

Hypothermie thérapeutique après arrêt cardio-respiratoire: bénéfices d'une prophylaxie antibiotique précoce

(Antibiotic prophylaxis to reduce early infections
after cardiac arrest and therapeutic hypothermia)

Étudiant

Tiago Mendes Baiao

Tuteur

Dr. Mauro Oddo, PD, MER
Service de Médecine Intensive de l'Adulte, CHUV

Co-tuteur

Dr. Philippe Eggimann, PD, MER
Service de Médecine Intensive de l'Adulte, CHUV

Expert

Professeur Alain Cometta
Médecin chef, Département de Médecine Interne
Centre Hospitalier Yverdon-Chamblon

Lausanne, décembre 2012

Remerciements

Je souhaite adresser ici tous mes remerciements aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

Je tiens à remercier particulièrement les docteurs Mauro Oddo et Philippe Eggimann, tous deux médecins adjoints au Service de Médecine Intensive Adulte au CHUV, qui sont à la base de ce travail.

En tant que tuteur, le Dr. Oddo s'est toujours montré disponible pour répondre à mes questions et a été d'une aide plus que précieuse lors du traitement et de l'analyse des résultats.

Quant au Dr. Eggimann, co-tuteur, il a toute ma reconnaissance pour m'avoir guidé lors des premières étapes de ce travail et pour les nombreuses heures qu'il a patiemment consacrées à la revue des cas.

Un merci également au Professeur Alain Cometta, qui a accepté de prendre le rôle d'expert pour ce travail.

De plus, j'adresse mes sincères remerciements à toute l'équipe médico-infirmière du SMIA qui a accepté avec indulgence ma présence dans leurs locaux.

Note

L'abstract correspondant à ce mémoire de Maîtrise a été sélectionné comme présentation orale et sera présenté lors du congrès de l'International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine, Bruxelles, mars 2013.

Abstract

Contexte: Plusieurs études randomisées ont démontré que l'hypothermie thérapeutique modérée (33 à 34°C pendant 12 à 24H) diminue la mortalité intra-hospitalière et améliore le pronostic neurologique chez les patients comateux suite à un arrêt cardio-respiratoire (ACR). Néanmoins cette technique n'est pas dénuée d'effets secondaires au premier rang desquels on trouve les perturbations infectieuses, cardiovasculaires et hydroélectriques. L'introduction d'une prophylaxie antibiotique susceptible de diminuer l'incidence des complications infectieuses chez ces patients est préconisée par certains experts.

Objectif: Evaluer si une prophylaxie antibiotique d'Augmentin® pendant 5 à 7 jours peut réduire l'incidence de pneumonies acquises sous ventilateur (VAP) au sein d'une cohorte de patients comateux hospitalisés à la suite d'un arrêt cardio-respiratoire et traités par hypothermie thérapeutique.

Méthodologie: Analyse d'une base de données prospective comprenant des patients admis aux SI du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) entre juin 2007 et juillet 2011 en raison d'un ACR et traités par hypothermie thérapeutique, selon notre protocole standard de prise en charge. Pour définir si une infection était présente, nous avons analysé rétrospectivement le dossier informatique de chaque patient à la recherche des données nécessaires (radiographies du thorax, microbiologie, etc.). Nous avons également calculé le score CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) quotidien de chaque patient lorsque cela était possible. Le score CPIS a été validé comme outil visant à faciliter le diagnostic de VAP. Il est calculé sur la base de points attribués pour différents signes et symptômes de pneumonie.

Résultats: 147 patients (âge moyen 62 ans, durée moyenne de l'arrêt circulatoire 26 min) ont été étudiés. 33% ont développé une infection (dont 30,5% de VAP) parmi lesquels 32/71 (45%) des patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie et 17/76 (22%) de ceux qui en ont reçu une ($P=0.0035$). Il y a avait significativement plus de patients avec un CPIS >6 dans le groupe sans prophylaxie au jour 3 (36/65 [55%] vs. 17/69 [25%], $P=0.003$) et au jour 5 (24/42 [57%] vs. 17/51 [33%], $P=0.02$) après admission. Le CPIS médian était aussi plus bas chez les patients avec prophylaxie aux 5^{ème} et 7^{ème} jours (6 [range 0-10] vs. 4.5 [range 0-11], $P=0.03$ et 7 [range 0-10] vs. 4 [range 0-19], $P=0.02$, respectivement). La mortalité hospitalière était comparable entre les deux groupes (36/71 [51%] vs. 35/76 [46%], $P=0.58$).

