UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ – LILLE 2 FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI WAREMBOURG

Année 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Conséquences des pneumopathies acquises en réanimation adulte : analyse des données issues d'une cohorte française

Présentée et soutenue publiquement le 16 janvier 2014

Par Olivier Robineau

Jury

Président : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoit GUERY

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

A mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Centre Hospitalier Gustave Dron, Tourcoing.

Je suis heureux que tu me fasses l'honneur de présider ce jury. Te rencontrer a été déterminant dans mon choix professionnel. Je garderai toujours un souvenir ému de ces 6 premiers mois d'internat passés à tes côtés, riches en rencontres, enseignements et fous rires. Merci de m'avoir tant appris et de continuer à le faire.

Pour ce parcours partagé ensemble, je te prie de croire en mon plus sincère respect et ma plus grande reconnaissance.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Benoit GUERY

Service Gestion du Risque Infectieux, des Vigilances et Infectiologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille.

C'est un honneur de t'avoir comme juge. J'espère que ce travail est à la hauteur de l'intérêt que tu portes à la problématique des infections nosocomiales. J'ai énormément apprécié travailler dans ton service. Des fausses maladies de Lyme aux vrais coronavirus, j'aurai beaucoup appris à tes côtés.

Vois en ce travail mes remerciements et mon plus profond respect.

A mon Maître et juge,

Madame le Professeur Karine FAURE.

Service Gestion du Risque Infectieux, des Vigilances et Infectiologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille.

C'est un honneur de t'avoir comme membre de ce jury. Merci pour tes conseils et ton aide, toujours riches d'enseignement, que ce soit dans la clinique, l'exploration de nouvelles voies de recherche ou dans le choix de nouveaux spots de surf.

Par ce travail, je te prie de croire en ma plus profonde reconnaissance.

A mon juge,

Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN

Service Gestion du Risque Infectieux, des Vigilances et Infectiologie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille.

Je suis heureux de vous avoir comme juge. C'est un honneur qu'un épidémiologiste et expert des infections nosocomiales s'intéresse à mon travail. J'espère à l'avenir pouvoir échanger avec vous sur ce vaste sujet.

Veuillez trouver en ce travail la preuve de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

Service de Réanimation et Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Gustave Dron, Tourcoing.

Merci de m'avoir offert la possibilité de travailler sur un sujet aussi intéressant et de m'avoir encadré avec autant de pédagogie. Je crois que nous avons la même vision de l'usage des antibiotiques. Ensemble, nous ferons chuter le cours de l'Imipénème. J'ai adoré nos discussions autour de bonnes bières, saucissons et autres spécialités caloriques. Une thèse avec toi, c'est apprendre beaucoup et grossir un peu.

Vois en ce travail ma plus profonde reconnaissance.

Au comité de pilotage de l'enquête Réa-Raisin qui m'a autorisé à réaliser ce travail :

Dr Pierre-Edouard Bollaert, Dr Rémy Gauzit, Dr Alexandre Herbland, Dr Thierry Lavigne, Dr Alain Lepape, Pr Jean-François Timsit, Pr Daniel Villers, Dr Sandrine Boussat, Dr Pascal Jarno, Mme Nadine Gareau, Dr François L'Heriteau, Mme Cécilia Campion, Dr Anne Savey, Mme Anaïs Machut, Dr Caroline Bervas, Mme Emmanuelle Reyraud, Dr Bruno Coignard, Mr Ian Russel .

Aux services de réanimation qui participent tous les ans à l'enquête Réa-Raisin et surtout à toutes les personnes qui répondent patiemment et avec application à ce questionnaire.

Aux amis d'enfance :

John, Fred , Thibaut, Fred, Baptiste, Valeria.

Aux amis découverts dans le nord :

Ben, Aurélien, Nathalie, Mathieu, Zak, Daena, Chloe, Sab, Fanny, Emma, Julien, Claire, Edouard, Corentin, Céline.

A ceux que j'ai redécouverts :

PH, Catherine, Hélène.

A ceux qui m'ont tant appris et qui m'ont guidés au plan professionnel

Hugues, Sandrine, Viviane, Yazdan, Xavier, Mr Auxenfants, Pierre-Yves, H.R, Laurence, Jean-luc.

A ces patients qui m'auront profondément marqués :

Madame R ., Monsieur B., Madame P., Monsieur W., Mlle M., Mme L., Mme L. et bien sûr G.

A ma Mère,

A mon Père,

A Sylvain et Alys,

A Jean et Annie,

A Claire, Julie, Laurent et Emma,

A Marie, l'amour de ma vie.

A celui (ou celle !) qui est en train de mûrir.

Sommaire

I. Introduction 13
II. Problématique liée à l'étude des infections nosocomiales. 15
A. Processus multi-états et modèles compétitifs 16
B. Modèles compétitifs et multi-états : utilité et interprétation 18
III. Matériel 20
A. L'enquête Réa-Raisin 20
B. Définition d'une pneumonie nosocomiale acquise en réanimation 20
C. Définition des groupes de bactéries 22
D. Définition des profils de résistances aux antibiotiques 22
IV. Méthode : 23
A. Analyse descriptive : 23
B. Régression et modèle compétitif 23
1. Modèle 1 dit à risque compétitif intégrant des variables temps dépendantes. 24
2. Elaboration du tableau de données permettant la réalisation du modèle 1 : 25
3. Modèle 2 dit modèle multi-états 25
V. Résultats 26
A. Analyse descriptive 26
B. Analyse des CSHR par micro-organisme et profils de résistances. 32
C. Analyse du SHR de décès par micro-organisme et profils de résistances. 32
D. Durée d'hospitalisation attribuable par micro-organisme et profils de résistances. 34
E. SHR, CSHR, HR et durée d'hospitalisation selon les groupes de micro-organismes et leurs profils de résistances. 35
VI. Discussion 38
VII. Conclusion 45
Bibliographie 46
Annexe 1 : majoration de la durée d'hospitalisation selon le micro-organisme associé à la pneumonie nosocomiale et le moment d'apparition de l'événement 50

I. Introduction

Les infections nosocomiales (IN) sont un problème de santé publique majeur tant en terme de mortalité que de coût lié à la prolongation des séjours hospitaliers et à leur prise en charge thérapeutique couteuse (1,2). Cependant, la mortalité attribuable aux IN et l'allongement des durées d'hospitalisation en réanimation restent difficiles à évaluer de manière quantitative. Ceci s'illustre par la littérature pléthorique sur ces sujets et la grande variabilité des résultats rapportés (3,4). Ces différences, parfois majeures, peuvent s'expliquer par la grande hétérogénéité des bases de données, par la manière de définir les événements nosocomiaux, et par les différents outils statistiques utilisés (5–9). Cette hétérogénéité de résultats peut également être liée à la grande variété de micro-organismes incriminés dans ces phénomènes ainsi que leurs profils de résistances aux antibiotiques. Les pneumopathies nosocomiales (PN) et les infections liées aux cathéters veineux centraux sont les principales infections nosocomiales acquises en réanimation. A ce jour, la plupart des études portant sur l'effet d'une bactérie sur la mortalité ou la morbidité ne s'intéresse qu'à un micro-organisme particulier, essentiellement *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) ou résistant à la méticilline (SARM) ou *Pseudomonas aeruginosa* (10–13). Une seule étude de grande envergure a, pour l'heure, permis de comparer la mortalité et la morbidité des PN associées à différents micro-organismes en utilisant la même méthodologie sur une base de donnée unique (14).

L'objectif premier de ce travail est d'évaluer l'impact des pneumonies nosocomiales sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation selon le micro-organisme. Le second objectif est de mettre en avant des outils statistiques récents permettant de mieux évaluer la morbi-mortalité des infections nosocomiales, les modèles compétitifs et multi-états.

Ce travail contiendra une première partie expliquant la problématique d'ordre méthodologique associée à ce type d'étude. La seconde partie présentera l'application de modèles compétitifs et multi-états à l'analyse de données issues d'un réseau de surveillance des infections nosocomiales acquises en réanimation.

II. Problématique liée à l'étude des infections nosocomiales.

Les infections nosocomiales peuvent être considérées comme des variables explicatives de la survenue d'un événement ou être l'objet d'étude propre dont l'objectif est de déterminer les facteurs de risques favorisant leur survenue. Quelle que soit la problématique, les IN et leurs conséquences présentent au moins deux caractéristiques rendant leur étude délicate au plan méthodologique.

Tout d'abord, l'infection nosocomiale est un événement apparaissant au cours du temps et n'est, par définition, pas présente à l'entrée du patient dans un service d'hospitalisation. L'importance de la dimension temporelle est difficile à mettre en évidence par les outils statistiques classiques comme la régression logistique ou même la régression logistique conditionnelle (15–18). En effet, ces modèles déterminent, avant l'apparition de l'événement, les groupes exposés et non exposés. Cela revient à considérer que tout patient à son entrée dans un service présente déjà les caractéristiques favorisant l'apparition de l'infection ou, que l'IN a un effet sur toute la période d'hospitalisation, y compris celle précédent l'événement. Ceci entraine un biais temps-dépendant qui a plutôt tendance à majorer la mortalité attribuable et augmenter le temps d'hospitalisation attribuable aux IN (19-21).

Ensuite, l'étude des infections nosocomiales met en compétition, d'une part, l'apparition de l'événement à l'absence de survenue de l'événement si l'étude s'intéresse aux facteurs favorisant leur survenue, et, d'autre part, le décès à la sortie vivant de l'hospitalisation si l'objectif est d'évaluer l'influence de l'infection nosocomiale sur le devenir du patient. Ainsi, les modèles de survie, dont l'objectif premier est d'estimer l'importance de variables sur l'apparition d'un événement au cours du temps, ne sont pas adéquats. Outre le fait que ce type de modèle n'empêche pas les biais temps-dépendant (22), Il présente l'inconvénient majeur de ne pouvoir étudier l'apparition que d'un événement (souvent le décès). Les personnes ne présentant pas l'événement d'intérêt au cours de l'étude sont dits « censurés » et sont

considérés comme non informatifs. Or, le fait de ne pas voir survenir le décès en fin d'hospitalisation est informatif tout comme le fait de ne pas décéder.

Ces particularités peuvent être prises en compte par des modèles multi-états et des modèles à risques compétitifs.

A. Processus multi-états et modèles compétitifs (23)

On parle de processus multi-états lorsqu'un individu présente plusieurs états au cours du temps. L'état est défini comme une condition physique (malade, sain, mort, vivant, …). Il est dit absorbant lorsqu'aucune sortie de l'état n'est possible. La mort est l'état absorbant le plus caricatural. Les transitions sont les changements d'état possibles. Le modèle statistique doit définir les transitions possibles et impossibles (décès puis infection par exemple). Pour chaque transition, il existe une probabilité de transition et une fonction de risque instantané. Elles définissent la force de passage entre les états.

Le modèle de survie est le modèle multi-états le plus simple avec un seul état initial, aucun état intermédiaire et une transition vers un état absorbant (Fig. 1a). Historiquement, c'est le succès des méthodes de survie qui a permis le développement des modèles multi-états. Ils généralisent le concept de survie en présence d'événements multiples.

Les modèles à risques concurrents et compétitifs sont donc plus complexes que les modèles de survie et mettent en compétition plusieurs événements. Le cas des infections nosocomiales est particulier car elles s'observent sur une période définie, l'hospitalisation, et dans un lieu défini, l'hôpital. Il est ainsi possible de mettre en compétition les événements « sorties liées au décès » et « sorties liées à la survie » (Fig. 1b).

Les modèles multi-états présentent des états intermédiaires. Le plus simple est le modèle maladie-décès utilisé dans l'étude des maladies chroniques incurables où seul le décès est absorbant (Fig. 1c). Ce modèle simple peut être utilisé dans le cadre des IN en considérant l'état absorbant comme étant la sortie d'hospitalisation « mort ou vivant » et l'événement

intermédiaire comme étant l'infection nosocomiale (Fig. 1d). Ce modèle sera utilisé pour évaluer l'influence de l'infection nosocomiale sur l'allongement de la durée d'hospitalisation (24). Des modèles plus complexes ont déjà été utilisés dans l'étude des IN en intégrant plusieurs états compétitifs (« progressive disability model » et « disability model ») (12,14,25,26).

