

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 259

LES DETERMINANTS ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES
DES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION
MECANIQUE A *ACINETOBACTER BAUMANNII*

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Oussama SSOUNI

Né le 14 Septembre 1985 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *Acinetobacter baumannii* – Epidémiologie – Facteurs de risque –
Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique – Pronostic.

JURY

Mr. A. A. ZEGGWAGH

Professeur de Réanimation Médicale

PRESIDENT

Mr. K. ABIDI

Professeur de Réanimation Médicale

RAPPORTEUR

Mr. R. ABOUQAL

Professeur de Réanimation Médicale

Mr. M. ALILOU

Professeur d'Anesthésie Réanimation

JUGES

Mr. T. DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنتَ العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَبَّحَهُ بِذِكْرِ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie - **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

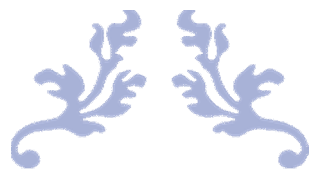
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES



À MES TRÈS CHERS PARENTS

BOUCHOU Zahra & SSOUNI Abdelfadel

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Vous représentez pour moi la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de me soulever.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est grâce à votre bienveillance et à votre générosité que j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme.

Vous avez fait plus que des parents puissent faire pour que leurs enfants suivent le bon chemin dans leurs études et leur vie.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

À MA TRÈS CHÈRE FEMME LAILA

À l'étoile brillante de ma vie

*Nulle dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait traduire l'amour,
l'estime et le respect que j'ai pour toi.*

*Ton attachement inébranlable, ta sincérité, ta patience, ton dévouement
acharné, ton amour et ta tendresse font de toi une femme majestueusement
idéale que parfaite*

*Tu m'as soutenu, compris et réconforté, tu es et tu resteras toujours ma
source d'inspiration.*

*En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande
affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime, de
ma reconnaissance et de mon sincère attachement.*

*Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et
nous procurer une longue vie pour son service.*

À MA TRÈS CHÈRE TANTE : TATA BAHIIJA

À ma seconde mère

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur, l'amour éternel,
l'affection et l'estime que je te dois*

*En ce moment-là, où je suis en train de t'écrire ces phrases mes yeux ne
cessent de verser des larmes en guise de reconnaissance et de remerciement*

*Toutes les encres du monde ne me suffisent pour t'exprimer mon immense
gratitude.*

*Ce travail est le fruit d'énormes efforts et de sacrifices que tu as consenti
pour moi, et sans lesquels il ne pouvait aboutir, ce travail est aussi le tien*

Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

À MON TRÈS CHER FRÈRE YASSINE & SA FEMME FATIHA

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et
reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et
que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore.

À MA PETITE SŒUR FATIMA ZAHRA

*Puisse Dieu te protéger, que tes jours soient une succession de bonheur, de
réussite et d'Amour*

À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

À MES TANTES & MES ONCLES

- | | | |
|--------------|---|--------------|
| - FATNA | | - JAMILA |
| - RAHMA | | - KHADIJA |
| - ABDESSALAM | | - SIMOHAMMED |
| - FATIHA | & | - SOUAD |
| - MUSTAPHA | | - ASMAE |
| - LAMIAE | | - AZIZ |
| - NABIL | | - NADIA |

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

Je tiens à travers cette modeste dédicace à vous exprimer toute mon amour et mon attachement.

Puisse Dieu, tout puissant vous rétablir, vous procurer santé et jouissance.

À LA MÉMOIRE DE MON ONCLE FEU SSOUNI MOHAMED

Que Dieu lui accorde sa sainte et immense miséricorde et l'accueil en son vaste paradis.

À MES BEAUX PARENTS

Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien-être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte.

Vous restez pour moi le symbole d'un amour original et d'une parenté idéale.

Puisse Dieu le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour nous.

A MON BEAU-FRÈRE JALAL ET SON EPOUSE KAWTAR ET LEUR FILLE RIM

Veillez accepter l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre soutien, encouragements et affection.

Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.

À MON AMI & FRÈRE : Yassine AMAHZOUNE

Tu partage toujours une partie de ma vie et de mon cœur

Que Dieu te procure tout le bonheur que tu mérites

À MON AMI & FRÈRE : Badraddine Mohamed ERRAFLA

Puisse Dieu vous protéger du mal, vous procurer une longue vie pleine de bonheur.

Cette thèse est aussi la tienne.

À toutes les personnes qui me sont chères et qui m'ont toujours aidé et soutenu, particulièrement : Amal SAHLI, Imane YAKHLEF, Meryam EDDAOUDI, Kaoutar AFRIKH.

*À mes chers amis internes : Yassine, Amine, Aicha, Mouna et Sofia.
Pour tous les moments inoubliables passés de joie en votre compagnie.*

À tous les internes du CHU de la promotion 2013

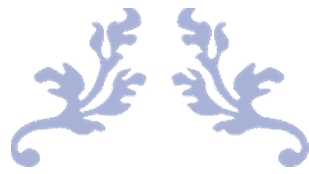
À la mémoire de Dr QODS Houdali

À tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

À tous mes professeurs et maîtres, avec tous mes respects et mon éternelle reconnaissance.

À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.



REMERCIEMENTS



À notre maître et Président du jury de thèse

Mr le professeur Amine Ali ZEGGWAGH

Professeur de Réanimation Médicale CHU Ibn-sina

*En acceptant de présider le jury de cette thèse, vous me faites un grand
honneur.*

*Votre rigueur et votre sagacité font de vous un modèle pour moi et
l'ensemble des générations.*

Vos qualités humaines et professionnelles m'ont toujours impressionné.

*J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler sous votre direction, aussi bien pour la
concrétisation de ce travail qu'au cours de mon passage dans le service
de réanimation médicale en tant qu'interne du CHU.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma haute considération et ma profonde
reconnaissance.*

À notre maître et directeur de thèse

Mr le professeur Khalid ABIDI

Professeur de Réanimation Médicale CHU Ibn-sina

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail
avec bienveillance et rigueur.*

*Votre amabilité, votre dynamisme, votre compétence et votre dévouement
pour ce travail ont suscité mon admiration et ma profonde considération.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous
nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me
guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma
profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

À mon maître et juge de thèse

Mr le professeur Tarik DENDANE

Professeur de Réanimation Médicale CHU Ibn-sina

Merci pour le grand savoir que vous m'avez transmis en passant dans le service en tant qu'interne de CHU.

Votre compétence, votre amabilité et votre gentillesse ont toujours suscité en moi une grande admiration.

Qu'il me soit permis de vous témoigner ma reconnaissance et mon grand estime.

À mon maître et juge de thèse

Mr le professeur Redouane ABOUQAL

Professeur de Réanimation Médicale CHU Ibn-sina

Merci pour l'honneur de siéger parmi le jury de cette thèse

Vos qualités humaines et professionnelles sont connues de tous

Qu'il me soit permis de vous témoigner mon estime et mon profond respect

À mon maître et juge de thèse

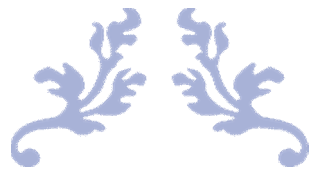
Mr le professeur Mustapha ALILOU

Professeur d'Anesthésie - Réanimation CHU Ibn-sina

*Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous m'avez accordé
en siégeant parmi mon jury*

*J'ai pour vous le respect d'admiration qu'imposent votre compétence et vos
qualités humaines*

*Permettez-moi monsieur, de vous exprimer mon immense reconnaissance et
ma respectueuse estime.*



LISTE DES
ILLUSTRATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

AB	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AB-MR	<i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistant
AB-PR	<i>Acinetobacter baumannii</i> pan-résistant
AB-UR	<i>Acinetobacter baumannii</i> ultra-résistant
AET	Aspiration endo-trachéale
ALAT	Alanines aminotransférases
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ASAT	Aspartates aminotransférases
ATS	American Thoracic Society
BDP	Brossage distal protégé
BLSE	Bêta-lactamases à spectre étendu
BMR	Bactérie multi-résistante
BPCO	Bronchopneumopathies chroniques obstructives
BTP	Brosse télescopique protégée
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CDC	Centres for Disease Control
CLN	Colistine
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMS	Colistiméthate de sodium
CRP	C-Réactive protéine
CTINILS	Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins
CURB	Confusion, Urea, Respiratory rate and Blood pressure
CVC	Cathéter veineux central
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility
GCS	Glasgow come Scale
GN	Gram négatif
HLA	Human leukocyte antigen
IDSA	Infectious Disease Society of America
INICC	International Nosocomial Infection Control Consortium
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
MUI	Million unité internationale
NHSN	National Healthcare Safety Network

PAH	Pneumopathie acquise à l'hôpital
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCT	Procalcitonine
PDP	Prélèvement distal protégé
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PN	Pneumopathie nosocomiale
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SCIP	Score clinique d'infection pulmonaire
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigüe
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SOFA	Sequential organ failure assessment
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
sTREM-1	Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 testing
UFC	Unité formant colonie
VM	Ventilation mécanique

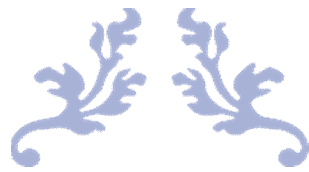
LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Stratégie diagnostique et thérapeutique « clinique » chez des patients suspects de PAVM	18
Figure 2 : Stratégie diagnostique et thérapeutique « bactériologique » ou « invasive » chez des patients suspects de PAVM	21
Figure 3 : Flow Chart de l'étude.....	64
Figure 4 : Caractéristiques microbiologiques des PAVM	69
Figure 5 : Principales Catégories d'admission chez les malades présentant une PAVM à AB.....	73
Figure 6 : Profil de résistance de l' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux antibiotiques	76
Figure 7 : Probabilité d'acquisition de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à <i>Acinetobacter baumannii</i> en fonction de l'antibiothérapie antérieure.	81
Figure 8 : Probabilité d'acquisition de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à <i>Acinetobacter baumannii</i> en fonction de l'utilisation d'un cathéter veineux central.	84
Figure 9 : Courbe de survie des patients avec une hospitalisation antérieure (trait en bleu) vs patients sans hospitalisation antérieure (trait en rouge).	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs de risque des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique	7
Tableau II : Algorithme spécifique de la pneumonie nosocomiale définie cliniquement	14
Tableau III : Algorithmes spécifiques de la pneumonie nosocomiale bactérienne avec pathogènes communs ou fongiques filamenteux et résultats spécifiques du laboratoire	15
Tableau IV : Score clinique d'infection pulmonaire	16
Tableau V : sensibilité et spécificité des cultures quantitatives des principaux prélèvements microbiologiques endobronchiques utilisés	25
Tableau VI : Antibiothérapie empirique initiale recommandée en fonction de l'existence ou non de facteurs de risque de BMR	30
Tableau VII : Principales mesures spécifiques de prévention des PAVM	42
Tableau VIII : Antibiotiques et classes d'antibiotiques utilisés pour définir un AB-MR, un AB-UR et un AB-PR	48
Tableau IX : Fiche d'exploitation.....	58
Tableau X : L'index de comorbidité de Charlson	60
Tableau XI : Score SOFA	61
Tableau XII : score APACHE II	62

Tableau XIII : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une PAVM tous germes confondus, (n = 122)	70
Tableau XIV : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60).....	75
Tableau XV : Caractéristiques thérapeutiques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60).....	78
Tableau XVI : Paramètres biologiques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60).....	79
Tableau XVII : Comparaison des patients ayant une PAVM à AB vs patients avec une PAVM non AB	82
Tableau XVIII : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique concernant les facteurs d'acquisition des PAVM à <i>Acinetobacter baumannii</i>	83
Tableau XIX : Comparaison des patients PAVM à AB : survivants vs décédés.....	86
Tableau XX : Comparaison des paramètres biologiques entre les patients survivants et décédés présentant PAVM à AB.....	87
Tableau XXI : Résultats de l'analyse multivariée par modèle de Cox concernant les facteurs pronostiques des PAVM à <i>Acinetobacter baumannii</i>	88



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I.Epidémiologie	5
1.Incidence	5
2.Type des PAVM	5
3.Agents responsables	5
4.Facteurs de risque	6
5.Mortalité, morbidité	9
II.Physiopathologie	10
III.Diagnostic	12
1.La stratégie clinique	12
2.La stratégie microbiologique	19
3.Les prélèvements microbiologiques	22
3.1.Les prélèvements respiratoires	22
3.1.1. <i>Techniques non invasives</i>	22
3.1.1.1. <i>Aspiration endotrachéale (AET)</i>	22
3.1.1.2. <i>Prélèvement distal protégé (PDP)</i>	22
3.1.2. <i>Techniques invasives</i>	23
3.1.2.1. <i>Brossage distal protégé (BDP)</i>	23
3.1.2.2. <i>Lavage broncho-alvéolaire (LBA)</i>	24
3.2.Autres méthodes microbiologiques alternatives	26
4.Les marqueurs biologiques	26
IV.Traitement.....	28
1.Traitement curatif.....	31
1.1.Mesures générales	31

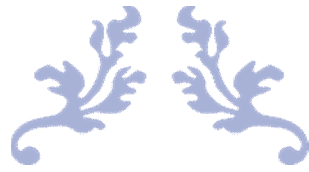
1.1.1. Posologie et voie d'administration adaptées	31
1.1.2. Perfusion continue / prolongée vs bolus intermittents	32
1.1.3. Voie d'administration : aérosol vs intraveineuse	33
1.1.4. Monothérapie vs bithérapie	33
1.1.5. La désescalade thérapeutique	34
1.1.6. Durée du traitement : courte durée vs longue durée	35
1.1.7. Rotation, « Cycling »	36
1.2. Les PAVM à <i>Acinetobacter baumannii</i>	37
1.2.1. Monothérapie	37
1.2.1.1. Sulbactame	37
1.2.1.2. Polymixines	37
1.2.1.3. Tigecycline	38
1.2.2. En association	39
2. Traitement préventif	40
MATERIEL ET METHODES	44
I. Matériel d'étude	45
1. Présentation de l'étude	45
2. Critères d'inclusion	45
3. Critères d'exclusion	45
4. Définitions	46
4.1. PAVM	46
4.2. Résistance des germes aux antibiotiques	47
4.3. Choc septique	49
4.4. Le coma	49
4.5. Antibiothérapie appropriée	49

II.Méthodes de l'étude	50
1.Recueil des données	50
1.1.Données démographiques et épidémiologiques	50
1.2.Scores de gravité	51
1.3.Facteurs de risques d'acquisition de BMR	51
1.4.Données cliniques et biologiques	52
1.5.Procédures thérapeutiques invasives	53
1.6.Données bactériologiques	54
1.7.Type de la pneumopathie	55
1.8.Données thérapeutiques	56
1.9.Données évolutives	56
2.Facteurs d'acquisition d'une PAVM à AB	57
3.Facteurs pronostiques des PAVM à AB	57
4.Méthode statistique	57
RESULTATS	63
I.Etude descriptive	64
1.Caractéristiques des patients ayant développé une PAVM tous germes confondus.....	64
1.1.Incidence	64
1.2.Caractéristiques démographiques	65
<i>1.2.1.Age et sexe</i>	65
<i>1.2.2.Comorbidité pré-hospitalière</i>	65
1.3.Scores de gravité de la pathologie à l'admission	65
1.4.Hospitalisation antérieure avant l'admission en réanimation	66
1.5.Principales catégories d'admission	66

1.6.Coma à l'admission.....	66
1.7.Procédures thérapeutiques.....	67
1.7.1.Ventilation mécanique.....	67
1.7.2.Cathéter veineux central (CVC)	67
1.7.3.Sonde Urinaire.....	67
1.8.Antibiothérapie antérieure.....	67
1.9.Caractéristiques des patients lorsque le diagnostic d'une PAVM est établi.....	67
1.9.1.Scores de gravité.....	67
1.9.2.Choc septique.....	68
1.10.Type de PAVM.....	68
1.11.Caractéristiques microbiologiques.....	68
1.12.Evolution.....	69
1.12.1. Durée de séjour	69
1.12.2. Mortalité.....	69
2.Caractéristiques des patients ayant développé une PAVM à <i>Acinetobacter baumannii</i>	71
2.1.Incidence	71
2.2.Caractéristiques démographiques.....	71
2.2.1.Age.....	71
2.2.2.Sexe.....	71
2.3.Comorbidité pré-hospitalière.....	71
2.4.Scores de gravité de la pathologie à l'admission	72
2.5.Hospitalisation antérieure avant l'admission en réanimation	72
2.6.Principales catégories d'admission.....	72

2.7.Coma à l'admission.....	73
2.8.Procédures thérapeutiques.....	73
2.8.1.Ventilation mécanique.....	73
2.8.2.Cathéter veineux central.....	74
2.8.3.Sonde urinaire.....	74
2.9.Antibiothérapie antérieure.....	74
2.10.Caractéristiques des patients lorsque le diagnostic des PAVM est établi.....	74
2.10.1. Scores de gravité.....	74
2.10.2. Choc septique secondaire à une PAVM à AB.....	74
2.11.Profil de résistance de l' <i>Acinetobacter baumannii</i> aux antibiotiques	76
2.12.Antibiothérapie utilisée.....	77
2.12.1. Antibiothérapie appropriée.....	77
2.12.2. Antibiothérapie adaptée.....	77
2.12.3. Durée totale de l'antibiothérapie.....	78
2.13.Evolution.....	78
2.13.1. Durée de séjour.....	78
2.13.2. Mortalité.....	79
2.14.Caractéristique biologiques.....	79
II.Etudes analytique.....	80
1.Facteurs d'acquisition des PAVM à <i>Acinetobacter baumannii</i>	80
1.1.Comparaison entre le groupe de patients présentant une PAVM à AB et celui présentant une PAVM à autres germes.....	80
1.2.Analyse multivariée.....	83
2.Facteurs pronostiques des PAVM à AB.....	84

2.1.Comparaison entre le groupe de patients survivants vs décédés.....	84
2.2. Analyse multivariée :	88
DISCUSSION	90
I.Epidémiologie.....	92
II.Les Facteurs prédictifs d'acquisition d'une PAVM à AB	96
III.Mortalité, facteurs pronostiques	99
CONCLUSION	108
RESUME	110
REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES	114



INTRODUCTION



Les pneumopathies nosocomiales (PN), au sens large du terme, peuvent recouvrir différentes situations cliniques récemment redéfinies qu'il peut être utile de distinguer. Selon l'*American Thoracic Society* (ATS), il est d'ailleurs possible que le terme de PN soit amené à disparaître à l'avenir, pour être définitivement remplacé par celui de pneumopathies acquises à l'hôpital (PAH) [1].

Les PN, par définition sont acquises en milieu hospitalier, sont des pneumopathies survenant 48 heures ou plus après l'admission et n'étant pas en incubation au moment de celle-ci. On parle classiquement de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) lorsqu'elle survient plus de 48 à 72 heures après recours à la ventilation mécanique (VM) [1].

En effet, Les PAVM représentent la deuxième infection nosocomiale en réanimation et la plus commune chez les patients sous VM [2-3]. Leur diagnostic reste difficile dû d'une part à une variabilité considérable inter-observateur [3], et d'autre part à l'existence de nombreux processus non infectieux qui peuvent être responsables de fièvre et d'infiltrats pulmonaires [4]. Le principal obstacle concernant la procédure diagnostique choisie est le délai inévitable de 24-48 heures nécessaires pour l'obtention du résultat de la culture microbienne [5,6]. Par conséquent, une antibiothérapie souvent injustifiée est administrée devant l'incertitude du diagnostic [4].

En 2005, malgré que l'ATS et l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [1] ont élaboré des guidelines concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, les agents microbiologiques et les facteurs épidémiologiques liés aux PAVM ont changé au cours de cette dernière décennie, chose qui peut influencer les décisions thérapeutiques et le pronostic [3].

Sur le plan microbiologique, l'*Acinetobacter baumannii* (AB) est l'agent le plus fréquemment incriminé dans les PN dans les pays d'Afrique du Nord, d'Asie et du Moyen-Orient, alors que le pyocyanique reste l'agent le plus responsable des PAVM dans les pays développés [7, 8, 9, 10, 11].

L'AB est une bactérie à Gram-négatif (GN), non fermentant, non sporulé, aérobie stricte, coccobacillaire oxydase-négatif [12]. L'AB pousse sur des milieux de laboratoire standard et couramment isolé sur gélose au sang. Jusqu'à ce jour, 33 espèces différentes constituent le genre *Acinetobacter* avec un degré de pathogénicité inégal [13, 14].

La simplicité des besoins nutritionnels de l'AB et sa capacité à croître dans des températures et des valeurs de pH différentes expliquent la survie prolongée de ce micro-organisme; ces qualités facilitent la contamination de l'équipement hospitalier responsable des épidémies causées par cet agent pathogène. Une autre particularité de cet organisme est le degré élevé de résistance aux désinfectants et antiseptiques usuels [15].

L'infection due à l'AB a été associée à un développement rapide de la résistance aux agents antimicrobiens couramment utilisés [16]. Ainsi, l'utilisation inappropriée d'antibiotiques est une cause majeure de développement de résistance menant à des résultats médiocres [17].

Plusieurs études ont montré que l'allongement de la durée d'hospitalisation, l'augmentation de la durée de la VM, l'utilisation antérieure d'antibiotiques et des procédures invasives, la sévérité de la pathologie et des maladies sous-jacentes sont des facteurs de risque de développement des PAVM dues à l'AB multi-résistant (AB-MR) et aussi à l'AB ultra-résistant (AB-UR)

[18, 16, 19, 20]. D'autres études ont même indiqué que l'AB a émergé comme un organisme ultra-résistant (AB-UR) avant de se transformer en une souche résistante à tous les antibiotiques (AB pan-résistant ou AB-PR) [21, 22, 23].

Par conséquent, les PAVM dues à L'AB-UR sont associées à une mortalité et une morbidité élevées [18, 24]. Toutefois, la détermination exacte de la mortalité attribuable liée aux PAVM reste difficile mais importante pour estimer les bénéfices potentiels de la prévention. Récemment, Melsen et al. ont montré dans une méta-analyse que la mortalité globale attribuable des PAVM étaient en moyenne de 13%, avec une fréquence plus élevée en réanimation chirurgicale (69%), et chez les patients avec un score APACHE II entre 20-29, et un score IGS II entre 35-58 [25].

Ainsi les objectifs de notre étude étaient :

- l'évaluation des caractéristiques épidémiologiques, des PAVM à AB ;
- les facteurs de risque influençant leur acquisition, et
- les facteurs indépendants liés à la mortalité.

I. Epidémiologie :

1. Incidence :

Le taux d'incidence des PAVM varie de 1,2 à 8,5 pour 1000 jours de ventilation [26]. Toutefois ce taux reste élevé dans les pays en voie de développement, il est de 13,6 pour 1000 jours de ventilation et qui peut arriver à 51,7 pour 1000 jours de ventilation dans un service de neuro-réanimation [27]. Au Maroc, ce taux était de 43,2 pour 1000 jours de ventilation dans le service de Réanimation Médicale à l'hôpital Ibn Sina [28].

Le risque de développer une PAVM est plus élevé au cours des 5 premiers jours de VM (3% par jour) avec une durée moyenne entre l'intubation et le développement de PAVM étant de 3,3 jours [1, 29] ; ce risque diminue à 2% par jour entre les 5 à 10 jours de ventilation, et de 1% par jour par la suite [1, 30].

2. Type des PAVM :

Généralement, on distingue la PAVM d'apparition précoce qui est définie comme la pneumonie qui se produit dans les 4 premiers jours suivant l'intubation, et la PAVM d'apparition tardive qui est celle qui s'installe après le quatrième jour d'intubation. Cependant, pour certains auteurs, la PAVM d'apparition précoce est celle qui apparaisse moins de 7 jours suivant l'intubation, et la tardive est celle qui émerge après 7 jours d'intubation [31,32].

3. Agents responsables :

Traditionnellement, la PAVM d'apparition précoce est due à des agents pathogènes sensibles aux antibiotiques, tels que le *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, les enterobactéries sensibles , et le *Staphylococcus*

aureus sensible à la méticilline, tandis que la PAVM d'apparition tardive est causée par des agents pathogènes résistants, tels que le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Acinetobacter spp.*, le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), et les bacilles à Gram négatif producteurs de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) [3].

Selon les guidelines de l'ATS/IDSA, la classification des PAVM selon leur délai d'apparition (précoces ou tardives) était liée aux données bactériologiques et au choix du traitement empirique, mais récemment, les différences bactériologiques entre la PAVM d'apparition précoce et tardive ont été moins claires ; puisque certains patients dont le début précoce de la PAVM, étaient infectés par des agents pathogènes résistants aux antibiotiques, tandis que d'autres patients des deux groupes étaient infectés par des agents pathogènes sensibles. Ainsi, le choix de l'antibiothérapie en fonction de la durée de la survenue de la pneumonie peut conduire à la fois à un sous- ou sur-traitement avec des molécules à large spectre [3].

4. Facteurs de risque :

Bien que tout patient avec une sonde endotrachéale en place pendant plus de 48 heures soit à risque de PAVM, certains patients sont plus vulnérables. Les facteurs de risque de PAVM peuvent être divisés en 3 catégories [1, 33, 34, 35, 36] :

- Facteurs de risque liés à l'hôte,
- Facteurs de risque liés aux procédures de réanimation,
- Facteurs de risque liés aux traitements médicamenteux ;

Le Tableau I résume l'ensemble de ces facteurs de risque.

Tableau I : Facteurs de risque des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique [1, 33, 34, 35, 36].

Les facteurs de risque de PAVM liés avec l'hôte	Les facteurs de risque de PAVM liés aux procédures de réanimation	Les facteurs de risque de PAVM liés au traitement médicamenteux
<ul style="list-style-type: none"> - L'âge avancé, - Brûlures, - Maladie pulmonaire chronique ou préexistante (tuberculose, broncho-pneumopathie chronique obstructive^b, bronchiolite), - Le tabagisme, - Coma, - la colonisation gastrique, - maladie immunosuppressive^a, - Troubles de la conscience, - l'égalité Homme, - Malnutrition, - Maladie neurologique / neuromusculaire, - défaillance d'un organe, - la colonisation de l'oropharynx, - insuffisance respiratoire aiguë post-opératoire, - le post-opératoire, - le post-traumatique, - Septicémie, - Sinusite, - Traumatisme^c, - la gravité de la maladie sous-jacente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bronchoscopie, - intubation d'urgence^b, - La nutrition entérale, - Les changements fréquents du circuit de ventilation, - l'aspiration gastrique^b, - fréquence élevée de la résistance aux antibiotiques dans l'unité de l'hôpital où le patient est hospitalisé^a, - Hospitalisation ≥ 5 jours^a, - durée de séjour prolongée, - durée d'intubation prolongée, - des voies veineuses centrales multiples^b, - sonde nasogastrique, - Réintubation^c, - décubitus dorsal, - trachéotomie^c, - Transport de soins intensifs à d'autres sites hospitaliers. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les antiacides^c, - antibiothérapie dans les 90 jours précédents^a, - sédation excessive, - antagonistes des récepteurs H₂, - médicaments immunosuppresseurs (corticostéroïdes)^a, - sédatifs intraveineux^b, - curares, - exposition préalable aux antibiotiques, en particulier aux céphalosporines de troisième génération, - les inhibiteurs de la pompe à protons - transfusion des globules rouges (effets immunomodulateurs) - la prophylaxie de l'ulcère de stress.

a Facteur de risque pour les agents pathogènes multi-résistants ;

b Les facteur de risque spécifique de PAVM d'apparition précoce ;

c Les facteurs de risque spécifiques de PAVM d'apparition tardive.