Conclusions: Une prophylaxie antibiotique est une mesure efficace pour réduire la survenue de VAP chez les patients avec ACR et hypothermie thérapeutique. Ce résultat devrait encourager des études à plus large échelle afin de démontrer si une antiobio-prophylaxie peut également diminuer la mortalité hospitalière. Le score CPIS est un outil valide et utile dans ce contexte pour faciliter le diagnostic de pneumonie liée au ventilateur.

Mots-clés: hypothermie thérapeutique modérée – arrêt cardiaque – prophylaxie antibiotique – pneumonie acquise sous ventilateur (VAP) – score CPIS

Table des matières

Remerciements.....	2
Note	2
Abstract	3
Table des matières	4
1. Introduction	5
2. Matériel et méthodes	6
2.1 Type et cadre de l'étude	6
2.2 Population analysée, critères d'inclusion et d'exclusion	6
2.3 Définitions et récolte des données	6
2.4 Méthode d'analyse des données.....	7
3. Résultats.....	8
3.1 Caractéristiques de la population analysée.....	8
3.2 Données infectiologiques de base.....	8
3.3 Prophylaxie antibiotique et développement d'une infection.....	9
3.4 Prophylaxie antibiotique et mortalité.....	11
3.5 Résumé des résultats.....	11
4. Discussion	12
4.1 Limites.....	12
5. Conclusion	13
6. Bibliographie	14
7. Annexe.....	16

1. Introduction

Le pronostic du coma après arrêt cardio-respiratoire (ACR) s'est sensiblement amélioré au cours des dernières années grâce à la neuro-réanimation précoce et à l'introduction de l'hypothermie thérapeutique [1]. Environ deux tiers des patients hospitalisés à la suite d'un ACR extra-hospitalier et un quart de ceux en développant un à l'hôpital décèderont, principalement de séquelles neurologiques [2]. Ces séquelles peuvent être divisées en deux catégories. L'encéphalopathie post-anoxique et le syndrome d'ischémie-reperfusion globale. Ce dernier apparaît généralement dans les premières 24 heures avec un tableau d'insuffisance cardio-circulatoire et de vasoplégie d'allure septique. L'encéphalopathie post-anoxique est la cause de la plupart des décès, principalement tardifs [3-4].

L'hypothermie thérapeutique modérée/*mild therapeutic hypothermia* (qui consiste à diminuer la température corporelle de façon contrôlée jusqu'à 32-34°C pendant 12 à 24H, avec des techniques de surface ou endovasculaires) réduit la mortalité et améliore le pronostic neurologique chez les patients comateux après ACR [5-7].

Cette technique n'est cependant pas dénuée d'effets secondaires, au premier rang desquels on trouve les complications infectieuses [8-9].

En effet, l'hypothermie induit une diminution des réponses inflammatoire et immune, ce qui peut augmenter l'incidence d'infections acquises, notamment de pneumonies [10]. La pneumonie acquise sous ventilateur (*VAP : ventilator associated pneumonia*) est l'infection nosocomiale la plus fréquente dans les services de médecine intensive adulte (SMIA), étant responsable de plus de la moitié des prescriptions d'antibiotiques dans les SMIA [11-12].

L'introduction d'une prophylaxie antibiotique susceptible de diminuer l'incidence des complications infectieuses chez ces patients est préconisée par certains experts, mais il n'existe que peu de données issues d'études humaines à ce sujet [13].

Nous avons émis l'hypothèse que les patients comateux à la suite d'un ACR pourraient bénéficier d'une prophylaxie antibiotique.

Par conséquent nous avons décidé d'évaluer si une telle prophylaxie peut réduire l'incidence de VAP au sein d'une cohorte de patients comateux hospitalisés à la suite d'un arrêt cardio-respiratoire et traités par hypothermie thérapeutique.

