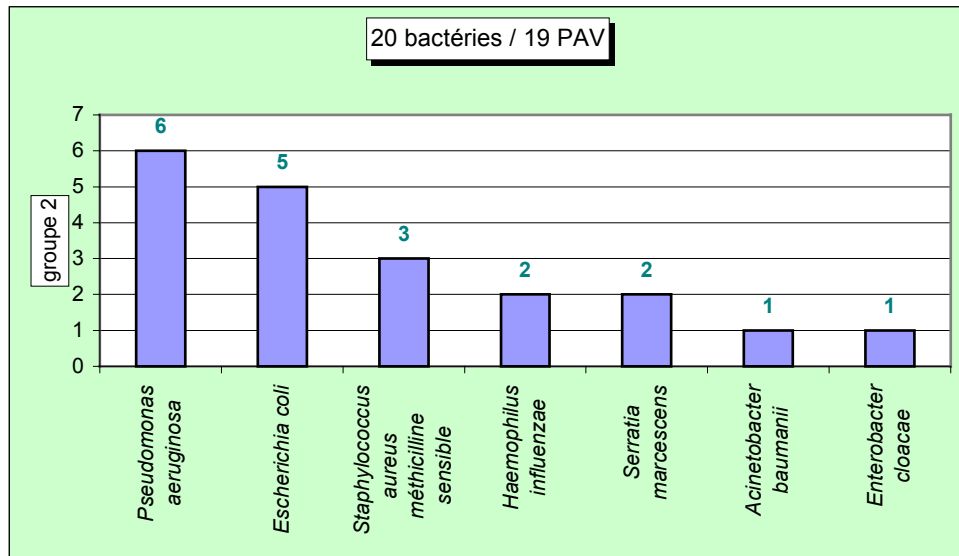


Figure 9 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 2 / Trouillet)
PAV=pneumonie associée à la ventilation

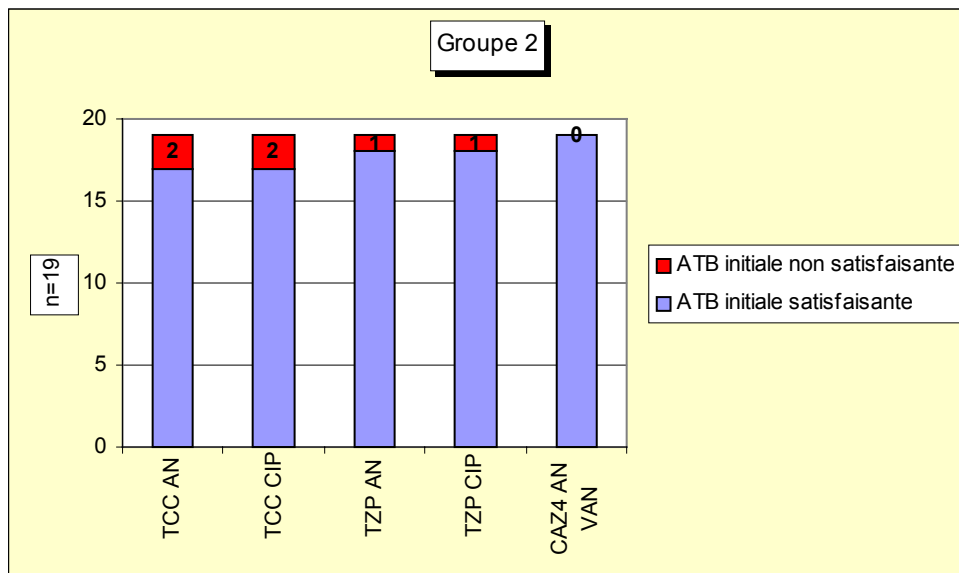


Figure 10 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste (groupe 2 / Trouillet)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis moins de 7 jours,
ayant reçu des antibiotiques dans les 15 jours précédant l'épisode de PAV,
→ **association pipéracilline/tazobactam, amikacine.**

○ Groupe 3

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Germes isolés (3 bactéries/ 3 PAV) :

<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline résistant	1
<i>Staphylococcus aureus</i> méthicilline sensible	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1

Tableau 9 : Bactéries isolées au cours des PAV
(groupe 3 / Trouillet)

PAV=pneumonie associée à la ventilation

Antibiothérapie probabiliste proposée :

patients ventilés depuis plus de 7 jours,
n'ayant reçu d'antibiotique dans les 15 jours précédant l'épisode de PAV,
→ **association pipéracilline/tazobactam, amikacine, glycopeptide.**

○ Groupe 4

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

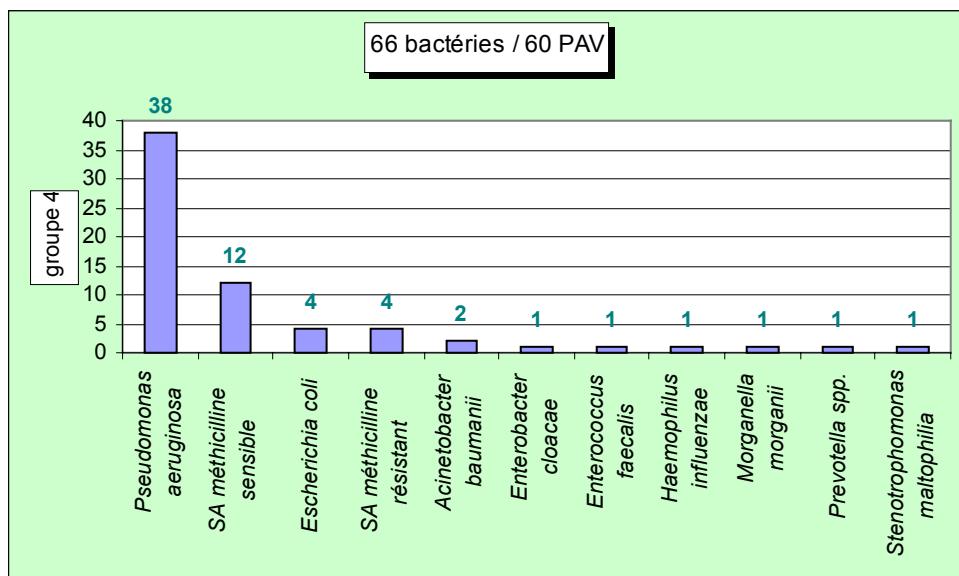


Figure 11 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 4 / Trouillet)
PAV=pneumonie associée à la ventilation ; SA : *Staphylococcus aureus*

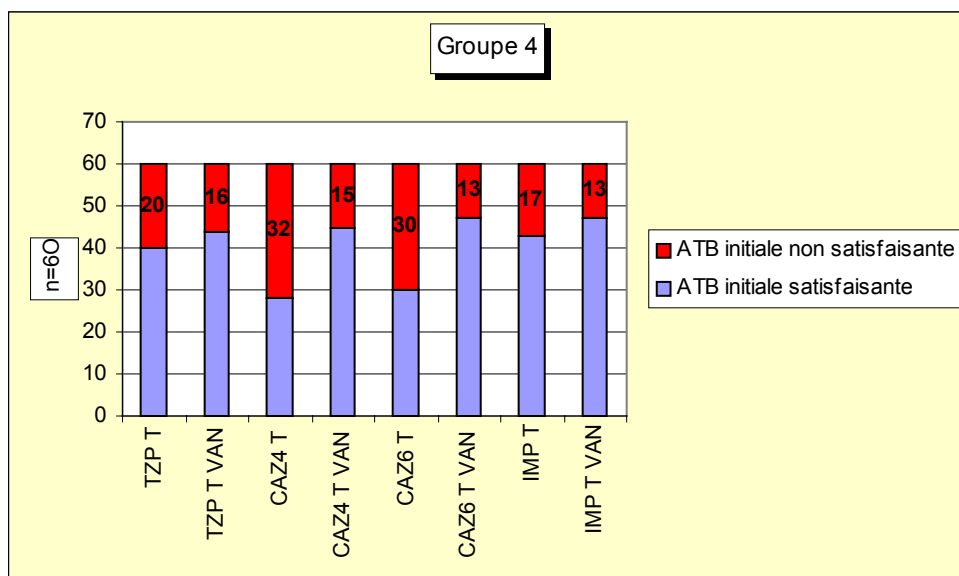


Figure 12 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste (groupe 4 / Trouillet)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis plus de 7 jours,
ayant reçu des antibiotiques dans les 15 jours précédant l'épisode de PAV,
→ **association ceftazidime 6g/j, tobramycine, glycopeptide.**

- Selon la méthode proposée en réanimation médicale à Nantes

- Groupe 1

hospitalisation préalable (dans l'année)	ventilation mécanique (en jours)	
	< 7	≥ 7
non	groupe 1	groupe 3
oui	groupe 2	groupe 4

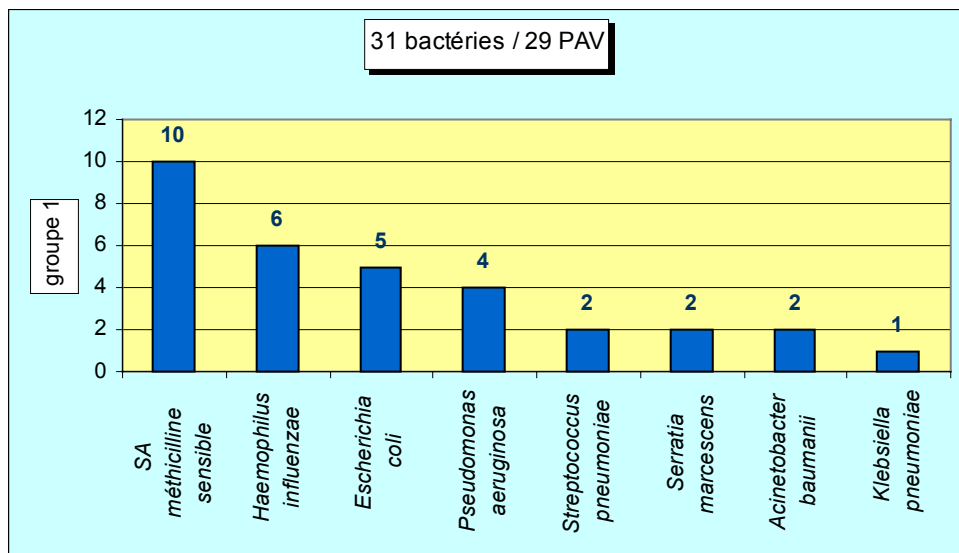


Figure 13 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 1 / Réanimation Médicale)
PAV=pneumonie associée à la ventilation ; SA=Staphylococcus aureus

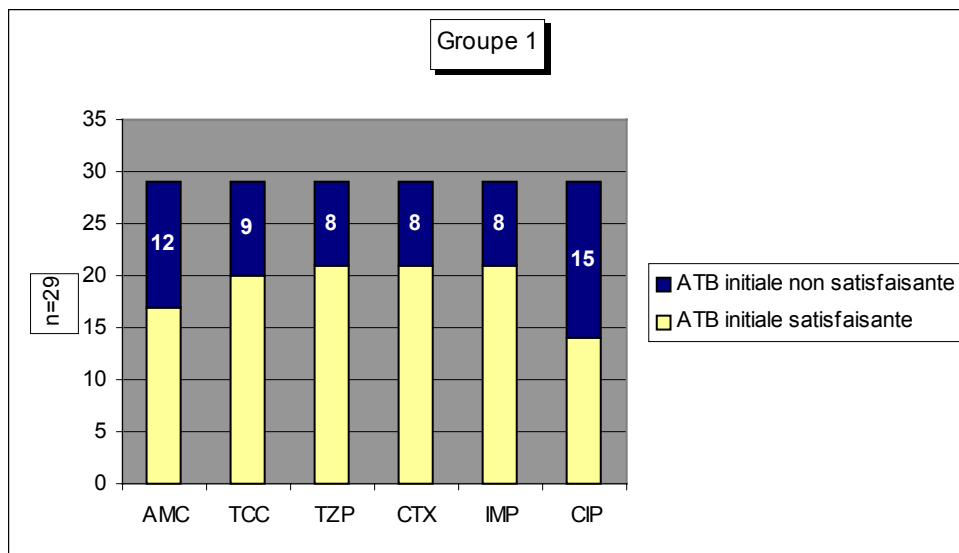


Figure 14 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste (groupe 1 / Réanimation Médicale)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis moins de 7 jours,
n'ayant pas été hospitalisés dans l'année précédant l'épisode de PAV,
→ **association pipéracilline/tazobactam.**