Les malades sous VM ont souvent besoin d'interventions telles que l'aspiration ou la manipulation du circuit du ventilateur. Ces interventions augmentent la probabilité de contamination croisée entre les patients si le personnel de santé ne fait pas appel à des techniques correctes de lavage des mains. Un mauvais lavage des mains et le non changement des gants entre les patients contaminés a été associé à une incidence accrue de PAVM [37].

Concernant les facteurs de risque d'acquisition des bactéries multi-résistantes (BMR), l'ATS/IDSA les ont définis de la manière suivante [1] :

- Antibiothérapie dans les 90 jours précédents ;
- Hospitalisation actuelle de 5 jours ou plus ;
- Proportion élevée de résistance aux antibiotiques dans la communauté ou dans une unité spécifique de l'hôpital ;
- Maladie ou un traitement immunosuppresseur ;
- Présence de facteurs de risque de pneumonie associée aux soins :
 - Hospitalisation de 2 jours ou plus au cours des 90 jours précédents,
 - Résidence dans une maison de soins infirmiers ou un établissement de soins prolongés,
 - Traitement par perfusion à domicile au cours des 30 derniers jours,
 - Dialyse chronique dans les 30 derniers jours,
 - Soins à domicile d'une plaie au cours des 30 derniers jours.

5. Mortalité, morbidité :

Des études antérieures ont montré que le taux de mortalité attribuable au PAVM était entre 33-50%, mais ce taux était variable et dépendait fortement de la maladie sous-jacente [1].

Bien que toutes les études aient trouvé une mortalité plus élevée chez les malades ventilés ayant développé une pneumonie nosocomiale, l'existence d'une mortalité directement attribuable à l'infection pulmonaire reste un sujet controversé. Ce point s'explique essentiellement du fait que les facteurs de risque d'acquisition d'une pneumopathie nosocomiale (la gravité de la maladie sous-jacente) sont aussi des facteurs de risques de décès et aussi parce que le diagnostic de la maladie est difficile. La majorité des études ayant évalué cette question avec une méthodologie adaptée (étude cas témoin ou étude avec analyse multivariée) ont retrouvé cependant une surmortalité directement attribuable à la pneumonie, de l'ordre de 20 % correspondant à un risque relatif de 2 [38, 39].

Au fil des ans, le risque attribuable de décès a diminué. Il est estimé plus récemment à 13%, principalement en raison de la mise en œuvre de stratégies de prévention [40, 41].

II. Physiopathologie :

La pneumonie résulte du développement microbien dans le parenchyme pulmonaire normalement stérile. Cet envahissement peut être dû à des altérations des mécanismes de défense du poumon profond, à un agent particulièrement virulent ou à un inoculum massif. Bien que des pneumonies nosocomiales puissent être acquises par voie hématogène, la grande majorité d'entre elles sont secondaires au passage des germes colonisant l'oropharynx dans les voies aériennes sous-glottiques [42].

L'interaction complexe entre la sonde endotrachéale, la présence de facteurs de risque, la virulence de l'agent pathogène et l'immunité de l'hôte détermine en grande partie le mécanisme du développement des PAVM. La présence d'une sonde endotrachéale est de loin le facteur de risque le plus important, entraînant une altération des processus naturels de défense (le réflexe de toux, le drainage muco-ciliaire) contre les micro-inhalations autour du ballonnet de la sonde d'intubation [43,44].

Les agents pathogènes obtiennent un accès direct vers l'appareil respiratoire inférieure via [44, 45] :

- 1> Les micro-inhalations, qui peuvent se produire lors de l'intubation elle-même ;
- 2> Le développement d'un biofilm chargé des bactéries (typiquement des bactéries à Gram-négatif et des espèces fongiques) à l'intérieur du tube endotrachéal ;
- 3> L'accumulation et le passage des sécrétions autour de la sonde d'intubation ;
- 4> Et, l'altération de la clairance muco-ciliaire des sécrétions sous l'effet de la pesanteur avec leur écoulement dans les voies aériennes.

Les agents pathogènes peuvent se loger également en périphérie dans les structures anatomiques, tels que l'estomac, les sinus, le nasopharynx et l'oropharynx, avec remplacement de flore normale par des souches plus virulentes [44, 46, 47]. Ce matériel bactériologique enrichi est constamment poussé en avant par la pression positive exercée par le ventilateur.

En outre, il a été récemment noté que les patients gravement malades peuvent avoir une altération de la phagocytose et se comporter comme fonctionnellement immunodéprimés, même avant l'apparition de l'infection nosocomiale [43, 48, 49]. Cet effet est attribué aux actions néfastes de l'anaphylatoxine C5a, ce qui nuit à l'activité phagocytaire des neutrophiles [48]. Plus récemment, un dysfonctionnement combiné des cellules T, des monocytes et des neutrophiles a été constaté pour prédire l'acquisition d'une infection nosocomiale [49]. Par exemple, l'élévation des lymphocytes T régulateurs (Treg), la désactivation des monocytes (mesurée par expression de l'HLA-DR par les monocytes) et la dysfonction des neutrophiles (mesurée par l'expression de CD88), peuvent cumulativement prédire l'acquisition d'une infection chez les malades de réanimation, par rapport à une population saine [49].

III. Diagnostic :

Il est possible aujourd'hui de résumer les différentes approches décrites pour faire le diagnostic des PAVM en deux grandes stratégies :

1. La stratégie clinique :

Le diagnostic clinique de PAVM est évoqué devant l'apparition d'une fièvre associée à des sécrétions trachéales purulentes, une hyperleucocytose ou une leucopénie, l'apparition de nouveaux infiltrats radiologiques et une dégradation des échanges gazeux. Ce faisceau d'argument est aussi à la base des guidelines du "Center for Disease Control and Prevention" (CDC) et le "National Healthcare Safety Network" (NHSN) validées par la "International Nosocomial Infection Control Consortium" (INICC) [50], (Tableau II et III).

Il est néanmoins clairement établi que ces critères, pris séparément, n'ont aucune valeur diagnostique. Plusieurs études autopsiques réalisées au début des années 1980 suggèrent que l'utilisation de tels paramètres cliniques peut conduire à un diagnostic par excès [51], ou pire encore, peuvent être mis en défaut notamment chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) [52].

Pugin et al. [53], ont combiné ces paramètres [température, leucocytose, volume et aspect des sécrétions trachéales, oxygénation (PaO₂/FiO₂), aspect radiologique et culture de l'aspiration trachéale] dans un score clinique appelé le score clinique d'infection pulmonaire (SCIP) (Tableau IV). Ce score a été validé rétrospectivement sur une population de 28 patients (avec ou sans suspicion de PAVM) par comparaison avec la culture du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Un CPIS > 6 était associé à une forte probabilité de pneumopathie avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 100 %.

Le SCIP a été développé dans le but de réaliser un diagnostic objectif de PAVM en attribuant des points sur la base des données cliniques et radiologiques, mais son rôle dans le diagnostic de pneumonie reste controversé [53].

Ultérieurement, ce score a été modifié et utilisé par Singh et al. [54] pour la construction d'un algorithme décisionnel établi dans l'intention de réduire l'utilisation d'antibiotiques chez des patients suspects de PAVM. En effet, les patients ayant un SCIP < 6 étaient randomisés en deux groupes: le premier groupe (n = 42) bénéficiait d'une thérapeutique « standard » (le choix et la durée de l'antibiothérapie étaient laissés à la discrétion du clinicien) ; le second groupe (n = 39) recevait de la ciprofloxacine en monothérapie avec réévaluation au 3^{ème} jour et cette antibiothérapie était stoppée si à ce moment le CPIS demeurait inférieur à 6. Cette stratégie permettait une réduction significative du nombre de jours d'antibiothérapie (et donc du coût) sans influence ni sur la mortalité ni sur la durée de séjour en réanimation.

Par la suite, Ramirez et ses collègues ont constaté que l'association d'un SCIP moins de 6 points et des taux sériques de PCT inférieures à 2,99 ng/mL avait une spécificité de 100% et une valeur prédictive négative de 92% (AUC = 0,961) pour le diagnostic de PAVM dans une petite étude (n = 44) [55]. Bien que les signes cliniques ne soient pas spécifiques, des mesures de l'oxygénation et des biomarqueurs pourraient être la stratégie la plus utile pour décider le juste *timing* pour commencer une antibiothérapie et aussi quand décider une désescalade thérapeutique une fois que l'agent pathogène est identifié [3].

Tableau II : Algorithme spécifique de la pneumonie nosocomiale définie cliniquement [50].



Imaging Test Evidence	Signs/Symptoms/Laboratory
<p>Two or more serial chest imaging test results with at least one of the following^{1,2}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • New or progressive <u>and</u> persistent infiltrate • Consolidation • Cavitation • Pneumatoceles, in infants ≤ 1 year old <p>Note: In patients without underlying pulmonary or cardiac disease (e.g., respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary edema, or chronic obstructive pulmonary disease), <u>one definitive</u> imaging test result is acceptable.¹</p>	<p>For ANY PATIENT, at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$ or $>100.4^{\circ}\text{F}$) • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) or leukocytosis ($\geq 12,000$ WBC/mm^3) • For adults ≥ 70 years old, altered mental status with no other recognized cause <p>And at least two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • New onset of purulent sputum³ or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea, or tachypnea⁵ • Rales⁶ or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations (e.g., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$)⁷, increased oxygen requirements, or increased ventilator demand) <p>ALTERNATE CRITERIA, for infants ≤ 1 year old:</p> <p>Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations [e.g. pulse oximetry $<94\%$], increased oxygen requirements, or increased ventilator demand)</p> <p>And at least three of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperature instability • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) or leukocytosis ($\geq 15,000$ WBC/mm^3) and left shift ($\geq 10\%$ band forms) • New onset of purulent sputum³ or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions or increased suctioning requirements • Apnea, tachypnea⁵, nasal flaring with retraction of chest wall or nasal flaring with grunting • Wheezing, rales⁶, or rhonchi • Cough • Bradycardia (<100 beats/min) or tachycardia (>170 beats/min) <p>ALTERNATE CRITERIA, for child >1 year old or ≤ 12 years old, at least three of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$ or $>100.4^{\circ}\text{F}$) or hypothermia ($<36.0^{\circ}\text{C}$ or $<96.8^{\circ}\text{F}$) • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) or leukocytosis ($\geq 15,000$ WBC/mm^3) • New onset of purulent sputum³ or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea, apnea, or tachypnea⁵. • Rales⁶ or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations [e.g., pulse oximetry $<94\%$], increased oxygen requirements, or increased ventilator demand)

Tableau III : Algorithmes spécifiques de la pneumonie nosocomiale bactérienne avec pathogènes communs ou fongiques filamenteux et résultats spécifiques du laboratoire [50].



Device-associated Module
PNEU/VAP

Imaging Test Evidence	Signs/Symptoms	Laboratory
<p>Two or more serial chest imaging test results with at least one of the following^{1,2}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • New or progressive <u>and</u> persistent infiltrate • Consolidation • Cavitation • Pneumatoceles, in infants ≤ 1 year old <p>Note: In patients <i>without</i> underlying pulmonary or cardiac disease (e.g., respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary edema, or chronic obstructive pulmonary disease), <u>one definitive</u> chest imaging test result is acceptable.¹</p>	<p>At least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$ or $>100.4^{\circ}\text{F}$) • Leukopenia (<4000 WBC/mm³) or leukocytosis ($\geq 12,000$ WBC/mm³) • For adults ≥ 70 years old, altered mental status with no other recognized cause <p>And at least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • New onset of purulent sputum³ or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea or tachypnea² • Rales⁶ or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O₂ desaturations [e.g., PaO₂/FiO₂ ≤ 240]⁷, increased oxygen requirements, or increased ventilator demand) 	<p>At least one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive growth in blood culture⁸ not related to another source of infection • Positive growth in culture of pleural fluid² • Positive quantitative culture² from minimally-contaminated LRT specimen (e.g., BAL or protected specimen brushing) • $\geq 5\%$ BAL-obtained cells contain intracellular bacteria on direct microscopic exam (e.g., Gram's stain) • Positive quantitative culture² of lung tissue • Histopathologic exam shows at least one of the following evidences of pneumonia: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abscess formation or foci of consolidation with intense PMN accumulation in bronchioles and alveoli ○ Evidence of lung parenchyma invasion by fungal hyphae or pseudohyphae

Tableau IV : Score clinique d'infection pulmonaire [53].

<i>Température</i>	
≥ 36,5 °C et ≤ 38,4 °C	0 point
≥ 38,5 °C et ≤ 38,9 °C	1 point
≤ 36 °C ou ≥ 39 °C	2 points
<i>Leucocytose</i>	
≥ 4 G/L et ≤ 11 G/L	0 point
< 4 G/L ou > 11 G/L	1 point
si formes immatures ≥ 0,5 G/L	+1 point
<i>Aspirations trachéales</i>	
< 4 + de sécrétions	0 point
≥ 4 + de sécrétions	1 point
si sécrétions purulentes	+1 point
<i>PaO₂/FIO₂</i>	
> 240 ou SDRA	0 point
≤ 240 sans SDRA	2 points
<i>Radiographie thoracique</i>	
absence d'infiltrat	0 point
infiltrat diffus	1 point
infiltrat localisé	2 points

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu.

Au point de vue thérapeutique, la stratégie clinique consiste en l'initiation d'un traitement antibiotique chez tous les malades cliniquement suspects de développer une pneumonie nosocomiale, même lorsque la probabilité d'infection est faible; cette démarche est justifiée par les études qui montrent une relation étroite entre la réduction de la mortalité des patients atteints de pneumonie, la précocité et le caractère approprié de l'antibiothérapie initiale [56].

Le choix de l'antibiothérapie repose, dans cette stratégie, sur la prise en compte de certains facteurs de risque, des données épidémiologiques locales, des résultats d'un éventuel prélèvement trachéal. L'antibiothérapie est optimisée grâce aux résultats des cultures et l'évolution clinique (Figure 1).

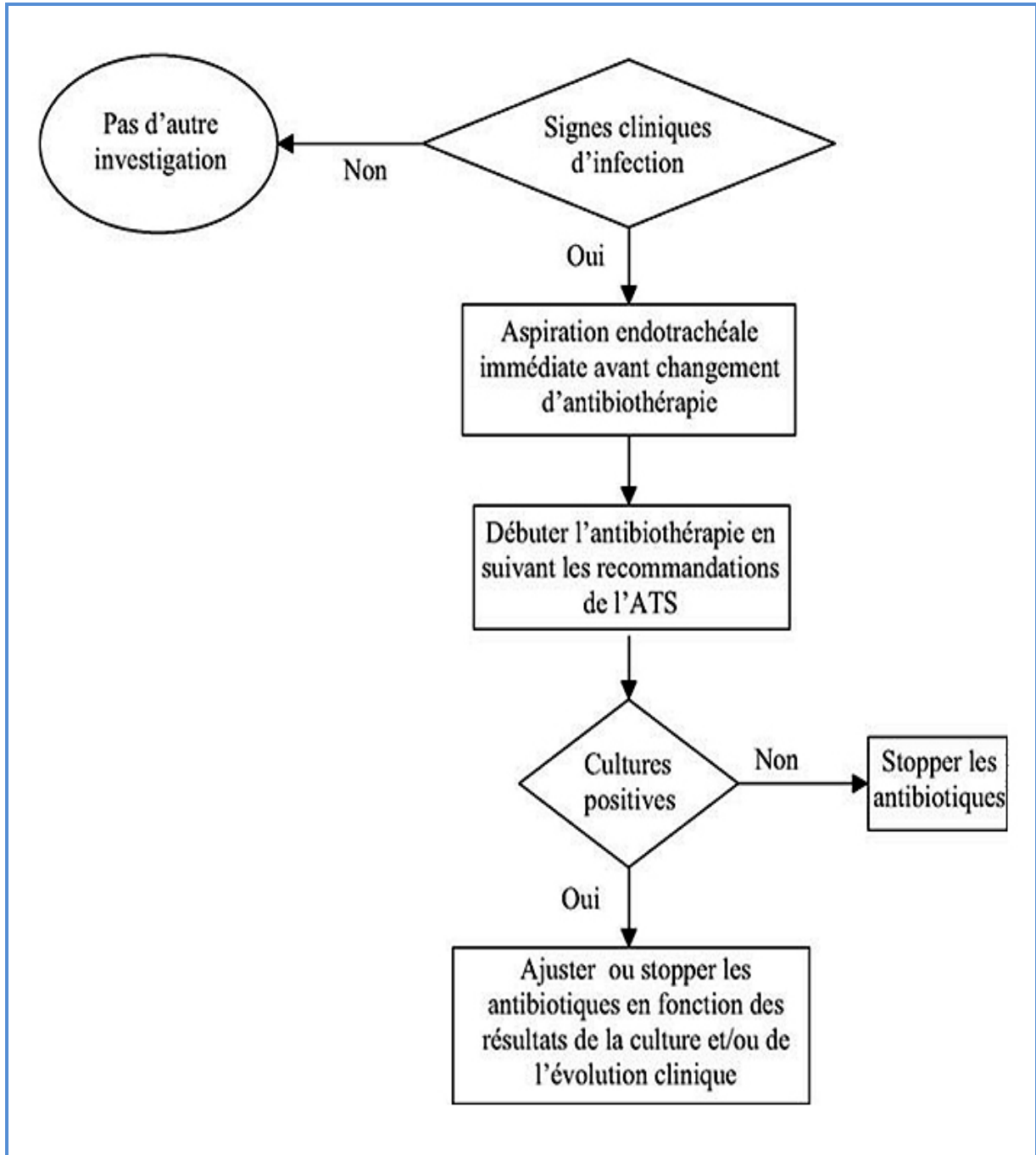


Figure 1 : Stratégie diagnostique et thérapeutique « clinique » chez des patients suspects de PAVM [57].

Cette stratégie dite « clinique », souvent intitulée « non-invasive », a deux avantages théoriques : d'une part, le risque de ne pas traiter un patient qui a une pneumonie et nécessite donc un traitement est faible à condition de traiter tous les malades suspects, et d'autre part, cette approche ne nécessite pas d'avoir recours à des techniques de prélèvement microbiologiques spécialisées. Mais cette stratégie conduit inévitablement à une surestimation de l'incidence des PAVM : la colonisation trachéobronchique combinée à des images radiologiques d'infiltrat et à un tableau clinique et biologique de sepsis est fréquente en l'absence de réelle pneumonie bactérienne et conduit à l'utilisation induite d'antibiotiques. Les cultures qualitatives de sécrétions trachéales ne sont d'une véritable aide dans la prise en charge des malades suspects de pneumonie que lorsqu'elles sont négatives chez un malade n'ayant pas reçu de nouveaux antibiotiques. Dans ce cas, la valeur prédictive négative est très élevée et la probabilité de pneumonie est quasi nulle [58].

De très nombreuses limites ont été décrites et opposées à l'utilisation large de cette stratégie « clinique », particulièrement l'impossibilité d'intégrer une telle stratégie dans une politique, aujourd'hui indispensable, de contrôle de l'utilisation des antibiotiques dans les services de réanimation.

2. La stratégie microbiologique :

Les limites et les inconvénients de la stratégie clinique ont conduit de nombreux investigateurs à proposer des techniques diagnostiques spécialisées, incluant les cultures quantitatives de prélèvements bronchoscopiques tels que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou la brosse télescopique protégée (BTP) ou à défaut, des prélèvements non bronchoscopiques [57].

De très nombreux travaux ont montré que ces techniques, intégrées dans une stratégie souvent qualifiée d'« invasive », permettaient d'améliorer l'identification des malades ventilés réellement infectés en les distinguant des malades simplement colonisés, de faciliter la décision de débiter ou non un traitement antibiotique et le choix de l'antibiothérapie initiale avec des conséquences favorables sur le devenir de ces patients [5, 59].

L'algorithme de décision est franchement différent en ce qui concerne le maniement des antibiotiques puisque la décision de traiter repose sur les résultats de l'examen direct du prélèvement microbiologique, idéalement le LBA, et les adaptations thérapeutiques sur les résultats des cultures quantitatives. Une telle stratégie doit plutôt être qualifiée de « microbiologique » (Figure 2).

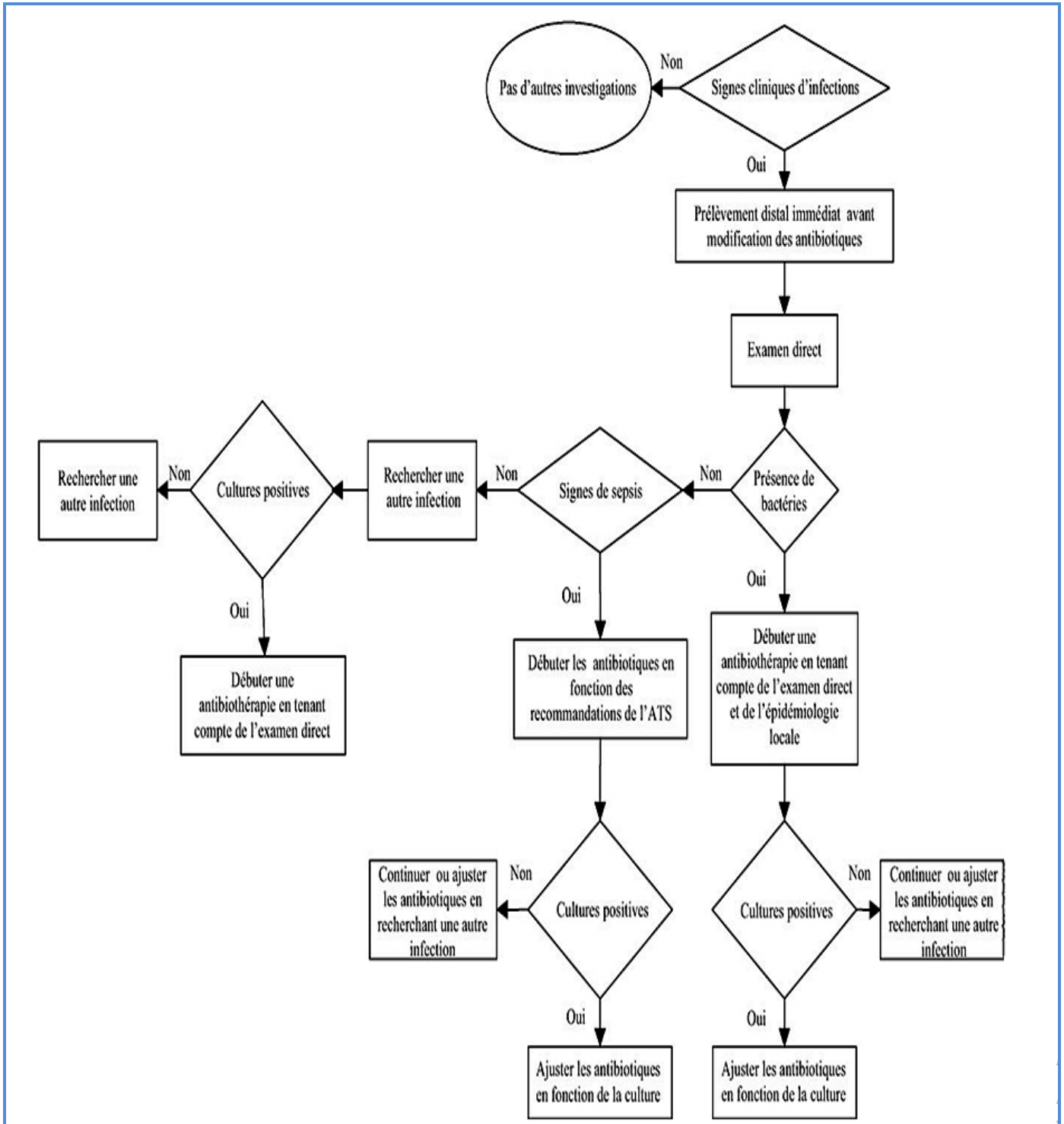


Figure 2 : Stratégie diagnostique et thérapeutique « bactériologique » ou « invasive » chez des patients suspects de PAVM [57].

3. Les prélèvements microbiologiques :

3.1. Les prélèvements respiratoires :

Idéalement, avant de débiter une antibiothérapie pour suspicion de PAVM, un prélèvement respiratoire à visée microbiologique devrait être effectué pour adapter secondairement le traitement [60].

Une fois que l'échantillon est obtenu, il est envoyé pour la coloration de Gram, la culture et la sensibilité. La coloration de Gram peut fournir des indices initiales cruciales pour le (s) type (s) d'organisme (s) et la purulence du matériel (définie comme ≥ 25 globules blancs, et ≤ 10 cellules épithéliales squameuses par champ) [1, 61].

3.1.1. Techniques non invasives :

3.1.1.1. Aspiration endotrachéale (AET) :

L'AET est effectuée en préférence au moyen d'un aspirateur de mucosité muni d'une sonde d'aspiration connectée à un piège de recueil de sécrétions stérile. La sonde d'aspiration manipulée par l'intermédiaire d'un gant stérile ou, à défaut d'une compresse stérile est introduite dans l'arbre trachéobronchique au travers la sonde trachéale, les sécrétions sont alors aspirées sans instillation préalable de sérum salé et collectées dans le piège stérile. Un seuil $\geq 10^6$ UFC/mL est nécessaire pour considérer qu'une culture quantitative est positive [1].

3.1.1.2. Prélèvement distal protégé (PDP) :

Le recueil des sécrétions distales par PDP constitue également une technique de base. Sa technique a été décrite par BRUN-BUISSON [62] : le

matériel comporte un double cathéter, le cathéter externe étant protégé à son extrémité par un bouchon de polyéthylène glycol, le cathéter interne sert au prélèvement des sécrétions bronchiques distales. Après insertion à travers la sonde endotrachéale jusqu'à être buter dans une bronche distale, après cela on retire de 1 cm. Le PDP n'ayant qu'une simple protection, il est essentiel de pratiquer avant l'insertion du cathéter une aspiration correcte des sécrétions présentes dans la lumière trachéale et les grosses bronches, afin d'éviter la contamination du prélèvement par celles-ci. Après positionnement du cathéter, on pratique 2 à 3 aspirations successives à l'aide d'une seringue interne. Après retrait du cathéter interne dans sa protection, le matériel est retiré. L'étape suivante consiste à couper l'extrémité du cathéter externe, à rincer le cathéter interne avec 1 mL de sérum physiologique, permettant ainsi de recueillir les sécrétions dans un tube stérile avec l'extrémité distale sectionnée du cathéter interne.

La rentabilité diagnostique de cette technique est similaire à celle du brossage distal protégé. La meilleure sensibilité semble être en rapport avec le volume plus important des sécrétions recueillies avec un seuil établi à 10^3 UFC/mL [62].

