

Pneumonie acquise sous ventilation mécanique et mortalité : réelle implication ou simple association ?

Ventilator-associated pneumonia and mortality: a true involvement or only an association?

N. Bercault

Reçu le 30 novembre 2012 ; accepté le 19 février 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Si la pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) augmente la morbidité, son rôle exact dans la mortalité reste débattu. La mortalité rapportée dans les études varie de 15 à 70 %. Cette variabilité peut s'expliquer de plusieurs façons : 1) le diagnostic de PAVM ne bénéficie pas de gold standard en dehors de l'histologie, ce qui explique la disparité des critères diagnostiques utilisés ; 2) de nombreux événements en modifient le pronostic, au premier rang desquels le caractère adapté de l'antibiothérapie empirique ; 3) de nombreuses pathologies impriment leur propre gravité sur celle de la PAVM, le mécanisme de mortalité en réanimation étant de ce fait difficile à déterminer avec précision ; 4) les approches statistiques permettant de lier PAVM et mortalité sont nombreuses, sans qu'aucune ne soit reconnue comme référence. En conclusion, différencier la mortalité attribuable à la PAVM de la mortalité associée, dues aux comorbidités, reste une problématique incomplètement résolue.

Mots clés Pneumonie acquise sous ventilation mécanique · Mortalité attribuable · Pronostic · Réanimation

Abstract If ventilator-associated pneumonia (VAP) is known to increase morbidity, its exact role in intensive care unit (ICU) mortality remains debated. Mortality rates reported in numerous studies vary from 15 to 70%. This variability can be explained in several ways. First, since the gold standard to diagnose VAP, i.e. histological examination, is not applicable in routine practice, diagnosis remains difficult and heterogeneous in the different studies. Second, many events alter the prognosis of VAP, especially the appropriateness of empirical antibiotic therapy. Third, many associated pathologies add their own impact on mortality to that

of VAP. The cause of death in the ICU is therefore difficult to determine with precision. Finally, statistical approaches to link VAP and mortality are numerous, but none is recognized as a gold standard. In conclusion, differentiating VAP-related mortality from mortality due to comorbidities remains a problem incompletely solved in critically ill patients.

Keywords Ventilator associated pneumonia · Attributable mortality · Prognosis · Intensive care unit.

Introduction

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est la plus fréquente des infections nosocomiales en réanimation. Elle est associée à une augmentation de la morbidité, responsable notamment d'une augmentation de la durée de séjour et de la durée de ventilation mécanique en réanimation [1]. Elle est en outre responsable d'un surcoût de prise en charge [2].

Aggravant la morbidité, il serait logique de penser que la PAVM génère aussi une surmortalité. Cet impact pronostique est en effet rapporté dans différentes études [3-5]. Cependant, la mortalité attribuable à la PAVM reste un thème incomplètement résolu, d'autres études ne retrouvant pas cette surmortalité [6,7], notamment des études récentes utilisant une méthodologie statistique nouvelle [8,9]. De plus, plusieurs études ont prouvé l'efficacité de différentes mesures préventives des PAVM sans parvenir à montrer une diminution de mortalité. Deux méta-analyses récentes illustrent ce paradoxe. Pillegi et al. [10] avaient rapporté une diminution des PAVM par décontamination digestive sélective, mais sans trouver une amélioration de la survie. Huang et al. [11] comparant la prévention des ulcères digestifs en réanimation, soit par antagonistes des récepteurs H2, soit par sucralfate, avaient identifié une moindre incidence des

N. Bercault (✉)
Service de réanimation médicale polyvalente,
CHR Orléans, hôpital de la Source,
14 avenue de l'Hôpital, BP 86709,
F-45067 Orléans cedex 2
e-mail : nicolas.bercault@chr-orleans.fr

PAVM dans le groupe sucralfate sans réduction de la mortalité.

Préciser l'impact pronostique de la PAVM reste pourtant une tâche essentielle pour trois raisons principales. L'information au patient se doit d'être la plus exhaustive possible et doit donc lui permettre d'appréhender au mieux son pronostic. La mise en place des procédures de prévention doit être hiérarchisée selon différents critères, dont le risque de mortalité. Enfin, la connaissance de l'impact pronostique d'un événement conditionne pour une part la pertinence des études cliniques, en intervenant, par exemple, dans le choix des facteurs d'appariement des études de type exposés/non exposés.

Plusieurs éléments peuvent aider à comprendre les divergences de vue quant à la mortalité des PAVM en réanimation. Le diagnostic de PAVM est difficile à établir car il n'existe pas de gold standard, d'où les différences dans les méthodes diagnostiques utilisées [12,13]. L'évolution des PAVM est soumise à différents paramètres, comme le caractère adapté du traitement antibiotique [14] ou le type de micro-organismes responsables de l'infection, avec son profil de résistance [15]. Les populations recrutées sont variables et souvent hétérogènes. Le mécanisme du décès en réanimation est rarement défini avec exactitude [16,17]. De nombreux événements concourant à cette mortalité interfèrent les uns avec les autres (décompensation d'une comorbidité, gravité de la pathologie responsable de l'admission en réanimation, iatrogénie et infections nosocomiales). Pour finir, la construction des études et les outils statistiques utilisés sont divers et variés.

Après avoir répertorié les études de cohorte rapportant la mortalité des PAVM en réanimation, ce travail détaillera les facteurs confondants qui peuvent expliquer la variabilité des taux de mortalité. Enfin seront abordées les diverses méthodologies statistiques qui permettent de lier PAVM et mortalité.