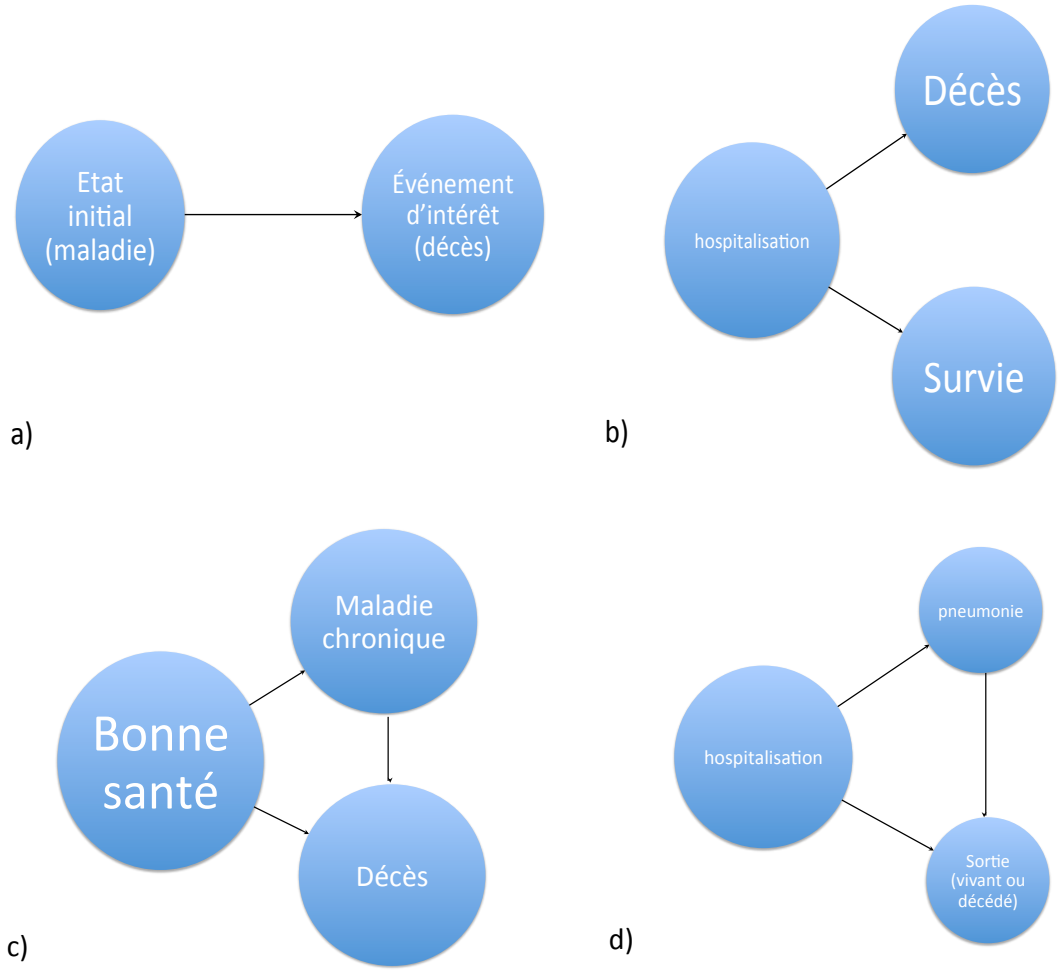


Figure 1 : différents types de modèles multi-états. a) modèle de survie ; b) modèle compétitif ; c) modèle maladie chronique ; d) modèle c appliqué aux infections nosocomiales.

Ces modèles performants ont tardé à être appliqués à l'épidémiologie (27,28) et à l'étude des infections nosocomiales (16). Ils bénéficient d'un intérêt croissant à partir de la fin des années

1990 (29), l'absence de logiciel spécifique et de réel support ayant empêché jusqu'à récemment l'accès à ces outils statistiques (30–32).

B. Modèles compétitifs et multi-états : utilité et interprétation

Comme explicité plus haut, entre chaque état peut s'établir une fonction de risque spécifique à la transition, ou intensité de transition, qui a la même interprétation que dans les modèles de survie. C'est la probabilité que la transition d'intérêt ait lieu à l'instant observé sachant qu'elle n'a pas été observée à l'instant précédent. La somme des risques spécifiques de chaque transition est égale au risque global de sortir de l'état précédent à un instant donné. L'estimation des fonctions de risques spécifiques est une extension de celle du modèle de survie. Ainsi, si l'intérêt est porté sur l'effet de facteurs explicatifs, il est possible de réaliser un modèle de Cox pour chaque transition, ce qui permet d'établir autant de risques spécifiques cumulés (RSC ou cause- specific hazard ratio (CSHR)) que de transitions.

Les variables explicatives introduites sont de même type que dans les régressions réalisées à l'aide des modèles de survie. Les variables temps-dépendantes peuvent être intégrées (33). Ainsi, la variable « infection nosocomiale » qui nous intéresse dans ce travail peut être un état intermédiaire d'un modèle multi-état ou une variable explicative d'un modèle compétitif plus simple. Les variables explicatives peuvent avoir un effet similaire sur l'ensemble des transitions ou être spécifiques à chaque transition.

L'ensemble des CSHR doit être étudié de manière associée (34). Ces CSHR s'interprètent comme le risque surajouté au risque de voir apparaître spécifiquement un des événements lorsque le sujet est exposé à la variable d'intérêt. Par exemple, dans le cadre des infections nosocomiales et en prenant le modèle de la figure 1b, si la variable « apparition d'une PN » est considérée comme variable explicative des événements compétitifs « décès » et « survie », le CSHR issu de ce modèle univarié sera interprété pour la première transition ($CSHR_{Hospitalisation\text{->}Décès}$) comme le risque ajouté à l'instant t par l'infection nosocomiale

d'observer l'événement « décès ». Le CSHR de la seconde transition ($CSHR_{Hospitalisation->Survie}$) sera interprété de la même manière mais pour l'événement « sortie vivant ». Ces deux indices pris isolément renseignent faussement sur l'influence de la variable sur la mortalité. En réalité, si on imagine un $CSHR_{Hospitalisation->Décès}$ égal à 1, signifiant l'absence de surmortalité à l'instant t lorsqu'on est exposé à l'infection nosocomiale et un $CSHR_{Hospitalisation->Survie}$ inferieur à 1, signant un risque de rester hospitalisé au temps suivant, on peut tout de même dire que l'infection nosocomiale favorise le décès car elle augmente le risque de rester hospitalisé et donc de rester exposé au risque de décès en réanimation. Ceci aboutit à des interprétations contre-intuitives de type : « Le patient ne meurt pas donc il pourra mourir plus tard » ou encore « si il ne meurt pas, il diminue son risque de sortir vivant ». Les CSHR ne permettent pas d'évaluer la prévalence d'un événement d'intérêt mais permettent une modélisation du risque instantané de l'événement d'intérêt (34,35).

La prévalence de l'événement peut être modélisée grâce au modèle de Fine et Gray (36). Cette extension récente du modèle de Cox permet d'identifier les variables explicatives d'une transition dans un contexte d'événements en compétition. Les patients censurés pour l'événement d'intérêt sont considérés comme susceptibles de présenter l'événement d'intérêt. Ils sont ainsi maintenus dans l'échantillon à risque. Dans ce modèle, la probabilité de l'événement d'intérêt est estimée par la fonction de sous-distribution. La force de l'association de chaque variable explicative est exprimée sous la forme de risques de sous distribution (ou sub-hazard ratio (SHR)). L'interprétation est plus aisée que celle des CSHR. Dans notre situation, un $SHRHospitalisation->décès$ supérieur à 1 signifiera un risque augmenté de décès lorsque le patient est exposé à une pneumonie nosocomiale.

III. Matériel

A. L'enquête Réa-Raisin

L'analyse porte sur les données colligées par le groupe Réa-Raisin de 2007 à 2012 dans le cadre du protocole national de surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. L'objectif initial de la constitution de cette base de données est de connaitre l'épidémiologie des infections nosocomiales en réanimation en France, d'étudier les facteurs de risque de leur survenue, les tendances régionales et nationales en terme de prévalence de ces infections. Cette base de données répertorie également les micro-organismes mis en cause et leurs profils de résistances aux antibiotiques. Ce recueil est réalisé tous les ans pendant 6 mois consécutifs par les services de réanimation volontaires. Les données d'hospitalisation de tous les patients ayant séjourné plus de 48 heures dans ces services et qui en sont sortis pendant la période d'étude sont colligées de manière prospective. Elles regroupent le score de gravité d'entrée IGSII (37), la catégorie diagnostique, la provenance des patients, des données démographiques, l'immunodépression, l'utilisation d'antibiotiques avant l'entrée dans le service, la présence de cathéters veineux centraux, leur période de mise en place, la durée de l'intubation et les événements infectieux nosocomiaux. Le micro-organisme trouvé lors des prélèvements contemporains aux épisodes d'IN ainsi que leurs profils de résistances sont également notifiés.

Tous les résultats et la méthodologie de l'enquête Réa-Raisin sont disponibles sur le site internet du CCLIN Paris-Nord : www.cclinparisnord.org/REACAT/REA.htm.

B. Définition d'une pneumonie nosocomiale acquise en réanimation

L'évènement « infection nosocomiale » est défini pour la base de données Réa-Raisin de la façon suivante :

- Hospitalisation de plus de 48 heures.

- Un critère radiologique : deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumopathie. En l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous jacente, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.
- Associé à au moins un des signes suivants :
    - Hyperthermie > 38°C sans autre cause ;
    - Leucopénie (< 4000GB/mm^3) ou hyperleucocytose (> 12000 GB/ mm^3) ;
- Et au moins 1 des signes suivants en cas de présence de critères microbiologiques 1, 2, 3 et au moins 2 des signes suivants en cas de présence de critères microbiologiques 4 et 5 :
    - Apparition de sécrétions purulentes ou modifications des caractéristiques (couleur, odeur, quantité, consistance) ;
    - Toux ou dyspnée ou tachypnée ;
    - Auscultation évocatrice ;
    - Aggravation des gaz du sang (désaturation) ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire ;
- Et selon le moyen diagnostic utilisé :
    - Critère 1 : examen microbiologique avec numération de micro-organismes :
        - Lavage broncho-alvéolaire (LBA) avec seuil $\geq 10^4$ UFC/ml ou ≥ 5% des cellules obtenues par LBA avec des inclusions bactériennes à l'examen direct (classé dans la catégorie diagnostique LBA).
        - Brosse de Wimberley avec seuil $>10^3$ UFC/ml
        - Prélèvement distal protégé (PDP) avec seuil $>10^3$ UFC/ml
    - Critère 2 : Examen bactériologique non protégé avec numération de micro-organismes

        - Bactériologie quantitative des sécrétions bronchiques avec seuil de 10^6 UFC/ml
    - Critère 3 : Méthodes microbiologiques alternatives :
        - Hémocultures positives (en l'absence d'autre source infectieuse) ;
        - Culture positive du liquide pleural ;
        - Abcès pleural ou pulmonaire avec culture positive ;
        - Examen histologique du poumon évocateur de pneumonie ;
        - Méthodes microbiologiques alternatives ou modernes de diagnostic, notamment pour les virus ou autres organismes particuliers (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire), validées par des études de niveau de preuve élevé.
    - Critère 4 : Bactériologie des crachats ou examens non quantitatifs des secrétions bronchiques.
    - Critère 5 : Aucun critère microbiologique.

C. Définition des groupes de bactéries

Le groupe « non-fermentant » associe *A. baumannii* et *P. aeruginosa.*

Le groupe « entérobactéries » regroupe toutes les bactéries de la famille *Enterobacteriaceae.*

D. Définition des profils de résistances aux antibiotiques

Les différents profils de résistances aux antibiotiques pour les micro-organismes mis en évidence dans le cadre du diagnostic des PN ont été codés en 4 catégories pour chaque famille de micro-organisme en suivant la classification présentée dans le tableau 1. Les bactéries dites « sensibles » correspondent à la catégorie 0. Une variable « profil résistant » a été créée associant les catégories 1,2 et 3 du tableau 1. Une variable « résistance indéterminée » a été

élaborée lorsque l'information n'était pas disponible. Elle sera utilisée lors de l'analyse par groupes de bactéries.

