

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2021

Par Jonathan AU-DUONG

**Mise en œuvre des recommandations françaises pour la  
prévention, le diagnostic et le traitement des pneumonies associées aux  
soins de réanimation : adhésion locale et nationale et impact sur la  
qualité de prise en charge des patients  
Etude PNEUMOCARE**

Directrice de thèse : Dr Stéphanie RUIZ

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS	Assesseur
Monsieur le Docteur Bernard GEORGES	Assesseur
Madame le Docteur Stéphanie RUIZ	Suppléante

# HONORARIATS



## TABLEAU du PERSONNEL HU des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup> septembre 2020

### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABRAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADOLF Daniel
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SIAU (Eulalie)
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET Jean
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOURHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTALET Francis
Professeur Honoraire	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Robert
Professeur Honoraire	M. CAHJAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARREIRE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Germain
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANIT Michel
Professeur Honoraire	M. COMTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGUOLA Michel
Professeur Honoraire	M. CITTINAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Myrtil
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-François
Professeur Honoraire	M. DELSOL Séverin
Professeur Honoraire	Mme DELSLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIERER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DURAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. EBDHIRROU Jean
Professeur Honoraire	M. EBDUERNE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABE Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOUVAL Gerard
Professeur Honoraire	M. FOURNE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURMANNIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAISSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FRENDS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHSOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. GIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	Mme LAUREN Marie-Hélène
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Francis
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPONTE Paul

Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MASSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Fabrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROTES Kayser
Professeur Honoraire	M. MOSSOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. NICODÈME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVE Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTCANNER George
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Benoist
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Isabelle
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PLUOL Mickel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REONER Claude
Professeur Honoraire	M. REVE Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RICHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHECIGLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOFF Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TITMCALET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

### Professeurs Emérites

Professeur	ADER Jean-Louis
Professeur	ALBAREDE Jean-Louis
Professeur	ARBUS Louis
Professeur	ARLET Philippe
Professeur	ARLET-SIAU (Eulalie)
Professeur	BOCCALON Henri
Professeur	BOUTALET Francis
Professeur	BONEU Bernard
Professeur	CARATERO Claude
Professeur	CHAMONTIN Bernard
Professeur	CHAP Hugues
Professeur	COMTE Jean
Professeur	COSTAGUOLA Michel
Professeur	DABERNAT Henri
Professeur	FRAISSE Bernard
Professeur	DELSLE Marie-Bernadette
Professeur	GIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur	GRAND Alain
Professeur	JOFFRE Francis
Professeur	LAGARRIGUE Jacques
Professeur	LANG Thierry
Professeur	LAURENT Guy
Professeur	LAZORTHES Yves
Professeur	MAGNAVAL Jean-François
Professeur	MANELFE Claude
Professeur	MASSIP Fabrice
Professeur	MAZIERES Bernard
Professeur	MOSSOVICI Jacques
Professeur	MURAT
Professeur	RICHMANN Pascal
Professeur	RIVIERE Daniel
Professeur	ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur	SALVAYRE Robert
Professeur	SARRAMON Jean-Pierre
Professeur	SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AARI Jacques	Thérapeutique
M. ATTA Michel (C.E.)	Hématologie
M. AVET-LOSEAU Hervé	Hématologie, Transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BERNIS Frédéric	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E.)	Immunologie (option Biologie)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E.)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BRÔUCHE Laurent	Chirurgie Endocrinienne et Métabolisme
M. BRIDUSSET Pierre (C.E.)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatito-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Pierre (C.E.)	Généraliste
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRÉ Olivier (C.E.)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHÔLLET François (C.E.)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réhabilitation
M. DEJUNE Olivier (C.E.)	Ototo-oto-lyngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancerologie
M. FERRERES Jean (C.E.)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Acariologie
M. FOURNÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GERARDIS Thomas	Anesthésiologie et Réanimation
M. GOPET Jacques (C.E.)	Biologie-Virologie
Mme LAJANT Laurence (C.E.)	Analyses Parasitologie
M. LANGIN Dominique (C.E.)	Nutrition
M. LAJOUR Dominique (C.E.)	Médecine Préventive
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. LEBON Bernard	Chirurgie Thoracique et Cardioré-
M. LEBLANC Robert (C.E.)	animation
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MARSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Boris	Maladies infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZERIS Julien	Physiologie
M. MCHENTER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E.)	Pharmacologie
Mme MOYAL Emmanuelle (C.E.)	Cancerologie
Mme NOURHACHEM Fatima (C.E.)	Généraliste
M. OSWALD Eric (C.E.)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétricale
M. PARENTE Jérôme	Neurologie
M. PARRAUD Jean (C.E.)	Soc. Des Génétos. et des Affinés
M. PAUL Cécile (C.E.)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E.)	Hématologie
M. PERON Jean-Michel	Hépatito-Gastro-Entérologie
M. PERRIN Bernard (C.E.)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E.)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E.)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAJZY Jérôme (C.E.)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E.)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Pédiatrie
Mme SELVES Jéssica	Anatomie et cytologie expérimentales
M. SERRE Guy (C.E.)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Robert (C.E.)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E.)	Hépatito-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E.)

Professeur Associé de Médecine Générale  
Mme RHODES-AYE Malika

Mme BONDARD Valérie	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
Mme CASPER Chantal	Pédiatrie
M. CAVIGNAC Elvire	Chirurgie orthopédique et Rhumatologie
M. COGNARD Christophe	Neurobiologie
M. LABREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. MARTY-SONDEL Catherine	Maladies infectieuses et maladies tropicales
M. MAROT Mehdi	Ototo-oto-lyngologie
M. OLIVET Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Pédiatrie cellulaire
Mme PASQUET Martine	Pédiatrie
M. PORTER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUPPEN-WITBAND Anikô	Rhumatologie
Mme SAVIGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SEJUN Jacques	Pédiatrie
Mme TRIMILLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancerologie
Mme VEZIOS Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale  
M. NESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. BITTESOUL Yves  
M. FOURRAN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Podologie
M. ACCABLED Franck	Chirurgie infantile
M. ALRIC Laurent (C.E.)	Médecine Interne
Mme ANDREU Sandrine	Ecophysiologie
M. ARBUS Orlinda	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-Philippe	Physiologie
R. BERRY Anissa	Pathologie
Mme BERRY Isabelle (C.E.)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUIJAN Louis (C. E.)	Urologie-Andrologie
Mme BURR-RIEDEL Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAL Louis (C.E.)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alex (C.E.)	Rheumatologie
M. CARON Philippe (C.E.)	Endocrinologie
M. CHAMFILM Yvan	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Renaud	Réumatologie
M. GOURBON Fabrice	Ophtalmologie
Mme COURTADE SADI Monique	Histologie-Embryologie
M. DAMBRIN Carole	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Réumatologie
M. DELDREL Pascal	Médecine Infectieuse
M. DELORD Jean-Pierre (C.E.)	Cardiologie
M. DIER Anis (C.E.)	Psychiatrie
Mme DULY-SOLAMNICK Samira (C.E.)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINER Michel (C.E.)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BRUCHET Annie-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pascal	Endocrinologie
M. BROUJEAU-RACIUX Jean-Louis (C.E.)	Chirurgie vasculaire
Mme GUYBAUD Rosine	Cardiologie
Mme HANARE Hélène (C.E.)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMR Nasser (C.E.)	Néphrologie
M. LARUE Vincent	Neurologie
M. LEWAGE Thibault (C.E.)	Soins infirmiers
M. MALICHAZE François (C.E.)	Cytobiochimie
M. MARQUE Hippolyte (C.E.)	Médecine Préventive et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZERESSEY Justine	Diététique
M. MENJILÉ Vincent	Aerobicologie Réadaptation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E.)	Psychiatrie infantile
M. RITZ Patrick (C.E.)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E.)	Généraliste
M. ROUGE Denis (C.E.)	Médecine Urgente
M. ROUSSEAU Hervé (C.E.)	Radiologie
M. ROUX Franck-Etienne	Neurologie
M. SAILLER Laurent (C.E.)	Médecine interne
M. SCHMITT Loïc (C.E.)	Psychiatrie
M. SERRANO Jean-Michel (C.E.)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C. E.)	Otorhinolaryngologie
M. SOLLAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULE Michel (C.E.)	Urologie
M. SUC Bernard	Chirurgie Digestive
Mme TAUER Marie-Thérèse (C.E.)	Pédiatrie
Mme URC-COSTE Estelle (C.E.)	Anatomie Pathologique
M. VAYSHERE Orlinda	Gynécologie Obstétricale
M. VELLAS Bruno (C.E.)	Généraliste

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMANNES Anis

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ARBO David	Chirurgie Infantile
M. AUSSIEL Jérémy	Biochimie et Biologie moléculaire
M. BOUVES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Dermatologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie Pédiatrique et des Brûlés
Mme DALENC Florence	Cardiologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Otorhinolaryngologie
M. DEGRANDER-STEPHANE	Pédiatrie
M. FAGUER Stéphanie	Néphrologie
Mme FARUCH SILFELD Marie	Radiologie et Imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Assistologie
Mme GARDETTE Virginie	Endocrinologie
M. GARRIDO-STANAS Ignacio	Chirurgie Pédiatrique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Neurologie
Mme LAPRIE Anis	Radiobiologie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CASSECH Océane	Généraliste
M. LEANDRI Roger	Biologie du développement et de la reproduction
M. MARCHEM Sébastien	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Alicia	Dermatologie
M. PUGNET Grigory	Médecine interne
M. REDA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SELVA-FRONTES Sean	Radiation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOWMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Généraliste et Biologie du développement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Otorhinolaryngologie
M. YSEBAERT Luc	Histologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGEBOGAT Marie-Fin

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**  
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

**M.C.U. - P.H.**

M. AFOL Pól Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme ALUSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLERES-PABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLDI Sarah	Histologie (anatomie)
M. BETH Eric	Généraliste
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAINS Sophie	Radiologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. DONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURSON Christine	Psychiatrie
M. CURET Jonathan	Neurologie
Mme DAVASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. GUBIOS Damien	Bactériologie, Virologie, Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Patric	Biophysique
Mme GENERO Isabelle	Biochimie
Mme GENDOUX Anneke	Biochimie, Ombiologie multivariée
M. HAMDI Sofiane	Biochimie
Mme HTZEL Anne	Biophysique
M. BRANT Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie animale
M. KRZYN Sylvain	Chirurgie gynécologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Myriam	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOUME Sébastien	Bactériologie-Virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-Virologie
Mme MONTASTIER Emeline	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme MOGUERA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurélien	Hématologie
M. PILLARD Fabrice	Physiologie
Mme PUSSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Sylvainie	Bactériologie (Virologie, Hygiène)
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie (Virologie)
M. TAFANI Jean-André	Biochimie
M. TRENER Emmanuel	Immunologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPONT Julie

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme FREYNS Anne  
M. CHICOLAA Bruno  
Mme FLECHY Vanessa

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**  
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie, Virologie, Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHN Camille	Psychiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CÂMBUS Jean-Pierre	Histologie
Mme CANTEROU Anne-Viviane	Biochimie
Mme CARFAGNAN Laura	Pédiatrie
Mme CARROL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSANG Nicolas	Dermatologie
M. CLAVEL Cyrille	Biologie Cellulaire
Mme COUJUBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jil	Histologie
M. DEDCUT Patricia	Médecine Légale
M. DEGBOE Yvanick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-Antoine	Médecine Légale
M. DESPAS Fabrice	Pharmacologie
M. EDQUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESCOFFIER Yvonne	Médecine du travail
Mme EVRARD Sabine	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLECHY Françoise	Bactériologie-Virologie
Mme GALMER Anne	Nutrition
Mme GALLIÉ Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATME Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRASSE Marie	Bactériologie, Virologie, Hygiène
M. GUBERT Paul	Cytologie, Ombiologie
M. GIBERTY Nicolas	Psychiatrie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sorah	Nutrition
M. HERRIN Patrick	Médecine et travail au bureau
Mme INGENSAU Cecile	Biochimie
M. LEPAGE Benoît	Biochimie et Immunologie (Méthodes)
Mme MAUPAS-SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine Générale
Mme NASHI Nathalie	Neurologie
Mme OUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAUHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SEGFRED Aurélien	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marie	Physiologie
M. VERGEZ François	Histologie
Mme VIA Lavinie	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie Générale

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRAMUTH Michel  
M. ESCOFFIER Emeline

**M.C.A. Médecine Générale**

M. BREBENT Jordan  
Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme LATROUS Laure

# REMERCIEMENTS

Au président du jury,

**Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE**

Professeur des Universités

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Aux membres de mon jury,

**Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

**Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS**

Merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse, je vous en suis extrêmement reconnaissant.

**Monsieur le Docteur Bernard GEORGES**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être présent à mon jury de thèse et je vous assure de ma profonde reconnaissance.

**Madame le Docteur Stéphanie RUIZ**

Merci pour ton dévouement, ton implication, ta patience et ton aide tout au long de ce travail.  
Merci d'avoir pris le temps de m'accompagner.

Merci à Stéphanie et Fanny pour m'avoir permis d'intégrer l'étude Pneumocare qui est à l'origine de mon travail de thèse,

Merci à mes amis rencontrés dans ma jeunesse cadurcienne, Jérémie, Damien, Marine, Marion, Joris et Bastien,

Une considération particulière pour Pierre et son amitié fidèle et pour Loïc, compagnon d'étude depuis la seconde,

Merci à mes amis de la faculté de médecine, Sophie, Raphaël, Bastien, Julie...

Des pensées particulières pour Samy et Alice, l'un pour ses histoires « extraordinaires » et l'autre pour son amitié sincère,

Merci à mes co-internes rencontrés au cours de ces longues années d'internat, Félix, Manu, Edouard...

Une pensée à mes collocs et co-internes de Tarbes pour ce semestre si important dans mon parcours,

Merci à toute ma famille pour m'avoir toujours apporté son soutien, à mes parents pour les valeurs qu'ils m'ont transmises,

Merci bien sûr à Camille pour son amour inconditionnel,

Merci à mon fils Gabriel d'illuminer ma vie au quotidien.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS	Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique
BLSE	Bétalactamase à spectre élargi
BMR	Bactérie multi-résistante
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
COVID-19	Coronavirus disease 2019
IGS 2	Indice de gravité simplifié 2
IQR	Interquartile range
NE	Nutrition entérale
PAS	Pneumonie associée aux soins
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
PCT	Procalcitonine
RFE	Recommandations formalisées d'experts
SAMS	Staphylococcus aureus méthicilline sensible
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SFAR	Société Française d'Anesthésie – Réanimation
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
VNI	Ventilation non invasive

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b>	<b>16</b>
PATIENTS	16
CRITERES DE JUGEMENT	18
DEFINITIONS	19
ANALYSE STATISTIQUE	20
<b>RÉSULTATS</b>	<b>23</b>
NATIONAUX	23
RANGUEIL	28
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	28
DEVENIR DES PATIENTS	29
CARACTERISTIQUES DES PNEUMONIES ASSOCIEES AUX SOINS	30
APPLICATION DES RFE	32
<b>DISCUSSION</b>	<b>34</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>43</b>
ANNEXE I – ARTICLE	43
<b>RESUME</b>	<b>53</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>54</b>

## INTRODUCTION

La pneumonie associée aux soins (PAS) est l'infection la plus fréquente en réanimation, avec une incidence qui excède 18 pour 1000 jours de ventilation mécanique en Europe (1). Cette infection est associée en réanimation à un taux de décès d'environ 20% (2), avec une imputabilité directement attribuable débattue et estimée entre 5% et 13% (3). En outre, elle est associée à un surcroît de morbidité du fait d'une prolongation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation comme à l'hôpital (1). C'est par ailleurs une pathologie responsable d'une grande partie de l'utilisation d'antibiotiques en réanimation (4). Au final, les PAS engendrent un surcoût du séjour hospitalier non négligeable (5).

