

**THÈSE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR**  
**De L'UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**

**Spécialité**  
**ÉPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION**

**Présentée par : Ahmed Zine El Abidine HADDADI**

Thèse dirigée par : Mr le Pr **Mohamed LEMDANI** et Mr Le Pr **Hervé HUBERT**  
Préparée au sein de l'unité de recherche : UE 2694 Epidémiologie, Biostatistiques,  
Informatique Médicale, Economie de la santé  
**Ecole Doctorale BIOLOGIE SANTE de Lille**

**Construction d'un score prédictif du risque  
nosocomial pour des patients de réanimation**

-----  
Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2013  
-----

Membres du jury :

**Mr Roland SAMBUC**

**Mr Dominique BERTRAND**

**Mr Christian TAHON**

**Mr Mohamed LEMDANI**

**Mr Hervé HUBERT**

**PU-PH (rapporteur)**

**PU-PH (rapporteur)**

**Pr (examineur)**

**Pr (Directeur)**

**Pr (Directeur)**

## REMERCIEMENTS

Particulièrement, au Pr Mohamed LEMDANI qui m'a toujours soutenu et aidé. Merci pour tous les efforts au quotidien, pour ta patience et ta disponibilité.

Au Pr Hervé Hubert qui m'a fait l'honneur d'accepter de codiriger cette thèse. Merci aussi pour ton soutien sans faille.

Au Pr Roland SAMBUC et au Pr Dominique BERTRAND pour avoir accepté de juger cette thèse, ma reconnaissance est absolue.

Au Pr Christian TAHON, qui me fait le grand honneur d'être membre du jury de cette thèse

Au Pr Marc GAINIER pour sa grande gentillesse, ses conseils précieux et sa grande disponibilité tout au long du travail de la collecte de données.

A toute l'équipe de réanimation du CHU la Timone.

Au Dr Djamel Zitouni pour ton aide et ton soutien.

A mes chers disparus sans qui rien ne serait arrivé.

A tous les membres de ma famille, petits et grands, d'ici et d'ailleurs sans qui rien n'arriverait plus.



## **Résumé en Français:**

Les infections nosocomiales demeurent un véritable défi de santé publique en dépit des progrès techniques considérables enregistrés.

Inhérentes à la prise en charge de soins, en milieu hospitalier ce sont les services de réanimation qui comptabilisent les plus forts taux de prévalence quelle que soit leur orientation (chirurgicale, médicale ou mixte).

Parmi les conséquences réputées attribuables à ces infections notons : i) l'allongement de la durée de séjour, ii) le surcoût de la prise en charge, iii) une augmentation de la mortalité, et iv) la résistance bactérienne.

Pouvoir anticiper en amont et en aval cette problématique aux motifs complexes et aux conséquences parfois fatales serait un atout majeur au profit des patients et un outil stratégique pour les équipes soignantes.

Ayant pour objectif d'étude la construction d'un score prédictif du risque nosocomial pour des patients de réanimation, le présent travail de thèse a été organisé autour de trois axes principaux.

Le premier a été consacré à l'identification des facteurs de risque de l'évènement nosocomial et de mortalité grâce à deux méthodes statistiques différentes que sont la régression logistique et la méthode des risques compétitifs.

Le deuxième a consisté dans un premier temps à comparer les capacités prédictives des scores APACHE II, LOD, SOFA et SAPS II chez ces patients -hospitalisés en réanimation-ayant développé un épisode nosocomial.

Dans un second temps a été documenté le rôle pronostique de la variation des scores LOD, SOFA, APACHEII et SAPS II.

Les résultats obtenus révèlent que la meilleure performance prédictive est en faveur du SOFA.

Aussi, la seule variation objectivée significativement associée au risque nosocomial est celle décrite par le SOFA entre le premier jour d'hospitalisation et celui du diagnostic de l'infection nosocomiale.

Enfin, à l'issue de ces deux premières étapes, a été réalisée grâce à la méthode de régression logistique la construction d'un score prédictif.

**Mots clés :** réanimation, facteurs de risque, infections nosocomiales, mortalité en réanimation, diagnostic, épidémiologie, risques compétitifs, scores de gravité.

## **Titre en anglais:**

**Construction of a predictive score of nosocomial risk for Intensive Care Unit patients**

### **ABSTRACT**

Limiting nosocomial infections is still a health challenge although the technical development has improved.

They are inherent in medical care and the health care services have the highest prevalence.

Indeed, whatever the service (surgical, medical or both), the patients life-giving process is under attack because of the emergence of one or several organ failures. This generates a diagnostic and therapeutic arsenal which is often invasive.

Among the consequences resulting from these infections we will take into account:

i) a longer stay in hospital, ii) an extra cost, iii) a higher mortality rate, iv) bacterial resistance

If we could anticipate upstream and downstream this issue with complex origins and some times fatal consequences, it would be a major asset for patients and a strategic tool for medical teams.

The present study is organized in three parts, and first focusses onto the identification of the nosocomial event and death risk factors in intensive care where the study took place. We took into account the case-mix of the intensive care unit in the TIMONE University Hospital. The study was made with two different statistic methods that is logistic regression and the competitive risks method.

The next step first consisted in comparing the predictive capacities of the APACHE II, LOD, SOFA and SAPS II scores in nosocomial patients hospitalized in intensive care. Then it tried to determine if

the variation of the LOD, SOFA, APACHEII and SAPS II scores was a prognostic risk factor. Results showed that the best predictive performance was objectively measured by the SOFA and that only the variation of this score between the first day in hospital and the day of the diagnosis of a nosocomial infection, calculated thanks to the AUC, could be predictive of a nosocomial risk. After these steps, and with the results calculated, the construction of a predictive score could be established thanks to the logistic regression method. The objective of this score is to help, or even influence the prescribing doctors when they take decisions or when they try to adjust their therapeutic practices.

**Keywords:** Intensive care, risk factors, nosocomial Infections, ICU- mortality, epidemiology, competing risks, gravity scores.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	1
<i>Introduction</i> .....	5
<b>Chapitre 1</b>	
1. Définition.....	14
2. Historique.....	16
3. Pathogénie de l'infection .....	19
4 Définitions et moyens diagnostiques des principales infections nosocomiales.....	31
5. Les antibiotiques.....	36
6. Résistance bactérienne aux ATB .....	41
<b>Chapitre 2</b>	
1. Contexte et particularité des services de réanimation .....	44
2. État des lieux et épidémiologie des IN acquises en réanimation.....	46
3. Méthodes de surveillance.....	52
4. Facteurs de risque des IAR.....	55
5. Conséquences des IAR .....	56
<b>Chapitre 3</b>	
1. Scores pronostiques.....	59
2. Élaboration d'un score .....	60
3. Scores de gravité.....	80
<b>Chapitre 4</b>	
1. Etapes de l'étude .....	91
1.1 Incidence, facteurs de risque et mortalité associée à l'infection nosocomiale au service de réanimation du CHU de la Timone.....	93
1.2 Incidence, facteurs de risque associés à l'infection nosocomiale et à la mortalité au service de réanimation du CHU de la Timone : Risques compétitifs .....	96
1.3 Comparaison des capacités prédictives des scores de gravité APACHE II, LOD, SOFA et SAPS II chez des patients hospitalisés en réanimation ayant développé un épisode nosocomial.....	99
1.4 Modélisation logistique multi-variée du score pronostique.....	103
Discussion.....	105
Conclusion.....	106
Annexes.....	111
Références.....	115

## *Introduction*

Ni présentes, ni en incubation à l'admission, les infections nosocomiales ne sont pas une complication de la pathologie à l'origine des soins mais inhérentes à sa prise en charge au sein d'une structure sanitaire.

Véritable problème de santé publique de par leurs conséquences humaines, sociales et économiques, elles touchent aussi bien les pays à faible richesse que les pays développés.

En effet, d'après une enquête de prévalence réalisée pour l'OMS auprès de 55 hôpitaux de 14 pays (Europe, Méditerranée orientale, Asie du Sud-Est et Pacifique occidental) en moyenne, 8,7 % des patients hospitalisés ont contracté une infection nosocomiale [1].

Ainsi, les hôpitaux qui comptabilisent les plus forts taux de prévalence sont ceux des régions de la Méditerranée orientale et de l'Asie du Sud-Est -respectivement 11,8 % et 10,0 %-, suivis par ceux de l'Europe et du Pacifique occidental dont les taux respectifs sont 7,7 % et 9,0 % [2].

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'étude portant sur l'efficacité du contrôle des infections nosocomiales objective, quant à elle, l'avènement de 2,1 millions épisodes nosocomiaux sur un total annuel de 37,7 millions d'admissions [3, 4]. Par ailleurs, 22 000 est le nombre estimé d'infections par an au Canada.

Loin d'être sans conséquences, parmi les comorbidités attribuables à cet aléa de l'offre de soins, notons en plus d'une incapacité fonctionnelle et d'un stress psychologique, des affections invalidantes de longue durée pouvant affecter la qualité de vie.

Par ailleurs, outre les répercussions -possiblement dramatiques- individuellement subies par les patients, l'impact péjoratif médico-macro et micro-économique est tout aussi important.

Ainsi, dans les pays de l'OCDE, le coût global des infections a été estimé aux Etats-Unis en moyenne à 4,2 milliards d'euros par an et à 760 millions d'euros pour les pays européens [5-7]. Rapporté à l'échelle du patient, ce coût est compris, en Europe, entre 1 500 et 27 340 euros [8, 9]. N'étant pas la marque d'une imprecision de calcul, ce large intervalle reflète la prépondérance de l'estimation du coût de l'évènement nosocomial eu égard à la nature du germe, du type d'infection, de la pathologie sous-jacente et de la présence ou non d'infections concomitantes.

Ainsi, la part des coûts relative à l'antibiothérapie seule est estimée en moyenne à 900 euros (oscillant entre 150 à 2 000 euros) et celle liée à l'augmentation de la durée de séjour entre 900 et 25 000 euros.

Dans le cas tout à fait plausible où l'agent causal est de type résistant, les rares travaux disponibles dans la littérature rapportent une majoration de 10 % à 15 % de l'ensemble des coûts induits par l'infection quand celle-ci est causée par le même agent cependant sensible [9].

S'agissant, de la mortalité rattachée à ce risque, notons qu'il existe autant de travaux que de divergences sur l'imminence du rôle de l'infection nosocomiale dans l'issue fatale du patient. Néanmoins, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) fait état de 99 000 décès par an, dont 77 000 aux USA, entre 8 500 et 12 000 au Canada et entre 10 000 et 12 000 en France [10, 11]

Ainsi, face à cette situation particulièrement préoccupante qui perdure depuis plusieurs décennies, toutes les instances de santé internationales et/ou nationales maintiennent leur mobilisation. Cette dernière est actée par l'inscription de la lutte contre l'infection nosocomiale dans le défi mondial pour la sécurité des patients. Toute initiative spécifique ayant trait aux soins de santé et à la sécurité des patients est de fait encouragée.

A l'échelle internationale, la gestion de ce risque est coordonnée par l'OMS qui centralise les données de tous les pays et qui demeure l'instance de référence. Elle s'appuie par ailleurs, sur les recommandations du CDC dont le rôle actif s'agissant de cette thématique est tout à fait pertinent.

Aux Etats-Unis, très tôt, la gestion de ce risque s'est largement axée autour du réseau *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) - datant de 1986, actualisé en 1992 [12], puis en 2004 [13] - dont les techniques sont reprises par les systèmes de santé de plusieurs pays [14].

Pour ce qui est de la France, ce risque est géré à l'appui de cinq centres inter-régionaux de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CCLIN). Créés en 1992 [15], leur mission est l'orientation, la coordination, et le soutien de l'action auprès des établissements de santé. Ils sont relayés depuis mai 2006 par les antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales pour les missions de proximité.

On notera également l'existence d'autres organismes tel que l'InVS (institut national de veille sanitaire) dont les activités sont pleinement impliquées dans la thématique nosocomiale.

A l'échelle des établissements, ce sont les équipes opérationnelles d'hygiène qui sont investies par cette mission. Cette dernière est multiple comptant, entre autres, la surveillance et la lutte.

Aussi, sous l'impulsion du ministère de la santé, un score agrégé est élaboré sur la base des résultats de chacun des indicateurs suivants : ICALIN (Indice Composite des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales), ICSHA (Indicateur de Consommation de Produits Hydro-Alcooliques), SURVISO (Surveillance des infections du site opératoire) et ICATB (Indice Composite de bon usage des Antibiotiques).

Le but de ce score est de simplifier la lecture des indicateurs précités en les rendant lisibles - en une seule fois- dans le tableau de bord d'affichage obligatoire auquel sont tenus tous les établissements.

Cependant, malgré toutes les actions de prévention et de lutte engagées, le problème de l'infection nosocomiale demeure, par sa récurrence et la gravité de ses conséquences, indûment posé et sa solution un défi de plus en plus compliqué à relever.

En effet, les paramètres concurrents à cette situation sont autant complexes qu'intriqués.

D'abord, parce qu'il s'agit d'un événement qui ne s'offre pas la spécificité d'une seule population de malades et ne se limite pas à un seul type de structure.

De plus, son mécanisme de transmission hétérogène lui confère une capacité d'expression qui peut être de nature endémique, épidémique ou endémo-épidémique.

À cela s'ajoute le comportement de type catalyseur de certains agrégats épidémiologiques.

Parmi ces derniers, notons un âge de la population de plus en plus avancé, des pathologies de plus en plus graves et des techniques diagnostiques et/ou thérapeutiques certes de plus en plus performantes, cependant de plus en plus invasives.

Toutefois, bien que la notion nosocomiale se soit élargie -sous la dénomination d'infections associées aux soins- à toutes les infections ayant un rapport avec tout acte ou geste intervenant dans le parcours de la prise en charge du patient, il n'en demeure pas moins que les taux de prévalence les plus élevés concernent les services de réanimation.

Cette augmentation du risque pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs dont notamment ceux inhérents au patient lui-même -facteurs intrinsèques- et à ceux en rapport avec le contexte de la réanimation.

En effet, quelle que soit l'orientation du service de réanimation (chirurgicale, médicale ou mixte), les patients pris en charge sont des malades dont le processus vital est menacé par la survenue brutale d'une ou de plusieurs défaillances (respiratoire, cardiaque, rénale, etc.).

Les causes étiologiques les plus en causes de ces défaillances sont soit une affection aiguë grave et/ou un traumatisme, et/ou une affection chronique, ou souvent l'intrication des deux phénomènes.

Ainsi, afin de pallier ces états de menace vitale, une prise en charge faisant intervenir des manœuvres de suppléance organique est souvent envisagée. Certes utiles, ces manœuvres ont pour conséquence immédiate de court-circuiter les moyens de défense de première ligne que sont la peau, les muqueuses et les sphincters.

D'autre part, la mise en place quasi-inéluctable de certains types de chimiothérapie, tels les immunosuppresseurs et les antibiotiques, a pour conséquence le déséquilibre de la flore.

Ainsi, dans ce contexte de réanimation où composent patients polytraumatisés et/ou multitarés, procédures thérapeutiques et/ou diagnostics lourds et complexes et durée de séjour relativement longue, la problématique nosocomiale constitue un fardeau économique, d'une certaine façon un échec thérapeutique et peut s'avérer dramatique à l'échelle du patient.

Face à cela, d'énormes efforts ont été entrepris et accomplis, dans la gestion de ce risque.

Ces derniers pouvant s'inscrire soit dans une démarche de surveillance, soit de lutte et de prévention, ou soit les deux à la fois.

Malgré cela, force est de constater que l'inventaire de la panoplie d'outils mise à disposition des équipes soignantes demeure insuffisante compte tenu, d'une part, de la complexité imposée par le couple patients-service de réanimation -gravité des patients de réanimation et des possibles conséquences- et, d'autre part, de la persistance de cette problématique.

En effet, malgré une baisse incontestable des taux de prévalence, le nombre de patients infectés continue à être préoccupant -en dépit des multiples actions volontaires et volontaristes engagées à l'endroit de ce cet évènement -.

En réanimation, plus que dans les autres services, le patient constitue le centre de gravité du processus de soins. Ses réserves physiologiques et ses données clinico-physiopathologiques

sont les seuls déterminants qui conditionnent les termes de sa prise en charge. Aussi, de leur appréciation dépendra la synergie de la continuité du projet thérapeutique.

Pour ce dernier, l'horizon à atteindre est l'amélioration de l'état de gravité au moyen d'un combat continu. Mené sur plusieurs fronts par l'ensemble de l'équipe soignante, il est sans répit depuis la prise en charge du patient jusqu'à sa sortie.

Pour ce faire, ce combat s'appuie d'abord et forcément sur l'expertise médico-technique des équipes en charge de cette mission, mais aussi sur des démarches thérapeutiques aussi ambitieuses que réalistes et réalisables.

Ainsi, à moins qu'elles soient de nature palliative, ces démarches ne se limitent pas exclusivement pour leur réalisation à des décisions prises au jour le jour au chevet du patient. Elles intègrent une stratégie complexe qui passe aussi par une anticipation des risques, quelle que ce soit leur nature.

S'agissant du risque infectieux acquis en cours de séjour-en réanimation- se logent en bonne place des actions préventives l'antibioprophylaxie, la modulation de certaines prescriptions tels que les anti-stress (anti-H2) et les immunosuppresseurs et, de façon plus générale, la mise en place des moyens d'asepsie comme par exemple le lavages des mains ou l'isolement en cas de suspicion de portage.

Evidemment souhaitables, ces actions n'ont malheureusement pas permis d'arriver à bout du problème nosocomial en évitant au patient de façon certaine l'avènement d'une infection. Pis encore, certaines d'entre elles –actions- ont tendance à le majorer.

En effet, du fait d'une sur-utilisation massive et systématisée d'antibiotiques à large spectre, sont apparus des phénomènes de résistance bactérienne éminemment dommageables et pertinemment redoutables à l'échelle du patient et de la communauté.

Ainsi, excepté les quelques modules préventifs -dont, certains, couvrent la notion d'asepsie lavage des mains, isolement, etc...- certes utiles et d'autres ont une action topique de type prophylactique, il n'existe pas à ce jour d'outil prédictif propre à l'infection nosocomiale qui permettrait de mesurer la probabilité de chaque patient face à ce risque, -compte tenu de son environnement thérapeutique et à de ses données physiologiques et biologiques actualisées reflétant son évolution au cours de son séjour-.

Le but de cette thèse est de construire un outil prédictif permettant d'anticiper le risque nosocomial chez des patients de réanimation dans un souci de rigueur et d'originalité



méthodologiques.

Loin de passer d'un paradigme où le risque nosocomial est une fatalité à celui du risque zéro, il est tout à fait pertinent d'un point de vue clinique d'être en mesure d'envisager une quantification du risque nosocomial chez un patient en cours d'hospitalisation –en réanimation–.

En effet, l'intérêt principal d'un tel outil serait de pouvoir juguler ce risque en amont en envisageant toutes les actions nécessaires et en évitant, de fait, pour le patient, l'enclenchement d'un engrenage de perturbations pouvant lui être fatales.

Ainsi, à l'instar des scores prédictifs -de gravité, multiviscérale fréquemment utilisés en réanimation et dont l'apport notable remporte l'adhésion, la prédiction du risque nosocomial serait déterminée sur la base d'une évaluation combinée d'un ensemble de paramètres. Toutefois, en incluant en plus –dans l'évaluation du risque nosocomial- la notion de la fluctuation de l'état du patient.

En effet, ce caractère dynamique serait apporté par la prise en compte de l'évolution du malade, d'une part, et de la prise en compte de la présence et/ou de la fréquence d'actions thérapeutiques et/ou diagnostiques -menées au cours de l'hospitalisation- d'autre part.

Cette approche innovante combine, ainsi, des considérations longtemps ignorées dans la gestion de ce risque. Elle s'affranchit de facto du cloisonnement des axes actions, surveillance, et lutte en proposant une vision globale du risque nosocomial centrée autour du patient.

Ainsi, à l'appui du score prédictif proposé dans le cadre de cette thèse, la prévention de l'événement nosocomial devient spécifique à chaque patient et ne s'opérera plus au seul gré de certaines thématiques –sans aucun doute étaient et restent nécessaires mais dont l'intérêt semble être limité à l'échelle du patient-

Elle placera donc le patient dans une dynamique d'évolution inhérente et influencée par l'action de soins et, de fait, ne sera plus intégrée dans un consensus standardisé, source de risque.

Le premier chapitre de cette thèse sera consacré à une approche didactique où l'infection nosocomiale est définie selon une considération épidémiologique et clinique et sa physiopathologie décrite de façon générale et rapportée à un contexte de réanimation.

Tous les agents infectieux incriminés dans le risque nosocomial ainsi que leurs réservoirs seront recensés et décrits. Il en est de même pour ce qui est des différents modes et mécanismes de transmission du processus nosocomial.

En outre, seront présentés et définis, d'une part, les principaux états infectieux et infections nosocomiales et, d'autre part, leurs modes diagnostiques.

Enfin seront abordées toutes les molécules d'antibiotiques ayant trait à ce risque.

Dans le deuxième chapitre, le contexte particulier de la réanimation est décrit et sur la base d'une large analyse bibliographique est établi un état des lieux épidémiologiques des infections nosocomiales sévissant en réanimation.

Aussi, est abordée la problématique non négligeable de la résistance bactérienne et de ses conséquences.

S'ensuit une présentation et une analyse des méthodes de surveillance de l'infection nosocomiale, et un état des lieux établi -d'après la littérature- des facteurs de risque réputés responsables de l'évènement nosocomial.

Enfin sont traitées les conséquences des infections acquises en réanimation.

Le chapitre trois est dédié aux considérations méthodologiques ayant un rapport avec la notion de score pronostique. Scindé en deux parties, la première est consacrée à la présentation des étapes et aux méthodologies statistiques primordiales pour la construction d'un score pronostique.

Ainsi, à l'appui de plusieurs exemples, sont exposés les fonctions de survie, la méthode de régression logistique, le modèle de Cox et enfin la méthodologie des risques concurrents.

La seconde partie de ce chapitre est, quant à elle, consacrée d'une part aux scores de gravité de première, de deuxième et de troisième génération et, d'autre part, aux scores de défaillance multi-viscérale.

Enfin, dans le chapitre quatre sont présentés les résultats des différentes études menées dans le cadre de cette thèse.

En effet, les deux premières études portent sur l'identification des facteurs de risques de l'infection nosocomiale et ceux de la mortalité. On notera que chacune des études a été menée au moyen de méthodes d'analyses statistiques différentes.

La troisième étude avait pour objectif d'évaluer la capacité prédictive des scores de gravité APACHE II, SAPS II, LOD et SOFA chez le groupe des patients de statut nosocomial.

La quatrième étude s'est attelée à documenter la variation des scores précités chez deux groupes de patients (infecté vs non-infecté).

La cinquième étude a permis enfin de modéliser le risque nosocomial sur la base des résultats obtenus dans les travaux menés dans le cadre de ce travail de thèse.  
Enfin nous clôturons ce travail par une conclusion.

# **Chapitre I**

## ***Généralités sur les infections nosocomiales***

## 1. Définition

La maîtrise et le contrôle des infections nosocomiales s'appuient en grande partie sur l'impératif d'une définition claire et précise de ce risque. En effet, c'est sur la base de celle-ci que sont pensées et construites toutes les actions du processus de gestion de ce véritable problème de santé publique.

D'un point de vue étymologique, l'expression infection nosocomiale découle de l'adjonction de deux mots distincts. Le premier « infection », dont l'origine syntaxique est anglo-saxonne, se définit comme étant l'envahissement d'un organisme par un microbe. Si ce dernier est pathogène, l'état qui en résulte est une maladie infectieuse.

Le second mot est « nosocomial ». Il se compose lui même de deux radicaux qui émanent du grec « *nosos* » qui signifie maladie et de *komein*, qui symbolise l'action de soigner. La jonction de ces deux radicaux aboutit à *nosokomeion*, dont la tautologie désigne l'hôpital.

En épidémiologie, les définitions utilisées sont à l'endroit de larges populations. Elles doivent permettre d'identifier tous les cas, aussi bien ceux d'expression apparente que ceux qui ne le sont pas sur la base de critères cliniques et/ou microbiologiques simples et précis.

Toutefois, même si l'infection nosocomiale se caractérise par l'existence de signes cliniques liés à la multiplication de micro-organismes dans un ou plusieurs sites anatomiques, il existe peu de signes cliniques pathognomoniques propres à cet évènement.

C'est cette carence de spécificité clinique qui a longtemps induit les communautés savantes et soignantes à considérer le caractère communautaire d'une infection au déterminant de celui de nosocomial.

N'étant pas le propre d'une population de patients en particulier et sévissant dans toutes les structures de soins à travers le monde, son caractère morbide, invalidant et parfois fatal positionne, parmi les actions correctives, la surveillance en première intention.

Cette surveillance était et continue d'être organisée sur la base des premières définitions.

Il s'agit de celles établies, en 1988, par les Centers for Disease Control (C.D.C) d'Atlanta [16], pour l'ensemble des localisations anatomiques, et de celles établies, en ce qui concerne la France, en 1992 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique (CSHPF) [17, 18] pour les cinq localisations anatomiques les plus fréquentes (urines, plaie opératoire, poumons, cathéters, sang) [19-21].

Ainsi, une infection est dite nosocomiale ou hospitalière, si celle-ci n'était ni présente ni en cours d'incubation au début de la période de soins et qu'elle se développe au moins 48 heures à distance de l'admission.

Ce délai minimum est requis pour distinguer une infection d'acquisition communautaire d'une infection nosocomiale.

Cependant, ce critère ne doit pas être appliqué sans réflexion. Il est recommandé d'apprécier, dans les cas douteux, la plausibilité du lien causal entre hospitalisation et infection.

Le délai de 48 h est ramené à 30 jours dans le cas d'infections de site opératoire, et à un an s'il y a eu mise en place de matériel prothétique.

Ainsi, toute infection survenant sur une cicatrice chirurgicale dans l'année suivant un geste opératoire, peut, sous certaines conditions, revêtir le caractère nosocomial même s'il y a eu très tôt vacance d'hospitalisation.

On notera que ces définitions ne sont pas exclusivement à portée épidémiologique, elles servent aussi de grille de lecture à visée diagnostique pour le praticien lors de prise en charge individuelle.

### **1.1 Actualisation des définitions de l'infection nosocomiale**

Le chemin clinique du patient caractérisé, par l'hétérogénéité des parcours de soins, de la multiplication des intervenants, de la diversification des structures de prise en charge et du principe de continuum dans la dispensation des soins a conduit à reconsidérer des classifications alors disponibles.

Le concept élargi des infections associées aux soins (IAS) voit le jour. Il englobe tout événement infectieux -non communautaire- en rapport plus ou moins proche avec un processus, ou une démarche de soins quelque soit le lieu d'acquisition.

La notion d'infection nosocomiale (IN) devient exclusivement réservée aux infections associées aux soins contractées dans un établissement de santé.

On notera que les considérations cliniques des premières définitions demeureront inchangées eu égard à l'actualisation opérée:

*Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge.*

*Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une IAS. Toutefois, il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection.*

*Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Toutefois, et quel que soit le délai de survenue, il est recommandé d'apprécier dans chaque*

*cas la plausibilité de l'association entre l'intervention et l'infection, notamment en prenant en compte le type de germe en cause.*

## 2. Historique

Malgré la médiatisation contemporaine et récurrente de la thématique des infections nosocomiales,- conséquentes en France aux événements déplorables et tragiques des épidémies de légionellose à l'Hôpital Européen Georges Pompidou et à ceux de xenopi à la clinique du sport (France)- il est avéré que l'adjectif " nosocomial " est d'usage depuis au moins le XVIIIème siècle.

En effet, le *dictionnaire universel de la langue française* de Louis-Nicolas Bescherelle de 1856, rapporte en page 565 la définition suivante : " *Nosocomial, ale.* Adj. Pathologique qui se dit des maladies qui règnent dans les hôpitaux. Fièvre nosocomiale. Typhus nosocomial. Maladies nosocomiales. Pl. *nosocomiaux.* "

En 1849, le *Dictionnaire de médecine usuelle* dirigé par le Docteur Beaude, aborde cette thématique en page 521. Il y décrit : « *Nosocomial (path), adj., nosocomialis, de nosocomium, hôpital ; qui a rapport aux hôpitaux* » et donne l'épithète de *nosocomiales* aux fièvres et au typhus contagieux qui se développaient alors dans l'encombrement des grands hôpitaux. La cause dans cet ouvrage est clairement établie : « l'encombrement des hôpitaux et consécutivement à la recrudescence miasmatique ».

Une occurrence plus ancienne trouve mention dans le *Dictionnaire de médecine* de Nicholas Philibert Adelon datant de 1826 (pages 130-131): " *Nosocomial, adj., de nosocomium, hôpital, qui a rapport aux hôpitaux.* "

Dans cet ouvrage la dénomination de *typhus nosocomial, fièvre nosocomiale*, est donnée à cette affection particulière qui aurait été l'apanage des malades séjournant dans les hôpitaux. Plus anciennement encore, il est fait mention de cet adjectif en pages 279 et 409 du *Dictionnaire des sciences médicales* de 1816 où on peut lire : " fièvre d'hôpital ", " Fièvre nosocomiale, *febris nosocomialis* " Fièvre nosocomiale, *febris nosocomialis* ». " Fièvre d'hôpital ". Cette dernière nomination est celle donnée par plusieurs médecins pour le typhus, car cette maladie se manifestait souvent dans les hôpitaux.

Aussi, ce même dictionnaire indique (en pages 409-410) l'existence de la " fièvre des prisons ", à laquelle on attribue la même étiologie que celle de la " fièvre nosocomiale " : Fièvre des prisons, *febris carceralis*. On notera toutefois que c'est principalement en Angleterre que cette dénomination a prévalu.

## **2.1 De la « pourriture d'hôpital » à l'« infection nosocomiale », les hôpitaux d'alors face à cette problématique.**

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, l'Écossais John Pringle (1707-1782) réalisait déjà les premières observations sur les « infections acquises à l'hôpital ». Il introduisit de grandes réformes sanitaires dans les hôpitaux militaires.