3.1.2. Techniques invasives :

3.1.2.1. Brossage distal protégé (BDP) :

La technique de référence est le brossage distal protégé proposé par WIMBERLEY [63], il s'agit d'une brosse en nylon coulissant dans un double cathéter occlus [64]. Ce dispositif permet d'éviter la contamination de la brosse lors de son introduction et son ablation du fibroscope. C'est une méthode très

spécifique ayant une bonne sensibilité chez les patients indemnes de toute antibiothérapie. Son utilisation en cas d'échec thérapeutique semble au contraire beaucoup moins sensible [65]. Le seuil de positivité de la culture quantitative à la brosse a été établi à 10^3 UFC/mL.

3.1.2.2. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) :

En plus des 2 techniques déjà citées, le LBA à un double avantage : il permet d'échantillonner une zone plus vaste et de réaliser un examen bactériologique direct d'excellente qualité. Et afin d'assurer une bonne spécificité aux cultures du liquide de lavage, le seuil de positivité a été défini par une croissance supérieure à 10^4 ou 10^5 UFC/mL. L'examen direct est également très important pour assurer le diagnostic. Tout d'abord, le pourcentage de cellules épithéliales doit être $< 2\%$, ensuite la cellularité importante à prédominance polynucléaires est un élément indispensable, enfin et surtout, la présence de bactéries intracellulaires est un argument fort pour affirmer une infection surtout si le pourcentage est égale ou supérieur à 5% [66].

Les différentes méthodes de cultures quantitatives ont des spécificités et sensibilités très variables selon les études et la méthode de référence prise en compte, mais aucune ne se démarque par une valeur opérative spectaculairement meilleure (Tableau V) [1, 67, 68, 69, 70].

Tableau V : sensibilité et spécificité des cultures quantitatives des principaux prélèvements microbiologiques endobronchiques utilisés [1, 67, 68, 69, 70]

Prélèvements microbiologiques endobronchiques	Valeur seuil (cfu/mL)	Sensibilité extrêmes (moyenne)(%)	Spécificité extrêmes (moyenne)(%)
Dirigés sous fibroscopie			
LBA	10 ⁴ ou 10 ⁵	42 à 93 (73 ± 18)	45 à 100 (82 ± 19)
BTP	10 ³	33 à 100 (66 ± 19)	50 à 100 (90 ± 15)
Non dirigés sous fibroscopie			
AET	10 ⁶	38 à 82 (76 ± 9)	72 à 85 (75 ± 25)
PDP	10 ³	74 à 97	74 à 100
Mini-LBA	10 ⁴ ou 10 ⁵	63 à 100	66 à 96
BTP	10 ³	58 à 86	71 à 100
LBA : lavage broncho-alvéolaire; BTP : brosse télescopique protégée; AET : aspiration endotrachéale; PDP : prélèvement distal protégé par cathéter.			

Une étude prospective, randomisée, multicentrique réalisée par Fagon et al. comparant l'influence des techniques diagnostiques utilisées (AET vs LBA) sur le pronostic des patients. En effet, elle avait démontré qu'il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité à J28 (18,4 vs 18,9 %), de durée de VM (8,8 vs 8,9 jours), de durée de séjour en réanimation (12,2 vs 12,3 jours), du

nombre de jours vivant sans antibiotiques (10,6 vs 10,4 jours), de diagnostic final de pneumonie (82,9 vs 86,3 %) et du taux de traitements adaptés à J6 (74,6 vs 74,2 %) [71].

3.2. Autres méthodes microbiologiques alternatives :

Selon le comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS), Il existe d'autres méthodes de diagnostic microbiologique des pneumopathies nosocomiales [72] :

- 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 modernes de diagnostic (antigénémies, antigénuries, sérologies, techniques de biologie moléculaire) validées par des études de niveau de preuve élevé.

4. Les marqueurs biologiques :

Un nombre important de travaux a été mené afin d'apprécier l'intérêt diagnostique de la protéine réactive-C (CRP) et de la Procalcitonine (PCT) au cours des états infectieux. Même si les résultats de ces études sont parfois discordants, selon la nature de la population étudiée et le seuil de concentration retenu, le dosage de la PCT plasmatique semble trouver sa place. En revanche, peu d'études ont été consacrées au rendement de la PCT au cours des PAVM [4].

Dans une étude, sur 93 patients souffrant de pneumopathie (dont 37 PAVM), la PCT plasmatique n'était augmentée que dans 50 % des cas le jour du diagnostic [73]. Dans une autre étude portant sur 148 patients (dont 46 PAVM), Gibot et ses collègues n'ont également pas pu mettre en évidence de différence concernant la concentration plasmatique de PCT (2,6 ng/ml en cas de PAVM vs 2,5 ng/ml en absence de pneumopathie) [74]. En revanche, dans d'autres travaux, la PCT s'élevait de manière significative en cas de PAVM. Le rendement diagnostique restait néanmoins faible [4].

Ainsi Oppert et al. ont étudié 28 patients en post-arrêt cardiaque [75] ; une concentration plasmatique de PCT > 1ng/mL possédait une sensibilité de 100% et une spécificité de 75% pour le diagnostic de PAVM. Dans une autre série plus importante de 96 patients (dont 44 PAVM), Duflo et al. retenaient un seuil de 3,9 ng/mL avec une sensibilité ne dépassant pas 41 %, alors que la spécificité était de 100 % [76].

Les performances diagnostiques de la PCT plasmatiques ont donc non seulement étaient faibles mais également inconstantes. Le résultat du dosage de ce marqueur ne permet donc pas de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de PAVM [4].

Concernant le Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 (sTREM-1), il appartient à la superfamille des immunoglobulines. Son expression est spécifiquement régulée à la surface des phagocytes en cas d'agression bactérienne [77, 78]. Du fait de cette spécificité d'expression, la présence de la forme soluble de sTREM-1 dans le liquide alvéolaire des patients sous VM pourrait être un bon indicateur de pneumopathie bactérienne [4].

En effet, Gibot et al. menaient une étude prospective portant sur 148 patients sous VM pour lesquels un diagnostic de pneumopathie bactérienne était suspecté [74]. Le sTREM-1 a été mesuré dans le liquide alvéolaire (obtenu à l'aide d'un cathéter télescopique protégé, Combicath®) par une technique rapide (environ 3 heures) d'immunoblot. Le diagnostic définitif de pneumopathie communautaire, PAVM ou absence de pneumopathie était établi par deux médecins indépendants n'ayant pas accès au résultat du dosage de sTREM-1. Le diagnostic final était : pneumopathie communautaire chez 38 patients, PAVM chez 46 patients et absence de pneumopathie chez 64 patients. La présence de sTREM-1 était plus performante que n'importe quel autre paramètre clinique ou biologique dans l'identification de la présence de pneumopathie bactérienne (sans différence entre pneumopathie communautaire et PAVM) avec un rapport de vraisemblance positif de 10,38. En régression logistique multiple, le sTREM-1 était le prédicteur indépendant le plus fort avec un odds ratio de 41,52 [74].

IV. Traitement

L'émergence de résistances aux antibiotiques ne cesse de croître [79-80]. En parallèle, très peu de nouvelles molécules voient le jour [81-82]. La prise de conscience du danger de cette situation est mondiale [83-84]. L'impact économique de l'antibiothérapie des PN est loin d'être négligeable puisqu'elle peut représenter jusqu'à 50 % des prescriptions d'antibiotiques dans un service de réanimation [85, 86]. *A contrario*, près de 19 % des antibiothérapies peuvent s'avérer inappropriées en réanimation [87].

Dès qu'une PN est suspectée, l'antibiothérapie empirique doit être initiée rapidement [88], en tenant compte du caractère précoce (< 5 jours) ou tardif (\geq 5 jours) de la PN et de l'existence de facteurs de risques de BMR.

Parmi les antibiotiques actuellement recommandés en fonction de ces facteurs (Tableau VI) [3], le choix d'une antibiothérapie appropriée, qui conditionne le pronostic [89], doit avant tout être adapté à l'écologie microbienne locale et au profil de résistance des germes en cause [90], et au mieux guidé au sein d'une attitude protocolisée [91]. Dans tous les cas, l'antibiothérapie empirique initiale doit être secondairement adaptée aux résultats des cultures obtenues (j2-J3) et, si possible, réduite en terme de spectre en fonction des données de l'antibiogramme si l'évolution s'avère favorable [92].

Tableau VI : Antibiothérapie empirique initiale recommandée en fonction de l'existence ou non de facteurs de risque de BMR [3].

Sans facteurs de risque de BMR	Avec facteurs de risque de BMR En association avec :
<ul style="list-style-type: none"> • En monothérapie avec l'un des agents suivants (fonction rénale normale) : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ampicilline/Sulbactame : 1.5 à 3 g en intraveineux toutes les 6 heures ➤ Ceftriaxone : 1-2 g en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Ertapénème : 1 g en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Lévoﬂoxacine : 750 mg en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Moxiﬂoxacine : 400 mg en intraveineux toutes les 24 heures 	<ul style="list-style-type: none"> • Un des agents suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Céfépime : 1-2 g en intraveineux toutes les 8 à 12 heures ➤ Cefazidime sodium : 2 g en intraveineux toutes les 8 heures ➤ Imipénème/cilastatine : 500 mg en intraveineux toutes les 6 heures ; ou 1000 mg en intraveineux toutes les 8 heures ➤ Meropénème : 1 g en intraveineux toutes les 8 heures ➤ Pipéracilline/Tazobactame : 4.5 g en intraveineux toutes les 6 heures • Plus un des agents suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciproﬂoxacine : 400 mg en intraveineux toutes les 8- 12 heures ➤ Lévoﬂoxacine : 750 mg en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Amikacine : 20 mg/kg en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Gentamicine : 7 mg/kg en intraveineux toutes les 24 heures ➤ Tobramycine : 7 mg/kg en intraveineux toutes les 24 heures • Si SARM est suspecté, ajouter un des agents suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Linezolid : 600 mg en intraveineux toutes les 12 heures ➤ Vancomycine : 15 mg/kg en intraveineux toutes les 12 heures

Même si l'impact des protocoles multi-interventionnels sur l'émergence des résistances bactériennes reste débattu [93], il semble bien que certaines mesures spécifiques puissent y contribuer

1. Traitement curatif

1.1. Mesures générales :

1.1.1. Posologie et voie d'administration adaptées :

L'optimisation de l'antibiothérapie des PN passe par l'utilisation de posologies adaptées, administrées initialement par voie intraveineuse jusqu'à l'amélioration clinique, puis relayées par voie orale ou entérale dès que l'état digestif le permet [94].

Cependant, les patients de réanimation (sepsis sévère/choc septique, choc hémorragique, brûlures, neutropénies fébriles, obésité morbide) ont des modifications physiopathologiques majeures. Celles-ci amènent à une variabilité pharmacocinétique imprévisible inter et intra-individuelle, en particulier pour les antibiotiques hydrophiles (aminosides, vancomycine, bêta-lactamines) [95, 96, 97, 98]. Toutefois, une défaillance rénale et/ou hépatique peut aboutir à des concentrations toxiques [99, 100, 101].

Les dosages sériques d'antibiotiques n'ont d'intérêt que s'ils s'intègrent dans une approche d'atteinte des objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (Pk/Pd) d'efficacité et de prévention de l'émergence de mutants résistants, de prévention ou de compréhension de la toxicité (objectifs Pk/Pd cibles) [102, 103]. Ainsi, les dosages d'antibiotiques doivent être réalisés soit au pic, soit en résiduel, soit à l'équilibre selon l'antibiotique et ses modalités d'administration [104].

L'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) et le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) ont précisé les couples bactéries-antibiotiques pour lesquels des

concentrations minimales inhibitrices (CMI) doivent être rendues. Parmi ces couples figurent les CMI aux C3G catégorisées « sensibles » chez les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ; à l'ertapénème chez les entérobactéries de sensibilité diminuée ; à la vancomycine et la téicoplanine chez les staphylocoques suspects de résistance aux glycopeptides et systématiquement lorsqu'on envisage de prescrire la daptomycine, la colistine (CLN) ou la tigécycline en raison des faibles corrélations entre diamètre et activité [105].

1.1.2. Perfusion continue / prolongée vs bolus intermittents :

La perfusion continue permet de maintenir un effet bactéricide soutenu par l'obtention de taux équivalents à plusieurs fois la valeur de la CMI pendant toute la durée du traitement. En effet, selon les dernières recommandations d'experts de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), pour le traitement des PAVM d'autant plus que les bactéries isolées ont des CMI élevées, il faut probablement administrer les bêta-lactames en perfusion intraveineuse allongée sur 3 ou 4 heures (accord fort) [106].

Cette stratégie a été récemment évaluée par une étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle qui a comparé une perfusion continue/prolongée de piperacilline-tazobactam, meropenem ou ticarcillin/clavulanate à une perfusion conventionnelle intermittente, au sein de 5 unités de soins intensifs en Australie et à Hong Kong [107]. Cette étude a démontré que les perfusions prolongées de bêta-lactamines permettait d'atteindre la cible thérapeutique (concentration de la fraction libre

d'antibiotique au-dessus de la CMI) chez 81,8% dans le groupe de patients sous perfusion continue/prolongée contre seulement 28,6% dans le groupe de patients sous perfusion standard discontinuée.

1.1.3. Voie d'administration : aérosol vs intraveineuse :

Depuis quelques années, la prescription des antibiotiques par inhalation a été introduite dans les services de réanimation dans le but d'atteindre de très hautes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire tout en réduisant les effets secondaires [108].

L'apparition d'une hyperréactivité bronchique, le potentiel de contamination des solutions avec transmission bactérienne nosocomiale et l'obstruction des filtres du respirateur par les molécules aérosolisées, sont les principaux risques de la méthode.

Toutefois, La plupart des antibiotiques peuvent être aérosolisés. Les études portaient spécialement sur des antibiotiques destinés contre les bactéries à Gram négatif multi-résistantes. Une étude française randomisée monocentrique avait comparé chez 46 patients avec PAVM à *P. aeruginosa* (sensibles ou de résistance intermédiaire), l'administration par aérosol vs l'administration intraveineuse de ceftazidime/amikacine [109]. Les 2 modes d'administration se sont révélés équivalents.

1.1.4. Monothérapie vs bithérapie :

Bien que la supériorité d'une bithérapie n'ait jamais été démontrée comparativement à la monothérapie, son intérêt théorique réside principalement dans le fait d'augmenter la probabilité d'un traitement empirique initial approprié [110, 111].

Selon les recommandations d'experts (SRFL/SFAR 2015), il faut traiter en probabiliste les PN en monothérapie s'il n'existe pas de facteurs de risque de BMR, et en association probabiliste chez les patients les plus sévères (sepsis sévère/état de choc), chez les plus fragiles (patients d'onco-hématologie) ou chez les malades suspects d'infections à BMR [112].

Cependant, La bithérapie est aussi recommandée en cas de PN à *P. aeruginosa* afin de limiter le risque d'émergence de résistances [1].

1.1.5. La désescalade thérapeutique :

L'IDSA dans ses guidelines, avait rapporté que la désescalade thérapeutique est une méthode importante pour l'optimisation des résultats cliniques, tout en évitant la surutilisation des antibiotiques en donnant un niveau de preuve élevé à cette approche [113].

En effet, plusieurs études ont montré l'efficacité de la désescalade non seulement pour réduire la consommation d'antibiotique [91], mais également pour limiter l'émergence des résistances bactériennes [114]. Pour cela, il est impératif de réévaluer l'antibiothérapie chez tous les patients de réanimation au plus tard à 48-72h et faire une désescalade en fonction de la situation clinique et des données microbiologiques [92]. Cette réduction du spectre antibiotique semble cependant d'autant plus difficile à appliquer que l'on s'adresse à des PAVM tardives et/ou liées à des bacilles à Gram négatif non fermentants [59].

Cette stratégie reste très variable selon les études, avec des taux allant de 22% à 74% [115]. Les taux les plus élevés apparaissent s'il y a un protocole de modification d'antibiotiques, si la thérapie initiale est appropriée, si les cultures sont positives plutôt que négatives, et si la fréquence des BMR est basse.

1.1.6. Durée du traitement : courte durée vs longue durée :

La possibilité de réduire la durée de l'antibiothérapie de 15 à 8 jours, à condition que l'antibiothérapie initiale soit appropriée, permettait non seulement de réduire la consommation d'antibiotiques mais également l'émergence de résistances [116]. Une telle stratégie comporte cependant un risque de récurrence plus fréquente si le germe en cause de la PAVM s'avère être un bacille à Gram négatif non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp...*) [116].

Dimopoulos et ses collègues ont effectué une méta-analyse des schémas d'antibiothérapie, comparant un traitement de courte durée (7-8 jours) *versus* un traitement de longue durée (10-15 jours) chez des malades atteints de PAVM [117]. Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité, par contre il y avait une augmentation significative des jours sans antibiotiques dans le groupe des patients ayant reçu un traitement de courte durée. A noté aussi qu'il y avait une tendance avec plus de rechutes en cas de PAVM dues aux BGN non fermentant dans le même groupe.

La durée du traitement peut être ajustée en dosant la PCT, en effet les dernières recommandations d'experts (SRFL/SFAR 2015) ont souligné son rôle pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses. Lorsque la PCT plasmatique est inférieure à 0,5 ng/mL ou que la PCT plasmatique a diminué de plus de 80% par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée (accord faible) [106].

Une étude prospective et multicentrique réalisée par Bouadma et al. chez 612 patients présentant une infection nosocomiale (dont 75 avaient une PAVM), avait montré une mortalité similaire entre le groupe PCT où la durée de l'antibiothérapie se basait sur le dosage de la PCT et le groupe contrôle où la durée du traitement se basait sur des guidelines, mais avec moins de jours d'antibiotiques chez le 1^{er} groupe (différence absolue de 2,7 jours) [118].

Dans un autre essai randomisé comportant 101 patients atteints de PAVM, le groupe de patients « PCT » avait plus de jours sans antibiotiques (13 vs 9,5), et aussi une réduction de 27% concernant la durée totale d'antibiothérapie. Par contre, il n'y avait pas de différence en terme de mortalité, de durée de séjour en réanimation et de durée de VM entre les deux groupes [119].

1.1.7. Rotation, « Cycling » :

Le concept de la rotation de la prescription d'une classe d'antibiotiques donnée ou « *cycling* » est également intéressant. Ses résultats, étroitement liés à des aspects pratiques non résolus (durée de la rotation, classe d'antibiotiques concernée...) restent néanmoins controversés et mal connus à long terme, ce qui limite sa mise en application pratique [93]. En réanimation, deux expériences pratiques récentes de « *cycling* » n'ont pas montré de bénéfice sur l'émergence des résistances bactériennes [120, 121].

1.2. Les PAVM à *Acinetobacter baumannii*

1.2.1. Monothérapie :

1.2.1.1. Sulbactame :

Le sulbactame est un inhibiteur de bêta-lactamase qui a une activité antimicrobienne contre l'AB par inhibition de PBP2 [122]. Il a été démontré que des préparations contenant de l'ampicilline / sulbactame peuvent être efficaces dans le traitement des infections des voies respiratoires [123, 124], bien que la contribution de l'ampicilline est négligeable [125]. Dans un essai contrôlé randomisé avec hautes doses d'ampicilline / sulbactame ont été comparées à la CLN pour le traitement de PAVM, avait montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de sécurité et d'efficacité entre les deux antibiotiques [126]. D'autres études ont rapporté que les combinaisons de carbapénème et sulbactame ont également été efficaces même contre des isolats d'AB résistants aux carbapénèmes [127, 128].

1.2.1.2. Polymixines :

Des rapports récents ont montré que la plupart des souches d'AB isolées dans les hôpitaux, et en particulier dans les services de réanimation, sont très résistantes aux bêtalactamines, aux aminosides, aux fluoroquinolones et aux carbapénèmes [129].

En effet, l'AB a développé une résistance importante à la plupart des antibiotiques utilisés en milieu de réanimation, en l'occurrence l'imipénème qui constituait le « gold standard » dans la thérapie des infections sévères [130]. Sa multi-résistance a renouvelé l'intérêt d'une ancienne molécule dans l'arsenal thérapeutique qui est la colistine (CLN).

La CLN est un ancien antibiotique appartenant aux polymyxines, il est largement utilisé de nos jours pour le traitement des infections causées par des pathogènes à Gram négatif multi-résistants [131].

Cette molécule devrait donc, être considérée comme une option thérapeutique en réanimation chez les malades avec des infections dues à l'AB multi-résistant (AB-MR) [132], en raison de ses propriétés bactéricides rapides favorables, son spectre d'activité étroit et son évolution lente vis-à-vis des résistances [133].

La résistance à la CLN, notamment l'hétéro-résistance, a été signalée [134, 135], mais peut être difficile à détecter à l'aide des méthodes des tests de sensibilité de routine [136], ce qui signifie que les taux actuels de résistance peuvent être sous-estimés [122].

1.2.1.3. Tigécycline :

La tigécycline est un dérivé de la minocycline. Elle est efficace et homologuée pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous compliquées [137] et des infections intra-abdominales [138]. Aussi, elle a démontré habituellement une bonne activité in vitro contre l'AB multiresistant [122].

Toutefois, dans une grande étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'imipénème / cilastatine à la tigécycline chez 945 patients présentant une pneumonie nosocomiale, les patients atteints de PAVM et qui ont été traités par la tigécycline avaient un taux de guérison significativement inférieur avec plus de décès par rapport aux patients traités avec l'imipénème

[139]. En revanche, plusieurs chercheurs ont signalé l'utilisation de la tigécycline en monothérapie chez les patients atteints de PAVM [3].

Guner et ses collègues ont rapporté l'efficacité de la tigécycline chez 33 patients (dont 19 avec PAVM) avec une infection à *Acinetobacter spp.* résistant aux carbapénèmes, généralement lorsqu'elle est utilisée en association [140].

Dans une étude exploratrice qui a essayé d'évaluer l'efficacité de la tigécycline à doses élevées dans les infections à *Acinetobacter spp.* en augmentant la dose, la tigécycline était comparable à l'imipénème chez les patients atteints de PAVM, lorsqu'elle est utilisée avec une dose de charge de 200 mg, suivie de 100 mg toutes les 12 h (ce qui est le double de la dose qui a été utilisée dans l'étude négative ci-dessus) [141].

1.2.2. En association :

Étant donné le manque de nouveaux traitements, il y a eu un intérêt considérable pour l'utilisation des antibiotiques en association double voire même triple [122].

Bien qu'une synergie significative puisse être observée *in vitro* lorsque la CLN est utilisée en association avec la rifampicine, la minocycline, la ceftazidime ou imipénème, et quand sulbactam est combiné avec le méropénème [142], la preuve pour tout bénéfice clinique fait défaut [143].

La combinaison de la CLN avec la rifampicine est la plus fréquemment étudiée. Plusieurs études *in vivo*, *in vitro* en plus des essais cliniques ont confirmé la validité de cette association. En effet, une récente étude *in vitro* a confirmé que cette combinaison était synergique contre des isolats hétéro-résistants et prévient l'apparition de mutants résistants à la CLN [144].

D'autres études ont observé que l'association de la colistine à l'imipénème a été jugée synergique contre l'AB hétéro-résistants [144], tandis que la combinaison colistine/méropenem était synergique contre 49 de 52 isolats d'AB (incluant à la fois des isolats sensibles/résistants à la CLN) [145].

Dans d'autres études, un effet synergique a été objectivé quand la tigécycline était associée soit à la CLN, la lévofloxacine, l'amikacine ou à l'imipénème, mais en revanche, un effet antagonique lorsqu'elle a été combinée avec la piperacilline / tazobactam [146].

Encore une fois, si la pertinence de ces interactions est indéfinie in vivo, et étant donné que les patients qui ont des infections nosocomiales à AB multi-résistant reçoivent souvent plusieurs antibiotiques, ces résultats doivent être pris en considération lors de l'élaboration des schémas thérapeutiques pour s'assurer que les malades ne reçoivent pas des combinaisons qui sont potentiellement antagonistes [122].

2. Traitement préventif

En dehors du terrain et de la gravité de l'affection sous-jacente, plusieurs facteurs de risque de PN, en particulier de PAVM, ont été identifiés. Ces facteurs peuvent être distingués en facteurs modifiables ou non modifiables pour conduire à des mesures générales ou spécifiques plus ou moins efficaces dans l'espoir d'améliorer la prise en charge, la prévention et le coût des PN au quotidien.

Les principales mesures générales reconnues comme efficaces incluent :

- l'implantation de programmes de surveillance et de prévention dits « de contrôle » des infections,

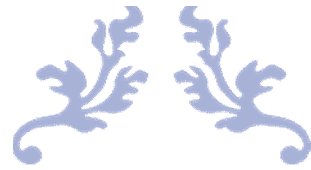
- la désinfection et le lavage des mains à l'aide de solutions hydro-alcooliques,
- la surveillance de l'écologie microbienne locale incluant la disponibilité rapide des données de multi-résistance bactérienne,
- la surveillance et le retrait dès que possible des dispositifs invasifs et l'implantation de programmes visant à limiter la prescription des antibiotiques [149].

Des mesures plus spécifiques sur lesquelles le clinicien est susceptible de pouvoir intervenir ont fait l'objet d'une méta-analyse et de recommandations [1, 148]. Ces principales mesures et leurs recommandations éventuelles pour prévenir les PAVM sont résumées dans le tableau VII.

Tableau VII : Principales mesures spécifiques de prévention des PAVM [149]

Intervention	Recommandation
Ventilation mécanique	
Intubation orale/ SNG orale	Oui *
Pression du ballonnet maintenue > 20 cmH ₂ O	Oui
Système clos d'aspiration endotrachéale	Oui
Aspiration sous-glottique continue	À considérer
Échangeurs de chaleur et d'humidité (filtres)	Discuté
Protocole(s) de sevrage de la VM/de la sédation	Oui
Kinésithérapie respiratoire	Non
Trachéotomie précoce	Non
Ventilation non-invasive	Oui (patients sélectionnés)
Recherche d'une sinusite	Non
Expérience et performance des équipes	Oui
Position-Nutrition	
Position demi-assise (30-45°)	Oui
Décubitus ventral	Non
Lit basculant	À considérer
Nutrition entérale > parentérale	Oui
Stratégies pharmacologiques	
DDS (ATB orale)	Non
ATB systémique prophylactique	Non
DDS + ATB systémique	Non
ATB intra-trachéale	Non
Antiseptiques oraux (chlorhexidine)	Non
Sucralfate	Non
Restriction transfusionnelle	À considérer (chirurgie cardiaque)
Contrôle glycémique (insulinothérapie intensive)	A considérer
<p>PNAVМ : pneumopathie nosocomiale acquise sous ventilation mécanique; SNG : sonde nasogastrique ; * pour prévenir les sinusites nosocomiales mais pas de lien direct de causalité formellement prouvé entre PNAVМ et intubation ou SNG par voie nasale; VM : ventilation mécanique; DDS : décontamination digestive sélective; ATB : antibiothérapie.</p>	

Concernant la trachéotomie précoce, plusieurs études ont été réalisées évaluant son influence sur la réduction de la fréquence des PAVM, les résultats de ces études étaient non concluants. En effet, une méta-analyse réalisée par Griffiths et ses collègues [trachéotomie précoce (dans les 7 jours de VM) vs trachéotomie tardive ou intubation endotrachéale prolongée] avait montré que la trachéotomie précoce ne réduisait pas significativement le risque de PAVM ou la mortalité, mais elle diminuait le nombre de jours de VM et de séjour en réanimation [150].



