

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de l'infection sévère à SARS CoV-2 sur l'acquisition de colonisation
ou d'infection à bactéries multirésistantes en réanimation.**

Présentée et soutenue publiquement le 8 Octobre 2021 à 16h00

Pôle Formation

Par Sonia JERMOUMI

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Eric KIPNIS
Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BGN : Bacille à gram négatif

BMR : Bactéries multirésistantes

CAR : Colonisation à BMR acquise en réanimation

CDC : Centers for disease control and prevention

CHU : Centre hospitalo-universitaire

Covid-19 : maladie causée par l'infection à SARS CoV-2, issu de l'acronyme anglais pour Coronavirus Disease.

CPP : Comité de protection des personnes

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRF/eCRF : Case report form / electronic case report form

EBLSE : Entérobactérie productrice de bêta-lactamases à spectre étendu

E-C3GR : Entérobactérie résistante aux céphalosporines de troisième génération

ECDC : European centre for disease control and prevention

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémases

ERG : Entérocoques résistants aux glycopeptides

IAR : Infection à BMR acquise en réanimation

IGS II : Index de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IOT : Intubation oro-trachéale

Raisin : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SARM : Staphylocoque Aureus résistant à la méticilline

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SPLF : Société de pneumologie de langue française

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

Liste des abréviations	2
Table des matières	3
Résumé	4
Introduction	6
Matériels et Méthodes	10
Type d'étude	10
Population étudiée	10
Aspect réglementaire	10
Objectif principal	11
Objectifs secondaires	11
Définition des colonisations et infections à BMR	11
Données recueillies	12
Analyse statistique	14
Résultats	16
Description de la population	16
Incidence de colonisation ou d'infection à BMR	18
Facteurs associés à l'acquisition de BMR	19
Impact de l'acquisition de BMR sur la durée de séjour et la mortalité	21
Discussion	23
Population étudiée	23
Acquisition d'IAR ou de CAR	24
Facteurs associés à l'acquisition de BMR	26
Consommation d'antibiotiques	26
Impact sur la mortalité et la durée d'hospitalisation	28
SARS CoV-2 et recrudescence de BMR : quelles explications ?	28
Limites de notre étude	29
Conclusion	31
Références	32

Résumé

Objectif : La pandémie de Covid-19 a généré une forte sollicitation des services de soins intensifs par des patients ayant des caractéristiques cliniques et des besoins thérapeutiques susceptibles de modifier l'épidémiologie des bactéries multirésistantes (BMR) en réanimation. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence d'infections (IAR) ou colonisations (CAR) à BMR chez les patients hospitalisés pour infection sévère à SARS CoV-2. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs associés à l'acquisition d'IAR ou de CAR ; et de déterminer l'impact des IAR ou CAR sur la mortalité et la durée d'hospitalisation.

Méthodologie : Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service de médecine intensive et réanimation du CHU de Lille entre mars 2020 et janvier 2021. Les patients hospitalisés en réanimation pour Covid-19 ayant bénéficié d'un dépistage du portage de BMR moins de 48 heures après leur entrée ont été inclus. Les données concernant la survenue ultérieure de colonisation ou d'infection à BMR ont été recueillies afin de déterminer une incidence cumulée d'IAR ou de CAR. Différents facteurs démographiques, cliniques et thérapeutiques ont été recueillis et analysés de façon univariée pour déterminer les facteurs de risque associés à la survenue d'IAR ou de CAR.

Résultats : L'incidence cumulée de CAR ou d'IAR était de 50,3% (IC95% = 43,1 - 57). Les facteurs associés à la survenue de CAR ou d'IAR étaient la ventilation mécanique (HR = 2,01, IC95% = 1,25 - 3,23, $p < 0,01$), l'exposition à des cathéters intra-artériels (HR = 3,44, IC95% = 1,25 - 9,43, $p = 0,02$), l'exposition à des cathéters veineux centraux (HR = 2,78, IC95% = 1,39 - 5,55, $p < 0,01$), l'exposition à des sondes vésicales (HR = 4,07, IC95% = 1,77- 9,31, $p < 0,01$), l'exposition à des sondes gastriques (HR = 2,7, IC95% = 1,06 - 6,85, $p = 0,04$).