Les études de cohorte

Dix-huit études ont recherché le rôle pronostique de la PAVM [2,4-7,18-30]. Bien que certaines se qualifiaient d'études cas/témoins [2,4,6,18-21], toutes suivaient une construction de type exposés/non exposés. La mortalité rapportée variait de 14 à 70 % pour les groupes exposés (PAVM+) contre 5 à 39 % pour les groupes non exposés (Tableau 1). Ces études différaient par de nombreux éléments : les facteurs d'appariement (les comorbidités n'étaient prises en compte que dans sept études), les populations recrutées (six études incluaient uniquement des traumatisés, sept avaient des recrutements hétérogènes), les critères diagnostiques de PAVM (huit études autorisaient un diagnostic microbiologique par simple aspiration trachéobronchique non fibroscopique) ou les méthodolo-

gies statistiques (seules cinq études prenaient en compte le facteur temps, soit par modélisation de Cox, soit par la méthode de Kaplan Meier). Ces différences participaient à la variabilité des résultats : huit études rapportaient une surmortalité dans le groupe PAVM, dont deux avaient un recrutement hétérogène [4,22]

Le diagnostic de PAVM est incertain

Les seuls critères cliniques ou radiologiques sont insuffisants pour porter un diagnostic de certitude, même si on ne peut en nier leur valeur d'orientation. Dans une cohorte de 50 patients souscrivant à ces critères, seuls 30 % avaient réellement développé une PAVM [31]. Singh et al. [32] ne retrouvaient que 30 % de PAVM chez 129 patients ayant un nouvel infiltrat radiologique. Plus récemment, le diagnostic radioclinique a été comparé aux résultats autopsiques, confirmant la mauvaise efficacité de ces critères [12].

Le diagnostic de PAVM ne peut donc qu'être évoqué sur un faisceau d'arguments parmi lesquels les critères microbiologiques. La controverse entre prélèvements invasifs ou non invasifs n'est toujours pas résolue. En 1984, Chastre et al. rapportaient une concordance entre le brossage télescopique protégé (BTP) et les cultures de tissus pulmonaires [33]. Seize ans plus tard, Torres et al. [34] concluaient eux à une efficacité limitée du BTP, du lavage bronchoalvéolaire (LBA) et de l'aspiration trachéale (AT) en les comparant au gold standard histologique. Enfin, douze ans après, Michetti et al. [35] privilégiaient le LBA dans la prise en charge des PAVM chez les traumatisés thoraciques. Le débat entre cultures quantitatives ou qualitatives reste lui aussi ouvert : prôné par certains [36], l'intérêt de la culture quantitative est remis en question par d'autres [37]. La difficulté diagnostique est encore augmentée par l'antibiothérapie préalable qui diminue les performances des prélèvements microbiologiques [38].

Cette incertitude diagnostique induit plusieurs phénomènes : 1) elle a été à l'origine de nombreuses définitions de la PAVM variant selon les époques et les pays, les uns autorisant les techniques de prélèvements non invasives, les autres l'y obligeant. L'une des plus utilisées a été le CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), décrit dans le Tableau 2. La valeur discriminante de ce score a cependant été remise en question. Chez 201 patients artificiellement ventilés, dont 88 ayant développé une PAVM, Luyt et al. [13] retrouvaient au premier jour un CPIS analogue pour les patients avec et sans PAVM, respectivement 6,4 +/-1,4 et 6,2 +/-1,6. A J3, un CPIS de 6 n'était pas discriminant, et un score de 7 n'améliorait la spécificité que de 47 à 66 % ; 2) l'absence de gold standard, en dehors des critères histologiques, introduit un doute sur le bien-fondé des populations recrutées dans les études ; 3) les incidences de PAVM rapportées sont éminemment variables, de 10 à 30 % [1] ;

Tableau 1 Mortalité dans les études de type exposés / non exposés

	Collectif		Mortalité brute				Mortalité ajustée			Ajustement		Statistiques Cox/KM
	PAVM +/-	Patients	AT	PAVM+	PAVM-	P	OR	95 %CI	p	Gravité	Comorbidité	
Tegerina [6]	439/439	MC	oui	38 %	38 %	NS	1	0,80-1,18	NS	oui	oui	non
Cavalcanti [18]	62/62	T	non	23 %	23 %	NS	1	0,4-2,3	NS	oui	non	non
Cocanour [19]	70/70	T	oui	14 %	14 %	NS	1	0,50-2,32	NS	oui	non	non
Nseir [20]	77/77	M	non	65 %	29 %	0,04	7,5	3,2-18,6	0,001	oui	non	oui
Kallel [21]	57/57	T	oui	30 %	12 %	0,02	3	1,1-8,0	0,03	oui	non	oui
Hugonnet [2]	97/97	M	non	32 %	25 %	NS	1,3	0,8-2,0	NS	non	non	non
Erbay [22]	37/60	MT	non	70 %	36 %	0,003	4,4	1,8-10,6	0,002	non	non	non
Rincon-ferrari [23]	72/72	T	non	21 %	15 %	NS	1,5	0,6-3,4	NS	oui	non	non
Rello [24]	813/2816	MCT	oui	30 %	35 %	NS	-	-	NS	oui	non	oui
Leone [25]	58/58	T	non	17 %	24 %	NS	0,7	0,3-1,6	NS	oui	non	oui
Bercault [4]	135/135	MCT	non	41 %	14 %	0,0001	2,1	1,2-3,6	0,008	oui	oui	oui
Heyland [26]	173/173	MCT	oui	24 %	18 %	NS	1,3	0,4-14	NS	oui	non	non
Papazian [7]	85/85	MC	non	40 %	39 %	NS	-	-	NS	oui	oui	non
Baker [27]	29/58	T	non	24 %	24 %	NS	1	-	NS	oui	oui	non
Cunnon * [28]	20/40	M	oui	55 %	5 %	<0,001	23	-	<0,002	non	non	non
Cunnon * [28]	20/40	C	oui	55 %	7 %	<0,001	1,51	-	<0,0002	non	non	non
Fagon [5]	48/48	M	non	54 %	27 %	<0,01	2	1,6-2,5	<0,01	oui	non	non
Leu [29]	74/74	MC	oui	20 %	14 %	NS	-	-	NS	oui	oui	non
Craig [30]	54/54	M	oui	20 %	6 %	<0,01	3,6	-	<0,001	non	oui	non

