



PratiquEs d’anTibiothérapie
des pneUmonies acquises sous veNtIlAtion mécanique
Etude Petunia

Enquête sur les pratiques d’antibiothérapie des pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez les patients hospitalisés en réanimation

1. RATIONNEL SCIENTIFIQUE

La pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est une infection du parenchyme pulmonaire qui survient chez les patients exposés à plus de 48 heures de ventilation mécanique invasive. Il s’agit de l’infection acquise en réanimation la plus fréquente chez les patients intubés : elle touche 5 à 40% des patients, avec de grandes variations selon le terrain du patient, les services, ainsi que les critères diagnostiques utilisés [1]. Elle survient en général dans les 10 premiers jours après l’intubation [2]. Si la mortalité directement attribuable à la PAVM est relativement faible, de l’ordre de 10% [3,4], elle est associée à un surcroît de morbidité, du fait de la prolongation de la durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation [5]. Elle est également à l’origine de 30 à 50% de la consommation d’antibiotiques générée par les infections nosocomiales chez les patients de réanimation [6,7].

Le diagnostic de PAVM est fondé sur une suspicion radio-clinique, associant l’apparition ou l’extension d’un infiltrat pulmonaire radiologique, et des arguments clinico-biologiques en faveur de son origine infectieuse, et sur une confirmation microbiologique secondaire [1]. La performance diagnostique limitée des critères, même combinés, de suspicion de PAVM [8], et le résultat retardé des cultures de prélèvements de sécrétions respiratoires, conduisent à initier, si la probabilité de PAVM est raisonnablement élevée, une antibiothérapie empirique, dont l’urgence et le choix dépendent de la gravité de la maladie, c’est-à-dire le risque de mortalité, et des facteurs de risque que la bactérie en cause soit résistante aux antibiotiques. Cette antibiothérapie est secondairement ciblée après réception des résultats microbiologiques, par adaptation, réduction du spectre ou arrêt d’antibiotiques non nécessaires. Les recommandations européennes [9] et nationales [10] préconisent ainsi un traitement antibiotique empirique volontiers à large spectre dès suspicion de PAVM, pour éviter tout retard à l’instauration d’une antibiothérapie appropriée, associé à une augmentation de la mortalité [11], nécessairement associée une désescalade secondaire, pour éviter la pression de sélection à l’origine de l’émergence de résistance bactérienne [12].

L’étude observationnelle prospective européenne EU-VAP/CAP, menée en 2006, est la plus récente cohorte d’évaluation des pratiques diagnostiques et thérapeutiques des pneumonies, communautaires ou nosocomiales, chez les patients de réanimation, avec 465 patients ayant développé une PAVM parmi les 1089 patients inclus au sein de 27 services de réanimation [13]. A l’époque, une grande hétérogénéité des pratiques locales d’antibiothérapie empirique avait été rapportée, ouvrant la voie à une approche plus personnalisée et une évolution ultérieure des recommandations européennes en 2017, et françaises en 2018. L’étude EU-VAP/CAP rapportait une

adhérence aux recommandations pour le choix d'antibiothérapie empirique de 46%. Elle n'abordait pas, toutefois, les problématiques de délai d'initiation, de désescalade ou de durée de traitement antibiotique. Aujourd'hui, la disponibilité d'outils diagnostiques microbiologiques non culture-dépendants en routine, et des stratégies d'épargne antibiotique plus ancrées dans les habitudes, peuvent suggérer une évolution notable des pratiques d'antibiothérapie chez les patients suspects de PAVM.