2. Matériel et méthodes

2.1 Type et cadre de l'étude

Cette étude a été menée au sein du Service de Médecine Intensive de l'Adulte du CHUV (Centre hospitalier universitaire vaudois) de mars 2011 à décembre 2012. Elle a été approuvée par le comité d'éthique local et n'a pas été sponsorisée.

2.2 Population analysée, critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients étudiés étaient issus d'une cohorte prospective et ont été hospitalisés dans le SMIA après un ACR entre le 13 juin 2007 et le 30 juillet 2011. Les patients ont commencé à recevoir une prophylaxie antibiotique à partir du 11 décembre 2009. Il y a donc 76 patients ayant bénéficié de la prophylaxie contre 71 patients contrôles n'en ayant pas reçu. Les patients décédés moins de 24 heures après leur admission ont été exclus de l'analyse.

La prophylaxie antibiotique consistait en des doses quotidiennes d'Augmentin® (amoxicilline-acide clavulanique) pendant 5 à 7 jours [14].

L'hypothermie thérapeutique modérée était maintenue pendant 24 heures à 33-34°C par des techniques de refroidissement externe ou endovasculaires, sur la base d'un protocole thérapeutique standardisé [15]. La fenêtre thérapeutique optimale se situant à 10-30 minutes entre l'arrêt cardiaque et la reprise d'une circulation spontanée [16].

2.3 Définitions et récolte des données

Nous avons séparé les infections en deux catégories temporelles. La première *Infection à l'admission* est constituée par les patients arrivant à l'hôpital avec une infection prouvée ou en développant une dans les premières 24 heures de leur séjour dans le SMIA, soit une pneumonie initiale par bronchoaspiration.

La deuxième catégorie comprend les infections survenant après les premières 24 heures et notamment les VAP qui constituent la majorité des cas. D'autres infections courantes telles que les bactériémies ou les infections urinaires ont également été prises en compte et incorporées.

Pour définir si un patient a développé une VAP, nous avons procédé de la manière suivante. Tout d'abord Tiago Mendes Baiao a collecté rétrospectivement les informations nécessaires (lettres de sorties, données infectiologiques de MetaVision®, radiographies du thorax, etc.) et les a réunies sous la forme d'un fichier PowerPoint® (un pour chaque patient). Ces fichiers ont ensuite été discutés par les auteurs de ce mémoire et, lorsque cela s'avérait nécessaire, des données supplémentaires ont été recherchées dans les applications sécurisées du CHUV (rapports de microbiologie par exemple).

Nous avons également calculé le score CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) quotidien de chaque patient lorsque cela était possible. Le score CPIS a été validé comme outil visant à faciliter le diagnostic de VAP. Il est calculé sur la base de points

attribués pour différents signes et symptômes de pneumonie ([annexe 1](#), page 16). Des études suggèrent qu'un CPIS >6 pourrait être corrélé avec une VAP [17]. Néanmoins il est nécessaire d'évoquer certaines limites au score CPIS relatives à notre étude. En effet, la température corporelle constitue un des critères du CPIS or, l'hypothermie thérapeutique, comme son nom l'indique, induit une diminution significative de cette température dans les premières 48 heures. Nous n'avons pas tenu compte de cette hypothermie lors du calcul du CPIS car elle ne pouvait pas être corrélée avec une éventuelle infection. De plus, certains patients gravement malades (souffrant notamment d'encéphalopathie post-anoxique sévère) avaient une température corporelle très basse, parfois inférieure à 36,5° ce qui peut fausser le calcul du CPIS. D'autres patients peuvent avoir d'importantes dysfonctions cardiaques amenant une surcharge liquidienne qui perturbe les échanges gazeux. Enfin il nous faut aussi signaler que certaines informations n'étaient pas disponibles pour chaque jour rendant ainsi impossible l'établissement d'un score précis (radiographie du thorax indisponible par exemple).

Analyse des données : les données démographiques de base incluaient le nombre total de patients, leur âge et sexe, le rythme initial, la durée de l'arrêt circulatoire et la mortalité hospitalière.