MATERIEL
ET
METHODES



I. Matériel d'étude :

1. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétro-prospective menée au service de Réanimation Médicale du centre hospitalier Ibn Sina Rabat, sur une durée de 3 ans de Janvier 2013 au décembre 2015.

Le service de Réanimation Médicale a fonctionné durant l'étude avec une capacité litière de 8 lits et il a reçu en moyenne 369 patients par an avec un taux moyen d'occupation de 95%.

2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude tous :

- Les patients avec un âge supérieur à 16 ans,
- Les patients sous VM depuis au moins 48 heures,
- Les patients ayant présentés une PAVM.

Seule la première PAVM avec germe identifié était étudiée.

3. Critères d'exclusion :

Sont exclus de l'étude :

- Tous les patients dont les données étaient insuffisantes pour permettre leur exploitation (Antibiogramme par exemple).
- Tous les patients atteints de PN non acquise sous ventilation mécanique.

4. Définitions :

4.1.PAVM :

La PAVM a été définie selon les critères de diagnostics du CTINLS pour l'adulte [72], comme une PN survenant après au moins 48h après recours à la VM, avec présence :

✚ de signes radiologiques :

- deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie ;
- en l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladies pulmonaires sous-jacentes, une seule radiographie ou un seul examen scannographique suffit.

✚ Et d'au moins un des signes suivants :

- hyperthermie supérieure à 38°C sans autre cause ;
- leucopénie ($< 4000\text{GB}/\text{mm}^3$) ou hyperleucocytose ($> 12000\text{GB}/\text{mm}^3$).

✚ Et d'au moins un des signes suivants :

- apparition de sécrétions purulentes ou modification de leurs 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 diagnostique utilisé (AET ou PDP dans notre étude) :
- Un PDP avec seuil de positivité »supérieur à 10^3 UFC/ml ;
 - Une AET avec seuil de positivité supérieur à 10^6 UFC/ml.

La PAVM a été classée ensuite en :

- PAVM précoce : survenant dans les 4 premiers jours suivant la VM,
- PAVM tardive : survenant à partir du 5^{ème} jour de la VM.

4.2.Résistance des germes aux antibiotiques :

La définition des différentes souches résistantes de l'AB a été basée sur les nouvelles recommandations accordées par « European Center for Disease Prevention and Control » (ECDC) et le « Center for Disease Control and Prevention » (CDC).

Ainsi, l'AB-MR a été défini comme un isolat avec une « non sensibilité » acquise à au moins un agent dont au moins trois classes d'antibiotiques [151].

L'AB-UR a été définie comme un isolat avec une « non sensibilité » acquise à au moins un agent pour toutes les classes d'antibiotiques sauf pour une ou deux [151].

L'AB-PR a été définie comme un isolat avec une « non sensibilité » acquise à tous les agents parmi toutes les classes d'antibiotiques.

Le tableau suivant (Tableau VIII) regroupe l'ensemble des antibiotiques et classes d'antibiotiques utilisés pour définir un AB-MR, un AB-UR et un AB-PR.

Tableau VIII : Antibiotiques et classes d'antibiotiques utilisés pour définir un AB-MR, un AB-UR et un AB-PR [151]

Classes des antibiotiques	Antibiotiques	AB-MR	AB-UR	AB-PR
Aminosides	Gentamicine	X ^a	X	X
	Tobramycine		^b	X
	Amikacine		X	X
	Netilmicine			X
Carbapenemes anti-pseudomonas	Imipénème	X	X	X
	Meropénème		X	X
	Doripénème			X
Fluoroquinolones anti-pseudomonas	Ciprofloxacine		X	X
	Lévofloxacine			X
Penicilline + inhibiteur de bêta-lactamase anti-pseudomonas	Pipéracilline-tazobactame		X	X
	Ticarcilline-acide clavulanique			X
Cephalosporines à large spectre	Cefotaxime			X
	Cefriaxone			X
	Cefazidime	X	X	X
	Céfépime			X
Les inhibiteurs de la synthèse de folate	Trimethoprime-sulphamethpxazole		X	X
Penicilline + inhibiteur de bêta-lactamase	Ampicilline-sulbactame		X	X
Polymyxines	Colistine			X
	Polymyxine B			X
Tetracyclines	Tetracycline			X
	Doxycycline			X
	Minocycline			X

AB-MR : non sensible à ≥ 1 antibiotique dans ≥ 3 classes d'antibiotique.

AB-UR : sensible seulement à une ou deux classes thérapeutiques.

AB-PR : « non sensible » à toutes les classes d'antibiotiques

^aX = « non sensible » à l'antibiotique.

^b l'absence d'un 'X' signifie que l'antibiotique soit « sensible » ou « non testé ».

4.3.Choc septique :

Le choc septique a été défini comme une hypotension persistante induite par un sepsis malgré un remplissage intraveineux adéquat et nécessitant le recours aux drogues vaso-actives [152].

4.4.Le coma :

Le coma a été défini par un score de Glasgow inférieur ou égale à 8 [153, 154].

4.5.Antibiothérapie appropriée :

La prescription de l'antibiothérapie initiale a été laissée à la discrétion des médecins, en se basant sur l'écologie du service.

L'antibiothérapie appropriée a été définie comme l'administration d'au moins un antibiotique pour lequel l'agent pathogène est sensible, dans les 48 heures suivant le début de l'infection. Toute antibiothérapie ne répondant pas à cette définition a été considérée comme inappropriée [155].

II. Méthodes de l'étude :

1. Recueil des données :

A l'aide d'une fiche d'exploitation plusieurs variables ont été relevées (Tableau IX) :

1.1. Données démographiques et épidémiologiques :

Les données démographiques et épidémiologiques étaient :

- l'âge,
- le sexe,
- les antécédents : tabac, cannabisme, alcool, diabète, hypertension artérielle, bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), cirrhose du foie, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique et l'immunodépression,
- la provenance : domicile, service des urgences, service intrahospitalier, service extrahospitalier,
- la principale catégorie d'admission : sepsis sévère ou choc septique, pathologie pulmonaire, pathologie métabolique, pathologie neurologique, pathologie cardiaque, intoxication aigüe, autres ;
- l'état de santé antérieur selon l'index de Comorbidité de Charlson [156] (Tableau X),
- une hospitalisation antérieure précédant l'admission avec précision du service et de la durée du séjour,

-la prise d'une antibiothérapie antérieure avant l'admission en réanimation ou en réanimation avant le développement d'une PAVM, avec notification de la molécule, de la famille, du nombre et de la durée de prise.

1.2.Scores de gravité :

Deux scores de gravité ont été calculés pour chaque patient à l'admission en réanimation et au moment du diagnostic de la PAVM,

- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [157], (Tableau XI).
- Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [158] (Tableau XII)

1.3.Facteurs de risques d'acquisition de BMR :

Les facteurs de risques d'acquisition de BMR recherchés sont ceux accordés par ATS/IDSA [1] :

- Antibiothérapie dans les 90 jours précédant ;
- Hospitalisation actuelle de 5 jours ou plus ;
- Proportion élevée de résistance aux antibiotiques dans la communauté ou dans une unité spécifique de l'hôpital ;
- Immunodépression ;
- Présence de facteurs de risque de pneumonie associée aux soins :
 - hospitalisation de 2 jours ou plus au cours des 90 jours précédents,
 - dialyse chronique dans les derniers 30 jours,
 - Soins à domicile d'une plaie au cours des derniers 30 jours.

1.4.Données cliniques et biologiques :

➤ Données cliniques :

Au cours des premières 24 heures d'admission, la valeur péjorative des variables suivantes a été notée :

- la pression artérielle systolique et diastolique (mmHg);
- la fréquence cardiaque (battements/min);
- la fréquence respiratoire (cycles/min);
- la température (°C);
- le Glasgow Come Scale (GCS).

Aussi, nous avons recueillis l'existence ou non d'un choc septique à l'admission.

➤ Données biologiques :

Au cours des premières 24 heures d'admission, les valeurs péjoratives des paramètres biologiques suivants ont été notées :

- la natrémie (mmol/L),
- la kaliémie (mmol/L),
- l'urémie à l'admission (g/L),
- l'urémie lorsque le diagnostic d'une PAVM a été établi (g/L),
- la créatininémie à l'admission (mg/L),
- la créatininémie lorsque le diagnostic d'une PAVM a été établi (mg/L),
- le taux de bicarbonate sanguin (mmol/L),

- la glycémie (g/L),
- la protidémie (g/L),
- le taux de globules blancs (éléments/mm³),
- le taux des éosinophiles (éléments/mm³),
- le taux d'hémoglobine (g/dl),
- le taux de plaquettes (éléments/mm³),
- le taux de la protéine C réactive (CRP) (mg/L),
- le taux des aspartates aminotransférases (ASAT) (UI/L),
- le taux des alanines aminotransférases (ALAT) (UI/L),

1.5.Procédures thérapeutiques invasives :

Les procédures thérapeutiques invasives évaluées chez les patients à l'admission ou durant leur séjour ont été notées :

- la ventilation mécanique :
 - à l'admission ;
 - l'intervalle du temps séparant le début de la VM et la survenue d'une PAVM ;
 - sa durée totale ;
- le sondage vésical ;
- le cathéter veineux central (CVC).

1.6.Données bactériologiques :

Les données bactériologiques des AET ou des PDP positifs réalisés chez chaque patient ont porté sur :

- L'espèce(s) bactérienne(s) isolée(s) ;
- le profil de résistance aux antibiotiques (ATB) :

L'étude de la sensibilité des germes aux différents antibiotiques a été réalisée selon la méthode de diffusion en gélose avec disques et selon les recommandations de la Société Française de Microbiologie. Nous avons étudié la sensibilité des bactéries aux ATB suivants en précisant leurs concentrations minimales inhibitrices (CMI) :

- Imipénème,
- Ertapénème,
- Méropénème,
- Cefriaxone,
- Cefazidime,
- Céfépime,
- Ciprofloxacine,
- Lévofloxacine,
- Tazobactame - Pipéracilline,
- Sulfaméthoxazol - trimetoprime,
- Amoxicilline - Acide clavulanique,

- Ampicilline,
- Acide fucidique,
- Oxacilline,
- Gentamycine,
- Tobramycine
- Amikacine,
- Vancomycine,
- Teicoplanine,
- Rifampicine
- Aztréoname,
- Tigécycline,
- Colistine,
- Fosfomycine,
- Clindamycine,
- Erythromycine,
- Linézolide.

1.7.Type de la pneumopathie :

Le type de la PAVM a été mentionné : précoce ou tardive ; ainsi que le délai séparant l'admission à l'hôpital ou la Réanimation Médicale et la survenue d'une PAVM ont été recueillis.

1.8.Données thérapeutiques :

Plusieurs données concernant l'antibiothérapie ont été notées :

- l'antibiothérapie empirique administrée au service contre la PAVM : type, nombre des antibiotiques, durée de la prescription et caractère approprié ou non,
- l'antibiothérapie adaptée : les molécules utilisées et la durée de la prescription,
- la durée totale de l'antibiothérapie.

1.9.Données évolutives :

L'évolution des malades a été appréciée par :

- la guérison clinique (résolution complète des symptômes de PAVM à la fin du traitement),
- l'amélioration clinique (amélioration partielle des symptômes de PAVM à la fin du traitement),
- la non réponse au traitement (persistance ou aggravation des symptômes de PAVM à la fin du traitement),
- l'évolution vers un état de choc septique,
- le décès ou la survie,
- la sortie ou le transfert vers un autre service.

2. Facteurs d'acquisition d'une PAVM à AB

Pour établir les facteurs d'acquisition des PAVM à AB on a procédé à la comparaison de deux groupes de patients : patients avec PAVM à AB vs patients avec PAVM à autre germes.

3. Facteurs pronostiques des PAVM à AB

En terme d'évolution, pour l'identification des facteurs de risque associés à la mortalité, on a comparé le groupe des patients survivants vs le groupe des patients décédés.

4. Méthode statistique

Les variables ont été exprimés en pourcentage ou en médiane (Quartiles). Les différences statistiques entre les groupes ont été évaluées par le test Chi 2 ou le test exact de Fischer pour les variables qualitatives. La comparaison entre différents groupes pour les variables quantitatives a fait appel au test T de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney. Les courbes de survie ont été réalisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier et les différences de survie entre les sous-groupes de patients ont été évaluées par le test de Log-rank. Les variables avec un $p < 0,10$ en analyse univariée, ont été inclus dans l'analyse multivariée. L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique et par le modèle de Cox. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS version 19 (SPSS, Inc., Chicago, USA).

Tableau IX : Fiche d'exploitation.

LES PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES EN REANIMATION MEDICALE

Nom : **Prénom :** **NE :** **DE Hop :** | **DE Réa :** **DDS pré Réa :**
DDS Réa : ...j ; **Age :** ... ans ; **Sexe :** M F **Provenance :** D Urg SIH SEH **APACHE II adm :** ;
APACHE II inf : ; **Charlson :** ; **Sofa adm :** ; **Sofa inf :** ;
ANTECEDENTS : Tabac Cannabisme Alcool I Rén Chr Cirrhose BPCO I cardiaq
 Diabète Type : 1 2 Immunodépression Infection VIH Corticoth Autres..... AVC
 Autres ATCD Préciser..... Médicaments Préciser (DCI).....
 Hospitalisation antérieure Service : Durée :j Antibiothérapie antérieure Oui Non
 Si oui, quel(s) ATB : ; Famille : ; Nombre ATB : ; Durée :

DIAGNOSTIC PRINCIPAL D'ADMISSION :

CATEGORIE D'ADMISSION : SEPSIS PATHOLOGIE PULMONAIRE PATHOLOGIE METABOLIQUE
 PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE INTOXICATION AIGUE PATHOLOGIE CARDIAQUE AUTRES :

SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION (prendre la valeur péjorative au cours des 1^{ères} 24 h d'admission)
 PAS/PAD...../.....mmHg FC.....batt/min FR.....cycle/min Température.....°C GCS.....
 Sepsis sévère : Oui Non ; Choc septique : Oui Non ; ventilation mécanique : Oui Non

SIGNES BIOLOGIQUES A L'ADMISSION
 Na.....mmol/L ; K+... mmol/L ; Urée adm.....g/L ; Urée inf.....g/L ; Créatinine adm.....mg/L ; Créatinine inf.....mg/L ;
 HCO₃.....mmol/L ; Glycémie.....g/L ; Protides.....g/L GB...../mm³ ; Eosino :/mm³ ; Hb.....g/dl ;
 PQ...../mm³ CRP :.....mg/l ; ASATUI/L ; ALATUI/L, Lactate.....mmol/L

Facteurs de risque des germes multirésistants: Antibiothérapie antérieure < 90 j ; Hospitalisation ant. ≥ 2 j au cours
 3 derniers mois ; proportion élevée de résistance aux ATB à l'hôpital ; hospitalisation courante ≥ 5j ;
 Immunodépression (pathologies et/ou traitement) ; hémodialyse chronique ≤ 30j ; membres de la famille avec germes
 multirésistants ; perfusion des médicaments à la maison (ATB) ;

Mesures préventives : surélévation tête ; interruption quotidienne sédation ; décontamination oropharyngée ;
 décontamination digestive sélective ; anticoagulation prophylactique ; aspiration continue des sécrétions sous-
 glottiques ; Prise des IPP ; Mesure de la pression du ballonnet.....

DIAGNOSTIC :
 Clinique : Fièvre > 38°C : Oui Non ; sécrétions purulentes : Oui Non
 Biologique : GB ≥ 12000 élt/mm³: Oui Non ; GB < 4000 élt/mm³ : Oui Non
 Radiologique : nouvelle image ou aggravation progressive des images existantes (2 clichés si ATCD cardio-respir) Oui Non
 Microbiologique : Aspiration endotrachéale > 10³ CFU/mL : Oui Non
 Score clinique d'infection pulmonaire :

GDS inf : pH=..... ; PaCO₂ =mmHg ; PaO₂ =mmHg ; HCO₃⁼Hg ; PaO₂/Fi O₂ =.....

TYPE DE PNEUMOPATHIES : PRECOCES (< 5 J) : Oui Non ; TARDIVES (≥ 5 J) : Oui Non
 Date de la 1^{ère} PN : à j+..... ; délai entre l'admission à l'hôpital et la PN :jours

PROCEDURES

VVP J0 à J... Changement VVP Combien de fois :.....
 VVC J... à J.... Changement VVC Combien de fois : Site: Jug S/s Clav Fémoral
 Sonde urinaire J..... à J..... Remise SU Combien de fois :
 Dialyse: Oui Non ; Nombre :
 VM Début à J..... ; Durée totale.....jours ; Réintubation : Oui Non

Bactériologie :

Germes isolés :

N°		Imipénème	Ertapénème	Méropénème	Céftriaxone	céfazidime	céfépine	Pipéracilline / Taz	Ciprofloxacine	Levofloxacine	Colistine	Linezolid
1	S											
	CMI											
2	S											
	CMI											

N°		Ampicilline	Aztréonam	Amoxiclav	Oxacilline	Vancomycine	Téicoplanine	Ac Fusidique	Gentamycine	Amikacine	Tobramycine	Rifampicine	Tigécycline	TMX/SMX	Phénicolé
1	S														
	CMI														
2	S														
	CMI														

ATB :

ATB en réanimation Médicale : Oui Non ; Famille : ; Nombre : durée :j
 ATB initiale (PNP nos):..... ; Durée :j
 Bithérapie : Oui Non
 ATB adaptée : ; durée :j
 Désescalade thérapeutique : Oui Non
 ATB initiale adéquate (présence d'au moins 1 ATB initial efficace) : Oui Non
 Durée totale ATB :j ; sepsis sévère : oui non ; Choc septique : oui non

EVOLUTION

Guérison clinique (résolution complète des symptômes de PAV à la fin du tt) : oui non
 Amélioration clinique (amélioration partielle des symptômes de PAV à la fin du tt) : oui non
 Pas de réponse (persistance ou aggravation des symptômes de PAV à la fin du tt) : oui non
 DDS en réanimation :jours Décès en réanimation : Oui Non
 Transfert : Oui Non Service :

Tableau X : L'index de comorbidité de Charlson [156].

PATOLOGIES	POINTS
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Accident vasculaire cérébral sauf hémiparésie	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcère gastro-duodénal	1
Hépatopathie légère	1
Diabète	1
Hémiparésie	2
Atteinte rénale modérée ou sévère	2
Diabète avec atteinte d'organes cibles	2
Tumeur	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie modérée à sévère	3
Cancer métastatique	6
Sida	6

Rajouter 1 point par décennie quand l'âge \geq 50 ans

Tableau XI : Score SOFA [157].

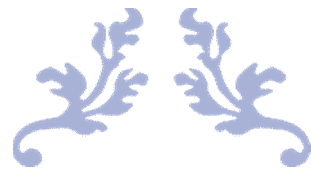
Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total =					

Organe	0	1	2	3	4
Respiratoire	20%	27%	32%	46%	64%
Cardiovasculaire	22%	32%	55%	55%	55%
Coagulation	35%	35%	35%	64%	64%
Système nerveux	26%	35%	46%	56%	70%
Foie	32%	34%	50%	53%	56%
Rénal	25%	40%	46%	56%	64%

Mortalité, en % selon le score et l'organe atteint (1643 malades)

Tableau XII : score APACHE II [158].

VARIABLE	+ 4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
TEMPÉRATURE, °C	41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤ 29,9
PR. ART. MOYENNE – mmHg	160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
FRÉQ. CARDIAQUE-BPM	180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
FRÉQ. RESPIRATOIRE-PM	50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
OXYGÉNATION FiO ₂ ≥ 50 % A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FiO ₂ < 50 % PaO ₂					PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61-70		PaO ₂ 55-60	PaO ₂ < 55
pH ARTÉRIEL	≥ 7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
SODIUM SANGUIN, mEq/L	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
POTASSIUM SANGUIN, mEq/L	≥ 7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
CRÉATININE SANGUINE, mg/dL	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
HÉMATOCRITE, %	≥ 60		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		< 20
SCORE DE GLASGOW	15 – SCORE ACTUEL								
SCORE DE L'ÂGE	SCORE DE SANTÉ CHRONIQUE								
	CIRRHOSE, INSUFFISANCE CARDIAQUE TERMINALE								
	INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE SÉVÈRE								
	INSUFFISANCE RÉNALE AVEC DIALYSE								
	IMMUNOSUPPRESSION								
	SCORE 5 SI MÉDICAL OU POSTOPÉRATOIRE D'URGENCE								
	SCORE 2 SI POSTOPÉRATOIRE PROGRAMME								
ÂGE	POINTS								
44	0								
45-54	2								
55-64	3								
65-74	5								
75	6								



RESULTATS



I. Etude descriptive (Figure 3)

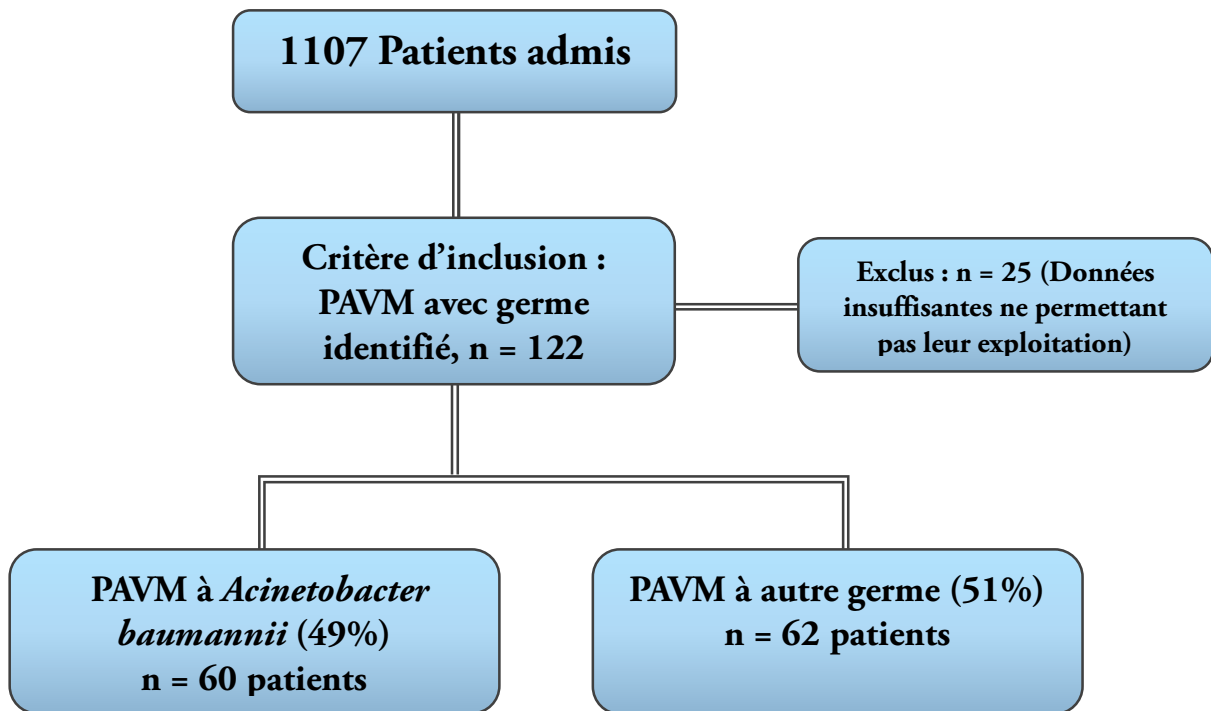


Figure 3 : Flow Chart de l'étude

1. Caractéristiques des patients ayant développé une PAVM tous germes confondus (Tableau XII)

1.1. Incidence :

Durant la période étudiée, 1107 patients ont été admis au service de Réanimation Médicale, dont 122 ont présenté une PAVM, soit une incidence de 11% [IC 95% : 9,16-12,84].

1.2. Caractéristiques démographiques

1.2.1. Age et sexe

La médiane de l'âge des patients ayant présenté une PAVM était de 44,5 ans [IQR = 29-59,2], avec une prédominance masculine (66,4%, n = 81) soit un sex-ratio de 1,9.

1.2.2. Comorbidité pré-hospitalière

Concernant l'état de santé des patients avant leur admission :

- 29,5% avaient un tabagisme chronique (n = 36)
- 8,2% avaient une BPCO (n = 10)
- 12,3% avaient une insuffisance rénale chronique (n = 15)
- 19,7% avaient un diabète (n = 24)
- 5,7% avaient une immunodépression (n = 7)
- 9,8% avaient une insuffisance cardiaque (n = 12)
- 6,6% avaient un accident vasculaire cérébral (AVC) (n = 8)

Concernant l'index de comorbidité de Charlson, sa médiane était de 1 [IQR = 0-3].

1.3. Scores de gravité de la pathologie à l'admission

La médiane du score APACHE II à l'admission était de 15 [IQR = 11,5-19,5].

La médiane du score SOFA à l'admission était de 5 [IQR = 4-8].

1.4. Hospitalisation antérieure avant l'admission en réanimation

92 des malades (75,4%) avait une hospitalisation antérieure dans un autre service (un service hospitalier ou service des urgences) avant l'admission en Réanimation Médicale (75,4%, n = 92), avec la médiane de la durée d'hospitalisation de 2 jours [IQR = 1-5].

1.5. Principales catégories d'admission :

Les principales catégories d'admission chez les 122 malades présentant une PAVM étaient :

- Sepsis sévère ou choc septique : 26 malades (21,3%)
- Pathologie respiratoire aiguë : 38 malades (31,1%)
- Pathologie neurologique : 34 malades (27,9%)
- Pathologie métabolique : 6 malades (4,9%)
- Pathologie cardiaque : 6 malades (4,9%)
- Intoxication aiguë : 8 malades (6,6%)
- Autres : 4 (3,3%)

1.6. Coma à l'admission

Parmi les 122 malades ayant présenté une PAVM, 40 malades (32,8%) avaient un coma à l'admission.

1.7. Procédures thérapeutiques

1.7.1. Ventilation mécanique

Quatre-vingt patients (65,6%) étaient sous VM à l'admission ou durant les 24 premières heures de leur hospitalisation. La médiane de la durée de la VM avant la survenue d'une PAVM était 4 jours [IQR = 3-5,5] alors que la médiane de la durée totale de la VM était de 9 jours [IQR = 6-13,5].

1.7.2. Cathéter veineux central (CVC)

36 malades (29,5%) avaient un CVC avant la survenue d'une PAVM.

1.7.3. Sonde Urinaire

81 malades (66,4%) portaient une sonde urinaire avant la survenue d'une PAVM.