La détection d'ADN bactérien et de gènes de résistance par technique moléculaire (Polymerase chain reaction (PCR) multiplex, panel respiratoire) directement sur prélèvement respiratoire, permet d'obtenir des résultats microbiologiques en 6 heures, comparativement aux techniques conventionnelles de culture, où l'identification de la bactérie puis la réalisation de l'antibiogramme prennent en général 48 à 72 heures. Les performances de la PCR multiplex sont prometteuses, avec une sensibilité plus élevée que la culture (gold standard) pour détecter une charge bactérienne faible, mais une spécificité équivoque, avec l'hypothèse de faux positifs reflétant une charge bactérienne minimale, dont la pathogénicité n'est pas certaine [14]. Alors que des données préliminaires observationnelles suggèrent son intérêt potentiel dans la précocité d'antibiothérapie empirique appropriée et la réduction de l'exposition antibiotique non nécessaire (c'est à dire inutile ou à spectre trop large) chez les patients suspects de PAVM [15], et qu'une étude randomisée contrôlée est en cours pour évaluer son impact sur l'optimisation de l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins de réanimation [16], de nombreux services de réanimation semblent avoir déjà implémenté la PCR multiplex en routine.

L'impact pronostique du délai d'initiation d'une antibiothérapie appropriée (c'est-à-dire active *in vitro* sur la bactérie en cause) chez les patients de réanimation développant une PAVM est rapporté de longue date [17,18], soutenant les recommandations d'antibiothérapie à large spectre immédiate à la fois chez les patients à haut risque de mortalité, et chez ceux présentant des facteurs de risque de bactérie multi-résistante (BMR) [9]. Dans un contexte d'incertitude diagnostique à l'échelon individuel, et d'augmentation de l'incidence des BMR à l'échelon collectif, les praticiens sont confrontés au dilemme de ne pas retarder une antibiothérapie efficace, mais de limiter toute antibiothérapie inutile ou à spectre inutilement large [19]. Attendre l'identification de la bactérie, voire son antibiogramme, chez les patients suspects de PAVM sans signes de gravité, semble aujourd'hui une stratégie opportune dans certains services de réanimation [20,21].

Dès l'obtention des résultats microbiologiques, l'arrêt des antibiotiques lorsque les cultures sont stériles, et la désescalade antibiotique, c'est-à-dire la réduction du spectre de l'antibiotique empirique principal [22] et/ou l'arrêt d'un antibiotique empirique compagnon lorsque l'infection est documentée, fait partie des bonnes pratiques d'antibiothérapie [9,23]. Pourtant, elle n'est réalisée dans les 3 jours suivants une prescription empirique que chez 16% des patients de réanimation, toutes suspicions d'infection confondues, malgré l'absence d'impact estimé sur la guérison clinique [24]. De même, la durée de traitement antibiotique d'une PAVM confirmée microbiologiquement est de 7 jours, selon les recommandations les plus récentes, sauf exceptions [9,10]. Dans le cadre d'une approche thérapeutique personnalisée, certains experts envisagent même de réduire cette durée en fonction de la réponse clinique après 3 jours de traitement [25,26].

Nous proposons de réaliser un état des lieux des pratiques actuelles d'antibiothérapie chez les patients de réanimation suspects de PAVM. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle multicentrique menée dans les services de réanimation en France et en Belgique. Cette étude a pour objectif principal de décrire les caractéristiques des traitements antibiotiques entrepris pour un

premier épisode de suspicion de PAVM. Les objectifs secondaires consistent notamment à décrire le pronostic des patients inclus, à évaluer l'adhésion aux recommandations européennes concernant le traitement antibiotique initial, et à déterminer les facteurs associés à la mortalité des patients avec une PAVM confirmée microbiologiquement.