De même, en 1788, dans ses Mémoires sur les hôpitaux de Paris, le Dr Tenon se préoccupa, des « fièvres des hôpitaux ». Il prônait, pour les combattre, la mise en place des mesures effectives et pragmatiques d'hygiène hospitalière.

Cependant le désormais célèbre Ignatz Semmelweis est de loin celui qui révolutionna les méthodes de lutte et d'action contre ce problème de santé publique non encore matérialisé.

Ce dernier instaura comme règle la « désodorisation » par une solution de chlorure de chaux. Aussi, ses étudiants avaient pour obligation de se laver les mains, après chaque dissection avant d'approcher les femmes enceintes.

Auparavant absente, cette pratique (lavage des mains) a modifié radicalement le pronostic de l'infection puerpérale (appelée en son temps « la fièvre des accouchées »), faisant chuter le taux de décès de 16 % à 3 %.

Malheureusement ces méthodes d'asepsie ne correspondaient, dans l'esprit scientifique d'alors, à aucun rationnel et elles ne furent donc pas suivies par le reste de la communauté scientifique, malgré les résultats probants prouvant de fait leur réel bénéfice.

La postérité tardive de ces méthodes d'asepsies est néanmoins leur éternel salut. -Louis-Ferdinand Destouches alias Céline lui en sut gré en lui consacrant en 1924 sa thèse de médecine-.

À l'époque contemporaine, la découverte des antibiotiques modifia radicalement le pronostic mais aussi la perception du risque infectieux autant auprès du corps soignant que chez les patients eux-mêmes. D'une certaine façon l'infection était schématisée par une sorte d'équation simplifiée à deux variables : à un microbe correspondait un antibiotique.

Evidemment, la portée de ce mauvais usage était totalement ignorée et faussement appréciée. Dès les années 1950 et 1960, plusieurs travaux faisaient état d'une augmentation de la proportion de germes résistants aux antibiotiques. Ils rapportaient que cette résistance était due à la fois à des prescriptions abusives et systématisées et à l'automédication des antibiothérapies.

Cette situation pour le moins inquiétante et non résolue à ce jour, sera l'élément moteur de la construction organisationnelle de la lutte contre l'infection nosocomiale.



On assista ainsi à la naissance d'instances de contrôle des infections en Grande-Bretagne, et aussi aux Etats-Unis.

Cependant, ce n'est qu'en 1969 que la maîtrise des infections acquiert une sorte de cohérence à la faveur des premières normes pour l'accréditation des hôpitaux publiées par la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* requérant la création des *Infection Control Committees*.

En ce qui concerne la France, les premières inquiétudes n'ont été réellement exprimées qu'en 1966, lors du premier colloque européen sur l'«hospitalisme» -organisé par le Conseil Supérieur de l'Hygiène Publique de France-. Les participants y firent leur : « devoir de souligner la progression inquiétante, pour la santé des malades et des personnels des hôpitaux publics et privés, des risques infectieux groupés sous le terme d'hospitalisme».

Toutefois, ce n'est que le 18 octobre 1973 qu'une circulaire ministérielle traitant de cette problématique vit le jour. Elle préconisait la création de comités de lutte contre les infections seulement pour les établissements publics. Ce texte n'eut hélas que peu d'effets.

Il aura fallu, malheureusement, le drame du sang contaminé en 1988 pour que les établissements de santé publics et privés -participant au service public hospitalier- soient contraints de constituer un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales.

On remarquera toutefois que cette catastrophe de santé publique, bouleversa de façon profonde auprès de la population la considération sociétale du système de soins dans sa globalité.

En effet, sur un plan épistémologique, ce qui devait soigner – le sang – devient, du jour au lendemain, dangereux –.

Sur le versant sociologique, cette catastrophe du sang contaminé par le virus du HIV se comporte depuis comme une date de sécession. Il y aurait de fait un avant et un après sida.

Néanmoins, ce drame a permis de mettre en exergue les faiblesses accrues d'un système de surveillance et de contrôle particulièrement défaillant et a favorisé l'émergence d'un ensemble de structures locales, interrégionales, nationales mais également européennes de lutte contre les infections nosocomiales.

## **3. Pathogénie de l'infection**

### **3.1 Facteurs de l'infection**

#### **3.1.1 Les moyens de défense de l'organisme**

L'organisme dispose d'une série de mécanismes de défense contre les infections. L'ensemble de ces mécanismes forme le système immunitaire qui est constitué lui-même de deux pôles complémentaires, à savoir l'immunité spécifique et l'immunité non spécifique. L'immunité non spécifique est axée autour de deux types de défenses : d'une part, les défenses dites naturelles : les larmes, la salive, l'acidité de l'estomac, etc, mais aussi l'hyperthermie qui provoque une forte activité enzymatique, et permet donc la rapidité d'action des cellules destructrices des agents pathogènes.

D'autre part, les macrophages qui sont des cellules de la lignée blanche.

Ces dernières sont dotées d'antigènes de surface qui leur permettent de déterminer leur cible.

L'immunité spécifique : elle intervient après l'immunité non spécifique.

Grâce à leur antigène de surface, les macrophages déterminent l'agent pathogène. Se met alors en place soit la médiation humérale : les lymphocytes B fabriquent des anticorps, qui aggrègent l'agent pathogène en une sorte de cailloux.

Des lymphocytes NK, cellules tueuses ou des agents chimiques appelés complément, vont détruire la cellule.

Toutefois, la médiation cellulaire peut aussi se mettre en place: ce ne sont plus les lymphocytes B qui entrent en jeu, mais les lymphocytes T.

En effet, les macrophages présentent un antigène de surface (mélange de celui du macrophage et de celui de l'agent pathogène) au lymphocyte T helper (ou auxiliaire).

Ce dernier va « prévenir et aider » les lymphocytes T cytotoxiques, qui vont se fixer sur la cible, et la détruire grâce à la perforine.

Pendant la médiation cellulaire, des lymphocytes T et B de mémoire vont mémoriser l'antigène de l'agent pathogène, en vue d'une agression future.

Ces mécanismes naturellement et parfaitement synchrones peuvent être altérés par de nombreux facteurs liés soit à l'affection de base dont souffrirait le patient, soit par divers médicaments ou actes médicaux.

### **3.1.2 Affection sous-jacente, états de nutrition**

Selon le type d'affection -il peut s'agir de néoplasies, de brûlures, de traumatismes, de maladies chroniques débilitantes...- et de son niveau de gravité, celle-ci interfère avec tout ou une partie des défenses de l'organisme.

Plusieurs études ont ainsi démontré que le risque d'infection est d'autant plus élevé et le pronostic est d'autant plus sévère que l'affection sous-jacente est grave [22, 23].

La malnutrition quant à elle semble également prédisposer au risque nosocomial. En effet, en unité de réanimation les patients ont des réserves physiologiques souvent altérées et présentent un état clinico-pathologique peu enclin à permettre une alimentation suffisante. Cette carence nutritionnelle souvent conséquente de l'état du patient est associée à des déficits immunitaires [24]

### **3.1.3 Traitements médicamenteux**

Plusieurs études ont documenté les effets toxico-cinétiques de certains médicaments sur les défenses de l'organisme.

Elles révèlent que les cytostatiques et les immunosuppresseurs altèrent les muqueuses, interfèrent avec la production et la fonction des cellules phagocytaires et diminuent les réponses immunes.

Au profit des antibiotiques, elles objectivent une perturbation de la flore normale en favorisant la colonisation et les infections par les germes hospitaliers.

L'action des anti-acides est quant elle clairement mise en cause dans la colonisation du foyer digestif par les BGN(bactérie à gram négatif). Cette colonisation constitue désormais le réservoir bactériologique le plus probable des pneumopathies chez les patients intubés [25, 26].

### **3.1.4 Actes médicaux invasifs**

Les techniques diagnostiques et thérapeutiques inhérentes à la prise en charge des patients de réanimation sont souvent invasives -à titre d'exemple nous citerons la mise en place de matériel prothétique, les manœuvres endoscopiques, la pose de tubes endo-trachéaux, la mise en place de cathéter intra-vasculaire ou artériel, le sondage urinaire à demeure ou par intermittence, les poses de drains -divers- etc...-

En effet, elle transgresse un temps soit-il les processus naturels des défenses de l'organisme tels que les barrières anatomiques, le péristaltisme, le flux des sécrétions, l'action de polynucléaires, etc....Des sites stériles se retrouvent alors exposés à des micro-organismes exogènes et endogènes [27].

### **3.1.5 Réservoirs et sources**

Le réservoir d'un agent infectieux est un organisme vivant ou un objet inanimé qui fournit à ce dernier les conditions favorables à sa survie et à sa propagation. Il constitue donc le milieu naturel où l'agent pathogène maintient sa présence et souvent se multiplie.

La source est, quant à elle, le lieu de contact entre l'agent infectieux et l'hôte. Elle peut être confondue ou distincte du réservoir.

Cette différence est particulièrement importante selon les considérations suivantes : épidémiologiques ou cliniques.

Quelques exemples généraux de réservoirs d'agent infectieux :

Réservoir environnemental : terre (champignons, parasites, bactéries sporulées comme *Clostridium tetani*) – eau (*Vibrio cholerae*) – air (*Aspergillus* spp.)

Réservoir animal : zoonoses – Homme = hôte accidentel => hautement pathogène (ex: SRAS, grippe aviaire) maladies émergentes – Homme = hôte fréquent (ex: rickettsioses, maladie du sommeil, brucellose...) maladies en voie de disparition.

Réservoir humain : cas le plus fréquent (ex: rhume, méningite à méningocoque, tuberculose, sida, paludisme...).

On notera que le patient peut être lui même son propre réservoir. L'infection est dite alors endogène. Elle est acquise à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.

## **3.2 Origine des germes dans le cas spécifique des infections nosocomiales [19, 28]**

### **3.2.1 La flore saprophyte du malade**

Même si certaines sont pathogènes, comme par exemple le *Clostridium tetani*, la plupart des bactéries saprophytes sont inoffensives pour l'Homme. Elles subissent toutefois des modifications qualitatives au cours de l'hospitalisation du patient. Ces modifications, dues à

l'environnement hospitalier, sont inhérentes à certains traitements notamment aux antibiotiques et aux immunosuppresseurs

### **3.2.2 Le personnel soignant**

Il est un maillon important dans le processus nosocomial.

En effet la contamination par le personnel soignant est soit le fait d'un transfert direct des germes de ce dernier aux patients soit la résultante d'un processus de médiation.

Le mécanisme de cette médiation est le manuportage ou l'usage d'instruments souillés.

### **3.2.3 L'environnement**

Pouvant être contaminé par le personnel ou par le patient, l'environnement hospitalier intéresse les divers appareillages diagnostiques, thérapeutiques et tout le mobilier hospitalier du service de soins. - assistance respiratoire, monitoring par voie intra-vasculaire, les lavabos, les instruments, les tubulures, l'air ambiant

## **3.3 Mécanisme de transmission**

Il existe quatre mécanismes de transmission [19, 29]

### **3.3.1 Voie endogène**

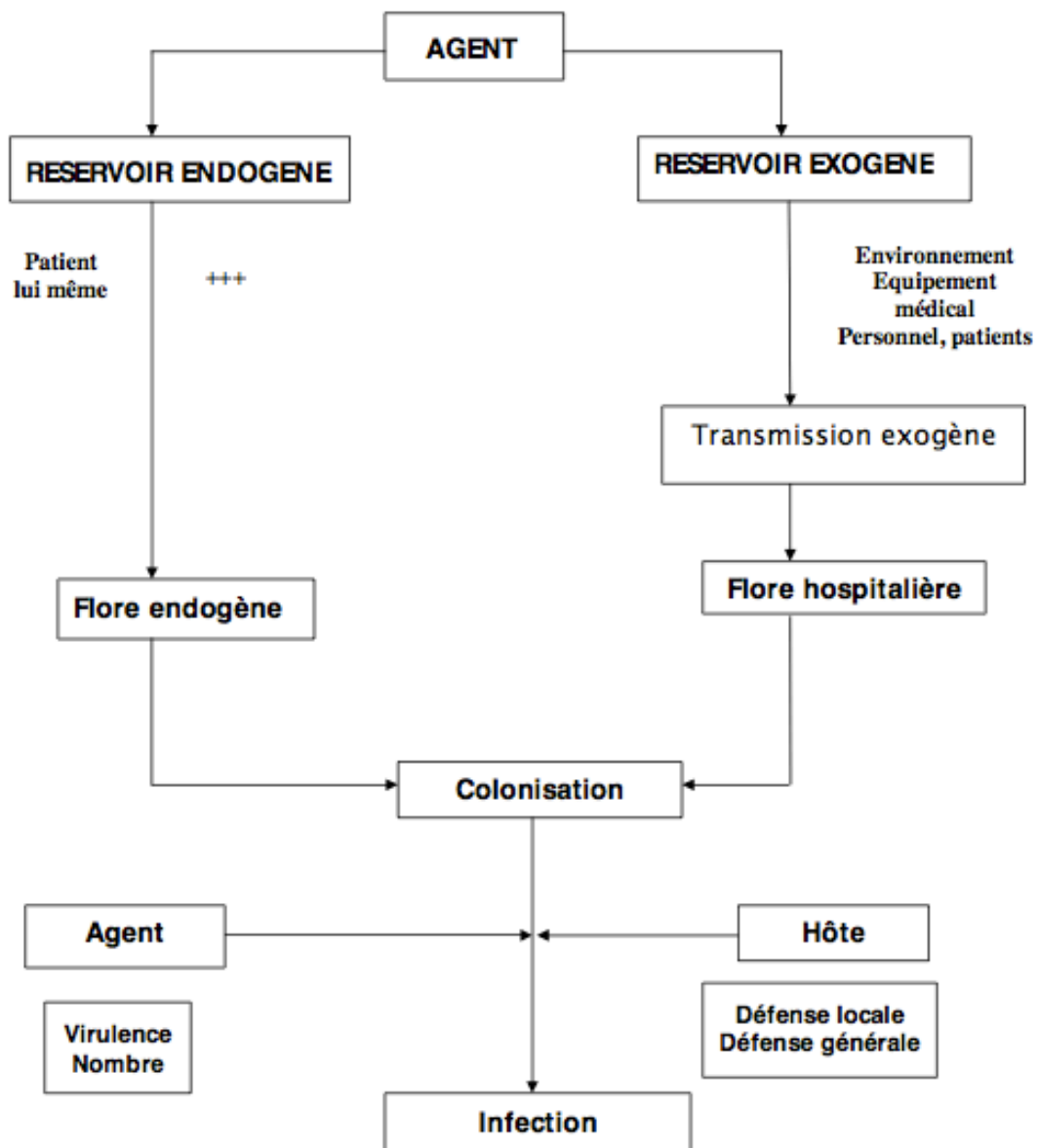
- ***L'auto-infection*** : le patient s'infecte par les germes de sa flore originale ou de sa flore remaniée à la faveur d'une rupture des barrières de défense consécutive aux actions énumérées plus haut.

Auto-infectés, les patients constituent à leur tour une source importante de germes et sont souvent à l'origine d'hétéro-infections.

### **3.3.2 Voie exogène**

- ***L'hétéro-infection*** : est la contamination d'un patient par les germes d'un autre patient transmis de manière indirecte. Du fait de la complexité des soins et de la fréquence des procédures auxquelles sont assujettis les patients de réanimation, cette voie se démarque par une mise en cause plus importante dans les structures de soins de réanimation que dans les autres services.

- **La xéno-infection** : la contamination du patient est causée par des germes importés au sein de la structure de soins par l'admission de nouveaux malades, plus rarement de personnel ou des visiteurs porteurs d'une maladie infectieuse.
- **L'exo-infection** : elle est la résultante d'une défaillance -de type erreur ou insuffisance- dans les procédures d'asepsie.



**PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES.**

### 3.4 Agents infectieux ou micro-organismes

En guise de rappel on notera l'existence de deux catégories de microbes : les microbes saprophytes ou commensaux et les microbes pathogènes.

#### 3.4.1 Les bactéries

Il s'agit d'organismes unicellulaires à paroi rigide, sans noyau différencié (procaryote) dont la taille est généralement supérieure à 0,5 micron.

Leur morphologie varie selon les espèces : sphérique (coccus), allongée (bacille), incurvée (vibron), spiralée (spirochète), irrégulière (corynébactérie), ramifiée (actinomycète).

La capacité d'adaptation des bactéries leur permet de pouvoir vivre, se développer et se multiplier dans les habitats les plus variés.

Cette multiplication est assurée par division ou scissiparité induisant la réplication du matériel génétique. Sa durée est estimée entre 20 et 30 minutes et dépendra des conditions suivantes : un milieu humide et nutritif, une température comprise entre 6 et 60°C.

Il existe trois catégories de bactéries :

1- Les bactéries commensales ou saprophytes

Elles vivent en contact étroit avec l'hôte sans provoquer de troubles décelables

2- Les bactéries pathogènes

Elles entraînent des perturbations plus ou moins sévères chez l'hôte (homme, animal ou végétal).

3- Les bactéries opportunistes

Elles sont normalement dépourvues de pouvoir pathogène mais elles peuvent l'acquérir chez certains hôtes fragilisés.

Les bactéries sporulées sont une particularité

Ce sont les formes de résistance de certaines bactéries lorsque leurs conditions de survie sont défavorables. Lorsque les conditions redeviennent favorables la spore donne naissance à une nouvelle bactérie. Les spores sont des formes bactériennes difficiles à détruire.

### 3.4.2 Les virus

Il s'agit de micro-organismes obligatoirement parasites de l'hôte qui les héberge (homme, animal ou végétal).

On notera qu'en l'état actuel des connaissances il n'existe pas d'intermédiaire entre bactérie et virus.

### 3.4.3 Les champignons et les parasites

Les Champignons, dit aussi Fungi, sont des organismes nucléés (Eucaryotes), constituant un groupe autonome au sein du monde vivant, indépendant des bactéries.

Regroupés autrefois sous le nom de « Protistes » des Végétaux et des Animaux, leur structure primordiale est un thalle dépourvu de pigment assimilateur, dénommé « mycélium ».

Consommateurs, décomposeurs, saprobiontes ou exceptionnellement parasites obligatoires (essentiellement sur des végétaux), ils utilisent les matières organiques comme source d'énergie et se comportent en hétérotrophes vis-à-vis du carbone.

On les rencontre dans l'environnement, sous diverses formes : levuriforme, filamenteux, avec sporulation asexuée et/ou sexuée, et sous forme d'éléments d'attente.

Le milieu de culture artificielle obtenue entre 25 à 27°C permet seulement d'obtenir la morphologie de la phase saprobionte et de favoriser la formation de spores issues de la reproduction asexuée. Sont exceptionnellement obtenus les éléments d'attente et de reproduction sexuée.

A l'état « parasitaire », les Champignons s'expriment dans les tissus sous forme d'éléments levuriformes et/ou de filaments, ou de formations spéciales du mycélium (cellules hyalines septées, éléments fumagoïdes, « truffes » aspergillaires, grains fongiques, sphérules, ...).

#### ➤ Parmi les autres agents responsables on peut citer aussi

Les prions : se sont des Agents Transmissibles non conventionnels (ATNC), longtemps confondus en l'espèce des virus cependant l'amélioration des connaissances a permis de statuer sur ce nouvel agent pathogène. Désormais il s'agit des protéines infectieuses, résistantes aux procédés classiques de stérilisation et transmissibles notamment par greffe d'organe nerveux.



Les protozoaires (exp du Plasmodium): Particuliers aux zones endémiques, il n'est pas improbable d'observer une contamination au décours de l'hospitalisation d'un malade.

### **3.5 Germes en cause de l'infection nosocomiale**

En ce qui concerne les infections nosocomiales la plupart des agents pathogènes en cause appartiennent à la flore hospitalière.

Comme indiqué précédemment celle-ci est constituée en grande partie de la flore des malades, du personnel hospitalier et des germes de l'environnement -qui existent sur le sol, les objets, les adductions d'eau, les circuits de climatisation-

Différents types de germes peuvent être à l'origine des infections nosocomiales ; les bactéries, les champignons, les parasites et même les virus.

#### **3.5.1 Les bactéries**

Elles représentent 90% de l'étiologie des infections nosocomiales.

##### **➤ Les Bactéries à gram négatif**

Elles représentent plus de 50% des infections nosocomiales.

##### **a. Groupes KES: klebsiella, enterobacter, serrati [30-32]**

###### **Klebsiella**

On distingue plusieurs espèces parmi les Klebsiella dont notamment les Klebsiella pneumoniae et les Klebsiella oxytoca qui sont des saprophytes des végétaux et du sol. C'est cette caractéristique qui fait craindre le pouvoir de dissimulation des bouquets de fleurs prisés par les visiteurs de malades.

###### **Enterobacter**

Ce genre regroupe plusieurs espèces dont notamment E. Cloacae, E. Aerogenes et E. Hafinae.

Ce sont tous des agents pathogènes opportunistes avec une notion marquée d'hospitalisme.

On notera que l'Enterobacter est très comparable aux Klebsiella. [33]

## **Serratia**

L'espèce la plus connue est *Serratia Marcessens*, ce genre est opportuniste. Elle se caractérise par un double tropisme respiratoire et urinaire. [33]

### **b- Escherichia Coli**

Le genre *Escherichia* regroupe cinq espèces : *E. Coli*, *E. Fergnosni*, *E. Hermannie*, *E. Vulneries* et *E. Blattae* -qui est une espèce très rare-

Les *E. Coli* sont des hôtes normaux du tube digestif, particulièrement au niveau de la partie distale de l'iléon et du colon de l'homme et de la plupart des animaux à sang chaud qu'ils colonisent très tôt.

Leur présence dans l'eau et/ou le sol, constitue un indicateur de la contamination fécale.

Possédant des adhésives protéiques qui leur permettent de se multiplier sur les cellules épithéliales de l'arbre urinaire, la plupart des *E. Coli* sont objectivés comme étant uropathogènes.

Aussi certaines souches d'*E. Coli* sont toxigènes et peuvent provoquer des gastroentérites infectieuses, des pneumonies nosocomiales, etc...[32]

### **c - Pseudomonas Aeruginosa : Bacille pyocyanique**

Le bacille pyocyanique est un germe ubiquitaire de l'environnement des zones humides et chaudes. Il peut également survivre et se multiplier sur des supports inertes humides (lavabos, robinets, savons, nébulisations et humidificateurs des appareils de ventilation), voire des solutions antiseptiques conservées trop longtemps (Ammoniums quaternaires, chlorhexidine). Commensal du tube digestif, la prévalence du portage chez les sujets saint est estimée entre 2 à 10 %.

Dans la population des patients hospitalisés ce taux culmine entre 50 % et 60 %. Ses sites de prédilection sont les plaies des brûlures ou des escarres-.

On notera que, depuis l'émergence de cette espèce en tant que pathogène opportuniste majeur, de nombreuses épidémies hospitalières ont été rapportées.

Les investigations de ces épidémies ont permis d'identifier l'environnement hydrique des services comme étant le réservoir principal de contamination des patients.

Elles indiquent par ailleurs, que les infections à *P. Aeruginosa* acquises en réanimation sont des infections tardives - survenant plus de cinq jours après l'admission- et souvent multi-résistantes aux antibiotiques [34, 35].

### **d-Acinetobacter [36]**

Les Acinetobacter sont des bactéries ubiquitaires isolées. D'origines variées –sols, plantes, certains aliments, eau douce, eau de mer-, elles sont très résistantes aux conditions environnementales.

Le genre Acinetobacter comprend 17 espèces dont l'A. Baumannii qui est de loin la principale espèce d'Acinetobacter responsable d'infection chez l'homme.

Commensale de la flore cutanée elle représente 70% des souches cliniquement significatives. 25% de la population sont porteurs au niveau de la flore cutanée -d'Acinetobacter spp- contre 4 à 30% chez le personnel hospitalier.

### **e-Proteus-Providencia**

Très répandus dans la nature, - on les rencontre dans les eaux de surface, les eaux usées, la terre sur les légumes et dans la flore de putréfaction de matières organiques animales-, ils végètent en saprophytes sur la peau et les muqueuses.

Objectivés en petit effectif, ils sont des hôtes habituels du tube digestif de l'homme et des animaux.

Leur mode d'émergence et d'extension mime celui de l'épidémie Proteus Mirabilis producteur de bêta-lactamases à spectre élargi responsable essentiellement d'infections urinaires mais également de suppurations des plaies opératoires. Leur mise en cause dans certaines septicémies est rapportée ces dernières années [31].

#### **➤ Les cocci gram positifs**

Ce sont des coques gram positifs de 0,5 à 1 µm de diamètre, présentant un groupement typique en diplocoques (deux coques) ou en chaînettes de longueur variable, immobiles, dépourvus de spores et rarement capsulés. Les caractères microscopiques peuvent légèrement varier suivant les espèces et tout particulièrement chez les streptococcus pneumoniae qui se différencient par le regroupement en diplocoques capsulés [37].

#### **a- Les staphylocoques**

Les staphylocoques sont des coques (cocci) à gram positifs arrondis, en amas sous forme de grappe de raisin ou par deux –diplocoques-, de 0,7 à 1 µm de diamètre. -les S. blancs sont souvent un peu plus volumineux que les S. dorés-, Ils sont immobiles et dépourvus de spores (non sporulés) et de capsules.

Coagulase positive pour *Staphylococcus aureus*, négatif pour les autres.

À ce jour une vingtaine d'espèces -27- de la famille des staphylocoques sont identifiées.

### **a.1 Staphylococcus aureus**

Commensal de la peau, du rhino-pharynx, des muqueuses-, de l'intestin et de la région pyrénéenne- de l'homme et des animaux, ce dernier comptabilise la plus importante prévalence en termes de portage -15 à 30 % des individus sains, 50 % si l'on compte les porteurs occasionnels-. Il est responsable d'infections cutanées et muqueuses ainsi que de septicémies.

On citera également le *staphylococcus epidermidis* et le *staphylococcus saprophyticus* qu'on regroupe sous l'appellation de *staphylococcus* à coagulase négative (SCN).

Ces SCN sont souvent mis en cause dans des cas de suppurations, de septicémies et d'infections urinaires.

Il est rapporté que certaines souches de *S. epidermidis* adhèrent aux matériaux en plastique – cathéter- et fabriquent autour des colonies une substance polysaccharidique protectrice (slime) [38].

### **b-Les streptocoques :**

Les streptocoques (le genre *Streptococcus*) regroupent un vaste ensemble de microorganismes ubiquitaires qui comprend de nombreuses espèces.

Le genre *Streptococcus* est souvent associé au genre *Leuconostoc* car leurs caractéristiques sont très proches et difficilement différenciables encore aujourd'hui.

On distingue toutefois les espèces pathogènes des espèces commensales et saprophytes. Après les staphylocoques, ce sont les bactéries pyogènes n° 2.

- **Le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A** de Lancefield, appelé *Streptococcus pyogenes*, est de loin le plus pathogène de son groupe.

Sa responsabilité est rapportée dans la majorité des affections provoquées par les streptocoques. En outre, les réactions immunologiques induites par ce dernier sont beaucoup plus complexes que celles observées en présence du *S.aureus*. En effet, elles peuvent conduire à la formation de taux élevé d'auto-anticorps spécifiques.

- **Le Streptococcus pyogenes, du groupe A** de Lancefield, est mis en cause dans une forme minoritaire d'angines rouges (la majorité est d'origine virale), d'infections cutanées (impétigo), d'abcès, d'infections broncho-pulmonaires...

On notera par ailleurs que les angines à streptocoque A peuvent être associées à la scarlatine. En l'absence de traitement –particulièrement chez le sujet jeune- leur évolution peut s'avérer redoutable -rhumatisme articulaire aigu (RAA)-.

- **Le Streptococcus agalactiae, du groupe B** de Lancefield, marquera sa responsabilité chez le nouveau-né (méningites, septicémies) et parfois lors d'infections vaginales et urinaires.

- **Le Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque)**, est un des principaux responsables de mortalité d'origine infectieuse dans les pays industrialisés. Particulièrement redoutable chez les personnes âgées, les nourrissons et les nouveau-nés chez qui il provoque des infections broncho-pulmonaires, sa responsabilité est également rapportée dans les otites et les sinusites dont les formes d'évolutions peuvent s'avérer péjoratives - méningites purulentes-.

- **Streptocoque D ou Enterocoque**

Faisant partie de la flore intestinale, il se trouve également dans le périnée et les régions péri-génitales. Cette localisation expliquerait la fréquence des auto-infections urinaires à streptocoques D. Il est aussi responsable des endocardites et des septicémies [39].

### **c- Anaérobies**

On distingue au moins trois germes:

Le Clostridium perfringens dont l'un des réservoirs est l'intestin humain. Il est l'agent de la gangrène gazeuse.

On notera aussi le Clostridium tetanii: agent du tétanos et le Clostridium difficile: responsable notamment des diarrhées nosocomiales.

### 3.5.2 Les autres agents

- **Les viroses**

De toutes les infections nosocomiales documentées, seulement 5% sont causées par des virus -dont l'unique réservoir en milieu hospitalier est l'homme-. Les services de pédiatrie sont de loin les plus affectés.

Ainsi, le virus respiratoire syncytial dont la contagiosité est extrême et prolongée est responsable des épidémies nosocomiales dans les services de néonatalogie.

L'implication des virus (hépatite B, CMV, VIH), dans un contexte nosocomial est avérée autant chez l'adulte que chez l'enfant [40].

- **Les Infection fongiques**

Signée par une fréquence croissante enregistrée ces dernières années, l'émergence des champignons microscopiques comme agents pathogènes majeurs est notable.

Ils prospèrent sur un terrain d'immunodépression et/ou à la suite ou au cours d'antibiothérapie à large spectre, et/ou d'alimentation parentérale.

Les infections fongiques les plus récurrentes sont l'aspergillose dont l'origine est exogène et les candidoses dont les sources peuvent être digestives ou provenant de solutions contaminées: collyres, liquide d'alimentation [41].