1.8. Antibiothérapie antérieure

- 19 malades (15,6%) n'ont reçu aucune antibiothérapie préalable
- 34 malades (27,9%) avaient reçu un seul antibiotique
- 58 malades (47,5%) avaient reçu deux antibiotiques
- 11 malades (9%) avaient reçu plus de deux antibiotiques

1.9. Caractéristiques des patients lorsque le diagnostic d'une PAVM est établi

1.9.1. Scores de gravité

La médiane du score APACHE II lorsque le diagnostic des PAVM a été établi était de 19 [IQR = 15-24,5] alors que la médiane du score SOFA était de 7 [IQR = 5-10].

1.9.2. Choc septique

87 malades (71,3%) avaient un état de choc septique compliquant les PAVM.

1.10. Type de PAVM

Parmi les 122 malades de notre série, 32 malades (26,2%) avaient une PAVM précoce tandis que 90 autres (73,8%) ont développé une PAVM tardive.

1.11. Caractéristiques microbiologiques

Les cultures des prélèvements microbiologiques ont pu mettre en évidence plusieurs germes qui se sont répartis de la manière suivante (Figure 4) :

- 106 bactéries à Gram-négatif (86,8%), dont :
 - 60 *Acinetobacter baumannii* (49,2%)
 - 17 *Pseudomonas aeruginosa* (13,9%)
 - 21 entérobactéries (17,2%)
 - 8 autres bactéries à GN (6,5%)
- 13 bactéries à Gram- positif (10,6%), dont :
 - 12 *Staphylococcus aureus* (9,8%)
 - 1 *Streptococcus pneumoniae* (0,8)
- Autres : 3 bactéries (2,4%).

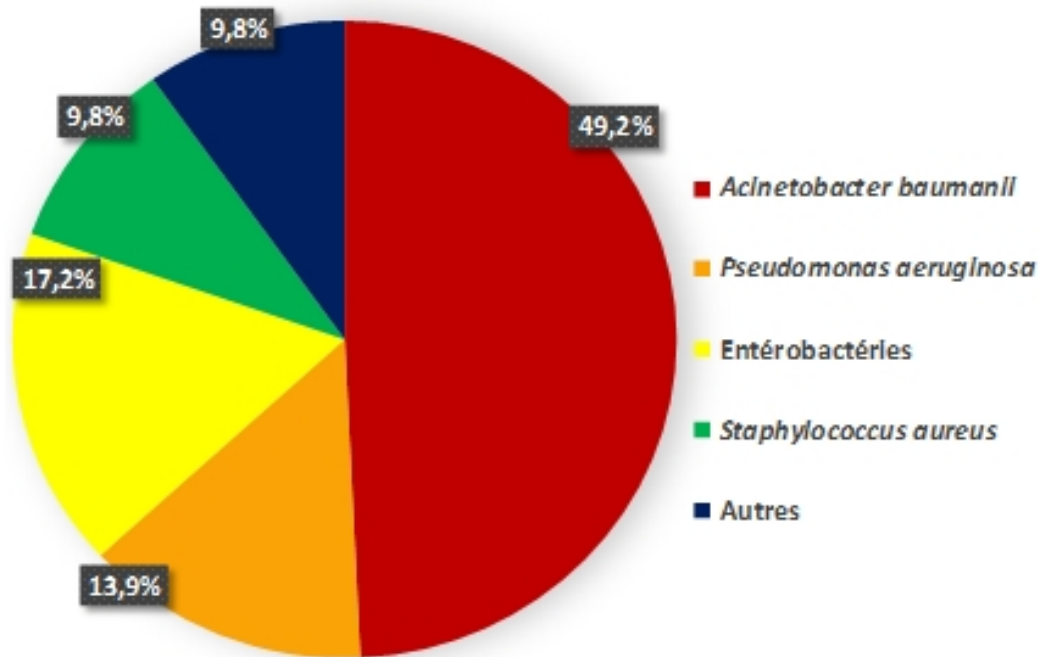


Figure 4 : Caractéristiques microbiologiques des PAVM

1.12. Evolution

1.12.1. Durée de séjour

La médiane de la durée de séjour en réanimation médicale était de 12 jours [IQR = 8-20,2], avec des extrêmes entre 2 et 98 jours d'hospitalisation.

1.12.2. Mortalité

Parmi les 122 malades de notre série, 90 sont décédés avec un taux de mortalité global de 73,8%.

Tableau XIII : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une PAVM tous germes confondus, (n = 122)

Caractéristiques	n(%) ou Médiane (IQR)
Démographiques	
Age (ans)	44,5 (29-59,25)
Sexe (M)	81 (66,4)
Caractéristiques avant PAVM	
Index de Charlson	1 (0-3)
Score APACHE II à l'admission	15 (11,5-19,5)
Score SOFA à l'admission	5 (4-8)
Hospitalisation antérieure	92 (75,4)
Durée d'hospitalisation antérieure (jour)	2 (1-5)
Coma à l'admission	40 (32,8)
VM à l'admission	80 (65,6)
Durée VM avant PAVM (jour)	4 (3-6)
Durée totale VM (jour)	9 (6-13,5)
Réintubation	21 (17,2)
CVC avant PAVM	36 (29,5)
Sonde urinaire avant PAVM	81 (66,4)
Antibiothérapie antérieure :	
Pas d'antibiothérapie	19 (15,6)
1 seul antibiotique	34 (28)
2 antibiotiques	58 (47,4)
> 2 antibiotiques	11 (9)
Diagnostic principal à l'admission :	
Sepsis sévère/Choc septique	26 (21,3)
Pathologie respiratoire aiguë	38 (31,1)
Pathologie neurologique	34 (27,9)
Pathologie métabolique	6 (4,9)
Pathologie cardiaque	6 (4,9)
Intoxication aiguë	8 (6,6)
Autres	4 (3,3)
Caractéristiques des PAVM	
Délai Admission hôpital-PAVM (jour)	7 (5-9)
Délai Admission réanimation-PAVM (jour)	5 (3-6)
Score APACHE II (Infect)	19 (15-24,5)
Score SOFA (Infect)	7 (5-10)
Choc septique	87 (71,3)
Type :	
Précoce	32 (26,2)
Tardive	90 (73,8)
Evolution	
Durée de séjour (jour)	12 (8-20,2)
Mortalité	90 (73,8)

n : effectif ; IQR : Interquartile range ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II ; SOFA : Sequential organ failure assessment ; VM : Ventilation mécanique ; CVC : Cathéter veineux central ; Infect : Lorsque le diagnostic d'une PAVM est établi.

2. Caractéristiques des patients ayant développé une PAVM à *Acinetobacter baumannii* (Tableau XIV)

2.1. Incidence :

Parmi les 122 malades ayant développé une PAVM, l'AB a été isolé chez 60 malades, soit une incidence de 49% [IC 95% : 40,13-57,87].

Chez la population générale, l'incidence des PAVM à AB était de 5,4% [IC 95% : 4,1-6,7].

2.2. Caractéristiques démographiques

2.2.1. Age

La médiane de l'âge des patients ayant présenté une PAVM à AB était de 41,5 ans [IQR = 28-57], avec des âges extrêmes entre 17 et 85 ans.

2.2.2. Sexe

Parmi les 60 malades ayant développé une PAVM à AB, le sexe masculin représentait la majorité avec 37 malades (61,7%), soit un sex-ratio de 1,6.

2.3. Comorbidité pré-hospitalière

✚ Concernant l'état de santé des patients avant leur admission :

- 20% avaient un tabagisme chronique (n = 12)
- 3,3% avaient une BPCO (n = 2)
- 23,3% avaient une insuffisance rénale chronique (n = 14)
- 21,7% avaient un diabète (n = 13)
- 8,3% avaient une immunodépression (n = 5)

- 10% avaient une insuffisance cardiaque (n = 6)
- 6,7% avaient un accident vasculaire cérébral (AVC) (n = 4)

✚ La médiane de l'index de comorbidité de Charlson étaient de 1 [IQR = 0-2].

2.4. Scores de gravité de la pathologie à l'admission

La médiane du score APACHE II à l'admission était de 15 [IQR = 11-21].

La médiane du score SOFA à l'admission était de 4 [IQR = 4-8].

2.5. Hospitalisation antérieure avant l'admission en réanimation

45 malades (75%) avaient une hospitalisation antérieure dans un autre service y compris le service des urgences avec une médiane de durée d'hospitalisation de 48 heures [IQR = 6-192].

2.6. Principales catégories d'admission

Le diagnostic principal à l'admission chez les 60 malades ayant développé une PAVM à AB était (Figure 5) :

- Sepsis sévère ou choc septique : 14 malades (23,3%)
- Pathologie respiratoire : 19 malades (31,7%)
- Pathologie neurologique : 16 malades (26,7%)
- Pathologie métabolique : 3 malades (5%)
- Pathologie cardiaque : 2 malades (3,3%)
- Intoxication aiguë : 4 malades (6,7%)
- Autres : 2 malades (3,3%)

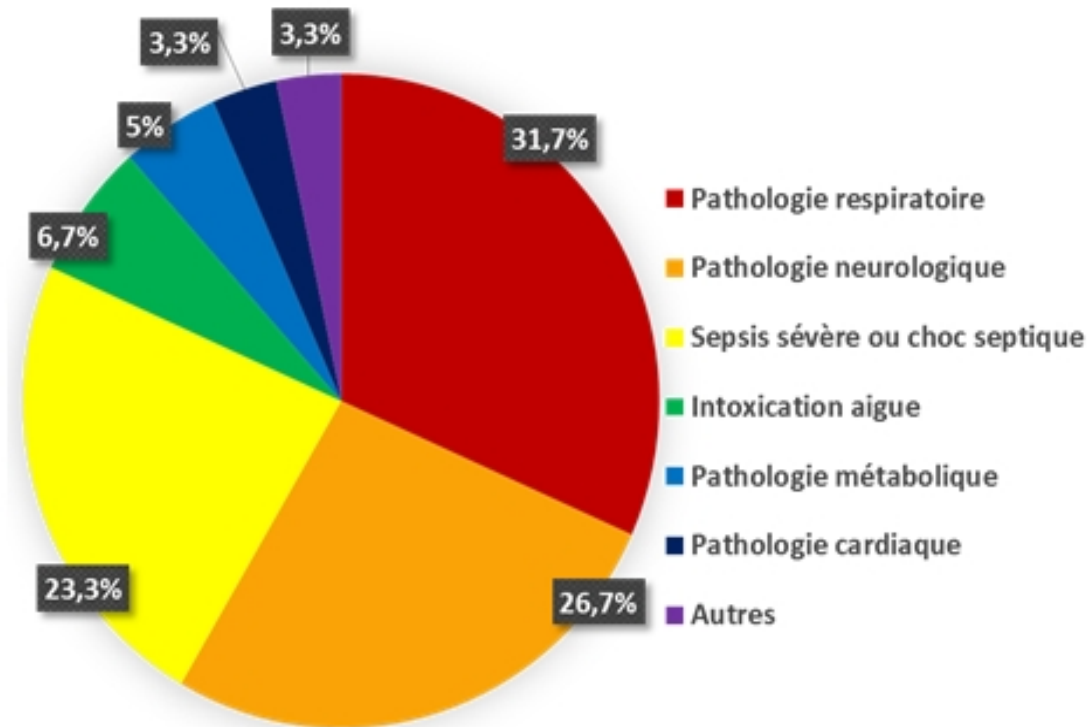


Figure 5 : Principales Catégories d'admission chez les malades présentant une PAVM à AB

2.7. Coma à l'admission

Parmi les 60 malades ayant développé une PAVM à AB, 23 malades (38,3%) avaient un coma à l'admission.

2.8. Procédures thérapeutiques

2.8.1. Ventilation mécanique

38 malades (63,3%) bénéficiaient d'une assistance respiratoire à l'admission ou durant les 24 premières heures de leur séjour. La médiane de la

durée de la VM avant la survenue d'une PAVM à AB était de 5 jours [IQR = 4-7], soit une durée totale de 10 jours [IQR=7-14].

2.8.2. Cathéter veineux central

26 malades (43,3%) avaient un CVC avant la survenue d'une PAVM.

2.8.3. Sonde urinaire

La sonde urinaire a été posée chez 43 malades (71,7%) avant la survenue d'une PAVM à AB.

2.9. Antibiothérapie antérieure

- 8 malades (13,3%) n'avaient reçu aucune antibiothérapie préalable
- 15 malades (25%) avaient reçu un seul antibiotique
- 31 malades (51,7%) avaient reçu une bithérapie
- 6 malades (10%) avaient reçu plus de deux antibiotiques.

2.10. Caractéristiques des patients lorsque le diagnostic des PAVM est établi

2.10.1. Scores de gravité

La médiane du score APACHE II lorsque le diagnostic des PAVM à AB est retenu était de 18,5 [IQR = 16-26], tandis que la médiane du score SOFA était de 8 [IQR = 5-9,75].

2.10.2. Choc septique secondaire à une PAVM à AB

46 malades (76,7%) avaient un état de choc septique compliquant une PAVM à AB.

Tableau XIV : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60)

Caractéristiques	n (%) ou Médiane (IQR)
Démographiques	
Age (ans)	41,5 (28-57)
Sexe (M)	37 (61,7)
Caractéristiques avant PAVM	
Index de Charlson	1 (0-2)
Score APACHE II à l'admission	15 (11-21)
Score SOFA à l'admission	4 (4-8)
Hospitalisation antérieure	45 (75)
Durée d'hospitalisation antérieure (heures)	48 (6-192)
Coma à l'admission	23 (38,3)
VM à l'admission	38 (63,3)
Durée VM avant PAVM (jour)	5 (4-7)
Durée totale VM (jour)	10 (7-14)
Réintubation	12 (20)
CVC avant PAVM	26 (43,3)
CVC au cours de l'hospitalisation	28 (46,7)
Sonde urinaire	43 (71,7)
Antibiothérapie antérieure :	
Pas d'antibiotique	8 (13,3)
1 seul antibiotique	15 (25)
2 antibiotiques	31 (51,7)
> 2 antibiotiques	6 (10)
Diagnostic principal à l'admission :	
Sepsis sévère/Choc septique	14 (23,3)
Pathologie respiratoire	19 (31,7)
Pathologie neurologique	16 (26,7)
Pathologie métabolique	3 (5)
Pathologie cardiaque	2 (3,3)
Intoxication aigüe	4 (6,7)
Autre	2 (3,3)
Caractéristiques des PAVM	
Délai Admission hôpital-PAVM (jour)	7 (5-10)
Délai Admission réanimation-PAVM (jour)	5 (4-7)
Score APACHE II (Infect)	18,5 (16-26)
Score SOFA au (Infect)	8 (5-9,75)
SCIP	6 (5-7)
Choc septique	46 (76,7)
Type :	
Précoce	9 (15)
Tardive	51 (85)
Evolution	
Durée de séjour (jour)	13,5 (9-21)
Mortalité	51 (85)

n : effectif ; IQR : Interquartile range ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II ; SOFA : Sequential organ failure assessment ; VM : Ventilation mécanique ; CVC : Cathéter veineux central ; Infect : Lorsque le diagnostic d'une PAVM était établi.

2.11. Profil de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques

Parmi les 60 isolats d'AB, 8,3% étaient sensibles, 16,7% étaient multi-résistants alors que 75% étaient ultra-résistants. Le profil de résistance de l'AB aux antibiotiques est représenté sur la figure 6.

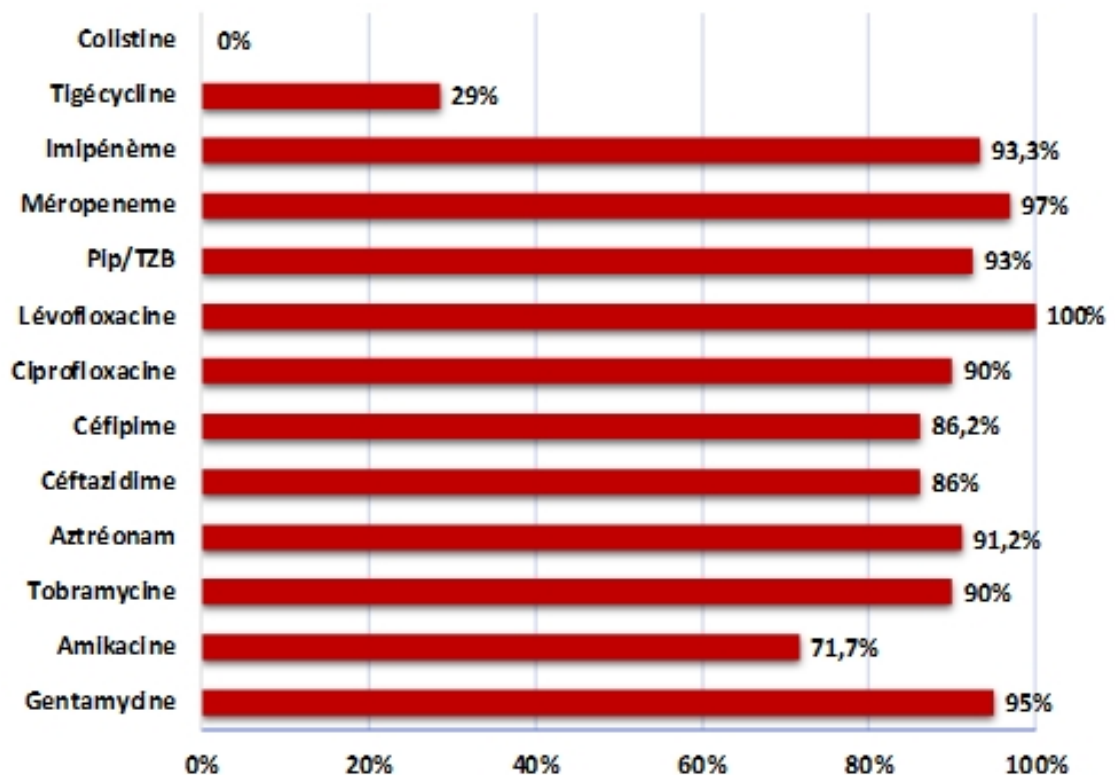


Figure 6 : Profil de résistance de l'*Acinetobacter baumannii* aux antibiotiques

2.12. Antibiothérapie utilisée (Tableau XV)

2.12.1. Antibiothérapie appropriée

L'antibiothérapie empirique était appropriée chez 22 malades (36,7%).

2.12.2. Antibiothérapie adaptée

L'antibiothérapie adaptée a été prescrite en :

- Monothérapie chez 26 malades (43,3%), et elle était répartie de la manière suivante :
 - Colistine chez 22 malades (36,7%) ;
 - Imipénème chez 3 malades (5%) ;
 - Cef tazidime chez 1 malade (1,7%).
- Bithérapie chez 29 malades (48,3%), soit :
 - Colistine plus imipénème chez 8 malades (13,3%) ;
 - Colistine plus amikacine chez 6 malades (10%) ;
 - Colistine plus ertapénème 1 malade (1,7%) ;
 - Colistine plus tigécycline chez un malade (1,7%) ;
 - Colistine plus céftazidime chez 1 malade (1,7%) ;
 - Imipénème plus amikacine chez 11 malades (18,3%) ;
 - Céftazidime plus amikacine chez 1 malade (1,7%).

2.12.3. *Durée totale de l'antibiothérapie*

La médiane de la durée totale de l'antibiothérapie était de 10 jours [IQR = 6-12].

Tableau XV : Caractéristiques thérapeutiques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60)

Caractéristiques thérapeutiques	n(%) ou Médiane (IQR)
Antibiothérapie appropriée :	22 (36,7)
Durée totale d'antibiothérapie (jour)	10 (6-12)
Antibiothérapie Adaptée	
Monothérapie	26 (43,3)
Colistine	22 (36,7)
Imipénème	3 (5)
Cefazidime	1 (1,7)
Bithérapie	29 (48,3)
Colistine plus imipénème	8 (13,3)
Colistine plus amikacine	6 (10)
Colistine plus ertapénème	1 (1,7)
Colistine plus tigécycline	1 (1,7)
Colistine plus ceftazidime	1 (1,7)
Imipénème plus amikacine	11 (18,3)
Cefazidime plus amikacine	1 (1,7)

n : effectif ; IQR : Interquartile range.

2.13. Evolution

2.13.1. *Durée de séjour*

La médiane de la durée de séjours des patients ayant développé une PAVM à AB était de 13,5 jours [IQR = 9-21], avec des extrêmes entre 2 et 79 jours d'hospitalisation.

2.13.2. Mortalité

Parmi les 60 malades ayant développé une PAVM à AB, 51 sont décédés, soit un taux de mortalité global de 85%.

2.14. Caractéristique biologiques

Les caractéristiques biologiques des patients ayant présenté une PAVM à AB sont présentées dans le tableau suivant (Tableau XVI)

Tableau XVI : Paramètres biologiques des patients présentant une PAVM à AB, (n=60)

Paramètres	Médiane (IQR)
Biologie	
Natrémie à l'admission (mmol/L)	136,5 (133,2-140)
Kaliémie à l'admission (mmol/L)	4,4 (4-5)
Urémie à l'admission (g/L)	0,55 (0,30-1,15)
Urémie (infect) (g/L),	0,51 (0,30-1,37)
Créatininémie à l'admission (mg/L)	9,3 (7-30)
Créatininémie à l'admission >12,5	24 (40)
Créatininémie (Infect) (mg/L)	8,6 (6,2-25)
Créatininémie (Infect) > 12,5	26 (43,3)
HCO ₃ ⁻ à l'admission (mmol/L), (n=47)	22 (16-27)
Glycémie à l'admission (g/L)	1,23 (0,98-1,88)
Protidémie à l'admission (g/L), (n=57)	61 (54,5-67,5)
Protéine C Réactive à l'admission (mg/L)	126,5 (28,2-202,5)
Protéine C Réactive à l'admission > 100 mg/L	32 (53,3)
ASAT à l'admission (UI/L), (n=35)	38 (25-84)
ALAT à l'admission (UI/L), (n=35)	34(16-48)
Globules blancs à l'admission (/mm ³)	16235 (11602-22125)
Plaquettes à l'admission (/mm ³)	236500 (164500-304750)
Eosiniphiles à l'admission (/mm ³), (n=48)	20 (10-50)
Hémoglobine à l'admission (g/dl)	12,2 (10-13,6)
GDS (Infect), (n=42)	
pH	7,4 (7,3-7,46)
PaCO ₂ (mmHg)	42 (34-49)
PaO ₂ (mmHg)	116 (80-182)
HCO ₃ ⁻ (mmHg)	25 (20,8-29)
PaO ₂ /FiO ₂	180 (110-282,5)

n : effectif ; Moy : Moyenne ; ET : Ecart-type ; IQR : Interquartile range ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; ASAT : aspartates aminotransférases ; ALAT : alanines aminotransférases ; GDS : Gaz du sang ; Infect : lorsque le diagnostic de la PAVM est établi ; HCO₃⁻ : Taux bicarbonates sanguins ; PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone ; PaO₂ : Pression artérielle en oxygène ; PaO₂/FiO₂ : Rapport pression artérielle en oxygène/Fraction inspiratoire en oxygène.

II. Etudes analytique

1. Facteurs d'acquisition des PAVM à *Acinetobacter baumannii*

1.1. Comparaison entre le groupe de patients présentant une PAVM à AB et celui présentant une PAVM à autres germes (Tableau XVII)

En comparaison avec le groupe de patients ayant une PAVM à autres germes, le groupe de patients avec une PAVM à AB avait significativement un délai plus long séparant l'admission à l'hôpital et la survenue d'une PAVM ($p = 0,018$), un délai plus allongé entre l'admission en Réanimation Médicale et la survenue d'une PAVM ($p = 0,048$), une durée d'hospitalisation antérieure plus élevée ($p = 0,05$), plus d'antécédents d'insuffisants rénaux chroniques ($p < 0,001$) et moins de tabagisme chronique ($p = 0,023$).

Quant aux procédures thérapeutiques, le groupe de patients avec une PAVM à AB avait significativement une durée longue de VM avant la survenue d'une PAVM ($p < 0,001$), et un pourcentage élevé de CVC posés avant la survenue des PAVM ($p = 0,001$).

Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients concernant l'index de Charlson, les scores de gravité (APACHE II, SOFA), la réintubation, la présence d'un choc septique à l'admission et aussi en terme d'antibiothérapie antérieure (Figure 7).

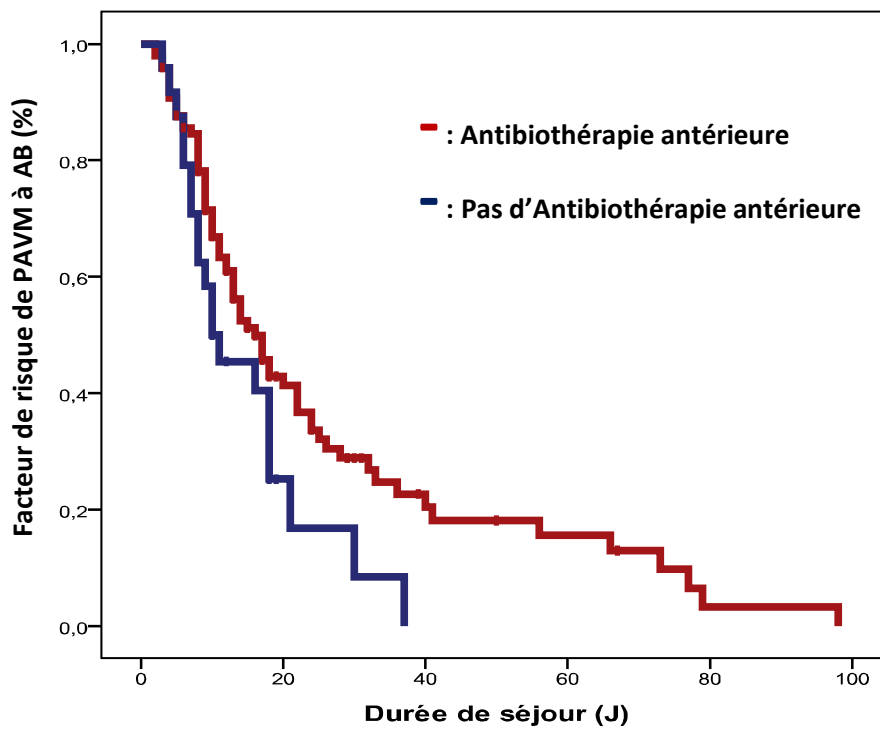


Figure 7 : Probabilité d'acquisition de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *Acinetobacter baumannii* en fonction de l'antibiothérapie antérieure.