Les CAR ou IAR n'augmentaient pas significativement la mortalité (HR = 1,52, IC95% = 0,83 - 2,78, $p = 0,17$) mais étaient associées à une durée d'hospitalisation plus longue (HR = 0,64, IC95% = 0,51 - 0,82, $p < 0,01$).

Conclusion : IAR et CAR sont fréquentes chez les patients atteints de Covid-19 en réanimation. Il existe une nécessité de réévaluation régulière des indications des dispositifs invasifs afin de limiter le risque d'acquisition de BMR chez ces patients.

Introduction

La résistance bactérienne aux antibiotiques est dite naturelle lorsqu'elle concerne de façon uniforme toutes les bactéries d'une même espèce. Elle est portée par le génome de la bactérie et se transmet de façon constante à sa descendance. On parle de transmission verticale. La résistance bactérienne est dite acquise lorsqu'elle ne concerne qu'une proportion variable des bactéries d'une même espèce. Les mécanismes de résistance acquise permettant d'abolir l'activité d'un antibiotique comportent (1) :

- La baisse de la perméabilité de la membrane bactérienne ou la production de systèmes d'efflux actifs, ayant pour conséquence une diminution de la concentration d'antibiotique à la cible,
- La production par la bactérie d'enzymes inactivant l'antibiotique,
- La modification totale ou partielle de la cible de l'antibiotique.

Le support génétique de ces mécanismes de résistance est souvent porté par des éléments de génome mobiles tels que les plasmides ou les transposons permettant une transmission des résistances entre espèces bactériennes différentes. On parle alors de transmission horizontale (2,3).

Plusieurs définitions des bactéries multirésistantes (BMR) coexistent dans la littérature. En 2008, un avis conjoint de l'ECDC (European centre for disease control and prevention) et du CDC (Centers for disease control and prevention) proposait de définir comme BMR (4,5) :

- Une bactérie résistante à au moins 3 familles d'antibiotiques et / ou ;
- Une bactérie résistante à une famille clé d'antibiotiques, nécessitant de ce fait un recours à des antibiotiques à fort impact écologique lors de l'instauration d'un traitement. Ce point permettait de classer *Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans la catégorie des BMR.

Bien que les agents infectieux impliqués et les mécanismes de résistance diffèrent selon les zones géographiques, la prévalence des infections et colonisations à BMR est en augmentation en Europe et dans le monde (6).

Les facteurs expliquant cette progression sont :

- une utilisation large des antibiotiques en médecine humaine, en médecine animale et par l'industrie agro-alimentaire, responsable de pression de sélection au profit des souches bactériennes résistantes (7,8) ;
- l'importance des échanges internationaux et des mouvements de populations permettant une diffusion des BMR en dehors de leur zone d'émergence (9,10).

La progression des infections à BMR représente un danger pour la santé humaine en raison de la multiplication d'infections à agents résistants à des antibiotiques de dernier recours. Des modélisations suggèrent que les infections à BMR pourraient devenir la première cause de mortalité mondiale en 2050 en l'absence de mesures efficaces (11).

Les services de réanimation sont des milieux propices à l'émergence et à la diffusion de BMR car :

- La consommation d'antibiotiques y est importante. En 2007, Vincent et coll. estimaient dans une large étude internationale que 71% des patients hospitalisés en réanimation recevaient des antibiotiques à un instant donné (12).
- La fréquence des situations cliniques modifiant la pharmacocinétique des antibiotiques est élevée, exposant à des situations de sous dosages en antibiotiques au foyer infectieux (13). Ces situations sont à risque d'inefficacité thérapeutique mais sont aussi favorables à l'émergence de résistance aux antibiotiques (14). De ce fait, les recommandations actuelles vont dans le sens d'un dosage systématique des concentrations sériques d'antibiotiques chez les patients sous traitement dont la situation clinique majore le risque de variabilité pharmacocinétique des antibiotiques (15).