* même étude, mais les patients chirurgicaux et médicaux sont étudiés séparément. PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; patients MCT : médicaux, chirurgicaux, traumatologiques ; AT : le diagnostic microbiologique est fait par simple aspiration trachéo-bronchique non fibroscopique ; Cox/KM : l'analyse est supportée par les modèles de Cox ou de Kaplan-Meier (méthodes intégrant le facteur temps) ; OR : odds ratio ; 95 % CI, intervalle de confiance à 95 % ; NS : non significatif

	0	1	2
Température (°C)	36,5 – 38,4	38,5 – 38,9	< 36 ou > 39
PO₂ / FiO₂ *	> 240 ou SDRA**	-	< 240 sans SDRA
Leucocytose (/mm³)	4000 - 11000	< 4000 ou > 11000	< 4000 ou > 11000 + formes immatures
Radiopulmonaire	Pas d'infiltrat	Infiltrat diffus	Infiltrat localisé
Secrétions trachéales	Rares	Abondantes	Abondantes et purulentes
Culture des sécrétions trachéales	Négative	Positive	Positive au même germe qu'au Gram

* : pression artérielle en oxygène rapportée à la fraction en oxygène dans l'air insufflé. ** : syndrome de défaillance respiratoire aigu. Un score supérieur à 6/12 est en faveur d'une pneumopathie

4) la mortalité globale des patients atteints de PAVM varie de 14 à 70 % (Tableau 1). La mortalité attribuable varie quant à elle de 0 à 50 % [1]. L'étude de Klompas et al. [39] illustre bien cette variabilité en chiffrant la mortalité selon la méthode diagnostique utilisée. La densité d'incidence des PAVM décroît de 26 à 0,2 événements pour 1000 jours de ventilation, des définitions les moins restrictives aux définitions les plus restrictives. Seules les définitions incluant des témoins de la détérioration de l'hématose sont associées à une surmortalité.

Les avis sur l'intérêt pronostique des prélèvements fibroscopiques sont très partagés. Michetti et al. [35] ont comparé la mortalité entre deux groupes de polytraumatisés suspects de PAVM dans une étude non randomisée. Le premier groupe respectait le protocole diagnostique du service (AT puis LBA pour adapter l'antibiothérapie), le second hors protocole, ne bénéficiait pas du LBA. La mortalité était inférieure dans le premier groupe (6,3 vs 22 %, $p=0,006$) et ce même après ajustement sur la gravité et la durée de ventilation. Un changement d'attitude dans le diagnostic des PAVM a été rapporté dans une étude comparant deux périodes [40]. Dans une première période, le diagnostic utilisait une méthode

fibroscopique chez 37 % des 110 patients suspects de PAVM et chez 58 % des 94 patients suspects au cours de la seconde période ($p=0,004$). La mortalité diminuait de 37 à 17 % ($p=0,003$) entre les deux périodes. Fagon et al. [41] ont évalué le pronostic de 204 patients (diagnostic invasif de PAVM) par rapport à 209 témoins. La mortalité brute était significativement plus élevée dans le groupe témoin à J14 (26 vs 16 %), et à J28, un diagnostic non fibroscopique de PAVM ressort comme facteur de mortalité après ajustement sur différents critères de gravité (Tableau 3). Quatre autres études randomisées [42-45] ont comparé les conséquences pronostiques des PAVM selon le mode diagnostique (Tableau 3). Aucune de ces études ne parvint à confirmer les résultats précédents. Shorr et al. [46], dans une méta-analyse incluant 628 patients, ont rapporté une mortalité analogue, quel que soit le mode de prélèvement pulmonaire. Une autre méta-analyse [3] enrôlant 24 186 patients, montrait une surmortalité globale des patients avec PAVM (odds ratio, OR = 1,96) ; mais cette surmortalité disparaît en restreignant l'analyse aux neuf études dans lesquelles le diagnostic de PAVM était établi au moyen de prélèvements pulmonaires fibroscopiques avec cultures quantitatives.

	EFFECTIF		MORTALITÉ (%)	p
	Dg fibro +	Dg fibro -	Dg fibro + Vs Dg fibro -	
Fagon [41]	204	209	Brute 16 vs 26 Attribuable HR 1,5 95 % CI [1,1-2,1]	0,02 0,05
Sanchez Nieto [44]	24	27	Brute 46 vs 29 Ajustée 29 vs 10	NS NS
Sole-Violan [45]	45	43	Brute 22 vs 21	NS
Canadian critical trial group [43]	365	374	Brute 13,1 vs 11,8 Attribuable HR 1,01 95 % CI [0,7-1,3]	NS NS
Ruiz [42]	39	37	Mortalité brute 46 vs 38 Mortalité ajustée 16 vs 11	NS NS

Dg Fibro : diagnostic avec prélèvements pulmonaires fibroscopiques ; HR : hazard ratio ; 95 % CI : intervalle de confiance à 95 %

Plusieurs phénomènes modulent le pronostic des PAVM

Non seulement la méthode diagnostique influe sur le taux de mortalité rapporté dans les études, mais lorsque ce diagnostic est posé, trois principaux facteurs en modifient l'évolution : l'adéquation de l'antibiothérapie, le caractère résistant ou non des micro-organismes responsables et le délai d'apparition de l'infection.