Nous avons également récolté des informations sur le type d'infection et la microbiologie lorsque celle-ci était disponible.

Calcul CPIS quotidien pour chaque patient

Endpoint primaire : développement d'une infection, survenue d'une VAP, score CPIS à J3-J7

Endpoint secondaire : mortalité hospitalière

2.4 Méthode d'analyse des données

L'analyse univariée a été conduite à l'aide du logiciel JMP 10. Les associations entre prophylaxie antibiotique (dichotomisée en deux groupes, pas d'antibiothérapie prophylactique vs. antibiothérapie prophylactique) et les différents *endpoints* ont été examinées à l'aide d'un test de Chi carré (χ^2) pour les variables catégoriques et à l'aide d'un test de Wilcoxon non-paramétrique pour les variables continues.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population analysée

La population analysée était constituée de 147 patients présentant un coma après ACR, admis dans le Service de Médecine Intensive Adulte sur une période de 50 mois et ayant été traités par hypothermie thérapeutique. Les données de base démographiques et cliniques sont résumées dans le **tableau I** :

Tableau I - Données démographiques de base

Variable	Valeur
Nombre total patients	147
Âge moyen, années	62 ± 13
Sexe, F/H	34/113 (23%/77%)
Rythme initial*	
Fibrillation ventriculaire	94 (68%)
Asystolie	29 (21%)
Activité électrique sans pouls	16 (11%)
Durée moyenne de l'arrêt circulatoire, min*	26 ± 19
Mortalité hospitalière	
Survivants	76 (52%)
Décédés	71 (48%)

* données manquantes chez 8 patients

On remarque que la majorité des patients (68%) se présentaient avec une fibrillation ventriculaire comme rythme de base et que ce sont surtout des hommes.

3.2 Données infectiologiques de base

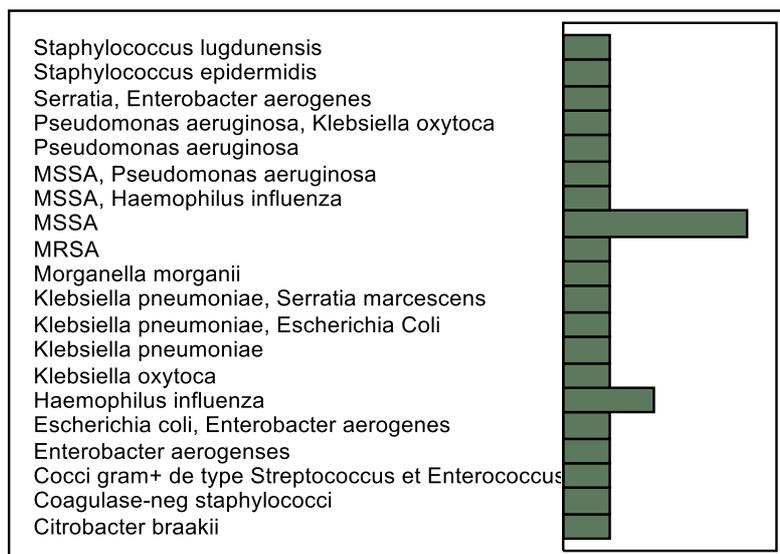
Parmi les patients analysés, 33% (49/147) ont développé une infection > 24H après leur admission dont une forte majorité de pneumonies (30,5%) contre 67% qui n'en ont pas eu comme on peut l'observer dans le **tableau II**.

Le **tableau III** montre la répartition de l'analyse microbiologique des 24 patients chez lesquels le germe responsable de l'infection a été diagnostiqué. Dans la majorité des cas, aucun germe n'a pu être identifié.