De nouvelles recommandations formalisées d'expert (RFE) ont été publiées en septembre 2017, avec le souci d'une plus grande uniformisation des pratiques pour mieux prévenir, diagnostiquer et traiter cette pathologie. En effet, une approche standardisée multimodale de prévention des PAS diminue la morbidité des patients hospitalisés en réanimation (6). Parallèlement, une démarche standardisée de diagnostic paraît indispensable devant les mauvaises sensibilité et spécificité des scores cliniques habituellement employés (7,8). La méthodologie de documentation des PAS justifie également d'une normalisation des pratiques (9). Enfin, le traitement de ces infections est difficile. Une surmortalité est imputable au retard de l'initiation d'une antibiothérapie adaptée (10); mais parallèlement, il existe un impact écologique important lié à une surprescription d'anti-infectieux et à l'absence d'adaptation secondaire du traitement après documentation (11) bactériologique (12,13). La sensibilisation des médecins à l'utilisation de protocoles de soins a prouvé son efficacité pour améliorer le devenir des patients de

réanimation, notamment concernant les soins liés à la sédation (14,15), la prise en charge des infections sévères (16), la prise en charge péri-opératoire (17), la prévention des complications évitables (18) ou encore le sevrage de la ventilation mécanique chez les patients neuro-lésés (19). Dans les réanimations spécialisées en neuro-réanimation, un protocole de soins visant à limiter les ACSOS (agressions cérébrales secondaires d'origine systémique), notamment les complications respiratoires liées aux troubles de la déglutition, a démontré une amélioration de la morbidité chez les patients cérébro-lésés (20). La formation à l'utilisation de standard de soins en réanimation est d'autant plus efficace, que ce standard de soins fait participer tous les membres de l'équipe soignante (médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, aides-soignants) (21).

Néanmoins, la compliance aux nouvelles recommandations est un processus lent, nécessitant potentiellement plusieurs années avant d'atteindre 90% de taux d'application (22). Par exemple, la proportion de patients neuro-lésés qui bénéficie d'une ventilation mécanique protectrice ne dépasse pas 20% après 4 mois d'un programme d'amélioration de la qualité (23). La compliance suite aux recommandations de la Surviving Sepsis Campaign se situe quant à elle entre 19% et 36%, huit ans après leur première diffusion (24).

Il semble donc nécessaire d'améliorer les méthodes de mise en application des recommandations. L'incitation financière a un impact limité sur le devenir des patients (25,26) et récemment un programme national d'éducation pour l'amélioration de la prescription d'une antibiothérapie dans la première heure chez des patients septiques en Allemagne a échoué (27). Une des méthodes envisageables pour améliorer l'adhésion aux recommandations est la réalisation d'un audit, suivi d'un retour d'expérience après le rappel et la mise en place des directives.

Cette méthodologie a été testée en France dans l'étude PNEUMOCARE. Cette étude multicentrique, nationale, randomisée, observationnelle en cluster, avait pour but d'analyser l'efficacité d'un audit puis d'un retour d'expérience suite à la mise en place des recommandations formalisées d'expert de 2017 sur les PAS (26), sur le devenir des patients, en particulier la durée d'hospitalisation en réanimation. D'autres critères de qualité de prise en charge ont été analysés, comme le taux de pneumonies associées aux soins, la durée d'hospitalisation et la mortalité des patients.

A partir de la démarche nationale du protocole PNEUMOCARE, l'objectif de notre travail était d'évaluer les pratiques concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des PAS au sein de la réanimation Ranguel, avant et après la mise en place des nouveaux référentiels.

# PATIENTS ET MÉTHODES

## **Patients**

L'étude a été menée dans 35 services de réanimation au sein de 30 hôpitaux en France. Les patients devaient présenter l'ensemble des critères suivants pour être inclus dans cette étude : âge supérieur à 18 ans, durée de séjour en réanimation > 72 heures, score IGS 2 (Indice de Gravité Simplifié 2) > 15 à l'admission en réanimation. Les patients et leurs proches étaient informés de l'essai et avaient la possibilité de refuser la collecte de leurs données médicales. Le consentement écrit n'était pas nécessaire conformément à la loi française car l'étude était un essai collaboratif, institutionnel, d'amélioration de la qualité appliquée à tous les patients. Le Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie Réanimation de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) a approuvé le protocole de l'étude (numéro enregistrement 00010254–2017–020, Paris, France).

Les patients n'étaient pas inclus en cas d'opposition à l'utilisation des données, d'une pneumonie aiguë communautaire (PAC), de patients moribonds à l'entrée en réanimation, de femmes enceintes, mineurs, personnes sous protection juridique (tutelle, curatelle), et ré-hospitalisation en réanimation.

## **Protocole de l'étude**

Il s'agissait d'une étude randomisée par grappe (ou cluster), divisée en 3 phases : la période 1 a été utilisée comme base de départ et est antérieure à la publication des RFE et a été utilisée pour mesurer les taux d'adhésion ; la période 2 correspondait à l'audit et la

période 3 correspondait à l'évaluation de l'effet d'une formation basée sur un audit avec retour d'informations (intervention). Le critère de jugement principal a été évalué pendant la période 3 (intervention).

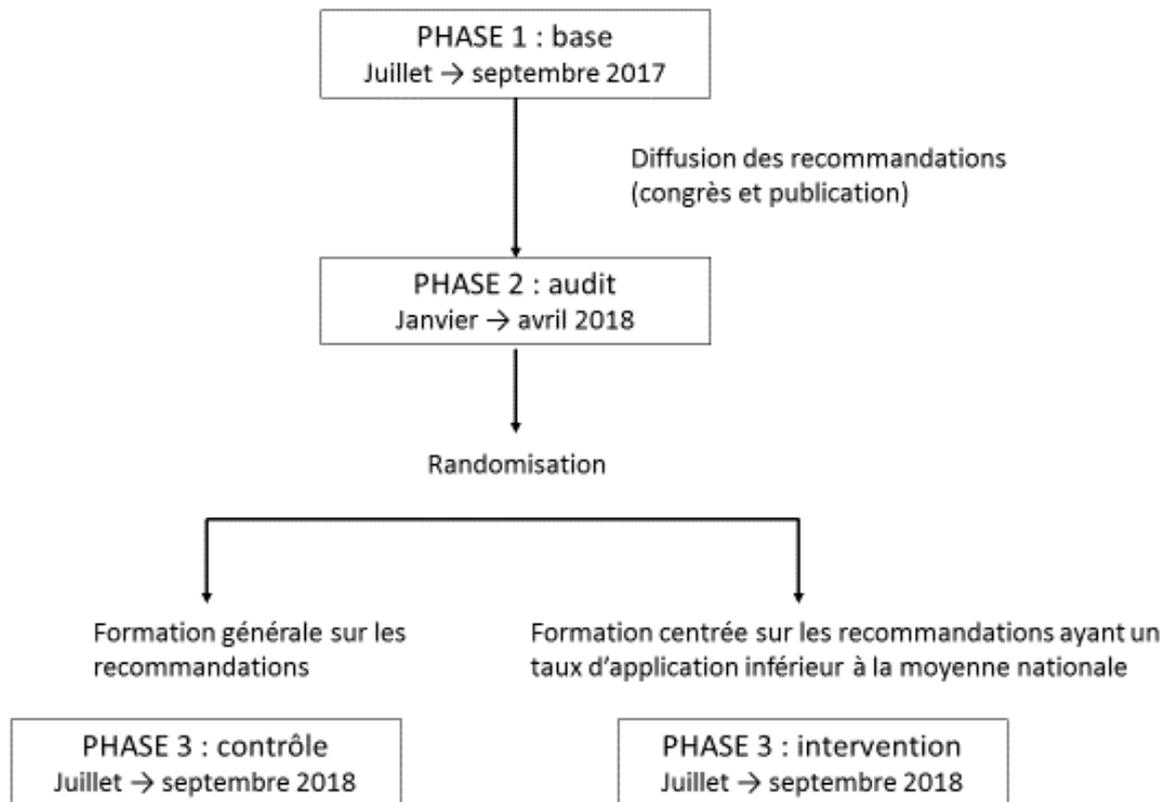
## **Déroulement de l'étude**

La période 1 consistait en 3 mois de juillet à septembre 2017. Pendant cette période, chaque donnée était collectée rétrospectivement pour tous les patients qui regroupaient les critères d'inclusion. Entre le premier octobre 2017 et le 15 janvier 2018, soit entre les phases 1 et 2 de l'étude, les recommandations ont été publiées au sein des sociétés savantes, la SFAR et la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). Durant cette période, les recommandations ont été diffusées au sein des équipes médicales et paramédicales qui participaient à l'étude.

La période 2, correspondant à l'audit, s'est déroulée du 15 janvier 2018 au 15 avril 2018. Elle a consisté à inclure prospectivement et consécutivement les patients admis en réanimation et à analyser le taux de compliance aux RFE. A la fin de cette période, les services de réanimation ont été randomisés en deux groupes : un groupe contrôle et un groupe intervention. La randomisation a été effectuée en générant des numéros depuis le logiciel SAS (ratio 1 :1 ; SAS Institute ; version 9.3). Dans le groupe intervention, un médecin officiant en tant que coordinateur qualité était informé des taux d'application local et national des RFE. Les coordinateurs locaux étaient chargés d'améliorer au sein de leurs centres les recommandations dont les taux d'application étaient inférieurs à la moyenne nationale. Dans le groupe contrôle, les coordinateurs étaient gardés en aveugles des taux d'application local et national.

Pendant la période 3, allant du 15 juillet 2018 au 15 septembre 2018, les données des patients admis en réanimation étaient collectées prospectivement dans chaque service participant. Le schéma de l'étude est représenté par la figure 1.

La collecte des données a été réalisée grâce à un outil spécifique en ligne sur une plateforme dédiée à la recherche clinique (RedCap).



*Figure 1 : Schéma temporel de l'étude*

## **Critères de jugement**

Le critère de jugement principal défini *a priori* était le nombre moyen de jours libres de réanimation à J28 de l'inclusion au cours de la période 3. Le nombre de jours libres de réanimation était défini comme le nombre de jour entre le jour 1 et le jour 28 pour lequel un patient vivant était hors du service de réanimation.

Durant l'étude, il est apparu que ce critère de jugement présentait de nombreux biais méthodologiques. Les investigateurs ont donc décidé *a posteriori*, après acceptation de l'amendement du protocole, d'utiliser comme critère de jugement principal la durée de séjour en réanimation au cours de la période 3 dans les groupes contrôle et intervention, en tenant compte de l'effet de cluster et de la mort comme risques concurrents.

Les analyses étaient destinées à évaluer, de manière hiérarchique :

- d'une part l'efficacité de l'intervention sur le résultat principal (groupe d'intervention vs groupe de contrôle pendant la phase 3),
- d'autre part si l'audit montrait l'efficacité de la mise en place des recommandations sur le résultat principal indépendamment de l'audit (phase 1 de base vs phase 2 audit).

Les critères de jugement secondaires incluaient la compliance avec les RFE, la survie à 90 jours, les taux de PAS au 28ème jour et le taux de guérison à la fin du traitement.

## **Définitions**

Le diagnostic de PAS était réalisé suite à l'apparition d'un nouvel infiltrat ou d'un changement d'un infiltrat connu sur une radiographie thoracique, associé à deux signes cliniques parmi les suivants : température corporelle  $> 38^{\circ}\text{C}$ , hyperleucocytose  $> 12000/\text{mL}$  ou leucopénie  $< 4000/\text{mL}$ , et des sécrétions pulmonaires purulentes associées à une culture bactériologique positive par méthode quantitative ou semi-quantitative d'un échantillon respiratoire. Les PAS étaient également définies comme des pneumonies apparaissant au moins 48 heures après l'admission. Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) étaient définies par une PAS développée chez un patient sous ventilation mécanique invasive d'au moins 48 heures. La guérison de la PAS était définie par la

disparition des signes cliniques présents lors du diagnostic avec une amélioration des signes radiologiques.

La mesure composite de la compliance aux recommandations était définie par le total du nombre des mesures réalisées divisé par le nombre total de mesures pour lesquelles chaque patient était éligible. Une compliance optimale était considérée pour des patients ayant une mesure composite de compliance supérieure à 50%.

### **Analyse des données locales**

Ce travail de thèse a consisté en une analyse post-hoc, après parution de l'article, des données relatives aux patients inclus suite à leur hospitalisation dans le service de réanimation polyvalente Rangueil du CHU de Toulouse au cours des 3 périodes. Il avait pour objectif d'évaluer les pratiques concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des pneumonies associées aux soins au sein de la réanimation Rangueil, avant et après la mise en place des nouveaux référentiels.

### **Analyse statistique**

La moyenne de durée de séjour en réanimation avec un IGS 2 supérieur ou égal à 15 a été estimée à 12 +/- 7 jours sur une période de base. L'étude PNEUMOCARE a été conçue pour détecter une diminution de la moyenne de durée de séjour en réanimation de 12 +/- 7 jours à 10 +/- 7 jours au cours de la période interventionnelle. La taille des clusters était de 20. Il fallait l'inclusion de 532 patients (266 dans le groupe intervention et 266 dans le groupe contrôle) pour garantir au test une puissance de 80% et un risque d'erreur de type 1 à 5%.

Pour atteindre ce but, il a été estimé qu'une période de 3 mois et la participation de 30 services de réanimation était nécessaire.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne ou médiane pour les répartitions asymétriques. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombres et pourcentages.

Toutes les données ont été comparées entre la période basale et la période d'audit et entre les groupes contrôle et intervention au cours de la période 3. Un test de Student ou de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et un test  $X^2$  ou exact de Fisher était utilisé pour comparer les variables qualitatives.

Le critère de jugement principal a été analysé en utilisant un test de Wilcoxon et un modèle de survie à risque compétitif pour prendre en compte le décès en tant qu'évènement compétitif, avec des ajustements sur les caractéristiques de base, ainsi que sur l'effet centre. Plusieurs analyses en sous-groupes ont été réalisées en utilisant le même modèle. Une valeur de  $P < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel de statistique SAS (SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC).