- **Les parasitoses**

Elles peuvent aussi revêtir un caractère nosocomial.

Les plus fréquemment rencontrées sont: Le plasmodium lors des transfusions, sarcoptes scabiei (agent de la gale) et le pneumocystis carinii qui est l'agent opportuniste responsable de la pneumopathie nosocomiale en néonatalogie et chez les malades immunodéprimés [40].

## 4 Définitions et moyens diagnostiques des principales infections nosocomiales.

### 4.1 Définition des états infectieux

#### 4.1.1 Sepsis

Il s'agit d'un (syndrome inflammatoire réponse systémique) SIRS dont la cause déclenchante est une infection.

Son diagnostic repose sur la présence d'au moins deux des manifestations suivantes :

Une température supérieure à 38 °C, ou inférieure à 36°C. Une fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/min. Une fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles/min ou une

hypocapnie inférieure à 32 mmhg. Un nombre de globules blancs supérieur à 12000/ min ou inférieur à 4000/mm<sup>3</sup> ou la présence de 10% des formes immatures.

#### **4.1.2 Sepsis sévère**

Première étape ascendante de l'évolution péjorative du Sepsis « simple ». Il s'agit d'un syndrome infectieux grave secondaire à une infection généralisée qui se propage du foyer d'infection initiale par voie sanguine vers la totalité de l'organisme. Son diagnostic est à évoquer chez les patients ayant un tableau de réponse inflammatoire systémique accompagnée d'une hypotension et / ou d'une hyperlactatémie. Une défaillance d'organe est recherchée : hypoxémie artérielle, oligurie aiguë, créatinine > 2,0 mg·dL<sup>-1</sup> (177 μmol·L<sup>-1</sup>), anomalies de la coagulation, thrombocytopénie, hyperbilirubinémie [42].

On notera que l'hyperlactatémie est un critère important puisque l'hypotension à ce stade est inconstante. On parle d'ailleurs d'état de choc cryptique [43].

#### **4.1.3 Choc septique**

Il s'agit d'une défaillance circulatoire aiguë, causant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux. Il est l'une des causes du collapsus cardio-vasculaire.

Son diagnostic est signé par l'apparition ou la persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 90 ou PAD < 40 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion périphérique (Lactatémie = 4 mmol/L, oligurie) et ce, malgré un remplissage vasculaire adéquat, au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection.

#### **4.1.4 Syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV)**

Le diagnostic de dysfonction est prononcé à l'endroit d'un organe quand celui-ci n'est plus en mesure d'assurer complètement la part d'homéostasie de l'organisme dont il est en charge.

Le score OSF de Knaus, le SOFA et le MOD score de Marschall ont une valeur pronostique au cours du SDMV.

## 4.2 Principales infections nosocomiales

### 4.2.1 Infections urinaires

Elles constituent l'un, sinon le plus grand, contingent des infections hospitalières bactériennes ou fongiques.

Liées à la sonde urétrale -à demeure- même pour une courte durée et/ou aux examens endoscopiques, elles peuvent intéresser tout l'arbre urinaire, par voie ascendante. La prédominance bactérienne est de type endogène.

Sonde vésicale	Symptômes	Leucocyturie $\geq 10^4$ /ml	Bactériurie	Interprétation
±	+	+	$\geq 10^3$ UFC/ml	Infection certaine
±	+	-	$\geq 10^6$ UFC/ml et 1 ou 2 espèces isolées ; quelle que soit l'espèce bactérienne	Infection débutante ou sujet neutropénique ?
±	+	-	$\geq 10^3$ UFC/ml et 1 ou 2 espèces isolées ; uropathogène reconnu (par exemple : <i>E. coli</i> )	Infection débutante ou sujet neutropénique ?
-	-	±	Seuil de détection $> 10^3$ UFC/ml	Contamination ? ECBU à refaire
+	-	±	Seuil de détection $> 10^3$ UFC/ml	Colonisation

Tableau 2 : Diagnostic de l'IU selon les cas

### 4.2.2 Bactériémie

Le diagnostic est prononcé en présence d'au moins une hémoculture positive prélevée au pic thermique (avec ou sans signe clinique) sauf pour les micro-organismes suivants :

- Staphylocoques à coagulase négative (SCN).
- *Corynebacterium* spp.
- *Propionobacterium* spp.
- *Micrococcus* spp.
- *p. occus* spp. N
- *Alcaligenes Xanthomonas*).
- *Acinetobacter* spp.
- *Pseudomonas* autre que *P. Aeruginosa*.

esquels deux hémocultures positives prélevées lors de ponctions différentes sont exigées.

Les syndromes septiques (sans hémocultures positives) ne rentrent pas dans cette définition.

En revanche, ils peuvent être surveillés séparément en utilisant par exemple les critères de Bone.



### 4.2.3 Pneumonie nosocomiale

Avec une prévalence chiffrée à 15% elle représente la principale cause de mortalité due aux infections nosocomiales.

Très rarement d'origine hémotogène elle est significativement liée à l'inhalation des sécrétions oto-pharyngées.

Les troubles de la conscience, l'anesthésie générale, la présence de troubles de la toux et de la déglutition, l'insuffisance respiratoire (aiguë ou chronique), l'insuffisance cardiaque, le tabagisme, les traitements antibiotiques antérieurs à large spectre... représentent les facteurs de risque de choix de ce type d'infection.

Aussi, on notera que certaines pneumonies sont conséquentes à des gestes plus ou moins invasifs - trachéotomie, suppléance ventilatoire, inhalation d'aérosols et l'exploration bronchique –

Tableau 3 : Critères diagnostiques de la pneumonie nosocomiale

À la <b>radiographie du thorax ou au scanner</b> , présence d'une ou plusieurs opacités parenchymateuse(s), récente(s) et évolutive(s)
Et <b>identification d'un microorganisme</b> isolé à partir d'un des prélèvements suivants
- Expectoration s'il s'agit de <i>Legionella pneumophila</i>
- Aspiration endotrachéale quantitative chez le patient intubé (>10 <sup>5</sup> UFC/ml)
- Lavage bronchoalvéolaire avec au moins 5 % de cellules contenant des bactéries (phagocytose) à l'examen direct après centrifugation ou plus de 10 <sup>4</sup> UFC/ml
- Prélèvement par brosse télescopique protégée ou prélèvement trachéal distal par cathéter protégé avec plus de 10 <sup>3</sup> bactéries/ml (en l'absence d'antibiothérapie récente)
- Ponction d'un abcès pulmonaire ou pleural
- Pneumonie ou abcès authentifié(e) par un examen histologique
Ou sérologie si le taux d'anticorps est considéré comme significatif
Ou présence dans les urines d'antigène soluble de <i>Legionella</i> (légionellose pulmonaire)
Ou au moins l'un des signes suivants
- Purulence de l'expectoration (des sécrétions trachéales chez des malades ventilés)
- Fièvre > 39 °C d'apparition récente
- Hémo-cultures positives à une bactérie pathogène, en l'absence de tout autre foyer, et en l'absence d'infection sur cathéter

Les critères diagnostiques sont décrits dans le tableau ci-dessus.

Le patient intubé et ventilé (pneumonie acquise sous ventilation mécanique: PAVM) est un cas particulier. Son diagnostic est à évoquer à la lumière

- d'une association de signes cliniques, radiologiques et biologiques.
- de l'identification du ou des germe(s) responsable(s) par brossage bronchique protégé, ou lavage broncho-alvéolaire, ou aspiration endotrachéale quantitative.

On notera toutefois la distinction à remarquer entre PAVM précoces : < 5 jours (germes communitaires) et tardives: = 5 jours (germes multirésistants).

Aussi particulière qu'importante, la légionellose pulmonaire est une pneumonie nosocomiale causée par l'environnement hospitalier (climatisation, eau chaude plus que froide du robinet source d'aérosol contaminant). Elle peut être redoutable voire mortelle chez le sujet âgé et l'immunodéprimé.

#### **4.2.4 Infections liées au cathéter**

Il s'agit de complications iatrogéniques toujours nosocomiales, dont le point de départ est le cathéter. Susceptibles d'aggraver le pronostic initial notamment lorsqu'il s'agit de cathéters veineux centraux, les complications qui leur sont associées peuvent être locales ou générales - thrombophlébite suppurée, bactériémie, endocardite infectieuse- Elles représentent 3 % des IN.

Ainsi selon l'évolution des cas, le diagnostic de l'infection liée au cathéter doit être évoqué à la lumière d'une :

- Culture positive du cathéter.
- Et régression totale ou partielle des signes infectieux à l'ablation du cathéter,
- ou pus franc ou liquide puriforme au niveau de l'émergence ou de la tunnellisation du cathéter.

Le diagnostic de l'Infection bactériémique liée au cathéter, quant à lui, doit être posé à l'appui :

- Hémocultures périphériques positives (prélevées par ponction veineuse).
- Et un des critères suivants :

##### Avant retrait du cathéter :

infection du site d'implantation avec isolement du même microorganisme que dans les hémocultures

ou rapport des concentrations en microorganismes de l'hémoculture prélevée sur cathéter et des hémocultures périphériques

ou délai de positivation des hémocultures prélevées par le cathéter plus court que celui des hémocultures prélevées en périphérie.

##### Après retrait du cathéter :

culture positive du cathéter avec le même microorganisme que dans les hémocultures.

#### **4.2.5 Infections du site opératoire : ISO**

Avec une proportion estimée à 14% elles représentent la troisième cause des infections nosocomiales . Leur pronostic, particulièrement redoutable, fait d'elles une cible privilégiée des plans de prévention. En France leur surveillance constitue un des indicateurs du tableau de bord des IN (« SURVISO » disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/>).

Le risque d'ISO varie selon l'état préopératoire du patient (mesuré par le score ASA « American Society of Anesthesiologists »), la durée de l'intervention et le degré de contamination du site opératoire (classe de contamination d'Altemeier).

Fonction du type de geste opératoire, leur diagnostic doit être évoqué à l'appui des signes d'infection suivants :

- La présence de pus franc ou d'un liquide puriforme provenant d'une cicatrice ou d'un drain placé dans l'organe ou le site ou l'espace (séreuse).
- Ou la présence d'un micro-organisme, associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture d'un prélèvement de l'organe ou du site infecté.
- Ou la présence de signes locaux inflammatoires nécessitant une reprise de l'incision.
- Ou des signes d'infection observés lors d'une ré-intervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.
- Un délai de survenue compatible

Dans les 30 jours suivant l'intervention.

Ou dans l'année s'il y a mise en place d'une prothèse ou d'un implant.

## **5. Les antibiotiques**

Ce sont des molécules antibactériennes possédant la propriété de tuer (bactéricide) ou de limiter la propagation (bactériostatique).

Ils sont regroupés en familles selon leur structure, leur mode d'action, leur spectre antibactérien, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, et leurs effets secondaires.

Le choix des familles d'antibiotiques décrits ci-après est motivé par la problématique des infections nosocomiales traitées dans ce mémoire.

### **5.1 Les Beta-Lactamines**

Au regard du nombre et de la diversité des molécules disponibles, elles sont de loin la plus importante famille d'antibiotiques. Il s'agit d'un bactéricide dont le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne [44].

## **5.2 Les pénicillines G ET V**

Sont réputés être actifs sur : les streptocoques (y compris le pneumocoque), entérocoques, méningocoques, gonocoques, corynebacterium diphteriae, listeria, leptospires, treponema pallidum, clostridies, fusobactéries.

Elles sont inactives sur : les staphylocoques producteurs de pénicillinases (bêtalactamases), les bacilles à Gram négatif.

La Benzylpénicilline est indiquée dans le traitement d'infections à germes Gram positif non producteurs de bêta-lactamases (streptocoques, Neisseria meningitidis).

En monothérapie, la Pénicilline G demeure le traitement d'angines à streptocoques et de méningites à méningocoques ou à pneumocoques.

## **5.3 Les pénicilline M**

Méticilline, raficilline, oxacilline et cloxacilline, font partie de la famille de cet antibiotique. Bien que leur spectre englobe celui de la pénicilline G, leur activité est moindre à l'égard des streptocoques. Cependant leur activité anti-staphylococcique constitue leur particularité essentielle [44, 45].

## **5.4 Les aminopénicillines**

Leur spectre couvre les cocci gram positif et les bacilles à gram négatif dont notamment l'E. Coli, les salmonelles, le shigella, la proteus mirabilis, l'hemophilus influenzae.

Etant inactivées par les bêtalactamases, leur association aux inhibiteurs de bêta-lactamases est une alternative pertinente

## 5.5 Les carboxypénicillines

Ils sont issus de l'association de deux molécules (la carbenicilline et la ticarcilline). Du fait d'une activité anti-pseudomonas ils sont aussi dénommés les pénicillines anti-pyocyaniques. Actives sur certains germes aérobies, aéro-anaérobies ou anaérobies stricts naturellement résistants aux amino- pénicillines et aux céphalosporines de première génération ces molécules sont inactives en ce qui concerne les entérocoques.

## 5.6 Les céphalosporines

Leur spectre d'activité sur les bacilles gram négatif permet de les classer en trois générations

Les céphalosporines de première génération;

Leur efficacité est rapportée pour la majorité des anaérobies de la cavité buccale et non en ce qui concerne les entérocoques. Ils sont ainsi actifs sur les staphylocoques sensibles à la meticilline, les streptocoques pyogènes, les pneumocoques, H.Influenzae, M.Catarrhalis, E. Coli, proteus mirabilis, Klebsiella, salmonella et Shigella.

Les céphalosporines de deuxième génération :

Il s'agit d'une amélioration du spectre de ceux de la première génération par une activité supérieure en ce qui concerne l'H. Influenzae et moraxella catarrhalis.

Les céphalosporines de troisième génération découlent d'une amélioration du spectre de ceux de la deuxième génération.

Elles sont particulièrement efficaces sur l'H. Influenzae et moraxella catarrhalis et sur les entérobactéries non productrices de céphalosporinases.

Des différences de puissance antibactérienne existent toutefois d'une molécule à l'autre. Ainsi la ceftazidime est celle qui est la plus active s'agissant de la Pseudomonas Aeruginosa.

## 5.7 Les inhibiteurs des bêtalactamases

Le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines s'exprime le plus fréquemment par la sécrétion des bactéries de bêta-lactamases.

C'est le cas du staphylocoque doré, des entérobactéries et des Hemophilus...

Ainsi, l'association d'autres molécules à l'ampicilline ou à l'amoxicilline permet d'obtenir l'inactivation de ces enzymes à l'origine de la résistance. Il peut ainsi s'agir de l'acide clavulanique ou de sulbactam. - céphalosporines inhibitrices des bêta-lactamases-.

## 5.8 Les Aminoglycosides

Quoique assez anciens, les aminosides gardent une activité bactéricide remarquable vis-à-vis de nombreux germes, en particulier les bacilles gram négatif aérobies, même ceux devenus résistants, d'où leur fréquente indication dans les infections sévères, en particulier en milieu de réanimation. Les aminosides agissent sur la bactérie à différents niveaux et la désorganisent (membrane cytoplasmique, fixation sur le ribosome, modification du transport ionique...).

Leur durée de vie leur confère un effet bactéricide intense, précoce et durable -après arrêt d'antibiotiques-: c'est l'effet post-antibiotique.

Leur spectre englobe tous les grams négatifs aérobies (bacilles ou cocci) les staphylocoques et les bacilles gram positifs.

En revanche, les streptocoques, dont les entérocoques et les pneumocoques, ainsi que les germes anaérobies, sont naturellement résistants. La néphro-toxicité et l'oto-toxicité de tous les aminosides sont bien connues.

Les aminosides sont pratiquement toujours associées à d'autres antibiotiques: bêta-lactamines ou fluoroquinolones dans les infections sévères à bacille gram négatif, pénicilline M, céphalosporines ou glycopeptides en cas d'infection à staphylocoques [46]

## 5.9 Les quinolones

Au regard de leur spectre élargi, de leur biodisponibilité et de la possibilité de les utiliser par voie orale les fluoroquinolones sont un apport incontestable dans l'antibiothérapie.

Leur activité bactéricide rapide est reconnue grâce à l'inhibition de la réplication de l'ADN des bactéries qui leur sont sensibles.

Les quinolones se déclinent en trois générations :

- Quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :

(Acide nalidixique, oxolinique, fluméquine...) ont un tropisme sur les infections de la sphère urinaire dues aux bacilles gram négatif. Leur intérêt est cependant « limité » en milieu de réanimation.

- Quinolones de 2<sup>ème</sup> génération : (Ofloxacin, pefloxacin, ciproxine, norfloxacin...)

plus actives sur les entérobactéries et sur d'autres bacilles et cocci à gram négatif tels que: haemophilus, neisseiria gonorrhoe et meningitidis, brahamella catarrhalis...

Leur spectre intéresse aussi le bacille pyocyanique et sur les staphylocoques.

- Quinolones 3<sup>ème</sup> génération : (temofloxacin, sporfloxacin) sont dotées d'une activité supérieure – que ceux de la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations- à l'égard des streptocoques.

Toutefois, l'émergence et l'augmentation des souches résistantes dont notamment les staphylocoques et la pseudomonas incitent à réserver l'indication des quinolones aux infections pour lesquelles il existe un bénéfice eu égard aux autres antibiotiques (efficacité, tolérance, coût) [46, 47].

### **5.10 Les glycopéptides**

De structure complexe, la famille des glycopeptides comprend notamment la vancomycine, la téicoplanine et la ristocétine.

Leur mode d'action s'appuie sur l'inhibition de la synthèse de la paroi des bactéries gram positif en phase de multiplication grâce à l'augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire et l'inhibition de synthèse de l'acide ribonucléique.

Le spectre d'activité est limité aux bactéries gram positif notamment les staphylocoques (doré et à coagulase négatif qui soient ou non sensibles ou résistants à la pénicilline ou à la méticilline), le listéria et certains Clostridium. [46, 47].

### **5.11 Les fusidanes**

L'acide fusidique -représentant des fusidanes- inhibe la synthèse protéique après pénétration intra-cytoplasmique.

Il est bactériostatique mais peut se comporter en bactéricide à haute concentration.

Son spectre est par prédilection anti-staphylocoque aureus sensible ou résistant à la méticilline. Les entérobactéries et le pseudomonas lui sont naturellement résistants.[45]

### **5.12 Les imidazoles**

Les imidazolés sont des agents antiparasitaires et antifongiques parmi lesquels on distingue les 5nitro-imidazolés qui se démarquent particulièrement par une activité remarquable sur la majorité des bactéries anaérobies strictes.

Leur capacité remarquable de diffusion tissulaire et les taux élevés atteints dans les abcès justifient leur large utilisation et ce, malgré la disponibilité d'autres antibiotiques actifs.

Ils agissent sur la synthèse de l'ADN bactérien et sont rapidement bactéricides- sur la plupart des bactéries anaérobies-.

Parmi les autres germes sensibles, en ce qui concerne les bacilles gram négatif, on notera (*bacteroides fragiles*, *gardenella vaginalis*, *fusobacterium*), et (*clostridium difficile*, *clostridium perfringens*) pour ce qui est des bacilles à gram positif sporulés.

Toutefois ont été rapportées des souches résistantes de bactéricides fragiles. [45, 46]

## **6. Résistance bactérienne aux ATB**

Dans la littérature, la définition de la « résistance aux antibiotiques » repose globalement sur les deux critères suivants.

Une souche est dite résistante lorsque celle-ci est capable de supporter des concentrations d'ATB plus élevée que celles qu'on peut atteindre in-vivo.

Une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'ATB notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. D'après la littérature on distingue deux types de résistance bactérienne aux ATB :

La résistance naturelle qui est déterminée par le patrimoine génétique naturel de la bactérie.

Ainsi, certaines espèces bactériennes sont intrinsèquement résistantes à certains antibiotiques (résistance des anaérobies et streptocoques aux aminosides, des entérocoques et listéria aux céphalosporines). Cette résistance définit le spectre naturel d'activité d'un antibiotique.

La résistance acquise intéresse, seulement certaines souches au sein d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique donné. Quatre mécanismes expliqueraient cette résistance [48]

Une modification des enveloppes bactériennes qui empêche l'antibiotique de traverser la paroi et donc d'atteindre sa cible.

La production d'enzymes inactivatrices qui modifient l'agent antibactérien et le rendent inactif.

Une modification de la cible qui ne reconnaît donc plus l'antibiotique.

Une substitution de la cible : est mis en cause l'apport par un ADN exogène (plasmide) d'une nouvelle cible insensible à l'action de l'antibiotique.



Hormis ce dernier cas qui est d'origine plasmidique, les trois premiers mécanismes sont soit d'origine plasmidique soit d'origine chromosomique.

## **Chapitre II**

### **Epidémiologie et état des lieux des infections nosocomiales en réanimation**

# 1. Contexte et particularité des services de réanimation

Quelle que soit l'orientation spécifique des structures de réanimation (chirurgicales, médicales ou mixtes) celles-ci prennent en charge des patients dont le processus vital est menacé par la survenue d'une ou de plusieurs défaillances organiques telles que : l'instabilité hémodynamique, la détresse respiratoire, l'insuffisance rénale aiguë, des troubles graves du rythme et des affections neurologiques.

Ces défaillances sont conséquentes soit à un traumatisme, soit à une affection aiguë grave, soit à l'aggravation d'une affection chronique, ou souvent à l'intrication de deux ou plusieurs phénomènes.

Avec une organisation de prise en charge articulée selon trois niveaux graduellement croissants à savoir :

- les unités de soins continus : prise en charge du risque de défaillance vitale.
- les unités de soins intensifs : prise en charge d'une défaillance unique sur une durée limitée (ces unités sont souvent spécialisées, en cardiologie (USIC), néphrologie, néonatalogie, infectieux, etc.).
- les services de réanimation : prise en charge prolongée de défaillances multiples.

L'objectif principal de la réanimation est de pallier cette menace vitale en assurant au patient une suppléance adéquate pour un retour rapide à une autonomie suffisante.

Sachant que l'évolution du patient est fonction de la gravité des atteintes initiales, des pathologies associées et des réserves physiologiques celle-ci peut être favorable et prendre quelques jours, voire quelques semaines, ou s'avérer totalement défavorable.

L'étude [49] rapporte que i) sur un total de six patients, seulement cinq survivront à leur séjour en réanimation et que ii) 50% des décès enregistrés dans un hôpital accueillant des urgences et comprenant des unités de réanimation se produisent dans les unités de réanimation.

Marquées par des débuts particulièrement timides en termes de capacité techniques et interventionnelle, les compétences de la réanimation n'ont depuis cessé d'évoluer.

En effet, grâce à l'expertise excellente d'équipes pluridisciplinaires et à un plateau technique de pointe la prise en charge s'étend massivement à des patients de plus en plus âgés, de plus

en plus lourd et de plus en plus grave – multitarés, polypathologiques- . Cependant dont l'évolution défavorable est parfois quasi-certaine.

Ces situations extrêmement difficiles et délicates aussi d'un point de vue décisionnel, conduisent à des d'impasses thérapeutiques.

C'est entre autres pour y faire face que les médecins réanimateurs, et ceux opérant dans les unités de soins intensifs ont développé des outils d'évaluation de l'état du patient et de l'efficacité des pratiques thérapeutiques qu'ils engagent.

Parmi ces outils : les scores Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) I, II, III et IV, les simplified acute physiology score (SAPS) I, II, le score de Glasgow et le score Oméga -pris en compte dans l'évaluation des services-.

Ces derniers permettent de mesurer -pour certains de façon indirecte- la probabilité de mortalité attendue sur la base de la gravité initiale des malades –calculée lors de leur admission en réanimation-. Ils permettent aussi, grâce au ratio de mortalité observée/prédite, une évaluation de la performance des services.

On notera, fort heureusement, que malgré les évolutions épidémiologiques citées plus haut – patients plus âgés, motifs d'hospitalisation plus graves- l'évolution des taux de mortalité dans les services de réanimation est à la baisse.

L'étude [49] ayant documenté un total de 100 554 hospitalisations en réanimation recensées entre 1993 et 2000, rapporte certes une augmentation de 7% à 10% de la fréquence des chocs infectieux au cours de la décennie 1990-2000- soit 8 251 patients atteints de chocs infectieux, elle révèle par ailleurs, une réduction de la mortalité.

Celle-ci chute de 62% à 56%, alors que le score de gravité initial chez ce type de patient restait inchangé.

On notera que,-d'après les données de cette étude - 50% de malades avaient une pathologie associée menaçant le pronostic vital à plus ou moins long terme, et 60% étaient âgés de plus de 60 ans. Leur durée moyenne de séjour en réanimation était estimée à environ 2 semaines, en sachant que celle-ci variait considérablement, allant de quelques heures à plusieurs mois.

## **2. État des lieux et épidémiologie des IN acquises en réanimation**

Dans les services de réanimation, les infections nosocomiales représentent le premier événement indésirable en termes de fréquence[50]. Avec une proportion de 87% de l'ensemble des pathogènes isolés, la cause bactérienne est de loin celle qui prédomine.

La prévalence estimée se situe, d'après [51] entre 15 et 25% et à 30% selon [52].

Aussi l'étude The European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) [53], menée en 2007 auprès de 1 265 services de réanimation de 75 pays révèle une forte prévalence.

En effet, sur un total de 13 796 patients documentés, 7 087 (51,4%) étaient objectivés de statut nosocomial dont seulement 16% de cause fongique.

Les taux des scores SAPS II et SOFA calculés à l'admission ainsi que la fréquence de comorbidité chez les patients infectés étaient plus importants que chez les patients n'ayant pas connu d'épisode nosocomial. Parmi la totalité des infections recensées, celles touchant le site pulmonaire prédominent avec 64%, suivies des infections du siège abdominal qui enregistrent 19,6%.

Les bactériémies, les infections du compartiment néphro-urinaire et celles en lien avec les cathéters veineux comptabilisent respectivement : 15,1%, 14,3% et 4,7%.

Les résultats de l'étude de Vincent et al menée en 1995 sur la base de l'étude EPIC [54] portant sur 1 417 services de réanimation de 17 pays européens- chiffraient le taux de prévalence à 20,6%.

On notera donc, que ce taux s'est peu modifié en dix ans eu égard aux résultats de l'étude SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) [55], il marque néanmoins une hausse substantielle de la prévalence en 2006 à 23,7%.

Au regard de ces résultats et de ceux de l'institut national de veille sanitaire, la France, se situe dans la moyenne européenne avec un taux de prévalence de l'ordre de 22,4%.

En ce qui concerne l'année 2010 [56], d'après les données du réseau d'alerte et d'investigation des infections nosocomiales (RAISIN) opérationnel depuis 2004 [50], 13,2% des patients hospitalisés plus de 48H en réanimation ont présenté au moins un site de surveillance infecté (pneumopathie, bactériémie, infection ou colonisation sur cathéter veineux central, infection urinaire). On notera que ce taux est légèrement moins élevé que celui enregistré en 2004 – 14,1%- [57]

Ainsi, en ce qui concerne l'année 2010 les pneumopathies sont les sites les plus fréquemment observés, suivies respectivement des bactériémies, des infections urinaires et des infections inhérentes aux CVC.

De toutes les pneumopathies recensées, celles-ci étaient des PAVM dans 88,6% des cas et dites vraies au sens de la définition (avec preuve microbiologique 1,2 ou 3) dans 87,3%. 94,8% des infections urinaires étaient associées au sondage.

Concernant les bactériémies, les portes d'entrée les plus en cause sont les voies vasculaires, la sphère pulmonaire et l'appareil digestif. Cependant, 32,2% de ce type d'infection demeuraient d'origine non déterminée.

Les délais d'apparition de l'évènement nosocomial objectivés dans ce rapport -exprimés en médiane par rapport à la date d'admission- sont : 9 j pour les pneumopathies, 12 jours pour les bactériémies, 13 jours pour les infections urinaires, 13 jours en ce qui concerne les cultures positives de CVC (cathéter veineux central) (COL, ILC ou BLC) -19 jours pour les BLC-.

S'agissant des taux d'incidence des différentes IAR (infections acquises en réanimation), le rapport de 2009 [58] révèle les résultats suivants : pour les pneumonies 15 pour 1000j d'intubation ; pour les infections urinaires 5 pour 1000j de sondage ; pour les bactériémies 3 pour 1000j d'hospitalisation; pour les bactériémies liées aux cathéters veineux centraux (KTC) 0,89 pour 1000j de cathétérisme.

Ces taux sont en partie en nette régression depuis 2004 en ce qui concerne les pneumonies (- 6,5%) et les infections urinaires (- 39,3%).

En revanche, une augmentation est à souligner : (+7,9%) pour les bactériémies et (+27,1%) pour les bactériémies liées aux CVC [58].

Concernant l'écologie bactérienne, la proportion des germes les plus fréquemment isolés dans les réanimations françaises est comme suit: *Pseudomonas aeruginosa* (14,4%), *Escherichia Coli* (12,5%), *Staphylococcus aureus* (12,2%), *Staphylococcus epidermidis* (7,3%) et *Candida albicans* (5,4%).

## **2.1 Multi-résistance bactérienne, définition et état des lieux de la diffusion.**

Du fait de l'absence d'un consensus, les définitions en vigueur dans la littérature sont hétérogènes.

Elles tiennent compte le plus souvent du caractère phénotypique au détriment des données génotypiques.

Cependant, la définition la plus couramment utilisée est celle qui considère qu'une bactérie est multi-résistante dès lors que celle-ci est résistante à au moins 3 classes d'antibiotiques connues comme lui étant naturellement efficace[59].

Corroborant en grande partie cette définition, une réunion d'experts [60] définit la multi-résistance comme l'acquisition d'un mécanisme de résistance à au moins trois classes antimicrobiennes, la résistance extensive comme l'acquisition d'une résistance à toutes les classes antibiotiques excepté à une ou à deux et la toti-résistance comme une résistance à toutes les classes antibiotiques.

On notera que les études ayant porté sur cette thématique ont inclu différentes espèces et considéré différents mécanismes.