Tableau II - Infections

Infections	Nombre (%)
Pneumonie	45 (30.5%)
Bactériémie	3 (2%)
Infection urinaire	1 (0.5%)
Pas d'infection	98 (67%)

Tableau III - Microbiologie



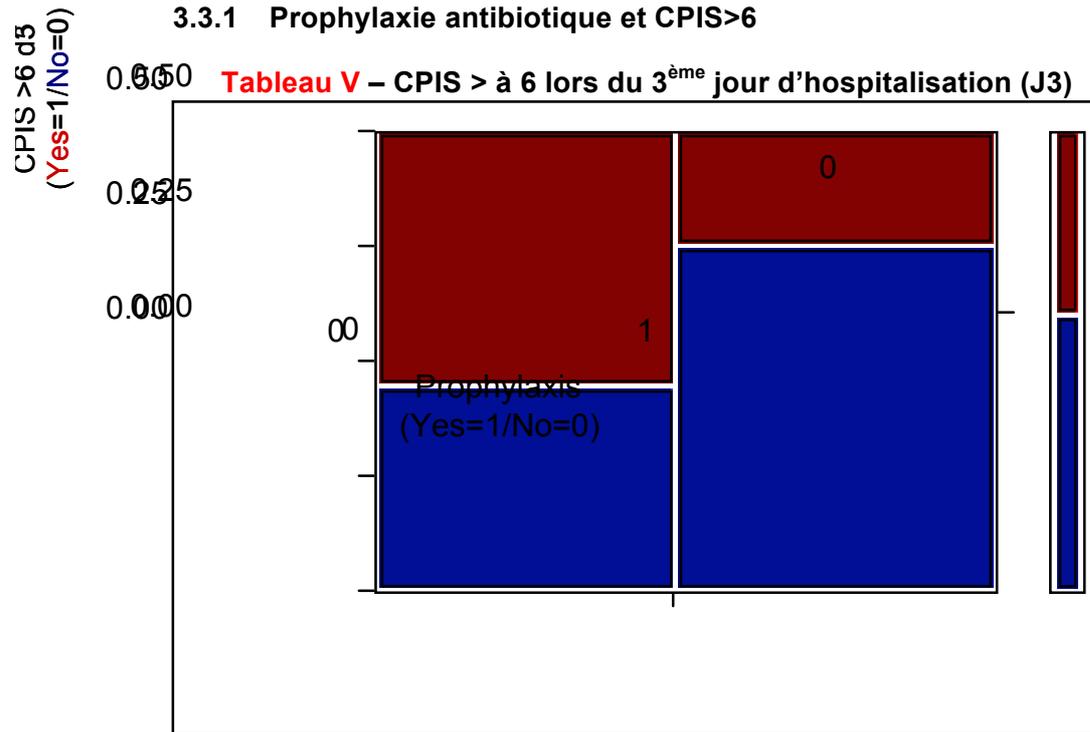
3.3 Prophylaxie antibiotique et développement d'une infection

La proportion d'infections à l'admission n'était pas différente entre les deux groupes (36% dans le groupe prophylaxie vs. 35% dans le groupe sans prophylaxie).

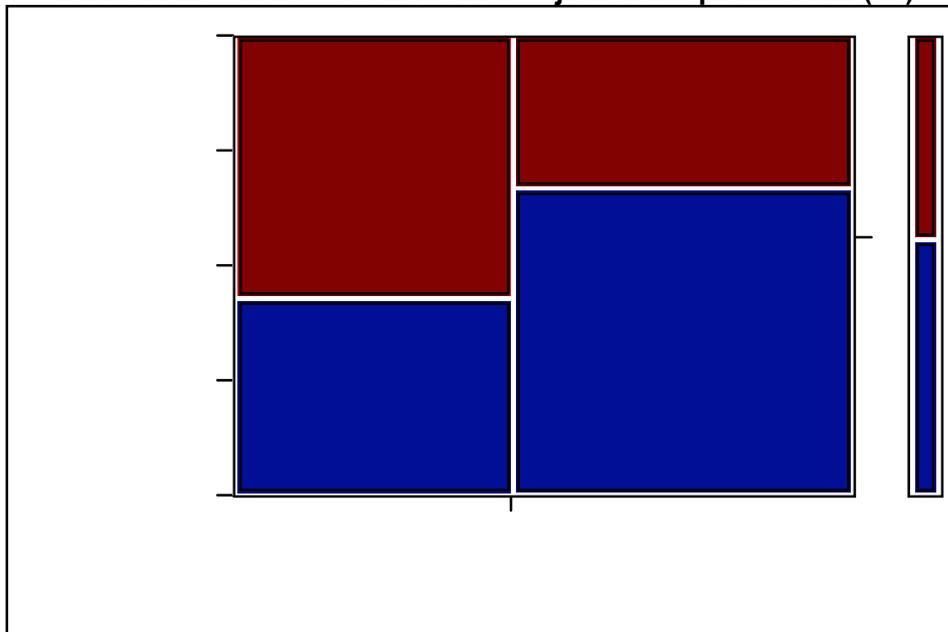
Tableau IV – Relation entre prophylaxie antibiotique et développement d'une infection