Codage :	0	1	2	3
S. aureus	OXA-S et VAN-S	OXA-R et VAN-R	VAN-R	-
Enterobactéries	CTX-S et IMP-S	CTX-R non BLSE et IMP-S	CTX-R BLSE + et IMP-S	IMP-R
Non fermentants	CAZ-S et IMP-S	CAZ-R et IMP-S	CAZ-S et IMPR	CAZ-R et IMP-R

Tableau 1 : codage du phénotype de résistance aux antibiotiques : S : sensible ; R : résistant ; OXA : oxacilline ; VAN : vancomycine ; CTX : ceftriaxone ; IMP : imipénème ; CAZ : ceftazidime, ; BLSE : bétalactamase à spectre étendu.

IV. Méthode :

A. Analyse descriptive :

Les variables recueillies ont été analysées de manière descriptive à l'aide de moyennes, de médianes et de proportions pour la population n'ayant pas présenté de PN, pour les patients ayant présenté une PN, puis pour les patients ayant présenté une PN aux micro-organismes et aux groupes de bactéries d'intérêt selon leur profil de résistance. Les données de résistances n'étaient recueillies que pour certains pathogènes (entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*). Elles ont été prises en compte pour chaque micro-organisme présent plus de 300 fois dans la base de données et pour les groupes « entérobactéries » et « non fermentants » définis plus haut.

B. Régression et modèle compétitif

Le risque de décès associé aux PN a été établi à l'aide de modèles d'événements compétitifs et de modèles multi-états.

1. Modèle 1 dit à risque compétitif intégrant des variables temps dépendantes.

Ce modèle comprend l'état « hospitalisation en réanimation » et deux événements, « décès en réanimation » et « sortie de réanimation », considérés comme étant compétitifs et absorbants (Fig. 1b).

Les distributions des CSH de décès et de survie ont été réalisées pour la variable explicative temps dépendante traduisant le type de pneumopathie. Elles ont été analysées conjointement. A partir de ces fonctions, les CSHR ont été calculés par régression univariée puis multivariée pour chaque infection d'intérêt à l'aide d'un modèle de Cox.

La fonction de distribution du SH a également été réalisée et le SHR établi par régression pour chaque exposition en uni puis en multivarié.

Le ratio de risque d'apparition de l'événement « sortie de réanimation quel que soit l'état » (décédé ou vivant) a également été calculé. Il associe le risque de sortie « vivant » et le risque de « décès » et est appelé Hazard-Ratio (HR) de sortie.

Les analyses univariées ont été réalisées avec les variables explicatives temps dépendantes traduisant l'exposition à une PN, pour chaque micro-organisme d'intérêt selon son profil de résistance (sensible ou résistant) et pour les groupes de micro-organismes (non-fermentants et entérobactéries) selon leur profils de résistances (sensible, résistant puis résistance 1, 2 et 3 du tableau). La date d'apparition de la pneumopathie signe le début de la période d'exposition, maintenue jusqu'à l'apparition d'un des deux événements compétitifs. Les analyses multivariées à partir de ces mêmes variables ont été réalisées en deux étapes, la première intégrant les variables ne dépendant pas du temps (SAPS II, immunodépression, sexe, provenance, antibiothérapie préalable, catégorie diagnostique, traumatologie), puis la variable temps-dépendante « intubation » a été introduite.

2. Elaboration du tableau de données permettant la réalisation du modèle 1 :

Initialement chaque ligne du tableau de données collige les variables pour un patient. L'utilisation de variables temps-dépendantes nécessite de dupliquer ces lignes pour les patients présentant un événement temps-dépendant, une ligne représentant une période de temps dans un état d'exposition. Il y a donc pour chaque patient autant de lignes que d'événements apparaissant à des temps différents et signant le début ou la fin d'une exposition.

Une variable de statut signant la période de temps à la fin de laquelle les événements absorbants apparaissent pour chaque individu est construite. Une variable « événement » est également construite à partir du statut et de l'événement compétitif que présentera le patient.

3. Modèle 2 dit modèle multi-états

Ce modèle sera utilisé pour estimer la durée d'hospitalisation attribuable aux PN. Il comporte un état initial, l'hospitalisation, un état intermédiaire, la pneumopathie, et un état final, la sortie (vivant ou décédé) (Fig. 1d). L'estimation de cette durée d'hospitalisation ne peut être ajustée sur les covariables (19,38). L'élaboration du tableau d'analyse suit le même processus que pour le modèle 1.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel open source R 15.0. La préparation des données et leur analyse ont nécessité l'utilisation des packages R mstate, kmi, etm et mvna (31,32,39).

V. Résultats

A. Analyse descriptive

De 2007 à 2012, 155346 patients ont été inclus par 290 services de réanimation différents. L'information portant sur la présence ou l'absence d'une PN était consignée pour 154346 patients.

Au total 14128 (10.08% (intervalle de confiance (IC) : 9.92%-10.24%)) patients ont présenté une PN en réanimation. Parmi celles-ci, 13302 (94.15% (IC : 93.75-94.53)) ont été acquises sous ventilation mécanique. Seules 386 (2.73% (IC : 2.47-3.01)) des pneumopathies ne sont pas documentées au plan bactériologique. 16887 micro-organismes ont été identifiés et le profil de résistance est disponible pour 12423 d'entre eux (73.6% (IC : 72.89-74.23)). Le profil de résistance est renseigné pour 76,03% (IC : 75.31-76.75) des micro-organismes cités en premier et pour 62.78% (IC : 61.06-64.47) des micro-organismes cités en second. 4259 des micro-organismes identifiés ont un profil résistant (41.19% (IC : 40.24-42.15). 3145 (22.26% (IC : 21.58-22.96)) des PN associent 2 micro-organismes. Au moins 1183 d'entre elles associent 2 micro-organismes résistants (37.61% (IC : 35.92-39.34)) et au moins 1617 associent un micro-organisme sensible et un résistant (51.41% (IC : 49.65-53.17)). Onze micro-organismes sont trouvés plus de 300 fois dans notre population : *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumanni, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Seratia marscecens, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Stenotrophomonas maltophila*. Le tableau 2 les décrits selon leurs profils de résistances issus de la classification utilisée par le groupe Réa-Raisin (tableau 1).

	profils de résistances					
Micro-organismes	0	1	2	3	inconnu	Total
A. baumanniii	8.52%	29.07%	43.36%	10.03%	9.02%	100%
	(34)	(116)	(173)	(40)	(36)	(399)
E. aerogenes	18.76%	44.62%	17.85%	13.73%	5.03%	100%
	(82)	(195)	(78)	(60)	(22)	(437)
E. cloacae	19.33%	40.27%	22.17%	14.78%	3.45%	100%
	(157)	(327)	(180)	(120)	(28)	(812)
E. coli	47.12%	36.85%	10.56%	2.31%	3.15%	100%
	(794)	(621)	(178)	(39)	(53)	(1685)
H. influenzae	0.11%	0%	0%	0%	99.89%	100%
	(1)	(0)	(0)	(0)	(918)	(919)
K. pneumoniae	28.22%	40.47%	24.63%	2.97%	3.71%	100%
	(228)	(327)	(199)	(24)	(30)	(808)
S. pneumoniae	0.51%	0%	0%	0%	99.49%	100%
	(2)	(0)	(0)	(0)	(389)	(391)
P. aeruginosa	53.23%	24.5%	15.17%	2.86%	4.24%	100%
	(1695)	(780)	(483)	(91)	(135)	(3184)
S. marsescens	34.89%	53.35%	3.04%	3.65%	5.07%	100%
	(172)	(263)	(15)	(18)	(25)	(493)
S. aureus	68.92%	26.5%	2.51%	0.03%	2.04%	100%
	(2062)	(793)	(75)	(1)	(61)	(2992)
S. maltophila	8.46%	15.61%	24.72%	0.16%	51.06%	100%
	(52)	(96)	(152)	(1)	(314)	(615)

Tableau 2 : profils de résistances des bactéries mises en évidence sur les prélèvement broncho-pulmonaires selon la classification utilisée dans l'enquête Réa-Raisin.

Les tableaux 3 et 4 décrivent les principales caractéristiques des patients présentant des pneumopathies selon les micro-organismes incriminés et leur sensibilité. 58.86% des patients ayant présenté une PN ont un diagnostic d'entrée d'ordre médical, 30% de l'ordre de la

chirurgie urgente et 11.14% de l'ordre de la chirurgie programmée. 97.51% des patients ayant présenté un épisode de PN ont été intubés et 94.15% (IC : 93.75-94.53) des PN sont survenues pendant la période d'intubation. Les patients présentant un score IGSII à l'entrée élevé ont plus de pneumopathies associées à des micro-organismes résistants à l'exception des *Enterobacter spp*.

La proportion de décès est de 18.05% (IC : 17.98-18.36) pour l'ensemble de la population. Elle est de 32% (IC : 31.23-32.77) chez les patients présentant une PN et de 16.78% (IC : 16.58-16.97) chez les patients ne présentant pas de PN.

La durée médiane d'hospitalisation précédant l'apparition de la pneumopathie est de 9 jours (Ecart interquartile (EIQ) : 5-15). Les pneumonies à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* sensible et *Escherichia coli* surviennent avant 10 jours d'hospitalisation. Les pneumopathies à micro-organismes sensibles semblent survenir de manière plus précoce que les pneumopathies à micro-organismes résistants sans que cela soit significatif. Le tableau 5 détaille les variables temporelles.

Variables descriptives % (nombre de patients)	Pas de pneumonies	Toutes pneumonies	SASM	SARM	*Pseudomonas aeruginosa* S	*Pseudomonas aeruginosa* R	*Acinetobacter baumannii* S	*Acinetobacter baumannii* R	*Haemophilus influenzae*	*Streptococcus pneumoniae*
Prévalence	90.85 (140208)	9.15 (14128)	1.34 (2062)	0.56 (869)	1.09 (1695)	0.87 (1354)	0.03 (34)	0.21 (329)	0.60 (919)	0.20 (391)
Sexe masculin	60.62 (84990)	70.81 (10002)	65.79 (1356)	66.63 (577)	68.92 (1164)	71.13 (956)	79.41 (27)	69.6 (229)	73.23 (673)	75.97 (234)
Immunodépression	13.59 (19047)	15.76 (2163)	9.53 (190)	15 (126)	15.11 (250)	21.14 (278)	9.09 (3)	15.09 (48)	8.8 (77)	15.1 (45)
IGS II ≤ 33	35.32 (49526)	18.94 (2649)	22.22 (452)	16.14 (139)	16.67 (279)	15.82 (211)	14.71 (5)	17.13 (56)	29.66 (269)	32.35 (99)
33 < IGS II ≤ 45	25.17 (35291)	25.49 (3565)	24.88 (506)	24.16 (208)	25.45 (426)	25.19 (336)	32.35 (11)	26.3 (86)	27.78 (252)	31.05 (95)
45 < IGS II ≤ 58	19.96 (27982)	26.75 (3742)	28.02 (570)	28.22 (243)	27 (452)	26.69 (356)	26.47 (9)	27.22 (89)	25.25 (229)	25.16 (77)
IGS II > 58	18.51 (25955)	28.82 (4031)	24.88 (506)	31.48 (271)	30.88 (517)	32.31 (431)	26.47 (9)	29.36 (96)	17.31 (157)	11.44 (35)
Intubation	61.76 (86586)	97.51 (13771)	97.72 (2014)	96.54 (836)	98.34 (1660)	98.44 (1321)	97.06 (33)	99.39 (326)	96.95 (891)	97.4 (300)
Diagnostic médical	67.76 (94779)	65.75 (9269)	64.63 (1330)	75.38 (652)	70.91 (1197)	71.71 (958)	47.06 (16)	75.91 (249)	48.15 (442)	58.31 (179)
Chirurgie urgente	17.86 (24983)	24.37 (3436)	26.87 (553)	18.03 (156)	20.68 (349)	20.21 (270)	29.41 (10)	19.21 (63)	37.36 (343)	28.99 (89)
Chirurgie programmée	14.37 (20103)	9.87 (1392)	8.5 (175)	6.59 (57)	8.41 (142)	8.08 (108)	23.53 (8)	4.88 (16)	14.49 (133)	12.7 (39)
Origine Exterieur	54.14 (756017)	53.98 (7603)	63.16 (1298)	48.78 (421)	51.04 (861)	46.37 (620)	50 (17)	49.54 (163)	64.08 (587)	60.59 (186)
Origine EPHAD	4.87 (6799)	4.86 (685)	4.23 (87)	6.72 (58)	6.99 (118)	5.61 (75)	0 (0)	5.17 (17)	3.06 (28)	3.91 (12)
Origine Court séjour	37.65 (52577)	34.82 (4905)	26.76 (550)	38.12 (329)	34.56 (583)	40.16 (537)	38.24 (13)	34.95 (115)	28.17 (258)	33.88 (104)
Origine SSR	3.33 (4651)	6.34 (893)	5.84 (120)	6.37 (55)	7.41 (125)	7.85 (105)	11.76 (4)	10.33 (34)	4.69 (43)	1.63 (5)
Décès	16.78 (23521)	32 (4521)	24.7 (509)	36.37 (315)	34.28 (579)	41.89 (563)	23.53 (8)	34.65 (114)	20.35 (187)	19.81 (61)

Tableau 3 : tableau descriptif des populations atteintes et non atteinte par une PN au cours de leur séjour en réanimation. Les variables présentées sont celles utilisées dans l'analyse multivariée permettant de déterminer le SHR et les CSHR. Les variables sont également décrites pour les patients présentant une pneumopathie à bactéries identifiées au moins 300 fois dans la cohorte.