Par ailleurs, depuis plusieurs années la diffusion de la résistance bactérienne semble concerner l'ensemble sinon presque toutes les espèces. Ce phénomène, pour le moins inquiétant, est la conséquence de la transmission croisée et de la pression de sélection d'antibiotiques observées dans toutes les unités de soins et plus particulièrement celles de réanimation.

Après que l'émergence de bactéries à gram négatif (BGN) multi-résistants eut prédominé durant les années 70-80, c'est la résistance des bactéries à gram positif qui reprit le dessus à la fin des années 80. Sachant que la première reconnaissance de résistance rapportée concerne les staphylococcus aureus à la pénicilline dans les années cinquante (75% de résistance en 1952 à cause de la production de béta-lactamases) [61].

Les résultats des études ayant documenté cette problématique -la résistance bactérienne- révèlent que la proportion des staphylococcus aureus résistant à la méticilline, des entérocoques résistant à la vancomycine et des BGN munis de béta-lactamases à spectre élargi à médiation plasmidique [62] prédominent parmi les bactéries résistantes.

Il est aussi rapporté selon cette même étude [62] qu'entre 1993 et 2002, la proportion des *P. aeruginosa* multi-résistants s'est multipliée par 3 alors que les souches d'*A. baumannii* résistantes aux carbapénèmes ont augmenté de 20%.

Aux Etats-Unis, - ainsi qu'au Japon - où des souches de staphylococcus à sensibilité diminuée à la vancomycine ont été isolées le nombre des bactéries causales des infections nosocomiales résistantes aux céphalosporines de troisième génération a significativement augmenté entre 1986 à 2003. Il s'est multiplié par 10 s'agissant des souches de *Klebsiella pneumoniae* et par 2 pour ce qui est de l'*E.coli*.

En ce qui concerne la France, le réseau de surveillance REA-Raisin, rapporte qu'en 2009, 34.8% des infections à *S. aureus* étaient dues à des SARM (Vs 48.7% en 2004), 25,4% des entérocoques étaient résistants à l'ampicilline, 24% des entérobactéries étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération dont 14% possédaient une  $\beta$ -lactamase à spectre élargi. Enfin, 18% des *P. aeruginosa* étaient résistants à la ceftazidime [58]



## 2.2 Impact de la résistance dans la virulence bactérienne

Le mécanisme de résistance acquis par une bactérie résulte soit d'une mutation chromosomique intrinsèque, soit de l'acquisition d'un matériel génétique extrinsèque. D'après les auteurs de l'étude [63] -indépendamment du modèle mathématique utilisé pour simuler à l'échelon de la bactérie les conséquences de la résistance- l'acquisition de résistance a un coût énergétique « ie fitness » pour la bactérie.

Ce dernier conditionne sa survie, la fréquence de la résistance et l'allure d'évolution de cette résistance en présence des molécules antibiotiques utilisées. Ainsi, d'après les résultats des études [64, 65], les bactéries ayant acquis une résistance présentaient très rapidement des mutations compensatoires afin de réduire les coûts énergétiques sans perdre le ou les mécanismes de résistance intégrés.

Une question peut naturellement émerger quant à l'association virulence-résistance. En effet, celle-ci dépendrait d'après [66, 67] du mécanisme de résistance lui-même. Toutefois, bien que les résultats de certaines études soient contradictoires [68, 69] il ne semble pas exister d'augmentation de la virulence du SARM, comparativement au SAMS. Les mêmes conclusions sont émises par [70] s'agissant des souches sécrétrices de la toxine de Leucocidine Pantone-Valentine (LPV) y compris dans les modèles animaux [71].

Alors que des arguments en faveur d'une diminution de la virulence des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (hVISA/VISA) ont été rapportés par l'étude [72, 73], d'autres travaux associent les souches de *P. aeruginosa* résistantes aux antibiotiques à une plus grande virulence [74].

Parmi les études cliniques ayant documenté l'impact de la virulence bactérienne dans le pronostic de l'infection nosocomiale, la plupart suggèrent une moindre pathogénicité des souches étiquetées comme résistantes. Ainsi, la survenue des chocs septiques semble être moins fréquente chez les patients infectés avec des souches ayant des concentrations minimales inhibitrices (CMI) à la vancomycine  $> 2\mu\text{g/mL}$  [75]. En adéquation avec ces résultats, une étude comptant 29 patients atteints de pneumonie nosocomiale à SARM sécréteur de LPV vs 80 patients atteints de pneumonie nosocomiale à SARM non sécréteur de LPV, conclut à l'absence de différence de gravité, de prolongation de durée de séjour et de surmortalité. Cette étude est ponctuée toutefois par quelques biais, notamment l'absence de prise en considération des différents facteurs confondants en

particulier la durée d'exposition au risque, l'âge, l'adéquation thérapeutique et les comorbidités [76].

Par ailleurs, contrairement à ces résultats, l'étude cas-témoins menée sur un total de 119 épisodes comparant l'infections à *P.aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones Vs à celles sensibles aux fluoroquinolones objective en cas d'infection par une souche résistante aux fluoroquinolones : un taux de guérison moindre, un délai de réponse clinique plus long et une surmortalité élevée [77]

## **2.3 Conséquences de la résistance**

### **2.3.1 Conséquences individuelles**

Parmi les conséquences inhérentes à la survenue d'infection dont l'espèce bactérienne a acquis un ou des mécanismes de résistance peuvent être cités: i) un retard thérapeutique, ii) la nécessité de recours à des molécules récentes souvent coûteuses et dont les modalités d'administration et de toxicité sont peu maîtrisées iii) une prolongation de durée de séjour iv) un risque parfois notable de surmortalité.

### **2.3.2 Conséquences infectieuses**

La résistance bactérienne en réanimation est désignée comme responsable de surmortalité - lorsque l'analyse statistique ne prend pas en compte les différents facteurs confondants- [78, 79], cependant il existe autant d'études que de contradictions sur cette thématique -impact de la résistance bactérienne dans le pronostic du patient-.

En effet, les résultats des méta-analyses diffèrent selon le site d'infection étudié [80], et de la prise en compte ou pas des facteurs confondants [81].

Ces divergences de résultats pourraient s'expliquer notamment par la non-prise en compte des facteurs associés à la résistance.

En générale les malades infectés par des souches résistantes présentent des caractéristiques « plus péjoratives » que ceux l'étant par des souches sensibles.

Ils sont sujets à plus de comorbidités, de défaillances viscérales à l'admission et leurs durées de séjours préalables à l'infection sont généralement plus longues.

L'étude [82] rétrospective menée chez des patients atteints d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), portant sur l'identification des facteurs associés aux infections à (BMR), conclut pour ce qui est du groupe des patients infectés par des BMR à une surmortalité liée à un plus grand nombre de comorbidités et de défaillances d'organes.

### **3. Méthodes de surveillance**

En ajustant l'événement nosocomial au principal facteur de risque, les travaux des *Centers for Diseases Control* (CDC) constituent incontestablement les bases méthodologiques de surveillance des infections nosocomiales.

En effet, ces travaux ont montré l'importance d'exprimer les taux en densité d'incidence, rapportant les infections à la durée de procédure au site, sonde urinaire, cathéter veineux central ou ventilation mécanique[83].

Aux USA, la gestion du risque nosocomial est largement axée autour du réseau *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) -datant de 1986, actualisé en 1992 [84], puis en 2004 [85]- où l'unité d'analyse est le service (recueil de données par service tous les jours). Ses méthodes sont largement diffusées et reprises notamment par le réseau allemand « KISS » [86]

Dans le système français – où le premier réseau de surveillance est mis en place par le CCLIN Sud-Est 1995 et dont les compétences territoriales en termes de surveillance se sont élargies depuis 2004 à l'échelle nationale dans le cadre du réseau d'alerte et d'investigation des infections nosocomiales (Raisin). Le second date de 2000. Coordonné par le CCLIN Paris-Nord, il s'agit d'un réseau de surveillance des infections de cathéter central (Reacat), associant à cela des objectifs de recherche qui a fourni depuis sa création des données très utiles à la compréhension et à la maîtrise de ce risque- l'unité de surveillance est le patient, avec un recueil de données individuelles.

Au plan local, ce type de surveillance permet d'agrèger les données individuelles au niveau du réseau et de positionner les services les uns par rapport aux autres en fonction des caractéristiques des patients.

Au niveau inter-régional ou national il - type de surveillance - sert de grille de décryptage des tendances temporelles des taux et des facteurs de risque des événements nosocomiaux (scores de gravité, exposition aux procédures invasives).

Au plan international, la divergence des réseaux nationaux, notamment en ce qui concerne les critères d'inclusion, des définitions diagnostiques et des choix des procédures invasives constitue un obstacle notable.

Cet obstacle rend de fait toute tentative de comparaison –des taux- entre réseaux caduque, sinon très difficile.

D'où l'importance majeure du réseau européen hospitals in Europe link for infection control through surveillance (HELICS) dont l'objectif est d'homogénéiser les méthodes afin de permettre des comparaisons entre pays [87]

Cette absence d'homogénéisation des méthodes existe aussi au niveau national. Elle semble, en apparence, mineure, pourtant elle implique des analyses différentes et conduit à des résultats disparates.

L'enquête menée en 2001 sur les méthodes de surveillance des infections en réanimation des hôpitaux français, ayant porté sur environ deux tiers des services de réanimation ( $n=386$ ) est un très bon exemple.

En effet, 88% des services déclaraient surveiller la présence d'une ventilation mécanique seulement sur la base d'une considération binaire basée sur la présence ou l'absence de ventilation tout en occultant l'impact de la durée de ventilation Vs 78% des services enquêtés prenaient en compte la durée de ventilation.

En ce qui concerne les infections urinaires, 58 % des services notifiaient seulement la présence d'une sonde urinaire alors que 47 % avaient axé leur surveillance sur sa durée de présence [88].

### 3.1 Les biais et limites de la surveillance

Grâce à l'ajustement sur la durée de procédure « d'exposition »-principal facteur de risque- la comparaison des taux d'infection, exprimés en densité d'incidence, est parfaitement envisageable.

Cependant, la complexité des intrications des phénomènes exogènes et iatrogènes auxquelles est soumis le patient fait que le risque d'infection peut varier durant le séjour en réanimation indépendamment de la durée d'exposition à tel ou tel facteur de risque.

La non-prise en considération de cette notion rend tout exercice de comparaison -des taux- difficile et périlleux.

De plus, compte tenu de la densité de l'offre de soins de la structure d'accueil, le risque d'infection peut aussi varier notablement. Cette influence est décrite par divers travaux. D'après[89], le risque de pneumonie sera plus élevé dans un service de réanimation où 100 patients sont ventilés en moyenne cinq jours, que dans un service où 50 patients seront ventilés en moyenne dix jours - alors que la durée totale de la procédure sera in fine identique dans les deux services (500 journées de ventilation)-.

D'autre part, l'absence de définition unique pour une même infection est un appel d'air de biais dans le champ du dénombrement des cas.

Le cas des PAVM (pneumonies acquises sous ventilation mécanique) est un excellent exemple.

Certes, les critères cliniques, biologiques et radiologiques requis pour son diagnostic – PAVM-, ont fait l'objet de nombreuses publications.

Cependant, la diversité des pratiques et les problèmes diagnostiques qui en découlent, dont notamment celles en rapport avec la sensibilité et la spécificité, évidemment variables selon la méthode diagnostique utilisée, constituent une incohérence dans le dénombrement des cas.

Les infections liées au cathéter sont un exemple tout aussi intéressant que celui cité précédemment. Les résultats du travail du groupe Epic aux États-Unis [90] portant sur les critères diagnostiques des hémocultures positives à germes de la flore cutanée commensale montrent sans équivoque une disparité entre les résultats.

En effet, l'analyse de 160 bactériémies sur CVC à ces germes (26 % des bactériémies sur CVC) dans 58 hôpitaux durant 13 mois (McDonald, SHEA Meeting 2001, Toronto, abstract 105) révèle que le taux rapporté de bactériémie à germes de la flore cutanée commensale, parmi l'ensemble des bactériémies sur cathéter, variait de 0% à 60 % selon les hôpitaux.

Dans le même temps, le taux des bactériémies avec une seule hémoculture positive pour ces germes oscillerait de zéro à 86 %. Il est à noter toutefois que, s'agissant particulièrement de ce risque, les critères diagnostiques appliqués en France sont plus restrictifs.

Enfin, le cas des bactériuries est singulier du fait de considérations multiples s'emboîtant les unes sur les autres.

Selon la considération des marqueurs de dénombrements colonisation et infections, les taux pouvaient faire des bons considérables. Cependant, l'arrêt de la réalisation systématique d'un ECBU (étude cyto-bactériologique des urines) hebdomadaire a, ainsi, fait chuter les taux de bactériurie d'environ 40 %.

#### **4. Facteurs de risque des IAR**

A quelques différences près, qui peuvent être imputables à l'orientation « spécifique du service de réanimation », les facteurs de risque d'infection nosocomiale –acquise en réanimation- sont bien établis.

Parmi le grand nombre de travaux ayant documenté ce volet important de l'infection nosocomiale, l'étude EPIC (4). Elle rapporte comme étant facteurs de risque indépendants : les dispositifs invasifs (ventilation mécanique, CVC, sonde urinaire, cathéter artériel pulmonaire), la durée de séjour en réanimation, le patient traumatisé à l'admission et la prophylaxie de l'ulcère de stresse.

Le manque de personnel serait aussi un facteur de risque d'IAR d'après [91] .

À l'échelon individuel, la panoplie des facteurs de risque serait-fonction du type d'infection. Ainsi, pour la pneumonie, les facteurs de risques les plus récurrents sont : les comorbidités (antécédents neurologiques, cardiaques ou pulmonaires), les motifs de cause d'admission en réanimation (brûlé, SDRA, traumatisme thoracique), notion de geste invasif durant le séjour en réanimation (sédation par curares, réintubation...). Les traitements antibiotiques sont, quant à eux, rapportés en tant que facteur protecteur réduisant le risque d'infection de 60% [92].

Le risque d'infection liée au CVC est, quant à lui, associé à la durée du CVC, à un CVC ayant subi un échec de mise en place à la première tentative, à la présence d'une défaillance ou d'une infection d'un autre site concomitant à l'ablation du cathéter. (en France d'après le réseau Reacat)

L'utilisation du CVC pour perfuser des antibiotiques est rapportée comme étant un facteur protecteur de plus de 50 % du risque infectieux [93].

Cependant, il s'agirait plutôt d'un facteur de confusion induit par l'antibiothérapie mise en place car, indépendamment du produit perfusé, le comportement stricto -sensu d'un CVC est celui d'un implant inerte sans motif d'interaction avec le produit du soluté.

En ce qui concerne les BMR suivantes : SARM - qui est la bactérie la plus étudiée [94], les BGN BLSE [95-97], les *P. aeruginosa* multirésistants [96, 97], les *A. baumannii* [98] et les *Stenotrophomonas maltophilia* [99], les facteurs de risque d'acquisition communs sont :

i) le recours aux dispositifs invasifs (ventilation mécanique, KTC, cathéter artériel, sonde urinaire); ii) la pression de sélection antibiotique ; iii) la durée de séjour en réanimation.

Par ailleurs, une hospitalisation antérieure est un facteur de risque d'acquisition de SARM [100, 101] et de BGN BLSE. Une surcharge de travail du personnel infirmier augmente, quant à elle, le risque d'acquérir un SARM (102, 103) ou un *A. baumannii* [].

S'agissant des scores de gravité, les résultats de plusieurs études convergent sur l'absence de capacité prédictive du risque d'infection nosocomiale. Toutefois, certaines études attestent le contraire. Les résultats de l'étude de Machi suka et al [102], menée sur une large cohorte du système de surveillance JANIS, ayant documenté l'association du risque nosocomial et du score APACHE II, sont sans équivoque. Ils révèlent un taux d'infection nosocomiale significativement important dans le groupe de patients dont la valeur du score APACHE II à l'admission était élevée.

Plus ancienne, l'étude Girou et al, menée sur une cohorte de 41 patients du service de réanimation CHU Brousse, avait démontré quant à elle que le risque d'infection nosocomiale était intimement lié à l'évolution des scores de gravité et de complexité thérapeutique durant le séjour plutôt qu'aux seules valeurs des scores de gravité initiaux [103].

## **5. Conséquences des IAR**

Tous les travaux portant sur les IAR sont unanimes quant à son implication dans la prolongation de la durée de séjour d'hospitalisation et donc du surcoût de prise en charge.

Par ailleurs, même si plusieurs études n'accordent pas de rôle franchement déterminant et indépendant de l'IAR dans l'évolution du patient, il est attesté que, pour un même score de gravité mesuré à l'admission, les patients contractant une IAR ont un pronostic moins favorable que ceux n'ayant pas développé d'IAR [55].

S'agissant de la responsabilité de l'IAR dans l'issue fatale du patient, la littérature regorge d'autant de travaux que de contradictions.

Les résultats des études suivantes [54, 55, 103-107], affirment cette association. Elles rapportent en effet, une augmentation du taux de mortalité chez les patients nosocomiaux -en réanimation- par rapport aux patients exempts -estimée de 1,5 à 3-.

Girou *et al.* [103] indiquaient que la mortalité attribuable aux infections nosocomiales était de 44% en réanimation.

Parmi les résultats en contradiction avec ceux présentés ci-dessus, on peut citer l'étude de Van der Kooi [108].

Multicentrique et prospective cette étude hollandaise s'est intéressée aux infections associées aux dispositifs invasifs (ventilation mécanique, KTC et sondage urinaire) en réanimation. Ses conclusions indiquent une absence d'association - facteur de risque indépendant- entre les IAR et le risque de mortalité. Les résultats de l'étude Laupland *et al* [109], documentant l'impact des infections urinaires acquises en réanimation dans la mortalité arrivent à la même conclusion que celles de l'étude [108].

Ces résultats contradictoires sont probablement le fait de la disparité des populations étudiées case-mix et des méthodologies utilisées dans ces différents travaux. Cet argument s'appuie largement sur les notions développées plus haut ayant trait aux biais.

L'étendue de l'augmentation de la durée de séjour en réanimation associée aux IAR qui varie de 4 à 22 jours [103, 105, 106] est le meilleur exemple de ces imperfections méthodologiques.



## **Chapitre 3**

### **Considérations methodologiques pour la construction d'un score pronostique et presentation d'une revue de scores de gravité en usage en réanimation**

# Considérations méthodologiques pour la construction de score pronostique

## 1. Scores pronostiques

Avant d'envisager une quelconque conduite à tenir, le médecin doit composer avec l'état du patient, ses antécédents et sa réserve physiologique. Ces trois paramètres utiles à la décision médicale constituent la gravité du malade à un moment donné.

Ils influenceront sa réponse au traitement à ce même instant.

L'évolution - en amont, et/ou en aval de la prise en charge- qui dépend en grande partie de ces paramètres peut être favorable ou défavorable, lente ou rapide. La prédire est le pronostic [110].

Parmi les évolutions défavorables il peut s'agir de l'apparition d'une complication lors de l'hospitalisation ou à j 28 ; plus grave, de la survenue du décès, à un temps t, plus ou moins rapide (mortalités à 28, 90, 180 et 365 jours).

Selon le contexte, le risque de complications intéresse soit la pathologie, soit l'état général du patient. Son intensité variable, quantifiée sur une échelle de mesure, est appelée score(s)

Au niveau collectif ces scores permettent de décrire la population soignée et d'évaluer la performance des unités où se déroule la prise en charge.

Leur usage, certes courant, est souvent d'initiative volontaire. La France impose l'utilisation du score d'Indice de Gravité Simplifié (IGS) II pour une cotation financière des soins de réanimation.

L'intérêt de la prédiction d'un risque d'événement chez un patient est d'éclairer voire d'influencer le prescripteur lors de ses prises de décisions ou d'éventuelle démarche d'ajustement de ses conduites thérapeutiques.

Toutefois, prédire le pronostic du malade exige une certaine rigueur dont la maîtrise du risque d'erreur.

Celui-ci n'est jamais nul. Il est conséquent à une certaine subjectivité dans le processus d'évaluation, particulièrement en ce qui concerne les patients de réanimation.

Le décret de 2002 prend d'ailleurs acte de cette notion de subjectivité puisqu'il définit la réanimation comme prenant en charge des patients présentant plus d'une défaillance d'organe, mais aussi des patients "SUSCEPTIBLES" de présenter plus d'une défaillance d'organe [111].

On notera aussi, parmi ces exigences de rigueur –pour prédire un pronostic-, l'importance de tenir compte, d'une part, des limites de la conception initiale des scores et, d'autre part, de

l'existence probable de différences entre les populations chez qui les scores seront appliqués et celles ayant permis de les construire.

Dans ce qui suit, nous aborderons, dans un premier temps, la méthodologie de construction des scores et les méthodes alternatives à celle-ci.

Dans un second temps, nous présentons une revue descriptive des principaux score en usages en réanimation .

Seront alors abordés les anciens scores de gravité, les scores dits nouveaux, les scores de défaillance multi-viscérale et enfin les limites de leur utilisation.

## **2. Élaboration d'un score**

### **2.1. Principes généraux**

Le score pronostique est un modèle scientifique établi à partir de paramètres cliniques et biologiques. Souvent issu d'une analyse de régression multivariée, il permet d'évaluer la probabilité d'un événement ultérieur.

Plus la population ayant servi à sa construction est proche de la population générale, plus la validité des scores relevés est meilleure. Comme tout modèle mathématique, un score, quel qu'il soit, devra être régulièrement réévalué en fonction de l'actualisation des données et de son contexte d'application [110, 112, 113].

### **2.2. Type et contraintes de l'étude**

Bien qu'il soit possible d'établir des scores pronostiques à partir de données rétrospectives, le design privilégié est souvent celui d'une étude prospective multicentrique observationnelle [110, 112, 113]. Les études interventionnelles avec des prises en charge différentes peuvent aussi servir pour la construction de scores pronostiques dès lors que cette différence est considérée dans l'analyse statistique.

Le choix d'un critère de jugement clair est quant à lui, un préalable incontournable. Pour la plupart des systèmes pronostiques en usage en réanimation- scores de sévérité compris- ce dernier est la mortalité hospitalière.

Par ailleurs, tout en tenant compte des contraintes de faisabilité liées au terrain, il est impératif d'acquérir des informations exhaustives et exactes afin d'éviter tout jugement subjectif.

Ainsi, les variables prédictives doivent être clairement identifiées, standardisées et reproductibles.

La qualité des données colligées étant primordiale, des procédures d'assurance-qualité peuvent être alors envisagées i) lors de la saisie des données (champs obligatoires, bornes incompatibles, cohérence entre items), ii) à l'étape de validation de chaque fiche ou lors du transfert dans une base de données.

Comme le risque d'erreur n'est jamais nul, un audit externe permettrait d'évaluer objectivement le respect des règles de codage et les erreurs de saisie.

Une procédure de double codage de dossiers tirés au sort sera alors réalisée dans l'échantillon d'élaboration et de validation du score. Le but étant de contrôler la reproductibilité (concordance) des informations.

La proportion des dossiers habituellement contrôlés, est de 5 %.

À titre d'exemple, le contrôle des scores IGS I [114] ou IGS II [110, 115] montre i) une très bonne concordance dans le cas où les malades avec une donnée manquante sont exclus.

ii) dans le cas où les valeurs manquantes sont considérées comme normales, la concordance diminue mais l'écart constaté en termes de prédiction de mortalité n'est que de 3 %.

### **2.3. Choix de la population**

Le choix de la population permettant l'élaboration du score est particulièrement important.

Le recrutement, basé très souvent sur le volontariat, peut concerner un ensemble d'échantillons extraits chacun d'un service, d'une structure de soins, d'une région ou d'un pays [110]. Il peut aussi concerner la totalité ou un échantillon de la population d'un service répondant à des critères minimaux - ou maximaux - de qualité -d'inclusion-.

Toutefois quelle que soit l'origine de la population, celle-ci influencera - par ses caractéristiques - l'utilisation ultérieure du score et ce indépendamment du type d'étude engagée.

Parmi ces caractéristiques liées à l'origine des patients on citera: les facteurs de structure (le type d'hôpital, le type d'unité, le nombre de lits, le nombre de patients par unité) et parfois des exigences de critères de qualité de soins [110].

Selon le type de l'étude envisagé certaines techniques sont incontournables dans le choix de la population:

### 2.3.1 L'appariement (matching)

il s'agit d'une technique simple qui consiste à déterminer sur la base de certains critères de similitudes –prés-définies- pour chaque cas, n sujets témoins.

Cependant, trouver deux sujets ou plus ayant exactement le même profil de variables n'est pas un exercice de toute évidence. Ceci est d'autant plus vrai lorsque l'effectif des groupes des sujets (cas-témoins, exposés-non exposés,...) est fortement déséquilibré.

Parmi les avantages de l'appariement on notera :

- Que cette méthode conceptuellement simple ne nécessite pas une maîtrise très poussée des méthodes statistiques.
- Du fait que la distribution des variables est similaire dans chacun des groupes la variance -des variables explicatives- est moins grande que si l'échantillonnage des groupes découlait du seul fruit du hasard. Il est impératif, en revanche, d'en tenir compte dans l'analyse en utilisant des méthodes statistiques appropriées aux groupes appariés (tests de McNemar et de *t* apparié [*paired t test*], régression logistique inconditionnelle, *generalized estimating equation*).
- Que l'exclusion des sujets non appariés confère à cette technique un caractère robuste comparativement aux modèles basés sur la modélisation mathématique (ajustement par régression).

Cependant, l'inconvénient majeur de cette technique est que l'exclusion –parfois- d'un nombre important de sujets restreint la validité des conclusions seulement au sous-groupe de la population analysée. Les résultats ne pouvant de fait être inférés à l'ensemble de la population dont est supposé être représentatif l'échantillon de travail.

### 2.3.2 La stratification

Le plus souvent la technique de stratification consiste à diviser le groupe d'étude en quintiles où les effets des variables explicatives sont alors comparés. Cette technique réduirait de 90% le biais de confusion.

L'estimation générale de tout le groupe est alors obtenue en combinant les estimés de chaque quintile par des méthodes de moyenne pondérées (méthode de la moyenne pondérée de *Mantel-Haenszel*).

Le seul bémol de cette technique est le nombre parfois insuffisant des patients d'un (ou de plusieurs) quintile(s).

S'agissant du nombre de patients nécessaires pour élaborer un score pronostique, il ne semble pas exister de méthode spécifique et contraignante .

Néanmoins, le nombre de sujets nécessaires reste prépondérant par rapport au nombre de variables explicatives ou présumées associées à l'événement d'intérêt. Il est communément admis qu'il faille inclure au minimum dix sujets par variable associée à un pronostic donné [113, 116].

## 2.4 Construction du score

### 2.4.1 Détermination des facteurs de risque et modélisation du risque

Les procédures d'avant- guerre qui s'employaient à établir un lien de causalité entre un facteur d'exposition et une maladie sur l'unique base de la description de cas cliniques isolés ont été progressivement remplacées par une approche populationnelle.

Dite science épidémiologique, cette approche s'appuie sur un arsenal de méthodologies statistiques. De type descriptif ou analytique, elle permet de vérifier l'existence d'une association entre un facteur de risque et un événement d'intérêt.

Ceci s'opère le plus souvent en vérifiant la nullité de l'hypothèse de l'association -facteur de risque vs événement d'intérêt- sur la base de la valeur de la P-value « p ».

Dans le cas où l'hypothèse nulle est écartée s'en suit alors l'étape de la quantification de cette association et de son intervalle de confiance.

Selon le type de l'étude la force de cette association est mesurée soit par le risque relatif, l'odds ratio ou par le hazard ratio dans le cas de certains modèles de survie.

Sachant que le risque relatif et l'odds ratio sont classiquement liés par la formule suivante :

$$OR = RR \left( \frac{1 - R_0}{1 - R_0 RR} \right) \quad \text{où } R_0 \text{ est la prévalence de la maladie,}$$

Ceci qui explique le fait que RR et OR sont proches lorsque la maladie est rare.

Au delà de ces considérations strictement mathématiques, la transition d'une variable X, du statut de marqueur de risque à celui de facteur de risque nécessite impérativement i) une cohérence de l'association d'un point de vue biologique, clinique voir physio-pathologique, ii) la possibilité de reproductibilité de cette association dans différentes études, iii) que le lien observé ne soit pas conséquent d'un tiers facteur. Enfin iv) qu'une action corrective apportée sur ce marqueur entraînera une diminution de l'incidence de l'évènement d'intérêt.

## 2.4.2 Modélisation du risque

Dans le domaine des sciences médicales la modélisation du risque repose en très grande majorité sur l'emploi des modèles suivants :—modèle linéaire, modèle logistique, modèle à risque proportionnel de Cox.

En effet, l'analyse multivariée à elle seule représentait en 1985, 10% des méthodes d'analyse des articles publiés par *Lancet* et par le *New England Journal of Medicine*, 18% en 1989. Elle culmine aujourd'hui à hauteur de 50% [117, 118]

Le rationnel de cette technique est d'expliquer un résultat ou d'élucider un mécanisme biologique (i.e. variable dépendante ou «  $Y$  ») à l'aide de caractéristiques (i.e. variable indépendante, facteurs de risque, covariables, exposition à certains facteurs).

Ainsi, chacune des caractéristiques étudiées explique ou non une partie, voire quelquefois la totalité—de la variation des résultats observés auprès de la population de l'étude.

Le choix du modèle de régression utilisé est toutefois fonction du type du résultat que l'on souhaite documenter .

Si ce dernier s'exprime par une valeur continue, il sera utilisé un modèle de régression classique.

Si en revanche le résultat attendu est de forme binaire, un modèle de régression logistique sera alors privilégié.

Selon le nombre des covariables incluses le modèle de régression linéaire est soit :

Uni-varié, présence d'une seule variable indépendante ( $X_1$ ), sa déclinaison mathématique est la suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1$$

$\beta_0$  représente l'ordonnée à l'origine de la droite de régression linéaire et  $\beta_1$  la pente;

Le but de ce type de modèle, est de déterminer et de quantifier l'existence d'association entre  $X_1$  et  $Y$ .