2. SYNOPSIS COMPLET EN FRANÇAIS

Titre de l'étude (long)	Enquête sur les pratiques d'antibiothérapie des pneumonies acquises sous ventilation mécanique chez les patients hospitalisés en réanimation
Titre de l'étude (court)	Pratiques d'antibiothérapie des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
Acronyme	Etude PETUNIA
Promoteur	SRLF
Investigateur coordonnateur	Dr Anahita ROUZE
Mots clés	Ventilator-associated pneumonia, antibiotics, intensive care
Type d'étude	Etude non interventionnelle : Cohorte observationnelle, prospective, multicentrique
Nombre de centres prévisionnel	~35
Nombre de sujets prévisionnel	~700
Planning de l'étude	Durée prévisionnelle de recrutement : 12 mois Période de recrutement : janvier 2024 à janvier 2025 Durée de participation de chaque sujet : durée de séjour en réanimation (J28 après l'inclusion maximum)
Objectifs de l'étude	<u>Objectif principal</u> : Décrire les pratiques actuelles d'antibiothérapie chez les patients de réanimation traités pour un premier épisode de suspicion de PAVM, au global et selon les patients qui présentent ou non une PAVM selon les critères ATS/IDSA 2005 confirmée microbiologiquement <u>Objectifs secondaires</u> : 1) Décrire le pronostic des patients au global et selon les patients qui présentent ou non une PAVM selon les critères ATS/IDSA 2005 confirmée microbiologiquement 2) Evaluer l'adhésion aux recommandations ERS/ESICM/ESCMID 2017 concernant le traitement antibiotique initial 3) Déterminer les facteurs associés à la mortalité à J28 chez les patients traités pour une suspicion de PAVM selon les critères ATS/IDSA 2005 confirmée microbiologiquement.
Critères d'évaluation	<u>Principaux</u> : - Caractéristiques du traitement antibiotique initial : <ul style="list-style-type: none"> o Stratégie empirique / guidée par des résultats microbiologiques préalables / d'emblée ciblée o Monothérapie ou bithérapie anti - bacilles Gram négatif (BGN) o Monothérapie ou bithérapie anti-BGN résistants o Ajout d'un antibiotique actif contre le <i>Staphylocoque aureus</i> résistant à la méticilline (SARM) o Molécule(s) et classe(s) d'antibiotiques o Délai d'initiation du traitement antibiotiques initial en fonction du début du tableau de suspicion de PAVM o Dose totale reçue des 24 premières heures de chaque molécule o Modalités d'administration des 24 premières heures de chaque molécule o Dosage(s) plasmatique(s)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pourcentage de traitement approprié (chez les patients ayant présenté une PAVM confirmée microbiologiquement) - Caractéristiques du traitement antibiotique définitif <ul style="list-style-type: none"> ○ Monothérapie ou bithérapie ○ Molécule(s) et classe(s) d'antibiotiques ○ Escalade antibiotique ○ Délai d'instauration du traitement antibiotique approprié en fonction du début du tableau de suspicion de PAVM (chez les patients ayant présenté une PAVM confirmée microbiologiquement): ○ Arrêt de tout antibiotique (prescrit pour le traitement de la PAVM) à J3 et J5 ○ Désescalade antibiotique à J3 et J5 <ul style="list-style-type: none"> ▪ par réduction du spectre d'un antibiotique initial ▪ par arrêt d'un composant d'une combinaison d'antibiotiques initiaux - Durée totale de traitement approprié <p><u>Secondaires :</u> J0 étant le jour d'initiation du traitement antibiotique :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de guérison clinique à J3 et J7 - L'incidence cumulée de récurrence ou de rechute de PAVM - Le nombre de jours sans ventilation mécanique (ventilator-free days) à J28 - Le nombre de jours hors réanimation (ICU-free days) à J28 - La mortalité en réanimation - La mortalité à J28 2) Pourcentage de patients chez qui l'antibiothérapie initiale a été conduite selon les recommandations ERS/ESICM/ESCMID 2017 fortes (<i>Strong recommendation</i>) suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement antibiotique initié après réalisation d'un prélèvement microbiologique de sécrétions issues des voies aériennes basses (quel que soit le type) - Traitement antibiotique empirique - Bithérapie à large spectre anti-BGN résistants (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, entérobactérie productrice de Betalactamase à spectre étendu (BLSE) et éventuellement <i>Acinetobacter</i> spp.) <ul style="list-style-type: none"> ○ En cas de choc septique ○ En cas de haut risque de mortalité et/ou de BMR, à l'exception des patients sans choc septique hospitalisés dans un service de réanimation où un agent antibiotique unique est efficace sur > 90 % des BGN identifiés en culture (écologie locale) - Ajout d'un antibiotique actif contre le SARM (Vancomycine ou Linézolide) <ul style="list-style-type: none"> ○ Si la prévalence locale de SARM est élevée 3) Facteurs associés à la mortalité à J28 (considérant la mortalité toute cause) chez les patients traités pour une suspicion de PAVM selon les critères ATS/IDSA 2005 confirmée microbiologiquement <ul style="list-style-type: none"> ○ Facteurs liés au patient ○ Signes de gravité au moment du diagnostic de PAVM ○ Facteurs microbiologiques ○ Facteurs liés au traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement antibiotique initial : <ul style="list-style-type: none"> • adhésion aux recommandations ERS/ESICM/ESCMID 2017
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> • stratégie empirique / guidée par des résultats microbiologiques préalables / d'emblée ciblée • monothérapie ou bithérapie anti-BGN • monothérapie ou bithérapie anti-BGN résistants • traitement approprié ▪ Traitement antibiotique définitif <ul style="list-style-type: none"> • délai d'instauration du traitement antibiotique approprié • désescalade antibiotique à J3 par réduction du spectre d'un antibiotique initial ou par arrêt d'un composant d'une combinaison d'antibiotiques initiaux (chez les patients vivants à J3 uniquement)
<p>Population concernée</p>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans - Hospitalisation en réanimation - Intubation trachéale et durée de ventilation mécanique invasive > 48h - Initiation d'une nouvelle antibiothérapie pour traiter un premier épisode de suspicion de PAVM <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Décision de limitation des thérapeutiques actives présente au moment de l'initiation de l'antibiothérapie - Précédente inclusion dans l'étude lors d'un séjour précédent en réanimation (un patient ne peut pas être inclus à plusieurs reprises) - Opposition du patient et/ou de ses proches
<p>Mode de gestion des données</p>	<p>Les données anonymisées seront collectées via un cahier d'observation électronique (eCRF). Elles seront analysées par le statisticien indépendant et l'investigateur coordonnateur de l'étude, avec l'aide des membres de la Commission d'Épidémiologie et de Recherche Clinique de la SRLF.</p>
<p>Modalités d'organisation de la recherche</p>	<p>Les proches seront informés de la participation du patient à l'étude et ce dernier sera informé dès qu'il sera apte à recevoir l'information. Un document d'information leur sera remis à cet effet. La non opposition des proches et du patient sera recueillie oralement et notifiée dans le dossier médical du patient.</p> <p>Les pratiques des centres participants ne seront pas modifiées. Les médecins en charge des patients et les attachés de recherche clinique (ARCs) recueilleront prospectivement les données cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques depuis l'inclusion jusqu'à la sortie d'étude, en fonction de la surveillance clinique pratiquée et des examens paracliniques réalisés.</p>
<p>Méthode d'analyse des données</p>	<p>Toutes les analyses statistiques seront effectuées par Monsieur Julien Labreuche, via le logiciel utilisé sera SAS version 9.4 ou supérieure.</p> <p>L'ensemble des données collectées seront décrites. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives seront décrites par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'intervalle interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk.</p> <p>Les critères d'évaluations pour les objectifs principal et secondaires seront décrits au global et selon deux groupes de patients définis par une PAVM qui répond ou non aux critères ATS/IDSA 2005 confirmée microbiologiquement. Aucun test statistique ne sera réalisé, les différences entre les deux groupes seront interprétées qualitativement. Les facteurs associés à la mortalité à J28 chez les patients avec une PAVM confirmée microbiologiquement seront évalués par des modèles de régression logistique mixtes,</p>