Concernant l'analyse de nos données locales, la comparaison ne s'est faite qu'entre les 3 phases de l'étude, car notre centre a été randomisé dans le groupe contrôle. Les caractéristiques des patients des différents groupes ont été comparées à l'aide de tests non paramétriques (test de Kruskal-Wallis avec correction de Dunn pour les comparaisons multiples) pour les variables continues en raison de l'absence de distribution normale. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test non paramétrique du Chi-2 ou du test exact de Fisher. Les résultats sont exprimés en médiane et en intervalle interquartile pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives. Les

analyses statistiques sur les données locales ont été réalisées en utilisant le logiciel GraphPad Prism version 9.2 pour Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com). Les tests exacts de Fisher ont été réalisés grâce au logiciel R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/> et R Studio RStudio Team (2021). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.

# RÉSULTATS

## **Nationaux**

Au total, 1856 patients ont été inclus dans l'étude (602 dans la phase 1, 669 dans la phase 2 et 585 dans la phase 3). Après randomisation, 18 centres ont été alloués au groupe intervention (représentant 301 patients) et 17 centres au groupe contrôle (représentant 284 patients) dont le service de réanimation polyvalente Ranguel fait partie.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le Tableau 1.

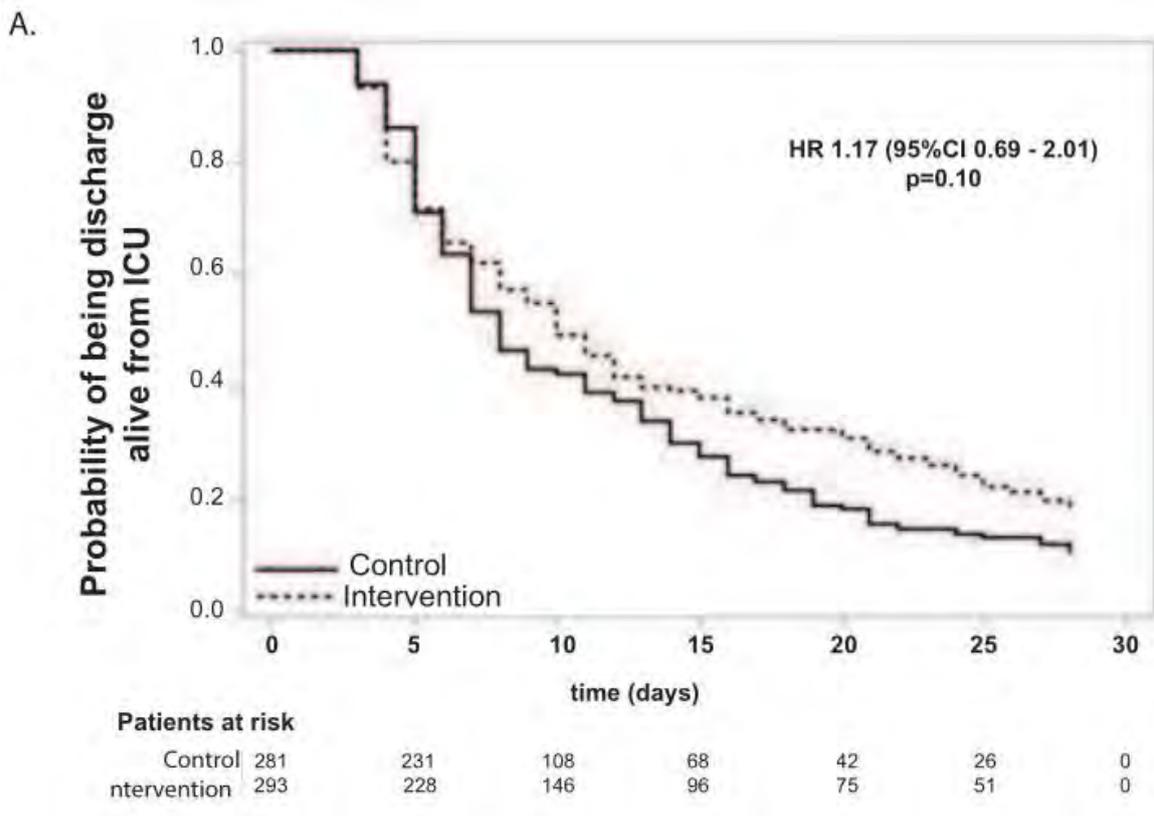
*Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse dans l'étude PNEUMOCARE au niveau national*

	Period 1 baseline		Period 2 audit		Entire		Period 3		P-values <sup>a</sup>
	n = 602	Number with data	n = 669	Number with data	n = 685	Number with data	Intervention n = 301	Control n = 284	
Age, years, median (25-75th percentile)	63 (49-73)	666	66 (54-76)	667	63 (49-72)	680	61 (45-72)	66 (53-74)	.001
Male, n (%)	306 (66)	601	436 (65)	667	363 (66)	685	197 (66)	186 (66)	.90
Diagnosis on admission, n (%)									
Medical	179 (30)	600	281 (42)	667	193 (33)	684	100 (33)	50 (33)	.02
Surgical	324 (64)	...	308 (46)	...	283 (49)	...	133 (44)	150 (53)	
Trauma	97 (16)	...	78 (12)	...	108 (19)	...	68 (23)	40 (14)	
SAPS-II, median (25-75th percentile)	43 (31-66)	578	45 (32-67)	633	41 (28-66)	649	40 (27-66)	43 (29-66)	.23
SOFA, median (25-75th percentile)	6 (4-9)	680	6 (4-9)	645	6 (3-8)	651	5 (3-8)	6 (4-8)	.21
Individual risk factors, n (%)									
Chronic hemodialysis	11 (2)	598	9 (2)	664	10 (2)	683	6 (2)	4 (1)	.76
Chronic elin lesion	5 (1)	594	17 (3)	666	14 (2)	684	10 (3)	4 (1)	.13
Immunosuppression	29 (5)	600	50 (8)	666	41 (7)	682	25 (8)	16 (6)	.21
Chronic obstructive pulmonary disease	49 (8)	597	72 (11)	667	63 (11)	682	36 (12)	27 (10)	.32
Colonized by resistant GNB	13 (2)	594	23 (4)	664	15 (3)	677	9 (3)	6 (3)	.48
Colonized by MRSA	2 (3)	599	6 (1)	666	3 (1)	682	1 (3)	2 (7)	.61
Oversea hospitalization < 12 months	3 (5)	598	9 (1)	668	8 (1)	675	6 (2)	2 (7)	.29
Intensive care unit bacterial ecology									
GNB with ESBL > 10%, n (%)	166 (28)	601	188 (28)	666	128 (22)	682	80 (27)	48 (17)	.004
MRSA > 5%, n (%)	43 (7)	601	48 (7)	666	41 (7)	684	41 (14)	0 (0)	<.001

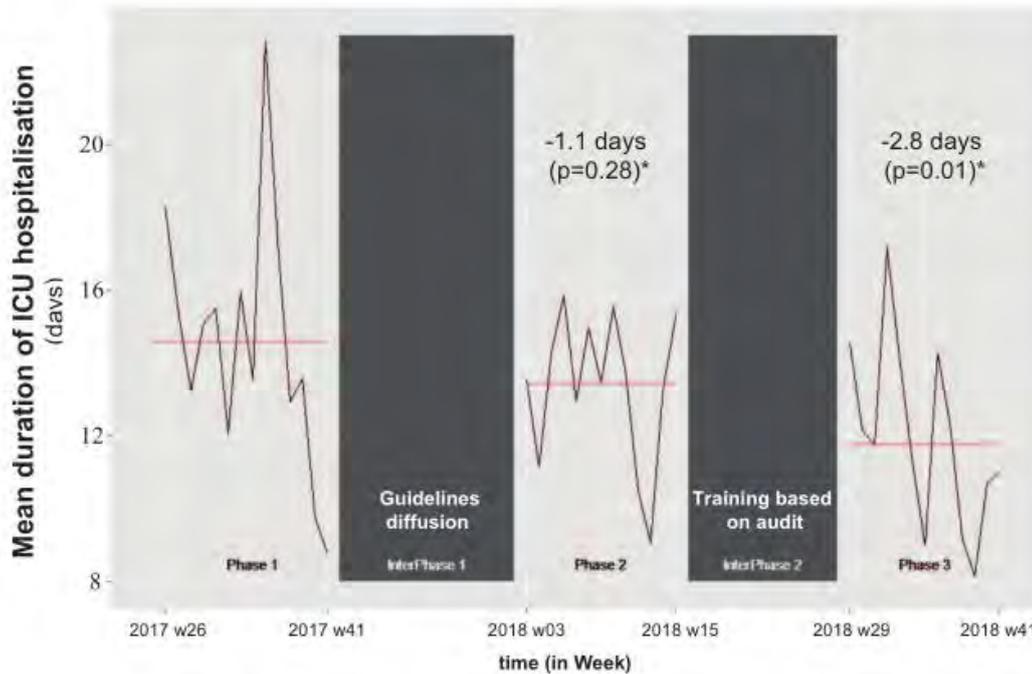
SAPS-II: simplified acute physiology score; SOFA: sequential organ failure assessment; GNB: gram negative bacteria; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ELSB: extended-spectrum beta-lactamase. \* valeur de p pour la comparaison entre la période de base et la période d'audit. \*\* valeur de p pour la comparaison entre le groupe intervention et le groupe contrôle.

Concernant le critère de jugement principal, la durée de séjour en réanimation était de 7 jours (IQR, 5-14 jours) dans le groupe contrôle et de 9 jours (IQR, 5-20 jours) dans le groupe intervention ( $p = 0,1$  ; Tableau 3). Après ajustement des caractéristiques pour l'âge, la cause d'hospitalisation, l'immunodépression et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), le rapport de risque (Hazard ratio) de sortir vivant de réanimation dans le groupe contrôle est de 1,17 (IC 95%, 0,69-2,01 ;  $p=0,1$  ; Figure 1A).

Comparé à la période 1, la durée de séjour était réduite de 1,1 jours ( $p=0,28$ ) durant la période d'audit et de 2,8 jours ( $p=0,01$ ) durant la période 3 (Figure 1B).



B.



*Figure 2 :* (A) Courbe d'Incidence cumulative sur la probabilité de sortir vivant de réanimation dans les groupes contrôle et intervention. (B) Analyse des séries temporelles des durées de séjour en réanimation (en ordonnées) sur les semaines (en abscisse) durant la période 1, 2 et 3. \* valeur de p pour la comparaison avec la moyenne de durée d'hospitalisation en réanimation observée durant la période 1 (état de base).

Au niveau de la compliance aux RFE, les mesures composites de compliance étaient de 47% (IQR, 38-56%) dans le groupe intervention et de 42% (IQR, 25-53%) dans le groupe contrôle (p=0,001). Les taux de compliance n'étaient pas reliés aux niveaux de preuves des différentes recommandations.

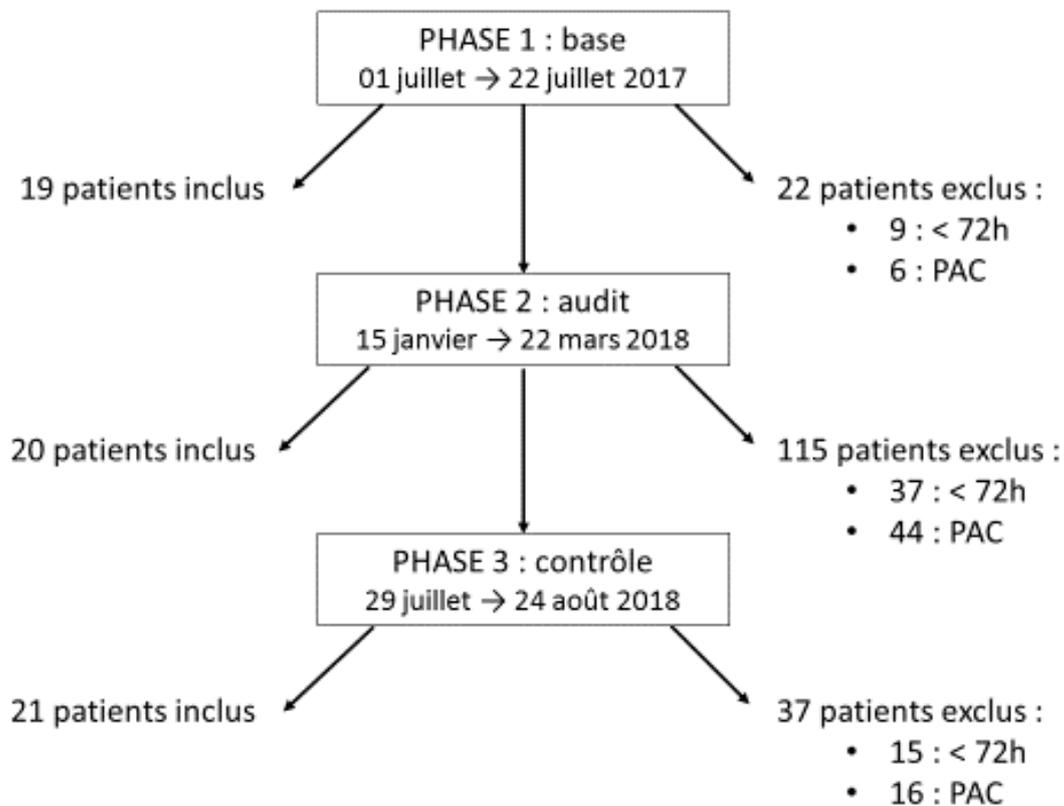
Les taux de PAS à J28 sont similaires entre les phases 1 et 2 (respectivement 28% vs 28% ; p = 0,96). Durant la phase 3, les PAS ont été diagnostiquées chez 89 patients (30%) dans le groupe intervention contre 57 patients (20%) dans le groupe contrôle (p=0,01).

Le devenir des patients inclus dans l'étude est présenté dans le Tableau 2.



## Ranguel

Le centre de Ranguel a pu inclure 19 patients lors de la phase 1, 20 patients en phase 2 et 21 patients en phase 3 et a été randomisé dans le groupe contrôle lors de la troisième phase. La période 2 ou d'audit a nécessité le plus long temps d'inclusion du fait de la présence de nombreux critères d'exclusion durant cette période hivernale avec notamment 44 patients exclus pour une antibiothérapie initiale à visée pulmonaire (Figure 3).



*Figure 3 : Diagramme de flux au sein du centre de Ranguel*  
PAC : pneumonie aiguë communautaire

## Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population incluse sont détaillées dans le Tableau 3. Notre population de patients présente des médianes d'indices de gravité (SOFA score et IGS 2) proches du 75ème percentile de la population nationale.

*Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans le centre de réanimation de Rangueil*

	Phase 1 n = 19	Phase 2 n = 20	Phase 3 n = 21	Total n = 60	<i>p</i>
Age, (IQR)	59 (48-69)	67 (58-75)	67 (62-70)	65 (55-71)	0,21
Femme / Homme, n (%)	5 (26,3) / 14 (73,7)	7 (35) / 13 (65)	6 (28,6) / 15 (71,4)	18 (30) / 42 (70)	0,83
Motif admission, n (%)					0,56 <sup>§</sup>
Médical	8 (42,1)	6 (30)	8 (38,1)	22 (36,6)	
Chirurgical	9 (47,4)	13 (65)	13 (61,9)	35 (58,4)	
Traumatique	2 (10,5)	1 (5)	0	3 (5)	
IGS 2 (IQR)	59 (40-63)	57 (48-68)	44 (31-60)	56 (42-64)	0,06
SOFA (IQR)	9 (7-11)	11 (8-12)	7 (5-11)	9 (7-12)	0,13
Facteurs de risque individuels, n (%)					0,03* <sup>§</sup>
Hémodialyse chronique	1 (5)	0	0	1 (1,7)	
Lésion cutanée chronique	0	0	0	0	
Immunodépression	3 (16)	2 (20)	0	5 (8,3)	
BPCO	1 (5)	3 (15)	7 (33,3)	11 (18,3)	
Colonisé BMR	0	1 (5)	4 (19)	5 (8,3)	
Hospitalisation récente à l'étranger	0	0	0	0	

*Les variables continues sont présentées en médiane avec rang interquartile et les variables qualitatives en nombre et pourcentage. BMR : bactérie multi-résistante, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; IQR : interquartile range. Test de Kruskal-Wallis avec correction de Dunn pour comparaisons multiples ou test du Chi2 ou § test exact de Fisher selon la nature de la variable.*

### **Devenir des patients**

Le devenir de nos patients est détaillé dans le Tableau 4. Concernant la durée de séjour en réanimation, il n'y a pas de différence notable au cours des 3 périodes de l'étude avec respectivement 11 jours (5-25), 10 jours (7-34) et 7 jours (5-14) d'hospitalisation dans le service. Il existe une tendance à la diminution du taux de PAS au cours de l'étude avec 9 cas lors de la phase 1, 5 cas lors de la phase 2 et 3 cas lors de la phase 3 ( $p = 0,037$ ). La durée de ventilation invasive est différente entre les 3 périodes, incluant également des patients qui n'ont pas été intubés pendant leur séjour. A la comparaison multiple, il existe une réduction significative de la ventilation invasive entre la phase 1 et 2 ( $p = 0,03$ ).

*Tableau 4 : Devenir des patients inclus dans le centre de réanimation de Rangueil*

	Phase 1 n = 19	Phase 2 n = 20	Phase 3 n = 21	Total n = 60	p
Durée de séjour, jours, (IQR)	11 (5-25)	10 (7-34)	7 (5-14)	9 (5-23)	0,31
PAS, n (%)	9 (47,4)	5 (25)	3 (12,5)	17 (28,3)	0,037*
Durée ventilation invasive, jours, (IQR)	0 (0-7)	6 (2-26)	3 (0-9)	3 (0-10)	0,03*
Durée VNI, jours, (IQR)	1 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)	0,22
Décès à J90, n (%)	6 (31,6)	5 (25)	4 (20)	15 (25)	0,7

*Les variables continues sont présentées en médiane avec rang interquartile et les variables qualitatives en nombre et pourcentage. IQR : interquartile range ; PAS : pneumonie associée aux soins, VNI : ventilation non invasive. Test de Kruskal-Wallis avec correction de Dunn pour comparaisons multiples ou test du Chi2 selon la nature de la variable.*

### **Caractéristiques des pneumonies associées aux soins**

Le détail des pneumonies est décrit dans le Tableau 5. Au total, plus de la moitié (59%) des PAS était précoce, avant 7 jours d'hospitalisation.

Dans 10 cas, l'antibiothérapie probabiliste comportait de la pipéracilline/tazobactam avec dans 8 cas l'association à un aminoside. Dans 4 cas, l'antibiothérapie probabiliste initiale consistait en une bithérapie associant de la ceftriaxone et du métronidazole et dans 1 cas uniquement du méropénème.

Pour les 3 phases, la guérison clinique était obtenue dans 59% des cas.

**Tableau 5 : Caractéristiques des pneumonies associées aux soins**

	Phase 1 n = 19	Phase 2 n = 20	Phase 3 n = 21	Total n = 60	p
PAS, n (%)	9 (47,4)	5 (25)	3 (12,5)	17 (28,3)	0,037*
Précoce, n (%)	5 (55,5)	3 (60)	2 (67)	10 (59)	1§
Durée antibiothérapie, jours (IQR)	7 (6-9)	7 (5,5-7,5)	7 (7-7)	7 (6,5-7,5)	0,84
Sepsis, n (%)	5 (55,5)	1 (20)	1 (33,3)	7 (41,1)	0,55§
SDRA, n (%)	6 (66,6)	1 (20)	0 (0%)	7 (41,1)	0,14§
Bithérapie probabiliste, n (%)	8 (88,8)	3 (60)	1 (33,3)	12 (70,6)	0,18§
Evolution, n (%)					0,93§
Guérison	5 (55,5)	3 (60)	2 (66,7)	10 (58,8)	
Rechute	2 (22,2)	2 (40)	1 (33,3)	5 (29,4)	
Décès	2 (22,2)	0	0	2 (11,7)	

Les variables continues sont présentées en médiane avec rang interquartile et les variables qualitatives en nombre et pourcentage. IQR : interquartile range ; PAS : pneumonie associée aux soins, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. Test de Kruskal-Wallis avec correction de Dunn pour comparaisons multiples ou § test exact de Fisher selon la nature de la variable.

Le détail microbiologique des PAS est décrit dans le Tableau 6. Au total, 18% des PAS n'ont pu être documentées par une culture bactériologique.

**Tableau 6 : Documentation microbiologique des pneumonies associées aux soins**

	Phase 1 n = 9	Phase 2 n = 5	Phase 3 n = 3	Total n = 17
SAMS, n (%)	2 (22,2)	0	0	2 (11,7)
Haemophilus spp, n (%)	2 (22,2)	1 (20)	1 (33,3)	4 (23,5)
Streptococcus pneumoniae, n (%)	1 (11,1)	0	0	1 (5,8)
Escherichia coli, n (%)	2 (22,2)	0	0	2 (11,7)
Klebsiella spp, n (%)	1 (11)	2 (40)	0	3 (18)
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	0	1 (20)	0	1 (5,8)
Enterobacter spp, n (%)	1 (11,1)	1 (20)	1 (33,3)	3 (17,6)
Serratia spp, n (%)	1 (11,1)			1 (5,8)
Non documentée, n (%)	1 (11,1)	1 (20)	1 (33,3)	3 (17,6)

SAMS : *Staphylococcus aureus* méthicilline sensible

En regardant la totalité du séjour en réanimation polyvalente, il existait 5 cas de rechute avec à chaque fois la présence d'un *Enterobacter cloacae* dont 2 possédant une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) et 1 céphalosporinase déréprimée.

## Application des RFE

La partie prévention de le RFE pour notre population est détaillée dans le Tableau 7, et dans le Tableau 8 pour la partie diagnostique.

Enfin, concernant la mesure composite de la compliance aux RFE, le centre de Rangueil présente un score de 50 pour une médiane dans le groupe intervention et nationale à 42 (Figure 3).

*Tableau 7 : Recommandations : partie prévention*

	Phase 1 n=19	Phase 2 n=20	Phase 3 n=21	Total n=60	<i>p</i>
Prévention multimodale, n (%)	19 (100)	20 (100)	21 (100)	60 (100)	
Décontamination digestive, n (%)	0	0	0	0	
Stratégie VNI, n (%)					0,009* §
oui	4 (21,1)	1 (5)	2 (9,5)	7 (11,6)	
non	1 (5,3)	3 (15)	10 (47,6)	14 (23,3)	
NA	14 (73,7)	16 (80)	9 (42,9)	39 (65)	
NE précoce, n (%)					0,11 §
oui	8 (42,1)	7 (35)	3 (14,2)	18 (30)	
non	9 (47,3)	13 (65)	17 (81)	39 (65)	
NA	2 (0,11)	0	1 (4,8)	3 (5)	
Contrôle pression ballonnet, n (%)					0,93§
oui	14 (73,7)	15 (75)	15 (71,4)	44 (73,3)	
non	1 (5,3)	0	0	1 (1,7)	
NA	4 (21,1)	5 (25)	6 (28,6)	15 (25)	
Aspiration sous glottique, n (%) **					0,68§
oui	0	0	0	0	
non	16 (84,2)	16 (80)	15 (71,4)	47 (78,3)	
NA	3 (15,8)	4 (20)	6 (28,6)	13 (21,7)	
Système clos, n (%)					0,8§
oui	15 (78,9)	16 (80)	15 (71,4)	46 (76,7)	
non	0	0	0	0	
NA	4 (21,1)	4 (20)	6 (28,6)	14 (23,3)	
Changement filtre, n (%)					0,8§
oui	15 (78,9)	16 (80)	15 (71,4)	46 (76,7)	
non	0	0	0	0	
NA	4 (21,1)	4 (20)	6 (28,6)	14 (23,3)	
Prophylaxie antiulcéreuse, n (%)					0,99§
oui	7 (36,8)	7 (35)	7 (33,3)	21 (35)	
non	12 (63,1)	13 (65)	14 (66,7)	39 (65)	
NA	0	0	0	0	

VNI : ventilation non invasive ; NA : données manquantes ; NE : nutrition entérale, § test exact de Fisher selon la nature de la variable. \*\* En raison de l'absence de traçabilité de l'acte, il a été noté comme non-réalisé

Tableau 8 : Recommandations : partie diagnostic

	Phase 1 n=19	Phase 2 n=20	Phase 3 n=21	Total n=60	p
PAS, n (%)	9 (47,4)	5 (25)	3 (12,5)	17 (28,3)	0,037*
PCT, n (%)	0	0	0	0	
Radiographie Thoracique, n (%)	8 (88,9)	1 (20)	1 (33,3)	10 (58,8)	0,02§*
Analyse microbiologique respiratoire, n (%)	9 (100)	5 (100)	2 (66,7)	16 (94,1)	0,04§*

PAS : pneumonie associée aux soins ; PCT : procalcitonine, § test exact de Fisher.

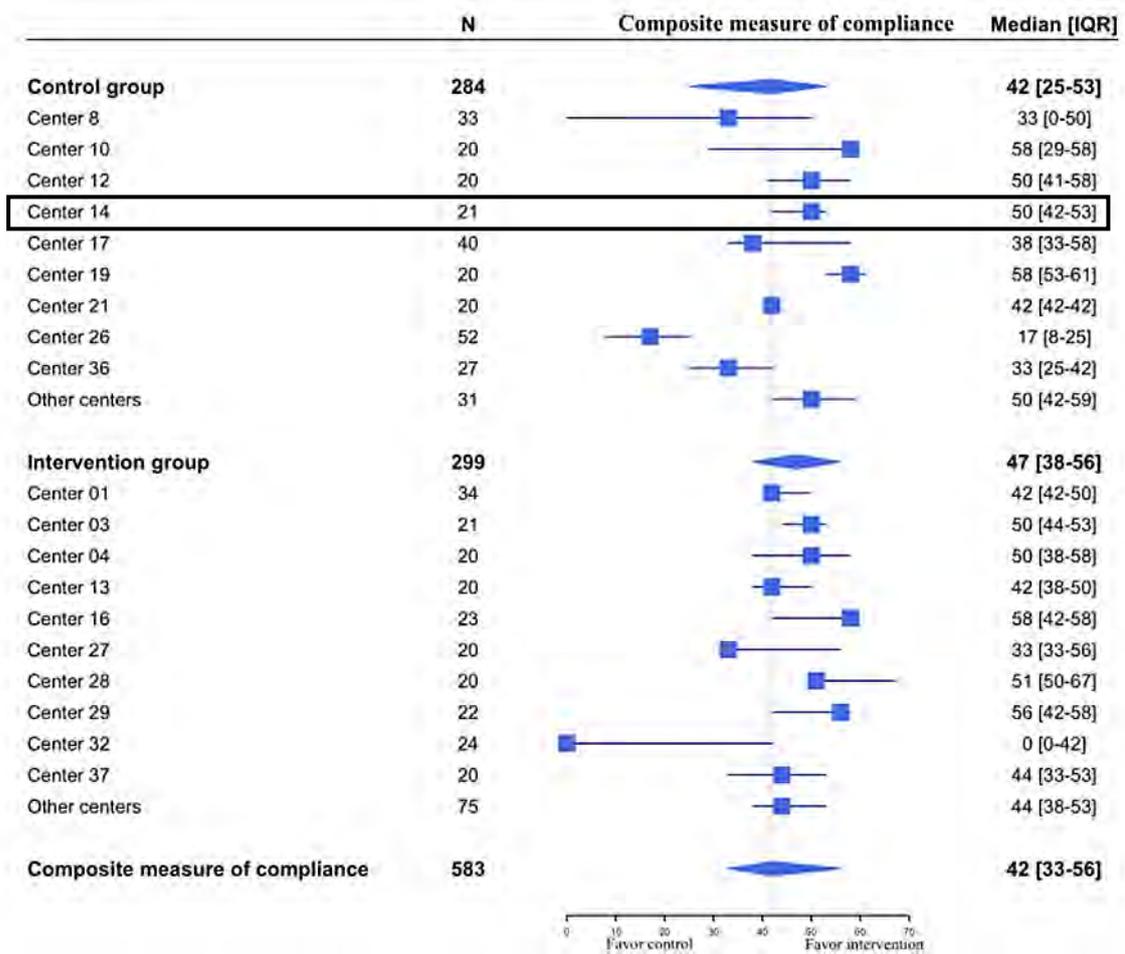


Figure 3 : Mesure composite de la compliance en fonction de chaque centre, le centre 14 correspond au centre de Rangueil

## DISCUSSION

L'étude Pneumocare publiée dans *Clinical Infectious Disease* en septembre 2020 (Annexe I), réalisée dans 35 centres de réanimation en France a évalué les pratiques professionnelles à l'échelle nationale concernant la prévention des pneumonies associées aux soins en réanimation.

L'implémentation des recommandations est un processus lent, dépendant de nombreux facteurs, incluant les méthodes de développement et de dissémination de ces recommandations. Cette étude réalise une approche innovante pour améliorer la diffusion et l'application de nouvelles recommandations avec un audit à l'échelle nationale suivi par un entraînement sur les recommandations grâce à la présence de coordinateurs locaux. Un des résultats de cette étude retrouve un meilleur taux de compliance aux RFE dans le groupe intervention comparé au groupe contrôle, ce qui semble être en faveur d'une formation proactive par un référent dans chaque structure.

Malgré une meilleure compliance aux recommandations, on ne retrouve pas d'effet sur la durée de séjour en réanimation entre les groupes contrôle et intervention au cours de la phase 3. Cela peut être expliqué par la temporalité de l'étude. En effet, les phases 1 et 3 ont été réalisées en période estivale alors que la phase 2 l'a été en période hivernale, ce qui peut avoir engendré des différences dans le recrutement. Pour le centre de Ranguel, la phase 2 a nécessité deux mois pour inclure les patients alors que les phases 1 et 3 n'ont nécessité qu'un mois d'inclusion.