L'hypothèse nulle ( $H_0$ ) correspond à l'absence de toute relation linéaire entre  $X_1$  et  $Y$ , soit  $\beta_1 = 0$ .

2. Soit multi-variée. Présence de plusieurs variables simultanément,

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon$$

$\varepsilon$  : étant la part de variabilité de  $Y$  qui n'est pas expliquée par  $X_1, X_2, \dots, X_p$ .

S'agissant de la sélection des variables à conserver dans le modèle final –à moins qu'elle soit de nature empirique comme ce fut le cas lors de la construction des anciens scores- ainsi que leur transformation éventuelle (logarithme ou découpage en classes), elles sont le résultat d'un processus d'élaboration d'un modèle statistique multi-varié linéaire ou logistique [110].

On notera qu'il existe plusieurs stratégies pour la sélection des variables : (ascendante, descendante ou pas à pas).

Quelques impératifs sont toutefois à observer :

D'une part, il est requis de s'assurer que les variables choisies ne soient pas corrélées entre elles (i.e. qu'elles ne représentent pas un même concept comme par exemple- un âge >50 ans chez une patiente et -la notion de ménopause)-.

D'autre part, les variables qui se démarquent dans l'analyse par un poids important (*leverage*), -particulièrement si peu de sujets sont concernés par cette caractéristique-, doivent être considérées avec beaucoup de précaution car cela pourrait entraîner des estimations moins précises.

Ce phénomène de « *leverage* » n'est pas propre à un type de variable. Il peut entre autres concerner des variables continues, dont la distribution ne suit pas une loi Normale.

L'exemple suivant est tout à fait pertinent pour illustrer ce cas de figure :

Le taux de la créatinine qui est un marqueur de choix de la fonction rénale est dans les limites de la normale chez la plupart des patients. En revanche il se démarque par des valeurs très élevées chez les insuffisants rénaux avec ou sans dialyse.

Avec cette distribution asymétrique, si on utilise la variable créatinine sans la transformer (transformation logarithmique par exemple), les patients insuffisants rénaux décédés auront plus de poids dans l'analyse qu'ils ne le devraient et les estimations des rapports de cote deviennent imprécis (i.e. larges intervalles de confiance).

En outre, la réalité de la pratique médicale impose aussi qu'il soit tenu compte de la possibilité d'interaction entre deux ou plusieurs variables.

En effet, celle-ci existe dès lors que l'association entre  $n (>1)$  variables est différente en tout sens d'une nouvelle variable.

D'un point de vue épidémiologique, l'interaction correspond à une modification d'effet (*effect modification*).

A titre d'exemple, l'effet bénéfique des traitements hypo-lipémifiants (statines) est plus grand chez les sujets avec des antécédents de maladie coronarienne que dans la population générale.

D'un point de vue mathématique l'interaction entre les variables  $X_1$  et  $X_2$  s'écrit comme suit :



$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2.$$

Si le coefficient  $\beta_{12}$  est différent de zéro, l'interaction entre ces variables existe bel et bien. Cependant, l'interaction est difficile à évaluer dans les modèles statistiques utilisés -en recherche clinique- dès lors que l'effectif des sujets est petit ou lorsque l'interaction concerne un sous-groupe de quelques sujets seulement.

Concernant la régression logistique, pour la définir, plaçons nous dans le contexte de la réanimation où l'intérêt des pronostics émis est « quasi-exclusivement » porté sur la probabilité de l'issue fatale. - SGG (Score de Gravité Générale), ou des scores de DMV (Défaillance Multi-Viscérale), -que nous décrirons dans la deuxième partie de ce chapitre-

Ainsi exprimée sous forme logarithmique, la probabilité de décès s'écrit sous la forme :

$$\text{Logit}(\text{proba décès} = P_i) = \log [\text{proba décès} / (1 - \text{proba décès})] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

Où :  $\beta_0$  est l'ordonnée à l'origine du modèle,

$X_1 \dots X_k$  représentent les variables explicatives

$\beta_0, \beta_1, \beta_2 X_2, \dots \beta_k X_k$  les coefficients de régression associés à chaque variable et estimés par l'ajustement du modèle de régression logistique.

La transformation suivante permet d'obtenir la probabilité de décès qui s'écrit à son tour ainsi :

$$P_i = e^{\text{Logit}} / (1 + e^{\text{Logit}})$$

$P_i$  : représente la probabilité de décès.

L'avantage majeur de la transformation logistique -particulièrement appropriée aux réponses binaires (oui/non, vivant/décédé)- est que cette méthode permet de modéliser une relation sigmoïde (de type dose-effet) existant entre deux variables.

Ainsi, la relation entre chacune des variables explicatives, d'une part, et la variable à expliquer, d'autre part, s'exprime sous forme de mesure d'association utilisée en épidémiologie. odds ratio (OR) ;

$$OR = \frac{\frac{p_1}{1 - p_1}}{\frac{p_0}{1 - p_0}}$$

On notera toutefois que l'ordonnée à l'origine  $\beta_0$  serait égale au logit de  $P_i$  seulement dans le cas où toutes les variables explicatives vaudraient zéro.

Ce qui signifierait que les variables introduites dans le modèle n'apportent pas d'interprétation « clinique » directe.

### 2.4.3 Les limites de la méthode de régression

Parmi les handicaps majeurs de cette méthode on retrouve principalement :

- La non-prise en compte du délai de survenue de l'évènement d'intérêt, alors que cette notion est souvent rapportée comme étant un facteur de risque.
- L'absence de prise en compte de la censure à droite -un sujet est dit censuré si celui-ci n'a pas présenté l'évènement d'intérêt à la fin de sa période d'observation, sachant que celle-ci peut être soit à la date effective de la fin de l'étude soit à une date antérieure si le patient est perdu de vue avant la fin de l'étude. On notera qu'il existe aussi une censure à gauche ou sur un intervalle de temps-. L'impasse méthodologique est cependant que le temps de suivi est de fait supposé être constant pour tous les individus.
- La non-prise en considération du caractère dépendant du temps des variables explicatives. Par exemple, un individu présentant un facteur de risque spécifique de mortalité au  $n^{\text{ième}}$  jour de réanimation est considéré dans ce modèle comme étant exposé au risque tout au long de son séjour.

Parallèlement à cette notion de probabilité de décès chez des patients en présence de certains facteurs de risque(s) —évoqué plus haut dans le cadre de la régression logistique-, l'estimation de survie peut à l'inverse être aussi envisagée.

Cela, consiste à modéliser la probabilité de survie d'un sujet au delà d'un certain temps ( $t$ ) spécifié.

$$S(u) = S(t) \text{ si } u > t \text{ et vaut } S(t) = P(T > t).$$

Naturellement cette dernière -probabilité de survie- décroît nécessairement dans le temps et reste comprise entre 0 et 1.

Deux cas de figure sont cependant possibles :

L'absence de censure au cours de l'observation. Dans ce cas la probabilité de survie n'est autre que la somme du rapport des sujets survivant plus longtemps que le temps  $t$  sur l'effectif global du groupe (décédés et non décédés).

A titre d'exemple considérons qu'au cours d'une étude ayant durée une année huit sujets décèdent sur un total de quarante sujets à un an, la probabilité de survie est de 80% à un an puisqu'elle serait égale à 32/40.

En revanche, dans le cas où la censure de  $n$  individus intervient au cours de l'observation la probabilité de survie est obtenue grâce à la méthode de Kaplan-Meier appelée aussi « équation de produit limite » (*product limit formula*).

Cette méthode consiste en une série de produits de probabilités de survie en partant du début de la courbe au temps zéro jusqu'au point d'intérêt :

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_{(i)} \leq t} \frac{n_i - d_i}{n_i}, \text{ où :}$$

$\hat{S}(t)$  est l'estimé de la fonction de survie ;

$T(i)$  correspond à l'un des «  $m$  » événements ordonnés dans le temps  $(t_{(1)}, t_{(2)}, \dots, t_{(m)})$  ;

$n_i$  : représente le nombre de sujets à risque d'un événement au temps  $t_{(i)}$  ;

$d_i$  : indique le nombre d'événements observés au temps  $t_{(i)}$ .

Afin d'illustrer cette situation évoquant l'exemple suivant :

Au cours d'un suivi d'une cohorte de 20 sujets tabaco-chroniques avec un diagnostic de processus malin pulmonaire traités selon un même protocole on constate :

Trois décès à six mois, un décès à neuf mois, un sujet censuré à dix mois, un autre décès à un an, deux censures à treize mois et trois décès à quatorze mois.

La probabilité de survie estimée pour cette cohorte serait ainsi :

- Plus de zéro mois : 100%;
- plus de six mois :  $17/20 = 85\%$
- plus de neuf mois : C'est la probabilité conditionnelle de survivre plus de neuf mois pour ceux qui ont survécu plus de six mois arithmétiquement cela s'écrit ainsi,  $((16/17) = 94.1\%) \times ((17/20) = 85\%) = 16/20 = 80\%$
- plus de dix mois : Du fait qu'aucun événement n'est intervenu et que le sujet censuré est considéré être représentatif des autres sujets la probabilité reste stable à 80%
- plus d'un an :  $(17/20) \times (16/17) \times (14/15) = 74.7\%$  on remarquera qu'au regard de la censure le dénominateur du dernier produit est 15 et non 16
- plus de treize mois : 74,7%.
- plus de quatorze mois :  $(17/20) \times (16/17) \times (14/15) \times (9/12) = 56\%$

Intimement liée à la fonction de survie, car l'une s'obtient par la dérivée de l'autre, la fonction de risque permet de mesurer le risque que l'évènement étudié survienne par unité de temps, - habituellement un intervalle de temps très court-, parmi les sujets qui ont survécu jusqu'au temps  $t$ . Son estimation en revanche est comprise entre 0 et l'infini

Ainsi, la fonction de risque, permet de mesurer le risque instantané plutôt qu'une mesure cumulative.

Hormi, la méthode -Kaplan-Meier- qui est de loin la plus utilisée pour la construction des courbes de survie on citera :

- La méthode de table de survie (méthode actuarielle ou *life table*) où les périodes de calcul du taux de survie sont prédéterminées et sont de même durée (1 mois, 3 mois, 6 mois, ...). Mimant graphiquement la forme de "marches d'escalier" toutes de longueur égale.
- Certaines études suggèrent de relier les points par des lignes droites. Le but étant de limiter le nombre de points et de donner des estimés moyens de survie par intervalle. Cependant, cette technique causerait une perte importante d'information.
- La méthode de Cox que nous aborderons dans la partie suivante de ce chapitre a l'avantage de produire des courbes de survie ajustées selon les variables présentes dans le modèle.

## 24.4 Les modèles alternatifs

- **Modèle de Cox**

Le modèle à risques proportionnels mis en place par DR. Cox en 1972 pallie substantiellement les inconvénients de la régression logistique.

Mathématiquement il se décline comme suit :

$$h(t|X_i) = h_0(t) \exp \{ \beta_1 X_{i1} + \dots + \beta_k X_{ik} \} = h_0(t) \exp \{ \beta^t X_i \},$$

avec  $i = 1, 2, \dots, n$  individus et  $k$  variables explicatives  $X_{ij}$

Dans ce modèle,  $h(t|X_i)$  représente le risque de décès d'un sujet à un instant  $t$ .

Il dépend à la fois d'un risque de base,  $h_0(t)$  –qui n'est pas à priori spécifié, d'où la dénomination de « *semi* »-paramétrique- et de  $X_i$  qui est le vecteur des covariables à l'entrée de l'étude décliné sous forme d'une expression exponentielle indépendante du facteur temps. Ce qui fournit des risques instantanés toujours non négatifs.

La force de l'association entre un facteur de risque  $X$  et la mortalité est exprimée sous forme de hazard ratio (HR),

$$HR = h(t|X_i) / h(t|X_j) = h_0(t) \exp(\beta^t X_i) / h_0(t) \exp(\beta^t X_j) = \exp\{\beta^t (X_i - X_j)\}$$

Où :

HR : est l'estimation du rapport de risque (*hazard ratio*)

$h(t|X_i)$  et  $h(t|X_j)$  : sont les fonctions de risque instantané des sujets avec les profils des variables respectifs  $X_i$  et  $X_j$

Ainsi,

l'hypothèse des risques proportionnels –qui découle du modèle de Cox- est satisfaite seulement si l'effet de chaque covariable du modèle est indépendant du temps c'est à dire constant.

Pour étayer cette notion considérons deux individus  $j_1$  et  $j_2$  qui ne diffèrent dans cet exemple que par la valeur de la kaliémie.

En admettant que cette covariable (notée  $X_k$ ) vaut 0 chez le patient  $j_1$  et 1 chez le patient  $j_2$ .

On obtient alors, quel que soit  $t$ , la formule suivante :

$$h(t|X_{j_2}) / h(t|X_{j_1}) = h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + \beta_k \mathbf{1} + \beta_{k+1} X_{k+1} + \beta_n X_n) / h_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + \beta_k \mathbf{0} + \beta_{k+1} X_{k+1} + \beta_n X_n) = \exp(\beta_k)$$

Sachant que dans l'exemple suivant  $(X_i - X_j)$  est égale à 1.

Le rapport est donc indépendant du temps, autrement dit, quel que soit le temps  $t$ , l'individu  $j_2$  aura un risque instantané de décéder  $\exp(\beta_k)$  fois celui de l'individu  $j_1$ .

Bien que l'OR et l'HR représentent tous deux la force de l'association entre, d'une part, un facteur de risque  $X$  et, d'autre part, la variable d'intérêt, ces derniers ne s'interprètent pas de la même façon.

Par exemple, dans le cas–SGG ou SDM– où la mortalité est l'évènement d'intérêt, l'OR s'apparente à une mortalité cumulée alors que le HR serait plus une fonction de risque instantané de décès.

On notera que : l'OR est à peu près égal au HR si la période de suivi est courte et que la

maladie est peu fréquente et bien sûr qu'aucune censure n'intervient sur la période de suivi.

Par ailleurs,  $HR = RR$  si la fonction de risque est constante et que le risque absolu est faible.

Comparativement à la régression logistique, le modèle de Cox présente des avantages notables dont: i) le caractère dynamique de l'événement d'intérêt qui n'est plus considéré comme simplement binaire, ii) la prise en compte de la variation de la durée de suivi des sujets de l'étude et par conséquent de la censure droite qui est en soi porteuse d'information (si le délai de survenue de l'événement d'intérêt n'est pas connu pour certains individus, on sait, quoi qu'il en soit, que celui-ci sera toujours plus long que la période d'observation), iii) la possibilité d'introduire des covariables dépendantes du temps. Ce dernier point n'est envisageable que dans le modèle de Cox non paramétrique, il permet, en effet, de mesurer l'impact de la durée d'exposition réelle à un facteur de risque. iv) que ce modèle de Cox n'est pas exclusif à un type de variable. Il s'applique aussi dans le cas de variables quantitatives dichotomisés (i.e. qui franchit par exemple un seuil donné  $CD4 < 500/mm^3$ ) et pour des variables à  $k$  classes.

Dans ce cas précis un recodage de la variable à  $k$  classes en  $(k-1)$  classes est la règle.

Cependant, le modèle de Cox présente aussi des limites.

Parmi celles-ci on notera l'hypothèse que la censure à droite est non-informative.

Le temps de survie est supposé indépendant de la censure, conduisant de facto à considérer que les patients censurés à un instant  $t$  sont représentatifs de tous les patients non censurés à cet instant  $t$  et n'ayant pas présenté l'événement d'intérêt.

Cette hypothèse est justifiée probablement lorsque la date de censure est prédéfinie. Autrement dit, lorsque la date de l'arrêt du suivi, fixée antérieurement au début de l'étude, est la même pour l'ensemble des individus de la population de l'étude.

Elle est, en revanche, très peu plausible si la censure est consécutive à l'évolution de l'état de santé des sujets de l'étude.

A titre d'exemples i) l'issue sortie des patients en réanimation est motivée, soit par une évolution favorable, soit par une décision de limitation thérapeutique.

Ainsi, au regard des deux cas de figure dessinés par l'état des patients pourtant sortis de réanimation, ces derniers présentent un risque de mortalité plus ou moins faible par rapport à ceux dont l'hospitalisation en réanimation est toujours en cours (non censurés) à cet instant  $t$ .

De même ii) le cas de la pneumonie nosocomiale, est parfait pour illustrer cette situation : il est supposé selon le rationnel du modèle de Cox que le risque de pneumonie chez un malade sorti vivant de réanimation ou décédé est identique à celui des patients encore en réanimation notamment sous suppléance ventilatoire.

Ainsi, l'hypothèse de censure non informative est clairement décrédibilisée par ces deux exemples.

Toutefois, lorsque la mortalité, est l'événement d'intérêt, la censure devient de facto informative. Cette situation est tout à fait particulière. Sa considération est propre aux suivis longitudinaux des patients en cours d'hospitalisation

Une alternative à cette logique d'événement d'intérêt vs censure peut cependant être envisagée.

En effet, prenons l'exemple suivant : au cours du séjour en réanimation, l'évolution du patient est soit favorable, couronnée par la sortie vivant ou défavorable, soldée par le décès.

L'issue du patient est ainsi placée dans un processus d'événements concurrentiels puisque la survenue de l'un des deux événements empêcherait la survenue de l'autre. La nature de ces risques est de fait exclusive.

Les modèles permettant ce type d'analyse sont dits modèles de risques concurrents.

Il est à noter que les méthodes classiques d'analyse de survie telles que le modèle de Cox sont quelque peu inappropriées en présence de ce type de risques –concurrents-.

- **Modèle de risques concurrents**

Précisons d'abord que la notion de risques concurrents est applicable à presque tous les domaines de la médecine ; en obstétrique s'agissant de la probabilité d'accoucher par voie basse ou par césarienne (l'accouchement par voie naturelle étant en concurrence avec la césarienne) [119], en infectiologie pour l'estimation de la probabilité de décéder/sortir ou bien de contracter une infection nosocomiale (le décès étant en concurrence avec l'infection nosocomiale) [120], en cancérologie dans les études de la probabilité de récurrence ou de décès (le décès étant en concurrence avec la récurrence), etc...

Afin de comprendre la théorie statistique des risques concurrents, considérons le schéma suivant dans lequel-J différents types d'événements exclusifs et en concurrence coexistent.

Les données observées pour un patient  $i$ , ( $i = 1, \dots, N$ ) forment un quadruplet  $\{T_i, j_i, \delta_i, x_i\}$

$T_i$  représente le délai jusqu'au premier évènement (ou à la censure),  $j_i$  le type d'évènement (qui n'est pas défini dans le cas où le patient  $i$  est censuré),  $\delta_i$  l'indicatrice d'évènement, égale à 1 si un évènement a été observé en  $T_i$  et 0 sinon, et  $\mathbf{x}_i$  un vecteur de covariables.

La modélisation des risques concurrents à partir de ces données observées, implique que l'on tienne compte du type d'évènement dans la définition de la fonction de risque, la fonction de risque  $\lambda_j(t, \mathbf{x})$  est spécifique à l'évènement  $j$  (ou taux spécifique):

$$\lambda_j(t, \mathbf{x}) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} (P(t < T < t + \Delta t, J = j / T > t, \mathbf{x}) / \Delta t)$$

Ainsi,  $\lambda_j(t, \mathbf{x})$  est la fonction de risque instantanée (*hazard function*) au temps  $t$  et spécifique à l'évènement  $j$ , sachant le vecteur de covariables  $\mathbf{x}$  et en présence de tous les autres évènements.

- **Etude de l'effet de covariables en présence de risques concurrents**

Plusieurs méthodes statistiques existent pour estimer ces effets. Nous en décrivons:

- **La méthodes basées sur la fonction de risque cause-spécifique**

Pour ce faire, plaçons-nous dans le cas d'une étude menée sur échantillon de  $N$  patients exposés à  $J$  risques concurrents où les  $\mathbf{x}_i$  sont les facteurs pronostiques associés à chaque patient  $i: (t_i, j_i, \alpha_i, \mathbf{x}_i), i=1, \dots, N$ .

En notant  $\lambda_j(t, \mathbf{x})$  la fonction de risque spécifique à l'évènement  $j$ , et  $SSE(t, \mathbf{x})$  la fonction de survie sans évènement, toutes deux en présence des facteurs pronostiques  $\mathbf{x}$ , et sous l'hypothèse d'un processus de censure aléatoire, la vraisemblance (à maximiser) s'écrit :

$$\prod_{i=1}^N \lambda_{j_i}(t_i, \mathbf{x}_i)^{\delta_i} SSE(t_i, \mathbf{x}_i)$$

- **Modélisation séparée**

Dans le cas où l'intérêt de l'étude est de documenter le rôle des facteurs pronostiques en prenant en compte un évènement en particulier, il est d'abord nécessaire de créer une indicatrice d'évènement égale : 1 si le patient présente cet évènement et 0 si ce n'est pas le cas car le patient est censuré pour tous les évènements autres que celui d'intérêt

Une fois la répartition des données opérée, une analyse classique peut être engagée au moyen par exemple, du modèle semi-paramétrique à risques proportionnels de Cox.



Bien que ce modèle ait été développé pour estimer l'effet de facteurs pronostiques, il peut être également intéressant d'obtenir une estimation du risque de base afin de modéliser l'évolution naturelle de la maladie. Dans ce cas, il est possible de le modéliser en faisant l'hypothèse d'une distribution particulière (Exponentielle, Weibull, ou autre).

On notera qu'il existe également la possibilité d'envisager une modélisation conjointe. Celle-ci permet de comparer et de tester l'effet de facteurs pronostiques sur les différents types d'évènements.

D'autres méthodes spécifiques peuvent être envisagées au modèle de Cox,

- Le modèle de Fine et Gray, publié en 1999 [121],

Il s'agit d'une forme d'adaptation du modèle de Cox pour l'identification de facteurs pronostiques dans un contexte de risques compétitifs.

Dans le modèle de Cox, les patients censurés sous la mention (sortis vivants) sont considérés inaptes à présenter l'événement d'intérêt (le décès) et sont extraits de l'échantillon des patients à risque.

En revanche, le modèle de Fine et Gray, considère toujours les patients censurés comme étant susceptibles de présenter l'événement d'intérêt. Leur maintien dans l'échantillon des patients à risque n'est pas remis en cause.

Restent ainsi dans l'échantillon des sujets à risque à un instant  $t$  les seuls patients qui n'ont encore présenté aucun événement dans le modèle de Cox et ceux qui n'ont pas encore présenté l'événement d'intérêt dans le modèle de Fine et Gray, ce qui inclut par conséquent aussi ceux qui ont présenté l'événement en compétition (la sortie vivant) avant  $t$ .

Cette méthode est tout à fait valide sur le plan statistique malgré son caractère assez peu intuitif et naturel.

Du fait que l'hypothèse de censure non informative (ou d'indépendance de l'événement d'intérêt par rapport à la censure) n'est pas respectée, la probabilité de l'événement d'intérêt dans le modèle de Fine et Gray est estimée non pas par la méthode de Kaplan-Meier car devenue inappropriée mais par la fonction d'incidence cumulée (FIC).

Cet outil est décrit comme le plus performant dans ce cas.

Alors que la fonction de distribution tend vers 1, la FIC nommée aussi fonction de sous-distribution tend elle vers la proportion globale de décès.

La force de l'association entre chaque facteur pronostique et l'événement d'intérêt est exprimée sous la forme de sub-hasard ratio (SHR). Celui-ci correspond au ratio des risques associés à la FIC en la présence et en l'absence du facteur pronostique.

## 2.5. Validation des scores

La validation du score est une étape primordiale. Elle nécessite d'être menée sur un échantillon distinct de l'échantillon ayant servi à sa construction.

Une validation du score opérée sur le même échantillon est source de biais d'optimisme.

Le processus de validation peut être réalisé selon trois techniques différentes. Elles sont non exclusives et de valeur croissante : validation croisée, validation temporelle, validation externe.

- La validation croisée, consiste à scinder la population en deux groupes: Les 2/3 de la population totale seraient destinés pour la construction du score. Le 1/3 restant pour la validation.

Cette méthode affecte toutefois la puissance statistique et ne met pas à l'abri d'idiosyncrasies ou de surparamétrisations néfastes à la robustesse de l'équation.

Les méthodes de rééchantillonnage (bootstrap) remportent l'adhésion. Elles tendent de plus en plus à s'intégrer au processus d'élaboration.

- La validation temporelle consiste à évaluer la performance des équations sur une population recrutée ultérieurement dans les mêmes services d'où sont issues les populations de construction.
- La validation externe consiste, quant à elle, à tester la performance du modèle sur une population indépendante (autres services).

Cette étape -de validation- est particulièrement importante car elle sert de « filtre d'épuration » contre plusieurs facteurs qui pourraient altérer la validité et la pertinence du score.

Parmi ces facteurs notons : la variabilité dans l'éventail des cas recrutés ("case-mix"), politiques locales d'admission ou de sortie, qualité des soins, qualité de la collecte des informations servant à calculer les scores-

Indépendamment du choix arrêté pour mener la validation du score la démarche d'évaluation porte désormais sur : la calibration, la discrimination et la robustesse (identification de groupes de patients mal évalués par le score).

### 2.5.1. Calibration – discrimination

En principe, l'application du modèle à l'échantillon ayant servi à la construction du score donne le nombre total de décès estimés « P » égal au nombre total de décès observés « O ».

Le rapport O/P forcément égal à 1 dans ce cas de figure, est, appelé rapport standardisé de mortalité (standardized mortality ratio ou SMR).

- **La calibration**

Elle consiste à comparer la probabilité estimée de mortalité et le taux de mortalité observé obtenu en répartissant les patients par strates de gravité croissante.

Elle est jugée satisfaisante si la capacité prédictive des taux de décès du modèle est correcte s'agissant de toutes les strates de gravité.

Pour ce faire, le test privilégié est celui du khi-deux. Il résume les écarts entre les proportions prédites et observées. Ainsi, si le test est significatif, le score présente une mauvaise calibration.

Le test C de Hosmer-Lemeshow [122] utilise quant à lui 10 strates de taille équivalente déterminées sur les déciles de mortalité prédite. Cette stratification semble de fait préférable à l'utilisation de valeurs seuil fixées *a priori*. Il permet en effet de tenir compte du faible nombre de patients pour les valeurs extrêmes. Un seul bémol tout de même : il faut que l'échantillon global soit de taille suffisante, faute de quoi il faut réduire le nombre de strates.

Les courbes de calibration représentent quant à elles le taux de mortalité observé en fonction du taux de mortalité prédit et le comparent - taux de mortalité - à la droite d'identité (diagonale) correspondant à un SMR de 1.

À titre d'exemple, citons i) les résultats du test de calibration du score MPM-II, sur la population des patients de l'étude Euricus révèlent que :

Le score est bien calibré jusqu'à une probabilité de décès à 30%.

Pour des patients plus graves le score surestime le risque de mortalité (40% de mortalité observée pour 60% de mortalité prédite).

ii) Le score APACHE III, ayant fait l'objet d'une validation externe sur une base de données nord-américaines de 285 services de réanimation constituée entre 1993 et 1996 [123], montre que : la mortalité hospitalière observée s'élève à 12,35% Vs 12,27% de mortalité prédite. Ces

résultats sont en faveur d'un bon ajustement global du modèle. Il est toutefois de moins bonne performance, dans certaines situations diagnostiques telles que : l'infarctus aigu du myocarde, tentative de suicide, traumatisme crânien sans chirurgie, polytraumatisme sans chirurgie,

- **La discrimination**

La capacité discriminatoire d'un modèle consiste à pouvoir distinguer les observations ayant une issue favorable de celles ayant une issue défavorable -dans le cas des SGG et SDMV les deux issues possibles sont la survie ou le décès-

Elle s'appuie sur les indicateurs classiques de performance d'un test diagnostique appliqués dans une optique pronostique- de modélisation- que sont: sensibilité, spécificité, rapports de vraisemblance, analyse de courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et AIC (critère d'information d'Akaike).

Afin de mieux cerner ces notions, considérons à titre d'exemple une cohorte où M est l'effectif des patients qui ont présenté un événement malin, et nM le groupe de ceux ne l'ayant pas présenté.

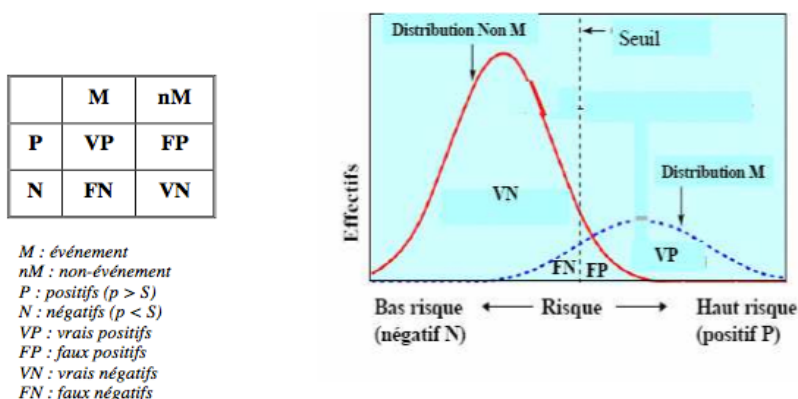
On appellera par P l'effectif des patients pour lesquels le risque prédit par le modèle est élevé (supérieur à un seuil S), et N ceux pour qui le risque prédit est bas (inférieur au seuil S).

Pour un seuil S choisi, on définit le couple d'indicateurs suivants :

Sensibilité = taux de vrais positifs parmi les malades ( $Se = VP/M$ )

Spécificité = taux de vrais négatifs parmi les non-malades ( $Sp = VN/nM$ )

En fonction des paramètres indiqués, ci-contre une schématisation de la distribution de la probabilité prédite chez les sujets malades (M) et non malades (Non M).