Variables descriptives % (nombre de patients)	*Escherichia coli* S	*Escherichia coli* R	*Klebsiella pneumoniae* S	*Klebsiella pneumoniae* R	*Enterobacter aerogenes* S	*Enterobacter aerogenes* R	*Enterobacter cloacae* S	*Enterobacter cloacae* R	*Stenotrophomonas maltophila* S	*Stenotrophomonas maltophila* R
Prévalence	0.51 (794)	0.54 (838)	0.15 (228)	0.36 (550)	0.05 (82)	0.22 (333)	0.1 (157)	0.41 (627)	0.16 (248)	0.03 (52)
Sexe masculin	77.33 (614)	72.67 (609)	71.49 (163)	74.36 (409)	74.39 (61)	81.98 (273)	72.61 (114)	73.12 (457)	70.16 (174)	73.08 (38)
Immunodépression	10.79 (83)	14.83 (121)	14.79 (33)	17.66 (95)	7.69 (73)	13.27 (43)	9.33 (14)	21.19 (123)	20.08 (49)	15.69 (8)
IGS II ≤ 33	19.59 (154)	18.02 (149)	16.3 (37)	17.68 (96)	18.99 (15)	13.9 (46)	20.38 (32)	17.34 (108)	12.96 (32)	7.84 (4)
33 < IGSII ≤ 45	25.19 (198)	24.06 (199)	29.96 (68)	23.76 (129)	25.32 (20)	24.47 (81)	17.83 (28)	22.79 (142)	23.48 (58)	25.49 (13)
45 < IGSII ≤ 58	27.23 (214)	25.88 (214)	25.99 (59)	28.18 (153)	26.58 (21)	32.02 (106)	34.39 (54)	26.81 (167)	29.55 (73)	25.49 (13)
IGS II > 58	27.99 (220)	32.04 (265)	27.75 (63)	30.39 (165)	29.11 (23)	29.61 (98)	27.39 (43)	33.07 (206)	34.01 (84)	41.18 (21)
Intubation	98.61 (782)	97.85 (820)	97.37 (222)	97.81 (537)	96.34 (79)	98.2 (327)	98.73 (155)	98.56 (616)	99.19 (245)	98.08 (51)
Diagnostic médical	58.86 (465)	65.55 (548)	62.28 (142)	65.2 (356)	51.22 (42)	66.37 (221)	55.41 (87)	65.6 (410)	73.79 (183)	61.54 (32)
Chirurgie urgente	30 (237)	24.76 (207)	25.88 (59)	23.81 (130)	32.93 (27)	25.23 (84)	28.66 (45)	26.24 (164)	18.15 (45)	30.77 (16)
Chirurgie programmée	11.14 (88)	9.69 (81)	11.84 (27)	10.99 (60)	15.85 (13)	8.41 (28)	15.92 (25)	8.2 (51)	8.06 (20)	7.69 (4)
Origine Extérieure	57.81 (459)	52.46 (438)	53.95 (123)	54.74 (300)	60.98 (50)	55.72 (185)	64.33 (101)	56.16 (351)	47.58 (118)	42.31 (22)
Origine EPHAD	4.16 (33)	3.11 (26)	6.58 (15)	5.84 (32)	3.66 (3)	2.71 (9)	4.46 (7)	4.48 (28)	3.63 (9)	3.85 (2)
Origine Court séjour	32.87 (261)	37.49 (313)	32.89 (75)	33.39 (183)	32.93 (27)	34.04 (113)	25.48 (40)	33.44 (209)	42.74 (106)	50 (26)
Origine SSR	5.16 (41)	6.95 (58)	6.58 (15)	6.02 (33)	2.44 (2)	7.53 (25)	5.73 (9)	5.92 (37)	6.05 (15)	3.85 (2)
Décès	29.97 (238)	33.65 (282)	30.7 (70)	33.45 (184)	24.39 (20)	34.83 (116)	28.03 (44)	31.68 (198)	45.97 (114)	44.23 (23)

Tableau 4 : suite du tableau 3.

Micro-organismes	Durée du séjour médiane (EIQ) en jours	Durée de l'intubation médiane (EIQ) en jours	Temps avant la PN médiane (EIQ) en jours	Durée d'hospitalisation après la PN médiane (EIQ) en jours
Pas de pneumonie	5 (3-10)	4 (1-9)	-	-
Toutes pneumonies	26 (16-41)	20 (11-35)	9 (5-15)	14 (7-26)
SASM	24 (14-39)	19 (10-33)	7 (4-14)	14 (7-25)
SARM	27 (18-44)	23 (12-38)	11 (5-18)	14 (7-26.75)
E. coli S	23 (14-38)	18 (9-31)	8 (4-14)	13 (6-24)
E. coli R	26 (16-41)	21 (12-36)	9 (5-15)	14 (7-26)
K. pneumoniae S	25 (17-41.25)	19.5 (12-36.75)	9 (5-16)	15 (7-28)
K. pneumoniae R	27 (17-43)	23 (12-38)	10 (6-16.88)	14 (7-26)
S. maltophila S	35 (19.75-51.25)	26 (14.5-43.5)	12 (8-21.25)	18 (7.75-32.25)
S. maltophila R	31.5 (20-46)	25 (14-42)	12 (8-20.25)	16 (8-27.25)
A. baumannii S	35.5 (19.25-46.75)	35 (18-46)	12.5 (6.25-18.75)	17 (8.5-34.25)
A.baumannii R	30 (19-45)	24 (14-39)	11 (7-17)	16 (8-28)
E. cloacae S	25 (14-40)	17 (8.5-29.5)	8 (4-12)	14 (6-28)
E. cloacae R	27 (18-43)	22 (13-37)	10 (7-16)	15 (8-28)
P. aeruginosa S	28 (17-43)	23 (13-38)	11 (6-17)	14 (7-26)
P. aeruginosa R	32 (20-51)	26 (15-45)	13 (8-21)	16 (8-30)
S. pneumoniae	19 (11-32)	13 (7-26)	4 (3-8)	12.5 (6-24)
H. influenzae	20 (12-33)	15 (8-26)	5 (3-9)	13 (7-24)
E. aerogenes S	24.5 (14-40.75)	19 (10.5-37.5)	6 (4-13.75)	13 (7.25-26.25)
E. aerogenes R	26 (17-44)	19 (13-37)	9 (5-13)	15 (8-31)

Tableau 5 : variables temporelles d'intérêt pour la population atteinte et non atteinte par une PN au cours du séjour en réanimation. Elles sont également décrites pour les patients présentant une pneumopathie à bactéries identifiées au moins 300 fois dans l'étude. EIQ : écart interquartile ; PN pneumonies nosocomiales.

B. Analyse des CSHR par micro-organisme et profils de résistances.

A un instant donné, le risque de décès n'est pas augmenté pour les personnes présentant une PN par rapport à ceux ne présentant pas de pneumopathie, quel que soit le micro-organisme, mais leur « risque » de sortir est diminué**.** Plus le CSHR de survie est bas, plus le risque de rester hospitalisé est grand. Après ajustement, le CSHR de la transition vers le décès est de 0.92 (IC : 0.89-1.02) pour toutes les pneumopathies confondues. Pour toutes les bactéries étudiées, les intervalles de confiance encadrent la valeur 1 à l'exception du CSHR du staphylocoque doré sensible à la méticilline (SASM). Après ajustement, le CSHR de la transition vers la sortie-vivant du patient est de 0.78 (IC : 0.75-080) pour toutes pneumopathies confondues. Aucun intervalle de confiance ne contient la valeur 1 et tous les CSHR sont inférieurs à 1 (tableaux 6 et 7). Ceci se confirme par l'analyse du HR de sortie combinant les risques de deux types de sorties possibles. Les patients présentant une PN restent plus longtemps hospitalisés.

C. Analyse du SHR de décès par micro-organisme et profils de résistances.

Le risque surajouté de décès chez les patients présentant un épisode de PN est de 1.71 (1.60-1.82). Quel que soit le micro-organisme, le SHR est supérieur à 1. A l'exception d'*Acinetobacter baumannii* et d'*Escherichia coli,* les micro-organismes résistants semblent entrainer un accroissement modéré de ce risque mais les intervalles de confiance des micro-organismes sensibles et résistants se chevauchent. Les SHR calculés sont dans les tableaux 7 et 8.

Micro-organisme	SHR	CSHR de survie	CSHR de décès	HR de sortie	Hospitalisation attribuable (jour)
Toutes pneumonies	2.2 (2.09-2.32)	0.56 (0.55-0.58)	0.96 (0.93-1.1)	0.56 (0.55-0.58)	6.99
SASM	1.35 (1.17-1.55)	0.73 (0.69-0.77)	0.76 (0.7-0.84)	0.73 (0.69-0.77)	5.31
SARM	2.25 (1.84-2.74)	0.64 (0.59-0.69)	1.13 (1.01-1.26)	0.64 (0.59-0.69)	6.22
E. coli S	2.11 (1.74-2.55)	0.72 (0.66-0.78)	0.97 (0.86-1.11)	0.72 (0.66-0.78)	4.71
E. coli R	1.82 (1.47-2.26)	0.66 (0.61-0.72)	1.04 (0.93-1.17)	0.66 (0.61-0.72)	5.86
K. pneumoniae S	1.55 (1.01-2.38)	0.65 (0.56-0.76)	0.89 (0.7-1.12)	0.65 (0.56-0.76)	8.20
K. pneumoniae R	2.36 (1.87-2.98)	0.65 (0.59-0.72)	1.01 (0.87-1.17)	0.65 (0.59-0.72)	7.13
S. maltophila S	3.47 (1.74-6.95)	0.53 (0.37-0.77)	1.26 (0.84-1.9)	0.53 (0.37-0.77)	9.31
S. maltophila R	2.71 (1.81-4.04)	0.55 (0.46-0.65)	1.39 (1.16-1.68)	0.55 (0.46-0.65)	7.65
A. baumannii S	1.5 (0.48-4.64)	0.67 (0.46-0.99)	0.62 (0.31-1.24)	0.67 (0.46-0.99)	11.15
A. baumannii R	2.77 (2.03-3.77)	0.65 (0.57-0.74)	1.02 (0.85-1.23)	0.65 (0.57-0.74)	7.46
E. cloacae S	1.97 (1.27-3.05)	0.67 (0.56-0.81)	0.82 (0.61-1.1)	0.67 (0.56-0.81)	6.71
E. cloacae R	1.98 (1.53-2.58)	0.69 (0.62-0.77)	0.85 (0.72-1)	0.69 (0.62-0.77)	6.44
E. aerogenes S	1.82 (1.03-3.21)	0.67 (0.52-0.86)	0.69 (0.44-1.07)	0.67 (0.52-0.86)	8.46
E. aerogenes R	2.66 (2.03-3.49)	0.56 (0.49-0.65)	0.94 (0.78-1.13)	0.56 (0.49-0.65)	9.51
H. influenzae	1.13 (0.92-1.38)	0.72 (0.67-0.77)	0.61 (0.53-0.71)	0.72 (0.67-0.77)	5.3
S. marcescens S	2.15 (1.44-3.21)	0.61 (0.52-0.73)	0.69 (0.52-0.92)	0.61 (0.52-0.73)	10.56
S. marsescens R	2.11 (1.54-2.91)	0.68 (0.59-0.78)	0.99 (0.8-1.21)	0.68 (0.59-0.78)	7.46
P. aeruginosa S	2.02 (1.73-2.35)	0.66 (0.62-0.7)	1.05 (0.97-1.14)	0.66 (0.62-0.7)	6.7
P. aeruginosa R	2.81 (2.38-3.32)	0.55 (0.51-0.59)	1.2 (1.1-1.31)	0.55 (0.51-0.59)	8.99
S. Pneumoniae	1.2 (0.87-1.66)	0.73 (0.64-0.83)	0.61 (0.48-0.79)	0.7 (0.63-0.78)	4.97

Tableau 6 : résultats univariés par bactéries présentes plus de 300 fois. SHR : sub-distribution hazard-ratio ; CSHR : cox-specific hazard-ratio ; HR : hazard ratio ; S : sensible, R : résistant.