- Il existe un risque de transmission croisée entre les patients via le personnel soignant par manuportage (16,17). Les recommandations actuelles suggèrent un dépistage régulier du portage de BMR par les patients au cours de l'hospitalisation et l'instauration de précautions complémentaires dès le diagnostic afin de diminuer le risque de transmission croisée (18).

La surveillance de l'écologie des services de réanimation est donc essentielle, d'autant plus que l'acquisition d'infections à BMR en réanimation est associée à une surmortalité dans la littérature (19,20). Dans un rapport publié en 2018 par le réseau de surveillance REA-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), le taux de portage de BMR par les patients en réanimation en France était estimé à 11,3% en 2016 avec une évolution de +25,6% entre 2013 et 2016 (21).

Depuis décembre 2019, l'émergence du virus SARS CoV-2 est responsable de la pandémie de Covid-19 et à l'origine d'une mise sous tension des systèmes de santé dans de nombreux pays du monde. L'infection sévère à SARS CoV-2 se caractérise par une atteinte respiratoire prédominante à type de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) mettant en jeu le pronostic vital (22).

La nécessité de prise en charge des patients atteints de la Covid-19 depuis l'apparition de la maladie a modifié l'organisation des soins en réanimation à plusieurs niveaux :

- les protocoles de protection individuelle au contact des patients ont été renforcés pour la protection du personnel soignant et pour limiter le risque de contamination croisée (23),
- le nombre d'intervenants auprès d'un même patient est généralement augmenté et les équipes soignantes plus sollicitées compte tenu de la charge de travail et de soins techniques nécessitant un patient malade de la Covid-19 dans les formes cliniques les plus graves (24).

Les patients atteints d'infection sévère à SARS CoV-2 présentent également des caractéristiques spécifiques par rapport aux patients pris en charge habituellement en soins critiques. Outre l'atteinte respiratoire prédominante, il existe chez ces patients un état dysimmunitaire en lien avec :

- la physiopathologie de la Covid-19. En effet, il a été démontré que les manifestations cliniques de l'infection sévère à SARS Cov-2 sont en lien avec une réaction inflammatoire et immunitaire intense et inappropriée faisant suite à l'infection virale (25),
- l'usage d'une stratégie thérapeutique d'immunomodulation, basée sur un rationnel physiopathologique (26) et appuyé par des essais cliniques encourageants dans la littérature (27). La corticothérapie systémique, notamment, est largement prescrite chez les patients atteints de formes graves de Covid-19 dans le but de réduire la réaction inflammatoire à la phase aiguë et de limiter l'évolution vers une fibrose pulmonaire à la phase plus tardive dans les cas les plus sévères (28).

Du fait de la forte sollicitation des services de réanimation par les patients atteints de formes sévères d'infection à SARS CoV-2, de l'actuelle absence de contrôle de la pandémie de Covid-19 (29) et des enjeux de santé publique en lien avec l'acquisition et la transmission de BMR, il paraît intéressant d'étudier l'impact de l'infection sévère à SARS CoV-2 sur l'acquisition de BMR par les patients hospitalisés en réanimation.

Par la présente étude, nous avons voulu déterminer l'incidence d'acquisition d'infection ou de colonisation à BMR chez les patients pris en charge en réanimation médicale pour forme grave de Covid-19 au CHU de Lille entre mars 2020 et janvier 2021.

Matériels et Méthodes

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte observationnelle et monocentrique, entre mai 2020 et janvier 2021, dans le service de Médecine Intensive - Réanimation du CHU de Lille.