	incluant le centre comme effet aléatoire et en considérant les patients vivants à J3 pour étudier le lien avec la désescalade antibiotique à J3.
Justification du nombre de sujets ou analyse de puissance	Il n'est pas prévu de calcul de nombre de patients a priori. Le potentiel de recrutement par centre sur la période donnée est évalué à environ 20 patients, soit environ 700 patients dans 35 centres.

3. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020;46:888–906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>.
- [2] Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009;37:2360–8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a037ac>.
- [3] Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133–9. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>.
- [4] Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665–71. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1).
- [5] Martin-Loeches I, Pova P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira J-P, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2015;3:859–68. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00326-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00326-4).
- [6] Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:527–35. <https://doi.org/10.1093/jac/39.4.527>.
- [7] De Bus L, Gadeyne B, Steen J, Boelens J, Claeys G, Benoit D, et al. A complete and multifaceted overview of antibiotic use and infection diagnosis in the intensive care unit: results from a prospective four-year registration. *Crit Care* 2018;22:241. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2178-7>.
- [8] Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020;46:1170–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>.
- [9] 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* 2017;50:1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.
- [10] Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, et al. Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Ann Intensive Care* 2018;8:104. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0444-0>.

- [11] Rello J, Ulldemolins M, Lisboa T, Koulenti D, Mañez R, Martin-Loeches I, et al. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011;37:1332–9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00093010>.
- [12] Barbier F, Luyt C-E. Understanding resistance. *Intensive Care Med* 2016;42:2080–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4543-9>.
- [13] 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* 2017;36:1999–2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>.
- [14] Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J* 2016;48:1764–78. <https://doi.org/10.1183/13993003.01144-2016>.
- [15] Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care* 2020;24:366. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03067-2>.
- [16] University Hospital, Lille. Impact of a Strategy Based on the Unyvero® Testing System on Appropriate and Targeted Antimicrobial Treatment in Patients With Suspected VAP or HAP Requiring Mechanical Ventilation: a Randomized Controlled Unblinded Trial. clinicaltrials.gov; 2022.
- [17] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262–8. <https://doi.org/10.1378/chest.122.1.262>.
- [18] Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:158–64. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00049105>.
- [19] Einav S, Leone M, Martin-Loeches I. Sepsis and antibiotics: When should we deploy a parachute? *Int J Antimicrob Agents* 2023;61:106732. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106732>.
- [20] Chaïbi K, Péan de Ponfilly G, Dortet L, Zahar J-R, Pilmis B. Empiric Treatment in HAP/VAP: “Don’t You Want to Take a Leap of Faith?” *Antibiotics (Basel)* 2022;11:359. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030359>.
- [21] Nantes University Hospital. Aggressive Versus Restrictive Initiation of Antimicrobial Treatment in Critically Ill Patients With Suspected Ventilator Acquired Pneumonia Without Severity : a Before and After Observational Study. clinicaltrials.gov; 2022.
- [22] Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:649.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.013>.
- [23] Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar J-R, Paiva J-A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 2020;46:245–65. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>.

- [24] De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 2020;46:1404–17. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06111-5>.
- [25] Foucrier A, Roquilly A, Bachelet D, Martin-Loeches I, Bougle A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial Stewardship for Ventilator Associated Pneumonia in Intensive Care (the ASPIC trial): study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2023;13:e065293. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065293>.
- [26] Weiss E, Zahar J-R, Alder J, Asehnoune K, Bassetti M, Bonten MJM, 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. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz093>.
- [27] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>.
- [28] Ramirez P, Lopez-Ferraz C, Gordon M, Gimeno A, Villarreal E, Ruiz J, et al. From starting mechanical ventilation to ventilator-associated pneumonia, choosing the right moment to start antibiotic treatment. *Crit Care* 2016;20:169. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1342-1>.
- [29] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [30] Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Mission nationale SPIADI. Résultats de la surveillance menée en 2019. Santé publique France, 2021. n.d.