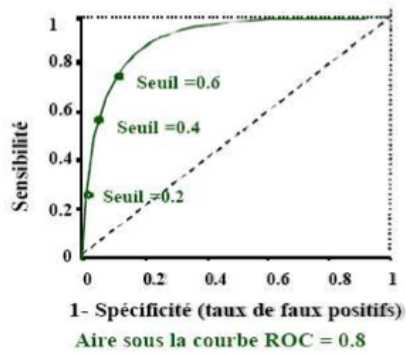


A partir des couples (sensibilité, spécificité) pour toute valeur possible du seuil S -seuil de risque à partir duquel une observation est classée dans un groupe ou dans un autre- se construit la courbe ROC (receiver operating characteristic).

L'aire située en dessous de cette courbe communément appelée aire sous la courbe constitue un indice de discrimination (ROCa.: aire sous la courbe ROC).

Une ROCa égale à 0,5 dénote une capacité discriminante du modèle semblable à un jeu de hasard, c'est à dire pile ou face.

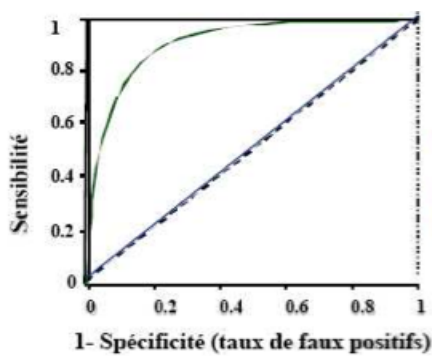
En revanche, une ROCa =1 témoigne d'un modèle parfait.



	M+	M-	
$p_i > S$	VP	FP	Seuil = 0.2
$p_i \leq S$	FN	VN	

	M+	M-	
$p_i > S$	VP	FP	Seuil = 0.4
$p_i \leq S$	FN	VN	

	M+	M-	
$p_i > S$	VP	FP	Seuil = 0.6
$p_i \leq S$	FN	VN	



**Discrimination**  
Parfaite : aire ROC = 1  
**Exemple :** aire ROC = 0.8  
**Pas de**  
**Discrimination :** aire ROC = 0.5

On notera que pour les trois scores généralistes récents, l'aire sous la courbe ROC est supérieure à 0.8, ce qui leur confère une bonne discrimination.

Par ailleurs, lors du processus d'élaboration d'un modèle statistique, le réflexe spontané est d'inclure un grand nombre de variables.

Ceci est motivé par le fait de croire que, plus le nombre de variables choisies est grand, plus le modèle reflètera de manière fiable les événements observés en réduisant le biais.

Cependant, l'introduction de chaque variable explicative supplémentaire augmente la variance de l'erreur de prévision. Ce qui détériore de facto la précision des valeurs à prédire.

Il est ainsi rapporté qu'un modèle plus complet pourra donc s'avérer moins fiable qu'un modèle restreint.

Pour répondre à cette problématique, qui est de comparer des sous-ensembles d'effets au cours d'une régression exhaustive et afin de se déterminer en présence de nombreux modèles possibles -correspondant aux différentes combinaisons de variables explicatives (effets principaux et interactions)- une des solutions possibles est celle proposée par la méthode de critère d'information d'Akaike [124]

Elle permet une sorte de compromis entre le biais (qui diminue avec le nombre de paramètres) d'une part et la parcimonie (nécessité de décrire les données avec le plus petit nombre de paramètres possible) d'autre part.

Mathématiquement elle consiste à minimiser la quantité :

$$AIC = - 2 * \log(L) + 2 * k$$

où

$L$  est la vraisemblance maximisée

$k$  le nombre de paramètres dans la modèle.

Avec ce critère, la déviance du modèle ( $-2 * \log(L)$ ) est pénalisée par 2 fois le nombre de paramètres.

# Revue des principaux scores de gravité en usage en réanimation

## 3. Scores de gravité

Indépendamment de leurs attributs, les scores de gravité (SG) sont avant tout des outils épidémiologiques qui permettent d'évaluer globalement la gravité des patients.

En fonction de leurs objectifs ils se répartissent en plusieurs catégories.

1. Les scores généraux, sont ceux qui couvrent plus d'une maladie comme : l' Indice de Gravité Simplifié (IGS)- Simplified Acute Physiological Score (SAPS), l' Acute Physiological Score (APS), l' Acute Physiological Score Chronic Health Evaluation (APACHE II et III) et enfin le Mortality Probability Model (MPM).

2. Ceux particuliers à des types d'affections aiguës, souvent aux conséquences potentiellement vitales tels que : la pancréatite aiguë, scores clinico-biologiques et scores tomodensitométriques , de l'infarctus , du polytraumatisé, des comas traumatiques, du SDRA et des états septiques .

3. La défaillance multi-viscérale d'une ou de plusieurs fonction(s) vitale :

Parmi les plus récents systèmes : le MODS ( Multiple Organ Dysfunction System), le LOD (Logistic Organ Dysfunction). Ils décrivent tous le devenir de six organes (cerveau, cœur, poumons, reins, foie, sang).

### 3.1 Scores de première génération

• **L'APACHE** (1981) - *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) est le plus ancien des scores de gravité généralistes parmi le nombre restreint de ceux utilisés en routine- APACHE, IGS et MPM- .

Sa construction, initialement basée sur 34 variables empiriquement choisies par des experts [125, 126], -en l'absence d'une recherche de corrélation-, affecte son objectivité.

Dans son évolution vers l'APACHE II [126], la méthodologie a retrouvé en partie sa place en ce qui concerne le choix des variables. Désormais elle ne retient plus que 12 variables physiologiques associées à l'âge et à un certain nombre de comorbidités.

On notera que, prises à part, ces 12 variables constituent l'Acute Physiologic Score (APS).

Pour son calcul, la valeur retenue pour chacune des variables physiologiques est la plus péjorative parmi celles enregistrées pendant les 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation.

Celle-ci est alors affectée d'une valeur allant de 0 (zone de normalité) à 4 (valeur la plus anormale).

Cette pondération, pour le moins arbitraire, ne repose sur aucune analyse quant à sa contribution à la mortalité observée à l'hôpital.

Le score APACHE II<sub>7</sub> tient compte, par ailleurs, du motif d'admission en réanimation à partir d'une liste prédéterminée de 50 diagnostics.

En conclusion, malgré une simplification notable par rapport à la version initiale et des tests de validation effectués sur un panel plus large de malades de réanimation (5 815 malades recrutés auprès de 13 hôpitaux), le score APACHE II<sub>7</sub> reste tout de même d'emploi difficile et marqué par l'empirisme.

- **L'IGS 1 (1984)**

**Indice de Gravité Simplifié - Simplified Acute Physiology Score :**

Comme son nom l'indique l'indice de gravité simplifié (IGS) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité.

Il est construit par le Gall et al. à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE [127].

Le choix des 14 paramètres à coter, présents dans la première version (IGS I), ainsi que le poids de chacun d'eux, est fondé sur l'arbitraire.

Parmi ces paramètres, on notera l'âge et l'état neurologique, stratifié selon la classification de Glasgow.

Comme pour l'APACHE, la valeur de chacun des paramètres, retenues pour son calcul, est la plus péjorative de celles enregistrées au cours des 24 premières heures du séjour en réanimation.

De même, en fonction de la variation –par rapport à la valeur normale- le poids de chacun des paramètres peut osciller entre 0 et 4.

On notera que la validation initiale de ce score a été faite sur une population de 679 malades admis dans huit services de réanimation.



## 3.2 Scores de deuxième génération

La performance de cette nouvelle génération de scores -permettant de calculer une probabilité de décès hospitalier-, s'avère globalement meilleure que celle des scores plus anciens

Le choix des items constitutifs de ces scores ainsi que le poids attribué à chacun de ces items s'est fait, cette fois-ci, à l'appui d'une méthode de régression logistique.

En effet, en ce qui concerne l'APACHE III [128], les auteurs ont tenté de remédier aux imperfections des versions précédentes afin de prédire au mieux la probabilité de décès.

Construit sur une base de données de plus de 37 668 patients recrutés auprès de 285 unités de réanimation de 40 services de réanimation nord-américains, le nombre de variables physiologiques prises en compte passe de 12 à 18.

Leur poids est cette fois-ci beaucoup plus dispersé (de 1 à 48).

Sur les 299 points de ce score -0 à 299 points-, 252 points sont au profit des 18 variables physiologiques, 24 points pour l'âge et 23 points pour les maladies chroniques.

Les valeurs les plus anormales des 24 premières heures sont celles à prendre en compte dans le calcul du score.

En conclusion,

Cette nouvelle version se distingue par une très bonne capacité prédictive. En effet, la mortalité observée (12,35 %) est très proche de la mortalité calculée (12,27 %).

Cependant, la complexité du système s'est notablement accrue par rapport aux anciennes versions.

En dehors du fait que l'équation permettant le calcul ne soit pas du domaine public -devant être achetée à ses auteurs, l'APACHE Medical System, Washington, DC- son application se heurte à la contrainte de désigner un seul diagnostic parmi 78 (catégories diagnostiques différentes) ce qui n'est absolument pas aisé chez des patients de réanimation.

- **Le score IGS II** : Il s'agit d'une mise à jour du score IGS I.

Construit et validé sur une base de données nord-américaines et européennes comptant 13 152 malades de 137 unités de réanimation de 12 pays dont les USA, il est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe.

A l'appui de méthodes statistiques appropriées l'IGS II ne retient désormais plus que 12 variables physiologiques dont la profondeur du coma, évaluée par le score de Glasgow, l'âge, le type d'admission (médicale, chirurgicale programmée ou non programmée) et 3 maladies sous-jacentes (SIDA, cancer métastasé et maladie hématologique) [115].

Son calcul, basé sur la valeur la plus péjorative de chacune des variables enregistrées durant les 24 premières heures du séjour en réanimation, reste inchangé par rapport à la version première. Sa cotation varie de 0 à 163 points.

116 points sont au profit des 12 variables physiologiques dont 26 au maximum sont pour le score de Glasgow, 17 points pour l'âge et 30 points au maximum pour les maladies chroniques.

Son application est d'allure simple. Cependant, des erreurs de date ou de borne sont susceptibles d'affecter le résultat du calcul de ce score.

Les conditions de recueil des variables physiologiques (continues ou discontinues) influencent peu le résultat de son calcul.

Les erreurs les plus rapportées sont celles en rapport avec le score de Glasgow [].

- **Le MPM II Mortality Probability Model**

Différent des autres scores précédemment décrits, le MPM II est spécifiquement construit pour la prédiction de la mortalité hospitalière [129].

Validé sur une cohorte de 19 124 patients de réanimation, dont une partie provient de la même base de données que celle qui sert au développement de l'IGS II, il est le premier modèle pronostique généraliste à avoir été d'emblée défini à l'aide des techniques de régression logistique. On notera cependant que la validation du MPM II a été faite en excluant les infarctus du myocarde, les sujets < 18 ans, les brûlés et les patients relevant de la chirurgie cardiaque.

Son but étant limité à la comparaison des performances des différentes unités de réanimation entre elles, il n'est donc pas en concurrence avec les systèmes APACHE et IGS.

Ce système d'estimation de la mortalité hospitalière comporte deux sous- modèles selon la période des paramètres pris en compte : à l'entrée : (MPM0) ou bien à la 24ème heure (MPM24).

Dans le MPM0, 15 variables sont nécessaires pour calculer la probabilité de décès : âge, 3 variables physiologiques (coma, FC et PA systolique), 3 maladies chroniques (insuffisance rénale, cirrhose et cancer métastatique), 5 diagnostics (insuffisance rénale aiguë, troubles du rythme cardiaque, accident vasculaire cérébral, hémorragie digestive et effet de masse intracérébral), type d'admission, ventilation mécanique et arrêt cardiaque avant l'admission.

On notera que toutes ces variables sont collectées dans l'heure précédant l'admission en réanimation

Dans le MPM24, 13 variables sont nécessaires pour calculer la probabilité de décès : âge, 6 variables physiologiques (coma, créatinine, infection confirmée, hypoxémie, TP, diurèse), 3 variables connues à l'admission (cirrhose, effet de masse intracérébral et cancer métastatique), type d'admission, ventilation mécanique et drogues vasoactives.

**Tableau 1.- Trois principaux scores de gravité généralistes de deuxième génération**

Caractéristiques	APACHE III [18]	IGS II [9]	MPM II [23]
Année de publication	1991	1993	1993
Pays <i>n</i>	1	12	12
Réanimations <i>n</i>	40	137	140
Patients <i>n</i>	17440	12997	19124
Variables			
Âge	Oui	Oui	Oui
Origine	Oui	Non	Non
Statut chirurgical	Oui	Oui	Oui
Maladies chroniques	Oui	Oui	Oui
Physiologie	Oui	Oui	Oui
Diagnostic	Oui*	Non	Oui
N Variables	26	17	15§
Prédiction de la mortalité hospitalière	Oui	Oui	Oui

\* Choisis à partir d'une liste de 78 diagnostics médicaux ou chirurgicaux

§ Le modèle MPM24 n'utilise que 13 variables

### 3.2 Scores de troisième génération

Brièvement, ces scores récents intègrent de nouvelles variables tout en maintenant des anciennes.

- **L'IGS III**

Il s'agit d'une version sophistiquée de l'IGSII. Sa construction s'est opérée sur la base de ces trois items présentés sous forme de groupe [130].

- Groupe 1 : âge, comorbidités, durée de séjour et localisation dans l'hôpital avant transfert en réanimation, utilisation de drogues vasoactives au moment du transfert.
- Groupe 2 : Motif d'admission en précisant s'il s'agit d'une admission programmée ou non, si c'est en rapport avec une intervention chirurgicale en précisant le site opéré, et l'existence ou pas d'une infection.
- Groupe 3 : il s'agit de variables physiologiques classiques mais dont les valeurs sont recueillies pendant l'heure qui précède ou suit l'admission et non pendant les 24 heures suivant l'admission comme dans les scores plus anciens.

- **L'APACHE IV**

Ce score à usage exclusivement américain a été construit sur des données recueillies dans les 24 premières heures du séjour en réanimation [131].

Avec une bonne discrimination et une très bonne calibration, c'est un score particulièrement performant,

*Tableau 2.- Nouveaux scores de gravité*

Caractéristiques	APACHE IV [30]	SAPS III [29]
Année de publication	2006	2005
Pays <i>n</i>	1	35
Réanimations <i>n</i>	104	307
Patients <i>n</i>	110 558	19 577
Variables <i>n</i>	26	20
Discrimination (aROC)	0,88	0,85
Calibration	Bonne	Bonne

- ❖ **AUTRES SCORES**

- **Score de Glasgow**

Il est le score le plus utilisé pour la cotation de la sévérité initiale d'un traumatisme crânien [132] et peut aussi être utilisé pour le pronostic des accidents vasculaires cérébraux [133].

Il intervient dans le calcul de plusieurs scores de gravité - IGS, de l'APACHE II, et de de défaillance d'organes-.

Il est toutefois moins efficace pour décrire l'évolution de l'état neurologique et pour prédire le pronostic fonctionnel ultérieur [134].

- **Classification de l'ASA**

Mis au point en 1941 pour évaluer le risque anesthésique, l'ASA Physical Status est sans aucun doute le score le plus utilisé dans le monde [135].

Bien corrélé à la mortalité et morbidité globale, il l'est peu à la mortalité anesthésique [136].

Cependant, des problèmes persistent avec la définition exacte des indicateurs du Score ASA, si bien qu'on trouve encore une grande variabilité, dans l'appréciation d'un même malade par des anesthésistes différents [137].

### **3.4 Scores de défaillances viscérales**

Les patients admis en réanimation sont souvent atteints d'une ou de plusieurs défaillances organiques « vitales » et leur pronostic peut s'avérer engagé.

Les scores permettant ainsi de prédire le devenir et la mortalité de ces malades à partir du nombre, de la profondeur et de la durée des défaillances d'organes sont particulièrement pertinents.

Le premier de ces scores, proposé par Knaus et al., semblait être prometteur.

Mené sur un effectif de 5 677 patients de réanimation avec un taux mortalité hospitalière globale estimé à 17,5 %, ce dernier mit en évidence une excellente corrélation entre le nombre et la durée des défaillances d'organes [128].

Ainsi, sur un total de cinq défaillances possibles (cardiovasculaire, neurologique, rénale, respiratoire, et hématologique), la présence de trois défaillances pendant 72 heures aboutissait à un taux de décès de plus de 93 %.

Depuis, d'autres scores ont été développés. Parmi ces derniers : le MODS (Multiple Organ Dysfunction System) [138], le LOD (Logistic Organ Dysfunction) [139].

Ils décrivent tous le devenir de six organes (cerveau, cœur, poumons, reins, foie, sang) et nécessitent un recueil journalier des cotations de 1 à 4.

### **3.5 Forces et faiblesses des scores de gravité**

Les scores de gravité sont des outils complexes, cependant robustes.

La méthodologie statistique ayant permis leur construction est bien codifiée. Validés en externe sur un vaste collectif de malades, et remplissant les critères de discrimination (aire sous la courbe ROC [Receiver Operator Curve] > 0.85), ainsi que de calibration (jugée par exemple grâce au test d'ajustement de Hosmer Lemeshow ), les trois grands scores généralistes (IGS II, APACHE III et MPM II) sont très utilisés à travers le monde et fortement recommandés par les sociétés savantes.

Par ailleurs, ayant été construits à partir de cohortes de patients dont le diagnostic est majoritairement "médical", il est probable que le calcul de ces scores soit défavorable à l'endroit des malades chirurgicaux -écart de 5 points IGS II en faveur du malade médical par rapport au patient chirurgical " règle " admise en réanimation-.

Aussi, parmi les reproches récurrents adressés aux SGG (scores de gravité généralistes), on notera, qu'excepté le MPM, ces derniers ne sont pas calculables dès l'entrée en réanimation. Ils nécessitent un délai pour être évalués. Délai durant lequel des actions thérapeutiques auront déjà été engagées. De fait les variables mesurées entrant dans le calcul du score sont influencées par l'enclenchement de la prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, la détermination de la variable la plus péjorative requise pour le calcul de ces scores est une source de biais qui peut aussi s'avérer importante. Qu'il s'agisse d'une variable physiologique ou biologique, celle-ci dépendra en réalité de la fréquence des mesures et/ou des prélèvements. Cette problématique est d'autant plus avérée pour les patients dont la durée de séjour est moins de 24 heures post-admission.

La qualité du recueil de données représente quant à elle un impératif. Son défaut conduit indéniablement à des résultats biaisés.

Dans les systèmes APACHE et l'IGS, la prédiction de mortalité repose sur un petit nombre de variables. Une faible variation, consécutive à une erreur d'observation ou d'imputation, peut impacter significativement le ratio MO/MP. Cela est en partie dû au fait que le " score physiologique " (APS) contribue pour 50 % à la valeur totale du score.

En effet, une variation de notation, même limitée à deux points, modifie le ratio MO/MP de 13 %.

Toutefois, la précision pronostique des ces scores varie beaucoup en fonction du Case-Mix des malades[140]. Elle est cependant, objectivée comme étant meilleure pour les groupes de malades jeunes avec des pathologies opératoires digestives, traumatiques ou neurologiques.

S'agissant de la prédiction de la durée de séjour en réanimation, peu de scores y sont fiables.

Il en est de même pour ce qui concerne la durée de ventilation intimement liée à la durée de séjour [141].

### **3.6 Limites des scores**

Les limites des scores de gravité généralistes, se distinguent par une incapacité à prédire l'avenir individuel des patients.

En effet, les moyennes de ces scores chez les patients qui décèdent et chez ceux qui auront une issue favorable sont proches - leurs variances sont étalées, donc les deux distributions ont des aires de recouvrement trop importantes-.

En outre, il est rapporté d'après [142] que les propriétés des scores, en particulier leur discrimination, sont rapidement altérées si la durée de séjour s'allonge.

Au 14ème jour, le SAPS II, n'est plus un prédicteur fiable de mortalité hospitalière.

Enfin, bien que la prise en compte de la gravité initiale soit logique, il n'existe pas d'étude à ce jour permettant de démontrer avec certitude que des scores de gravité ou de dysfonction d'organes, -validés le plus souvent le jour de l'admission-, représentent un intérêt significatif en termes de paramètre d'ajustement qui refléteraient la gravité en cours de séjour.

### IGS II et séjours prolongés

	<1 jour	<4 jours	>7 jours	>14 jours	>30 jours
% patients	41%	81%	10%	4%	1%
% journées	8%	34%	52%	33%	13%
SAPS II vivants	21	22	38	35	32
SAPS II décédés	55*	50*	43*	38	33
AUC-ROC	0.91	0.87	0.62	0.59	0.54

(\*):  $p < 0.05$

Base de données finlandaise, 23953 Patients,  
40.6% Post-op.  
Durée de séjour médiane: 1.3 jours

S'agissant des SDMV, bien que leur usage soit courant dans toutes les unités de réanimation du monde, l'absence d'un consensus autour des définitions de certains diagnostics, et l'absence d'homogénéité de cotation de certaines atteintes... -aliénant toute forme d'interprétation subjective-, constitue l'un des principaux obstacles pour une optimisation de leurs services.

### 3.7 Synthèse

A l'issue de ce chapitre, une question émerge naturellement : les modèles sont-ils équivalents ?

D'emblée, le premier constat est que les facteurs de risques identifiés par les deux modèles phares à savoir le modèle logistique et celui de Cox seront probablement similaires dans le cas où l'événement est rare (*OR-RR*), l'effet des facteurs de risque est faible et la durée de suivi est courte.

Par ailleurs, comme les durées de suivi en réanimation sont très variables d'un patient à l'autre, l'utilisation d'un modèle pour données censurées semble être le plus adéquat. Toutefois, tous ces modèles demeurent des simplifications de la réalité et présentent donc des imperfections, notamment s'agissant de la censure non informative.

En effet, cette dernière limite à un certain point la cohérence de l'évaluation du risque des patients censurés par rapport à l'événement d'intérêt.

Concernant, les scores de gravité, il apparaît que ces derniers sont mal corrélés à la durée de séjour en réanimation, autrement dit au temps d'exposition au risque de l'événement d'intérêt. De plus, le fait que l'ajustement sur les scores initiaux ne tient forcément pas compte de

l'évolution des patients entre l'arrivée en réanimation et le moment où le patient développerait l'évènement -d'intérêt- restreint significativement leur intérêt clinique.



## **Chapitre 4**

### **Etapas et résultats de l'étude**

## 1. Etapes de l'étude

Réalisé sur une période de trois ans, le présent travail avait pour objectif la construction d'un score dynamique prédictif du risque nosocomial chez des patients de réanimation / soins intensifs.

Organisée autour de quatre étapes charnières que sont :

- l'identification des facteurs de risque de l'évènement nosocomial,
- la comparaison des capacités prédictives des scores APACHE II, LOD, SOFA et SAPS II chez des patients hospitalisés en réanimation ayant développé un épisode nosocomial,
- déterminer si la variation des scores LOD, SOFA, APACHEII et SAPS II chez des patients de réanimation est un facteur pronostique du risque nosocomial.
- la modélisation du risque nosocomial

Il a été mené sur une base de données de 561 patients, hospitalisés sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 30 juin 2012 au service de réanimation médicale polyvalente adulte du CHU La Timone.

Du fait de son activité, le CHU La Timone est le plus important centre hospitalier de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) et troisième hôpital européen. Il est doté de 1069 lits d'hospitalisation dont 793 pour adultes et 276 pour enfants.

L'admission au service de réanimation se fait, soit directement depuis les urgences ou le SMUR, soit par transfert depuis d'autres hôpitaux, soit par un passage interne à la demande d'un autre service.

Initialement prévu pour prendre en charge des patients de diagnostic médicale et plus spécifiquement neurologique, le recrutement s'est peu à peu diversifié à d'autres types de malades- notamment à des polytraumatisés -.

La phase de la collecte de données a été effectuée au service de réanimation même, au moyen d'un formulaire standardisé. Elle a débuté en juin 2012 et s'est achevée en décembre 2012.

Les données systématiquement recueillies sont : l'âge, le sexe, la date d'entrée en hospitalisation, la date d'entrée en réanimation ainsi que la date de sortie, la durée d'hospitalisation en réanimation avant l'apparition de la première infection nosocomiale, la durée totale d'hospitalisation, les conditions cliniques (comorbidités, motif d'hospitalisation), origine du patient (provenance), le type de pathologie, le type de l'infection et le (ou les) agent(s) pathogène(s) causal(s).

De même ont été répertoriés tous les gestes invasifs (intubation, trachéotomie, sondage urinaire, cathéter veineux central et artériel, sédation), la durée d'antibiothérapie avant et après l'évènement nosocomial. Les scores APACHE II, LOD, SAPS II et le SOFA ont été calculés rétrospectivement en considérant la valeur péjorative enregistrée durant les dernières 24h pour chaque variable entrant dans le calcul de chacun de ces scores.

Parmi les 561 patients documentés de façon rétrospective, 291 répondaient aux critères de recrutement suivants : un âge  $\geq$  à 18 ans et une durée d'hospitalisation au moins égale à 72h.

Le diagnostic d'infection nosocomiale était posé au vu d'une preuve bactériologique. Le jour inaugural de l'infection correspondait à celui du premier prélèvement bactériologique positif.

Etant donné la complexité clinique des patients, en cas de doute sur le caractère nosocomial de l'état d'un sujet, une confrontation des avis à des fins d'un consensus diagnostique était alors envisagée.

## **1.1 Incidence, facteurs de risque et mortalité associée à l'infection nosocomiale au service de réanimation du CHU de la Timone.**

A. HADDADI, M. LEMDANI, H.HUBERT

Publié dans l'European Scientific Journal édition june 2013 edition vol.9, No.18, (168-181)

Il s'agit d'une étude mono-centrique et rétrospective ayant pour objectif de déterminer l'incidence et les facteurs de risque de l'infection nosocomiale et de la mortalité en réanimation.

Menée au service de réanimation médicale du CHU la Timone qui est l'établissement le plus important de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'azur).

Doté de 1069 lits d'hospitalisation (793 pour adultes et 276 pour enfants), cet établissement est le troisième hôpital européen de part son activité.

Sur un total de 565 patients hospitalisés sur la période du 01 janvier 2011 au 30 juin 2012 ont été retenus les 291 patients d'âge  $>$  à 18 ans et ayant une durée de séjour  $\geq$  à 3 jours.

Le dénombrement des cas a été effectué sur la base d'une preuve bactériologique.

Le jour du premier prélèvement positif signe le jour du diagnostic de l'infection nosocomiale. Seul le premier épisode nosocomial a été retenu. La collecte de données s'est faite au moyen d'un formulaire standardisé.

Les données recueillies systématiquement sont l'âge, le sexe, la date d'entrée en réanimation ainsi que la date de sortie, la durée d'hospitalisation en réanimation avant l'apparition de la première infection nosocomiale, la durée totale d'hospitalisation, les conditions cliniques (comorbidités, motif d'hospitalisation), origine du patient, le type de pathologie, le type de l'infection et le ou les agents pathogènes causals.

Ont été répertoriés tous les gestes invasifs (intubation, trachéotomie, sondage urinaire, cathéter central et artériel, sédation), la durée d'antibiothérapie avant et après l'avènement nosocomial. Pour chaque patient, les scores LOD, SAPS II, ainsi que le SOFA ont été calculés rétrospectivement. Toutes les valeurs péjoratives enregistrées sur les dernières 24h, ont été retenues pour le calcul de chacun de ces scores.

Les facteurs de risque ont été classés en deux groupes. Intrinsèque et extrinsèque.

Le groupe des facteurs de risque intrinsèques comprend : l'âge, le sexe, le motif d'admission, les comorbidités.

Le groupe des facteurs extrinsèques comprend: l'origine (provenance du patient), durée d'hospitalisation précédant l'admission en réanimation, la durée de séjour en réanimation, intubation endotrachéale, ventilation mécanique, trachéotomie, sonde urinaire, cathéter

périphérique, cathéter central, cathéter artériel, sédation, antibiothérapie antérieure à l'admission.

Il est à noter que chez les patients n'ayant pas développé d'épisode nosocomial, certains facteurs extrinsèques ont été considérés comme étant présents quelle que soit leur date d'intervention. En revanche, ils ont été considérés comme absents chez les patients ayant contracté une infection nosocomiale seulement s'ils interviennent après le jour du diagnostic de celle-ci.

L'évènement nosocomial a été joint au panel des facteurs de risque sus-nommés (intrinsèque et extrinsèque) pour l'analyse de la mortalité.

En fonction de la médiane de la DDS (durée de séjour), des scores de gravités SAPS II, LOD et SOFA calculés à l'admission, nous avons catégorisé les patients en deux groupes (groupe I et groupe II).

Du fait que tous les patients aient été sous anti-H2 cet élément n'a pas été introduit dans notre analyse.

Parmi les 291 patients éligibles, 41 patients ont été exclus pour cause de données manquantes. 46 patients des 250 restant ont développé au moins un épisode nosocomial.

La durée moyenne d'exposition pour l'acquisition de l'évènement nosocomial a été estimée à 6.63 jours  $\pm$  4.30 [3-27] jours. 9.6% des patients ont été sous antibiothérapie durant les 15 jours précédant leur admission en réanimation. Le taux de mortalité global objectivé s'élève à 23.20%. Il est de 23.91% chez le groupe des patients infectés versus 23.04% chez le groupe de patients non infectés.

Le score Mac Cabe a été estimé à 1 chez 169 patients (67.6%), à 2 chez 72 patients (28.8%) et à 3 chez 9 patients (3.6%).

En ce qui concerne les résultats bactériologiques, ils révèlent que 62.51% des bactéries isolées étaient Gram-positif Vs 37.49% de bactéries Gram-négatif.

Un profil résistant à été retrouvé chez 23.91% des bactéries.

Les résultats de l'analyse uni-variée des facteurs de risque de l'infection acquise en réanimation n'indiquent aucune différence significative entre les deux groupes (infecté, non infecté) en ce qui concerne les variables intrinsèque excepté pour ce qui est de: l'insuffisance respiratoire aigüe, l'atteinte neurologique, l'infection à l'admission et le score SOFA.