Rôle de l'antibiothérapie initiale

Le pourcentage d'antibiothérapie inadéquate varie de 20 à 70 % selon les études [1]. Intuitivement, il paraît évident que plus un patient reçoit précocement une antibiothérapie adaptée, meilleur serait son pronostic. Baughman et al. [47] ont confirmé cette intuition en montrant que la survie du patient augmentait d'autant plus que la décroissance bactérienne des PAVM était rapide. Une méta-analyse a entériné cette surmortalité en cas d'antibiothérapie empirique inadéquate chez 813 et 323 patients selon le type d'études incluses (respectivement OR 2,34 ; intervalle de confiance 95 % (95 %CI) = 1,51-3,63; $p=0,001$ et OR 3,03 ; 95 % CI = 1,12-8,19 ; $p=0,02$) [48]. Le Tableau 4 répertorie les études les plus récentes sur l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale et la mortalité des PAVM [14, 49-59]. Quatre sur douze

[50,52,53,57] ne retrouvaient pas de différence de mortalité, quelle que soit l'adéquation de l'antibiothérapie initiale. Pour trois d'entre elles [50,52,57], l'absence de surmortalité n'était authentifiée qu'après ajustement sur la gravité des patients. L'étude de Clerc'h et al. [51] a rapporté l'importance de la gravité du patient dans l'interprétation des résultats : l'inadaptation du traitement initial ne jouait un rôle pronostique que pour les patients les moins graves (*Logistic Organ Dysfunction Score*, $LODS \leq 4$), alors que pour les autres, la mortalité en réanimation des deux groupes de patients (antibiothérapie adaptée vs inadéquate) était comparable : 72 vs 61 % ($p=0,3$). C'est donc non seulement l'adéquation initiale de l'antibiothérapie qui influe sur l'évolution de la PAVM, mais aussi la gravité du patient. Un autre paramètre doit être pris en compte, le délai d'instauration de l'antibiothérapie. Deux études [54,58] ont confronté deux groupes de patients recevant tous deux une antibiothérapie efficace sur les microorganismes responsables de la PAVM, cependant un groupe recevait son traitement avec retard. Ce dernier groupe avait une surmortalité significative dans les deux études (respectivement, +34 et +42 %), et cela même après ajustement sur les critères de gravité dans une des deux études [58]. Mathevon et al. ont montré chez 25 patients présentant une PAVM ou une bactériémie que non seulement le retard de mise en œuvre d'une antibiothérapie adéquate influait négativement sur le pronostic de ces infections (délai

Tableau 4 Antibiothérapie empirique et pronostic des PAVM

	Collectif	AT	Nb patients ABT ad / Inad	Mortalité brute (%) ABT ad / Inad	Mortalité ajustée
Muscudere 2012 [15]	MC	oui	313 / 37	11,8 – 35,1 ($p=0,0001$)	OR : 3,05 95 % CI : 1,25-7,45 $p=0,01$
Joseph 2012 [14]	MC	oui	24 / 12	-	OR : 2 95 % CI : 1,1-3,5 $p=0,001^*$
Tseng 2012 [50]	-	oui	71 / 60	28 – 62 ($p=0,001$)	NS
Teixeira 2007 [89]	MC	oui	82 / 69	29,3 – 50,7 ($p=0,02$)	OR : 2,93 95 % CI : 1,3-6,6 $p=0,01$
Luna 2006 [84]	M	non	24 / 52	29 – 63 ($p=0,007$)	-
Mueller 2005 [85]	T	non	28 / 20	3,6 – 45,0 ($p=0,001$)	OR : 10,5 95 % CI : 1,7-64,2 $p=0,01$
Clerc'h 2004 [68]	M	non	63 / 79	7 – 37 ($p=0,006$)	-
Leroy 2003 [82]	M	oui	106 / 26	39,6 – 61,5 ($p=0,04$)	NS
Fowler 2003 [87]	MC	oui	142 / 14	-	NS
Luna 2003 [83]	MC	non	50 / 13	NS	-
Ireguy 2002 [88]	M	oui	74 / 33	28 – 70 ($p<0,01$)	OR : 7,68 95 % CI : 4,5-13,1 $p<0,001$
Alvarez 1996 [86]	MC	oui	284 / 146	1,62 – 24,70 ($p=0,038$)	-

Patients MCT : médicaux, chirurgicaux, traumatologiques ; AT : le diagnostic microbiologique est fait par simple aspiration trachéo-bronchique non fibroscopique ; ABT Ad / Inad : antibiothérapie initiale adaptée / inadéquate ; OR : odds ratio ; 95 % CI : intervalle de confiance à 95 % ; NS : non significatif. * : seule une analyse univariée est effectuée

3,3 vs 1,1 jours), mais aussi le retard d'obtention des résultats bactériologiques (4,2 vs 3,2 jours) [60]. Une méta-analyse récente incluant 44 études a rapporté une surmortalité due à la PAVM, surmortalité qui disparaissait lorsque l'antibiothérapie était adaptée (dans un sous-groupe de quatre études) [3]. L'antibiothérapie occupe une place cruciale dans le pronostic des PAVM, et devrait donc être systématiquement choisie comme facteur confondant dans les études.