○ Groupe 2

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
hospitalisation préalable (dans l'année)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Germes isolés (5 bactéries/ 5 PAV) :

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1

Tableau 10 : Bactéries isolées au cours des PAV
(groupe 2 / Réanimation Médicale)

PAV=pneumonie associée à la ventilation

Antibiothérapie probabiliste proposée :

patients ventilés depuis moins de 7 jours,
ayant été hospitalisés dans l'année précédant l'épisode de PAV,
→ **association ceftazidime 4g/j, amikacine.**

○ Groupe 3

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
hospitalisation préalable (dans l'année)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

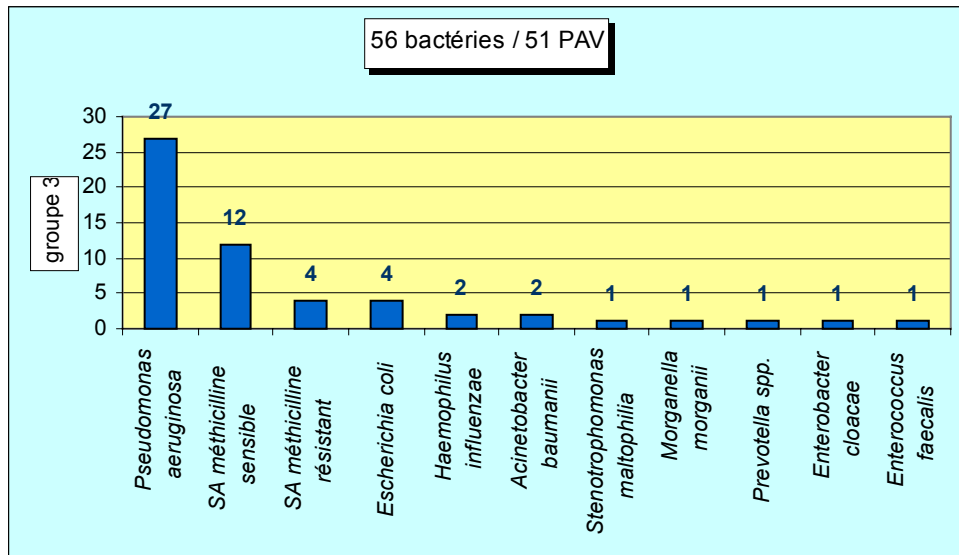


Figure 15 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 3 / Réanimation Médicale)
PAV=pneumonie associée à la ventilation ; SA : *Staphylococcus aureus*

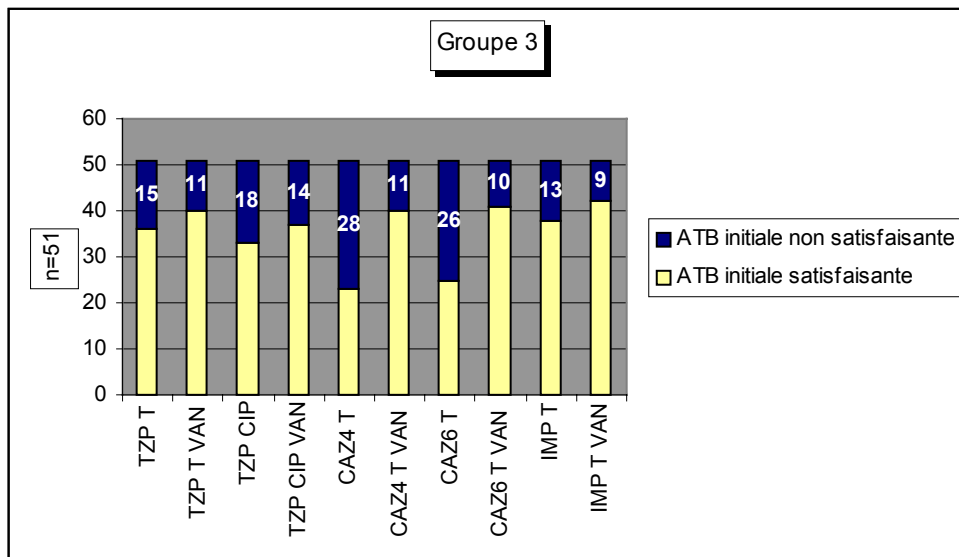


Figure 16 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste (groupe 3 / Réanimation Médicale)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis plus de 7 jours,
n'ayant pas été hospitalisés dans l'année précédant l'épisode de PAV,
→ **association imipénème, tobramycine, glycopeptide.**

○ Groupe 4

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
hospitalisation préalable (dans l'année)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

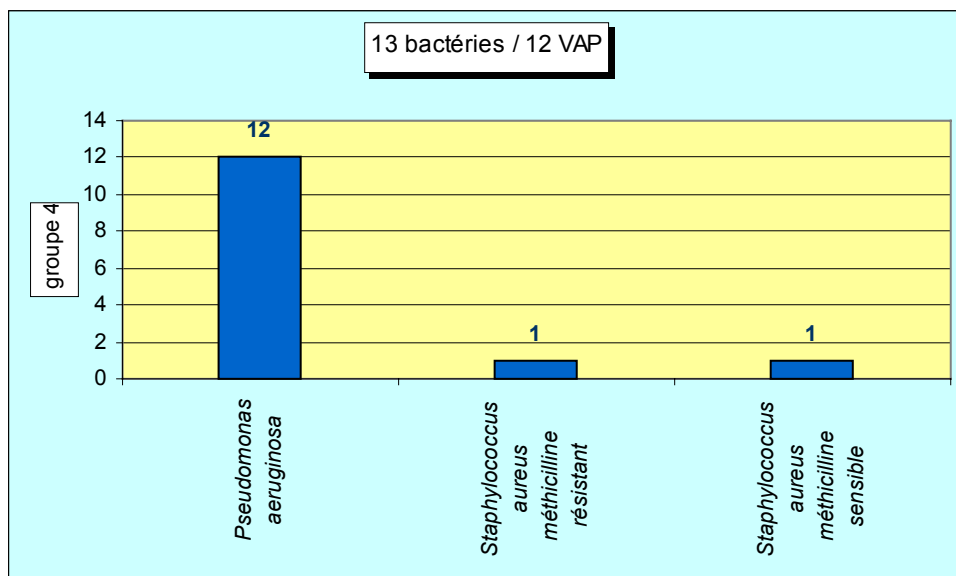


Figure 17 : Bactéries isolées au cours des PAV (groupe 4 / Réanimation Médicale)
PAV=pneumonie associée à la ventilation

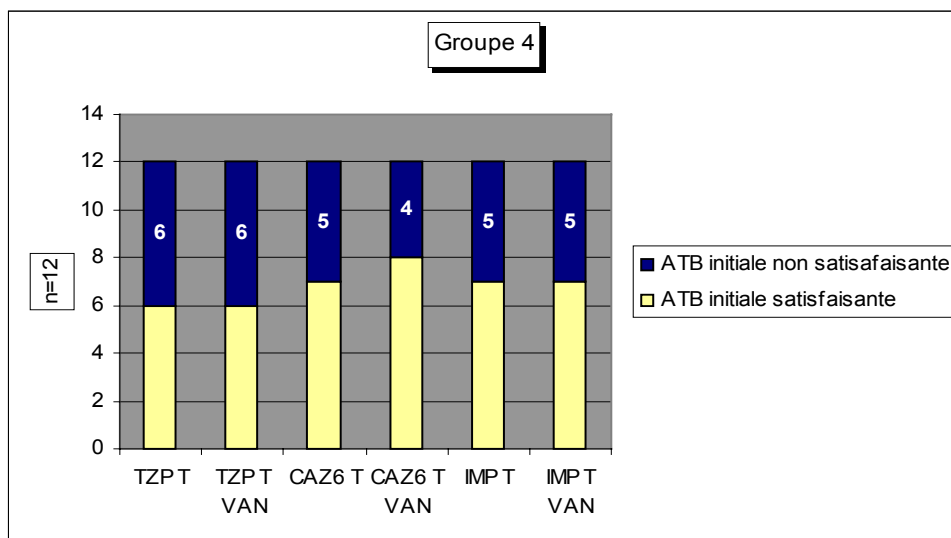


Figure 18 : Efficacité théorique de différents régimes d'antibiothérapie probabiliste
(groupe 4 / Réanimation Médicale)

Antibiothérapie probabiliste proposée :
patients ventilés depuis plus de 7 jours,
ayant été hospitalisés dans l'année précédant l'épisode de PAV,
→ **association ceftazidime 6g/j, tobramycine, glycopeptide.**

- **Récapitulatif des pourcentages d'efficacité théorique obtenue avec chaque stratégie**

Les groupes ne sont naturellement pas équivalents :

Stratégie selon Trouillet

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Stratégie Réanimation Médicale

		ventilation mécanique (en jours)	
		< 7	≥ 7
hospitalisation préalable (dans l'année)	non	groupe 1	groupe 3
	oui	groupe 2	groupe 4

Apparaissent en plus clair les groupes dont les effectifs sont réduits (Groupe 2 pour la stratégie Réanimation Médicale, Groupe 3 pour celle de Trouillet).

A contrario, les groupes dont les effectifs sont les plus importants, sont entourés en gras.

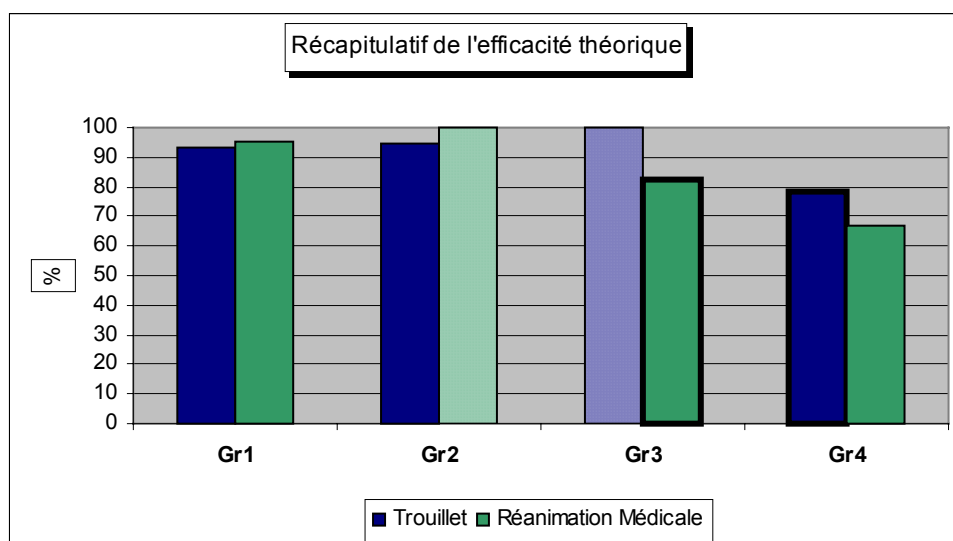


Figure19 : Récapitulatif du pourcentage d'efficacité théorique des antibiothérapies probabilistes proposées dans les 4 groupes selon les 2 modèles

DISCUSSION

1 – *Rappels des résultats*

2 – *Méthodologie*

3 – *Caractéristiques de la population étudiée*

4 – *Facteurs de risque de résistance aux antibiotiques du germe responsable de la pneumonie*

5 – *Rapport entre le délai de mise en route de l'antibiothérapie et la mortalité*

6 – *Stratégies d'antibiothérapie probabiliste*

1 – RAPPELS DES RESULTATS

Pendant la période d'étude (30 mois), nous avons retenu 97 diagnostics de pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAV). 107 germes ont été isolés chez les 77 patients concernés.