En revanche, se sont avérés significativement associés au risque nosocomial les facteurs de risque extrinsèque suivants : la durée de séjour, la trachéotomie, l'intubation, la sédation, la présence d'un cathéter veineux central, la présence d'un cathéter artériel et l'antibiothérapie.

S'agissant de la mortalité, on notera que seuls les facteurs intrinsèques suivants : l'âge, les scores SAPS II, SOFA et LOD, le cancer et les greffes ont montré une association significative.

Aucune association significative en revanche n'a été objectivée pour les facteurs de risque extrinsèques.

Les résultats des analyses de régression logistique multi-variée montrent que seules la durée de séjour, l'infection à l'admission, l'atteinte neurologique, la présence d'un cathéter central sont significativement associés à l'évènement nosocomial.

L'âge, le cancer, la présence de cathéter artériel et le score SOFA > 4 sont quant à eux associés au risque de mortalité.

Aucune interaction significative entre les variables documentées n'a été démontrée par ailleurs.

## **1.2 Incidence, facteurs de risque associés à l'infection nosocomiale et à la mortalité au service de réanimation du CHU de la Timone : Risques compétitifs**

A. HADDADI, M. LEMDANI, H.HUBERT

En cours de révision dans l'Open critical care journal Bentham

Il s'agit d'une étude mono-centrique et rétrospective ayant pour objectif de déterminer l'incidence et les facteurs de risque de l'infection nosocomiale et de la mortalité en réanimation grâce à la méthode des risques concurrents.

L'étude s'est déroulée au service de réanimation du CHUM de la Timone qui est l'établissement le plus important de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Le dénombrement des cas infectés a été effectué sur la base d'une preuve bactériologique.

Le jour du premier prélèvement positif détermine le premier jour de l'acquisition de l'infection nosocomiale.

Après son admission (état 0) le patient évolue vers l'un des deux états suivants : Etat 1 si le patient est infecté ou vers l'état 2 s'il y a sortie du patient (vivant ou décédé).

Ainsi, au regard de ces deux états en compétition, il a été documenté, dans deux modèles distincts l'impact de deux ensembles de facteurs de risque : Ceux dits de base («baseline») (origine, sexe masculin, antibiotique à l'admission, cancer, diabète, greffe, hémopathie, infection à l'admission, insuffisance rénale chronique, type du patient); et ceux dépendant du temps (« time-dependent »), (décès, intubation, antibiothérapie, CVC (Cathéter Veineux Central), Cathéter Artériel (CA), sédation, trachéotomie, sonde urinaire, sortie).

On notera qu' hormis l'âge et les valeurs des scores de gravité (APACHE II, LOD, SAPSII, SOFA) tous les facteurs de risque ont été introduits dans le modèle sus-nommé comme variables binaires.

Les résultats du modèle 1, dans le quel ont été étudiés les facteurs de risque de l'infection nosocomiale dont l'évènement concurrent est la sortie du patient (décédé ou vivant) rapportent que :

L'antibiothérapie présente un rapport de risque très élevé en faveur du déclenchement de l'évènement nosocomial. Cependant, ce résultat n'est absolument pas significatif (p-value = 0.99).

On observera en outre que son effet, ralentirait l'échéance de l'évènement « sortie ou décès » (CSHR=0.48).

On peut émettre les mêmes conclusions concernant le facteur « sonde urinaire ». (CSHR=0.26). Toutefois, on modèrera le fait que la présence d'une sonde urinaire ralentisse l'échéance « sortie ou décès ».

Par ailleurs, l'infection à l'admission s'illustre par un rôle « protecteur » contre le risque infectieux (CSHR=0.15). L'antibiothérapie généralement mise en place dans le cadre de la prise en charge des patients infectés à l'admission expliquerait cet état de fait.

L'étude de Martin Wolkewitz et al, portant sur le risque de pneumonie nosocomiale et qui rapporte un CSHR = 0.02 au profit de la pneumonie à l'admission [52] corrobore notre résultat.

Concernant la trachéotomie, celle-ci intègre souvent un ensemble de procédures thérapeutiques intriquées et invasives.-intubation, canule, ventilation, aspiration-.

De fait, elle est souvent mise en cause dans le risque nosocomial.

En effet, la ventilation -qui est une partie intégrante de ce processus- est objectivée dans l'étude [52] comme étant le principal facteur de risque du développement de la pneumonie nosocomiale, CSHR de 5,90.

Dans le cas de la présente étude, les patients trachéotomisés apparaissent comme étant les plus vulnérables face au risque nosocomial (CSHR=2.69) et moins exposés à l'évènement « décès ou sortie » (CSHR=0,28).

L'étude du modèle 2, dans lequel ont été étudiés les facteurs de risque de mortalité dont l'évènement concurrent est la sortie (vivant) rapporte que :

l'antibiothérapie est un facteur retardant le décès (CSHR=0.49).

Cependant, aucune conclusion ne peut être émise s'agissant de la sortie.

Concernant la sonde urinaire, sa présence est responsable d'un allongement de la DDS (Durée de Séjour) en affectant l'évènement sortie (CSHR=0.26). On notera que ce résultat est corroboré par ceux de l'étude [52].

D'autre part, le cathéter veineux central CVC semble affecter significativement le risque de décès (CSHR=0.38) et dans une moindre mesure l'évènement sortie (CSHR=0.42) en prolongeant significativement la DDS. Ce qui conforte son rôle de grand pourvoyeur d'évènement nosocomial objectivé dans le modèle 1 (CSHR=9.08) p-value =0.04.

S'agissant de la trachéotomie, elle est objectivée comme un facteur retardant – considérablement- la survenue du décès (CSHR=0.06). Ce qui est en totale adéquation avec les conclusions émises par Combes A et al [53].

Avec un (CSHR=2.69), les patients atteints d'un cancer semblent être plus à risque de décéder. Cependant, il est important de rappeler qu'une combinaison de facteurs confondants



mérite d'être évoquée lors de l'évaluation de la variable cancer [54]. S'agissant des scores de gravité, les résultats du score « SOFA », révèlent qu'une augmentation d'une unité majorerait le risque de décéder (CSHR=1.36) tout en affectant, dans le même temps, l'événement sortie du patient (CSHR=0.87).

Enfin, contrairement aux résultats de Magnason. S et al [55] et Gastmeier P, [56] -qui affirment que l'événement nosocomial est largement impliqué dans la majoration du risque de mortalité- ceux de la présente étude révèlent que l'infection nosocomiale retarde la survenue d'un décès (CSHR=0.31) mais augmente la durée de séjour (CSHR=0.51)

### **1.3 Comparaison des capacités prédictives des scores de gravité APACHE II, LOD, SOFA et SAPS II chez des patients hospitalisés en réanimation ayant développé un épisode nosocomial.**

A. HADDADI, M. LEMDANI, M.GAINIER, H. HUBERT, J.TAGNE, P. L DE MICHEAUX

En cours de révision dans le Turkish critical care journal et accepté au congrès ANZICS/ACCCN Intensive Care ASM 2013, cet article constitue l'une des rares évaluations des scores APACHE II (Acute Physiology, and, Chronic Health Evaluation) II, SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score), LOD (logistic organ dysfunction) et SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) auprès de patients nosocomiaux hospitalisés en réanimation.

Ainsi, ces scores ont été documentés du troisième jour précédent le diagnostic du premier événement nosocomial au troisième jour post-diagnostic.

L'objectif est de comparer les performances de ces derniers chez des patients ayant développé un épisode nosocomial.

Il s'agit d'une étude mono-centrique et rétrospective qui s'est déroulée au service de réanimation du CHUM de la Timone.

Les données de cette étude portent sur un total de 46 patients, âgés de 18 ans et plus et ayant une durée de séjour en réanimation au moins égale à 3 jours sur la période du 01 janvier 2011 au 30 juin 2012.

Les résultats de cette étude révèlent qu'au premier rang des infections acquises en réanimation se classe la pneumonie acquise sous respiration mécanique avec un taux de 47.82%, suivie par les infections pulmonaires qui enregistrent un taux de 21.73%. Les bactériémies et les infections urinaires comptabilisent quant à elles les taux respectifs de 17.39% et 10.36%.

100% des patients infectés ont bénéficié d'une antibiothérapie.

La mortalité globale s'élève à 23.9%.

L'analyse multi-variée, contrôlant d'autres facteurs prédictifs de l'issue fatale, révèle qu'au jour du diagnostic de l'infection nosocomiale le SOFA est le plus prédictif (OR : 10,67; CI 95 % : [2,23 - 50,97]; suivi du score APACHE II (OR : 7,77 ; CI 95 % : [1,42 - 42,66]).

Arrivent, respectivement, en troisième et quatrième position : le score LOD (OR : 3,69; CI 95 % : [0,82 - 16,66]) et le SAPS II (OR : 2,29 ; CI 95 % : [0,57 - 9,23]).

D'autre part, le calcul de l'aire sous la courbe ROC des scores APACHE II, SAPS II, SOFA, LOD, réalisé aux jours -3 -2, -1, 0, 1, 2 et 3, montre que l'AUC ROC la plus élevée est celle

du SOFA le jour du diagnostic, suivie par celles du LOD et du SOFA au jour post-diagnostic et enfin par les AUC du SAPS II et de l'APACHE II au deuxième jour post-diagnostic.

On notera toutefois que seuls les AUC du SOFA calculées aux jours (-3 -2, -1, 0, 1, 2 et 3) comptabilisent des valeurs  $> 0.5$  (ligne de référence). En effet, elles sont comprises entre 0.66 et 0.76.

Sachant que la capacité de discrimination d'un score est considérée comme excellente avec une AUC  $> 0.9$  et bonne si l'AUC  $> 0.8$ , il apparaît donc que seul le score SOFA se démarque – des autres scores- par une performance prédictive jugée correcte à bonne.

La carence de la performance prédictive objectivée des autres scores pourrait s'expliquer notamment :

- d'une part, par une possible inadaptation de ces scores de gravité à la population de l'étude.

En effet, il est rapporté selon [24] que la construction de ces scores s'est opérée sur des populations de patients dont plus de la moitié avait une durée de séjour en réanimation n'excédant pas 3 jours. Par ailleurs, il est aussi rapporté d'après Timsit et al [24], que la capacité de discrimination de ces scores est affectée au fur et à mesure que la durée de séjour se prolonge. Or dans la médiane de la DDS dans la présente étude est estimée à 6 jours,

- d'autre part, par l'intrication du dysfonctionnement d'organe(s) et du processus infectieux lui-même dans l'issue du patient.

En effet, dans ce processus, plusieurs variables intrinsèques (les maladies sous-jacentes, l'âge et le sexe) sont impliquées mais les variables d'intervention telles que le traitement antibiotique initialement adéquat [13], le retrait rapide des cathéters responsables de la perpétuation de l'infection [14] et l'optimisation de l'état hémodynamique avec remplissage liquidien ou par vasopresseurs [15,16] pourraient déterminer l'évolution de ce processus et altérer *de facto* la prédiction des scores.

#### **1.4 La variation des scores LOD, SOFA, APACHE II et SAPS II chez des patients de réanimation est-elle un facteur pronostique du risque nosocomial ?**

A. HADDADI, M. LEMDANI, H. HUBERT

En cours de révision dans l'European Scientific Journal

Le but de la présente étude est de documenter la variation des scores de gravité chez des patients de réanimation ayant contracté un épisode nosocomial et de déterminer si celle-ci est associée ou non à l'infection nosocomiale.

Il s'agit d'une étude mono-centrique et rétrospective de type cas-témoins qui s'est déroulée au service de réanimation du CHU la Timone.

Sur un total de 565 patients hospitalisés sur la période du 01 janvier 2011 au 30 juin 2012 ont été retenus les 291 patients d'âge  $>$  à 18 ans et ayant une durée de séjour  $>$  à 3 jours.

Le dénombrement des cas a été effectué sur la base d'une preuve bactériologique.

Le jour du premier prélèvement positif signe le jour du diagnostic de l'infection nosocomiale. Seul le premier épisode nosocomial a été retenu. La collecte de données s'est faite au moyen d'un formulaire standardisé.

Les patients sont dits témoins s'ils n'ont contracté aucune infection nosocomiale durant leur séjour en réanimation.

Leur sélection s'est opérée sur la base des critères suivants: âge ( $\pm$  5 ans) par rapport aux cas, SAPS II calculé sur les 24 premières heures à l'admission en réanimation ( $\pm$  5) par rapport aux cas et une durée de séjour au moins égale à la durée d'exposition des cas.

Les scores LOD, SAPS II, SOFA ont été calculés rétrospectivement du jour de l'admission en réanimation au jour de la sortie ou du décès.

Le score final est celui correspondant au dernier jour d'hospitalisation ou du décès.

Le delta ( $\Delta$ ) score est la différence obtenue entre la mesure d'un score un jour donné au cours de l'hospitalisation et celle du score initial.

Le delta ( $\Delta_{ii}$ ) est la différence entre le score initial et celui objectivé le jour du diagnostic de l'évènement nosocomial.

Les résultats de la présente étude montrent, en ce qui concerne le SOFA, que les valeurs des 24 premières heures, h48, h72, J.Iar (jour du diagnostic de l'évènement nosocomial), final, max,  $\Delta$ .h72,  $\Delta$ .ii, sont certes plus élevées chez les cas, cependant les AUC respectives de ces derniers indiquent une discrimination peu satisfaisante hormis pour les SOFA h48, SOFA J.Iar, SOFA  $\Delta$ .ii.

En ce qui concerne le SAPS II, il ne semble pas exister une disparité significative entre les deux groupes.

S'agissant du LOD, nous constatons que toutes les valeurs objectivées au profit du groupe des cas sont nettement supérieures à celles du groupe des patients témoins.

En revanche, les AUC de toutes les valeurs mesurées de ce score -chez le groupe des cas- sont particulièrement basses, ce qui indique que la capacité discriminante -du score LOD chez les cas- est très faible.

Le résultat du score APACHE est nettement plus faible chez les cas.

## 1.5 Modélisation logistique multi-variée du score pronostique

A. HADDADI, M. LEMDANI, H. HUBERT,

Le but du présent travail est de construire un score prédictif du risque nosocomial pour des patients de réanimation.

L'étude s'est déroulée au service de réanimation du CHU de la Timone qui est l'établissement le plus important de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur). Son activité le classe comme troisième hôpital européen.

Il est doté de 1069 lits d'hospitalisation (793 pour adultes et 276 pour enfants).

Les données recueillies systématiquement sont l'âge, le sexe, la date d'entrée en réanimation ainsi que la date de sortie, la durée d'hospitalisation en réanimation avant l'apparition de la première infection nosocomiale, la durée totale d'hospitalisation, les conditions cliniques (comorbidités, motif d'hospitalisation), origine du patient, le type de pathologie, le type de l'infection et le ou les agents pathogènes causals.

Ont été répertoriés tous les gestes invasifs (intubation, trachéotomie, sondage urinaire, cathéter central et artériel, sédation), la durée d'antibiothérapie avant et après l'évènement nosocomial.

Pour chaque patient, le score LOD, le SAPS II et le SOFA ont été calculés rétrospectivement du jour de l'admission en réanimation au jour de la sortie ou du décès.

Toutes les valeurs péjoratives enregistrées sur les dernières 24h, ont été retenues pour le calcul de chacun de ces scores.

L'identification des groupes des facteurs de risque introduits dans le modèle a été réalisée pour les groupes 1 et 2 grâce aux méthodes respectives suivantes : analyse de régression logistique et la méthodes des risques concurrents.

La modélisation de l'acquisition du risque nosocomiale a été réalisée grâce à la méthode de régression logistique.

La variable d'intérêt est = 1 si le patient est infecté, 0 s'il ne l'est pas.

Afin d'obtenir la prédiction la plus optimale il a été construit quatre modèles différents :

Modèle 1 incluant uniquement les variables du groupe 1, Modèle 2 incluant les variables du groupe 1 et le SOFA h48 ; Modèle 3 incluant que les facteurs de risque du groupe 2 ; Modèle 4 incluant les facteurs de risque du groupe 2 et le SOFA h48.

Le choix du modèle final a été déterminé par comparaison des AIC (*Akaike information criterion*). On notera, que plus l'AIC est faible, plus le modèle est de meilleure qualité.

Les résultats obtenus de la modélisation du risque nosocomial selon les quatre groupes sont les suivants :

1. Le modèle 1, obtenu en incluant les facteurs de risque du groupe 1, s'écrit comme suit:

Logit (p)= -3.0085 + 0.0600 [Durée de Séjour] + 0.7260 [Atteinte Neurologique] + 0.0128 [Durée de Séjour SOFA] - 0.0199 [Insuffisance respiratoire aiguë Durée de Séjour]

Notons que p est la probabilité d'acquérir une infection nosocomiale.

Dans ce modèle, seule la variable neuro est significative au seuil  $\alpha = 10\%$ .

L'AIC du modèle est estimé 187.1

2. Le modèle 2, obtenu en incluant les facteurs de risque du groupe 1 et celui du groupe 3 -variable SOFA h48- se décline ainsi :

Logit (p)= -5.01654 + 0.41875 [SOFA h48] + 0.06235 [Durée de Séjour] + 0.79208 [Atteinte Neurologique] + 0.01004 [Durée de Séjour SOFA] - 0.00256 [Insuffisance respiratoire aiguë Durée de Séjour]

De même que dans le modèle précédant la variable atteinte neurologique ressort comme significative au seuil  $\alpha = 10\%$ .

La variable SOFA h48 est quant à elle significative au seuil  $\alpha = 0.1\%$ .

L'AIC du présent modèle est de 173.3

3. Le modèle 3, obtenu en incluant les facteurs de risque du groupe 3 est le suivant:

Logit (p)= -18.778 + 3.244 [Cathéter Veineux Central] -2.223 [Infection à l'admission] + 14.220[Cathéter Urinaire] + 2.233 [Insuffisance Rénale Chronique] +1.881[Trachéotomie]

Dans ce modèle la variable trachéotomie est significative au seuil  $\alpha = 0.1\%$ .

L'infection à l'admission et le CVC sont significatifs au seuil  $\alpha = 1\%$ .

La variable IRcr est quant à elle significative seulement au seuil  $\alpha = 10\%$ .

L'AIC du modèle est estimé à 197.7

4. Le modèle 4, obtenu en incluant les facteurs de risque du groupe 3 est la variable SOFA h 48 est le suivant:

Logit (p)= - 20.323 + 3.076 [Cathéter Veineux Central] -2.084 [Infection à l'admission] + 13.407[Cathéter Urinaire] + 2.035 [Insuffisance Rénale Chronique] + 1.913[Trachéotomie] + 0.450 [SOFA 48h]

Dans ce modèle les variables trachéotomie et SOFA 48h sont significatives au seuil  $\alpha = 0.1\%$ .

L'infection à l'admission et le CVC au seuil  $\alpha = 5\%$ .

La variable Insuffisance Rénale Chronique est quant à elle significative seulement au seuil  $\alpha = 10\%$ . L'AIC du modèle est estimé à 177.5

Il ressort que, parmi les quatre modèles construits, le modèle 4 est de loin celui qui se démarque par un nombre important de variables significatives au seuil  $\alpha = 5\%$ .

Son AIC certes est plus importante que celle du modèle 2, toutefois, dans ce dernier - modèle 2- seule la variable SOFA h48 est significative. -à un risque  $\alpha = 0.1\%$ -.



## Discussion

Dans les deux premiers articles présentés dans ce chapitre l'identification des facteurs de risque de l'infection nosocomiale et de surmortalité en réanimation a été réalisée, grâce à la méthode de régression logistique et à celle des risques compétitifs.

Particulièrement pertinentes et réputées fiables, ces deux méthodes sont les plus utilisées en recherche biologique et médicale.

En effet, Drieseit et Ohno-Machado recensent 28 000 publications ayant utilisé la méthode de régression logistique au cours de l'année 2002.

Dans le premier article les résultats obtenus sont en parfaite adéquation avec les données de la littérature. Cependant, l'impact péjoratif de l'infection nosocomiale dans le risque de surmortalité rapporté dans certains travaux n'a pu être établi.

Toutefois, quoique robuste et facile d'usage, la méthodologie statistique engagée dans cet article limite quelque peu le champ d'action.

En effet, cette méthode fait l'impasse sur le caractère dynamique du processus de l'infection nosocomiale et de la surmortalité en réanimation.

Or, ces deux événements - infection nosocomiale et surmortalité en réanimation- sont prépondérants à des facteurs de risque multiples, complexes, souvent intriqués et parfois en compétition. Réduire donc leur analyse au seul terme de la présence ou de l'absence de certains facteurs de risque conduit à une forme de biais.

La méthodologie d'analyse appliquée dans le second article présenté dans ce chapitre prend acte de cette notion de concurrence entre événements.

Par ailleurs, parmi les différents scores de gravité documentés dans les troisième et quatrième articles présentés dans ce chapitre, seul le SOFA se démarque avec une performance prédictive correcte de l'issue fatale du patient.

Sa mesure à 48 h post admission se révèle significativement associée au risque nosocomial.

Cependant, l'appréciation de cette mesure doit se situer dans une vision globale et pondérée par d'autres éléments clinico-biologiques et ne doit en aucun cas être considérée en l'état comme un signe pathognomonique de l'infection nosocomiale.

Enfin, quant à la modélisation du risque nosocomial développée dans le cinquième article présenté dans ce chapitre, celle-ci est obtenue au moyen de paramètres simples et à l'aide de la méthode de régression logistique. On notera toutefois que les résultats obtenus sont relatifs au case-mix de notre population d'étude et ne peuvent en l'état être inférés à l'ensemble des patients de la réanimation.

## Conclusion

Les infections nosocomiales qui ne sont ni présentes ni en incubation au début de la période d'hospitalisation [1, 2] constituent un problème majeur de santé publique.

Parmi les conséquences qui leurs sont imputables, on notera la complexité thérapeutique, l'aggravation de l'état général, la prolongation de la durée de séjour et leur fréquence [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

L'étude menée aux Etats-Unis sur la thématique de l'efficacité du contrôle des infections nosocomiales révèle l'avènement de 2.1 millions épisodes sur un total annuel de 37.7 millions admissions et un taux de mortalité attribuable de 77 000 [10,11].

En France, le nombre de décès estimé de ce risque oscille entre 10 000 et 12 000 par an.

Inhérentes à la prise en charge de soins, les infections nosocomiales concernent tous types de patients et ne sont pas le propre d'un service en particulier.

Cependant, bien que leur genèse soit la même, leur taux de prévalence estimé en réanimation est deux à cinq fois plus élevé que dans les autres services de soins. Ces forts taux s'expliqueraient notamment par la complexité des pathologies traitées et des actions thérapeutiques et/ou des diagnostics, souvent invasifs, qu'elles impliquent.

En effet, quelle que soit l'orientation du service de réanimation (chirurgicale, médicale ou mixte), les patients pris en charge sont des malades dont le processus vital est menacé par la survenue brutale d'une ou de plusieurs défaillances (respiratoire, cardiaque, rénale, etc.) dont les causes étiologiques sont soit une affection aiguë grave et/ou un traumatisme, et/ou une affection chronique, ou souvent l'intrication des deux phénomènes.

Ainsi, afin de pallier ces états de menace vitale, une prise en charge faisant intervenir des manœuvres de suppléance organique est souvent envisagée. Certes utiles, il n'en demeure pas moins que ces manœuvres ont pour conséquence immédiate de court-circuiter les moyens de défense de première ligne que sont la peau, les muqueuses et les sphincters.

Aussi, l'introduction obligée de certains types de chimiothérapie, dictée par la conjoncture de l'état du patient tels les immunosuppresseurs et les antibiotiques, a pour conséquence le déséquilibre la flore.

Dans ce contexte particulier que représente la réanimation, très tôt la problématique de l'infection nosocomiale a été posée et, plusieurs formes de solutions ont été apportées.

En effet, à l'appui de certains réseaux, plusieurs initiatives et travaux ont été développés.

Ainsi, ont été documentées de façon exhaustive de très nombreuses notions relatives à l'infection nosocomiale. Cela a permis de mieux comprendre et mieux cerner les différents versants de celle-ci.

Cependant, nous constatons à la lumière des travaux documentés dans le cadre de cette thèse que malgré une réduction des taux de prévalence certes incontestable - tous sites infectieux confondus – consécutive à des actions pertinentes -tels que : une surveillance renforcée axée sur une notion de poly-paramètres, le lavage des mains et une antibiothérapie d'intention prophylactique ou thérapeutique mieux réfléchie- le problème nosocomial demeure indûment posé, ses ravages à titre individuel subis et qu'il se complique par la tendance à la hausse de la proportion des BMR (bactéries multi-résistantes).

Afin d'anticiper ce risque, l'objectif de cette thèse menée sur une période de trois ans était la construction d'un score prédictif du risque nosocomial pour des patients de réanimation.

Les travaux présentés ici s'inscrivent dans une démarche contributive de l'amélioration du processus thérapeutique avec un intérêt double, à la fois épidémiologique et méthodologique.

D'un point de vue épidémiologique

L'intérêt de la première partie de cette thèse a permis une identification des facteurs de risque de l'infection nosocomiale, d'une part, et du sur-risque de mortalité, d'autre part. Naturellement influencés par le case-mix du centre où s'est passée l'étude,- service de réanimation du CHU la Timone- les résultats obtenus sont certes en adéquation avec ceux décrits dans la littérature mais s'observent aussi comme divergents au regard des résultats d'autres travaux.

Supposer que cette divergence s'expliquerait par le seul fait du case-mix serait selon nous une erreur.

En effet, nous constatons que celle-ci résulterait entre autre de la coexistence de plusieurs définitions et/ou techniques diagnostiques adoptées pour une même pathologie.

Les deux cas choisis pour illustrer le présent argument sont, d'une part, celui de la période requise pour admettre le caractère nosocomial de l'infection. Celle-ci oscille selon les équipes de 48h à 72h post admission. Or ce différentiel des 24h affecte la notion du caractère précoce ou tardif de l'infection.

D'autre part, celui en rapport avec les techniques diagnostiques notamment s'agissant des des PAVM.

Ainsi, se logent au gré de la grille de lecture des critères de jugements –clinique, diagnostique ou autres- une asynchronisation des données et donc des résultats.

Cette situation de divergence -en termes de considérations clinico-épidémiologiques- n'est pas un fait isolé. Elle s'observe fréquemment, y compris dans certains cas d'études menées au sein d'une même structure. D'où la problématique et l'importance d'une harmonisation des définitions et des techniques de diagnostic.

S'agissant de l'impact de l'infection nosocomiale dans la surmortalité, les résultats obtenus dans les deux articles développés dans le cadre de cette première partie de l'étude sont divergents et ne permettent pas de trancher.

On notera d'ailleurs, que cet impact présumé peut paraître évident mais les données de la littérature le démontrant sont très peu nombreuses.

Toutefois, il est admis d'une certaine façon qu'une infection surajoutée majore la morbi-mortalité.

Ainsi, les patients qui développent une infection nosocomiale sont des patients dont l'évolution est péjorative et sont par ailleurs les plus à risque à des événements intercurrents. Ce constat est loin d'être une échelle de classement chronologique permettant de positionner l'infection par rapport à l'aggravation de l'état du patient.

La troisième et la quatrième études développées dans le cadre de cette thèse ont eu pour intérêt de recherche de documenter le comportement et les capacités prédictives de certains scores de gravité.

En effet, en réanimation, la gravité de l'état du patient est un paramètre primordial.

Multi-usage, elle sert de facteur de jugement lors de la prise de décision pour l'installation ou le continuum de conduite thérapeutique.

Elle est aussi une variable d'ajustement dans le cas de protocoles d'étude ou de recherche.

Ainsi, dans la troisième étude, la capacité prédictive de quatre scores de gravité que sont le SOFA, le LOD, le SAPS II et l'APACHE a été documentée chez des patients de statut nosocomial sur une durée de  $\pm 3$  jours par rapport au jour du diagnostic de l'évènement nosocomial. Le choix de documenter ces scores sur cet intervalle de temps est motivé par des considérations physiopathologiques de l'infection.

Cette étude a permis d'apporter des éléments nouveaux concernant la sensibilité prédictive de chacun des scores sus-cités.

En effet, le résultat est sans appel au profit du SOFA le jour du diagnostic qui se démarque des autres avec la meilleure capacité prédictive.

Dans l'étude quatre a été documentée la variation des scores de gravité SOFA, SAPS II et LOD sur la base d'une série de mesures et de comparaisons effectuées entre le groupe des infectés vs celui des non-infectés.

Contrairement aux résultats de l'étude de Girou et al, la seule valeur prédictive -car fortement associée avec l'évènement nosocomial -objectivée sur l'ensemble des mesures concerne le SOFA h48.

On constate, par ailleurs, une variation certes significative entre le premier jour du séjour en réanimation et le jour du diagnostic, cependant la considération de cette variation en tant que paramètre dans la pratique médicale ne semble pas être porteuse d'un intérêt clinique.

D'un point de vue méthodologique

Le recours à deux techniques statistiques différentes dans les deux premières études -relatives à l'identification des facteurs de risques- renforce la portée et la fiabilité des résultats obtenus. En effet, la méthode des risques concurrents a permis de prendre en compte l'impact de la relation intime liant un dispositif invasif et sa durée de mise en place.

Notion ignorée dans la première étude dont la méthode d'analyse est la régression logistique.

De ce fait, cette dernière-méthode qu'est la régression logistique- semble être moins adaptée à ce type d'évènement que ne l'est la méthode des risques compétitifs où la considération des variables dépendantes du temps rend la modélisation plus proche de la réalité et l'interprétation statistique plus précise.

Concernant la modélisation du risque nosocomial, celle-ci a été réalisée au moyen de paramètres simples obtenus au cours des premières parties de l'étude.

La méthode choisie est la régression logistique et la variable d'intérêt est l'acquisition de l'infection nosocomiale : soit 1 si le patient est infecté, 0 s'il ne l'est pas.

le modèle retenu s'écrit ainsi:

$$\text{Logit}(p) = -20.323 + 3.076 [\text{Cathéter Veineux Central}] - 2.084 [\text{Infection à l'admission}] + 13.407 [\text{Cathéter Urinaire}] + 2.035 [\text{Insuffisance Rénale Chronique}] + 1.913 [\text{Trachéotomie}] + 0.450 [\text{SOFA 48h}]$$

Où « p » est la probabilité d'acquiescer une infection nosocomiale.