Les patients admis pendant l'épidémie de Covid-19 ont été inclus de façon prospective. Un rattrapage rétrospectif des patients admis au début de l'épidémie, entre mars 2020 et mai 2020, a été réalisé.

2. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient de plus de 18 ans,
- Ayant séjourné en réanimation plus de 48 heures dans le cadre d'une infection à SARS-CoV2,
- Ayant bénéficié d'un test de dépistage de BMR par prélèvement rectal et/ou nasal moins de 48 heures après l'admission.

Les critères d'exclusion étaient :

- Refus de participation du patient,
- Patient non assuré social,
- Patient sous tutelle, curatelle ou mesure de protection judiciaire,
- Absence de deuxième examen de dépistage de BMR réalisé avant la sortie.

3. Aspect réglementaire

Notre cohorte lilloise était issue d'une large cohorte multicentrique, faisant l'objet d'une étude portant sur le même thème et dont les résultats sont en attente. Cette étude a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 28 avril 2020. Une

déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) a été réalisée dans le cadre de la loi informatique et liberté.

Bien que le recrutement soit prospectif, l'inclusion dans notre étude ne modifiait pas la prise en charge des patients. Les patients inclus recevaient une information orale ainsi qu'une note d'information écrite. Le délai d'opposition en cas de refus de participation à l'étude était fixé à 1 mois.

4. Objectif principal

L'objectif principal était de déterminer l'incidence d'acquisition de colonisation ou d'infection à BMR chez les patients atteints de Covid-19 hospitalisés en réanimation.

5. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- déterminer les facteurs de risque associés à la survenue de BMR,
- déterminer si l'acquisition de BMR était associée à une surmortalité.

6. Définition des colonisations et infections à BMR

Les patients hospitalisés en réanimation au CHU de Lille bénéficient habituellement d'un test de dépistage de BMR à l'arrivée dans le service par écouvillonnage rectal, puis d'un test de dépistage par semaine. Les écouvillonnages permettent de dépister le portage des BMR suivantes :

- Entérobactéries productrices de bêta lactamases à spectre étendu (EBLSE),
- Entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC),
- Entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG),
- *Acinetobacter baumannii* résistant à l'Imipénème (ABRI).

Le dépistage de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) sur un écouvillon nasal n'est pas fait systématiquement car l'incidence de SARM est très faible dans notre service.

La colonisation à BMR acquise en réanimation (CAR) était définie par :

- la positivité d'un test de dépistage de BMR après plus de 48 heures d'hospitalisation en réanimation alors qu'il était négatif à l'arrivée dans le service ou,
- pour les patients colonisés à BMR à l'entrée, la positivité d'un test de dépistage après plus de 48 heures d'hospitalisation à une BMR différente de celle présente à l'arrivée.

Lorsque survient un épisode infectieux, des prélèvements biologiques sont réalisés sur différents sites pour analyse bactériologique afin de diagnostiquer et de documenter l'infection.

L'infection à BMR acquise en réanimation (IAR) était définie par une infection acquise plus de 48h après l'admission en réanimation et dont l'agent infectieux identifié comme responsable était une BMR. Étaient définies comme BMR sur ces prélèvements la liste énoncée ci-dessus, ainsi que :

- Entérobactéries productrices de céphalosporinases de haut niveau (E-C3GR),
- *Pseudomonas Aeruginosa* résistant à la ceftazidime et à l'imipénème.

7. Données recueillies

Les données ont été recueillies par analyse des dossiers médicaux informatisés des patients hospitalisés et consignées via eCRF. Elles comportaient :

- Des données démographiques : âge, sexe.
- La gravité à l'admission évaluée par l'IGSII.
- L'indice de masse corporelle (IMC).

- Les comorbidités : diabète, cancer solide, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance rénale chronique, antécédent d'accident vasculaire cérébral, maladie dysimmunitaire.