L'âge moyen et le score de gravité initial des patients qui ont développé une PAV, ne diffèrent pas de ceux des autres patients hospitalisés pendant cette même période. En revanche, la durée de séjour est plus longue et la mortalité paraît (tendance non significative cependant) plus élevée.

La pneumonie survient dans des délais variables (médiane de survenue de 11 jours par rapport à l'entrée au CHU, de 10 jours par rapport à l'admission en réanimation, et de 10 jours également par rapport au début de la ventilation mécanique).

18% des patients avaient déjà été hospitalisés, au cours de l'année écoulée.

Au moment du diagnostic de PAV, 81% des patients avaient reçu une antibiothérapie préalable (dans les 15 jours).

On note, parmi les germes mis en évidence, une très nette prépondérance de *Pseudomonas aeruginosa* (plus de 40% de l'ensemble des germes). Viennent ensuite *Staphylococcus aureus* méthicilline sensible (21,5%), *Escherichia coli* (9,3%), *Haemophilus influenzae* (7,5%) puis *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant et *Acinetobacter baumannii* (chacun représentant moins de 5%).

La rentabilité de l'examen direct (examen positif et concordant avec la culture) réalisé sur les prélèvements endobronchiques est faible. Elle est globalement inférieure à 50% et atteint au mieux 60% lorsqu'il s'agit d'un *Staphylococcus aureus*.

L'analyse univariée des facteurs de risque de résistance du germe responsable de la PAV montre que les facteurs suivants sont liés à la résistance :

- facteurs protecteurs : absence d'antibiothérapie préalable, le premier épisode de PAV (par rapport au(x) suivant(s) en cas d'infections répétées pour un même patient),
- facteurs liés à une probabilité plus grande d'isoler un(des) germe(s) résistant(s) aux antibiotiques: ventilation mécanique depuis 7 jours ou plus, immunodépression préalable, âge supérieur à 50 ans, gravité initiale (IGS2)

Concernant la ventilation, il existe bien une durée au delà de laquelle le risque d'isoler un germe résistant est plus important. Ce seuil est « statistiquement optimal » à 7 jours. Il est identique que les patients aient été hospitalisés dans l'année ou non.

De l'analyse multivariée, on retient les facteurs de risque de résistance suivants :

- durée de ventilation supérieure ou égale à 7 jours,
- hospitalisation dans l'année au CHU,
- âge supérieur à 50 ans.

L'antibiothérapie préalable n'apparaît pas, en analyse multivariée, comme un facteur de risque de résistance.

Nous avons observé une mortalité plus élevée en cas d'antibiothérapie différée (environ 20% en cas d'antibiothérapie non différée contre 40% en cours d'antibiothérapie différée ; différence statistiquement significative).

Enfin, les stratégies d'antibiothérapie probabiliste retenues sont:

- **selon le modèle proposé par JL Trouillet**

antibiothérapie préalable (dans les 15 jours)	ventilation mécanique (en jours)	
	< 7	≥ 7
	non	oui
	céphalosporine de 3 ^{ème} génération injectable sans activité sur le pyocyanique (n=15)	pipéracilline/tazobactam + amikacine + glycopeptide (n=3)
	pipéracilline/tazobactam + amikacine (n=19)	ceftazidime 6g/j + tobramycine + glycopeptide (n=60)

Tableau 11 : Récapitulatif des antibiothérapies probabilistes retenues en suivant le modèle de JL Trouillet, n=effectif dans chaque groupe

- **selon le modèle proposé en réanimation médicale à Nantes**

hospitalisation préalable (dans l'année)	ventilation mécanique (en jours)	
	< 7	≥ 7
	non	oui
	pipéracilline/tazobactam (n=29)	imipénème + tobramycine + glycopeptide (n=51)
	ceftazidime 4g/j + amikacine (n=5)	ceftazidime 6g/j + tobramycine + glycopeptide (n=12)

Tableau 12 : Récapitulatif des antibiothérapies probabilistes retenues en suivant le modèle proposé en Réanimation Médicale, n=effectif dans chaque groupe

2 - METHODOLOGIE

Nous avons étudié les PAV documentées. Ce choix conduit à 2 réflexions. La première concerne les définitions d'une pneumonie et du caractère « associé à la ventilation ». Nous avons retenu les définitions internationales proposées récemment [RELLO 2001]. Le plus souvent, les études sur les PAV excluent systématiquement toute pneumonie survenue dans les 48 premières heures de ventilation mécanique. La conférence de consensus ne propose pas véritablement de délai mais précise que le caractère « associé à la ventilation mécanique » ne peut être retenu que sur la conviction du clinicien que l'infection n'était pas en incubation au moment de l'intubation. Cette attitude correspond à nos pratiques. Ainsi, nous n'avons pas exclu à priori les infections survenant dans les 48 premières heures. Il est toutefois exact qu'il est difficile en pratique de retenir le diagnostic de PAV si l'infection survient très précocement par rapport à l'intubation. Au final, parmi les 97 épisodes que nous rapportons, seulement un diagnostic de PAV, a été posé, avec un délai de survenue inférieur à 48 heures de ventilation mécanique.

La seconde remarque que l'on peut formuler, tient au fait que l'on n'étudie ici que les pneumonies documentées. Même si le diagnostic de PAV n'impose pas l'identification d'un germe, l'absence de celle-ci doit en premier lieu faire remettre en cause le diagnostic [FAGON 2000]. En pratique,

dans le service, nous réalisons systématiquement¹ un prélèvement endobronchiques avant de débuter un traitement pour une suspicion de PAV. Ainsi, pendant la période de l'étude, seuls 3 diagnostics de PAV ont été maintenus sans documentation bactériologique ; ce qui représente finalement un effectif assez faible. En outre, pour conduire une étude sur les facteurs de risque de résistance des germes, on ne peut prendre en compte que les PAV documentées.

Notre modèle statistique est sensiblement différent des modèles habituellement utilisés, par exemple les modèles de régression logistique. Il appartient aux modèles à effets mixtes. Ce type d'outil statistique est de plus en plus utilisé, car il offre des possibilités que n'offre pas le modèle de régression logistique [YASUI 1999]. Il nous permet de déterminer s'il existe un seuil au delà duquel la probabilité de résistance est plus élevée et ce, non plus de manière arbitraire mais par une démonstration statistique. Il nous permet en outre de déterminer si ce seuil varie en fonction d'autres facteurs de risque. Notre idée initiale était de tester l'hypothèse de 2 seuils différents selon l'administration ou non d'antibiothérapie préalable. C'est finalement le critère « hospitalisation dans l'année » que nous avons testé : existe-t-il un seuil différent chez les patients hospitalisés dans l'année par rapport à ceux qui ne l'auraient pas déjà été ? En effet, l'antibiothérapie préalable n'apparaît pas comme un facteur de risque dans notre série.

Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle de régression logistique oblige nécessairement à une simplification de l'information. En effet, une bactérie doit être classée² en 2 catégories : « potentiellement résistante » ou « non potentiellement résistante » par exemple [TROUILLET 1998]. Toutefois, un *Pseudomonas aeruginosa*, par exemple, s'il est sensible à la Ticarcilline, n'est sans doute pas tout à fait équivalent (ni pour le patient, ni pour l'écologie du CHU), à un *Pseudomonas* résistant à tous les antibiotiques testés. Que penser par ailleurs, d'un *Escherichia coli* qui produirait une bêtalactamase à spectre étendu, d'un *Enterobacter cloacae* qui produirait une céphalosporinase de haut niveau mais qui tous deux seraient néanmoins qualifiés de « bactéries non potentiellement résistantes » ? Notre outil statistique permet de traiter toute l'information en prenant en compte toutes les données de l'antibiogramme³.

Concernant l'antibiothérapie « acceptable » pour les stratégies de traitement probabiliste, nos choix peuvent surprendre. Dans ce travail, un schéma antibiotique qui ne propose pas d'emblée une bithérapie pour certains germes, un *Pseudomonas* par exemple, est systématiquement considéré comme « non acceptable » ; ceci, même si l'un des antibiotiques testés est, en principe, efficace au vu de l'antibiogramme. Ce schéma nous semble plus rigoureux et permet théoriquement de diminuer le nombre de mutants à 48h (au moment de l'adaptation antibiotique). Pourtant, pour certains auteurs, l'antibiothérapie est considérée comme « acceptable » si un seul antibiotique est efficace [GIRARDIE 2000]. Il s'agit en effet d'un traitement probabiliste qui est systématiquement adapté à 48 heures, après résultat de l'antibiogramme. Ainsi, pour ces auteurs, une monothérapie est « acceptable » pendant 48 heures.

3 - CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Incidence, caractères généraux

La densité d'incidence observée, dans notre population, est conforme à celles que l'on peut trouver dans la littérature [Centers for Disease Control and Prevention 2002].

Nous notons une nette prédominance masculine chez les patients présentant une PAV. Globalement, toutes pathologies confondues, plus d'hommes que de femmes sont hospitalisés en réanimation. Le sexe ratio est toutefois plus élevé (différence significative) dans le groupe PAV. Cette donnée a déjà été rapportée; sans pour autant que l'explication de ce phénomène ne soit parfaitement claire [COOK 1998].

¹ Pratique illustrée par les chiffres suivants : ont été réalisés pendant la période de l'étude, 581 prélèvements (281 brosses télescopiques protégées, 231 COMBICATH® et 69 lavages broncho-alvéolaires).

² pour que cette information soit traitée par un modèle de régression logistique

³ Notre modèle tient compte, également, du fait que la probabilité de résistance à tel ou tel antibiotique n'est pas indépendante des autres observations : ainsi, par exemple, un bacille Gram négatif qui est résistant à l'association pipéracilline/tazobactam, sera résistant à l'association amoxicilline/acide clavulanique. Ces corrélations entre les observations ont été prises en compte.

Mortalité

Là encore, notre série, démontrant la gravité de ces pneumonies, semble en accord avec les données de la littérature. Bien que la mortalité directement imputable à une PAV soit un critère difficile à estimer, on retrouve, dans les études de cohorte les plus récentes, une mortalité en réanimation comprise entre 24 et 57% (d'après [CHASTRE 2002]) ; ce qui est comparable à notre série. Nous ne retrouvons toutefois qu'une tendance à la surmortalité de notre groupe PAV, par rapport aux autres patients de réanimation. En revanche, nous confirmons l'allongement de la durée de séjour.

Ecologie

Il est bien connu que l'écologie (bactérienne notamment) varie énormément d'une unité de réanimation à une autre (y compris dans une même structure hospitalière) mais également dans le temps pour une unité donnée. Il nous paraît néanmoins utile de comparer notre cohorte à des références. Ceci est notamment utile si l'on souhaite pouvoir utiliser universellement les facteurs de risque individualisables de notre étude.

Bien qu'il existe quelques différences entre ces séries de référence et notre population (nous avons observé plus de *Pseudomonas aeruginosa* et moins d'*Acinetobacter* et « nos » *Staphylococcus* sont plus souvent sensibles à la méthicilline), ces populations sont globalement comparables : toutes les populations de germes « potentiellement résistants » sont représentées en effectif suffisant (pour permettre une analyse !).