32/71 (45%) des patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie ont développé une infection vs. 17/76 (22%) de ceux qui en ont reçu une (P=0.0035, test de Chi carré).

3.3.1 Prophylaxie antibiotique et CPIS>6

Tableau V – CPIS > à 6 lors du 3^{ème} jour d'hospitalisation (J3)

Au 3^{ème} jour après admission, 36/65 (55%) patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie ont un CPIS > 6 vs. 17/69 (25%) de ceux qui ont reçu une prophylaxie antibiotique (P=0.003, test de Chi carré). (*n total=134 patients)

Tableau VI – CPIS > à 6 lors du 5^{ème} jour d'hospitalisation (J5)

Au 5^{ème} jour après admission, 24/42 (57%) des patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie ont un CPIS > 6 vs. 17/51 (33%) de ceux qui ont reçu une prophylaxie antibiotique (P=0.02, test de Chi carré). (**n total=93 patients)

3.3.2 Prophylaxie antibiotique et CPIS médian

Tableau VII - CPIS médian à J5

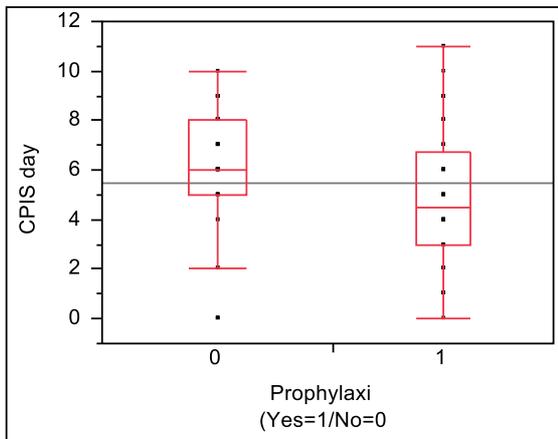
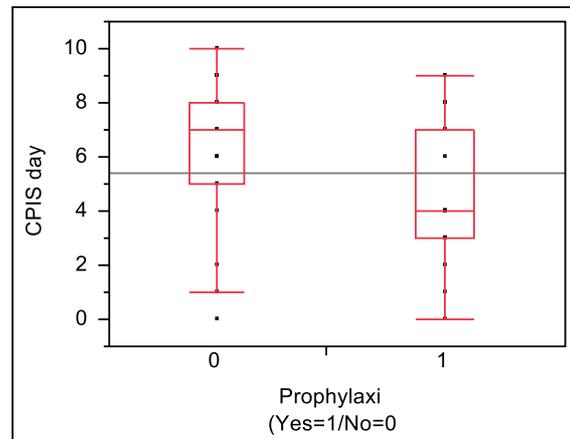


Tableau VIII - CPIS médian à J7



Le CPIS médian aux jours 5 et 7 des patients n'ayant pas reçu de prophylaxie antibiotique est plus élevé que celui de ceux qui ont reçu une prophylaxie (6 [range 0-10] vs. 4.5 [range 0-11], $P=0.03$ et 7 [range 0-10] vs. 4 [range 0-19], $P=0.02$, respectivement ; test de Wilcoxon non-paramétrique).

3.4 Prophylaxie antibiotique et mortalité

La mortalité entre les deux groupes (pas de prophylaxie vs. prophylaxie) n'est pas significativement différente (36/71 [51%] vs. 35/76 [46%], $P=0.58$, test de Chi carré).