Les patients du centre de réanimation de Ranguel présentent des médianes de scores de gravité à l'admission se situant au seuil haut de l'intervalle interquartile national, avec des scores IGS 2 à 56 (42 -64) et SOFA à 9 (7-12). Ce sont globalement des hommes (70%), dans la soixantaine (64,5 ans (55.75-70.25)) et principalement admis pour des motifs

chirurgicaux (58%). La compliance aux RFE dans le centre de Ranguel est bonne avec une mesure composite à 50, au-dessus de la médiane nationale. Un seul des patients, qui était non intubé, n'a pu avoir de prélèvement microbiologique avant l'initiation de l'antibiothérapie, le recours au dosage de marqueurs biologiques n'était pas réalisé comme élément de diagnostic. Concernant la partie prévention, tous les patients ont bénéficié d'une stratégie multimodale, néanmoins aucun de nos patients n'a bénéficié de décontamination digestive sélective.

Cette dernière stratégie, bien que présente de façon explicite dans les dernières recommandations, est celle qui porte le plus à discussion. En 2016 et 2017, trois recommandations ont vu le jour, américaines (29), européennes (30) et françaises (28), sur la prévention, le diagnostic et le traitement des pneumonies associées aux soins en réanimation. Une des principales différences concerne la décontamination digestive sélective. En effet, les recommandations américaines et européennes reconnaissent le possible bénéfice sur la mortalité, tout en étant préoccupées sur la possible apparition de résistance aux antibiotiques à long terme. La recommandation française (GRADE 2+, accord fort) suggère l'application de la décontamination digestive sélective uniquement dans les unités où la prévalence des bactéries multirésistantes est faible, < 20%. La décontamination digestive sélective est une technique proposée il y a plus de 30 ans et est considérée comme un soin standard notamment aux Pays-Bas. Pour les unités de réanimation à faible prévalence de bactéries multirésistantes, il semble exister une amélioration de la mortalité mais cela reste à démontrer dans les unités à plus forte prévalence (31).

Cette absence d'adhésion du centre de Ranguel à cette recommandation n'est pas isolée. Seulement 1% des patients en ont bénéficié durant les périodes 1 et 2, 3% dans le groupe intervention et 0% dans le groupe contrôle au niveau national. En dehors de la considération du risque d'apparition de résistance, dans les services où la prévalence de

bactéries multirésistantes est élevée, existe également la difficulté de mise en œuvre de cette mesure devant la nécessité de préparations magistrales par les pharmacies hospitalières.

Tout comme à l'échelle nationale, il existe une tendance à la diminution du taux de PAS pour le centre de Ranguel sans modification des durées de séjour au cours des 3 phases, alors qu'une stratégie multimodale de prévention est appliquée de façon similaire entre les périodes. La taille de l'effectif étudié ne permet pas de mettre en évidence une différence entre la gravité à l'admission en réanimation entre les phases 2 et 3 (IGS 2 médian 44 vs 57 respectivement phase 3 et 2,  $p < 0,06$ ), mais il semble que la gravité initiale et le terrain sont des facteurs importants de survenue de PAS.

L'implication du terrain sous-jacent apparaît plus clairement au regard de la pandémie actuelle à SARS-CoV-2 où un taux important de PAVM a été reporté. Dans une étude française portant sur 188 patients hospitalisés en réanimation pour une maladie à SARS-CoV-2, 48,9% des patients ont présentés une PAVM, dont 19.7% plusieurs épisodes (32). Une autre étude britannique retrouve également une incidence de PAVM de 28/1000 jours de ventilation chez des patients hospitalisés pour COVID-19 versus 13/1000 chez des patients non COVID-19 (33). Ces PAVM étaient également associées à plus de complications de type bactériémies, abcès pulmonaires et empyèmes. L'étiologie microbiologique était différente avec une proportion plus importante d'entérobactéries et d'aspergilloses.

Dans ce contexte, il faut probablement prendre en compte l'influence du SARS-CoV-2 sur l'immunité (34). Ces altérations de l'immunité peuvent être causées directement par l'infection virale avec une atteinte des populations lymphocytaires (35–37) et parallèlement par certains traitements utilisés comme les corticostéroïdes et les antagonistes des récepteurs à l'interleukine (38,39).

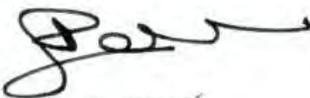
Malgré l'approche innovante de cette étude PNEUMOCARE, certaines limites doivent être relevées, principalement la modification du critère de jugement principal en cours d'étude. Le critère choisi initialement, le nombre de jours sans ventilation mécanique à J28, a l'inconvénient majeur de pouvoir correspondre à des situations cliniques différentes. En effet, la principale critique de ce type de critère est qu'une seule estimation du risque composite ne permet pas de faire une distinction adéquate entre les composantes du risque (40,41). Par exemple, une valeur médiane de 10 jours sans ventilation peut signifier que 10 % des patients sont morts alors que les survivants ont été ventilés pendant une durée médiane de 14 jours ou que 40 % sont morts alors que les survivants ont été ventilés pendant une durée médiane de 5 jours (42). Il est difficile de trouver un critère de jugement idéal pour les travaux concernant les PAS. En effet, ce sont leurs conséquences cliniquement pertinentes que l'on cherche à évaluer et c'est pourquoi la plupart des études utilise des critères objectifs facilement quantifiables, non soumis aux biais d'interprétation, comme des critères simples de devenir des patients (durée d'hospitalisation, décès...).

## CONCLUSION

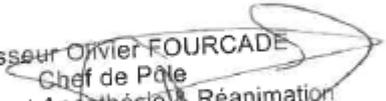
Au niveau national, la réalisation d'un audit puis d'une formation poussée aux nouvelles recommandations formalisées d'experts sur la prise en charge des pneumonies associées aux soins de réanimation, a permis d'améliorer la compliance mais l'impact sur le devenir des patients reste à démontrer. Localement, la participation à l'étude PNEUMOCARE nous a permis de faire un point sur nos pratiques, où il apparaît que le centre de réanimation polyvalente Rangueil présente une très bonne adhésion aux recommandations.

La gravité et la pathologie initiale semblent être des éléments clés sur la survenue des PAS et ce malgré des stratégies de prévention éprouvées et appliquées, notamment au regard de nos résultats et aux premières données concernant les patients atteints d'une infection grave à SARS-CoV-2.

*Vu permis d'imprimer*  
**Le Doyen de la Faculté**  
*de Médecine Toulouse - Purpan*

  
**Didier CARRIÉ**

*Bon jour l'impression.*  
*le 30/09/22*  
*O. Fourcade*

  
Professeur Olivier FOURCADE  
Chef de Pôle  
Département Anesthésie & Réanimation  
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse  
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

## BIBLIOGRAPHIE

1. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2017 Nov;36(11):1999–2006.
2. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug 1;13(8):665–71.
3. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1133–9.
4. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-Associated Pneumonia Does Not Accurately Identify Potentially Resistant Pathogens: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb 1;58(3):330–9.
5. Branch-Elliman W, Wright SB, Howell MD. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost–Benefit Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 14;192(1):57–63.
6. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, Le Corre B, Mourvillier B, Regnier B, et al. Long-Term Impact of a Multifaceted Prevention Program on Ventilator-Associated Pneumonia in a Medical Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2010 Nov 15;51(10):1115–22.
7. Fartoukh M, Maître B, Honoré S, Cerf C, Zahar J-R, Brun-Buisson C. Diagnosing Pneumonia during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):173–9.
8. Schurink CAM, Nieuwenhoven CAV, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med*. 2004 Feb 1;30(2):217–24.
9. Azoulay É, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic Strategy for Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Oct 15;182(8):1038–46.
10. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001 Feb 1;27(2):355–62.
11. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanèse J, et al. Ventilator-associated pneumonia: Breaking the vicious circle of antibiotic overuse\*. *Crit Care Med*. 2007 Feb;35(2):379–385.

12. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs Long-Duration Antibiotic Regimens for Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *CHEST*. 2013 Dec 1;144(6):1759–67.
13. Joung MK, Lee J, Moon S, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
14. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *The Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):475–80.
15. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):126–34.
16. R F, A A, Mm L, J B, G G-D, J G-M, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain [Internet]. *JAMA*. 2008 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492971/>
17. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat A-HS, Dellinger EP, et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):491–9.
18. Cm L, S C, H Z, K L, Sp B, J M, et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes [Internet]. *JAMA*. 2011 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576622/>
19. Asehnoune K, Seguin P, Lasocki S, Roquilly A, Delater A, Gros A, et al. Extubation Success Prediction in a Multicentric Cohort of Patients with Severe Brain Injury. *Anesthesiology*. 2017 Aug 1;127(2):338–46.
20. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D’Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1699–706.
21. Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 17];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000072.pub2/full>
22. Jr K, Cp C, Ch M, Hs M, Mj S, Vg D, et al. Trends in the use of pharmacotherapies for acute myocardial infarction among physicians who design and/or implement randomized trials versus physicians in routine clinical practice: the MILIS-TIMI experience. Multicenter Investigation on Limitation of Infarct Size. *Thrombolysis in*

- Myocardial Infarction [Internet]. American heart journal. 1999 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9878939/>
23. Asehnoune K, Mrozek S, Perrigault PF, Seguin P, Dahyot-Fizelier C, Lasocki S, et al. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Med.* 2017 Jul 1;43(7):957–70.
  24. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPreSS study). *Intensive Care Med.* 2015 Sep 1;41(9):1620–8.
  25. Jha AK, Joynt KE, Orav EJ, Epstein AM. The Long-Term Effect of Premier Pay for Performance on Patient Outcomes [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1112351>. 2012 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1112351>
  26. Lindenauer PK, Remus D, Roman S, Rothberg MB, Benjamin EM, Ma A, et al. Public Reporting and Pay for Performance in Hospital Quality Improvement [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa064964>. 2009 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa064964>
  27. Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, Schwarzkopf D, Pausch C, Harbarth S, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med.* 2017 Nov 1;43(11):1602–12.
  28. M L, L B, B B, O B, S D, S G, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU [Internet]. *Anaesthesia, critical care & pain medicine.* 2018 [cited 2021 Aug 17]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155054/>
  29. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
  30. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Aug 17];50(3). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/50/3/1700582>
  31. Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, Brun-Buisson C, Bonten MJM. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(2):343–9.

32. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care* [Internet]. 2021 Feb 18;25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7891465/>
33. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* [Internet]. 2021 Jan 11;25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797892/>
34. Wicky P-H, Niedermann MS, Timsit J-F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* [Internet]. 2021 Apr 21;25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8059113/>
35. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102567.
36. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–8.
37. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 30; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184346/>
38. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021 Jan 27;1–8.
39. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 3; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302290/>
40. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of Ventilator-Free Days in Critical Care Research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Apr 29;200(7):828–36.
41. Varadhan R, Weiss CO, Segal JB, Wu AW, Scharfstein D, Boyd C. Evaluating health outcomes in the presence of competing risks: a review of statistical methods and clinical applications. *Med Care*. 2010 Jun;48(6 Suppl):S96-105.
42. Bodet-Contentin L, Frasca D, Tavernier E, Feuillet F, Foucher Y, Giraudeau B. Ventilator-Free Day Outcomes Can Be Misleading. *Crit Care Med*. 2018 Mar;46(3):425–429.

## Annexe I – Article

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Implementation of French Recommendations for the Prevention and the Treatment of Hospital-acquired Pneumonia: A Cluster-randomized Trial

Antoine Roquilly,<sup>1,2</sup> Gérald Chanques,<sup>3</sup> Sigismond Lasocki,<sup>4</sup> Arnaud Foucier,<sup>5</sup> Brice Fermier,<sup>6</sup> Hugues De Courson,<sup>7</sup> Cedric Carrie,<sup>8</sup> Marc Danguy des Deserts,<sup>9</sup> Clément Gakuba,<sup>10</sup> Jean-Michel Constantin,<sup>11</sup> Kevin Lagarde,<sup>12</sup> Mathilde Holleville,<sup>13</sup> Sami Bliidi,<sup>14</sup> Achille Sossou,<sup>15</sup> Pauline Cailliez,<sup>16</sup> Céline Monard,<sup>17</sup> Adrien Oudotte,<sup>18</sup> Calypso Mathieu,<sup>19</sup> Jeremy Bourenne,<sup>20</sup> Christian Isetta,<sup>21</sup> Pierre-François Perrigault,<sup>22</sup> Karim Lakhal,<sup>23</sup> Armine Rouhani,<sup>24</sup> Karim Asehounne,<sup>1,2</sup> Philippe Guerci,<sup>25</sup> Alexy Tran Dinh,<sup>26</sup> Benjamin Chousterman,<sup>27</sup> Alexandru Cupaciu,<sup>28</sup> Claire Dahyot-Fizelier,<sup>29</sup> Remy Bellier,<sup>30</sup> Jonathan Au Duong,<sup>31</sup> Alexandre Mansour,<sup>32</sup> Jérôme Morel,<sup>33</sup> Ghilain Beauplet,<sup>34</sup> Marie-Anne Vibet,<sup>35,36</sup> Fanny Feuillet,<sup>36,37</sup> Véronique Sébille,<sup>36,37</sup> and Marc Leone<sup>15</sup>, for the Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) Research Network

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Hotel Dieu, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Nantes, France, <sup>2</sup>Laboratory EA3826, Faculty of Medicine, University of Nantes, Nantes, France, <sup>3</sup>Surgical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France, <sup>4</sup>Département Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Université d'Angers, Angers, France, <sup>5</sup>Anaesthesia Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Beaujon (Assistance Publique / Hôpitaux de Paris), Beaujon, France, <sup>6</sup>Intensive Care Unit, Simone Veil Hospital, Blois, France, <sup>7</sup>Department of Neuro-Critical Care, Pellegrin Hospital, Bordeaux, France, <sup>8</sup>Surgical and Trauma Intensive Care, Pellegrin Hospital, Bordeaux, France, <sup>9</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Inter-Armée Clermont Tonnerre, Brest, France, <sup>10</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Centre Hospitalier Universitaire Caen, Caen, France, <sup>11</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpital Gabriel Montpied, Centre Hospitalier Universitaire Clermont Ferrand, Clermont-Ferrand, France, <sup>12</sup>Neuro-réanimation-Anesthésie Neuroradiologie Interventionnelle, Hôpital Gabriel Montpied, Centre Hospitalier Universitaire Clermont Ferrand, Clermont-Ferrand, France, <sup>13</sup>Department of Neuro-Critical Care, Assistance Publique/Hôpitaux de Paris, Creteil, France, <sup>14</sup>Intensive Care Unit, Eaubonne Hospital, Eaubonne, France, <sup>15</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Emile Roux Hospital, Le Puy en Velay, France, <sup>16</sup>Intensive Care Unit, Lorient Hospital, Lorient, France, <sup>17</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>18</sup>Department of Neuro-Critical Care, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, <sup>19</sup>Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hôpital Nord, Marseille, France, <sup>20</sup>Aix-Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Emergency Intensive Care Unit, Hôpital la Timone, Marseille, France, <sup>21</sup>Department of Anesthesiology and Cardiothoracic Intensive Care, Pierre Zobda-Quitman, Martinique, France, <sup>22</sup>Neuro-Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France, <sup>23</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Guillaume and Rene Laennec Hospital, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Nantes, France, <sup>24</sup>Severe Burn Intensive Care Unit, Hotel Dieu, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Nantes, France, <sup>25</sup>Surgical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Nancy, France, <sup>26</sup>Anaesthesia Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Bichat (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris), Paris, France, <sup>27</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Severe Burn Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Lariboisiere (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris), Paris, France, <sup>28</sup>Anaesthesia Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Louis (Assistance Publique/Hôpitaux de Paris), Paris, France, <sup>29</sup>Surgical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Poitiers, France, <sup>30</sup>Neuro-Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire, Poitiers, France, <sup>31</sup>Intensive Care Unit, Department of Anesthesiology and Critical Care, Rangueil Hospital, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France, <sup>32</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Pontchaillou Hospital, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, Rennes, France, <sup>33</sup>Department of Anesthesiology and Critical Care, Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne, Saint Etienne, France, <sup>34</sup>Department of Anesthesiology, Intensive Care and Perioperative Medicine, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France, <sup>35</sup>Microbiotas Hosts Antibiotics Bacterial Resistances, Université de Nantes, Nantes, France, <sup>36</sup>Direction de la Recherche Clinique et Innovation, Plateforme de Méthodologie et de Biostatistique, Centre Hospitalier Universitaire Nantes, Nantes, France, and <sup>37</sup>Unité Mixte de Recherche, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1246, Method in Patient-Centered Outcomes and Health Research (SPHERE), Université de Nantes, Nantes, France

**Background.** We determined whether an audit on the adherence to guidelines for hospital-acquired pneumonia (HAP) can improve the outcomes of patients in intensive care units (ICUs).