Examen direct

Actuellement, la rentabilité de nos examens directs est faible. Un examen sur deux est négatif ou sera discordant avec la culture. Ces résultats sont différents de ceux publiés dans un essai multicentrique de référence [FAGON 2000] . Dans cette série, seuls 10% des prélèvements dont l'examen direct est négatif, ont une culture positive. La qualité du prélèvement dépend bien sûr du moment où celui-ci est réalisé notamment par rapport à l'instauration de l'antibiothérapie [PRATS 2002] . Toutefois, l'habitude, dans notre service, est clairement de réaliser le prélèvement avant mise en route du traitement lorsque cela est possible. Aussi, doit-on rechercher d'autres explications à la mauvaise qualité de nos examens directs. Les techniques que nous utilisons sont quelque peu différentes de celles utilisées dans l'étude citée plus haut. Nous réalisons moins de lavages broncho-alvéolaires (LBA) mais plus de brosses télescopiques protégées. Nous utilisons également des COMBICATH®, technique dont la sensibilité est en principe bonne, néanmoins non utilisée dans l'étude de Fagon. On peut enfin souligner que le laboratoire de bactériologie du CHU ne réalise pas de cyto centrifugation des LBA; ce qui diminue probablement la rentabilité du direct.

En conséquence, il est, pour l'instant, difficile de baser notre stratégie de traitement probabiliste en s'appuyant sur l'examen direct. Même pour les *Staphylococcus* spp.¹, pour lesquels les résultats du direct sont les meilleurs, il n'est pas possible de s'affranchir de l'utilisation d'un glycopeptide en cas de suspicion d'infection à *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant.

4 - FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DU GERME RESPONSABLE DE LA PNEUMONIE

L'originalité de notre travail repose sur cette analyse des facteurs de risque et sur la détermination du seuil au-delà duquel la probabilité de résistance est plus élevée. La détermination d'un tel seuil n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée. La revue de la littérature retrouve peu d'analyses des facteurs de risque de résistance du (des) germe(s) responsable(s) de la pneumonie.

Facteurs de risque de résistance

L'étude des facteurs de risque que nous avons réalisée permet de mieux cibler la population de patients susceptibles de présenter une PAV dont le germe responsable serait résistant.

¹ La rentabilité est généralement meilleure pour *Staphylococcus aureus*, cocci à Gram positif, que pour *Pseudomonas aeruginosa*, petits bacilles qui ne prennent pas la coloration violette du Gram et qui sont de ce fait, difficiles à individualiser du tapis de cellules bronchiques et de polynucléaires.

Dans notre série, contrairement à l'étude de référence [TROUILLET 1998], l'antibiothérapie préalable n'apparaît pas comme facteur de risque de résistance. Ceci tient probablement au fait que les populations de patients sont différentes. Les patients hospitalisés en réanimation à Bichat, ont pour 30% d'entre eux, été transférés d'une autre unité de soins intensifs. Ce n'est pas le cas de nos patients qui ont rarement eu une longue hospitalisation avant d'être admis en réanimation médicale.

Hospitalisation préalable

Toutefois, il convient dans notre pratique quotidienne malgré tout, comme le souligne Trouillet, de prendre en compte ce facteur « durée d'hospitalisation préalable ». Nous avons effectivement utilisé « l'histoire du patient ». En effet, le fait d'avoir été hospitalisé dans l'année au CHU, apparaît, lui, comme facteur de risque de résistance. Ceci a déjà bien été montré en particulier pour ce qui est de la colonisation à germes multirésistants (*Staphylococcus aureus* notamment) en cas d'hospitalisations multiples [MUDER 1991]. En outre, il est facile, pour notre équipe, d'avoir accès à cette information (système informatique Clinicom® à Nantes); ce qui n'est pas toujours le cas pour les données relatives aux traitements administrés¹ dans les 15 jours.

Age supérieur à 50 ans

Ce facteur n'était pas jusqu'alors connu pour être un facteur de risque de résistance. On peut toutefois proposer l'explication suivante : les patients plus âgés sont plus consommateurs de soins de santé en général et d'hospitalisations en particulier et de ce fait probablement plus exposés aux colonisations ou infections à germes résistants aux antibiotiques.

Probabilité de résistance plus élevée au delà de 7 jours de ventilation

Ce qui nous a paru intéressant à définir, c'est ce délai au-delà duquel le risque d'isoler une bactérie résistante est plus grand. Jusqu'alors, dans les précédentes études, ce délai/seuil avait toujours été déterminé a priori.

Trouillet par exemple justifie la constitution de ces groupes par le fait qu'il n'observe pas de *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant (SARM) ni bacille Gram négatif non fermentant avant 7 jours, dans la série qu'il rapporte [TROUILLET 1998]. Pourtant, dans notre expérience, nous avons observé un cas de PAV de survenue précoce (48 heures après le début de la ventilation mécanique) à germes multirésistants (*Pseudomonas* et *Acinetobacter*). Quelle conclusion en tirer ? Doit-on proposer une antibiothérapie à large spectre à tous nos patients, dès la 48^{ème} heure ?

Dans les études de référence, le seuil est donc défini à priori (arbitrairement): 4 jours [PUJOL 1998], 5 jours [AKCA 2000], 7 jours [TROUILLET 1998], 9 jours [RELLO 1994].

Comme nous l'exposons plus haut, dans ces études qui utilisent toutes une régression logistique, l'information est simplifiée² :

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline vs *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline pour Pujol,
- bactéries multirésistantes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ou *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) vs « autres bactéries » pour Akca,
- bactéries potentiellement résistantes (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) vs « autres bactéries » pour Trouillet,
- *Pseudomonas aeruginosa* vs « autres bactéries » pour Rello.

Notre modèle détermine statistiquement le seuil à 7 jours. Ceci constitue une information très utile au clinicien confronté à la question de savoir à quels patients il doit proposer une antibiothérapie à large spectre.

¹ Pour les patients chirurgicaux par exemple, il est parfois difficile de connaître précisément l'antibioprophylaxie administrée en per-opératoire.

² Pour pouvoir justement utiliser cette régression logistique.

Il est de fait très important pour le médecin de pouvoir déterminer ce « cut-off ». En effet, il ne paraît pas raisonnable de proposer d'emblée une antibiothérapie à large spectre chez tous les patients. Cette stratégie aurait-il est vrai, le mérite d'être le plus souvent efficace... On n'ose imaginer les conséquences qu'elle aurait sur l'écologie ! Ainsi, déterminé précisément (« evidence-based »), ce seuil est très utile car il permet de guider les cliniciens vers un compromis entre un traitement le plus efficace possible et la préservation de l'écologie (balance entre le risque individuel et le risque collectif). En terme de coût de traitement, ces résultats sont également importants puisqu'ils permettent de réserver les antibiotiques à large spectre à une population-cible, restreinte¹.

Notons qu'il est assez intéressant de démontrer que le seuil est bien celui qui avait été pressenti dans l'étude de référence [TROUILLET 1998] .

De plus, s'il existe bien un délai, une durée de ventilation au-delà de laquelle le risque de résistance est plus élevé, ce seuil est-il différent selon les patients ? Reprenons l'exemple du modèle de Trouillet : pour le sous-groupe de patients qui avaient déjà reçu des antibiotiques, comment être sûr que c'est seulement après 7 jours que surviennent les PAV avec un (des) germe(s) résistant(s) ? Ne pourrait-on pas imaginer que ces germes résistants sont prédominants dès le 3^{ème} jour après l'intubation, pour les patients qui auraient reçu un traitement antibiotique au préalable alors qu'ils ne seraient prédominants qu'après 7 ou 8 jours chez les patients qui n'auraient pas été exposés aux antibiotiques ? C'est-à-dire, ne peut-on pas envisager des seuils² différents du fait d'écologies différentes ?

La réponse est claire : le seuil reste le même que les patients aient déjà été hospitalisés ou non au CHU.

5 - RAPPORT ENTRE LE DELAI DE MISE EN ROUTE DE L'ANTIBIOTHERAPIE ET LA MORTALITE

Nous retrouvons dans notre série, de façon assez surprenante, une surmortalité chez les patients pour lesquels l'antibiothérapie a été différée par rapport à ceux dont l'antibiothérapie (adaptée ou non) a été débutée précocement. Il est certain que notre étude n'a pas été construite pour étudier la mortalité directement imputable aux PAV. On pourrait penser que le retard à la mise en route de l'antibiothérapie est, au moins en partie expliqué par une situation clinique qui a « peu inquiété » le praticien en charge du patient. En effet, en particulier chez un patient fébrile, il peut arriver que des prélèvements soient réalisés³ précocement, avant que les signes objectifs de pneumonies ne soient apparus. Lorsqu'il s'avère que ces patients développent effectivement une pneumonie, l'évolution peut être défavorablement influencée par un retard à la mise en route du traitement. Ainsi, dans notre pratique, il paraît important de faire en sorte que tout patient suspect de PAV - même si initialement, il ne présente pas de signe de gravité - bénéficie d'une antibiothérapie qui, bien évidemment, doit être adaptée en fonction de l'évolution clinique et des résultats microbiologiques.

Contrairement à ce que nous observons, une antibiothérapie inadéquate a été montrée comme étant un facteur de surmortalité dans différents travaux [TORRES 1990; KOLLEF 1998] .

En revanche, Iregui a mis en évidence 3 facteurs indépendants de surmortalité chez les patients ayant présenté une PAV [IREGUI 2002] : le principal facteur est représenté par le délai (supérieur à 24 heures après la suspicion diagnostique) de mise en route de l'antibiothérapie (risque relatif [RR] à 7,7). Les autres facteurs de risque sont les comorbidités (RR à 3,2), le score de gravité APACHE II (RR à 1,1). Nos résultats confirment effectivement ces données sur l'importance du délai de mise en route du traitement.

¹ Tout particulièrement avec un seuil à 7 jours par rapport à un seuil à 4 ou 5 jours.

² La littérature anglosaxonne parle de « cut-offs ».

³ Sont ainsi couramment réalisés hémocultures, examen cytot bactériologique des urines, COMBICATH®...

Pourquoi proposer de tels protocoles d'antibiothérapie ?

Les recommandations internationales sont assez floues quant aux traitements à proposer [American Thoracic Society 1996; RELLO 2001; HUBMAYR 2002]. C'est finalement la surveillance épidémiologique régulière qui, localement, doit permettre de produire de telles recommandations [CHASTRE 2002].

Ces protocoles sont utiles car ils permettent une homogénéisation des pratiques de prescriptions en vue notamment de maîtriser la résistance bactérienne [ANAES 1997]. En outre, ils peuvent servir de repères, de guides pour les praticiens moins habitués à ces prescriptions (pendant les périodes de garde par exemple).

Nous présentons 2 stratégies d'antibiothérapie probabiliste. La première s'appuie sur un article de référence et correspond en fait à la stratégie qui a été utilisée pour produire, en 2002, les recommandations actuellement en vigueur dans le service [RENARD 2003]. Ainsi, tester à nouveau, cette stratégie devait permettre de vérifier que les protocoles en cours étaient toujours efficaces. C'est effectivement le cas même si l'on observe une tendance à la modification de l'écologie bactérienne depuis quelques mois.

La deuxième stratégie pourrait être proposée à l'issue de ce travail. Nos résultats sur les facteurs de risque nous ont en effet amené à tester une nouvelle stratification (définition de groupes différents).

Arguments en faveur du choix de tel ou tel antibiotique

Bétalactamines

Le choix d'administrer systématiquement une bêtalactamine pour une PAV, est finalement assez consensuel.