3.5 Résumé des résultats:

1. Par rapport au groupe contrôle pré-introduction prophylaxie, le groupe ayant reçu une prophylaxie antibiotique développe significativement moins d'infections.
2. Par rapport au groupe contrôle pré-introduction prophylaxie, la proportion de patients ayant reçu une prophylaxie antibiotique qui présente un score CPIS > 6 (indicateur de pneumonie acquise au ventilateur) aux jours 3 et 5 est significativement plus basse.
3. Par rapport au groupe contrôle pré-introduction prophylaxie, les patients ayant reçu une prophylaxie antibiotique ont un score CPIS médian significativement plus bas.
4. La mortalité ne diffère pas entre les deux groupes.

4. Discussion

Notre étude montre que, chez des patients comateux après arrêt cardiaque traités par hypothermie thérapeutique, l'introduction d'une antibiothérapie prophylactique diminue de 49% le développement d'infections précoces et la prévalence de pneumonies liées au ventilateur.

Ces patients ont un score CPIS médian significativement plus bas que ceux n'ayant pas reçu de prophylaxie et ce, autant à J5 (-1,5 pt) qu'à J7 (-3 pts). De plus, aux 3^{ème} et 5^{ème} jours d'hospitalisation, le nombre de patients avec un CPIS supérieur à 6 (donc corrélé avec une VAP) est significativement plus élevé dans le groupe contrôle pré-introduction prophylaxie.

Ces données suggèrent également que le score CPIS – malgré les limites précédemment évoquées – pourrait être un outil valide et utile pour faciliter le diagnostic de pneumonie liée au ventilateur.

La proportion d'infections à l'admission était quant à elle similaire entre les deux groupes (de l'ordre de 35%) ce qui ne nous étonne pas vu que la prophylaxie n'a aucun impact sur une éventuelle broncho-aspiration, complication fréquemment observée chez les sujets comateux après arrêt cardio-respiratoire.

En revanche, nous n'avons pas pu démontrer d'impact sur la mortalité hospitalière. Les raisons sont multiples mais la taille réduite de l'échantillon a certainement joué un rôle majeur. En effet, un échantillon populationnel beaucoup plus important permettrait éventuellement de démontrer une réduction de la mortalité.

On peut également se poser la question de savoir si une prophylaxie antibiotique peut favoriser l'émergence de bactéries multirésistantes et affecter de manière négative le pronostic. Les données sont contradictoires à ce sujet. Certaines études [18-19] montrent qu'une prophylaxie prolongée (8 jours en moyenne) mène à un diagnostic de pneumonie plus tardif, avec des germes plus résistants et deux fois plus de complications liées aux antibiotiques. D'autres études [20-21], en revanche, tendent à prouver qu'une prophylaxie antibiotique est non seulement bénéfique en termes de mortalité mais qu'elle n'a pas d'impact sur le développement de résistances bactériennes.

4.1 Limites

La première limitation est constituée par la taille réduite de l'échantillon. Taille encore plus réduite lorsqu'il s'agit de calculer les CPIS après J3. Cela s'explique par le nombre important de patients qui décèdent rapidement ou par le départ précoce dans d'autres unités chez ceux qui ont une évolution rapidement favorable. Cette étude a pour l'instant un caractère préliminaire. Sur la base de ces données encourageantes, l'analyse sera poursuivie en incluant un plus grand nombre de patients.

Conclusion

Une prophylaxie d'amoxicilline-acide clavulanique pendant 5 à 7 jours est une mesure efficace pour réduire la survenue de VAP chez les patients avec ACR et hypothermie thérapeutique. Ce résultat devrait encourager des études à plus large échelle afin de démontrer si une antibioprofylaxie réduit également la mortalité hospitalière et vérifier l'absence d'émergence de résistance aux antibiotiques chez les patients bénéficiant de cette prophylaxie.