Le rôle des bactéries multirésistantes (BMR)

L'impact des BMR dans la mortalité des PAVM est difficile à préciser, d'abord parce que les résultats des études sont discordants, ensuite parce que BMR et antibiothérapie empirique inadaptée sont intimement liées.

Une étude prospective [61] incluant près de 120 000 patients a rapporté l'impact pronostique des BMR dans les pneumonies associées aux soins (8 525 patients). Les résistances de quatre bactéries étaient particulièrement analysées, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. La mortalité augmentait de 23 à 47 % entre les souches sensibles et les BMR. La surmortalité attribuable aux BMR était ainsi estimée à 20 %. Enfin, la mortalité était supérieure pour les pneumonies à BMR par rapport à leurs homologues sensibles. Ainsi la mortalité des pneumonies à *Staphylococcus aureus* métirésistant (SAMR) était de 33 % contre 23 % pour celles à *Staphylococcus aureus* métrisensible (SAMS). Cette surmortalité était moins évidente dans d'autres études. Athanassa et al. [62] ont colligé huit études regroupant 2 814 patients avec une PAVM à *Staphylococcus aureus* dont 757 SAMR. La mortalité globale hospitalière augmentait de 14 à 32 % entre les PAVM à SAMS et celles à SAMR, mais en restreignant les résultats aux quatre études qui rapportaient une mortalité ajustée à la gravité des patients (2 216 patients avec 534 SAMR), seule une étude confirmait cette surmortalité. Plus récemment, Bouza et al. [15] rapportaient une surmortalité des PAVM à SAMR (60 vs 47 %, $p=0,02$) qui disparaissait après ajustement sur les facteurs de gravité et l'adéquation du traitement antibiotique initial ($OR=1,44$, 95 % $CI=0,88-2,36$). Le débat sur la mortalité des PAVM à BMR ne porte pas uniquement sur le SAMR. Damas et al. [63] ont classé les germes de 595 PAVM en sept groupes selon le type de bactérie et de leur résistance aux antibiotiques. Aucune des BMR ne ressortait comme facteur indépendant de mortalité.

Antibiothérapie empirique inadaptée et infection à BMR sont deux entités indissociables. Les BMR sont identifiées comme facteurs de risque d'antibiothérapie inadaptée chez 151 patients présentant une PAVM ($OR=3,07$, 95 % $CI=1,29-7,30$, $p<0,01$) [59]. De nombreuses autres études ont retrouvé un pourcentage de BMR significativement plus élevé dans le groupe des PAVM recevant une antibiothérapie empirique inadaptée [49,54,55]. Une BMR retardait l'instau-

ration d'un traitement efficace d'environ 60 heures par rapport à une infection à bactérie sensible [64]. Alvarez-Lerma et al. [56] ont précisé le risque d'antibiothérapie inadéquate selon les BMR : 50 % de risque pour *Acinetobacter*, 37 % pour *Pseudomonas aeruginosa* et 30 % pour SAMR.

Rôle du délai d'apparition de la PAVM

Le délai séparant les PAVM précoces des tardives est défini de façon variable selon les auteurs, de quatre à sept jours de ventilation mécanique [59,65-67]. Valles et al. [65] ont comparé la mortalité mesurée et la mortalité attendue par l'indice de gravité simplifiée (IGS2) dans un collectif de 40 PAVM dont 11 précoces et 29 tardives (après J4). Une surmortalité n'était observée que pour les PAVM tardives (51,7 vs 26,7, $p<0,01$). Bien que non significatif, le pourcentage d'antibiothérapie inadaptée était trois fois plus important dans ce groupe tardif. Il était donc difficile d'incriminer seul le caractère tardif de la PAVM dans la surmortalité car elle ne pouvait être considérée comme une variable indépendante ni du caractère résistant des bactéries responsables ni de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale. Par ailleurs, les BMR étaient plus souvent responsables de PAVM tardives plutôt que de PAVM précoces [66]. Pinsky et al. [67] ont identifié les PAVM tardives (après J4) comme facteur de risque de traitement inadapté : $OR=2,35$, 95 % $CI=1,05-5,22$, $p=0,03$. Teixeira et al. [59], dans une régression logistique multivariée, ont lié traitement antibiotique inadéquat, BMR et pneumonie tardive. En séparant les PAVM précoces des tardives à J7, Mueller et al. [55] ont montré que les PAVM tardives étaient le plus souvent dues à des BMR et que 86 % des antibiothérapies inadaptées étaient constatées chez les patients présentant ces PAVM tardives.

On ne sait pas avec précision de quoi décède le patient de réanimation

Ce patient est l'archétype du patient polyopathologique chez qui se côtoient ses comorbidités, les pathologies motivant son admission et celles qu'il acquiert, iatrogènes ou non. Tous ces phénomènes interfèrent les uns avec les autres, modulent le pronostic, facilitent pour une partie d'entre eux le développement de la PAVM et en modifient l'échéance.

Rôle de la gravité du patient

Cette gravité modifie la mortalité de la PAVM. Deux études [8,51] utilisant des scores de gravité différents (LODS et IGS2) ont rapporté une mortalité accrue des PAVM uniquement pour les patients de gravité moyenne ($LODS\leq 4$ ou $IGS2$ entre 28 et 53). La gravité des patients à l'admission

n'était pas prédictive de mortalité d'une PAVM, seule la gravité au moment de l'infection y était significativement associée [17]. Les études qui ajustent leurs résultats sur la gravité des patients ont rarement rapporté une surmortalité [8,20,21,25-27] ; à l'inverse, les études qui s'exonèrent de cet ajustement ont volontiers retrouvé cette surmortalité [24,30,32].