Tableau XVII : Comparaison des patients ayant une PAVM à AB vs patients avec une PAVM non AB

Variables	PAVM à AB (n=60)	PAVM non AB (n=62)	p
Age (ans)	41,5 (28-56)	45 (29-61)	0,68
Sexe (M), (n=81)	37 (61,7)	44 (71)	0,27
Index de Charlson	1 (0-2)	1 (0-3)	0,74
Score APACHE II à l'admission	15 (11-21)	16 (12-18)	0,95
Score SOFA à l'admission	4 (4-8)	6 (4-8)	0,81
Délai Admission hôpital-PAVM (jour)	7 (5-10)	6 (4-8)	0,018
Délai Admission réanimation-PAVM (jour)	5 (4-7)	4 (2-6)	0,048
Antécédents :			
Tabac	12 (10)	24 (38,7)	0,023
BPCO	2 (3,3)	8 (13)	0,054
Insuffisance cardiaque	6 (10)	6 (9,7)	0,95
Insuffisance rénale chronique	14 (23,3)	1 (1,6)	<0,001
Diabète	13(21,7)	11 (17,7)	0,58
Immunodépression	5 (8,3)	2 (3,2)	0,20
Accident vasculaire cérébral	4 (6,7)	4 (6,5)	0,96
Hospitalisation antérieure	45 (75)	47 (75,8)	0,91
Durée d'hospitalisation antérieure (jour)	2 (1-8)	1 (1-3)	0,05
Coma à l'admission	23 (38,3)	17 (27,4)	0,20
VM à l'admission	36 (60)	41 (66,1)	0,48
Durée VM avant PAVM (jour)	5 (4-6,5)	3 (2-4)	<0,001
Réintubation	12 (25,5)	9 (21,4)	0,65
CVC avant PAVM	27 (45)	9 (14,5)	0,001
Sonde Urinaire	43 (71,7)	38 (61,3)	0,43
Choc septique à l'admission	7 (11,7)	15 (24,2)	0,072
Antibiothérapie antérieure :			
Pas d'antibiothérapie	8 (13,3)	11 (17,7)	0,5
1 seul antibiotique	15 (25)	19 (30,6)	0,48
2 antibiotiques	31 (51,7)	27 (43,5)	0,37
> 2 antibiotiques	6 (10)	5 (8,1)	0,71
Diagnostic principal à l'admission :			
Sepsis sévère/Choc septique	14 (23,3)	12 (19,4)	0,59
Pathologie respiratoire	19 (31,7)	19 (30,6)	0,90
Pathologie neurologique	16 (26,7)	18 (29)	0,96
Pathologie métabolique	3 (5)	3 (4,8)	0,71
Pathologie cardiaque	2 (3,3)	2 (3,2)	0,96
Intoxication aigüe	4 (6,7)	4 (6,5)	0,42

n : effectif ; IQR : Interquartile range ; AB : *Acinetobacter baumannii* ; APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II ; SOFA : Sequential organ failure assessment ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; CVC : Cathéter veineux central ; VM : Ventilation mécanique.

1.2. Analyse multivariée (Tableau XVIII) :

En analyse multivariée par régression logistique, les facteurs de risque indépendants d'acquisition de PAVM à AB étaient : la présence d'un CVC (Figure 8), une durée d'hospitalisation antérieure de quatre jours ou plus et un délai séparant l'admission en réanimation et la survenue d'une PAVM de cinq jours ou plus.

Tableau XVIII : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique concernant les facteurs d'acquisition des PAVM à *Acinetobacter baumannii*

Variables	OR	IC 95%	p
CVC avant PAVM	4,05	1,64 - 10	0,002
Durée d'hospitalisation antérieure \geq 4 jours	2,54	1,04 - 6,25	0,041
Délai admission Réanimation-PAVM \geq 5 jours	2,80	1,23 - 6,36	0,014
Constante	0,28		

OR : Odds ratio ; IC : Intervalle de confiance ; CVC : Cathéter veineux central ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

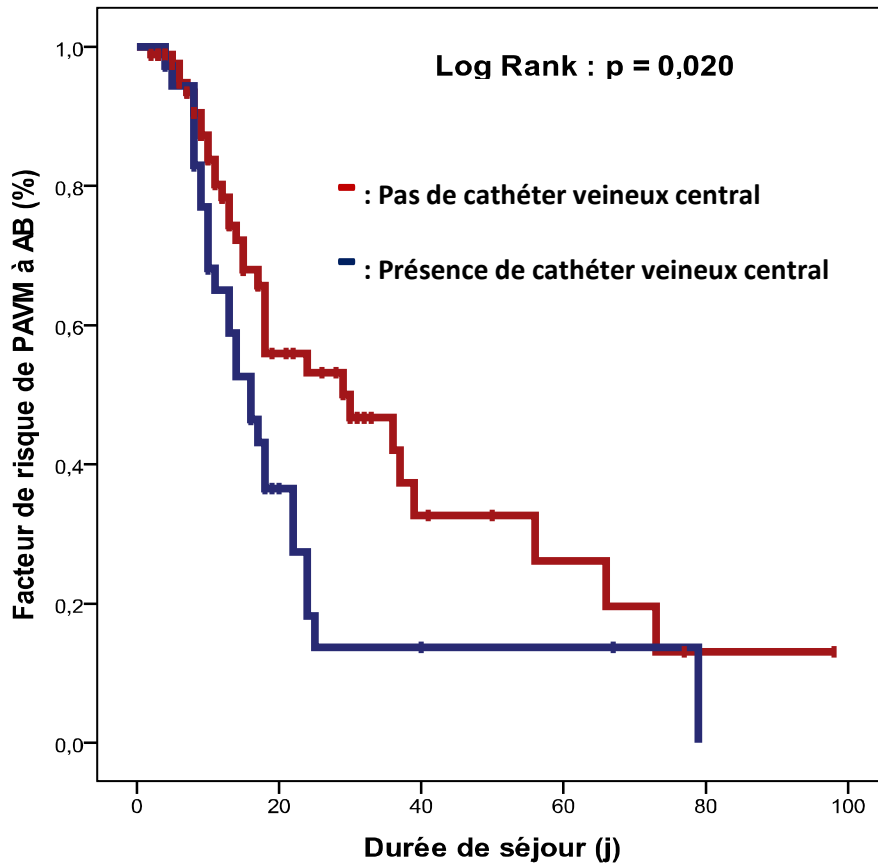


Figure 8 : Probabilité d'acquisition de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique à *Acinetobacter baumannii* en fonction de l'utilisation d'un cathéter veineux central.

2. Facteurs pronostiques des PAVM à AB

2.1. Comparaison entre le groupe de patients survivants vs décédés (Tableau XIX et XX)

Concernant les facteurs démographiques et cliniques, le groupe de patients décédés avait significativement un index de comorbidité de Charlson plus élevé ($p < 0,001$), plus d'hospitalisation antérieure ($p = 0,022$), un nombre de

réintubation plus élevée ($p = 0,006$), un score SOFA plus élevé lorsque le diagnostic des PAVM est établi ($p = 0,04$) et plus de choc septique compliquant les PAVM ($p < 0,001$).

Par contre, nous avons remarqué que la gravité des malades à l'admission, la durée totale de la VM, le diagnostic à l'admission, la durée de séjour en réanimation et l'antibiothérapie appropriée n'influençaient pas significativement l'évolution des malades.

Concernant les facteurs biologiques, le groupe de patients décédés avait significativement à l'admission un taux plus élevé d'urée ($p < 0,001$), de créatinine ($p = 0,004$), d'hémoglobine ($p = 0,02$), de CRP ($p = 0,024$) et des taux plus élevés d'urée ($p = 0,001$) et de créatinine ($p = 0,001$) lorsque le diagnostic des PAVM est établi.

Tableau XIX : Comparaison des patients PAVM à AB : survivants vs décédés

Variables	Survivants (n=9)	Décédés (n=51)	p
Age (ans)	31 (29-45)	46 (29-58)	0,10
Sexe (M), (n=37)	5 (55,6)	32 (62,7)	0,68
Index de Charlson	0 (0-0)	2 (0-3)	<0,001
Score APACHE II à l'admission	11 (11-12)	16 (11,5-21,5)	0,11
Score SOFA à l'admission	4 (4-7)	4 (4-8)	0,41
Hospitalisation antérieure	4 (44,4)	41 (80,4)	0,022
Durée d'hospitalisation antérieure	0 (0-3)	3 (1-8)	0,12
Coma à l'admission	5 (55,6)	18 (35,3)	0,25
VM à l'admission	5 (55,6)	31 (60,8)	0,76
Durée VM avant PAVM (jour)	5 (4-7)	4 (3-6)	0,71
Durée totale de la VM (jour)	13 (10-15)	9 (7-13)	0,99
Réintubation	4 (80)	8 (19)	0,006
CVC	2 (40)	26 (61,9)	0,35
Sonde urinaire	5 (55,6)	38 (74,5%)	0,21
Choc septique à l'admission	2 (22,2)	5 (9,8)	0,28
Antibiothérapie antérieure :			
Pas d'antibiothérapie	2 (22,2)	6 (11,8)	0,39
1 seul antibiotique	3 (33,3)	12 (23,5)	0,53
2 antibiotiques	4 (44,4)	27 (52,9)	0,63
> 2 antibiotiques	0 (0)	6 (11,8)	0,27
Diagnostic principal à l'admission :			0,07
Sepsis sévère/Choc septique	2 (22,2)	12 (23,5)	
Pathologie respiratoire	2 (22,2)	17 (33,3)	
Pathologie neurologique	1 (11,1)	15 (29,4)	
Pathologie métabolique	0 (0)	3 (5,9)	
Pathologie cardiaque	0 (0)	2 (3,9)	
Intoxication aiguë	3 (33,3)	1 (2)	
Score APACHE II (Infect)	14 (14-16)	21 (17-26)	0,24
Score SOFA (Infect)	6 (4-8)	8 (6-10)	0,040
Choc septique	2 (22,2)	47 (92,2)	<0,001
Type PAVM :			0,51
Précoce	2 (22,2)	7 (13,7)	
Tardive	7 (77,8)	44 (86,3)	
Délai Admission Réanimation-PAVM (jour)	5 (5-6)	5 (4-7)	0,61
Délai Admission hôpital-PAVM (jour)	7 (6-10,5)	6 (5-8)	0,097
DDS en réanimation (jour)	15 (13-24)	13 (9-18)	0,96
Durée d'antibiothérapie antérieure (jour)	5 (2-6)	6 (3,5-10)	0,062
Durée totale d'antibiothérapie (jour)	5 (3-5)	4 (3-6)	0,49
Antibiothérapie appropriée	3 (33,3)	19 (37,3)	0,82
Monothérapie	3 (33,3)	23 (45,1)	0,51
Bithérapie	5 (55,6)	24 (47,1)	0,63

n : effectif ; IQR : Interquartile range ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; APACHE II : Acute physiology and chronic health evaluation II ; SOFA : Sequential organ failure assessment ; VM : Ventilation mécanique ; CVC : Cathéter veineux central ; Infect : Lorsque le diagnostic d'une PAVM était établi ; DDS : Durée de séjour.

Tableau XX : Comparaison des paramètres biologiques entre les patients survivants et décédés présentant PAVM à AB

Paramètres	Survivants (n=9)	Décédés (n=51)	p
Biologie			
Natrémie à l'admission (mmol/L)	138 (135-140)	136 (132,5- 140)	0,95
Kaliémie à l'admission (mmol/L)	4,5 (4,32-4,61)	4,4 (3,91-4,89)	0,96
Urémie à l'admission (g/L)	0,34 (0,30-0,37)	0,75 (0,32-1,34)	<0,001
Urémie (Infect) (g/L),	0,38 (0,32-0,48)	0,58 (0,30-1,64)	0,001
Créatininémie à l'admission (mg/L)	7,8 (6,9-11,9)	10 (7,05-37,8)	0,004
Créatininémie à l'admission > 12,5 mg/L	2 (22,2)	22 (43,1)	0,23
Créatininémie (Infect) (mg/L)	7,2 (6-8)	9,7 (6,5-35)	0,001
Créatininémie (Infect) > 12,5 mg/L	1 (11,1)	25 (49)	0,034
Réserves alcalines à l'admission (mmol/L), (n=47)	22 (16,5-25,7)	22 (16-27)	0,78
Glycémie à l'admission (g/L)	1,26 (1,04-1,86)	1,18 (0,89-1,79)	0,70
Protidémie à l'admission (g/L), (n=57)	64 (61-75)	60,5 (53-66,5)	0,18
Protéine C Réactive à l'admission (mg/L)	35 (13,9-88)	133 (54,7-211)	0,14
Protéine C Réactive à l'admission > 100 mg/L	2 (22,2)	32 (62,7)	0,024
ASAT à l'admission (UI/L), (n=35)	26 (18-29)	44,5 (25-87)	0,24
ALAT à l'admission (UI/L), (n=35)	33 (25-40)	34,5 (16-50)	0,45
Globules blancs à l'admission ($10^3/\text{mm}^3$)	17,5 (14,4-20,6)	15,9 (11-21,9)	0,94
Plaquettes à l'admission ($10^3/\text{mm}^3$)	193 (167-255)	245 (163-320)	0,32
Eosinophiles à l'admission ($/\text{mm}^3$), (n=48)	20 (18,9-70)	15 (10-50)	0,34
Hémoglobine à l'admission (g/dL)	13 (12-15,1)	12 (9,7-13,5)	0,02
GDS (Infect), (n=42)			
pH	7,35 (7,30-7,43)	7,40 (7,32-7,46)	0,84
PaCO ₂ (mmHg)	41 (36-46)	43 (34-48,5)	0,47
PaO ₂ (mmHg)	138 (94-234)	115 (81-172)	0,54
HCO ₃ ⁻ (mmHg)	24 (21-25,55)	26 (21,2-29,1)	0,41
PaO ₂ /FiO ₂	140 (119-260)	188 (111-270)	0,83

n : effectif; IQR : Interquartile range ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; ASAT : aspartates aminotransférases ; ALAT : alanines aminotransférases ; Infect : lorsque le diagnostic de la PAVM est établi ; GDS : Gaz du sang ; HCO₃⁻ : Taux bicarbonates sanguins ; PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone ; PaO₂ : Pression artérielle en oxygène ; PaO₂/FiO₂ : Rapport pression artérielle en oxygène/Fraction inspiratoire en oxygène.

2.2. Analyse multivariée :

Ainsi, en analyse multivariée par modèle de Cox, les facteurs indépendants associés à la mortalité des PAVM à AB étaient (Tableau XXI) :

- Une hospitalisation antérieure (au service des urgences ou un autre service hospitalier) (Figure 9) ;
- Une réintubation ;
- Une durée d'antibiothérapie antérieure de plus de 7 jours.

Tableau XXI : Résultats de l'analyse multivariée par modèle de Cox concernant les facteurs pronostiques des PAVM à *Acinetobacter baumannii*

Variables	RR	IC 95%	p
Hospitalisation antérieure	2,54	1,19 - 5,44	0,016
Réintubation	2,51	1,09 - 5,80	0,030
Durée d'antibiothérapie antérieure > 7 jours	2,13	1,14 - 3,96	0,017

RR : Risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

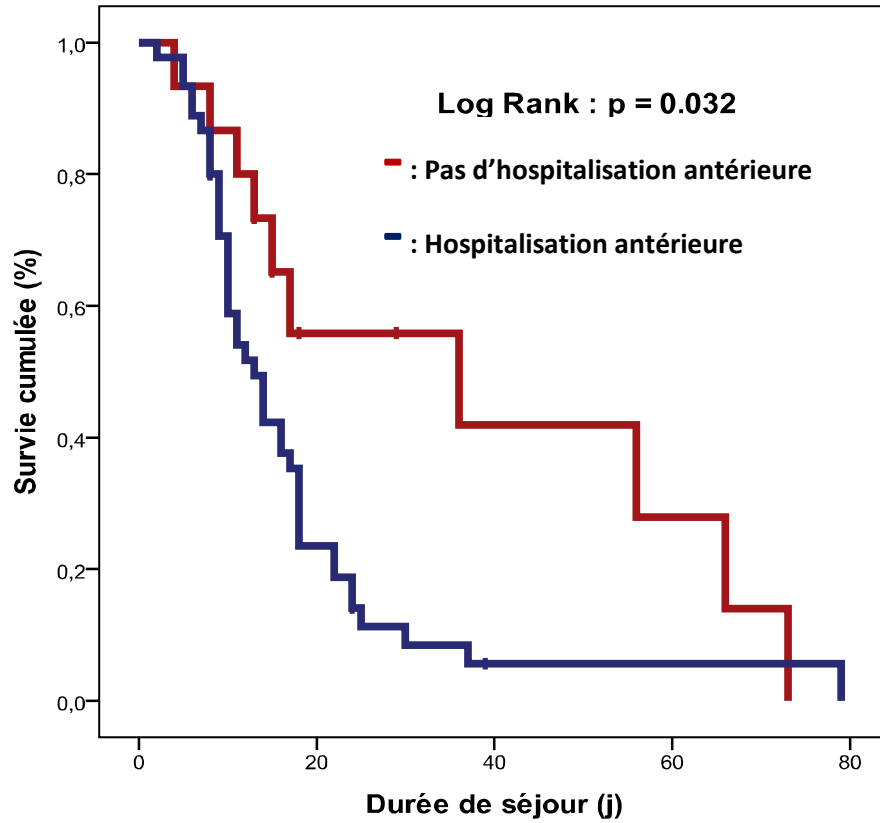


Figure 9 : Courbe de survie des patients avec une hospitalisation antérieure (trait en bleu) vs patients sans hospitalisation antérieure (trait en rouge).



DISCUSSION



Notre étude a montré sur le plan épidémiologique une incidence élevée des PAVM dues à l'AB (49%). Aussi un taux de résistance élevé de cette bactérie surtout aux carbapénèmes.

Cette présente étude a permis aussi d'évaluer les facteurs de risques indépendants d'acquisition d'une PAVM à AB qui sont :

- La présence d'un cathéter veineux central avant la survenue d'une PAVM ;
- Une durée d'hospitalisation antérieure (au service des urgences ou dans un autre service hospitalier) de quatre jours ou plus ;
- Un délai séparant l'admission en Réanimation et la survenue d'une PAVM de 5 cinq jours ou plus.

Les PAVM à AB étaient responsables d'un taux de mortalité élevé (85%).

En effet, les facteurs de mauvais pronostic liés à cette surmortalité étaient :

- Une hospitalisation antérieure (au service des urgences ou dans un autre service hospitalier) ;
- La réintubation ;
- Une durée d'antibiothérapie antérieure de plus de sept jours.

I. Epidémiologie

La résistance de l'AB aux antibiotiques est devenue une cause majeure de PAVM chez les patients de réanimation [159]. Autrefois, l'AB a été reconnu comme un organisme faiblement virulent responsable principalement d'infections chez les malades immunodéprimés. Cependant, il a été démontré que sa résistance accrue aux antibiotiques au cours des dernières années - et par conséquent sa virulence - est devenue une préoccupation croissante. L'infection à l'AB-MR a été rapportée dans le monde entier et est maintenant reconnue comme l'une des infections nosocomiales les plus difficiles à traiter et à contrôler [18, 20, 160].

A notre connaissance, ceci est la première étude rétrospective et prospective réalisée au Maroc fournissant des données épidémiologiques détaillées, permettant d'évaluer les facteurs influençant l'acquisition ainsi que les facteurs prédictifs de mortalité chez les patients atteints de PAVM à AB.

Cependant, selon les données de la littérature, l'AB reste le germe le plus fréquemment incriminé dans les PAVM dans les pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et d'Asie [7, 8, 9]. En effet, des études récentes ont rapporté que l'incidence de l'AB était comprise entre 38,7% et 54,3% [159, 161]. Nos résultats sont similaires aux données de la littérature puisque l'AB était de loin le germe le plus fréquemment isolé lors des PAVM avec une incidence de 49% [IC 95% : 40,13 - 57,87]. Cette incidence est presque similaire à celle d'une autre étude réalisée au sein de notre service durant la période comprise entre 2004 et 2008 où elle représentait 45,8% [28].

La classification des PAVM en fonction de leur délai d'apparition (PAVM précoce ou tardive) ne répond pas toujours aux critères définis par l'ATS et l'IDSA, puisque certains patients dont le début précoce de la PAVM peuvent être infectés par des agents pathogènes résistants [3]. En effet, notre étude a montré que 15% des PAVM dues à l'AB étaient d'installation précoce. Ce pourcentage reste sous-estimé, surtout chez les patients séjournant initialement à la salle d'accueil des urgences vitales « la SAUV », transférés par la suite à notre service. Par conséquent, le choix de l'antibiothérapie empirique en cas de PAVM précoce doit prendre en considération ces résultats, et doit couvrir, ainsi, les bacilles multi-résistants, en l'occurrence l'AB.

Le taux de résistance de l'AB aux différentes classes d'antibiotiques a augmenté à travers le monde durant ces deux dernières décennies [162]. Plusieurs études ont même indiqué que l'AB a émergé comme un organisme ultra-résistant (AB-UR) avant de se transformer vers des souches pan-résistantes (AB-PR) [21, 22, 23]. En effet, Inchai et al. dans une étude rétrospective portant sur 337 patients avec PAVM à AB, ont montré que les incidences de l'AB sensible, l'AB-MR, l'AB-UR et l'AB-PR étaient respectivement 9,7%, 21,4%, 65,3% et 3,6% [159]. Ces données corroborent nos résultats, puisque on a objectivé que 8,3% des malades avaient un AB sensible, 16,7% avaient un AB-MR alors que 75% avaient un AB-UR. En revanche, aucun isolat d'AB-PR n'a été observé.

En outre, notre étude a révélé un taux de résistance très élevé de l'AB aux différents antibiotiques, en particulier aux carbapénèmes, atteignant 93,3% pour l'imipénème et 97% pour le meropénème. Cette observation pourrait être

expliquée par l'utilisation excessive des carbapénèmes non seulement en réanimation, mais surtout au sein des autres services hospitaliers.

Des taux de résistance élevés ont été aussi rapportés dans plusieurs études de pays Arabes. Ainsi, en Jordanie le taux de résistance de l'AB était de l'ordre de 97,4% et de 98,2% respectivement pour l'imipénème et le méropénème [9]. Aussi, en Tunisie un taux de résistance de 85,8% à l'imipénème a été observé [7].

Une autre étude en Arabie-Saoudite a objectivé une augmentation significative de la résistance contre les carbapénèmes et l'émergence de l'AB-UR entre 2006 et 2012. Ainsi, la sensibilité à la méropénème et à l'imipénème a diminué de 82 à 11% et de 64 à 8,3%, respectivement. En 2013, la sensibilité aux carbapénèmes a été considérablement réduite [163].

En outre, une étude récente multicentrique prospective incluant 503 services de réanimation (Amérique latine, Asie, Afrique et Europe) ayant participé dans l'INICC sur une durée de cinq ans, avait objectivé un taux de résistance élevé de l'AB à l'imipénème ou au meropénème de l'ordre de 77,1% toutes infections nosocomiales confondues [164].

Quant à l'amikacine, notre étude a objectivé un taux de résistance de l'AB qui reste élevé (71,7%). Ce taux était similaire à ce qui a été rapporté en Tunisie (72,8%) et en Jordanie (77%) [7, 9].

Concernant la résistance de l'AB à la tigécycline, elle variait entre 2% et 66% dans les pays du Moyen-Orient [165]. Aussi, elle demeure également élevée dans les pays asiatiques avec une fréquence variant entre 14,2% et 57,6%

[165]. En Europe, ce taux de résistance reste trop élevé principalement en Turquie (81%) et en Grèce (66,5%) [166, 167].

C'est le cas de notre étude, puisque le taux de résistance de la tigécycline à l'AB était de 29%. Néanmoins, les seuils utilisés de la CMI ainsi que les méthodes utilisées *in vitro* étaient hétérogènes.

La colistine, reste actuellement, le seul antibiotique actif sur l'AB. Selon les différentes études réalisées en réanimation, des taux de sensibilité de 100% ont été rapportés [7, 9]. C'est aussi le cas de notre étude, puisque aucun cas de résistance n'a été observé. Néanmoins, ces dernières années, des cas de résistance de l'AB à la colistine au cours des PAVM ont été rapportés [168].

II. Les Facteurs prédictifs d'acquisition d'une PAVM à AB

Concernant les facteurs prédictifs d'acquisition de PAVM à AB, peu d'études à travers le monde s'y sont intéressées. L'identification des facteurs de risque pour des microorganismes spécifiques a non seulement un intérêt académique, mais elle a aussi des implications pour le traitement initial, ainsi que pour la prévention.

Le principal facteur de risque d'acquisition des PAVM à AB reste l'exposition antérieure aux antibiotiques [159, 169]. Dans une étude récente incluant 337 cas de PAVM à AB dans un service de réanimation en Thaïlande avait montré que l'exposition préalable aux antibiotiques et la gravité des pneumopathies étaient les facteurs de risque liés à l'AB résistant aux antibiotiques. Cependant, seule une utilisation antérieure de carbapénèmes était le facteur de risque pour toutes les catégories d'AB résistant aux antibiotiques. En outre, l'utilisation préalable de la colistine était le facteur de risque d'acquisition de l'AB-PR [159].

Ces résultats étaient semblables à une étude récente menée par Ming-Chin Chan et al. et qui a montré que l'utilisation préalable de l'imipénème/cilastatine, méropénème, pipéracilline/tazobactam ou des céphalosporines de quatrième génération est révélée d'être le facteur de risque indépendant pour les infections nosocomiales dues à l'AB-UR (OR = 3,2 ; IC 95% : 1,03 - 10,02). Les auteurs ont conclu que l'AB-UR pourrait émerger sous la pression sélective des antibiotiques à large spectre [160]. En outre, une autre étude a également rapporté que l'utilisation préalable de la colistine étant le seul facteur de risque pour l'AB résistant à la colistine (OR = 7,78 ; P = 0,002) [170], alors qu'une

exposition antérieure à l'imipénème/cilastatine était un facteur de risque indépendant pour l'AB résistant à l'imipénème (OR = 4 ; IC 95% : 1,1 - 29,8) [171].

Dans notre étude, l'exposition antérieure aux antibiotiques n'était pas un facteur de risque d'acquisition de PAVM à AB. Ceci peut être expliqué par le fait que presque 85% des patients ont reçu au moins un antibiotique avant l'installation d'une PAVM. Aussi, on a observé que la prise antérieure de deux antibiotiques ou plus n'était pas responsable de développement d'une PAVM à AB.

L'antibiothérapie antérieure n'est pas le seul facteur de risque d'acquisition des PAVM à AB. D'autres études ont rapporté qu'une durée de séjour prolongée à l'hôpital en était un facteur de risque [18, 169]. Ainsi, les recommandations de l'ATS/IDSA suggèrent que les patients hospitalisés de plus de deux jours durant les 90 jours qui précèdent l'installation d'une PAVM étaient à risque de développer une PAVM à BMR [1]. Nos résultats corroborent ceux de la littérature, puisque en analyse multivariée, une durée d'hospitalisation antérieure (au service des urgences ou dans un autre service hospitalier) de quatre jours ou plus était un facteur de risque indépendant de survenue d'une PAVM à AB.

Aussi, selon les données de la littérature, la prolongation de la durée de séjour en réanimation est considérée comme un facteur de risque [172, 173, 174]. En effet, notre cohorte affirme qu'une durée de séjour en réanimation de 5 jours ou plus était un facteur de risque indépendant d'acquisition d'une PAVM à AB. Ce résultat faisait partie des recommandations de l'ATS/IDSA qui

suggéraient qu'une hospitalisation courante de 5 jours ou plus augmente le risque de survenue d'une PAVM à BMR [1].

Il a été aussi démontré que l'allongement de la durée de la ventilation mécanique était aussi un facteur de risque des PAVM à AB [159, 175]. Ce résultat n'est pas similaire à nos données. Néanmoins, la durée de la ventilation mécanique était significativement plus élevée chez les patients ayant développé une PAVM à AB en analyse univariée ($p < 0,001$).