- La ceftriaxone, céphalosporine de troisième génération sans activité sur le pyocyanique, peut être considérée comme un anti-staphylococcique acceptable mais si elle ne constitue pas un traitement de référence [KOLLEF 1998; CHASTRE 2002]. Par contre, son utilisation à grande échelle peut engendrer l'émergence de bactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau, en particulier les *Enterobacter* spp. [KAYE 2001].
- L'association pipéracilline/tazobactam a pour avantage une bonne efficacité sur le SAMS, dont on a vu qu'il était un germe fréquemment retrouvé dans notre série. En outre, une étude récente plaide plutôt en faveur de son utilisation [ALVAREZ-LERMA 2001]. Soulignons toutefois que cette étude a été réalisée en milieu chirurgical et selon des protocoles d'administration d'antibiotiques différents des nôtres (ceftazidime en discontinu, forte posologie de TZP). Certains auteurs mettent également en avant, en défaveur de TZP, sa diffusion hétérogène dans le parenchyme pulmonaire¹ [SORGEL 1994; SORGEL 1994].
- L'utilisation de la céftazidime peut tout à fait se concevoir du fait du nombre important de *Pseudomonas* isolés. Une utilisation en continu à forte posologie (6g/jour) permet d'être efficace² y compris pour certaines souches de sensibilité intermédiaire [YOUNG 1997; LIPMAN 1999]. En revanche, en défaveur de l'utilisation de CAZ, nous soulignerons le grand nombre de *Staphylococcus aureus*. Pour ces germes, une association avec un anti-staphylococcique doit être proposée.
- L'utilisation de l'imipénème nous paraît représenter un risque écologique important [CARMELI 1999]. Toutefois, une désescalade thérapeutique est systématiquement proposée quand elle est possible [CHASTRE 2002], réduisant ainsi l'utilisation de cet antibiotique. De plus, le système de surveillance en place dans le service doit permettre de détecter précocement une éventuelle émergence de bactéries résistantes à IMP.

Aminosides

Nous avons opté pour une association synergique bêtalactamine-aminoside lorsque cela était possible. Ce choix est relativement consensuel. Les modalités d'administration et la surveillance

¹ distribution meilleure pour tazobactam que pour pipéracilline

² Optention, même chez des patients de réanimation de taux sériques constamment supérieurs à 40 mg/l, suffisants pour traiter des infections à pyocyaniques avec une CMI à 8 mg/l.

de la tolérance des aminosides ont été précisées depuis quelques années (importance des dosages sériques), rendant l'usage de ces molécules plus simple. Dans notre série, la tobramycine est plus souvent efficace que l'amikacine. Ce phénotype de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* est plus souvent rencontré chez les patients atteints d'une mucoviscidose qu'en réanimation médicale. Plusieurs mécanismes de résistance pourraient être associés : une enzyme inactivatrice et peut-être des phénomènes d'imperméabilité [CAVALLO 2001; CUNHA 2002; SHAWAR 1999] .

Glycopeptides

Notre série comprend peu de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline. Néanmoins, il ne nous paraît pas raisonnable de faire l'économie des glycopeptides pour les patients qui sont ventilés depuis plus de 7 jours.

Fluoroquinolones

Nous n'avons pas voulu écarter à priori les fluoroquinolones. Leur utilisation en monothérapie en formellement exclue, compte tenu du risque écologique majeur (émergence de résistants [APPIT 2002]). Nous avons testé leur efficacité théorique en association avec une bêta-lactamine ; réalisant ainsi une alternative théorique à l'association aminoside-bêta-lactamine. Dans notre série, l'association avec une quinolone ne s'est jamais montrée meilleure que l'association avec les aminosides. En cas d'efficacité équivalente, nous les avons écartées compte tenu du risque écologique [NEUHAUSER 2003; VILLERS 1998] , en particulier dans le cadre de cette pathologie (PAV) [HUBMAYR 2002; TROUILLET 2002] .

Monothérapie plutôt qu'association ?

Nous avons posé comme préalable que certains germes (*Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* par exemple) devaient être traités d'emblée par une association, bien que, pour certains auteurs, une monothérapie pourrait être « acceptable » pendant 48 heures.

Pour proposer une antibiothérapie probabiliste, nous avons dérogé à ce principe 2 fois dans le but d'économiser les bithérapies pour des groupes de patients chez lesquels, théoriquement, l'incidence de germes résistants est moindre :

- Dans le groupe 1, selon le modèle proposé par Trouillet, nous avons maintenu une monothérapie. Dans ce groupe, en effet, seuls 2 germes (isolés au cours d'un épisode unique de VAP) auraient nécessité une bithérapie. C'est pour cette raison que nous avons maintenu une monothérapie dans ce cas.
- Notre même choix (le maintien d'une monothérapie) pour le groupe 1 de la stratégie « réanimation médicale » est en revanche plus critiquable¹. Nous proposons une « monothérapie² » par pipéracilline/tazobactam. Les résultats exposés méritent quelques éclaircissements. Dans ce groupe, 31 germes ont été isolés au cours de 29 épisodes de VAP (2 infections bimicrobiennes : *Haemophilus influenzae* et SAMS³ pour la première, SAMS et *Acinetobacter baumannii* pour la seconde). 8 des 29 VAP nécessiteraient théoriquement d'emblée une bithérapie puisqu'elles sont causées par 4 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Serratia marcescens* et 2 *Acinetobacter baumannii*. Ainsi donc, dans ce groupe, une monothérapie ne peut pas, d'après les critères définis plus haut (bithérapie indispensable sur *Pseudomonas*, *Serratia* et *Acinetobacter*) prétendre « au titre d'antibiothérapie satisfaisante » plus de 21 fois sur 29. Or, les germes isolés ici sont particuliers. Tous les *Pseudomonas* sont « sauvages », sensibles à la ticarcilline. Leur incidence est particulièrement élevée. Une contamination environnementale n'est pas impossible (tous ces *Pseudomonas* ont été isolés pendant une période restreinte : fin d'année 2001, début 2002). Les *Serratia* sont également sauvages. Un des 2 *Acinetobacter* est sauvage. L'autre produit une céphalosporinase de haut niveau⁴. Ainsi, alors que les résultats exposés laisseraient penser le contraire, les différentes monothérapies par pipéracilline/tazobactam (TZP),

¹ Mais à vrai dire, tout choix peut, par définition, être remis en question...

² Il s'agit, il est vrai, stricto sensu de l'association d'une bêta-lactamine et d'un inhibiteur de bêta-lactamase.

³ SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

⁴ Un tel germe n'est pas attendu dans ce groupe. Il a été isolé chez un patient présentant différents facteurs de risque (autres que l'hospitalisation préalable et la durée de ventilation) notamment une antibiothérapie préalable et une longue hospitalisation (hématologie).

ceftriaxone (CTX), imipénème (IMP), ne sont pas équivalentes. Nous avons écarté la ceftriaxone qui n'a pas d'activité sur le *Pseudomonas* (présent 4 fois malgré tout). Nous n'avons pas présenté la ceftazidime qui n'est pas un anti-staphylococcique (10 SAMS dans ce groupe). L'imipénème ne nous paraît pas un bon choix compte tenu du risque écologique. Il ne paraît de toute façon pas logique de proposer cet antibiotique à un groupe de patients sans facteur de risque majeur (ventilation inférieure à 7 jours, pas d'hospitalisation préalable). C'est donc TZP que nous avons retenu, en monothérapie. Ce choix permet en outre de traiter des germes anaérobies (ce que nous ne faisons pas dans le groupe 1 selon Trouillet en choisissant CTX). Cette attitude est néanmoins parfaitement discutable.

Quel protocole choisir ?

Les 2 stratégies sont finalement assez proches. En effet, si ces protocoles avaient été appliqués¹ tels quels, sous réserve qu'il s'agisse d'une efficacité antibiotique théorique, dans les 2 cas (stratégie Trouillet ou stratégie réanimation médicale), 83 des 97 épisodes de PAV auraient bénéficier d'une antibiothérapie satisfaisante (85,5%). Bien sûr, pour les groupes « les plus difficiles », pour lesquels les effectifs sont les plus importants (respectivement groupe 4 de Trouillet et groupe 3 Réa Médicale), les résultats sont moins bons : 47/60 PAV (groupe 4) soit 78,3% et 42/51 (groupe 3) soit 82,4%. Faire un choix entre les 2 stratégies est difficile. Néanmoins, on peut citer quelques arguments en faveur du protocole Réanimation Médicale (pour une utilisation à Nantes) :

- d'une part, les groupes ont été déterminés à partir d'une enquête épidémiologique (leur définition repose sur un véritable substratum statistique) ;
- d'autre part, à efficacité comparable, ce protocole permet une consommation équivalente de glycopeptides et diminue le nombre de bithérapies [GIRARDIE 2000] ;
- enfin, les informations nécessaires (hospitalisation préalable) sont plus faciles à recueillir par le clinicien.

Néanmoins, le choix de tel ou tel protocole implique l'ensemble des services d'un établissement (politique globale d'antibiothérapie). Tout protocole doit être évalué et régulièrement remis à jour [ANAES 1997] .

Intérêt d'un protocole ?

Quoiqu'il en soit, même en tentant d'optimiser un protocole, son efficacité reste imparfaite, en particulier pour les groupes « à risque » pour lesquels le(s) protocole(s) propose(nt) une fois sur cinq une antibiothérapie non adaptée.

Il ne faut pas perdre de vue qu'un protocole d'antibiothérapie dans le cadre des PAV, et plus largement dans le domaine des infections nosocomiales, n'est qu'un des nombreux moyens de lutte (préventifs notamment) à mettre en place.

¹ De fait, on détermine ici des protocoles dont on teste la validité sur ce qui s'est déjà passé.

CONCLUSION

Nous avons décrit un collectif relativement important de pneumonies associées à la ventilation mécanique en milieu de réanimation polyvalente. Ce sujet reste d'actualité puisqu'à ce jour ces infections restent les plus fréquemment contractées en réanimation, à Nantes comme dans la plupart des autres centres.

Concernant les données épidémiologiques, nous avons pu préciser des points qui jusqu'alors restaient obscurs (notamment le délai de ventilation mécanique au delà duquel le risque d'isoler un germe résistant est plus élevé, que nous avons établi à 7 jours). Toutefois, cette étude a été réalisée en monocentrique. Il serait particulièrement intéressant de pouvoir appliquer sensiblement le même protocole d'étude en multicentrique, pour pouvoir confirmer nos résultats.

Du point de vue pratique, nous avons testé 2 stratégies d'antibiothérapie. Toutefois, les choix sont relativement difficiles ce qui souligne – s'il en était besoin – la nécessité d'une approche globale, pluridisciplinaire, de ces protocoles d'antibiothérapie.

Enfin, il faut garder à l'esprit que ces protocoles sont loin d'être parfaits et que nous devons rester, dans notre pratique quotidienne, très vigilants par rapport par exemple aux adaptations de traitement à proposer (dans le sens de l'élargissement du spectre si nécessaire mais également dans le sens inverse, réalisant ainsi une désescalade thérapeutique) ou encore par rapport aux mesures préventives à mettre en oeuvre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AKCA O, KOLTKA K, UZEL S, CAKAR N, PEMBECE K, SAYAN MA, TUTUNCU AS, KARAKAS SE, CALANGU S, OZKAN T, ESEN F, TELCI L, SESSLER DI, AKPIR K** (2000),
"Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: Selected multiresistant versus nonresistant bacteria",
Anesthesiology 93(3): 638-45.
- ALVAREZ-LERMA F, INSAUSTI-ORDENANA J, JORDA-MARCOS R, MARAVI-POMA E, TORRES-MARTI A, NAVA J, MARTINEZ-PELLUS A, PALOMAR M, BARCENILLA F** (2001),
"Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: A prospective randomized multicenter trial",
Intensive Care Med 27(3): 493-502.
- American Thoracic Society** (1996),
"Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, american thoracic society, november 1995",
Am J Respir Crit Care Med 153(5): 1711-25.
- ANAES** (1997),
Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital: Recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne,
Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation en Santé,
<http://www.anaes.fr>.
- APPIT** (2002),
Antibiothérapie: Principes généraux,
Appit, PILLY E, Montmorency,
2M2 Ed: 37-41.
- CARMELI Y, TROILLET N, ELIOPOULOS GM, SAMORE MH** (1999),
"Emergence of antibiotic-resistant pseudomonas aeruginosa: Comparison of risks associated with different antipseudomonal agents",
Antimicrob Agents Chemother 43(6): 1379-82.
- CAVALLO JD, LEBLANC F, FABRE R, FOURTICQ-ESQUEOUTE A** (2001),
"[survey of the antibiotic sensitivity of pseudomonas aeruginosa in france and the distribution of beta-lactam resistance mechanisms: The gerpb 1999 study]",
Pathol Biol (Paris) 49(7): 534-9.
- Centers for Disease Control and Prevention** (2002),
"National nosocomial infections surveillance (nnis) system report, data summary from january 1992 to june 2002, issued august 2002",
Am J Infect Control 30(8): 458-75.
- CHASTRE J, FAGON JY** (2002),
"Ventilator-associated pneumonia",
Am J Respir Crit Care Med 165(7): 867-903.
- COOK DJ, WALTER SD, COOK RJ, GRIFFITH LE, GUYATT GH, LEASA D, JAESCHKE RZ, BRUN-BUISSON C** (1998),
"Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients",
Ann Intern Med 129(6): 433-40.
- CUNHA BA** (2002),
"Pseudomonas aeruginosa: Resistance and therapy",
Semin Respir Infect 17(3): 231-9.