**Methods.** This study was conducted at 35 ICUs in 30 hospitals. We included consecutive, adult patients hospitalized in ICUs for 3 days or more. After a 3-month baseline period followed by the dissemination of recommendations, an audit on the compliance to recommendations (audit period) was followed by a 3-month cluster-randomized trial. We randomly assigned ICUs to either receive audit and feedback (intervention group) or participate in a national registry (control group). The primary outcome was the duration of ICU stay.

**Results.** Among 1856 patients enrolled, 602, 669, and 585 were recruited in the baseline, audit, and intervention periods, respectively. The composite measures of compliance were 47% (interquartile range [IQR], 38–56%) in the intervention group and 42% (IQR, 25–53%) in the control group ( $P = .001$ ). As compared to the baseline period, the ICU lengths of stay were reduced by 3.2 days in the intervention period ( $P = .07$ ) and by 2.8 days in the control period ( $P = .02$ ). The durations of ICU stay were 7 days (IQR, 5–14 days) in the control group and 9 days (IQR, 5–20 days) in the intervention group ( $P = .10$ ). After adjustment for unbalanced baseline characteristics, the hazard ratio for being discharged alive from the ICU in the control group was 1.17 (95% confidence interval, .69–2.01;  $P = .10$ ).

**Conclusions.** The publication of French guidelines for HAP was associated with a reduction of the ICU length of stay. However, the realization of an audit to improve their application did not further improve outcomes.

**Clinical Trials Registration.** NCT03348579.

**Keywords.** hospital-acquired pneumonia; guidelines; quality improvement program; intensive care unit.

Received 11 June 2020, editorial decision 3 September 2020, accepted 21 September 2020, published online September 24, 2020.

Correspondence: A. Roquilly, CHU de Nantes, Service d'Anesthésie Réanimation, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes, Cedex 1, France (antoine.roquilly@chu-nantes.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2020;XX(XX):1–10

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com.  
DOI: 10.1093/cid/ciaa1441

Between 2016 and 2017, 3 recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) were published in America, [1] Europe [2], and France [3]. The simultaneous dissemination of recommendations underlines the clinical relevance of improving the management of HAP in intensive care units (ICUs). Compliance with newly

published guidelines is a slow process, possibly requiring years before reaching 90% application of a single intervention in clinical practice [4]. For instance, the proportion of brain-injured patients receiving protective mechanical ventilation did not exceed 20% at 4 months after a quality improvement program [5], whereas overall compliance with the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign ranged from 19% to 36% at 8 years after they were first disseminated [6].

Improving methods for implementing guidelines in a short period after dissemination is thus urgently needed, most notably for the treatment of infectious diseases, because control of the pandemic requires a rapid and coordinated response from caregivers. Payment for performance has limited effects on patient outcomes [7, 8], and a national educational intervention recently failed to increase the percentage of septic patients receiving antibiotics within the first hour in Germany [9]. The conduct of a clinical audit with feedback is recommended to improve adherence to guidelines [10], yet the rates of audit completion are low in most clinical medicine areas [11].

We hypothesized that audits with feedback on the adherence to guidelines for HAP could enhance the outcomes of patients. We thus designed the PneumoCare Study (clinicaltrials.gov number NCT03348579) to show, in a nationwide, cluster-randomized clinical trial, the effects of an audit of compliance with guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of HAP on the duration of ICU hospitalization.

## METHODS

### Ethics Statement

The Ethical Committee of the Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) approved the study protocol (Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie Réanimation Institutional Review Board 00010254–2017–020, Paris, France). Patients and relatives were informed of the trial and had the option to refuse the collection of their medical data. Consent was waived according to French law because the trial was a collaborative, institutional quality improvement initiative applied to all patients [12].

### Population and Setting

The study was conducted in 35 ICUs of 30 hospitals in France. We collected and analyzed data from all adult (>17 years old) patients admitted to ICUs for a minimal duration of 3 days with a Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II of 15 or more. Exclusion criteria were hospitalization in the ICU for community-acquired pneumonia, the decision to withdraw care or to restrict treatment during the first 24 hours after ICU admission, pregnancy, and legal trusteeship.

### Study Design

We used a cluster-randomized design with 2 preliminary periods: Period 1 (baseline) was used as a baseline to measure

the rates of adherence before the publication of the French recommendations, Period 2 (audit) was used to perform the audit, and the effect of training based on an audit with feedback was assessed during Period 3 (intervention).

### Study Timeline

Period 1 (baseline) consisted of 3 months (July–September 2017), during which data were retrospectively recorded for all patients admitted to the participating ICUs who met the inclusion criteria. Between 1 October and 15 January 2018 (between phases), the recommendations for the prevention and treatment of HAP were publicly released at the SFAR Congress (September 2017) and at the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) Congress (January 2018). The full texts were published in November 2017 [3]. During this time period, on-site coordinators were responsible for the dissemination of guidelines to the clinicians, medical students, nurses, and physiotherapists. The audit period (Phase 2) ran from 15 January to 15 April 2018, during which time data prospectively collected from all consecutive patients admitted to participating ICUs were analyzed for an audit of the rates of compliance with the recommendations. At the end of the audit period, we randomized the ICUs into 2 groups (intervention group vs control group).

In the intervention group, a trained physician acting as a quality coordinator was informed of the local and national rates of application of the recommendations (an example of an audit is in Supplementary Figure E1). The local coordinators were thus encouraged to select interventions with local rates of application lower than those observed at the nationwide level. They were also responsible for further training of other caregivers (doctors and nurses) in the application of the selected recommendations. In the control group, the local coordinators were kept blinded to the rates of application measured during the audit and were encouraged to participate in a national registry. Period 3 consisted of a 3-month period (15 July–15 September 2018), during which data were prospectively recorded for all patients admitted to the participating ICUs after the intervention.

### Cluster Randomization

ICU clusters were randomized at the end of Period 2 either to specific training that was based on the audit feedback (intervention group) or to participate in a national registry (control group), using a randomly generated number from SAS software (1:1 ratio; SAS Institute; version 9.3).

### Data Collection and Quality Control

Instructions for the data collection, along with outcome definitions, were made available to all investigators before data collection started. Data were collected by residents or clinicians using a specific online tool on a dedicated platform for clinical research (RedCap). The uniformity and completeness of data were electronically checked for quality assurance purposes.

Queries for errors or incomplete fields were returned to centers for correction.

#### Outcomes

Because our interventions sought to improve the prevention, diagnosis, and treatment of HAP, we decided not to use either the rate of HAP or the treatment response for the primary outcome, which would not have addressed the application of all of the guidelines. *A priori*, the primary outcome was the mean number of ICU-free days at Day 28 during Period 3. The number of ICU-free days, defined as the number of days between Days 1 and 28 for which a living patient is outside the ICU, is provided as a secondary outcome. Dead patients were ascribed 0 invasive ventilation-free days. During the study, our group has demonstrated that the use of ventilator-free days has many methodological drawbacks [13]. We thus, *a posteriori*, decided to use the duration of ICU stay in the intervention and control groups during Period 3 as the primary outcome, taking into account the clustering effect and death as a competing risk. The analyses were intended to evaluate, in a hierarchical fashion, (1) the efficacy on the primary outcome of the intervention (intervention group vs control group); and (2) whether the effectiveness of the audit demonstrated, as measured by the primary outcome, the efficacy of the implementation of the guidelines independently of the audit (baseline vs audit group).

The main secondary outcomes included compliance with the recommendations, survival at Day 90, rates of HAP at Day 28, and rates of cure at the end of treatment.

#### Definitions

HAP was identified based on the appearance of a new infiltrate or changes in an existing infiltrate on chest X-ray associated with any 2 of the following clinical signs: body temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ , leukocytosis  $>12\,000/\text{ml}$ , or leukopenia  $<4000/\text{ml}$ ; and purulent pulmonary secretions that were associated with a positive quantitative or semi-quantitative bacteriological culture of a respiratory tract sample. HAP was defined as pneumonia that occurred 48 hours after admission, and could be acquired outside of the ICU. Ventilator-associated pneumonia (VAP) was considered when HAP developed in patients who had been invasively mechanically ventilated for at least 48 hours [2]. HAP cure was defined as the resolution of signs and symptoms present at diagnosis, with improvement or lack of progression of radiological signs [14, 15].

Definitions of compliance with recommendations are provided in Supplementary Table E1. Inadequate empirical antimicrobial therapy was defined as when therapy was not compliant with recommendations. De-escalation was defined as the reduction of the spectrum of antibiotics after bacterial identification. The composite measure of compliance was defined as the total number of performed actions, divided by the total number of interventions for which each patient was eligible [16]. Optimal compliance was considered in patients with a composite measure of compliance above 50%.

#### Statistical Analyses

The mean duration of ICU stays with a SAPS II of 15 or above was estimated to be  $12 \pm 7$  days in the baseline period [17]. We designed the PneumoCare Study to detect a decrease from a mean duration of  $12 \pm 7$  days at baseline to  $10 \pm 7$  days in the intervention period. We assumed an intracluster correlation coefficient of 0.02 [16] and a cluster size of 20 with a power of 80% and a Type I error of 5% (2-sided). This required the inclusion of 532 patients (266 in the intervention group and 266 in the control group). To achieve this number, and based on *a priori* expected rates of inclusion per center, we calculated that a period of 3 months and the participation of at least 30 ICUs were required.

Continuous data were expressed as means  $\pm$  standard deviations or medians (25th to 75th percentiles; interquartile ranges [IQR]) for skewed distributions. Categorical data were expressed as numbers and percentages. All data were compared between baseline and audit, and between the intervention or control groups within Period 3. Student *t* tests or Wilcoxon tests were used for comparing continuous data and chi-square or Fisher's exact tests were used for comparing categorical data.

The primary endpoint was analyzed using a Wilcoxon test and a competing risk survival model (cause-specific hazard regression) to take into account death as a competing event, with adjustments for characteristics at baseline, as well as a clustering effect. Several exploratory subgroup analyses were performed using the same competing risk survival model (optimal vs nonoptimal compliance, medical vs surgical patients, admission severity, early onset vs late onset, presence or absence of severe hypoxemia, presence or absence of drug-resistant bacteria, bronchoalveolar lavage vs tracheal sputum sampling, and VAP vs non-ventilator associated HAP). We also conducted time-series analyses to evaluate the impact of the successive recommendation periods quantitatively (see Supplementary Methods) [18, 19].

The survival distributions were estimated using Kaplan-Meier estimates, and they were compared using Cox models, considering death and HAP, with a cause-specific hazard regression for the latter (taking into account the clustering effect by a random effect). A *P* value  $<.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS statistical software (SAS 9.4, SAS Institute, Cary, NC).

The funding source had no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

## RESULTS

#### Population

We included a total of 1856 patients (602 in the baseline period, 669 in the audit period, and 585 in the intervention period; see Supplementary Figure E2). The randomization process

**Table 1. Demographic Characteristics**

	Period 1 baseline		Period 2 audit		Period 3		P-values <sup>a</sup>
	n = 602	Number with data	n = 669	Number with data	n = 685	Number with data	
Age, years, median (25–75th percentile)	63 (49–73)	596	66 (54–75)	667	63 (49–72)	66 (53–74)	.001
Male, n (%)	306 (51)	601	436 (65)	667	383 (56)	186 (66)	.90
Diagnosis on admission, n (%)							
Medical	179 (30)	600	281 (42)	667	193 (33)	83 (33)	.02
Surgical	324 (54)	...	308 (46)	...	283 (49)	150 (63)	
Trauma	97 (16)	...	78 (12)	...	108 (18)	40 (14)	
SAPS-II, median (25–75th percentile)	43 (31–55)	578	46 (32–57)	633	41 (23–55)	43 (23–56)	.23
SOFA, median (25–75th percentile)	6 (4–8)	580	6 (4–8)	645	6 (3–8)	6 (4–8)	.21
Individual risk factors, n (%)							
Chronic hemodialysis	11 (2)	588	9 (2)	664	10 (2)	4 (1)	.75
Chronic skin lesion	5 (1)	584	17 (3)	666	14 (2)	4 (1)	.13
Immunosuppression	29 (5)	600	60 (9)	666	41 (7)	16 (6)	.21
Chronic obstructive pulmonary disease	49 (8)	597	72 (11)	667	63 (11)	27 (10)	.32
Colonized by resistant GNB	13 (2)	594	23 (4)	664	15 (3)	6 (3)	.48
Overseas hospitalization < 12 months	2 (3)	599	6 (1)	666	3 (1)	2 (1)	.61
Intensive care unit bacterial ecology	3 (5)	599	9 (1)	668	8 (1)	2 (1)	.28
GNB with ESBL > 10%, n (%)	166 (28)	601	188 (28)	666	128 (22)	80 (27)	.004
MRSA > 5%, n (%)	43 (7)	601	48 (7)	666	41 (7)	41 (14)	<.001

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; GNB, Gram-negative bacteria; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; SAPS-II, SAPS-II score; SOFA, sequential organ failure assessment.

<sup>a</sup>P-values for comparison between baseline versus audit periods.

<sup>b</sup>P-values for comparison between intervention versus control group.