Micro-organismes	SHR	CSHR de survie	CSHR de décès	HR de sortie
Toutes pneumonies	1.71 (1.61-1.82)	0.78 (0.76-0.8)	0.91 (0.87-0.95)	0.82 (0.8-0.83)
SASM	1.23 (1.09-1.4)	0.91 (0.88-0.94)	0.88 (0.82-0.94)	0.89 (0.86-0.91)
SARM	1.32 (1.13-1.54)	0.91 (0.88-0.94)	1.04 (0.96-1.12)	0.92 (0.89-0.95)
E. coli S	1.33 (1.14-1.55)	0.91 (0.88-0.94)	1.04 (0.96-1.13)	0.92 (0.89-0.95)
E. coli R	1.27 (1.09-1.47)	0.91 (0.88-0.94)	1.05 (0.97-1.13)	0.92 (0.89-0.95)
K. pneumoniae S	1.24 (1.04-1.49)	0.92 (0.89-0.95)	1.03 (0.95-1.12)	0.92 (0.89-0.95)
K. pneumoniae R	1.37 (1.17-1.61)	0.91 (0.88-0.94)	1.05 (0.97-1.14)	0.92 (0.89-0.95)
S. maltophilla S	1.46 (1.23-1.75)	0.92 (0.89-0.95)	1.06 (0.97-1.15)	0.92 (0.9-0.95)
S. maltophila R	1.54 (1.3-1.82)	0.92 (0.88-0.95)	1.08 (0.99-1.17)	0.93 (0.9-0.96)
A. baumannii S	1.36 (1.14-1.64)	0.92 (0.89-0.95)	1.05 (0.96-1.15)	0.92 (0.89-0.95)
A. baumannii R	1.31 (1.11-1.55)	0.91 (0.88-0.94)	1.05 (0.96-1.14)	0.92 (0.89-0.95)
E. cloacae S	1.5 (1.27-1.77)	0.91 (0.88-0.95)	1.06 (0.97-1.16)	0.92 (0.89-0.95)
E. cloacae R	1.27 (1.08-1.5)	0.91 (0.88-0.95)	1 (0.93-1.09)	0.92 (0.89-0.94)
E. aerogenes S	1.06 (0.57-1.99)	0.71 (0.54-0.94)	0.65 (0.38-1.13)	0.69 (0.54-0.89)
E. aerogenes R	1.62 (1.22-2.16)	0.65 (0.56-0.75)	0.92 (0.75-1.13)	0.72 (0.64-0.81)
H. influenzae	1.36 (1.17-1.57)	0.9 (0.87-0.93)	0.97 (0.9-1.05)	0.89 (0.87-0.92)
S. marcescens S	1.49 (1.25-1.76)	0.92 (0.89-0.95)	1.03 (0.94-1.12)	0.92 (0.89-0.95)
S. marsescens R	1.42 (1.2-1.68)	0.92 (0.89-0.95)	1.07 (0.99-1.17)	0.92 (0.9-0.95)
P. aeruginosa S	1.33 (1.13-1.56)	0.67 (0.62-0.71)	1.04 (0.95-1.15)	0.76 (0.72-0.81)
P. aeruginosa R	1.67 (1.4-1.99)	0.55 (0.51-0.6)	1.13 (1.02-1.24)	0.71 (0.67-0.76)
S. Pneumoniae	1.14 (0.81-1.6)	0.69 (0.6-0.78)	0.77 (0.59-1.01)	0.69 (0.61-0.78)

Tableau 7 : résultats multivariés par bactéries présentes plus de 300 fois. SHR : sub-distribution hazard-ratio ; CSHR : cox-specific hazard-ratio ; HR : hazard ratio ; S : sensible, R : résistant.

D. Durée d'hospitalisation attribuable par micro-organisme et profils de résistances.

Les PN sont associées à une augmentation moyenne de la durée d'hospitalisation de 7 jours.

Les pneumonies à *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, à SASM, à SARM et à *E. coli* sont associées

à un temps d'hospitalisation ajouté de moins de 7 jours. *E. aerogenes, E cloacae et S marscecens* sont associés à une durée d'hospitalisation ajoutée de 10 jours ou plus. Les différents profils de résistance semblent jouer un faible rôle sur la durée d'hospitalisation attribuable (tableau 6). L'effet de la PN sur la durée d'hospitalisation se perd lorsqu'elles apparaissent tardivement (Fig. 2). Ceci est vrai, quel que soit le profil de résistance de la bactérie associée à la PN (Annexe 1).

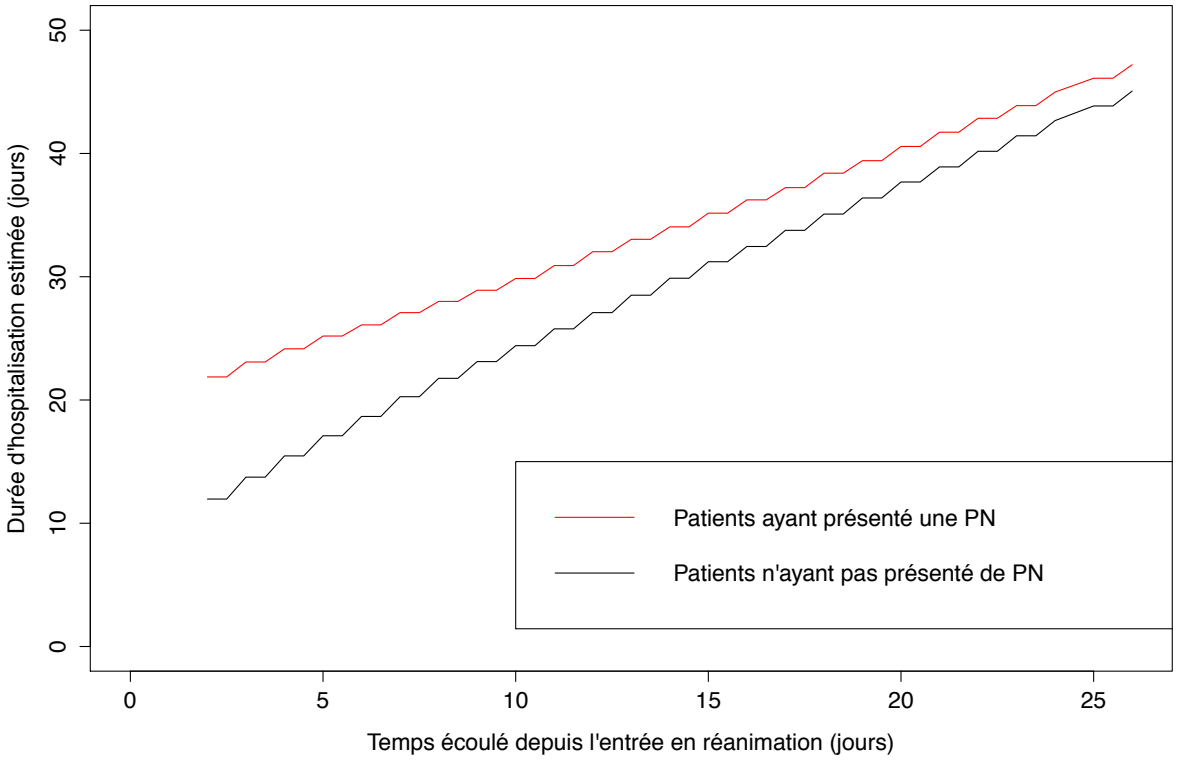


Figure 2 : majoration de la durée de l'hospitalisation liée à l'apparition d'une pneumonie. L'écart entre les courbes signe cette augmentation de la durée d'hospitalisation. Il tend à disparaître lorsque l'exposition est tardive.

E. SHR, CSHR, HR et durée d'hospitalisation selon les groupes de micro-organismes et leurs profils de résistances.

Concernant les entérobactéries, le SHR est entre 1.3 et 1.6 selon les profils de résistances sans que ces différences ne soient significatives, les intervalles de confiance de l'ensemble de ces

SHR se chevauchant. Les CSHR de survie et de décès et le HR de sortie nous apprennent que les patients présentant une PN documentée à entérobactéries sont plus à risque de prolonger la durée de leur hospitalisation que ceux ne présentant pas ce type d'événement et que leur risque de décès à chaque instant n'est pas supérieur, l'intervalle de confiance du CSHR de décès entourant la valeur 1. L'augmentation de la durée d'hospitalisation est de 7.12 à 8.12 jours selon le profil de résistances aux antibiotiques. L'ensemble de ces résultats se trouve dans les tableaux 8 et 9.

Micro-organismes	SHR	CSHR de survie	CSHR de décès	HR de sortie	Hosp. attribuable
Entérobactéries S	1.71 (1.44-2.02)	0.68 (0.63-0.72)	0.81 (0.73-0.9)	0.68 (0.63-0.72)	7.12
Entérobactéries R	1.88 (1.69-2.1)	0.63 (0.61-0.66)	0.97 (0.91-1.03)	0.63 (0.61-0.66)	7.05
Entérobactéries R1	1.7 (1.49-1.93)	0.67 (0.63-0.7)	0.88 (0.81-0.95)	0.67 (0.63-0.7)	6.47
Entérobactéries R2	2.73 (2.22-3.36)	0.59 (0.54-0.65)	1.11 (0.98-1.25)	0.59 (0.54-0.65)	8.17
Entérobactéries R3	2.88 (2.1-3.97)	0.6 (0.52-0.69)	1.36 (1.16-1.61)	0.79 (0.71-0.88)	6.85
Entérobactéries I	2.25 (1.58-3.2)	0.68 (0.58-0.8)	1.06 (0.84-1.35)	0.68 (0.58-0.8)	4.98
Non fermentant S	1.98 (1.7-2.32)	0.66 (0.62-0.7)	1.04 (0.96-1.13)	0.66 (0.62-0.7)	6.79
Non fermentant R	2.67 (2.29-3.11)	0.56 (0.53-0.6)	1.17 (1.08-1.27)	0.56 (0.53-0.6)	8.79
Non fermentant R1	2.76 (2.27-3.35)	0.57 (0.52-0.62)	1.09 (0.98-1.22)	0.57 (0.52-0.62)	9.19
Non fermentant R2	2.25 (1.7-2.97)	0.57 (0.51-0.63)	1.22 (1.09-1.38)	0.57 (0.51-0.63)	8.34
Non fermentant R3	3.44 (2.2-5.4)	0.59 (0.47-0.74)	1.35 (1.04-1.75)	0.59 (0.47-0.74)	7.14
Non fermentant I	2.52 (1.7-3.72)	0.64 (0.54-0.76)	0.91 (0.71-1.16)	0.64 (0.54-0.76)	7.80

Tableau 8 : résultats univariés par catégorie de bactéries. SHR : sub-distribution hazard-ratio ; CSHR : cox-specific hazard-ratio ; HR : hazard ratio ; Hosp. : Hospitalisation ; S : sensible, R : résistant ; I : profil de résistance indéterminé ; R1, R2,R3 : profils de résistances 1,2 et 3 de la classification utilisée dans l'enquête Réa-Raisin.