D'autres études antérieures ont rapporté que le recours à des procédures invasives précédant l'infection augmentait ce risque. En effet, elles ont montré que la présence d'un cathéter veineux central était un facteur associé à l'acquisition des infections nosocomiales à AB [171]. En plus, une revue récente et une méta-analyse publiée en 2014 a objectivé que l'utilisation d'un cathéter veineux central était significativement associée à un risque élevé de bactériémie due à l'AB (OR = 6,25 ; IC 95% : 2,58 – 15,11) [176]. Cependant, la dissémination par voie hématogène à partir des cathéters veineux centraux infectés a été décrite parmi les mécanismes physiopathologiques des PAVM malgré qu'elle soit rare [1]. Ces données sont en concordance avec les résultats obtenus par notre étude. D'autres études ont rapporté que la gravité de la maladie sous-jacente augmentait le risque d'infection par l'AB-MR [18]. Ce résultat n'a pas été objectivé dans cette présente étude.

III. Mortalité, facteurs pronostiques

En 1993, Fagon et al. ont rapporté que pour les pneumonies dues au *Pseudomonas aeruginosa* ou à l'*Acinetobacter spp*, le taux de mortalité attribuable était de 42,8%, avec un risque relatif de décès de 2.5 [39]. Cependant, des données récentes de la littérature ont rapporté que la mortalité liée aux PAVM à AB variaient entre 26% et 85,3% [18, 38, 177, 178, 179].

Dans notre étude, le taux de mortalité des PAVM à AB était très élevé. Cela peut être dû à plusieurs raisons plus ou moins complexes et intriquées. Premièrement, la gravité du terrain, objectivé par un index de comorbidité de Charlson qui était significativement plus élevé chez les patients décédés ($p < 0,001$) et un score SOFA élevé le jour du diagnostic ($p = 0,040$). En plus, parmi les patients décédés, 92% ont développé un choc septique. Deuxièmement, le choix limité dans l'arsenal thérapeutique, du fait de la non disponibilité de plusieurs molécules, particulièrement la colistine et la tigécycline et parfois même l'imipenème et l'amikacine pendant plusieurs mois. Ce qui a constitué un handicap majeur et une contrainte relative pour l'adéquation de l'antibiothérapie, amputant fortement les possibilités du traitement et conduisant souvent à des impasses thérapeutiques. Troisièmement, les difficultés encourus pour la réalisation des clichés thoraciques au lit du malade, surtout le week-end et les heures non-ouvrables, à cause de l'indisponibilité durant une longue période de notre étude d'un appareil de radiographie mobile dédié au service. Quatrièmement, l'acheminement parfois long des résultats microbiologiques tout au long de la période de notre étude. Tout ceci a conduit inévitablement à

des retards de diagnostic et par conséquent à un délai long d'instauration et d'adaptation de l'antibiothérapie empirique.

Même si la mortalité rapportée est élevée, seules quelques études ont été menées pour identifier les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic chez les patients développant une PAVM à AB. En effet, Chang et al. ont rapporté comme étant les facteurs indépendants prédictifs de mortalité à 30 jours d'hospitalisation en réanimation chez les patients avec PAVM à AB : un taux de créatinine > 16 mg/l, une antibiothérapie initiale inadéquate, un score CURB à 3 et un taux de CRP ≥ 120 mg/l [17]. Garnacho-Montero et al. dans une étude prospective dont 81 épisodes de PAVM chez des patients gravement malades, ont rapporté que le score SOFA le jour du diagnostic de PAVM était le seul facteur prédictif de mortalité à l'hôpital. Parmi tous ces épisodes, 41 étaient dus à AB [180].

Ces données ne corroborent pas avec les résultats obtenus dans notre étude, malgré qu'en analyse univariée les patients décédés avaient significativement un pourcentage élevé de taux de créatinine $> 12,5$ mg/l et de CRP > 100 mg/L, un index de Charlson élevé et un score SOFA aussi élevé au moment du diagnostic.

Dans une étude tunisienne, 92 cas de PAVM à AB ont été colligés dans un service de réanimation, incluant à la fois des malades médicaux et chirurgicaux. Les auteurs ont rapporté qu'un état de choc septique et un antécédent d'hypertension artérielle étaient les facteurs prédictifs indépendants d'un mauvais pronostic [7]. Dans une autre étude observationnelle prospective incluant 441 épisodes de PAVM, Lisboa et col. ont rapporté que le choc septique était un facteur prédictif indépendant de mortalité en réanimation (OR

= 4,4, IC 95% : 2,71 - 7,15). Contrairement à l'étude tunisienne, Lisboa et col. ont inclus des épisodes de PAVM dues à des micro-organismes hétérogènes et l'AB ne représentait que 10,9% de l'ensemble des isolats [181].

Dans notre étude, le choc septique avait une influence significative sur la mortalité ($p < 0,001$) observée en analyse univariée. Mais, en analyse multivariée, les facteurs de risque associés à la mortalité étaient : la présence d'une hospitalisation antérieure (au service des urgences ou dans un autre service hospitalier), la réintubation et une durée d'antibiothérapie antérieure supérieure à 7 jours.

Peu importe sa cause, la réintubation est indépendamment associée à un risque plus élevé de développement d'une PAVM [182, 183]. Aussi, elle est liée à une mortalité hospitalière plus élevée pouvant arriver jusqu'à 42% [182, 184, 185, 186, 187, 188, 189]. En effet, de nombreuses études ont montré que le taux de mortalité associé à la réintubation était de 2,5 à 10 fois plus élevé que chez les patients qui n'ont pas été réintubés [189, 190, 191, 192].

Ainsi, La capacité d'identifier avec précision les patients à risque élevé d'échec d'extubation et les causes probables de cet échec ont un impact positif sur la morbidité et la mortalité tout en réduisant les défaillances dues à l'extubation et en améliorant la sécurité des patients au moment de la réintubation.

En d'autres termes, la réintubation peut simplement être un marqueur de sévérité de la maladie, sans morbidité ou mortalité directement attribuable. Ainsi, le lecteur est prié de ne pas tirer des conclusions de causalité sur la base de notre analyse.

Selon les données de la littérature, l'antibiothérapie inappropriée reste le facteur de risque le plus rapporté [193]. Ce facteur n'était pas associé à une surmortalité dans notre étude puisque l'antibiothérapie initiale a été considérée comme appropriée chez 33,3% des survivants vs 37,3% des décédés ($p = 0,82$).

Le choix de l'antibiothérapie initiale est un prédicteur important du pronostic chez les patients atteints de PAVM. L'adaptation et le moment de l'administration de l'antibiothérapie initiale sont cruciaux afin de réduire la mortalité. [194].

Les « guidelines » actuelles de l'ATS/IDSA concernant la gestion des PAVM soulignent le bénéfice clinique d'un traitement empirique approprié, qui est défini comme l'utilisation d'une antibiothérapie initiale avec une activité in vitro contre les micro-organismes identifiés provoquant l'infection [1]. Une antibiothérapie plus ciblée a le potentiel d'améliorer les résultats cliniques en cas de PAVM. [195].

En plus du choix de l'antibiotique initiale, le moment de l'initiation de cette dernière est également primordial. Un retard de l'administration des antibiotiques a été associé à une augmentation de la mortalité chez les sujets ayant reçu une antibiothérapie même appropriée contre l'AB-UR [179, 194]. Dans notre cohorte, ce paramètre n'a pas été évalué.

La colistine était l'antibiotique le plus couramment utilisé pour le traitement des épisodes de PAVM à AB. C'est une vieille molécule qui a été abandonner en raison de sa néphrotoxicité et sa neurotoxicité. Plus récemment, cette molécule a connu un regain d'intérêt et elle est devenue comme l'un des traitements de dernier recours pour les infections dues à l'AB-MR [196, 197, 198].

Durant toute la période de notre étude, la colistine n'a pas été utilisée comme une antibiothérapie empirique du fait de sa non disponibilité au niveau de la pharmacie de l'hôpital pendant une longue période.

Néanmoins, l'utilisation empirique de colistine peut se justifier dans certains établissements avec des taux d'incidence élevés de pathogènes résistants [199, 200]. Des études au futur devront explorer l'association entre l'utilisation de colistine comme traitement empirique et le pronostic des malades atteints d'infections à AB-MR.

La posologie optimale de la CLN reste toujours un problème controversé. D'autant plus que les données PK/PD sont limitées et le fait que les préparations commerciales actuelles contiennent des quantités différentes de la substance active [201, 202, 203].

Dans les études disponibles sur la PK / PD de la CLN, sa concentration sérique maximale (C_{max}) a été trouvée juste au-dessus du seuil de CMI (2mg/L) à l'états stable, ce qui ne peut probablement pas conduire à un seuil bactéricide souhaitable même avec des doses de 03 millions d'unités internationales (MIU), à savoir, 240 mg de colistiméthate de sodium (CMS) par voie intraveineuse toutes les 8 h [204, 205, 206]. En outre, cette concentration à l'état stable n'est acquise qu'après au moins 48h de l'administration de la CLN par voie intraveineuse [204]. Ces contraintes ont incité à utiliser une dose de charge élevée ainsi qu'une forte dose d'entretien de la CLN en intraveineux [207].

En effet, Plachouras et al. ont montré dans une étude qu'une dose de charge de 9 ou 12 MIU de CLN en perfusion de 15 min ou 2 heures avec une dose d'entretien de 4,5 MIU toutes les 12 h permet d'obtenir rapidement (<12 h)

une concentration plasmatique plus élevée par rapport au schéma posologique de 3 MUI en perfusion de 15 minutes toutes les 8 heures, où il faut attendre environ 48 heures pour atteindre 2 mg/L [206].

Dans une autre étude [208], des doses plus élevées de la CLN ont été administrées pour le traitement des infections potentiellement mortelles causées par des BGN sensibles uniquement à la CLN. Cette étude a clairement montré que le schéma posologique de 9 MUI de CLN fractionné en deux fois par jour, avec une dose de charge de 9 MUI, peut être utilisé avec une efficacité satisfaisante et relativement une faible néphrotoxicité, à condition d'assurer une adaptation en permanence du schéma posologique à la fonction rénale.

L'antibiothérapie optimale ne repose pas uniquement sur la concentration plasmatique optimale, mais aussi sur le site d'infection [209]. D'une façon intéressante, l'étude d'Imberti et al. a objectivé un seuil indétectable de la colistine dans le LBA chez des malades graves de réanimation, même avec une concentration plasmatique maximale de la CLN de 2,21 µg/ml après au moins 48h d'administration par voie intraveineuse avec une dose de 2MUI / 8h [210].

La mauvaise pénétration de la CLN par voie intraveineuse dans le parenchyme pulmonaire à inciter son utilisation par voie inhalée. Ainsi, des résultats favorables ont été rapportés avec l'utilisation de la CLN en nébulisation [211, 212], offrant une voie d'administration alternative lorsqu'il y a des inquiétudes concernant sa toxicité. Les doses recommandées de la CLN lorsqu'elle est administrée par inhalation sont comme suit [213] :

- ✚ Si poids corporel <40 kg : 0,5 MUI (40 mg) du CMS toutes les 12 h ;
- ✚ Si Poids corporel > 40 kg : 1,0 MUI (80 mg) du CMS toutes les 12 h ;
- ✚ Si infection pulmonaire récurrente ou sévère : 2,0 MUI (160 mg) du CMS toutes les 8 h.

L'association de la colistine inhalée à la voie intraveineuse dans le traitement des PN reste très controversée. En effet, Gu et al. dans une méta-analyse publiée en 2014 avaient montré que l'association de la nébulisation à la voie intraveineuse de la CLN était responsable d'une amélioration clinique significativement plus élevée par rapport à la prise de la CLN par voie intraveineuse seule. Par contre, aucune différence significative n'a été objectivée en terme d'éradication microbiologique, de mortalité hospitalière et en réanimation et aussi en terme de néphrotoxicité entre les deux groupes [214]. Ces résultats sont similaires à la dernière méta-analyse publiée récemment en 2016 où les auteurs ont conclu que la nébulisation associée à la voie intraveineuse de la CLN n'apportait pas de bénéfice thérapeutique en terme d'évolution clinique ou microbiologique [215]. La nébulisation de la CLN requiert l'examen de plusieurs facteurs comme le type du nébuliseur, la taille de particules d'aérosol, la position du patient, la gravité de l'obstruction des voies respiratoires. Chez un patient ventilé mécaniquement, il y a plus de facteurs à prendre en considération, à savoir la taille des voies respiratoires artificielles, l'humidité, la densité de gaz, le volume courant, etc., qui peuvent affecter la délivrance de l'antibiotique au niveau du site cible [216].

Bien que la supériorité d'une bithérapie n'ait jamais été démontrée comparativement à la monothérapie, son intérêt théorique réside principalement dans le fait d'augmenter la probabilité que le traitement empirique initial soit approprié [217, 218].

Effectivement, une étude observationnelle incluant des patients (de réanimation et d'autres services) avec infection à AB avait également montré qu'il n'y avait pas de bénéfice clinique de la bithérapie [219]. Néanmoins, une

revue systémique récente a conclu que le bénéfice de la bithérapie est bien supérieur à la monothérapie chez les patients gravement malades ayant une infection nosocomiale à AB [220].

Des faibles taux de réponse de la colistine en monothérapie [221, 222, 223, 224] ont conduit à son utilisation en combinaison avec d'autres antibiotiques ayant un effet synergique potentiel tels que la tigécycline, la rifampicine, le sulbactame et les carbapénèmes [225, 226, 227]. Toutefois, une étude récente comparant les associations colistine/tigécycline vs colistine/sulbactame vs colistine/carbapénèmes n'a pas objectivé de différence significative en terme de mortalité, de durée de séjour après l'infection, de cure microbiologique et même en terme d'effets indésirables [179].

Aussi, une autre étude récente comparant l'utilisation de la CLN en monothérapie vs la CLN en association (colistine/carbapénèmes, colistine/sulbactame, colistine/autres antibiotique) n'a pas objectivé de différence significative en terme d'évolution clinique et microbiologique [228].

La force de ce travail est du fait qu'il constitue le premier rapport à fournir des données détaillées concernant l'épidémiologie, les facteurs de risque d'acquisition ainsi que les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic spécifiques des PAVM à AB au Maroc.

Néanmoins, notre étude présente des limites. Premièrement, la taille de l'échantillon qui est faible et une erreur de type II peut être présente. Deuxièmement, son caractère mono-centrique. Ainsi, il peut y avoir eu un biais de sélection des patients et des modèles de référence, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats. Troisièmement, la nature rétrospective de notre

étude a donné lieu à des données incomplètes pour certains patients. Cette même nature n'a pas permis d'estimer la densité d'incidence ainsi que le taux de mortalité attribuable aux PAVM à AB, seulement la mortalité en soins intensifs a été enregistrée. Enfin, il ressort de notre étude le manque répété des antibiotiques tout au long de la période d'étude, l'accès restreint aux clichés thoraciques, et l'acheminement parfois long des résultats microbiologiques, ce qui a handicapé sérieusement les possibilités du diagnostic et l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste vis-à-vis des germes.



CONCLUSION



Le contrôle des PAVM à AB reste une préoccupation majeure au sein des services de réanimation à travers le monde ; mais essentiellement, dans les pays en voie de développement.

Les résultats de cette étude rétro-prospective suggèrent que l'incidence élevée des PAVM à AB et en particulier celle de l'AB ultra-résistant est alarmante. Le taux de résistance accru et en l'occurrence aux carbapénèmes de cette bactérie doit reconsidérer nos pratiques quotidiennes en terme de prévention et de prescription des antibiotiques.

Les PAVM à AB doivent être considérées spécialement chez les patients ayant une hospitalisation antérieure de quatre jours ou plus, une durée de séjour en réanimation de cinq jours ou plus et un cathéter veineux central.

La mortalité en réanimation reste élevée dans notre étude. Les facteurs de risques associés à la mortalité étaient : une durée d'antibiothérapie supérieure à sept jours, la réintubation et la présence d'une hospitalisation antérieure.

Ce travail constitue une base de départ pour une meilleure compréhension ainsi qu'une meilleure prise en charge des PAVM à AB. Ainsi, des programmes incluant la surveillance, le contrôle de l'infection et les protocoles de l'antibiothérapie sont prioritaires pour faire face à cette endémie. En effet, il apparait judicieux d'utiliser la colistine en association avec les carbapénèmes, la tigécycline ou la rifampicine seulement dans les infections à AB.

Des essais cliniques sont nécessaires pour guider le clinicien pour une meilleure prise en charge des infections à AB. Ce travail mériterait, alors, d'être appuyé par une étude multicentrique incluant plusieurs services de réanimation marocains et même magrébins.



RESUME



RESUME

Titre : Les déterminants et les facteurs pronostiques des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Acinetobacter baumannii*.

Auteur : SSOUNI Oussama

Mots-clés : *Acinetobacter baumannii* – Epidémiologie – Facteurs de risque – Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique – Pronostic.

Introduction : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à *Acinetobacter baumannii* (AB) sont fréquentes en milieu de réanimation. Les objectifs de notre étude étaient : l'évaluation de leurs caractéristiques épidémiologiques, l'identification des facteurs de risque (FDR) d'acquisition, ainsi que les facteurs de mauvais pronostic.

Matériel et Méthodes : Une étude cohorte rétrospective-prospective a été menée au service de Réanimation Médicale du CHU Ibn Sina du Janvier 2013 au Décembre 2015. Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant développé une PAVM avec germe identifié. Pour l'identification des FDR d'acquisition des PAVM à AB, deux groupes de patients ont été comparés : patients avec PAVM à AB vs patients avec PAVM à autres germes. Pour l'identification des facteurs associés à la mortalité, deux autres groupes ont été comparés : survivants vs décédés.

Résultats : 122 patients ont présenté une PAVM dont 60 dues à l'AB. Les FDR indépendants d'acquisition d'une PAVM à AB en analyse multivariée étaient : la présence d'un cathéter veineux central, une durée d'hospitalisation antérieure ≥ 4 jours et une durée de séjour en réanimation ≥ 5 jours. Les FDR indépendants du mauvais pronostic en analyse multivariée étaient : une durée d'antibiothérapie > 7 jours, la réintubation et la présence d'une hospitalisation antérieure.

Conclusion : L'incidence des PAVM à AB reste élevée. La présence d'un cathéter veineux central, une durée d'hospitalisation antérieure ≥ 4 jours et une durée de séjour en réanimation ≥ 5 jours étaient les déterminants. Les FDR associés à la mortalité étaient : une durée d'antibiothérapie > 7 jours, la réintubation et la présence d'une hospitalisation antérieure.

ABSTRACT

Title: Determinants and prognostic factors of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia.

Author: SSOUNI Oussama

Keywords: *Acinetobacter baumannii* – Epidemiology – Prognosis – Risk factors – Ventilator-associated pneumonia.

Introduction: *Acinetobacter baumannii* (AB) ventilator-associated pneumonia (VAP) is common in critically ill patients. The aims of this study were to describing the epidemiological characteristics of AB-VAP, to identify risk factors for acquisition and factors predictive of a poor outcome.

Materials and Methods: A retrospective-prospective study was conducted at the Medical Intensive Care Unit of the University Hospital Ibn Sina from January 2013 to December 2015. They were included in the study that all patients developed VAP with identified germ. For identification of risk factors of acquisition of AB VAP, two groups of patients were compared: patients with AB VAP vs patients with VAP caused by other germs. To identify factors associated with mortality, tow other groups were compared: Survivors vs died.

Results: 122 patients presented VAP among which 60 were caused by AB. They were Independent risk factors for acquisition of AB VAP in multivariate analysis: the presence of a central venous catheter before the occurrence of VAP, duration of prior hospitalization ≥ 4 days and ICU duration of stay ≥ 5 days. The mortality rate of AB VAP was 85%. The independent risk factors for poor outcome in multivariate analysis were: a duration of antibiotic treatment > 7 days, the reintubation and the presence of a previous hospitalization.

Conclusion: The incidence of AB VAP remains high. The presence of a central venous catheter, previous hospitalization duration ≥ 4 days and ICU duration of stay ≥ 5 days were the determining causes. The risk factors associated to the mortality were: a duration of antibiotic treatment > 7 days, the reintubation and the presence of a previous hospitalization.

ملخص

العنوان : المحددات و عوامل سوء التكهّن للإلتهابات الرئوية المرتبطة بالتنفس الإصطناعي الناجمة عن *الأسينيتوبكتر بوماني*.

من طرف : السوني أسامة.

الكلمات الأساسية : أسينيتوبكتر بوماني — الإلتهابات الرئوية المرتبطة بالتنفس الإصطناعي — الخصائص الوبائية — عوامل الخطر — عوامل سوء التكهّن.

مقدمة : إن الإلتهابات الرئوية المرتبطة بالتنفس الإصطناعي (إ.ر.م.ت.إ) الناجمة عن *الأسينيتوبكتر بوماني* جد شائعة في وحدات العناية المركزة. إذ كان الهدف من دراستنا : تقييم خصائصها الوبائية، تحديد عوامل الخطر المتعلقة بها فضلا عن عوامل سوء التكهّن.

الوسائل و الطرق : أجريت دراسة إسترجاعية-مرتبطة بمصاحبة الإنعاش الطبي للمستشفى الجامعي إين سينا إمتدت من شهر يناير 2013 إلى شهر دجنبر 2015 حيث همت جميع المرضى الذين أصيبوا ب إ.ر.م.ت.إ مع تعيين للجراثومة. لتحديد عوامل الخطر لاكتساب إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن أ.ب تمت مقارنة مجموعتين من المرضى : المرضى الذين عانوا من إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن أ.ب مع المرضى الذين عانوا من إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن جراثيم أخرى. لتحديد عوامل الوفيات، تمت مقارنة مجموعتين أخرتين : الناجين مقابل المتوفين.

النتائج : 122 مريضا عانوا من إ.ر.م.ت.إ، 60 حالة منها كانت ناجمة عن أ.ب. عوامل الخطر المستقلة لاكتساب إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن أ.ب في التحليل متعدد المتغيرات كانت كالتالي : وجود قسطرة وريدية مركزية، مدة إستشفاء سابقة ≤ 4 أيام، مدة إقامة في الإنعاش ≤ 5 أيام. معدل وفيات إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن أ.ب كان 85%. أما عوامل الخطر المستقلة لسوء التكهّن في التحليل المتعدد المتغيرات فكانت : مدة علاج تفوق 7 أيام بالمضادات الحيوية، إعادة التنبيب و وجود إستشفاء سابق.

خاتمة : يبقى معدل الإصابة ب إ.ر.م.ت.إ الناجمة عن أ.ب وعلى وجه الخصوص المتعلقة منها ب أ.ب الشديد المقاومة مرتفع. القسطرة الوريدية المركزية، مدة إستشفاء سابقة ≤ 4 أيام، مدة إقامة في الإنعاش ≤ 5 أيام كانت المحددات. عوامل الخطر المتعلقة بالوفيات كانت كالتالي : مدة علاج تفوق 7 أيام بالمضادات الحيوية، إعادة التنبيب و وجود إستشفاء سابق.



REFERNCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Niederman MS, Craven D, Bonten MJ, Chastre J, Craig W, Fagon J, Hall J, Jacoby G, Collef M, Luna C, Mandell L, Torres A, Wunderink R.
Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388-416.
- [2] Afshari A, Pagani L, Harbarth S.
Year in review 2011: Critical care – infection.
Crit Care 2012; 16:242–247.
- [3] Nair Gb, Niederman MS.
Ventilator-associated pneumonia : present understanding an ongoing debates.
Intensive care Med 2015; 41:34-48.
- [4] Gibot S, Bollaert PE.
Non bacteriological diagnosis of ventilator associated pneumonia.
Reanimation 2005; 14:238-244.
- [5] Chastre J, Fagon JY.
Ventilator-associated pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867–903.
- [6] Meduri GU, Wunderink RG, Leeper KV, Beals DH.
Management of bacterial pneumonia in ventilated patients: protected bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool.
Chest 1992; 101:500–8.

- [7] Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, Gharbi N, Chelly H, Hammami A, Bouaziz M.
***Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors.**
Int J Infect Dis 2013; 17:1225–1228.
- [8] Nhu NT, Lan NP, Campbell JI, Parry CM, Thompson C, Tuyen HT, Hoang NV, Tam PT, Le VM, Nga TV, Nhu Tdo H, Van Minh P, Nga NT, Thuy CT, Dung le T, Yen NT, Van Hao N, Loan HT, Yen LM, Nghia HD, Hien TT, Thwaites L, Thwaites G, Chau NV, Baker S.
Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam.
J Med Microbiol 2014; 63:1386–1394.
- [9] Almomani BA, McCullough A, Gharaibeh R, Samrah S, Mahasneh F.
Incidence and predictors of 14-day mortality in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in ventilator-associated pneumonia.
J Infect Dev Ctries 2015; 9:1323-1330.
- [10] Brahmi N, Beji O, Abidi N, Kouraichi N, Blel Y, El Ghord H, Thabet H, Amamou M.
Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter Baumannii* in ICI in Tunisia, where this pathogen is endemic.
J infect Chemother 2007; 13:400–4.

- [11] El-Saed A, Balkhy HH, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu AH, Arabi YM.
Acinetobacter is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia.
Int j infect dis 2013; 17:e696-701.
- [12] Vila J, Pachon J.
Therapeutic options for Acinetobacter baumannii infections.
Expert Opin Pharmacother 2008; 9:587–599.
- [13] Rodriguez-Bano J, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F .
Clinical features and epidemiology of Acinetobacter baumannii colonization and infection in Spanish hospitals.
Infect Control Hospital Epidemiol 2004; 25:819–824.
- [14] Wang H, Chen M, Ni Y, Liu Y, Sun H, Yu Y, Yu X, Mei Y, Liu M, Sun Z, Chu Y, Hu Z.
Antimicrobial resistance among clinical isolates from the Chinese Meropenem Surveillance Study (CMSS), 2003-2008.
Int J Antimicrob Agents 2010; 35:227–234.
- [15] Karageorgopoulos DE, Falagas ME.
Current control and treatment of multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii infections.
Lancet Infect Dis 2008; 8:751–762.

- [16] Fournier PE, Richet H.
The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities.
Clin Infect Dis 2006; 42:692-9.
- [17] Chang HC, Chen YC, Lin MC, Liu SF, Chung YH, Su MC, Fang WF, Tseng CC, Lie CH, Huang KT, Wang CC.
Mortality risk factors in patients with *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia.
J Formos Med Assoc 2011; 110:564-71.
- [18] Ozgur ES, Horasan ES, Karaca K, Ersoz G, Nayci Atis S, Kaya A.
Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors, clinical features, and outcomes.
Am J Infect Control 2014; 42:206-8.
- [19] Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP.
Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia.
Crit Care 2008; 12:R142.
- [20] Maragakis LL, Perl TM.
***Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options.**
Clin Infect Dis 2008; 46:1254-63.