**Table 2. Compliance With Guidelines**

	Period 1		Period 2		Period 3		P-values <sup>d</sup>	P-values <sup>b</sup>
	Baseline	Audit	Entire	Intervention	Control			
	n = 502	n = 693	n = 665	n = 301	n = 284			
Number of patients	8 (1)	8 (1)	8 (1)	8 (1)	8 (1)	8 (1)	8 (1)	0.06
Prevention-related guidelines, n (%)	579 (86)	801	865	579	580	278 (93)	262 (93)	.86
Selective digestive decontamination	...	576 <sup>c</sup>	612 <sup>c</sup>	...	539 <sup>c</sup>	...	...	...
Multifaceted prevention	...	...	...	...	...	...	...	...
Noninvasive mechanical ventilation <sup>e</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...
Yes	122 (21)	163 (27)	151 (23)	85 (28)	65 (23)	65 (21)	65 (23)	<.001
No	274 (48)	246 (40)	182 (24)	70 (23)	112 (43)	70 (23)	112 (43)	...
Nonapplicable	180 (31)	203 (33)	206 (31)	122 (44)	84 (32)	122 (44)	84 (32)	<.001
Early enteral nutrition <sup>c</sup>	238 (41)	236 (39)	611 <sup>c</sup>	537 <sup>c</sup>	58 (22)	128 (47)	58 (22)	<.001
Daily subglottic suctioning <sup>c</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...
Yes	149 (26)	179 (29)	177 (23)	536 <sup>c</sup>	67 (26)	110 (40)	67 (26)	.002
No	355 (61)	331 (54)	255 (48)	...	140 (54)	115 (42)	140 (54)	...
Nonapplicable	75 (13)	102 (17)	104 (16)	...	54 (21)	50 (18)	54 (21)	...
Control of tracheal cuff pressure <sup>f</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...
Yes	462 (80)	490 (80)	510 <sup>c</sup>	537 <sup>c</sup>	182 (70)	212 (77)	182 (70)	.10
No	38 (7)	19 (3)	40 (6)	...	25 (10)	15 (5)	25 (10)	...
Nonapplicable	79 (14)	101 (17)	103 (16)	...	54 (21)	49 (18)	54 (21)	...
Recommendations against the use of <sup>g</sup>	...	...	...	...	...	...	...	...
Selective oropharyngeal decontamination	360 (62)	423 (69)	610 <sup>c</sup>	537 <sup>c</sup>	176 (67)	139 (50)	176 (67)	<.001
Probiotics/symbiotics	10 (2)	13 (2)	0 (0)	536 <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.00
Closed suctioning system, yes	143 (26)	161 (26)	611 <sup>c</sup>	535 <sup>c</sup>	39 (16)	90 (33)	39 (16)	<.001
Frequent respiratory circuit change	162 (28)	125 (21)	608 <sup>c</sup>	538 <sup>c</sup>	61 (24)	62 (19)	61 (24)	.15
Number of patients	174	188	149	92	57	92	57	...
Diagnosis-related guidelines, n (%)	...	...	...	...	...	...	...	...
Discharge of procalcitonin	46 (27)	49 (26)	187	143	3 (6)	25 (27)	3 (6)	<.001
Chest X-ray	185 (85)	174	187	148	43 (75)	88 (97)	43 (75)	<.001
Microbiological analysis, respiratory	163 (84)	174	187	149	91 (89)	91 (89)	91 (89)	.001
Quantitative or semi-quantitative analysis	155 (86)	161	162	147	42 (91)	90 (98)	42 (91)	.04
Treatment-related guidelines	...	...	...	...	...	...	...	...
Monotherapy for empirical treatment in the absence of risk for bacterial resistance, n (%)	36 (57)	63	42 (60)	57	15 (60)	17 (53)	15 (60)	.60
De-escalation of empirical antibiotic therapy, n (%)	87 (51)	171	188	148	25 (44)	47 (62)	25 (44)	.36
Number of days with antibiotics, mean (SD)	7 (6-8)	173	186	146	8 (4)	7 (2)	8 (4)	.07 <sup>h</sup>
Composite measure of compliance, %, median (25-75th percentile)	42 (33-50)	592	665	583	42 (33-56)	47 (38-56)	42 (25-53)	.001

Abbreviations: ICU, intensive care unit; SD, standard deviation.  
<sup>a</sup>P values for comparison of baseline versus audit periods.  
<sup>b</sup>P values for comparison of intervention versus control group.  
<sup>c</sup>Only assessed in ICU with a multifaceted program to prevent pneumonia (n = 675 in Period 1; n = 619 in Period 2; n = 619 in Period 3).  
<sup>d</sup>Wilcoxon test.

**Table 3. Outcomes**

	Period 1		Period 2		Period 3		P value <sup>b</sup>	
	Baseline, n = 602	Number with data	Audit, n = 639	Number with data	Entire, n = 636	Number with data		Intervention, n = 301
Duration of hospitalization in ICU, days								
Median (25–75th percentile)	9 (5–18)	601	8 (5–16)	662	8 (5–16)	680	9 (5–20)	7 (5–14)
Mean ± SD	15 (19)	...	13 (14)	...	13 (12)	...	14 (13)	12 (11)
ICU-free days at Day 28, median (25–75th percentile)	18 (0–22)	...	18 (0–22)	...	18 (0–23)	...	17 (0–23)	20 (7–23)
Hospital-acquired pneumonia at Day 28, n (%)	164 (28)	597	163 (26)	663	146 (23)	690	89 (30)	57 (20)
Ventilator-associated pneumonia	48 (30)	168	61 (34)	180	46 (32)	145	26 (30)	20 (35)
Hospital-acquired pneumonia, not associated with mechanical ventilation	110 (70)	153	119 (66)	180	99 (68)	145	62 (70)	37 (65)
Empirical treatment failure, <sup>a</sup> n (%)	26 (17)	148	20 (13)	157	13 (10)	133	9 (11)	4 (9)
Hospital-acquired pneumonia evolution, n (%)								
Clinical cure at the end of treatment	90 (66)	891	117 (75)	650	99 (72)	673	61 (71)	38 (75)
Relapse with same pathogens	26 (17)	...	17 (11)	...	14 (10)	...	8 (9)	5 (12)
Relapse with other pathogens	26 (17)	...	22 (14)	...	24 (18)	...	17 (20)	7 (14)
Duration of invasive mechanical ventilation, days, mean ± SD	7.5 ± 12.7	595	7.5 ± 11.8	657	6.3 ± 10.6	578	6.9 ± 11.6	5.6 ± 9.3
Duration of noninvasive mechanical ventilation, days, mean ± SD	1.7 ± 3.8	691	1.8 ± 3.9	650	1.6 ± 3.6	575	1.8 ± 4.1	1.4 ± 3.0
Death at Day 90, n (%)	102 (17)	600	113 (17)	659	88 (15)	675	48 (16)	40 (14)

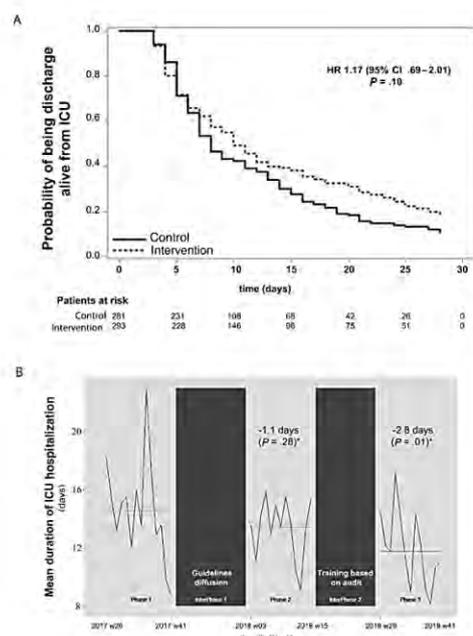
Abbreviations: ICU, intensive care unit; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>P-values for comparison between baseline versus each period.

<sup>b</sup>P-values for comparison between intervention versus control group.

<sup>c</sup>Wilcoxon test.

<sup>d</sup>Defined as 1 or more bacteria not susceptible to empirical antibiotic therapy.



**Figure 1.** Duration of ICU hospitalizations. A, Cumulative incidence curves for the probability of being discharged alive from ICU during Period 3 of the intervention and the control groups. B, Time series analysis of the duration of ICU hospitalization (y-axis) by weeks (x-axis) during the baseline, audit, and intervention periods. \**P* values for the comparison with the mean duration of ICU hospitalization observed during Phase 1 (baseline). Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit.

allocated 18 ICUs to the intervention group (representing 301 patients) and 17 ICUs to the control group (representing 284 patients). The demographic features at ICU admission are listed in Table 1.

#### Compliance With French Guidelines

Table 2 shows the rates of compliance with guidelines. The composite measures of compliance were 47% (IQR, 38–56%) in the intervention group and 42% (IQR, 25–53%) in the control group (*P* = .001). The rates of compliance were not associated with the level of evidence of recommendations (Supplementary Figure E3), and varied among centers (Supplementary Figure E4).

#### Primary Outcome

The durations of ICU stay were 7 days (IQR, 5–14 days) in the control group and 9 days (IQR, 5–20 days) in the intervention group (*P* = .10; Table 3). When we considered death at Day 28 as a competing risk, and after adjustment for characteristics at

baseline (age, cause of hospitalization, immunosuppression, and chronic obstructive pulmonary disease), the hazard ratio in the control group for being discharged alive from ICU was 1.17 (95% confidence interval [CI], .69–2.01; *P* = .10; Figure 1A). The numbers of ICU-free days at Day 28 were 17 (IQR, 0–23 days) in the intervention group and 20 (IQR, 7–23 days) in the control group (*P* = .21).

#### Evolution of the Median ICU Length of Stay

Given the hierarchical procedure planned *a priori*, the comparison of the ICU lengths of stay between the baseline and other periods should be considered exploratory. As compared to baseline, the ICU lengths of stay were reduced by 1.1 days (*P* = .28) during the audit period and by 2.8 days (*P* = .01) during the intervention period (Figure 1B). However, as compared to baseline, we observed a nonsignificant reduction in the intervention group (–3.2 days; *P* = .07), and a significant decrease in the control group (–2.8 days; *P* = .02; Supplementary Figure E5).

#### Subgroup Analyses

The intervention did not alter the risk of the primary outcome in the exploratory subgroups: optimal versus nonoptimal compliance, medical versus surgical patients, admission severity (SAPS II < 28 versus > 28), early versus late-onset, presence versus absence of severe hypoxemia ([partial pressure of arterial oxygen] PaO<sub>2</sub>; [fraction of inspired oxygen] FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg), presence versus absence of multidrug-resistant bacteria, bronchoalveolar lavage versus tracheal sputum sampling, and VAP versus non-ventilator associated HAP (Figure 2).

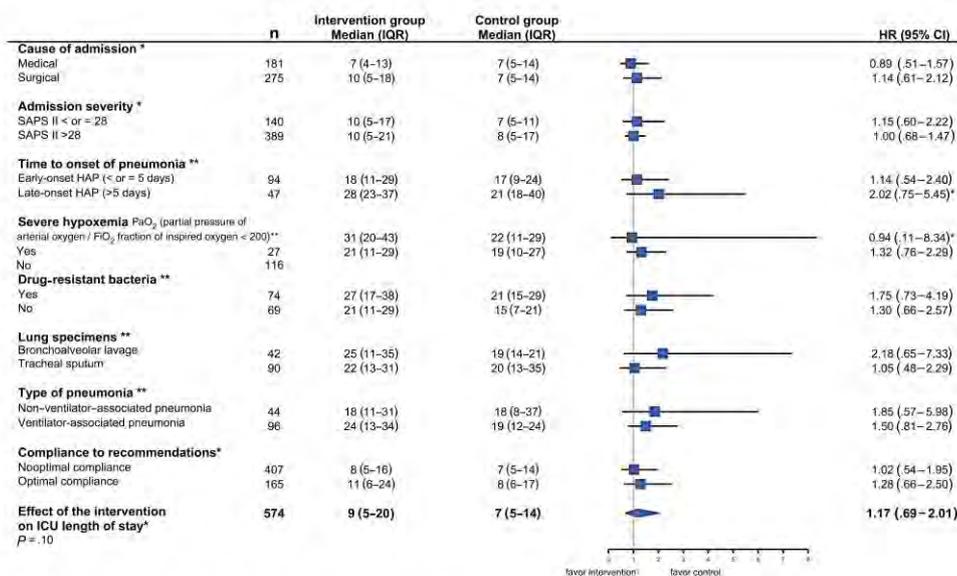
#### Secondary Outcomes

##### Survival at Day 90

During the baseline period, 102 (17.0%) patients were nonsurvivors, as compared to 113 (17.2%) during the audit period (*P* = .94; Supplementary Figure E6A; Table 3). After adjustments for age and cause of hospitalization, the hazard ratio for death at Day 90 was 0.79 (95% CI, .47–1.32; *P* = .25) in the control group as compared to the intervention group (Figure 3A).

##### HAP at Day 28

The diagnosis criteria and the pathogens responsible for HAP are shown in Supplementary Tables E2 and E3. The rates of HAP were similar between the baseline and the audit period (28% vs 28%, respectively; *P* = .96; Supplementary Figure E6B). Out of the 146 episodes of HAP recorded in Phase 3, 46 (32%) were non-ventilator associated pneumonia and 99 (68%) were VAP (Table 3). HAP was diagnosed in 89 (30%) patients in the intervention group versus 57 (20%) patients in the control group (*P* = .01; Figure 3B).



**Figure 2.** Subgroup analyses. HR of the primary outcome in a posteriori-defined subgroups. The square represents the HR and the horizontal bars represent 95% CIs. \*Calculated in the full population. \*\*Calculated only in patients with hospital-acquired pneumonia. Abbreviations: CI, confidence interval;  $FiO_2$ , fraction of inspired oxygen; HAP, hospital-acquired pneumonia; HR, hazard ratio; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range;  $PiO_2$ , partial pressure of arterial oxygen; SAPS, Simplified Acute Physiology Score.

#### Adequate Antibiotic Prescription

The rate of empirical treatment failure was 17% at baseline and decreased to 11% and 8% during Phase 3 in the intervention group and the control group, respectively (Table 3). The ICU lengths of stay were 20 days (IQR, 11-29 days) in the 120 patients with an adequate antibiotic prescription and 31 days (IQR, 17-36 days) in the 13 patients with inadequate treatment ( $P = .07$ ). Supplementary Table E4 describes the outcomes of patients receiving adequate versus inadequate treatment.

#### DISCUSSION

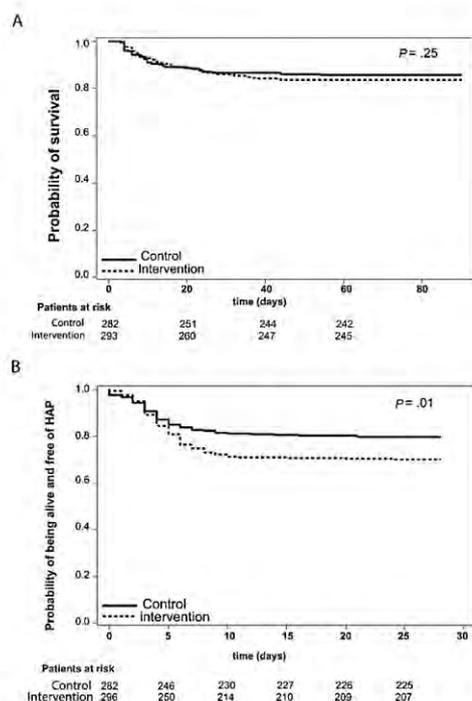
An audit aimed at locally adapting the training of caregivers to national guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of HAP did not significantly enhance the outcomes of ICU patients, most notably the durations of ICU stays, when compared to participation in a national registry. However, the rates of compliance to recommendations increased after the training of caregivers was adapted to the results of the audit, when the duration of ICU stay decreased with the dissemination of the recommendations.