Concernant les bacilles non fermentants, les SHR sont entre 1.4 et 1.66 selon le profil de résistances. Les CSHR de survie sont tous inférieurs à 1 signant un allongement du temps d'hospitalisation pour les patients présentant une PN à germe non fermentant au cours de

l'hospitalisation. Les intervalles de confiance des CSHR de décès encadrent la valeur 1 à l'exception du profil de résistance R2 (sensible à la ceftazidime et résistant à l'imipenème) dont l'intervalle de confiance est strictement supérieur à 1. Le temps d'hospitalisation attribuable à ce type de PN se situe entre 6.79 et 9.19 selon le profil de résistance. Il semble qu'un profil sensible soit associé à une durée d'hospitalisation attribuable plus courte. L'ensemble de ces résultats se trouvent dans les tableaux 8 et 9.

	SHR	CSHR de survie	CSHR de décès	HR de sortie
Entérobactéries S	1.38 (1.2-1.59)	0.9 (0.87-0.93)	0.96 (0.89-1.03)	0.9 (0.87-0.92)
Entérobactéries R	1.35 (1.21-1.5)	0.87 (0.85-0.9)	0.98 (0.92-1.04)	0.89 (0.86-0.91)
Entérobactéries R1	1.48 (1.32-1.66)	0.89 (0.86-0.92)	0.96 (0.9-1.03)	0.89 (0.87-0.92)
Entérobactéries R2	1.33 (1.14-1.56)	0.91 (0.88-0.94)	1.03 (0.96-1.12)	0.92 (0.89-0.95)
Entérobactéries R3	1.56 (1.33-1.83)	0.91 (0.88-0.94)	1.08 (0.99-1.17)	0.93 (0.9-0.95)
Entérobactéries I	1.47 (1.25-1.74)	0.91 (0.88-0.95)	1.06 (0.98-1.16)	0.92 (0.89-0.95)
Non fermentant S	1.48 (1.3-1.68)	0.9 (0.87-0.93)	1.04 (0.97-1.11)	0.91 (0.89-0.94)
Non fermentant R	1.66 (1.46-1.89)	0.89 (0.86-0.92)	1.06 (0.99-1.13)	0.91 (0.89-0.94)
Non fermentant R1	1.52 (1.32-1.76)	0.91 (0.88-0.94)	1.02 (0.95-1.1)	0.92 (0.89-0.95)
Non fermentant R2	1.43 (1.22-1.67)	0.9 (0.87-0.93)	1.09 (1.01-1.18)	0.92 (0.89-0.95)
Non fermentant R3	1.4 (1.18-1.67)	0.92 (0.89-0.95)	1.08 (0.99-1.17)	0.93 (0.9-0.95)
Non fermentant I	1.31 (1.1-1.56)	0.92 (0.89-0.95)	1.05 (0.96-1.14)	0.92 (0.9-0.95)

Tableau 9 : résultats multivariés par catégories de bactéries. SHR : sub-distribution hazard-ratio ; CSHR : cox-specific hazard-ratio ; HR : hazard ratio ; S : sensible, R : résistant ; I : profil de résistance indéterminé ; R1, R2,R3 : profils de resistances 1,2 et 3 de la classification utilisée dans l'enquête Réa-Raisin.

VI. Discussion

Le principal résultat de notre étude est la mise en évidence que la survenue d'une pneumonie acquise en réanimation augmente le risque de décès d'un facteur 1,7, et qu'une augmentation du risque de décès est observée quel que soit le pathogène et son niveau de résistance. Cette augmentation du risque de décès n'est pas associée à une augmentation du risque de décès instantané mais à une augmentation de la durée d'hospitalisation, au moins partiellement attribuable à la pneumopathie nosocomiale et à sa prise en charge. L'influence du profil de résistance aux antibiotiques est variable et modéré sur la durée d'hospitalisation.

A ce jour, il s'agit de la plus grande base de données utilisée dans le but de mettre en évidence la morbi-mortalité associée aux pneumonies nosocomiales. Ce recueil est considéré comme étant de grande qualité car il est réalisé par des services volontaires et les définitions des infections et des facteurs de risques, le mode de suivi sont quasi identiques chaque année. Un élément objectif de cette qualité est le peu de cas de saisie d'un niveau de résistances pour les pathogènes pour lesquels cet item n'est pas demandé par le réseau (tableau 1). L'étude de Lambert et al. présentait une méthodologie de recueil similaire mais un nombre de patient moins important (14). Ceci nous a permis d'évaluer l'influence d'un plus grand nombre de micro-organismes dans la morbi-mortalité liée aux pneumonies acquises en réanimation. Les outils statistiques utilisés permettent de prendre en compte au mieux le caractère temps dépendant de la variable d'intérêt : l'exposition à une PN. La fréquence des pneumopathies, l'élévation du risque de décès en cas d'exposition aux PN, le nombre de micro-organismes identifiés et la proportion importante de profils résistants aux antibiotiques montrent à eux seuls que les PN sont un problème majeur de santé publique.

Le fait de présenter une PN augmente le risque de décéder. Ce risque varie pour les micro-organismes d'intérêt. Le HR de sortie et le CSHR en analyse multivariée sont comparés à ceux de l'étude de Lambert et al. dans le tableau 10. Les valeurs des excès de risques trouvées dans notre travail sont globalement moins élevées que dans celui de Lambert et al., mais les intervalles de confiance se chevauchent, traduisant la pertinence de notre modèle.

Micro-organismes	SHR Présente étude	SHR Lambert et al.	HR de Sortie Présente étude	HR de sortie Lambert et al.
SASM	1.29 [1.14-1.46]	1.7 [1.4-1.9]	0.89 [0.86-0.91]	0.84 [0.79-0.90]
SARM	1.32 [1.12-1.54]	2.1 [1.8-2.5]	0.92 [0.89-0.95]	0.87 [0.79-0.96]
Acinetobacter baumanii S	1.45 [1.21-1.74]	2.2 [1.3-3.6]	0.92 [0.89-0.95]	0.65 [0.46-0.92]
Acinetobacter baumanii R	1.48 [1.25-1.74]	2.2 [1.6-3.0]	0.92 [0.89-0.95]	0.92 [0.76-1.11]
Escherichia coli S	1.46 [1.26-1.70]	1.7 [1.5-2.1]	0.92 [0.89-0.95]	0.87 [0.82-0.93]
Escherichia coli R	1.42 [1.22-1.65]	2.5 [1.6-3.8]	0.92 [0.89-0.95]	0.81 [0.60-1.09]
Pseudomonas aeruginosa S	1.65 [1.46-1.88]	2.8 [2.6-3.1]	0.91 [0.89-0.95]	0.87 [0.82-0.93]
Pseudomonas aeruginosa R	1.63 [1.42-1.87]	3.5 [2.9-4.2]	0.92 [0.89-0.95]	0.84 [0.74-0.94]

Tableau 10 : comparaison des valeurs des SHR de décès et des HR de sortie en analyse multivariée trouvées dans la présente étude et dans l'étude de Lambert et al. (14).

Le SHR univarié pour l'ensemble des pneumopathies est proche de celui mis en évidence à l'aide d'une méthodologie similaire dans l'article de Melsen et al. Les CSHR diffèrent cependant, ce qui est probablement lié à la proportion de patients présentant un état clinico-biologique d'entrée moins sévère et/ou à la proportion de diagnostic chirurgical et traumatologique plus important dans cette dernière méta-analyse (4). Le risque de décès associé aux PN nosocomiales acquises en réanimation est un sujet de débat dans la littérature tant il existe une grande variabilité dans les résultats. Le risque de décès augmente d'un facteur 1 à 23.2 selon les travaux (40,41). Cette grande variabilité s'explique de plusieurs manières. Tout d'abord, il est difficile de définir l'événement « pneumonie nosocomiale ». La définition clinique seule semble être associée à une surestimation de l'importance de la PN dans la mortalité (41,42). L'association à un critère microbiologique limite la variabilité de la

probabilité de décès en cas de PN (14,40,43–46). Le présent travail met en évidence des probabilités de risque de décès proches de celles trouvées dans les études utilisant des définitions similaires associant des critères cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques (14,25). Il paraît licite d'harmoniser les critères diagnostiques pour les futures études portant sur ce même sujet. Ensuite, la grande majorité des études portant sur la mortalité attribuable ou sur le risque de décès associé aux PN sont des études de cohorte dans lesquelles les données portant sur la prise en charge thérapeutique et l'adéquation de l'antibiothérapie aux profils de résistances des bactéries mises en évidence sur les prélèvements contemporains aux PN sont manquantes. Les études sus-citées ont été réalisées sur une période de 30 ans et les plus anciennes présentent les risques de décès associés aux PN les plus importants (41,42). L'usage de nouvelles molécules, la recherche plus systématique d'une documentation bactériologique jouent probablement un rôle dans la diminution du risque de décès. Enfin la variabilité des estimations peut être d'ordre méthodologique. L'estimation du risque de décès associé aux PN a bénéficié d'une large gamme d'études observationnelles : cas-témoins, exposés-non exposés, cohorte. L'analyse des données de ces différents types d'étude a bénéficié de modèles logistiques, logistiques conditionnels, de survie et de modèles multi-états appariés et/ou ajustés de manière variable. Le travail de Nguile-Makao et al. compare certaines de ces méthodes à partir d'un même jeu de données et confirme l'intérêt des modèles multi-états (25). D'autres outils statistiques récents sont en cours de développement, à commencer par les modèles s'appuyant sur l'inférence causale comme les modèles structurels marginaux (47–50). Ces outils nécessitent de nouvelles hypothèses à commencer par le fait que l'ensemble des variables temps dépendantes affectant l'apparition des PN et leur pronostic soient mesurés afin de permettre l'établissement du lien de causalité. Ainsi, il semble que les outils utilisés dans ce travail soient les plus adéquats au regard des données disponibles.

Dans ce travail et celui de Lambert et al. (14), le caractère résistant des micro-organismes semble jouer très modestement et de manière variable selon les bactéries sur la mortalité. En effet, notre étude ne permet pas de dissocier l'effet des micro-organismes de la prise en charge thérapeutique sur la morbi-mortalité. Il a été démontré que dans le cadre des PN acquises en réanimation et essentiellement sous ventilation mécanique, une antibiothérapie initialement inadaptée entrainait un risque de mortalité plus important (51–54). La prise en charge adaptée des PN entraine une absence de différence de mortalité entre micro-organismes sensibles et présentant des résistances aux antibiotiques que ce soit dans le cadre de PN à *S. aureus* ou à *P. aeruginosa* (55–57). Assez logiquement, la proportion d'antibiothérapie inadaptée augmente en cas d'identification d'organismes ayant fréquemment un profil multirésistant aux antibiotiques comme *P. aeruginosa* ou *A. baumannii* (58–60). Ceci se confirme dans notre étude. Si tant est qu'il existe une différence de mortalité entre micro-organismes sensibles et résistants, elle serait plus importante pour les bactéries non fermentantes que pour les entérobactéries et pourrait ainsi être associée à une antibiothérapie initialement inadaptée. Le fait que l'influence du profil de résistance sur la mortalité soit moins important sur la mortalité liée aux entérobactéries suggère que l'antibiothérapie à large spectre habituellement initiée en réanimation en cas de PN est rarement mise en échec pour ce type d'infection.

Le fait qu'il n'y ait pas de différences de mortalité entre les différents profils de résistances 1,2 et 3 pourrait interpeler. Il convient de souligner que la classification des résistances utilisée dans la base de données Réa-Raisin ne permet pas d'identifier les bactéries entrainant un échec thérapeutique car son objectif est de s'intéresser aux mécanismes de résistance potentiellement transmissibles, dans un but écologique et épidémiologique. Quoi qu'il en soit, rappelons que la présente étude avait comme objectif de mettre en évidence l'importance d'un

événement au moins en partie évitable, les PN, sur la morbi-mortalité et de s'intéresser à l'importance de les prévenir, quel que soit le micro-organisme. Leur prévention globale diminuera la survenue de pneumonies associées à des bactéries aux profils de résistances problématiques au plan thérapeutique.

Micro-organismes	Hospitalisation attribuable Présente étude (en jour)	Hospitalisation attribuable Lambert et al. (en jour)
SASM	5.31	4.6
SARM	6.22	5.2
Acinetobacter baumanii S	11.15	16.6
Acinetobacter baumanii R	7.46	6.9
Escherichia coli S	4.71	7.7
Escherichia coli R	5.86]	6.1
Pseudomonas aeruginosa S	6.7	7.8
Pseudomonas aeruginosa R	8.99	8.1

Tableau 11 : comparaison des durées d'hopitalisation associées aux PN selon les micro-organismes trouvés dans le présent travail et l'étude de Lambert et al. (14).