Rôle des facteurs de risque de PAVM

Les facteurs de risque de PAVM et les facteurs de mortalité en réanimation se confondent en partie. De très nombreux événements [1,6,18] ont été rattachés, soit à la mortalité (les scores de gravité globaux comme l'IGS2 ou plus spécifique comme l'*Injury Severity Score*, l'âge, les défaillances d'organe...), soit au développement de la PAVM (durée de la ventilation assistée, coma, chirurgie digestive et thoracique, transport intrahospitalier...). Deux exemples illustrent cette dualité. Le syndrome de défaillance respiratoire aiguë (SDRA) est à la fois un facteur de risque de PAVM identifié par Tejerina et al. [6] après régression multivariée (OR=68,8, 95 % CI=47,5-99,7, p=0,001) et un facteur de mortalité en réanimation. Kojicic et al. [68] ont rapporté une cohorte rétrospective de 596 patients avec PAVM se compliquant de SDRA. Après ajustement sur la gravité et le score de Charlson, le SDRA augmentait la mortalité de la PAVM (OR=9,7, 95 % CI=6,0-15,9). De façon analogue, l'état de choc était à la fois un facteur facilitant la PAVM [6] et un facteur de risque de mortalité [19].

Rôle des comorbidités et des pathologies responsables de l'admission

Elles apportent leur propre gravité à l'évolution des patients et sont pour une partie d'entre elles des facteurs de risque de PAVM et/ou de mortalité. Le SDRA, s'il est un facteur de risque de PAVM, est aussi un motif d'admission en réanimation. Son pronostic est à ce point péjoratif que même une PAVM, en compliquant l'évolution, n'en augmenterait probablement pas sa mortalité. Forel et al. [69], sur un collectif de 339 patients admis en réanimation pour SDRA, ont décrit 98 PAVM sans modification de la mortalité. La bronchopneumopathie chronique obstructive, comorbidité fréquente des patients de réanimation, est à la fois un facteur de risque de PAVM [6] et de mortalité [19]. Enfin, la pathologie iatrogène acquise en réanimation aggrave le pronostic. Garrouste-Orgeas et al. [16] ont rapporté l'impact pronostique des complications acquises en réanimation. Ils ont apparié 773 patients ayant un événement iatrogène avec autant de témoins. Cinq pathologies étaient identifiées comme facteurs indépendants de mortalité (bactériémie, pneumonie, pneumothorax, hémorragie digestive et infection du site opératoire). Ces cinq facteurs

restaient liés à une surmortalité quand l'étude était restreinte aux seuls patients ventilés (417 patients).

Tous ces événements restent liés, rendant quasi impossible la détermination exacte du mécanisme de la mortalité des patients de réanimation. L'étude de Lisboa et al. [17] a confirmé ces difficultés en définissant un score clinique de mortalité des PAVM basé sur quatre éléments de gravité : une bactériémie, un état de choc, un SDRA, mais aussi une comorbidité du patient (dans une liste pré-établie). L'existence d'un élément ajoute un point au score qui peut ainsi varier de 0 à 4. La mortalité de la PAVM varie alors significativement de moins de 10 % (score 0) à plus de 90 % (score 4). Néanmoins, pour les patients avec un score 4, la mortalité est-elle due à l'infection, à l'état de choc, aux lésions alvéolo-capillaires ou à la décompensation d'une comorbidité ?

Les moyens d'analyse statistique sont multiples

Rechercher l'association entre un événement et la mortalité au moyen d'études comparatives observationnelles se heurte à la problématique des facteurs de confusion, inégalement répartis entre les groupes de patients. Dans le cadre de l'impact pronostique de la PAVM, un facteur de confusion est un événement qui altère la relation PAVM/mortalité, et qui est à la fois lié à la PAVM (incluant donc ses facteurs de risque) et à la mortalité. Pour tenter de corriger ce biais, on peut intervenir soit sur la construction de l'étude (exclusion de certaines catégories de patients ou appariement), soit sur l'analyse (stratification si les facteurs de confusion sont peu nombreux, ajustement par analyse multivariée en cas de nombreux facteurs). Deux stratégies sont fréquemment utilisées, l'appariement et l'ajustement.

L'appariement repose le plus souvent sur une étude de type exposés / non exposés [70]. Elle consiste à comparer la mortalité entre deux sous-groupes de patients (PAVM+ et PAVM-) construits de façon à ce que les facteurs de risque de mortalité (facteurs de confusion) soient également répartis entre les deux groupes. Chaque patient PAVM+ (patient exposé) est associé à un (voire plusieurs) patient(s) PAVM- (non exposé) ayant les mêmes facteurs de risque de mortalité. Cette méthode doit éviter deux écueils : oublier des facteurs de confusion importants dans l'appariement et sélectionner des variables liées à ce qui générerait un sur-appariement. Plus rarement, l'appariement repose sur une étude de type cas/témoins [71] dans laquelle la fréquence des PAVM est comparée rétrospectivement entre deux sous-groupes de patients appariés (les cas, patients décédés et les témoins, patients survivants).