The successful implementation of guidelines is a slow process that depends on several factors, including the methods of developing, disseminating, and implementing those

recommendations. We did not observe an association between the rates of application and the degree of evidence of guidelines, which suggests that the grading of recommendations is not used by clinicians to prioritize their interventions. The observation that clinicians can rapidly implement recommendations with a low level of evidence is meaningful when the world is facing a pandemic for which the efficiency of no intervention is well demonstrated.

Several monocenter studies have demonstrated a positive role for local champions in the prevention of HAP [20, 21]. In a multicenter before-and-after study, the implementation of recommendations by local ICU improvement teams composed of medical leaders and nurse managers was associated with low compliance to guidelines. Yet, a reduction in the duration of ICU lengths of stay was observed [22]. Our study completed these results by showing that a nationwide audit with feedback to local champions increased compliance with guidelines. We thus proposed that the combination of training by local champions with the performance of an audit to prioritize interventions has the potential to accelerate the implementation of guidelines into daily practice.

The rate of ICU patients developing HAP remained close to 20%, which is similar to that reported in the EU-VAP survey performed 10 years ago [17]. The probability of treatment failure



**Figure 3.** Probability of survival and HAP. *A*, Probability of survival during Period 3 in the control and intervention groups. *B*, Cumulative incidence curves for the probability of HAP during Period 3 in the intervention and the control groups. Abbreviation: HAP, hospital-acquired pneumonia.

still exceeded 25%. This absence of improvement in HAP outcomes may indicate that the current strategies used for the diagnosis and treatment of HAP have reached their limits. Because no adjunctive therapies to antibiotics are currently recommended, new, ground-breaking approaches must be explored. New methods based on the modulation of the microbiome and immunotherapies have recently been proposed, but their efficacy still needs to be clinically demonstrated [23–25].

The rate of HAP diagnosis was even higher in the intervention group than in the control group. However, the nationwide implementation of a comprehensive, evidence-based bundle of measures for prevention without changes to the criteria for diagnosis reduced the risk of VAP in Spain [26]. This discrepancy further underlines the question of the accuracy of the diagnosis of HAP in the ICU. One can suggest that the local coordinator invited the team to pay more attention to the diagnosis of HAP. Indeed, the interobserver variability for the diagnosis of HAP in the ICU is high [27], and the clinical suspicions of VAP are

frequently inaccurate when compared to autopsy findings [28]. Thus, the intervention could have increased the ability of clinicians to diagnose HAP, which would be beneficial by reducing the risk of delayed treatment. However, the absence of improvement in patient outcomes suggests, instead, that compliance with the recommended strategy has increased the number of false-positive diagnoses of HAP, potentially prompting the unnecessary prescription of antibiotics.

Our study has several limitations. First, an imbalance between the ICU groups remains possible in a cluster-randomized trial. However, the results remained unchanged after adjustment for the baseline differences. Second, no recommendation was made by the French experts to measure biomarkers, such as procalcitonin, to guide the treatment of HAP, which possibly limited the effects of the intervention on the de-escalation of empirical antimicrobial treatment. Third, the use of the duration of ICU stay as a primary outcome may have hidden other effects on patient outcomes. The delays to improvement of oxygenation and recovery of organ failure are associated with mortality and ICU length of stay, and could thus have been interesting alternative criteria [29]. Still, there is no international consensus for the use of these criteria in trials evaluating the treatment of HAP [15].

In conclusion, a center-scaled audit after the dissemination of national guidelines increased compliance with recommendations in daily practice, but effects on patient outcomes remained to be demonstrated.

#### Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

#### Notes

**Author contributions.** A. Roquilly was the principal investigator who oversaw the study conduct; helped develop all study materials, including the trial protocol; assisted with participant recruitment and data collection at the Nantes site; participated in data analysis and interpretation of the results; and drafted and revised the manuscript. M. L. provided oversight on the trial design; helped develop study materials, including the trial protocol; provided oversight on trial conduct; participated in data analysis and the interpretation of the results; and revised the manuscript. F. F. and V. S. were the trial statisticians and provided advice and input related to all statistical issues; completed the final data analysis and interpretation of results; and revised the manuscript. G. C., S. L., A. F., B. F., H. D. C., M. D. d.D., C. G., J.-M. C., K. Lagarde, M. H., A. S., C. M., A. O., J. B., C. I., P.-F. P., K. Lakhali, A. R., K. A., P. G., A. T. D., B. C., A. C., C. D.-E., R. B., J. A. D., A. M., J. M., and G. B. were the principal investigators at research sites and assisted with the development of the protocol and other study materials; referred or actively recruited participants at sites; assessed participant eligibility; and delivered formal training. Study collaborators were Alban Jaouen (MD, Angers Hospital), Pr Marc Gainnier (MD, PhD, La Timone Hospital, Marseille), and Stéphanie Ruiz (MD, PhD, Rangueil Hospital, Toulouse).

**Acknowledgments.** The authors thank Mrs Chafia Daoui (Société Française d'Anesthésie Réanimation), Delphine Flatres Duchaussoy

(Centre Hospitalier Universitaire Nantes), and Magalie Plaineau (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation) for technical support.

**Disclaimer.** All of the individual participant data collected during the trial and currently presented will be available, after deidentification, immediately after publication upon reasonable request to the corresponding author. No further data are available.

**Financial support.** This work was supported by funding from Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

**Potential conflicts of interest.** A. R. has served as a consultant for BioMérieux and Merck Sharp and Dohme (MSD) and has received grants from BioMérieux. C. M. received speaker honoraria from BioMérieux. S. L. received speaking fees from MASIMO, Vifor Pharma, and Pfizer. M. L. received fees as a lecturer for MSD, Pfizer, Octapharma, Aspen, 3M, and Orion; received fees as a consultant for Amomed and Aguetant; and received grants from Amomed. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

## References

- Kahl AC, Meteriky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2018; 63:e81–e111.
- Torres A, Nideerman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50:1700582–27.
- Leone MA, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:83–98.
- Kizer JR, Cannon CB, McCabe CH, et al. Trends in the use of pharmacotherapies for acute myocardial infarction among physicians who design and/or implement randomized trials versus physicians in routine clinical practice: the MILIS-TIMI experience. Multicenter investigation on limitation of infarct size. Thrombolysis in myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137:79–92.
- Ashkenze K, Mrozek S, Ferrigault PB, et al. Brain-Injury and Ventilator-Induced Lung Injury (BI-VILI) Study Group. A multi-faceted strategy to reduce ventilation-associated mortality in brain-injured patients. The BI-VILI project: a nationwide quality improvement project. *Intensive Care Med* 2017; 43:657–70.
- Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPRESS study). *Intensive Care Med* 2015; 41:1620–8.
- the A.K, Joynt KE, Orry EJ, Epstein AM. The long-term effect of premier pay for performance on patient outcomes. *N Engl J Med* 2012; 366:1606–15.
- Lindmeier PK, Remus D, Roman S, et al. Public reporting and pay for performance in hospital quality improvement. *N Engl J Med* 2007; 356:486–96.
- Bloos R, Rüdgel H, Thomas-Rüddel D, et al. Medical Education for Sepsis Source Control and Antibiotics (MEDUSA) Study Group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1602–12.
- Chauhan BF, Jayaraman MM, Mann AS, et al. Behavior change interventions and policies influencing primary healthcare professionals' practice—an overview of reviews. *Implement Sci* 2017; 12:3–16.
- Dunne D, Lal N, Praneesh N, Spry M, McFaul C, Rooney F. Surgical audit: are we not closing the loop? *Int J Health Care Qual Assur* 2018; 31:966–72.
- Toulouse E, Masegou C, Lafont B, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:607–14.
- Bodet-Contentin L, Frasca D, Tavernier E, Feuillel F, Foucher Y, Girardeau E. Ventilator-free day outcomes can be misleading. *Crit Care Med* 2018; 46:425–9.
- Tsimi JJ, de Kraker MEA, Sommer H, et al. COMBating BACTERial resistance in Europe-NETwork (COMBACTE-NET) Consortium. Appropriate endpoints for evaluation of new antibiotic therapies for severe infection: a perspective from COMBACTE STAT-N4. *Intensive Care Med* 2017; 43:1002–12.
- Wehrs E, Zahar JR, Alder J, et al. Elaboration of consensus clinical endpoints to evaluate antimicrobial treatment efficacy in future hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia clinical trials. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1912–8.
- Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. GOLDEN BRIDGE—AIS Investigators. Effect of a multifaceted quality improvement intervention on hospital personnel adherence to performance measures in patients with acute ischemic stroke in China: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320:245–54.
- Koulenti D, Litsios T, Stin-Bulson C, et al. European Ventilator-Associated Pneumonia/Community Acquired Pneumonia (EU-VAP/CAAP) Study Group. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37:2360–8.
- Sabuncu E, David J, Bernede-Bauduin C, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med* 2009; 6:e1000084.
- Cinotti R, Bernard N, Desmedt L, et al. Feasibility and impact of the implementation of a clinical scale-based sedation-analgesia protocol in severe burn patients undergoing mechanical ventilation. A before-after bi-center study. *Burns* 2010; 46:1310–17.
- Bouadma L, Deslandes E, Lolani I, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1115–22.
- Landelle C, Nocquet Boyer V, Abbas M, et al. Impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia including selective oropharyngeal decontamination. *Intensive Care Med* 2018; 44:1777–86.
- Rello J, Afonso E, Lisboa T, et al. A care bundle approach for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:363–9.
- Roquilly A, Torres A, Villadangos JA, et al. Pathophysiological role of respiratory dysbiosis in hospital-acquired pneumonia. *Lancet Respir Med* 2019; 7:710–20.
- Roquilly A, Jacqueline C, Davreau M, et al. Alveolar macrophages are epigenetically altered after inflammation, leading to long-term lung immunoparalysis. *Nat Immunol* 2018; 21:636–48.
- Roquilly A, McWilliam HEG, Jacqueline C, et al. Local modulation of antigen-presenting cell development after resolution of pneumonia induces long-term susceptibility to secondary infections. *Immunity* 2017; 47:135–47.e5.
- Álvarez-Lerma E, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: the multimodal approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" program. *Crit Care Med* 2018; 46:181–8.
- Klompas M. Interobserver variability in ventilator-associated pneumonia surveillance. *Am J Infect Control* 2016; 38:237–9.
- Tejerna E, Pelosi F, Muriel A, et al. for VENTILA (Mechanical Ventilation Study Group). Association between ventilatory settings and development of acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients due to brain injury. *J Crit Care* 2017; 38:341–5.
- Esperatti M, Ferrer M, Ghinzi V, et al. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:1511–61.

## RESUME

### **Mise en œuvre des recommandations françaises pour la prévention, le diagnostic et le traitement des pneumonies associées aux soins de réanimation : adhésion locale et nationale et impact sur la qualité de prise en charge des patients**

#### **Etude PNEUMOCARE**

Introduction : Les pneumonies associées aux soins de réanimation ont fait l'objet de recommandations formalisées d'experts en 2017. L'objectif de cette étude était d'analyser à l'échelle nationale l'efficacité d'un audit puis d'un retour d'expérience suite à la mise en place des RFE et d'évaluer les pratiques au sein du centre de réanimation Ranguéil.

Matériels et méthodes : L'étude a été conduite dans 35 centres de réanimation en France. Tous les patients admis pour 3 jours ou plus ont été inclus. Après une première phase d'inclusion de référence suivie de la publication des recommandations, une deuxième phase d'audit a été réalisée, suivie d'une troisième phase randomisée. Les centres ont été randomisés en groupe contrôle ou en groupe intervention dans lequel une formation poussée était réalisée sur les recommandations faiblement appliquées. Le critère de jugement principal était la durée de séjour en réanimation au cours de la dernière phase. Localement, il a été réalisé une analyse post-hoc des données des patients inclus dans le centre de réanimation Ranguéil.

Résultats : Au total 1856 patients ont été inclus dans l'étude. Concernant le critère de jugement principal, la durée de séjour en réanimation était de 7 jours (IQR, 5-14 jours) dans le groupe contrôle et de 9 jours (IQR, 5-20 jours) dans le groupe intervention ( $p = 0,1$ ). Les mesures composites de compliance aux recommandations étaient de 47% (IQR, 38-56%) dans le groupe intervention et de 42% (IQR, 25-53%) dans le groupe contrôle ( $p=0,001$ ). Le centre de réanimation polyvalente Ranguéil a inclus 60 patients sur les 3 phases avec des durées de séjours comparables, respectivement, 11 jours (5-25), 10 jours (7-34) et 7 jours (5-23) ( $p=0,31$ ).

Discussion : Malgré l'amélioration de la compliance aux recommandations celle-ci n'est pas corrélée à une amélioration des durées de séjour en réanimation.

AU-DUONG Jonathan

**Implementation of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of ICU-associated pneumonia: local and national adherence and impact on the quality of patient care**

**PNEUMOCARE study**

Introduction: Hospital-acquired pneumonia in intensive care unit (ICU) was the subject of French guidelines in 2017. The aim of this study was to analyze the effectiveness of an audit and feedback on a national level following the implementation of the guidelines and to evaluate the practices within the Rangueil ICU.

Materials and methods: The study was conducted in 35 French ICUs. All consecutive patients admitted for 3 days or more were included. After a first phase of baseline inclusion followed by the publication of the guidelines, a second phase of audit was performed, followed by a third randomized phase. Centers were randomized to either a control group or an intervention group in which extensive training was provided on the poorly implemented guidelines. The primary endpoint was length of stay in the ICU in the final phase. Locally, a post-hoc analysis of the data of the patients included in the Rangueil intensive care unit was performed.

Results: A total of 1856 patients were included in the study. For the primary endpoint, the length of stay in the ICU was 7 days (IQR, 5-14 days) in the control group and 9 days (IQR, 5-20 days) in the intervention group ( $p=0.1$ ). The composite measures of compliance with guidelines were 47% (IQR, 38-56%) in the intervention group and 42% (IQR, 25-53%) in the control group ( $p=0.001$ ). The Rangueil ICU included 60 patients over the 3 phases with comparable lengths of stay, respectively, 11 days (5-25), 10 days (7-34) and 7 days (5-23) ( $p=0.31$ ).

Discussion: Despite the improvement in compliance with the guidelines, this was not correlated with an improvement in length of stay in the ICU.

Key-words: hospital-acquired pneumonia, intensive care unit, guidelines