La durée d'hospitalisation attribuable est estimée à une semaine toutes bactéries confondues. L'étude révèle également que la durée d'hospitalisation attribuable globale ou pour un micro-organisme donné tend à diminuer lorsque la pneumopathie survient plus tardivement. Tout comme pour la mortalité, il ne semble pas qu'il existe un lien entre profils de résistance et durée d'hospitalisation attribuable. L'estimation de la durée d'hospitalisation a été réalisée sans ajustement. Cependant au regard de la faible différence des valeurs des HR de sortie (vivant ou décédé) entre les modèles univariés et multivariés, nous pouvons suggérer que nos estimations sont proches de la réalité. Ajoutons que ces résultats sont concordants avec d'autres travaux similaires ou tendant à démontrer le faible poids de certaines covariables sur la durée d'hospitalisation attribuable aux PN (14,19,61). Le tableau 11 compare nos résultats à ceux de Lambert et al. Les différences peuvent s'expliquer par le caractère univarié de l'analyse mais notons que les différences de durées sont minimes, de l'ordre de 24 heures en

dehors des PN associées à *A. baumannii* sensible. Rappelons que la durée médiane d'hospitalisation en réanimation pour les patients présentant une pneumopathie est de 26 jours. Ainsi, un peu plus du quart de la durée d'hospitalisation est attribuable à un événement évitable.

Cette étude comporte des limites d'ordre méthodologique. Tout d'abord, ce travail repose sur des données épidémiologiques recueillies dans un objectif de surveillance de l'évolution des infections nosocomiales en France. Ainsi, un certain nombre de variables d'intérêt dans l'étude de la mortalité associée aux PN sont manquantes à commencer par les thérapeutiques engagées et l'évolution du patient pendant son séjour en réanimation. Ensuite, la prévalence des infections nosocomiales trouvées dans cette cohorte peut ne pas parfaitement refléter l'épidémiologie des infections nosocomiales en France, le recueil des données étant réalisé sur la base du volontariat. Le grand nombre de services de réanimation participant ou ayant participé au projet permet de suggérer que les tendances retrouvées s'appliquent tout de même à l'ensemble des réanimations de France. La stratification par centre et par année a permis jusqu'à un certain point de limiter l'effet centre. D'autres modèles, récemment développés, pourraient permettre de mieux prendre en compte cet effet que la simple stratification (12).
Le modèle de régression utilisé repose en grande partie sur l'hypothèse de proportionnalité des risques. Cette hypothèse n'est pas totalement respectée pour l'ensemble des variables d'ajustement. Cependant, il est communément admis que les CSHR et les SHR obtenus par cette méthode peuvent être considérés comme un effet moyen de la variable d'intérêt au cours du temps d'observation (32). Le fait que l'hypothèse de proportionnalité s'applique sur certaines périodes de temps pour certaines variables et non sur d'autres périodes suggère que l'état du patient évolue au cours du temps et que l'influence des variables selon son état est modifiée. Ceci révèle la nécessité de réaliser des modèles plus complexes, multi-états, prenant

en compte l'évolution du patient et transformant la période d'hospitalisation en une succession d'états clinico-biologiques. Ce type de modèle nécessite des données longitudinales non disponibles dans notre base de données dont l'objectif initial n'est pas d'évaluer le retentissement des pneumonies sur la morbi-mortalité.

Enfin, notre étude ne s'intéresse qu'à la morbi-mortalité en réanimation et ne s'intéresse pas à l'évolution des patients une fois sortis vivants de réanimation. Ainsi, l'effet à moyen terme des PN n'est pas évaluable. Il faut tout de même insister sur le fait que les patients ayant présenté des IN en réanimation ont un risque de décéder précocement à la sortie de ces services plus important que ceux n'ayant pas présenté ce type d'événement. De plus, les IN associées à des bactéries multi-résistantes seraient associées à une mortalité plus importante au décours de la réanimation (13).

Au regard de ce travail, plusieurs perspectives semblent intéressantes à explorer. Il est important de réduire le nombre de PN pour en limiter le coût humain et économique. Les interventions possibles sont nombreuses mais nécessitent avant tout une évaluation précise, quasi-causale, de l'importance des PN sur l'évolution des patients. Les facteurs de risques déterminant l'apparition des PN doivent également être recherchés de manière longitudinale.

La mortalité et la durée d'hospitalisation attribuable aux bactéries multi-résistantes nécessitent un recueil spécifique des infections documentées à ce type de micro-organismes. Ce travail ne peut être que national devant la fréquence encore rare de ce type d'événement mais semble nécessaire pour en appréhender la dimension épidémiologique et les difficultés thérapeutiques qui en découlent.

VII. Conclusion

Les infections nosocomiales augmentent le risque de décès surtout de par l'augmentation de la durée de séjour en réanimation. Les profils de résistances n'ont pour l'heure qu'un effet relativement faible sur la mortalité et la durée d'hospitalisation en réanimation. Développer des études longitudinales est absolument nécessaire dans le but d'évaluer de manière plus précise la mortalité attribuable aux pneumonies nosocomiales acquises en réanimation.

Bibliographie

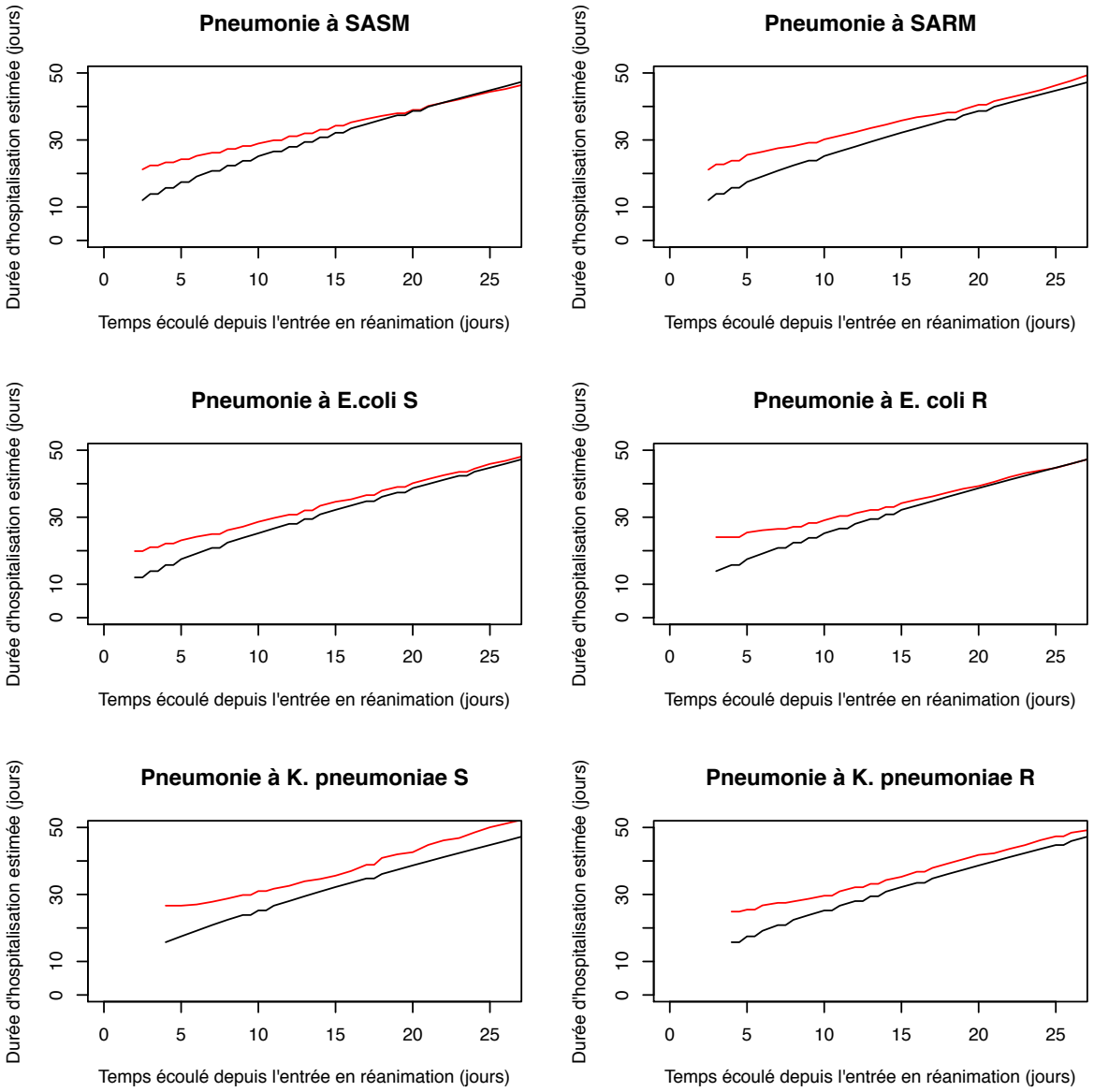
1. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. Crit Care Med. oct 2005;33(10):2184–2193.
2. Burgmann H, Hiesmayr JM, Savey A, Bauer P, Metnitz B, Metnitz PGH. Impact of nosocomial infections on clinical outcome and resource consumption in critically ill patients. Intensive Care Med. sept 2010;36(9):1597–1601.
3. Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. Crit Care Med. oct 2009;37(10):2709–2718.
4. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis. août 2013;13(8):665–671.
5. Darrow LA, Steenland NK. Confounding and bias in the attributable fraction. Epidemiol Camb Mass. janv 2011;22(1):53–58.
6. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. Crit Care. 2011;15(2):R100.
7. Vogelaers D, Lambert M-L, Blot S. Impact estimates of nosocomial bloodstream infection: looking from a different angle. Crit Care. 2011;15(3):169.
8. Januel J-M, Harbarth S, Allard R, Voirin N, Lepape A, Allaouchiche B, et al. Estimating attributable mortality due to nosocomial infections acquired in intensive care units. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. avr 2010;31(4):388–394.
9. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Crit Care Med. août 2009;37(8):2360–2368.
10. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P. Nosocomial methicillin resistant Staphylococcus aureus pneumonia - epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005-2009). Eur J Med Res. 30 nov 2010;15(12):514–524.
11. Esterly JS, Wagner J, McLaughlin MM, Postelnick MJ, Qi C, Scheetz MH. Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification. Antimicrob Agents Chemother. sept 2012;56(9):4885–4890.
12. Coeurjolly J-F, Nguile-Makao M, Timsit J-F, Liquet B. Attributable risk estimation for adjusted disability multistate models: Application to nosocomial infections. Biom J. 2012;54(5):600–16.
13. De Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Grundmann H. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. Antimicrob Agents Chemother. avr 2011;55(4):1598–1605.
14. Lambert M-L, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. Lancet Infect Dis. janv

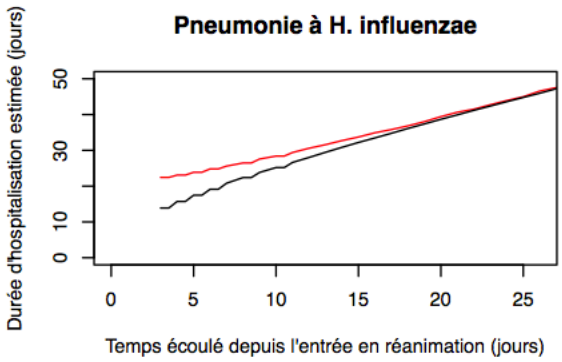
2011;11(1):30–38.
15. Renaud B, Brun-Buisson C, ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. juin 2001;163(7):1584–1590.
16. Schulgen G, Kropec A, Kappstein I, Daschner F, Schumacher M. Estimation of extra hospital stay attributable to nosocomial infections: heterogeneity and timing of events. J Clin Epidemiol. avr 2000;53(4):409–417.
17. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med. avr 1999;159(4 Pt 1):1249–1256.
18. Girou E, Stephan F, Novara A, Safar M, Fagon J-Y. Risk Factors and Outcome of Nosocomial Infections: Results of a Matched Case-control Study of ICU Patients. Am J Respir Crit Care Med. 4 janv 1998;157(4):1151–1158.
19. Barnett AG, Beyersmann J, Allignol A, Rosenthal VD, Graves N, Wolkewitz M. The time-dependent bias and its effect on extra length of stay due to nosocomial infection. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. avr 2011;14(2):381–386.
20. Crnich CJ. Estimating excess length of stay due to central line-associated bloodstream infection: separating the wheat from the chaff. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. nov 2010;31(11):1115–1117.
21. Beyersmann J, Gastmeier P, Wolkewitz M, Schumacher M. An easy mathematical proof showed that time-dependent bias inevitably leads to biased effect estimation. J Clin Epidemiol. déc 2008;61(12):1216–1221.
22. Van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. J Clin Epidemiol. juill 2004;57(7):672–682.
23. Meira-Machado L, de Una-Alvarez J, Cadarso-Suarez C, Andersen PK. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. Stat Methods Med Res. avr 2009;18(2):195–222.
24. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, Beyersmann J, Gastmeier P, Barwolff S, et al. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. Crit Care. 2008;12(2):R44.
25. Nguile-Makao M, Zahar J-R, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, Goldgran-Toledano D, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. Intensive Care Med. 1 mai 2010;36(5):781–789.
26. Wolkewitz M, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P, Frank U, et al. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by Staphylococcus aureus: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. J Antimicrob Chemother. 2 janv 2011;66(2):381–386.
27. Kay R. Multistate survival analysis: an application in breast cancer. Methods Inf Med. juill 1984;23(3):157–162.
28. Andersen PK, Abildstrom SZ, Rosthøj S. Competing risks as a multi-state model. Stat Methods Med Res. avr 2002;11(2):203–215.
29. Hougaard P. Multi-state models: a review. Lifetime Data Anal. sept 1999;5(3):239–264.