L'ajustement analyse la relation entre la PAVM et la mortalité en prenant en compte les facteurs de confusion potentiels. Il permet d'estimer au mieux la mortalité « propre » de

la PAVM en recourant soit au modèle de régression logistique, soit au modèle de Cox. [72]. La régression logistique établit un lien entre la PAVM (variable explicative ou indépendante) et la mortalité (variable dépendante). Son principal inconvénient est de négliger le facteur temps : ne sont pris en compte ni le délai d'apparition de la PAVM, ni la durée d'exposition au risque des patients, ni l'évolutivité des facteurs de risque (qui peuvent être présents à un instant t et se modifier ou disparaître plus tard). De plus, cette analyse suppose une durée de suivi constant pour tous les patients, ce qui est rarement le cas. Elle ne prend pas en compte les patients censurés (patients survivants à la fin de la période d'étude ou sortis vivant en cours d'étude), posant ainsi l'hypothèse que le décès ne surviendra pas après la censure. Le modèle de Cox corrige en partie ces écueils en tenant compte du facteur temps, la durée de séjour en réanimation ou la durée de ventilation mécanique ayant potentiellement un impact pronostique. Si ce modèle prend en compte la censure, il fait l'hypothèse qu'elle n'est pas informative, c'est-à-dire que la vitesse de survenue du décès est la même dans le groupe des patients censurés et dans le groupe des non censurés. Cette hypothèse est prise en défaut le plus souvent : le pronostic d'un patient sortant de réanimation car guéri, celui d'un patient sortant de réanimation car au-delà de toutes ressources thérapeutiques et celui d'un patient toujours traité en réanimation n'est pas le même. Les patients décédés après la fin de la période d'étude et donc non ou mal pris en compte, constituent une source de biais. En comparant 685 patients avec PAVM avec 3 794 patients sans PAVM, Beckaert et al. [8] ont rapporté une mortalité analogue entre les deux groupes à J30 (24 vs 23 %), mais une mortalité plus importante dans le groupe PAVM à J60 (24 vs 33 %). Une période d'observation limitée à 30 jours fausserait donc les résultats.

La mortalité attribuable à la PAVM est diversement chiffrée selon l'approche statistique employée : en comparant dans le Tableau 1 les cinq études utilisant une méthode intégrant le facteur temps (modèle de Cox ou de Kaplan-Meier) et les treize autres, une surmortalité est plus fréquemment rapportée dans les études du premier groupe (4/5 vs 4/13).

Aucune de ces deux méthodes n'a réellement fait la preuve de sa supériorité [73], leur validité ayant même été remise en question [74]. Récemment se sont développés les modèles de survie à risques compétitifs [75] prenant en compte deux événements mutuellement exclusifs. La sortie d'un patient vivant en cours d'étude (patient censuré) l'exclut des patients à risque de décès illustrant le caractère compétitif de ces deux événements (sortie vivant ou décès). Contrairement aux modèles classiques, dans le modèle à risques compétitifs, le patient sorti vivant de réanimation est toujours considéré comme à risque de décès. Ce nouveau type d'analyse permettrait d'affiner au mieux la mortalité attribuable à la PAVM. Wolkewitz et al. [76], en utilisant

ce modèle sur un collectif de 1 876 patients (158 développent une pneumonie nosocomiale dont 132 PAVM), ne retrouvaient pas de surmortalité liée à cette infection. Les modèles de survie multi-états peuvent être considérés comme une généralisation des modèles à risques compétitifs. Ils offrent l'avantage de prendre en compte plus de deux événements compétitifs et l'évolution dans le temps des facteurs de risque. La mortalité attribuable à la PAVM calculée selon une régression logistique conditionnelle est surestimée par rapport à une approche par modèle multi-états [9]. Forel et al. [69], en utilisant ce modèle de survie, ne retenaient ainsi pas la PAVM comme facteur de risque de mortalité chez 339 patients ayant développé un SDRA.

Conclusion

La mortalité attribuable aux PAVM reste un sujet de controverses. Établir un lien de causalité entre deux événements, l'un dont on ne sait pas faire le diagnostic avec certitude et l'autre, dont il est difficile de préciser le mécanisme reste une gageure. De multiples critères diagnostiques ont émaillé l'histoire des PAVM sans qu'aucun gold standard (en dehors de l'histologie) n'en émerge. Le pronostic de la PAVM est dépendant de différents éléments (notamment du caractère adapté de l'antibiothérapie initiale) et les relations qui se nouent entre cette infection et les multiples facteurs de gravité inhérents à la réanimation obscurcissent encore la situation.

Une meilleure approche du diagnostic de la PAVM avec notamment la détection dans le LBA du récepteur soluble *Triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (TREM-1) [77] pourrait permettre de mieux appréhender son rôle pronostique. Les analyses statistiques récentes semblent accorder un moindre rôle à la PAVM dans la mortalité en réanimation.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Chastre J, Fagon JY (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:867–903
2. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, et al (2004) Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:1090–6
3. Agrafiotis M, Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME (2012) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 15:1154–63
4. Bercault N, Boulain T (2001) Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study. *Crit Care Med* 29:2303–9

5. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 93:281–8
6. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al (2006) Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 21:56–65
7. Papazian L, Brégeon F, Thirion X et al (1996) Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 154:91–97
8. Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al (2011) Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1133–9
9. Nguile-Makao M, Zahar JR, François A, et al (2010) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 36:781–9
10. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al (2011) Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care* 15:R155
11. Huang J, Cao Y, Liao C, et al (2010) Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 14:R194
12. Tejerina E, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al (2010) Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: Comparison with autopsy findings. *J Crit Care* 25:62–8
13. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY, the VAP trial Group (2004) Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 30:844–52
14. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al (2012) Outcome of ventilator-associated pneumonia: impact of appropriate therapy and other factors. *Australas Med J* 2:135–40
15. Bouza E, Giannella M, Bunsow E, et al (2012) Ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk factors and outcome in a large general hospital. *J Hosp Infect* 80:150–5
16. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Soufir L, et al (2008) Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 36:2041–7
17. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, et al (2008) The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 134:1208–16
18. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, et al (2006) Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit Care Med* 34:1067–72
19. Cocanour C S, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, et al (2005) Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect* 6:65–72
20. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al (2005) Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 128:1650–6
21. Kallel H, Chelly H, Bahloul M, et al (2005) The effect of ventilator-associated pneumonia on the prognosis of head trauma patients. *J Trauma* 59:705–10
22. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, et al (2004) Costs and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a Turkish university hospital's intensive care unit: a case-control study. *BMC Pulm Med* 4:3
23. Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, et al (2004) Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *J Trauma* 57:1234–40
24. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al (2002). Epidemiology and outcome of ventilator-associated pneumonia in a large U.S. database. *Chest* 122:2115–21
25. Leone M, Bourgoin A, Giuly E, et al (2002) Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. *Crit Care Med* 30:1741–6
26. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al (1999) The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1249–56
27. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF (1996) Pneumonia in intubated trauma patients microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 153:343–9
28. Cunnion KM, Weber DJ, Broadhead WE, et al (1996) Risk Factors For Nosocomial Pneumonia: Comparing Adult Critical-Care Populations. *Am J Respir Crit Care Med* 15:158–62
29. Leu, H, Kaiser DL, Mori M, et al (1989). Hospital-acquired pneumonia attributable mortality and morbidity. *Am. J. Epidemiol* 129:1258–67
30. Craig, CP, Connelly S (1984) Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infect Control* 12:233–8
31. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al (1994) Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106:221–35
32. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al (1998) Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. *Chest* 114:1129–36
33. Chastre J, Viau F, Brun P, et al (1984) Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 130: 924–9
34. Torres A, Fabregas N, Ewig S, et al (2000) Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: Validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 28: 2799–804
35. Michetti CP, Aldaghas T (2012) Differences in management and mortality with a bronchoalveolar lavage-based diagnostic protocol for ventilator-associated pneumonia. *J Trauma Acute Care Surg* 72:242–6
36. Chastre J, Trouillet JL, Combes A, Luyt CE (2010) Diagnostic Techniques and Procedures for Establishing the Microbial Etiology of Ventilator-Associated Pneumonia for Clinical Trials: The Pros for Quantitative Cultures. *Clin Infect Dis* 51:S88–S92
37. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ (2012) Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD006482
38. Prats E, Dorca J, Pujol M, et al (2002) Effects of antibiotics on protected specimen brush sampling in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 19:944–51
39. Klompas M, Magill, S Robicsek A, et al (2012) Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 40:3154–61
40. Conway Morris A, Kefala K, Simpson AJ, et al (2009) Evaluation of the effect of diagnostic methodology on the reported incidence of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 64:516–22
41. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 132:621–30
42. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al (2000) Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 162:119–25
43. The Canadian Critical Care Trials Group (2006) A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med* 355:2619–30
44. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al (1998) Impact of Invasive and Noninvasive Quantitative Culture Sampling on

- Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 157:371–6
45. Sole Viola J, Arroyo Fernandez J, Bordes Benitez A, et al (2000) Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 28:2737–41
 46. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH (2005) Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med* 33:46–53
 47. Baughman RP, Kerr MA (2003) Ventilator-associated pneumonia patients who do not reduce bacteria from the lungs have a worse prognosis. *J Intensive Care Med* 18:269–74
 48. Kuti EL, Aarti A, Patel AA, Coleman CI (2008) Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care* 23:91–100
 49. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, et al (2012) The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care* 27:322.e7-14
 50. Tseng CC, Liu SF, Wang CC, et al (2012) Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control* 40:648–52
 51. Clec'h C, Timsit JF, De Lassece A, et al (2004) Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 30:1327–33
 52. Leroy O, Meybeck A, d'Escrivan T, et al (2003) Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 29:2170–3
 53. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al (2003) Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 31:676–82
 54. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al (2006) Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 27:158–64
 55. Mueller EW, Hanes SD, Croce MA, et al (2005) Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *J Trauma* 58:94–101
 56. Alvarez-Lerma F (1996) Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 22:387–94
 57. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, et al (2003) Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 123:835–44
 58. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122:262–8
 59. Teixeira PJ, Seligman R, Hertz FT, et al (2007) Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect* 65:361–7
 60. Mathevon T, Souweine B, Traoré O, et al (2002) ICU-acquired nosocomial infection: impact of delay of adequate antibiotic treatment. *Scand J infect Dis* 34:831–5
 61. Lambert ML, Svetens C, Savey A, et al (2011) Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 11:30–8
 62. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME (2008) Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J* 31:625–32
 63. Damas P, Layios N, Seidel L, et al (2011) Severity of ICU-acquired pneumonia according to infectious microorganisms. *Intensive Care Med* 37:1128–35
 64. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al (2001) Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 32:1162–71
 65. Vallés JA, Pobo O, García-Esquirol D, et al (2007) Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: The role of early vs late onset. *Intensive Care Med* 33:1363–8
 66. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157:531–9
 67. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al (2012) Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: Risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis* 12:268
 68. Kojacic M, Li G, Hanson AC, et al (2012) Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care* 16:R46
 69. Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al (2012) Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 16:R65
 70. Grimmes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: matching towards outcomes. *Lancet* 359:341–5
 71. Schulz KF, Grimmes DA (2002) Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 359:431–4
 72. Katz MH (2003): Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 138:644–50
 73. Chevret S (2001) Logistic or Cox model to identify risk factors of nosocomial infection: still a controversial issue. *Intensive Care Med* 27:1559–60
 74. Wolkewitz M, Beyersmann J, Gastmeier P, Schumacher M (2009): Modeling the effect of time-dependent exposure on intensive care unit mortality. *Intensive Care Med* 35:826–32
 75. Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007) Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Statist Med* 26:2389–430
 76. Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H, et al (2008) Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Crit Care* 12:R44
 77. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, et al (2004) Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 350:451–8