Dans la mesure où il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux ayant développé d'outil prédictif du risque nosocomial à l'endroit de la même population de patients choisie dans la présente étude il est impossible de tenter tout parallèle à des fins de comparaison.

Toutefois, cette modélisation constitue une base intéressante pour des études ultérieures.

S'agissant des perspectives:

Il serait particulièrement important et très intéressant i) de pouvoir entreprendre ce type d'étude dans un cadre multi-centrique, ii) que l'ensemble des facteurs de risque intègre d'autres éléments dont notamment la pression de colonisation, le ratio soignants, la famille de l'anti-infectieux en cours, iii) que la considération systématique de l'indépendance des variables soit remise en cause autant que possible.

Par ailleurs, une modélisation multi-état serait la mieux appropriée pour mener à bien ce type d'analyse. En effet, cette méthode demeure l'une des seules, sinon la mieux adaptée, à pouvoir reproduire au mieux la réalité des fluctuations des états du patient.

Pour conclure, notons que le modèle parfait n'existe pas et que le meilleur choix sera celui qui conciliera prudemment, d'une part, les paramètres complexes de l'état du patient et de la thérapeutique médicale et, d'autre part, les techniques statistiques. D'où l'indispensable collaboration entre cliniciens et statisticien

## Références

- [1] E. Tikhomirov, "WHO Programme for the Control of Hospital Infections," *Chemiotherapia*, vol. 3, 1987.
- [2] M.-W. R. a. al, "An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection," *J Hosp Infect.*, vol. 11, pp. 43–48, 1988 2013.
- [3] J. W. Archibald LK, "Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections.," *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, vol. 5th ed. , pp. 483–506.
- [4] C. D. Haley RW, White JW, Morgan WM, Emori TG, "The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics," *AmJ Epidemiologic*, vol. 121, pp. 59–167. , 1985.
- [5] G. B. Le Coutour X., "Le risque nosocomial " *Rev. Epidemiol. Santé Publ.*, vol. 42, pp. 399-407, 1994.
- [6] W. A. M., "Stratégies de réduction des infections nosocomiales. Un modèle pour le développement de la qualité," *Études de politique de santé*, pp. 9-25., 1994.
- [7] B. J. P, " Les aspects socio-économiques et juridiques des infections nosocomiales " *Bull. Acad. Natle. Med.*, vol. 177., pp. 51-59., 1993.
- [8] C. C. Isabelle Durand-Zalesk, Christian Brun-Buisson, "Le coût des infections liées aux soins," *Annal des infections liées aux soins médicaux*, vol. 38 2002.
- [9] H. C. M. Wakefi eld D. S., Massanari, R. M., Mori M., Pfaller M, "Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infection " *Am. J. Infect. Control*, vol. 16, pp. 185-192, 1988.
- [10] D. E. ZOUTMAN, B. D. FORD, E. BRYCE, M. GOURDEAU "The state of infection surveillance and control in Canadian acute care hospitals," *American Journal of Infection Control*, vol. 31 pp. 266-273, 2003.
- [11] D. E. Zoutman, Ford B.D., Bryce E., Gourdeau M., Hébert G., Henderson E., Paton S. , "The state of infection surveillance and control in Canadian acute care hospitals " *American Journal of Infection Control*, vol. Vol. 31, pp. 711-717, 2008.
- [12] N. N. I. S. N. Systemn, " Report, data summary from January 1992 through June 2004 " *Am J Infect Control* vol. 32:, pp. 470-85., 2004.
- [13] R. C. Tokars JI, Andrus M, Klevens M, Curtis A, Horan T "The changing face of surveillance for health care-associated infections," *Clin Infect Dis*, vol. 39, pp. 47-52, 2004.
- [14] M. D. Rosenthal VD, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, "Device-associated nosocomial infections in 5 intensive care units of eight developing countries.," *Ann Intern Med* vol. 145, pp. 82-91, 2006.
- [15] S. A. Suetens C, Lepape A, Morales I, Carlet J, Fabry J. e. , "Surveillance des infections nosocomiales en réanimation :vers une approche consensuelle européenn," *Reanimation*, vol. 2, pp. 05-13, 2003.
- [16] J. W. R. GARNER J.S., EMORI T.G "CDC Definitions for nosocomial infections," *Am. J. Infect. Control*, vol. 16, pp. 128-140, 1988.
- [17] C. S. d. H. P. d. F.-G. d. travail, "Infections Nosocomiales 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.," *BEH*, 1992.
- [18] S. P. J.L. QUENON, A. COLAU, "Définition épidémiologie de l'infection nosocomiale en urologie," *Progrès en Urologie* vol. 9, pp. 13-16, 1999.
- [19] G. J. L. BERCHE P, SIMONNET M. , "les infections nosocomiales d'origine bactérienne et leur prévention.," *Bactériologie des infections humaines de la biologie à la clinique.*, pp. 64-71, 1991.
- [20] POPI., "Maladies infectieuses," *CMIT*, pp. 185-224, 2003.

- [21] S. WILLIAM., "Les infections nosocomiales. CECIL," *Traité de médecine interne.* , vol. 267, pp. 1548-1555.
- [22] V. A. C. Gross PA, "Nosocomial infections and hospitaldeaths A case-control study," *Am J Med*, vol. 6, pp. 58-62, 1983.
- [23] N. H. Gross PA, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N., "Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and community hospital.," *Am J Med*, vol. 2, pp. 19-23, 1980.
- [24] V. P. Schneider SM, Pivot X, , "Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections.," *Br J Nutr*, vol. 1, pp. 05-11, 2004.
- [25] K. R.J., "Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator associated pneumonia," *j.Hosp.infect.*, pp. 83-89, 1997
- [26] P. L.BREGGEOWF, "Pneumopathies nosocomiales," *E.M.C ANESTH.REAN*, vol. A, pp. 36-984, 1998.
- [27] K. D. Safdar N, Maki DG., "A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies.," *Medicine (Baltimore)* vol. 4, pp. 66-79, 2002.
- [28] F. JY, "Pneumopathies nosocomiales à Pseudomonas aëruginea," *Med Mal Inf*, vol. 1, pp. 59-66, 1998.
- [29] B. D. TASSEAU F, "Infections nosocomiales. In : BRUKER Get FASSIN D," *Ellipses eds. Santé publique*, vol. 4, pp. 78-79, 1989.
- [30] D. J.M., "Editorial," *Me d MAL infect*, vol. 27, pp. 5-6, 1997.
- [31] L. E. B. M. D. N., "Emergence de porteurs microbiens et Klebsiella pneumoniae possédant BLSE: traitement et suivi.," *Med .MAL.infect* pp. 427-430, 1993.
- [32] M. L. S. SONETTI, "Bacilles à gram negative aérobie-anaérobies facultatifs.," *Bacteriologie medicale .2ed:Med science*, pp. 555-594, 1990.
- [33] P. G. C. M. L. P. F., "Enterobacteria cloacae.bactériologie médicale Techniques visuelles," *SIMEP*, p. 132, 1987
- [34] KIENLEN, "Infections à pyocyaniques en réanimation," *SFAR Ed . ELSEVIER*, pp. 551-567, 1998.
- [35] V. M., "Pseudomonas BACTERIOLOGIE MEDICALE 2Ed," *Science Med .Flammarion*, pp. 555-594., 1990.
- [36] N. M. GUIBOUT V.LEFLON, "Acinetobacter :un germe d'actualité en milieu hopitalier " *Feuillets de biologie*, p. 35 206, 1995.
- [37] F. J., "Staphylocoques et microcoques " *Bactériologie médicale*, pp. 773-793, 1990
- [38] C. C. JP, "Analyse des différents paramètres intervenant dans l'adhésion bactérienne sur cathéter in vivo," *Med. Mal infect* vol. 19 pp. 499-502, 1989
- [39] B. A., "Résistance acquise aux aminosides dont la gentamicine chez l'enterococcus foecalis : étude réalisée en 1990 sur 1310 souches isolées dans 27 hopitaux généraux membres du collège de bactériologie-virologie," *Med. MAL.*, vol. 23, pp. 569- 571, 1993
- [40] G. M. G. J.B, "Les infections nosocomiales néonatales," *LETTRE D'INFECT*, vol. 8, 1993.
- [41] P. D., "Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients.," *ANN. SURG.*, vol. 8, pp. 751-758, 1994.
- [42] B. A. Leone M, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C, "Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients : adequacy and impact on the outcome," *Crit Care Med* vol. 31 pp. 462-467, 2003.
- [43] G.-G. J. Garnacho-Montero J, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C, "Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the



- outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis.," *Crit Care Med* vol. 31 pp. 2742-2751, 2003.
- [44] J.-C. C. e. P.A.Eigenmann, "Allergies aux bêta-lactamines chez l'enfant," *Rev. med. suisse*, 2008.
- [45] D. SP, "Les antibiotiques " *Espérance Med*, vol. 5, pp. 71-105, 1998
- [46] M. LEBEL, "Pharmacodynamics of antimicrobials international society for anti-infective pharmacology symposium on pharmacodynamics of ATB," *Clin.Infect.Disea.*, vol. 27 p. 49, 1998
- [47] F. R.DAUTREYS, "Thérapeutique anti-infectieuse.In :traité de réanimation médicale " *Ed sciences-médecines*, p. 301, 1999.
- [48] M. E. J. H.B Drugeona, A Bensalahb, N Moniot-Villec, , "Epidemiology of bacterial resistance to antibiotics in the respiratory tract (France 2000–2001); assessment of telithromycin efficacy " *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 33, pp. 104-109, 2003.
- [49] P. A. D. Annane, M. C. Jars-Guinestre, and B. Guidet. , "Current Epidemiology of Septic Shock: The CUB-Rea Network.," *Crit.Care Med. Am.J.Respir*, vol. 2, pp. 165-172, 2003.
- [50] L. J.C., "Quelle surveillance des infections nosocomiales en réanimation ?," *Reanimation* vol. 17, pp. 267-274, 2008.
- [51] S. è. C. d. c. SFAR, "Prévention des infections nosocomiales en réanimation.," *Réanimation*, pp. 4-14, 2010.
- [52] C. C. Digiovine B, Watts C, Higgins M "The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit," *Am J Respir Crit Care Med* pp. 976-981, 1999.
- [53] J. R. Jean-Louis Vincent, John Marshall, "International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units," *American Medical Association.*, vol. 302 pp. 2323-2329, 2009.
- [54] B. Vincent JL, DJ, Suter,PM, Bruining,HA, White,J, Nicolas-Chanoin,MH, Wolff,M, Spencer,RC, Hemmer,M. . "The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee," *JAMA*, pp. 639-644, 1995.
- [55] S. Vincent JL, Y, Sprung,CL, Ranieri,VM, Reinhart,K, Gerlach,H, Moreno,R,Carlet,J, Le Gall,JR, Payen,D. , "Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study," *Crit Care Med* vol. 34, pp. 344-353, 2006.
- [56] d. l. e. e. d. l. s. Ministère du travail, "Infections nosocomiales " *Ledossier*, 2010.
- [57] R. R. 2004, "Surveillance des infections nosocomiales en réanimation," *France, Résultats* 200.
- [58] Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, "REA RAISIN 2009.," France, Résultats 2009.
- [59] M. E. Falagas, P. K. Koletsi, and I. A. Bliziotis, "The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 55, pp. 1619-1629, December 1, 2006 2006.
- [60] A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, and D. L. Monnet, "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, pp. 268-281, 2012.

- [61] R. A. Weinstein, R. Gaynes, J. R. Edwards, and N. N. I. S. System, "Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, pp. 848-854, September 15, 2005 2005.
- [62] M. D. Obritsch, D. N. Fish, R. MacLaren, and R. Jung, "National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 48, pp. 4606-4610, December 1, 2004 2004.
- [63] A. Srivastava, D. Degen, Y. W. Ebright, and R. H. Ebright, "Frequency, Spectrum, and Nonzero Fitness Costs of Resistance to Myxopyronin in *Staphylococcus aureus*," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, pp. 6250-6255, December 1, 2012 2012.
- [64] D. I. Andersson, "Persistence of antibiotic resistant bacteria," *Current Opinion in Microbiology*, vol. 6, pp. 452-456, 2003.
- [65] D. I. Andersson, "The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions?," *Current Opinion in Microbiology*, vol. 9, pp. 461-465, 2006.
- [66] Y. Hirakata, R. Srikumar, K. Poole, N. Gotoh, T. Suematsu, S. Kohno, S. Kamihira, R. E. W. Hancock, and D. P. Speert, "Multidrug Efflux Systems Play an Important Role in the Invasiveness of *Pseudomonas aeruginosa*," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 196, pp. 109-118, July 1, 2002 2002.
- [67] J. F. Linares, J. A. López, E. Camafeita, J. P. Albar, F. Rojo, and J. L. Martínez, "Overexpression of the Multidrug Efflux Pumps MexCD-OprJ and MexEF-OprN Is Associated with a Reduction of Type III Secretion in *Pseudomonas aeruginosa*," *Journal of Bacteriology*, vol. 187, pp. 1384-1391, February 15, 2005 2005.
- [68] G. J. Duckworth and J. Z. Jordens, "Adherence and survival properties of an epidemic methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* compared with those of methicillin-sensitive strains," *Journal of Medical Microbiology*, vol. 32, pp. 195-200, July 1, 1990 1990.
- [69] F.-J. Schmitz, C. MacKenzie, R. Geisel, S. Wagner, H. Idel, J. Verhoef, U. Hadding, and H.-P. Heinz, "Enterotoxin and toxic shock syndrome toxin-1 production of methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* strains," *European Journal of Epidemiology*, vol. 13, pp. 699-708, 1997/09/01 1997.
- [70] S. de Bentzmann, A. Tristan, J. Etienne, N. Brousse, F. Vandenesch, and G. Lina, "Staphylococcus aureus Isolates Associated with Necrotizing Pneumonia Bind to Basement Membrane Type I and IV Collagens and Laminin," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 190, pp. 1506-1515, October 15, 2004 2004.
- [71] Jovanka M. Voyich, M. Otto, B. Mathema, Kevin R. Braughton, Adeline R. Whitney, D. Welty, R. D. Long, David W. Dorward, Donald J. Gardner, G. Lina, Barry N. Kreiswirth, and Frank R. DeLeo, "Is Panton-Valentine Leukocidin the Major Virulence Determinant in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Disease?," *Journal of Infectious Diseases*, vol. 194, pp. 1761-1770, December 15, 2006 2006.
- [72] H. Hanaki, K. Kuwahara-Arai, S. Boyle-Vavra, R. S. Daum, H. Labischinski, and K. Hiramatsu, "Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 42, pp. 199-209, August 1, 1998 1998.
- [73] B. Howden, D. Smith, A. Mansell, P. Johnson, P. Ward, T. Stinear, and J. Davies, "Different bacterial gene expression patterns and attenuated host immune responses are associated with the evolution of low-level vancomycin resistance during persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia," *BMC Microbiology*, vol. 8, p. 39, 2008.

- [74] H. Zhu, T. C. R. Conibear, R. Bandara, Y. Aliwarga, F. Stapleton, and M. D. P. Willcox, "Type III Secretion System—Associated Toxins, Proteases, Serotypes, and Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Associated with Keratitis," *Current Eye Research*, vol. 31, pp. 297-306, 2006.
- [75] K. C. Horne, B. P. Howden, E. A. Grabsch, M. Graham, P. B. Ward, S. Xie, B. C. Mayall, P. D. R. Johnson, and M. L. Grayson, "Prospective Comparison of the Clinical Impacts of Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-Susceptible MRSA," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, pp. 3447-3452, August 1, 2009 2009.
- [76] J. Price, S. Atkinson, M. Llewelyn, and J. Paul, "Paradoxical Relationship between the Clinical Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia and the Minimum Inhibitory Concentration of Vancomycin," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 48, pp. 997-998, April 1, 2009 2009.
- [77] D. I. Hsu, M. P. Okamoto, R. Murthy, and A. Wong-Beringer, "Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors for acquisition and impact on outcomes," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, pp. 535-541, April 1, 2005 2005.
- [78] I. Das, N. O'Connell, and P. Lambert, "Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK," *The Journal of hospital infection*, vol. 65, pp. 117-123, 2007.
- [79] J. Rello, A. Torres, M. Ricart, J. Valles, J. Gonzalez, A. Artigas, and R. Rodriguez-Roisin, "Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 150, pp. 1545-1549, 1994/12/01 1994.
- [80] Z. Athanassa, I. I. Siempos, and M. E. Falagas, "Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review," *European Respiratory Journal*, vol. 31, pp. 625-632, March 1, 2008 2008.
- [81] S. E. M. D. M. S. Cosgrove, Y. M. D. M. P. H. Qi, K. S. M. D. M. P. H. Kaye, S. M. D. M. S. Harbarth, A. W. M. D. Karchmer, and Y. M. D. M. P. H. Carmeli, "The Impact of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* Bacteremia on Patient Outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges • " *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 26, pp. 166-174, 2005.
- [82] P. Depuydt, D. Vandijck, M. Bekaert, J. Decruyenaere, S. Blot, D. Vogelaers, and D. Benoit, "Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia," *Critical Care*, vol. 12, p. R142, 2008.
- [83] E. J. Jarvis WR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, "Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System," *Am J Med*, vol. (3B), pp. 185S-91S, 1991.
- [84] A. r. f. t. N. System, "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004," *American journal of infection control*, vol. 32, pp. 470-485, 2004.
- [85] J. I. Tokars, C. Richards, M. Andrus, M. Klevens, A. Curtis, T. Horan, J. Jernigan, and D. Cardo, "The Changing Face of Surveillance for Health Care—Associated Infections," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, pp. 1347-1352, November 1, 2004 2004.
- [86] A. Mathai, J. Abraham, and R. Kaur, *Mechanical and infectious complications of central venous catheterizations in a tertiary-level intensive care unit in northern India* vol. 56, 2012.

- [87] C. Suetens, I. Morales, A. Savey, M. Palomar, M. Hiesmayr, A. Lepape, P. Gastmeier, J. C. Schmit, R. Valinteliene, and J. Fabry, "European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results," *The Journal of hospital infection*, vol. 65, pp. 171-173, 2007.
- [88] C. A. M. D. M. S. Muto, "Why Are Antibiotic-Resistant Nosocomial Infections Spiraling Out of Control? • " *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 26, pp. 10-12, 2005.
- [89] T. J. E., Z. J. G., L. J. J. M., S. R., and W. T. S. v. der, "Ventilator-associated pneumonia: caveats for benchmarking," *Intensive Care Medicine*, vol. 30, pp. 996-997, February 19, 2004 2004.
- [90] B. B. Kritchevsky SB, Wong ES, Solomon SL, Steele L, Richards C., " Impact of hospital care on incidence of bloodstream infection: the evaluation of processes and indicators in infection control study," *Infect Control Hosp Epidemiology*, vol. 7, pp. 193-6, 2001.
- [91] J. P. Cimiotti, J. Haas, L. Saiman, and E. L. Larson, "Impact of staffing on bloodstream infections in the neonatal intensive care unit," *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, vol. 160, pp. 832-836, 2006.
- [92] G. Dandagi, *Nosocomial pneumonia in critically ill patients* vol. 27, 2010.
- [93] O. M. L'Heriteau F, Maugat S, Joly C, Merrer J, Thaler F, "Impact of a five-year surveillance of central venous catheter infections in the Reacat intensive care unit network in France.," *J Hosp Infect* vol. 66, pp. 3-9., 2007.
- [94] N. Oztoprak, M. A. Cevik, E. Akinci, M. Korkmaz, A. Erbay, S. S. Eren, N. Balaban, and H. Bodur, "Risk factors for ICU-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections," *American journal of infection control*, vol. 34, pp. 1-5, 2006.
- [95] A. Valverde, F. Grill, T. M. Coque, V. Pintado, F. Baquero, R. Cantón, and J. Cobo, "High Rate of Intestinal Colonization with Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Organisms in Household Contacts of Infected Community Patients," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 46, pp. 2796-2799, August 1, 2008 2008.
- [96] P. D. Lister, D. J. Wolter, and N. D. Hanson, "Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms," *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 22, pp. 582-610, October 1, 2009 2009.
- [97] E. Paramythiotou, J.-C. Lucet, J.-F. Timsit, D. Vanjak, C. Paugam-Burtz, J.-L. Trouillet, S. Belloc, N. Kassis, A. Karabinis, and A. Andremont, "Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients in Intensive Care Units: Role of Antibiotics with Antipseudomonal Activity," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, pp. 670-677, March 1, 2004 2004.
- [98] G. M. Eliopoulos, L. L. Maragakis, and T. M. Perl, "*Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, pp. 1254-1263, April 15, 2008 2008.
- [99] P. L. Ramos, C. A. Moreira-Filho, S. Van Trappen, J. Swings, P. D. Vos, H. R. Barbosa, C. C. Thompson, A. T. R. Vasconcelos, and F. L. Thompson, "An MLSA-based online scheme for the rapid identification of *Stenotrophomonas* isolates," *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 106, pp. 394-399, 2011.
- [100] E. M. Graffunder and R. A. Venezia, "Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, pp. 999-1005, June 1, 2002 2002.
- [101] R. J. Soares Magalhães, A. Loeffler, J. Lindsay, M. Rich, L. Roberts, H. Smith, D. H. Lloyd, and D. U. Pfeiffer, "Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus (MRSA) infection in dogs and cats: a case-control study," *Vet. Res.*, vol. 41, p. 55, 2010.
- [102] M. Suka, K. Yoshida, and J. Takezawa, "Association between APACHE II score and nosocomial infections in intensive care unit patients: A multicenter cohort study," *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 9, pp. 262-265, 2004/11/01 2004.
- [103] E. Girou, F. Stephan, A. N. A. Novara, M. Safar, and J.-Y. Fagon, "Risk Factors and Outcome of Nosocomial Infections: Results of a Matched Case-control Study of ICU Patients," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 157, pp. 1151-1158, 1998/04/01 1998.
- [104] J. Fagon, J. Chastre, A. Vuagnat, J. Trouillet, A. Novara, and C. Gibert, "Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units," *JAMA*, vol. 275, pp. 866-869, 1996.
- [105] D. K. Heyland, D. J. Cook, L. Griffith, S. P. Keenan, and C. Brun-Buisson, "The Attributable Morbidity and Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in the Critically Ill Patient," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 159, pp. 1249-1256, 1999/04/01 1999.
- [106] S. Warren DK, SJ, Olsen, MA, Kollef, MH, Hollenbeak, CS, Cox, MJ, Cohen, MM, Fraser, VJ., "Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center.," *Crit Care Med*, vol. 31, pp. 1312-1317, 2003.
- [107] M. Garrouste-Orgeas, J. F. Timsit, M. Tafflet, B. Misset, J.-R. Zahar, L. Soufir, T. Lazard, S. Jamali, B. Mourvillier, Y. Cohen, A. De Lassence, E. Azoulay, C. Cheval, A. Descorps-Declere, C. Adrie, M.-A. Costa de Beauregard, J. Carlet, and o. b. o. t. O. S. Group, "Excess Risk of Death from Intensive Care Unit—Acquired Nosocomial Bloodstream Infections: A Reappraisal," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 42, pp. 1118-1126, April 15, 2006 2006.
- [108] T. Kooi, A. de Boer, J. Mannien, J. Wille, M. Beaumont, B. Mooi, and H. van den, "Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system," *Intensive Care Med*, vol. 33, pp. 271 - 278, 2007.
- [109] Z. Laupland KB, DA, Davies, HD, Church, DL, Louie, TJ, Doig, CJ., "Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill.," *J Crit Care*, vol. 17, pp. 50-57, 2002.
- [110] K. G. M. Moons, P. Royston, Y. Vergouwe, D. E. Grobbee, and D. G. Altman, "Prognosis and prognostic research: what, why, and how?," *BMJ*, vol. 338, 2009-02-23 12:33:07 2009.
- [111] D. n. 2002-465, "relatif aux établissements de santé publics pratiquant la réanimation et modifiant le code de santé publique," du 5 avril 2002.
- [112] J. H. Wasson, H. C. Sox, R. K. Neff, and L. Goldman, "Clinical Prediction Rules," *New England Journal of Medicine*, vol. 313, pp. 793-799, 1985.
- [113] A. Laupacis, N. Sekar, and G. Stiell I, "Clinical prediction rules: A review and suggested modifications of methodological standards," *JAMA*, vol. 277, pp. 488-494, 1997.
- [114] P. Burtin, P. E. Bollaert, L. Feldmann, L. Nace, P. Lelarge, P. Bauer, and A. Larcen, "Prognosis of stroke patients undergoing mechanical ventilation," *Intensive Care Medicine*, vol. 20, pp. 32-36, 1994/01/01 1994.
- [115] J. Le Gall, S. Lemeshow, and F. Saulnier, "A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study," *JAMA*, vol. 270, pp. 2957-2963, 1993.

- [116] E. Vittinghoff and C. E. McCulloch, "Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression," *American Journal of Epidemiology*, vol. 165, pp. 710-718, March 15, 2007 2007.
- [117] J. Concato, A. R. Feinstein, and T. R. Holford, "The Risk of Determining Risk with Multivariable Models," *Annals of Internal Medicine*, vol. 118, pp. 201-210, 1993.
- [118] N. J. Horton and S. S. Switzer, "Statistical Methods in the Journal," *New England Journal of Medicine*, vol. 353, pp. 1977-1979, 2005.
- [119] C.-n. C., "Estimation des risques associés à des événements multiples. Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique.," vol. 47 pp. 75-85, 1999.
- [120] M. Resche-Rigon, E. Azoulay, and S. Chevret, "Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses," *Critical Care*, vol. 10, p. R5, 2006.
- [121] G. J. Fine J, "A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk.," *J Am Stat Assoc*, vol. 94, pp. 496-509, 1999.
- [122] L. S. Hosmer DW, "Applied logistic regression. ," *New York: Wiley*, vol. 2nd ed. ,.
- [123] K. W. W. D. D. E. Z. J. B. M. B. P. S. C. . "Damiano A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults," *Chest* vol. 100 pp. 19-36, 1991.
- [124] D. Posada and T. R. Buckley, "Model Selection and Model Averaging in Phylogenetics: Advantages of Akaike Information Criterion and Bayesian Approaches Over Likelihood Ratio Tests," *Systematic Biology*, vol. 53, pp. 793-808, October 1, 2004 2004.
- [125] Z. J. Knaus W, Wagner D, Draper E, Lawrence D "APACHE-Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: Physiologically Based Classification System," *Crit Care Med*, vol. 9 pp. 591-7., 1981.
- [126] D. E. Knaus W, Wagner D. APACHE II, "A severity of disease classification system.," *Crit Care Med* vol. 13 pp. 818-29, 1985.
- [127] L. P. Le Gall J, Alperovitch A. , "Simplified Acute Physiological Score for intensive care patients.," *Lancet* vol. 2 : , p. 741, 1983
- [128] W. A. Knaus, D. P. Wagner, E. A. Draper, J. E. Zimmerman, M. Bergner, P. G. Bastos, C. A. Sirio, D. J. Murphy, T. Lotring, and A. Damiano, "The apache iii prognostic system. risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults," *CHEST Journal*, vol. 100, pp. 1619-1636, 1991.
- [129] T. D. Lemeshow S, Pastides H, Avrunin J, Steingrub J. , "A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights," *Crit Care Med*, vol. 13 pp. 19-25, 1985
- [130] R. P. Moreno, P. Metnitz, and P. Bauer, "Risk Stratification in Severe Sepsis: Organ Failure Scores, PIRO or Both?," in *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2010*. vol. 2010, J.-L. Vincent, Ed., ed: Springer Berlin Heidelberg, 2010, pp. 519-528.
- [131] K. A. Zimmerman JE, McNair DS, Malila FM. , "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients.," *Crit Care Med* vol. 34, 2006.
- [132] J. B. Teasdale G and "Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale," *Lancet* vol. 2 : 81-7, 1974.
- [133] B. R. Weingarten S, Riedinger M. and "The principle of parsimony: Glasgow Coma Scale score predict the mortality as well as the APACHE II score for stroke patients," *Stroke*, vol. 21 pp. 1280-3, 1990.
- [134] H. F. Zafonte R, Mann N. , "Relationship between Glasgow Coma Scale and Functional Outcome.," *Am J Phys Med Rehabil* vol. 75 : 75-9, 1996.

- [135] A. M., "Grading of patients for surgical procedures," *Anesthesiology*, vol. 2 pp. 281-4, 1941.
- [136] L. A. Dripps R, Eckenhoff "The role of anesthesia in surgical mortality," *J. JAMA* 1961 pp. 261-6.
- [137] H. M. Ranta S, Tammisto T "A survey of the ASA physical status classification: significant variation in allocation among Finnish anaesthesiologists.," *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 41, pp. 629-32, 1997
- [138] C. D. Marshall J, Christou N, Bernard G, Sprung C, Sibbald W. . , "Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome," *Crit Care Med* vol. 52., p. 2310 1638, 1995
- [139] d. M. A. Vincent J, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter P, et al. Working group on sepsis -related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. , "Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study.," *Crit Care Med* pp. 2611 1793-800., 1998.
- [140] K. I. Marsh H, Naessens J, Strickland R, Gracey D, Champion M, et al.. Mayo, "Assessment of prediction of mortality by using the APACHE II scoring system in intensive-care units," *Clinic Proceedings* vol. 65 pp. 49-57, 1990
- [141] Z. J. Becker R, Knau W, Wagner D, Seneff M, Draper E, et al. 1995 "The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery by-pass surgery," *J Cardiovasc Surg* vol. 361 pp. 1-11.
- [142] T. J. e. coll., "Accuracy of a composite score using daily SAPS II and LOD scores for predicting hospital mortality in ICU patients hospitalized for more than 72 h. Intensive " *Care Med.*, vol. 27, 2001.