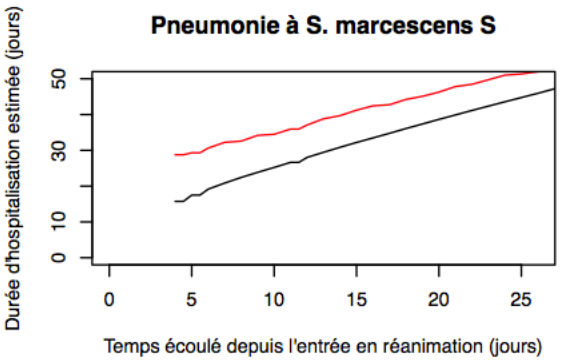
30. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. 20 mai 2007;26(11):2389–2430.
31. De Wreede LC, Fiocco M, Putter H. The mstate package for estimation and prediction in non- and semi-parametric multi-state and competing risks models. Comput Methods Programs Biomed. sept 2010;99(3):261–274.
32. Beyersmann J, Allignol A, Schumacher M. Competing Risks and Multistate Models with R. Springer; 2011. 249 p.
33. Beyersmann J, Schumacher M. Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. Biostatistics. 1 oct 2008;9(4):765–776.
34. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. J Clin Epidemiol. juin 2013;66(6):648–653.
35. Schumacher M, Allignol A, Beyersmann J, Binder N, Wolkewitz M. Hospital-acquired infections—appropriate statistical treatment is urgently needed! Int J Epidemiol. 10 janv 2013;42(5):1502–1508.
36. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. J Am Stat Assoc. juin 1999;94(446):496.
37. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA J Am Med Assoc. 22 déc 1993;270(24):2957–2963.
38. Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, Bärwolff S, Geffers C, Behnke M, et al. Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. mai 2006;27(5):493–499.
39. Allignol A, Beyersmann J. Software for fitting nonstandard proportional subdistribution hazards models. Biostatistics. 10 janv 2010;11(4):674–675.
40. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med. janv 1996;153(1):343–349.
41. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, Hanson LC, Pieper CF, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am J Respir Crit Care Med. janv 1996;153(1):158–162.
42. Craig CP, Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am J Infect Control. août 1984;12(4):233–238.
43. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med. mars 1993;94(3):281–288.
44. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group. Chest. avr 1999;115(4):1076–1084.
45. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med. juill 1996;154(1):91–97.
46. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. Crit Care Med. déc 2001;29(12):2303–2309.
47. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et

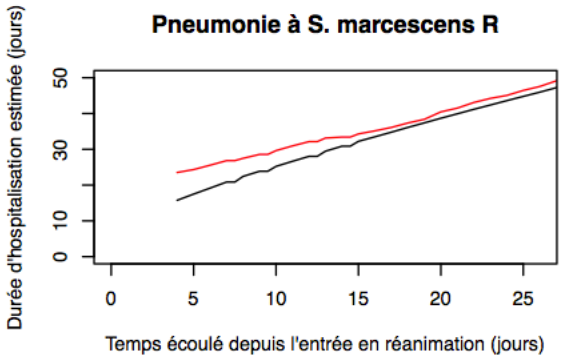
al. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia A Reappraisal Using Causal Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 15 nov 2011;184(10):1133–1139.
48. Robins JM, Mark SD, Newey WK. Estimating exposure effects by modelling the expectation of exposure conditional on confounders. Biometrics. juin 1992;48(2):479–495.
49. Vansteelandt S, Mertens K, Suetens C, Goetghebeur E. Marginal structural models for partial exposure regimes. Biostat Oxf Engl. janv 2009;10(1):46–59.
50. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. Epidemiol Camb Mass. sept 2000;11(5):561–570.
51. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest. févr 1999;115(2):462–474.
52. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. J Crit Care. mars 2008;23(1):91–100.
53. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest. juill 2002;122(1):262–268.
54. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. janv 2006;27(1):158–164.
55. Kaminski C, Timsit J-F, Dubois Y, Zahar J-R, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, et al. Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. Crit Care Lond Engl. 2011;15(2):R112.
56. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Wollf M, Trouillet J-L, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1 oct 2004;170(7):786–792.
57. Zahar J-R, Clec'h C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 nov 2005;41(9):1224–1231.
58. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Wolff M, Trouillet J-L, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. janv 2007;35(1):146–154.
59. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med. août 2007;35(8):1888–1895.
60. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1 avr 2002;165(7):867–903.
61. Beyersmann J, Kneib T, Schumacher M, Gastmeier P. Nosocomial infection, length of stay, and time-dependent bias. Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am. mars 2009;30(3):273–276.

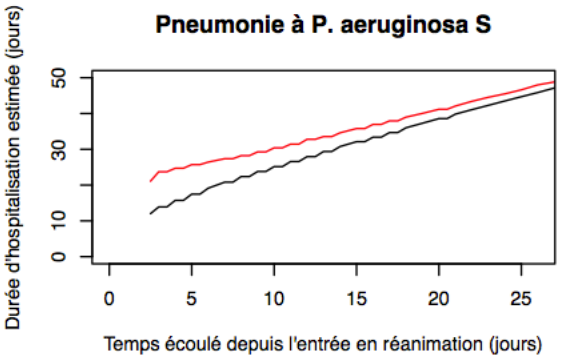
Annexe 1 : majoration de la durée d'hospitalisation selon le micro-organisme associé à la pneumonie nosocomiale et le moment d'apparition de l'événement.

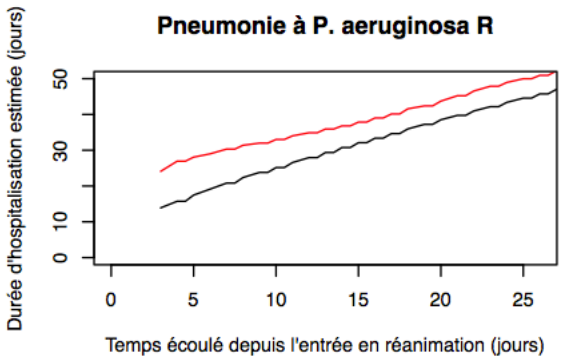


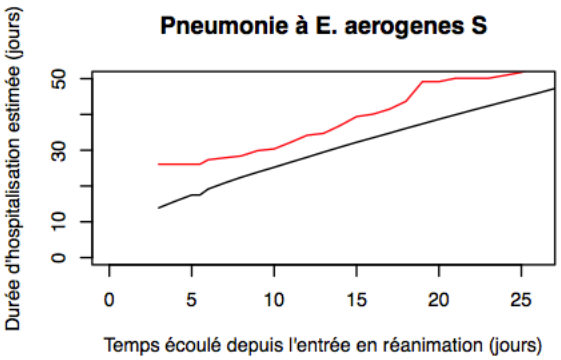

Pneumonie à H. influenzae
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)

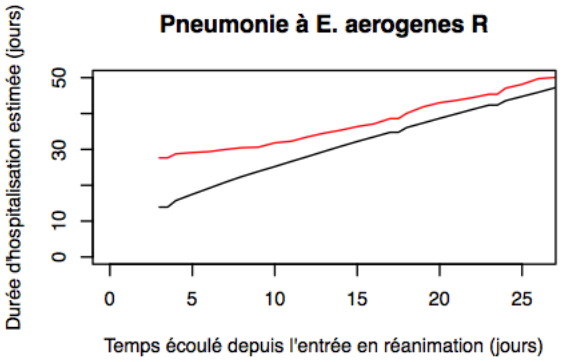

Pneumonie à S. marcescens S
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)

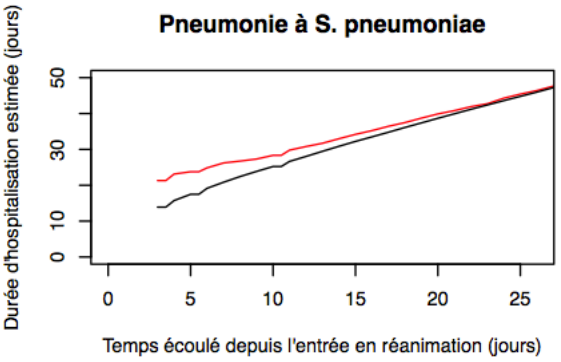

Pneumonie à S. marcescens R
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)


Pneumonie à P. aeruginosa S
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)


Pneumonie à P. aeruginosa R
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)


Pneumonie à E. aerogenes S
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)


Pneumonie à E. aerogenes R
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)


Pneumonie à S. pneumoniae
Durée d'hospitalisation estimée (jours)
0
10
30
50
0
5
10
15
20
25
Temps écoulé depuis l'entrée en réanimation (jours)

AUTEUR : **Nom : ROBINEAU** **Prénom : Olivier**

Date de Soutenance : 16 janvier 2014

Titre de la Thèse : Conséquences des pneumopathies acquises en réanimation adulte : analyse des données issues d'une cohorte française.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : ***DES de médecine interne***

Mots-clés : pneumonie nosocomiale, modèles compétitifs, modèle multi-état, mortalité, réanimation, épidémiologie

Résumé : Les pneumonies nosocomiales acquises en réanimation sont un enjeu majeur de Santé publique de part la morbidité et la mortalité dont elles sont responsables.
Objectif : estimer le risque surajouté de décès en réanimation et l'allongement du temps d'hospitalisation associés aux pneumonies nosocomiales selon les micro-organismes les plus fréquemment rencontrés et leurs profils de résistance.
Méthode : Les données sont issues d'un réseau de surveillance des infections nosocomiales en réanimation (Rea-Raisin) et ont été colligées de manière prospective entre 2007 et 2011. L'influence des pneumonies nosocomiales selon les micro-organismes les plus fréquents et leur profils de résistance sur la mortalité et la durée d'hospitalisation ont été évaluées et comparés à l'aide de modèles compétitifs et multi-états
Résultats : 155346 patients admis dans 290 services de réanimations ont été inclus. 10.08% (9.92-10.24) des patients ont présentés une pneumonie nosocomiale. 94.15% d'entres elles ont été acquises sous ventilation mécanique (93.75-94.53). 22.26% (21.58-22.96) des pneumonies sont associées à des bactéries résistantes aux antibiotiques.. L'acquisition d'une pneumonie nosocomiale entraine un excès de risque de décès de 1.71 (1.60-1.82) . Ce risque s'étend de 1.23 à 1.61 selon les micro-organismes étudiés. La durée de séjour est augmentée de 7 jours pour ces patients. Cet allongement attribuable aux pneumonies nosocomiales tend à se raccourcir lorsque les pneumonies surviennent tardivement.
Conclusion : Les pneumonies nosocomiales entrainent un excès de mortalité et un allongement de la durée d'hospitalisation en réanimation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoit GUERY
Madame le Professeur Karine FAURE
Monsieur le Docteur Bruno GRANDBASTIEN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

Adresse de l'auteur :
olivier.robineau82@gmail.com
8 rue des Bonnes Rappes 59800 Lille