- FAGON JY, CHASTRE J, WOLFF M, GERVAIS C, PARER-AUBAS S, STEPHAN F, SIMILOWSKI T, MERCAT A, DIEHL JL, SOLLET JP, TENAILLON A** (2000),
 "Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial",
Ann Intern Med 132(8): 621-30.
- GIRARDIE P** (2000),
Abstracts 944 & 945,
 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- HUBMAYR RD, BURCHARDI H, ELLIOT M, FESSLER H, GEORGOPOULOS D, JUBRAN A, LIMPER A, PESENTI A, RUBENFELD G, STEWART T, VILLAR J** (2002),
 "Statement of the 4th international consensus conference in critical care on icu-acquired pneumonia--chicago, illinois, may 2002",
Intensive Care Med 28(11): 1521-36.
- IREGUI M, WARD S, SHERMAN G, FRASER VJ, KOLLEF MH** (2002),
 "Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia",
Chest 122(1): 262-8.
- KAYE KS, COSGROVE S, HARRIS A, ELIOPOULOS GM, CARMELI Y** (2001),
 "Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among enterobacter spp",
Antimicrob Agents Chemother 45(9): 2628-30.
- KOLLEF MH, WARD S** (1998),
 "The influence of mini-bal cultures on patient outcomes: Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia",
Chest 113(2): 412-20.
- LIPMAN J, GOMERSALL CD, GIN T, JOYNT GM, YOUNG RJ** (1999),
 "Continuous infusion ceftazidime in intensive care: A randomized controlled trial",
J Antimicrob Chemother 43(2): 309-11.
- MUDER RR, BRENNEN C, Wagener MM, Vickers RM, Rihs JD, Hancock GA, Yee YC, Miller JM, Yu VL** (1991),
 "Methicillin-resistant staphylococcal colonization and infection in a long-term care facility",
Ann Intern Med 114(2): 107-12.
- NEUHAUSER MM, WEINSTEIN RA, RYDMAN R, DANZIGER LH, KARAM G, QUINN JP** (2003),
 "Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in us intensive care units: Implications for fluoroquinolone use",
Jama 289(7): 885-8.
- PRATS E, DORCA J, PUJOL M, GARCIA L, BARREIRO B, VERDAGUER R, GUDIOL F, MANRESA F** (2002),
 "Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia",
Eur Respir J 19(5): 944-51.
- PUJOL M, CORBELLÀ X, PENA C, PALLARES R, DORCA J, VERDAGUER R, DIAZ-PRIETO A, ARIZA J, GUDIOL F** (1998),
 "Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia",
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 17(9): 622-8.
- RELLO J, AUSINA V, RICART M, PUZO C, QUINTANA E, NET A, PRATS G** (1994),
 "Risk factors for infection by pseudomonas aeruginosa in patients with ventilator-associated pneumonia",
Intensive Care Med 20(3): 193-8.

- RELLO J, PAIVA JA, BARAIBAR J, BARCENILLA F, BODI M, CASTANDER D, CORREA H, DIAZ E, GARNACHO J, LLORIO M, RIOS M, RODRIGUEZ A, SOLE-VIOLAN J** (2001),
"International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia",
Chest 120(3): 955-70.
- RENARD B** (2003),
Étude des pneumonies acquises sous ventilation mécanique,
Mémoire de DESC Réanimation Médicale, Nantes.
- SHAWAR RM, MacLEOD DL, GARBER RL, BURNS JL, STAPP JR, CLAUSEN CR, TANAKA SK** (1999),
"Activities of tobramycin and six other antibiotics against pseudomonas aeruginosa isolates from patients with cystic fibrosis",
Antimicrob Agents Chemother 43(12): 2877-80.
- SORDEL F, KINZIG M** (1994),
"Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam",
Intensive Care Med 20 Suppl 3: S14-20.
- SORDEL F, KINZIG M** (1994),
"Pharmacokinetics and tissue penetration of piperacillin/tazobactam with particular reference to its potential in abdominal and soft tissue infections",
Eur J Surg Suppl(573): 39-44.
- TORRES A, AZNAR R, GATELL JM, JIMENEZ P, GONZALEZ J, FERRER A, CELIS R, RODRIGUEZ-ROISIN R** (1990),
"Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients",
Am Rev Respir Dis 142(3): 523-8.
- TROUILLET JL, CHASTRE J, VUAGNAT A, JOLY-GUILLOU ML, COMBAUX D, DOMBRET MC, GIBERT C** (1998),
"Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria",
Am J Respir Crit Care Med 157(2): 531-9.
- TROUILLET JL, VUAGNAT A, COMBES A, KASSIS N, CHASTRE J, GIBERT C** (2002),
"Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms",
Clin Infect Dis 34(8): 1047-54.
- VILLERS D, ESPAZE E, COSTE-BUREL M, GIAUFFRET F, NININ E, NICOLAS F, RICHET H** (1998),
"Nosocomial acinetobacter baumannii infections: Microbiological and clinical epidemiology",
Ann Intern Med 129(3): 182-9.
- YASUI Y, WHITTON J** (1999),
"Problems in using age-stratum-specific reference rates for indirect standardization",
J Clin Epidemiol 52(5): 393-8.
- YOUNG RJ, LIPMAN J, GIN T, GOMERSALL CD, JOYNT GM, OH TE** (1997),
"Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients",
J Antimicrob Chemother 40(2): 269-73.

ANNEXES

PRESENTATION DU SERVICE DE REANIMATION MEDICALE POLYVALENTE DU CHU DE NANTES

Quelques données PMSI¹ permettent d'estimer l'activité du service.

	année 2002
nombre de séjours (hospitalisations), n	763
durée moyenne de séjour, jours	7,60
âge moyen des patients, années	52
diagnostics principaux les plus fréquents (n=effectif par diagnostic pour l'année 2002)	coma (n=261) détresse respiratoire aiguë (n=97) sepsis (n=65) décompensation aiguë d'une insuffisance respiratoire chronique (n=27) surveillance post-opératoire (n=21)

Tableau 1 : Données PMSI pour l'année 2002, service de Réanimation Médicale Polyvalente

NOTION DE RESISTANCE

Il existe une certaine ambiguïté autour de cette notion.

On parle ainsi par exemple de « *Pseudomonas* sensible ou résistant ». On fait référence dans ce cas au phénotype de résistance de la bactérie. Ainsi, on comprend pour « *Pseudomonas* sensible » qu'il s'agit d'un *Pseudomonas* sensible à la ticarcilline, c'est à dire aux antibiotiques qui normalement le détruisent. En revanche, par « *Pseudomonas* résistant », il est impossible de savoir exactement de quoi il s'agit : résistance probable du germe à la ticarcilline mais que penser de sa sensibilité vis à vis de la piperacilline, de la ceftazidime, de l'imipénème ?

Stricto sensu, la résistance se définit² comme :

« la faculté d'un micro-organisme de survivre ou de se reproduire en présence d'agents bactéricides ou bactériostatiques tels les antibiotiques.

On distingue 2 sortes de résistance : la résistance naturelle ou intrinsèque (*angl. intrinsic resistance*), dans laquelle l'inactivité de l'antibiotique sur le micro-organisme est liée à la structure de celui-ci ; la résistance acquise (*angl. acquired resistance*), qui implique la survenue au sein d'une espèce bactérienne normalement sensible à un antibiotique, d'une souche résistante (variant) qui va proliférer alors que les germes sensibles sont détruits. »

Ainsi donc, on ne devrait théoriquement utiliser le terme résistant que pour un couple bactérie-antibiotique. On devrait parler de *Pseudomonas* résistant à la ticarcilline mais sensible à la piperacilline par exemple et ne pas oublier qu'un *Pseudomonas* est naturellement résistant à la ceftriaxone par exemple.

Ainsi, dans notre démarche concernant la recherche de facteurs de risque de résistance, c'est bien à la résistance de chaque couple bactérie-antibiotique que nous nous sommes intéressés sans présumer du type de résistance (naturelle ou acquise). Nous avons étudié pour chaque germe sa sensibilité (in vitro) à chaque antibiotique.

Pour illustrer ce propos, nous proposons sur les 2 pages suivantes un extrait simplifié du fichier qui a finalement servi à l'analyse statistique. Chaque ligne correspond en fait à un couple bactérie-antibiotique pour lequel nous avons défini le caractère sensible (=0) ou résistant (=1). Ce dernier a ensuite été analysé par rapport aux différentes variables d'intérêt (analyse uni puis multivariée).

¹ Données provenant du département d'information médicale du CHU. PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information.

² D'après Dictionnaire de Médecine Flammarion, Coordonnateur Serge Kernbaum, Médecine-Sciences Flammarion

Présentation simplifiée de la base de données utilisées pour l'analyse statistique

IPP	Espec	ATB	Resistance	Episode	Bacterie	Han	MotifAdm°	Age	Sexe	IGSII	ImmunoDep	NbKT	NbeJHCHUan	DelaiHCHU	DelaiAdm	DureeATB	DureeVM
10176193	Pneumocoque	AMX	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	AMC	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	TIC	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	TCC	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	PIP	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	TZP	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	OXA	1	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	CTX	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	CAZ	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	ATM	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	IMP	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	G	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	AN	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	T	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	CIP	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
10176193	Pneumocoque	VAN	0	1	1	0	0	67	1	53	FAUX	1	4	4	4	-1	4
7041130	Sta doré	AMX	1	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	AMC	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	TIC	1	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	TCC	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	PIP	1	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	TZP	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	OXA	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	CTX	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	CAZ	1	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	ATM	1	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	IMP	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	G	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	AN	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	T	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	CIP	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21
7041130	Sta doré	VAN	0	1	1	0	0	76	1	45	FAUX	3	23	23	23	22	21

6991	Pseudomonas	AMX	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	AMC	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	TIC	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	TCC	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	PIP	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	TZP	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	OXA	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	CTX	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	CAZ	0	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	ATM	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	IMP	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	G	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	AN	0	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	T	0	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	CIP	0	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9
6991	Pseudomonas	VAN	1	1	1	1	0	59	1	49	FAUX	2	47	10	10	4	9

Tableau : Présentation d'un extrait du fichier qui a été utilisé pour réaliser l'analyse statistique

PRINCIPALES ENTEROBACTERIES :

Les entérobactéries sont réparties en 4 groupes selon leur phénotype de résistance naturelle aux bêtalactamines.

Groupe I

Escherichia coli
Salmonella spp.
Shigella spp.
Proteus mirabilis

Groupe II

Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Citrobacter koseri (= *diversus*)

Groupe III

Enterobacter spp.
Serratia spp.
Citrobacter freundii
Hafnia alvei
Morganella morganii
Providencia
Proteus vulgaris et *P. Penneri*

Groupe IV

Yersinia spp.