- [21] Souli M, Galani I, Giamarellou H.
Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe.
Euro Surveill 2008; 13(47).
- [22] Kuo SC, Chang SC, Wang HY, Lai JF, Chen PC, Shiau YR, Huang IW, Lauderdale TL; TSAR Hospitals.
Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program.
BMC Infect Dis 2012; 28:12-200.
- [23] Bahador A, Taheri M, Pourakbari B, Hashemizadeh Z, Rostami H, Mansoori N.
Emergence of rifampicin, tigecycline, and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* in Iran; spreading of MDR strains of novel International Clone variants.
Microb Drug Resist 2013; 19:397-406.
- [24] Arvanitis M, Anagnostou T, Kourkoumpetis TK, Ziakas PD, Desalermos A, Mylonakis E.
The impact of antimicrobial resistance and aging in VAP outcomes: experience from a large tertiary care center.
PLoS One 2014; 9:e89984.

- [25] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O’Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Sequin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ.
Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies.
Lancet Infect Dis 2013; 13:665–671.
- [26] Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH.
A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians Criteria.
Crit Care Med 2012; 40:281–284.
- [27] Rosenthal VD.
International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009.
Am J Infect Control 2010; 38:95-104.
- [28] Madani N, Rosenthal VD, Dendane T, Abidi K, Zeggwagh AA, Abouqal R.
Health-care associated infections rates, length of stay and bacterial resistance in an intensive care unit of Morocco: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC).
Int Arch med 2009; 2:29.

- [29] Rello J, Ollendorf D, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH.
VAP Outcomes Scientific Advisory Group: Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database.
Chest 2002; 122:2115–2121.
- [30] Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C.
Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients.
Ann Int Med 1998; 129:433–440.
- [31] Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, Minopoulos GI, Zakynthinos S, Manolas KI.
Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria.
Intensive Care Med 2005; 31:1488–1494.
- [32] Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D.
Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment.
J Crit Care 2008; 23:138–147.

- [33] Ibrahim EH, L. Tracy, C. Hill, V.J. Fraser, M.H. Kollef.
The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes.
Chest 2001; 120:555–561.
- [34] Tejerina E, F. Frutos-Vivar, M.I. Restrepo, A. Anzueto, F. Abroug, F. Palizas.
Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia.
J Crit Care 2006; 21: 56–65.
- [35] Gillespie R.
Prevention and management of ventilator-associated pneumonia – the Care Bundle approach.
Southern Afr J Crit Care 2009; 25:44–51.
- [36] Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Parija SC.
Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: incidence and risk factors.
J Infect Dev Ctries 2009; 3:771–777.
- [37] Kollef MH.
Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia.
Crit Care Med 2004; 32:1396-1405.

- [38] 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 1993; 94:281-8.
- [39] Bercault N, Boulain T.
Mortality associated with ventilator-associated pneumonia in a adult intensive care unit : A prospective 135 matched-paired cohort study.
Crit Care Med 2001; 29:2303-9.
- [40] Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJM.
Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies.
Crit Care Med 2011; 39:2736–2742.
- [41] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT.
Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies.
Lancet Infect Dis 2013; 13:665–671.
- [42] Safdar N, Crnich CJ, Maki DG.
The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. Its relevance to developing effective preventive strategies.
Resp Care 2005; 50: 725-41.

- [43] Hunter JD.
Ventilator associated pneumonia.
BMJ 2012; 344:e3325.
- [44] Zolfaghari PS, Wyncoll DL.
The tracheal tube: gateway to ventilator- associated pneumonia.
Crit Care 2011; 15:310–317.
- [45] Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L.
Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies.
Respir Care 2013; 58:990–1007.
- [46] Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE.
Diagnosis of ventilator- associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard.
Curr Opin Infect Dis 2013; 26:140–150.
- [47] Rocha LA, Marques Ribas R, da Costa Darini AL, Gontijo Filho PP.
Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of *Staphylococcus aureus* in intensive care units.
Am J Infect Control 2013; 41:1236–1240.

- [48] Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, McAuley DF, Antonelli J, McCulloch C, Barr LC, McDonald NA, Dhaliwal K, Jones RO, Mackellar A, Haslett C, Hay AW, Swann DG, Anderson N, Laurenson IF, Davidson DJ, Rossi AG, Walsh TS, Simpson AJ.
C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients.
Blood 2011; 117:5178–5188.
- [49] Conway Morris A, Anderson N, Brittan M, Wilkinson TS, McAuley DF, Antonelli J, McCulloch C, Barr LC, Dhaliwal K, Jones RO, Haslett C, Hay AW, Swann DG, Laurenson IF, Davidson DJ, Rossi AG, Walsh TS, Simpson AJ.
Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients.
Br J Anaesth 2013; 111:778-87.
- [50] **CDC 2015.**
- [51] Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson Jr. WG.
Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute diffuse lung injury.
Chest 1981; 80:254–8.
- [52] Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson Jr. WG.
Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome.
Ann Intern Med 1983; 99:293–8.

- [53] Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM.
Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and non-bronchoscopic 'blind' bronchoalveolar lavage fluid.
Am Rev Respir Dis 1991; 143:1121–9.
- [54] Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL.
Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription.
Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:505–11.
- [55] Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, Mene ´ndez R, Asenjo MA, Torres A.
Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia.
Eur Respir J 2008; 31:356–362.
- [56] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH.
Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia.
Chest 2002; 122:262–8.
- [57] Fagon jy.
Diagnostic des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.
Réanimation 2006; 15:36–42.

- [58] Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB.
The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria.
Chest 1997; 112:445–57.
- [59] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F.
Invasive and non invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial.
Ann Intern Med 2000; 132:621–30.
- [60] Montravers P, Benbara A, Chterev V, Augustin P, Allou N.
Pneumopathies postopératoires - Particularités épidémiologiques, cliniques et diagnostiques.
Méd Mal Infect 2008; 38:S55–S58.
- [61] Grgurich PE, Hudcova J, Lei Y, Sarwar A, Craven DE.
Diagnosis of ventilator- associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard.
Curr Opin Infect Dis 2013; 26:140–150.
- [62] Gilbert K, Fine MJ.
Assesing prognosis and predicting patient outcomes in community – acquired pneumonia.
Semin Respir Infect 1994; 9:140-152.

- [63] Chastre J, Vian F, Bran P.
Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients.
Am Rev Respir Dis 1984; 130:924-929.
- [64] Wimberley MW.
Use of a bronchoscopy protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections.
Chest 1982; 81:556-562.
- [65] Ortqvist A, Kalin M, Lejdeborn L, Lundberg B.
Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community – acquired pneumonia.
Chest 1990; 97:576-82.
- [66] Chastre J, Fagon JY.
Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:231-240.
- [67] Cook D, Mandell L.
Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.
Chest 2000; 117:195S-197S.
- [68] Campbell GD.
Blinded invasive procedures in ventilator-associated pneumonia.
Chest 2000; 117:207S-211S.

- [69] Torres A, El-Biary M.
Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.
Chest 2000; 117:198S-202S.
- [70] Baughman RP.
Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia.
Chest 2000; 117:203S-206S.
- [71] The Canadian Critical Care Trials Group.
A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia.
N Engl J Med 2006; 355:2691-2693.
- [72] Vèné conférence de consensus.
Prévention des infection nosocomiale en réanimation – transmission croisée et nouveau-né exclus.
Réanimation 2010; 19:4-14.
- [73] Brunkhorst FM, Al-NawasB, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM.
Procalcitonin, C-reactive protein and APACHEII score for risk evaluation in patients with severe pneumonia.
Clin Microbiol Infect 2002; 8:93–100.
- [74] Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure GC, Bollaert PE.
Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and the diagnosis of pneumonia.
N Engl J Med 2004; 350:451–8.

- [75] Oppert M, Reinicke A, Muller C, Barckow D, Frei U, Eckardt KU.
Elevations in procalcitonine but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation.
Resuscitation 2002; 53:167–70.
- [76] Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B.
Alveolar and serum procalcitonin: Diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia.
Anesthesiol 2002; 96:74–9.
- [77] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M.
Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes.
J Immunol 2000; 164:4991–5.
- [78] Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M.
TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock.
Nature 2001; 410:1103–7.
- [79] Cars O, Hogberg LD, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg CS, So AD.
Meeting the challenge of antibiotic resistance.
BMJ 2008; 337:a1438.

- [80] Wester CW, Durairaj L, Evans AT, Schwartz DN, Husain S, Martinez E.
Antibiotic resistance: a survey of physician perceptions.
Arch Intern Med 2002; 162:2210-2216.
- [81] Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A.
New antibiotics for bad bugs: where are we?.
Ann Clin Microbiol Antimicrob 2013; 12:22.
- [82] Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, Bartlett JG.
The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.
Clin Infect Dis 2008; 46:155-164.
- [83] Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
Atlanta: CDC; 2013.
- [84] World Health Organization.
Antimicrobial resistance: Global report on surveillance.
Geneva: Switzerland; 2014.
- [85] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP.
Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.
Crit Care Med 1999; 27:887-92.

- [86] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, Stobberingh EE.
Indications for antibiotic use in ICU patients : a one-year prospective surveillance.
J Antimicrob Chemother 1997; 39:527-35.
- [87] Montay V, Alfandari S, Senneville E, Guery B, Georges H, Leroy O, Beuscart C.
Evaluation des prescriptions d'antibiotiques dans une unité de réanimation médicale.
Presse Med 1998; 27:700-4.
- [88] Kollef MH.
Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment.
Crit Care Med 2001; 29:1473–1475.
- [89] Kollef MH.
Inadequate antimicrobial treatment : an important determinant of outcome for hospitalized patients.
Clin Infect Dis 2000; 31:S131-8.
- [90] Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J.
Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites : implications for antimicrobial prescribing practices.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:608-13.

- [91] Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH.
Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia.
Crit Care Med 2001; 29:1109-15.
- [92] Höffken G, Niederman MS.
Nosocomial pneumonia : the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in ICU.
Chest 2002; 122:2183-96.
- [93] Niederman MS.
Can guidelines for the treatment of respiratory infections lead to reduced rates of antibiotic resistance ?
Semin Respir Infect 2001; 16:203-9.
- [94] Safdar N, Handelsman J, Maki DG.
Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia. A meta-analysis.
Lancet Infect Dis 2004; 4:519-27.
- [95] Roberts JA.
Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients.
Curr Pharm Biotechnol 2011; 12:2070-2079.
- [96] Roberts JA, Lipman J.
Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis.
Clin Pharmacokinet 2006; 45:755-773.

- [97] Roberts JA, Lipman J.
Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient.
Crit Care Med 2009; 37 (3):840-851.
- [98] Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K.
Antimicrobial dosing in obese patients.
Clin Infect Dis 1997;25:112-118.
- [99] Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, Fourrier F.
Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure.
Intensive Care Med 28:214-217.
- [100] Goncalves-Pereira J, Pova P.
Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams.
Crit Care 2011; 15:R206.
- [101] McKenzie C.
Antibiotic dosing in critical illness.
J Antimicrob Chemother 2011; 66 suppl 2:ii25-ii31.
- [102] Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, Drusano GL.
Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore.
Clin Infect Dis 2007; 44:79-86.

- [103] Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J.
Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it?
Crit Care Med; 36:2433-2440.
- [104] Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH.
Therapeutic drug monitoring of antimicrobials.
Br J Clin Pharmacol; 73:27-36.
- [105] Jehl F.
CASFM: recommandations 2014.
SFM ed. Paris: Société française de microbiologie; 2014.
- [106] Bedos JP, Allaouchich B, Armand-Lefèvre L, Baldesi O.
Strategies to reduce curative antibiotics use in the intensive care units (Adult and pediatric) – Guidelines and expert panel report.
Réanimation 2014; 23:558-582.
- [107] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL.
Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial.
Clin Infect Dis 2013; 56:236–244.
- [108] Clavel M.
Indications des aérosols d'antibiotiques chez les patients sous ventilation mécanique. Réanimation 2014; 23:271-7.

- [109] Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ.
Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*.
Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:106-15.
- [110] Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L.
Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomised trials.
BMJ 2004; 328:668-81.
- [111] Safdar N, Handelsman J, Maki DG.
Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia. A meta-analysis.
Lancet Infect Dis 2004; 4:519-27.
- [112] File TM Jr.
Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines.
Clin Infect Dis 2010; 51(Suppl 1):S42-47.

- [113] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM.
Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.
Clin Infect Dis 2007; 44:159–177.
- [114] Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E.
De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia.
Crit Care Med 2004; 32:2183-90.
- [115] Niederman MS, Souldountsi V.
De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator- associated pneumonia?
Clin Chest Med 2011; 32:517–534.
- [116] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J.
Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial.
JAMA 2003; 290:2588-98.

- [117] Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK.
Short- versus long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis.
Chest 2013; 144:1759–1767.
- [118] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Re ´gnier B, Brun-Buisson C, Chastre J.
Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.
Lancet 2010; 375:463–474 57.
- [119] Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B, Tamm M.
Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study.
Eur Respir J 2009; 34:1364–1375.
- [120] Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef MH, Hayden MK, Fraser VJ, Fridkin SK.
Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients.
Crit Care Med 2004; 32:2450-6.

- [121] van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J, Bonten MJ.
Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance.
Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:480-7.
- [122] Nicola C. Gordona, David W. Wareham.
Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance.
Int J Antimicrob Agents 2010; 35:219–226.
- [123] Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF.
Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam.
Int J Antimicrob Agents 2003; 21:58–62.
- [124] Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath A.
Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin–sulbactam treatment.
J Hosp Infect 2003; 54:32–8.
- [125] Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M.
Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*.
J Antimicrob Chemother 1998; 42:793–802.

- [126] Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE.
Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia.
J Infect 2008; 56:432–6.
- [127] Lee NY, Wang CL, Chuang YC, Yu WL, Lee HC, Chang CM.
Combination carbapenem–sulbactam therapy for critically ill patients with multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study.
Pharmacotherapy 2007; 27:1506–11.
- [128] Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, Wu JJ, Lu CL.
In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain.
J Antimicrob Chemother 2004; 53:393–5.
- [129] Gales AC, Jones RN, Forward KR.
Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the Sentry Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999).
Clin Infect Dis 2001; 32(Suppl 2):104–13.

- [130] Fierobe L, Lucet JC, Decré D.
An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients.
Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:35–40.
- [131] Li J, Nation RL, Turnidge JD.
Colistin: the re-emerging anti-biotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.
Lancet Infect Dis 2006; 6:589–601.
- [132] Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K.
Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic.
Clin Microb Infect 2005; 11:115–21.
- [133] Falagas ME, Kasiakou SK.
Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.
Clin Infect Dis 2005; 40:1333–41.
- [134] Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH.
Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy.
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:351–2.

- [135] Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI.
High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea.
J Antimicrob Chemother 2007;60:1163–7.
- [136] Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederens BM, Kluytmans JA, van Keulen PH.
Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, Etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains.
Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3726–30.
- [137] Ellis-Grosse E, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E.
The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin–aztreonam.
Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl 5):S341–53.
- [138] Oliva M, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Camos M, Rose GM.
A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744].
BMC Infect Dis 2005;5:88.

- [139] Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H.
Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia.
Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 68:140–151.
- [140] Guner R, Hasanoglu I, Keske S, Kalem AK, Tasyaran MA.
Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy.
Infection 2011; 39:515–518 71.
- [141] Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC.
Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:1756–1762.
- [142] Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, Wu JJ, Lu CL.
In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain.
J Antimicrob Chemother 2004; 53:393–5.

- [143] Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME.
Colistin monotherapy vs combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies.
Clin Microbiol Infect 2008;c14:816–27.
- [144] Rodriguez CH, De Ambrosio A, Bajuk M.
In vitro antimicrobials activity against endemic *Acinetobacter baumannii* multiresistant clones.
J Infect Dev Ctries 2010; 4:164–7.
- [145] Pankuch GA, Lin G, Seifert H.
Activity of meropenem with and without ciprofloxacin and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.
Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:333–6.
- [146] Principe L, D’Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P.
In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*.
Ann Clin Microbiol Antimicrob 2009; 8:18.
- [147] Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Centers for Diseases Control, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 : recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee.
MMWR Recomm Rep 2004; 53:1-36.

- [148] Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C ; Canadian Critical Care Trials Group ; Canadian Critical Care Society.
Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia.
Ann Intern Med 2004; 141:305-13.
- [149] Girault C, Tamion F, Beduneau G.
Évaluation des soins et pneumopathies nosocomiales en réanimation.
Rev Mal Respir 2006; 23:4S27–4S43.
- [150] Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD.
Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation.
BMJ 2005; 330:1243.
- [151] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG.
Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.
Clin Microbiol Infect 2012; 18:268-81.

- [152] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup.
Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.
Crit Care Med 2013; 41:580-637.
- [153] Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Vallés J, Rello J.
Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial Pneumonia.
Chest 1997; 112:1050-1054.
- [154] Rimel R.W, Tyson GW.
The neurologic examination in patients with central nervous system trauma.
J Neurosurg Nurs 1979; 12:148-52.
- [155] Yang YS, Lee YT, Huang TW, Sun JR, Kuo SC, Yang CH, Chen TL, Lin JC, Fung CP.
***Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia: is the outcome more favorable in non-ventilated than ventilated patients?**
BMC Infectious Diseases 2013; 13:142.

- [156] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.
J Chronic Dis 1987; 40:373-83.
- [157] Vincent JL, Moreno R, Takala J.
The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/ failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.
Intensive Care Med 1996; 22:707-710.
- [158] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.
APACHE II: a severity of disease classification system.
Crit Care Med 1985; 13:818-29.
- [159] Inchai J, Liwsrisakun C, Theerakittikul T, Chaiwarith R, Khositsakulchai W, Pothirat C.
Risk factors of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a Medical Intensive Care Unit of University Hospital in Thailand.
J Infect Chemother 2015; 21:570-4.
- [160] Chan MC, Chiu SK, Hsueh PR, Wang NC, Wang CC, Fang CT.
Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study.
PloS One 2014; 9:e85973.

- [161] Chittawatanarat K.
Microbiology, resistance patterns, and risk factors of mortality in ventilator-associated bacterial pneumonia in a northern Thai tertiary-care university based general surgical intensive care unit.
Infect Drug Resist 2014; 7:203–210.
- [162] Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K.
Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and risk factors.
Scand J Infect Dis 2010; 42:741–746.
- [163] Al-Obeid S, Jabri L, Al-Agamy M, Al-Omari A, Shibl A.
Epidemiology of extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) at Security Forces Hospital (SFH) in Kingdom of Saudi Arabia (KSA).
J Chemother 2015; 27:156-62.
- [164] Rosenthal VD.
International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module.
Am J Infect Control 2014 ; 42:942-56.
- [165] Pournaras S, Koumaki V, Gennimata V, Kouskouni E, Tsakris A.
In Vitro Activity of Tigecycline Against *Acinetobacter baumannii*: Global Epidemiology and Resistance Mechanisms.
Adv Exp Med Biol 2016; 897:1-14.

- [166] Guven T, Yilmaz G, Guner HR, Kaya Kalem A, Eser F, Tasyaran MA.
Increasing resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii*: are we going to be defeated?
Turk J Med Sci 2014; 44:73–78.
- [167] Spiliopoulou A, Jelastopulu E, Vamvakopoulou S, Bartzavali C, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, Christofidou M.
In vitro activity of tigecycline and colistin against *A. baumannii* clinical bloodstream isolates during an 8-year period.
J Chemother 2015; 27:266-70.
- [168] Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI.
High rates of resistance 319 to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea.
J Antimicrob Chemother 2007; 60:1163-7.
- [169] Playford EG, Craig JC, Iredell JR.
Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences.
J Hosp Infect 2007; 65:204-11.
- [170] Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G.
Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study.
Critical Care Med 2008; 36:807-11.

- [171] Baran G, Erbay A, Bodur H, Onguru P, Akinci E, Balaban N.
Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections.
Int J Infect Dis 2008; 12:16-21.
- [172] Munoz-Price LS, Weinstein RA.
***Acinetobacter* infection.**
N Engl J Med 2008; 358:1271-81.
- [173] Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC.
Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: role of multi-drug resistant pathogens.
J Infect Dev Countries 2010; 4:218-25.
- [174] Gladstone P, Rajendran P, Brahmadathan KN.
Incidence of carbapenem resistant nonfermenting Gram negative bacilli from patients with respiratory infections in the intensive care units.
Indian J Med Microbiol 2005; 23:189-91.
- [175] Mathai AS., Aroma Oberoi, Sheeba Madhavan, Parmdeep Kaur.
***Acinetobacter* infections in a tertiary level intensive care unit in northern India: Epidemiology, clinical profiles and outcomes.**
J Infect Public Health 2012; 5:145-152.

- [176] Zhou HY, Yuan Z, Du YP.
Prior use of four invasive procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis.
Int J Infect Dis 2014; 22:25-30.
- [177] Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW.
Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia.
J Antimicrob Chemother 2007; 59:525–30.
- [178] Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J.
Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization.
Emerg Infect Dis 2007; 13:97-103.
- [179] Khawcharoenporn T, Pruetpongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy LM, Apisarnthanarak A.
Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia.
Int J Antimicrob Agents 2014; 43:378-82.
- [180] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Ferná'ndez-Hinojosa E, Aldabo' - Palla' s T, Cayuela A, Marquez-Va' caro JA.
***Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings.**
Intensive Care Med 2005;31:649-55.

- [181] Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A.
The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia.
Chest 2008; 134:1208-16.
- [182] Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB.
Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation.
Chest 1997; 112:186-192.
- [183] Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J.
Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation.
Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:137-141.
- [184] Demling RH, Read T, Lind LJ, Flanagan HL.
Incidence and morbidity of extubation failure in surgical intensive care patients.
Crit Care Med 1988; 16:573-577.
- [185] Seymour CW, Martinez A, Christie JD, Fuchs BD.
The outcome of extubation failure in a community hospital intensive care unit: a cohort study.
Crit Care 2004; 8:R322-R327.

- [186] Rashkin MC, Davis T.
Acute complications of endotracheal intubation. Relationship to reintubation, route, urgency, and duration.
Chest 1986; 89:165-167.
- [187] Daley BJ, Garcia-Perez F, Ross SE.
Reintubation as an outcome predictor in trauma patients.
Chest 1996; 110:1577-1580.
- [188] Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(2):489-493.
- [189] Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE.
Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study.
JAMA 2002; 287:345-355.
- [190] Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI.
Outcome of reintubated patients after scheduled extubation.
J Crit Care 2011; 26:502-509.
- [191] Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L.
Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients.
Crit Care Med 2011; 39:2612-2618.

- [192] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M.
Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation.
N Engl J Med 2004; 350:2452- 2460.
- [193] Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Yagüe G.
Multidrug and carbapenemresistant *Acinetobacter baumannii* infections: Factors associated with mortality.
Med Clin 2012; 138:650-655.
- [194] Inchai J, Pothirat C, Liwsrisakun C, Deesomchok A, Kositsakulchai W.
Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and prognostic indicators of 30-day mortality.
Jpn J Infect Dis 2015; 68:181-6.
- [195] Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, Mindru C, Fey PD, Kalil AC.
What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression.
Clin Infect Dis 2012; 54:670-680.
- [196] Kempf M, Rolain JM.
Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options.
Int J Antimicrob Agents 2012; 39:105-114.

- [197] Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E.
Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review.
Int J Antimicrob Agents 2011; 37:102-109.
- [198] Dizbay M, Altuncekcic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D.
Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia.
Int J Antimicrob Agents 2008; 32:29-32.
- [199] Ioannides K, Myrianthefs P, Baltopoulos G.
Colistin as a first choice antibiotic for the initial empiric antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia.
Eur Respir J 2007; 30:1234-1235.
- [200] Rios FG, Luna CM, Maskin B, Valiente AS, Lloria M, Gando S, Sosa C, Baquero S, Llerena C, Petrati C and Apezteguia C.
Ventilator-associated pneumonia due to colistin susceptible-only microorganisms.
Eur Respir J 2007; 30:307-313.
- [201] Gordon NC, Wareham DW.
Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance.
Int J Antimicrob Agents 2010; 35:219-26.

- [202] Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR.
Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.
Lancet Infect Dis 2006; 6:589–601.
- [203] Michalopoulos AS, Falagas ME.
Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients.
Ann Intensive Care 2011; 1:30.
- [204] Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S.
Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study.
Clin Ther 2008; 30:143–51.
- [205] Daikos GL, Skiada A, Pavleas J, Vafiadi C, Salatas K, Tofas P.
Serum bactericidal activity of three different dosing regimens of colistin with implications for optimum clinical use.
J Chemother 2010; 22:175–8.

- [206] Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I.
Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by Gram-negative bacteria.
Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3430–6.
- [207] Gurjar M.
Colistin for lung infection: an update.
J Intensive Care 2015 22; 3:3.
- [208] Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S.
High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study.
Clin Infect Dis 2012; 54:1720–6.
- [209] Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M.
Ventilator-associated pneumonia in the ICU.
Crit Care. 2014; 18:208.
- [210] Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M.
Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration.
Chest 2010; 138:1333–9.

- [211] Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH.
Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin Infect Dis 2005; 41:754–7.
- [212] Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z.
Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study.
Respir Med 2008; 102:407–12.
- [213] Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ.
Time-kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:317-23.
- [214] Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC.
Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis.
Int J Antimicrob Agents 2014; 44:477-85.
- [215] Demirdal T, Sari US, Nemli SA.
Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*?
Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15:11.

- [216] Dhand R, Guntur VP.
How best to deliver aerosol medications to mechanically ventilated patients.
Clin Chest Med 2008; 29:277–96.
- [217] Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L.
Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients : systematic review and meta-analysis of randomised trials.
BMJ 2004; 328:668-81.
- [218] Safdar N, Handelsman J, Maki DG.
Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia. A meta-analysis.
Lancet Infect Dis 2004; 4:519-27.
- [219] López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho Montero J.
Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort.
J Antimicrob Chemother 2014; 69:3119–26.
- [220] Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME.
Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrugresistant *Acinetobacter* infections: a systematic review.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33:1675–85.

- [221] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M.
Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP.
Clin Infect Dis 2003; 36:1111–8.
- [222] Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gündogan K, Doganay M.
Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment?
J Infect Chemother 2012; 18:872–7.
- [223] Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P.
Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial.
Clin Infect Dis 2013; 57:349–58.
- [224] Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH.
Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.
Clin Infect Dis 2005; 41:754–7.

- [225] Mutlu Yilmaz E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney AK, Guvenc T.
Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*.
Int J Antimicrob Agents 2012; 40:332–6.
- [226] Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías ME, García-Curiel A.
Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.
Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:1165–72.
- [227] Pongpech P, Amornopparattanakul S, Panapakdee S, Fungwithaya S, Nannha P, Dhiraputra C.
Antibacterial activity of carbapenem-based combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.
J Med Assoc Thai 2010; 93:161–71.
- [228] Batirel A.
Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33:1311-22.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 259

سنة : 2016

المحددات وعوامل سوء التكهن للالتهابات الرئوية المرتبطة بالتنفس الاصطناعي الناجمة عن الأسينيتوبكتر بوماني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: أسامة السوني

المزاد في: 14 شتنبر 1985 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أسينيتوبكتر بوماني - الإلتهابات الرئوية المرتبطة بالتنفس الاصطناعي -
الخصائص الوبائية - عوامل الخطر - عوامل سوء التكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أمين علي زكواغ

أستاذ في الإنعاش الطبي

مشرف

السيد: خالد عبيدي

أستاذ في الإنعاش الطبي

السيد: رضوان أبو قال

أستاذ في الإنعاش الطبي

أعضاء

السيد: مصطفى عليلو

أستاذ في التخدير والإنعاش

السيد: طارق دندان

أستاذ في الإنعاش الطبي