6. Bibliographie

1. International Liaison Committee On Resuscitation. International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 4: Advanced life support. Resuscitation 2005; 67: 213-247.
2. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. Intensive Care Med. 2004; 30: 2126-2128.
3. Bryan Young G. Neurologic Prognosis after Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2009 August 6; 361(6): 605-611.
Disponible depuis: http://www.azdhs.gov/azshare/documents/nejm_prognostication.pdf
4. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? Curr Opin Crit Care. 2004; 10: 208-12.
5. Mongardon N, Perbet S, Lemiale V, Dumas F, Poupet H, Charpentier J, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era. Crit Care Med. 2011 Feb 17; 39(6):1359-1364.
Disponible depuis: http://www.medscape.com/viewarticle/743329_5
6. Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. Curr Opin Crit Care. 2011 Jun; 17(3): 254-259.
7. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. Crit Care Med. 2006 Jul; 34: 1865-1873.
8. Chin CT, Wong A. Controlled hypothermia in post-resuscitation management: what is so cool about it? Singapore Med J. 2011 Aug; 52(8): 603-606.
9. Francony G, Decléty P, Bouzat P, Picard J, Payen JF. Les dangers de l'hypothermie thérapeutique. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2009 Apr; 28: 371-374.
10. Deye N, Malissin I, Brun P, Amoli AM, Mégarbane B, Baud FJ. Nouvelles problématiques liées à l'hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque. Réanimation. 2009; 18: 223-238.
11. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med. 1998; 129: 433-440.

12. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003; 31: 2544–2551
13. Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med.* 2005 Apr; 31(4): 510-516.
14. Morrow L, Kollef M, Casale T. Probiotic Prophylaxis of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 15; 182(8): 1058-1064.
15. Wang CJ, Yang SH, Lee CH, Lin RL, Peng MJ, Wu CL. Therapeutic hypothermia application vs standard support care in post resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov; 15. pii: S0735-6757(12)00443-3
16. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rossetti AO, Schaller MD, Chioloro R, Liaudet L. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. *Crit Care Med.* 2008 Aug; 36(8): 2296-2301.
17. Zilberberg MD, Shorr AF. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1; 51 Suppl 1:S131-5.
18. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fábregas N, Hernández C, González J, Nicolás JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan; 159(1): 188-198.
19. Hoth JJ, Franklin GA, Stassen NA, Girard SM, Rodriguez RJ, Rodriguez JL. Prophylactic antibiotics adversely affect nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma.* 2003 Aug; 55(2): 249-254.
20. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998 Apr 25; 316(7140): 1275-85.
21. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Sep 27; 362(9389): 1011-1016.

7. Annexe

Annexe 1: Full CPIS score to be collected every day

Temperature (°C)		
> or equal 36.5 and < or equal to 38.4	=	0 point
> or equal 38.5 and < or equal to 38.9	=	1 point
> or equal 39.0 and < or equal to 36.4	=	2 points

Blood leucocytes ($\times 10^9/L$)		
> or equal $4 \times 10^9/L$ and < or equal to $11 \times 10^9/L$	=	0 point
< $4 \times 10^9/L$ or > $11 \times 10^9/L$	=	1 point
+ band forms > equal to 50%	=	add 1 point

Tracheal secretions		
Absence of tracheal secretions	=	0 point
Presence of non-purulent tracheal secretions	=	1 point
Presence of purulent tracheal secretions	=	2 points

Oxygenation: PaO_2/FIO_2 [mmHg]		
> 240 or ARDS** (ARDS defined as PaO_2/FIO_2 , < or equal to 200, pulmonary arterial wedge pressure < or equal to 18 mmHg and acute bilateral infiltrates)	=	0 point
< or equal to 240 and no ARDS	=	2 points

Pulmonary radiography		
No infiltrate	=	0 point
Diffuse (or patchy) infiltrate	=	1 point
Localized/focal infiltrate	=	2 points

Progression of pulmonary infiltrate		
No radiographic progression	=	0 point
Radiographic progression (after CHF and ARDS excluded)	=	2 points

Quantification and detection of microorganisms out of a lower respiratory sample by conventional microbiology/serotyping		
Microorganisms in rare of light quantity ($< 6 \times 10^4$ CFU)	=	0 point
Microorganisms in moderate or heavy quantity ($> 6 \times 10^4$ CFU)	=	1 point

For non intubated patients

Out of an endotracheal aspirate by conventional microbiology/serotyping

Microorganisms in rare of light quantity ($< 6 \times 10^6$ CFU)	=	0 point
Microorganisms in moderate or heavy quantity ($> 6 \times 10^6$ CFU)	=	1 point

** Acute respiratory distress syndrome ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)