ANALYSE STATISTIQUE

Auteur : Yohann FOUCHER
(DESS Statistiques Appliquées)

ROLE DU DELAI ENTRE L'INTUBATION ET L'INFECTION SUR LA RESISTANCE DU GERME A L'ORIGINE D'UNE PNEUMONIE. DEFINITION D'UN SEUIL

Même s'il en possède la présentation, ce papier n'est pas un article scientifique. Il constitue seulement une base de travail qui présente les outils statistiques utilisés répondant à la problématique clinique.

Introduction

L'hypothèse clinique est que la résistance d'un germe, à l'origine d'une pneumonie chez des patients intubés, est fonction du délai entre le début de l'intubation et le diagnostic de la pathologie. On peut penser, en effet, qu'une infection proche de l'intubation soit plutôt due à une bactérie « extra-hospitalière », généralement non multi-résistante aux antibiothérapies. A l'inverse, une pneumonie qui se déclare tardivement, peut être causée par un germe issu du milieu hospitalier, où le risque de résistance est plus important.

La problématique du praticien est donc de savoir à partir de quel délai il doit prescrire des antibiotiques à large spectre, plus efficaces pour des bactéries multi-résistantes, mais délétères sur un plan de santé publique. La littérature ne l'aide pas beaucoup dans sa prise de décision car peu d'articles s'y intéressent.

Les seuls identifiés à ce jour définissent ce seuil à 4 ou 7 jours. Les limites méthodologiques de ces papiers sont de deux ordres. Premièrement, les seuils y sont définis a priori. Deuxièmement, seuls des critères subjectifs leur permettent de simplifier l'information et d'analyser ces données répétées sur chaque individu.

Le problème posé est de définir le seuil le plus pertinent à prendre en compte dans la prédiction de la résistance.

Objectifs

L'objectif principal de notre analyse est de définir le délai, entre l'intubation et le diagnostic de pneumonie, qui prédit au mieux la résistance d'un germe. Elle nous permettra aussi d'identifier les autres facteurs prédictifs de la résistance. En particulier, nous tenterons de définir, si le fait d'avoir ou non déjà été hospitalisé dans l'année, modifie la valeur de ce seuil (hypothèse d'une écologie différente).

Population

106¹ infections différentes ont été recueillies sur 77 patients intubés et ayant déclarés une pneumonie. Les patients proviennent du service de réanimation médicale du CHU de Nantes. Pour chaque infection, 16 tests de résistance à un antibiotique sont réalisés. Au total, notre échantillon comporte **1696 observations**.

¹ L'analyse statistique a porté sur 106 germes (*pn. carinii* n'a pas été inclus dans cette analyse).

Etude épidémiologique des pneumonies associées à la ventilation mécanique
Réanimation Médicale Polyvalente – Hôtel-Dieu Nantes

Méthode d'analyse

Modèle utilisé

La variable à expliquer étant binaire, nous étudierons la probabilité de résistance du germe ($y = 1$ si le germe est résistant et 0 sinon) en fonction d'un vecteur de facteurs explicatifs. Pour interpréter ces facteurs explicatifs par des Odds Ratios, nous utiliserons une fonction de lien *logit*.

Deux niveaux de groupage des données sont à prendre en compte : l'individu et l'épisode infectieux. Dans chaque groupe ainsi identifié, 16 tests de résistance sont réalisés, dont certains sont corrélés puisqu'ils appartiennent à la même famille d'antibiotiques. 5 grandes familles peuvent être identifiées. Soit s cette variable « famille d'antibiotique » :

- $s = 1$: AMX, AMC, TIC, TCC, PIP, TZP
- $s = 2$: OXA, VAN
- $s = 3$: CTX, CAZ, ATM, IMP
- $s = 4$: G, AN, T
- $s = 5$: CIP

Pour prendre en compte ces multiples corrélations, nous utiliserons un modèle à effets mixtes comprenant deux effets aléatoires (effet individu et effet épisode infectieux chez l'individu) et dont la variance résiduelle intra groupe sera stratifiée sur la famille d'antibiotique.

Soit i l'indice repérant l'individu ($i = 1, \dots, 77$), j l'indice repérant l'infection ($j = 1, \dots, n_i$), et k l'indice repérant le test de résistance à l'antibiotique ($k = 1, \dots, 16$). On notera y_{ijk} la résistance au $k^{\text{ème}}$ test de la $j^{\text{ème}}$ infection du $i^{\text{ème}}$ individu. De même pour cette observation, on notera t_{ijk} , la variable « durée d'intubation supérieure à τ », τ étant le seuil à définir. Enfin, notons X_{ijk} , le vecteur des p autres covariables d'ajustement, $X_{ijk} = (x_{ijk}^{(2)} \ x_{ijk}^{(3)} \ \dots \ x_{ijk}^{(p+1)})$ et β le vecteur des coefficients de régression associés.
$$\beta = (\beta_2 \ \beta_3 \ \dots \ \beta_{p+1})'$$

Le modèle peut alors s'écrire :

(1)

$$\text{logit}(P(y_{ijk} = 1 | t_{ijk}, X_{ijk})) = \beta_0 + \beta_1 \times t_{ijk} + \beta \times X_{ijk} + \gamma_{0i} + \gamma_{0ij} + \varepsilon_{ijk}$$

avec $t_{ijk} = 1$ si $t_{ijk} \geq \tau$, 0 sinon

$$\text{et } \gamma_{0i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_1^2), \gamma_{0ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_2^2),$$

$$\varepsilon_{ijk} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 \delta_{s_{ijk}}^2), \delta_{s_{ijk}=1} = 1,$$

$$\gamma_{0i} \perp \gamma_{0ij} \perp \varepsilon_{ijk}$$

La formulation de ce modèle (1) fait l'hypothèse d'un seuil unique du délai de ventilation, quelles que soient les modalités de la variable « hospitalisation dans l'année ». Un de nos objectifs secondaires étant de vérifier la variation de ce seuil (écologie différente), ce premier modèle sera comparé au modèle (2) où h_{ijk} représente l'hospitalisation dans l'année (1 si hospitalisé et 0 sinon), τ_0 le seuil chez les personnes non-hospitalisées et τ_1 le seuil chez les personnes hospitalisées. La minimisation du critère AIC permettra de retenir le modèle le plus pertinent.

(2)

$$\log(P(y_{ijk} = 1 | t_{ijk}, X_{ijk})) = \beta_0 + \beta_1 \times t_{ijk} + \beta_2 \times h_{ijk} + \beta_3 \times t_{ijk} \times h_{ijk} + \beta \times X_{ijk} + \gamma_{0i} + \gamma_{0ij} + \varepsilon_{ijk}$$

avec si $h_{ijk} = 0 \rightarrow t_{ijk} = 1$ si $t_{ijk} \geq \tau_0$ et $t_{ijk} = 0$ si $t_{ijk} < \tau_0$

si $h_{ijk} = 1 \rightarrow t_{ijk} = 1$ si $t_{ijk} \geq \tau_1$ et $t_{ijk} = 0$ si $t_{ijk} < \tau_1$

et $\gamma_{0i} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_1^2)$, $\gamma_{0ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma_2^2)$,

$\varepsilon_{ijk} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 \delta_{s_{ijk}}^2)$, $\delta_{s_{ijk}=1} = 1$,

$\gamma_{0i} \perp \gamma_{0ij} \perp \varepsilon_{ijk}$

Stratégie d'analyse

Nous avons choisi comme vecteur de covariables : l'âge du patient, le sexe, l'immunodépression, l'hospitalisation dans l'année, l'admission pour un problème respiratoire, la gravité de l'état (IGS2), la prescription antérieure d'antibiotique, et la récurrence de l'épisode infectieux. Le délai depuis l'admission au CHU n'a pas été pris en compte car il est fortement lié à la durée de l'intubation (figure 1).

Seront retenues comme facteurs d'ajustement, les variables dont la p-value est inférieure à 0,30 en univarié, et inférieure à 0,05 en multivarié. Ces p-values seront calculées à partir du test de Wald. Notre variable d'intérêt, t_{ijk} , sera forcée dans le modèle. La valeur de τ sera celle qui minimise le critère de sélection d'Akaike (AIC).

Résultats

Analyse univariée

Le tableau 1 présente les résultats de la stratégie univariée. Tous les facteurs retenus pour cette analyse semblent être liés à la résistance du germe. On peut relever comme facteurs protecteurs le fait que se soit le premier épisode infectieux, ou de ne pas être sous antibiothérapie. En revanche, les personnes immunodéprimées, âgées de plus de 50 ans ou étant admises depuis plus de 6 jours, ont plus de risque d'incuber un germe résistant. Ce risque de résistance augmente aussi avec le score de gravité IGS2. Seul le sexe ne semble pas associé à la résistance aux antibiotiques ($p > 0,30$).

Les figures 2, 3, et 4 en annexe nous permettent de justifier le codage des variables continues.

Tableau 1 : Résultats bruts de l'analyse univariée

	OR	IC _{95%}	T statistic	P-value
Premier épisode infectieux				
Non	1			
Oui	0,53	[0,32 ; 0,88]	-2,46	0,0139
Motif d'admission respiratoire				
Non	1			
Oui	1,46	[0,87 ; 2,46]	1,42	0,1564
Hospitalisation dans l'année				
Non	1			
Oui	2,27	[1,31 ; 3,92]	2,94	0,0034
Sexe				
Hommes	1			
Femmes	0,86	[0,50 ; 1,51]	-0,53	0,5933
Agé de plus de 50 ans				
Non	1			
Oui	1,67	[1,11 ; 2,51]	2,44	0,0147
Score de gravité IGS2 / 10	1,17	[1,02 ; 1,34]	2,24	0,0254
Immunodéprimé				
Non	1			
Oui	3,05	[1,30 ; 7,15]	2,57	0,0103
Antibiothérapie antérieure				
Non	1			
Oui	2,44	[1,44 ; 4,14]	3,31	0,0010

Analyse multivariée

Toutes les variables de l'analyse univariée, à l'exception du sexe, sont incluses dans le modèle multivarié initial. Pour le premier modèle, une minimisation du critère AIC équivaut à $\tau = 6$ jours de ventilation mécanique (AIC = 2173,3 - figure 5). Pour le deuxième modèle, la minimisation est obtenue lorsque $\tau_0 = 6$ jours et $6 \leq \tau_1 \leq 8$ jours (AIC = 2174,4 - figures 6 et 7). Il semble donc que la modélisation de deux seuils différents, en fonction d'avoir ou non été hospitalisé dans l'année précédente, n'apporte pas une information supplémentaire en ce qui concerne la prédiction de la probabilité de résistance. Un seuil unique à 6 jours apparaît donc plus pertinent. Les résultats issus du modèle (1) sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

ANNEXES

Tableau 2 : Résultats du modèle final : effets fixes.

	OR	IC _{95%}	T statistic	P-value
Durée d'intubation > 6 jours				
Non	1			
Oui	2,83	[1,85 ; 4,32]	4,82	0,0001
Hospitalisation dans l'année				
Non	1			
Oui	1,96	[1,14 ; 3,39]	2,41	0,0158
Agé de plus de 50 ans				
Non	1			
Oui	1,52	[1,00 ; 2,30]	1,97	0,0485

Tableau 3 Récapitulatif du modèle final : paramètres de variance..

	estimation	IC _{95%}
$\hat{\sigma}_1$	0,47	[0,18 ; 1,18]
$\hat{\sigma}_2$	0,71	[0,47 ; 1,07]
$\hat{\delta}_2$	1,24	[1,10 ; 1,39]
$\hat{\delta}_3$	0,96	[0,88 ; 1,05]
$\hat{\delta}_4$	0,84	[0,74 ; 0,94]
$\hat{\delta}_5$	0,84	[0,71 ; 0,99]
$\hat{\sigma}$	0,45	[0,42 ; 0,48]

Trois facteurs prédictifs de la probabilité de résistance sont finalement retenus. Il semble que les patients dont la durée d'hospitalisation est strictement supérieure à 6 jours aient plus de risque de présenter des résistances par rapport aux autres malades (p=0,0001). Etre âgé de plus de 50 ans, semble aussi augmenter cette probabilité de résistance (p=0,0485). Enfin, les personnes qui ont déjà été hospitalisées au CHU de Nantes dans l'année, présentent plus de risque de résistances.

L'apport des autres variables, dont le pouvoir prédictif a été relevé dans la stratégie univariée, semblent jouer un rôle mineur par rapport aux 3 facteurs identifiés précédemment (p>0,05).

Figure 1 : Durée de l'intubation en fonction du délai d'admission au CHU.

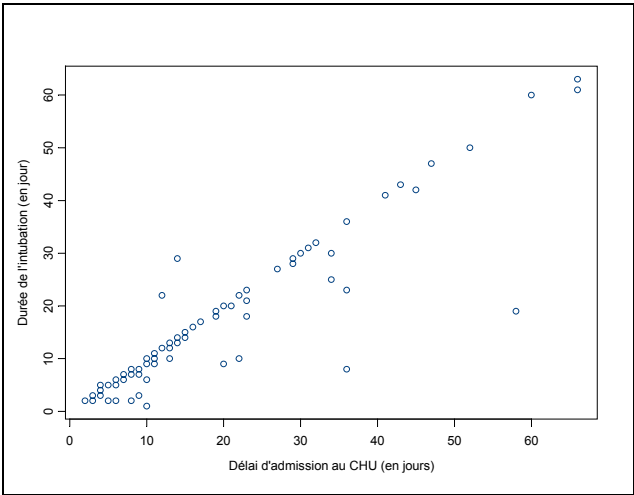


Figure 2 : Hypothèse de logit-linéarité de l'âge.

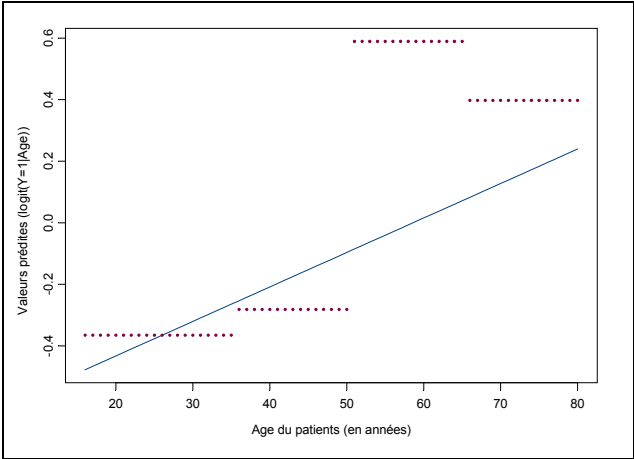


Figure 3 : Hypothèse de logit-linéarité du score de gravité.

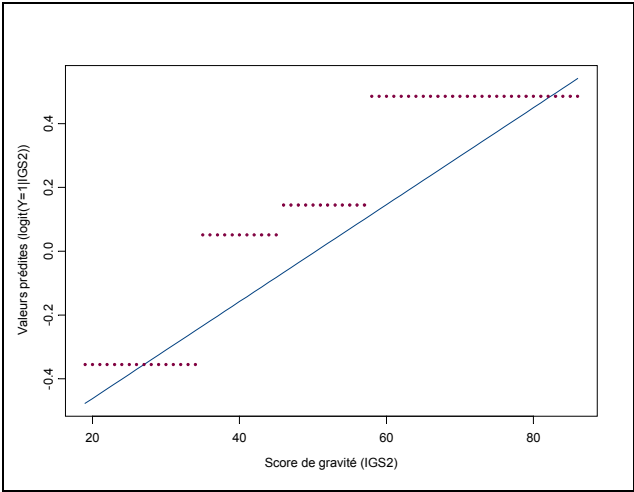


Figure 4 : Hypothèse de logit-linéarité du délai d'admission.

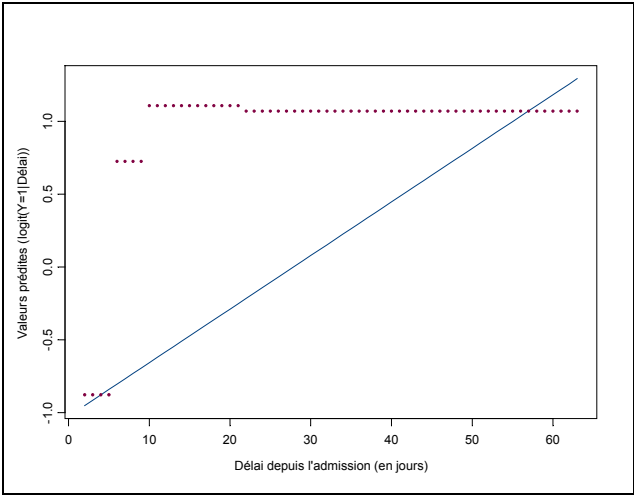


Figure 6 : Définition des seuils de délai d'intubation τ_0 et τ_1 : tendance générale.

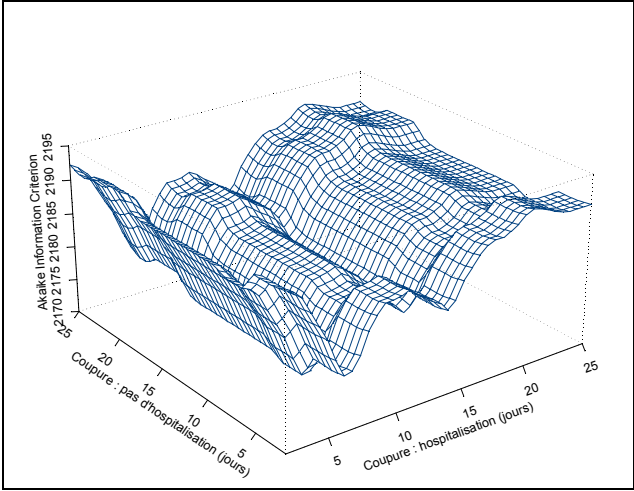


Figure 5 : Définition du seuil de délai d'intubation τ .

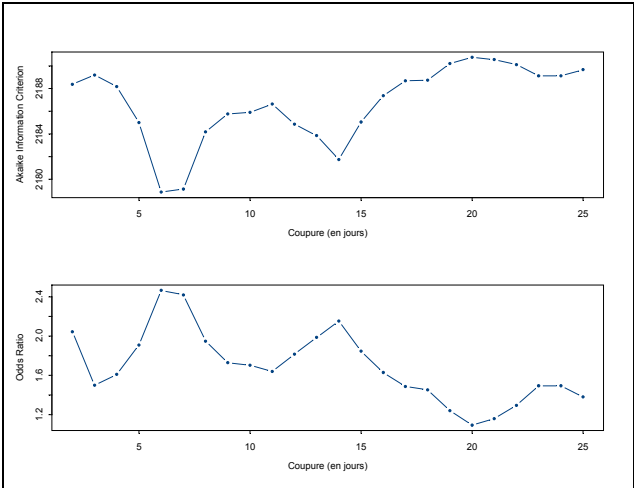
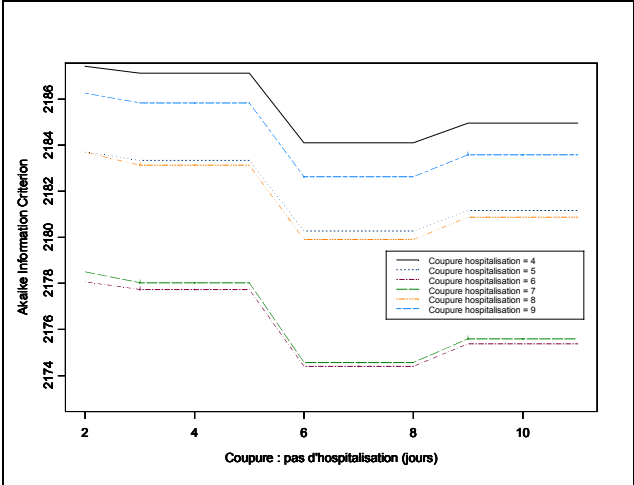


Figure 7 : Définition des seuils de délai d'intubation τ_0 et τ_1 : identification précise.



Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : BRETONNIERE

PRENOM :

CEDRIC

TITRE DE THESE :

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES PNEUMONIES ASSOCIEES A LA VENTILATION
MECANIQUE, CONSEQUENCES PRATIQUES
SERVICE DE REANIMATION MEDICALE POLYVALENTE DU CHU DE NANTES**

RESUME :

Matériel et méthodes

Sur la période Janvier 2001 – Juin 2003, nous avons conduit une étude prospective au sein du service de réanimation médicale polyvalente d'un hôpital universitaire (1200 lits). Pour chaque épisode de PAV (prélèvement endobronchique systématique), ont notamment été recueillis les éléments suivants : âge, sexe, bactérie(s) responsable(s) et son (leur) phénotype de résistance aux antibiotiques, durée de ventilation mécanique, antibiothérapie préalable, hospitalisation dans l'année précédente, immunodépression, nombre de PAV par patient, score de gravité initiale (IGS2), motif d'admission en réanimation.

Nous avons utilisé un modèle statistique linéaire généralisé à effets mixtes nous permettant de définir exactement le « cut-off » défini plus haut ainsi que les facteurs de risque de résistance.

Dans un second temps, nous nous sommes attachés à définir un protocole d'antibiothérapie adapté au mieux à l'écologie bactérienne étudiée.

Résultats

Nous avons étudié 97 épisodes de PAV documentées chez 77 patients, causées par 106 bactéries.

Les données démographiques, la mortalité et l'écologie bactérienne que nous avons observés, sont conformes aux données de la littérature. En analyse univariée, tous les critères étudiés, sauf le sexe, sont liés à la résistance de la (des) bactérie(s) responsable(s) de l'épisode de PAV.

Nous avons précisément défini le délai au delà duquel le risque de résistance est plus élevé. Ce « cut-off » peut être déterminé à 7 jours.

En analyse multivariée, les 3 facteurs de risque de résistance aux antibiotiques sont : la durée de ventilation mécanique supérieure ou égale à 7 jours entre le début de la ventilation et le diagnostic de PAV (*Odd Ratio*, $OR=2,83$; $IC_{95\%}=[1,85 ; 4,32]$), le fait d'avoir déjà été hospitalisé dans l'année précédente ($OR=1,96$; $IC_{95\%}=[1,14 ; 3,39]$), l'âge supérieur à 50 ans ($OR=1,52$; $IC_{95\%}=[1,00 ; 2,30]$). L'antibiothérapie préalable n'apparaît pas en multivarié comme un facteur de risque significatif.

Dans une seconde partie, les différents protocoles d'antibiothérapie probabiliste sont présentés et argumentés.

Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude définissant précisément le délai au delà duquel le risque d'isoler un germe résistant est plus élevé. Les études précédentes définissaient ce « cut-off » arbitrairement (proposant 4, 5, 7 jours...).

Conclusion

Au cours d'une PAV, le délai au delà duquel la probabilité d'isoler un germe résistant aux antibiotiques est plus grand, peut être fixé à 7 jours. Avoir été hospitalisé dans l'année ou être âgé de plus de 50 ans, sont les autres facteurs de risque mis en évidence.

La mise en place d'un protocole d'antibiothérapie probabiliste doit s'intégrer dans une politique globale d'antibiothérapie et impliquer une équipe pluridisciplinaire.

MOTS-CLES :

Pneumonie bactérienne

Nosocomial

Epidémiologie

Facteurs de risque

Analyse multivariée

Résistance bactérienne aux

antibiotiques

Microbiologie

Antibiothérapie

Pneumonie associée à la ventilation

Réanimation

Unité Soins Intensifs

Enquête prospective