Les maladies dysimmunitaires comprenaient :

- Les rhumatismes inflammatoires
 - Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)
 - Les connectivites et vascularites
-
- Le statut d'immunocompétence. Étaient considérés comme immunodéprimés :
 - Les patients porteurs d'un cancer solide actif ou en rémission depuis moins de 5 ans,
 - Les patients porteurs d'une hémopathie maligne active ou en rémission depuis moins de 5 ans,
 - Les patients neutropéniques avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,7 Giga par litre,
 - Les patients infectés par le VIH,
 - Les patients porteurs d'un déficit immunitaire d'origine génétique,
 - Les patients porteurs d'une pathologie systémique nécessitant un traitement par corticostéroïdes d'équivalent prednisone supérieur à 10 milligrammes par jour, ou par un autre immunosuppresseur depuis plus d'un mois.
 - L'existence d'une hospitalisation ou d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents l'admission en réanimation.
 - Le nombre de jours passés sous ventilation mécanique en réanimation.
 - Le nombre de jours d'exposition à des dispositifs intra-vasculaires invasifs en réanimation (cathéters veineux centraux, cathéters de dialyse, cathéters de monitoring de la pression artérielle, ECMO).

- Le nombre de jours d'exposition à une antibiothérapie au cours du séjour en réanimation.
- L'exposition à une corticothérapie systémique au cours du séjour en réanimation.

Les données étaient analysées jusqu'à la sortie de réanimation ou jusque J28 en cas d'hospitalisation prolongée.

8. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage.

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. Les incidences cumulées de colonisation ou d'infection (critère composite et individuelles) à BMR durant le séjour en réanimation a été estimée en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice en considérant la sortie de réanimation (vivant ou décédé) comme événement compétitif.

La recherche des facteurs associés à la survenue d'une colonisation ou d'infection (critère composite) à BMR durant le séjour en réanimation a été effectuée à l'aide de modèles de Cox bivariée à cause spécifique, considérant la sortie de réanimation comme événement compétitif. Pour les facteurs survenant au cours du temps (antibiotique, cathéter artériel, cathéter veineux, ventilation mécanique, corticothérapie, sonde urinaire et sonde gastrique), des variables dépendantes du temps à changement multiples (pour tenir compte de la durée d'exposition, excepté pour la corticothérapie qui a été modélisée par une variable dépendante du temps à changement unique) ont été incluses dans le modèle de Cox. Les hypothèses des risques proportionnels ont été vérifiées à l'aide des résidus de Schoenfeld et les hypothèses de log-linéarité pour les facteurs quantitatifs à l'aide des résidus de Martingales. Les rapports de risque instantanés (hazards ratio, HRs) ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesures de tailles d'associations.

L'impact d'une colonisation ou d'infection à BMR sur la mortalité à J28 et la durée de

séjour en réanimation ont été étudiés à l'aide de modèle de Cox, considérant le décès et la sortie vivant de réanimation comme des évènements d'intérêts, le décès en réanimation comme événement concurrent pour la sortie vivante (en traitant le décès comme une censure, modèle de Cox à cause spécifique) et la variable BMR comme une variable explicative dépendante du temps à chargement unique. Les HRs ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesures de tailles d'associations, avec un $HR < 1.0$ traduisant pour la mortalité à J28, une diminution du risque de décès (équivalent à une augmentation de la durée de survie) ou pour la durée de séjour en réanimation, une diminution de la probabilité de sortie vivante de réanimation (équivalent à une augmentation de la durée de séjour en réanimation).

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU de Lille.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

1) Description de la population

Entre mars 2020 et janvier 2021, 196 patients hospitalisés en réanimation ou en unité de surveillance continue (USC) pour infection à SARS CoV-2 ont été inclus. Le diagramme des flux est représenté dans la figure 1. Parmi les patients exclus de l'étude, 27 patients présentaient plusieurs critères d'exclusion.

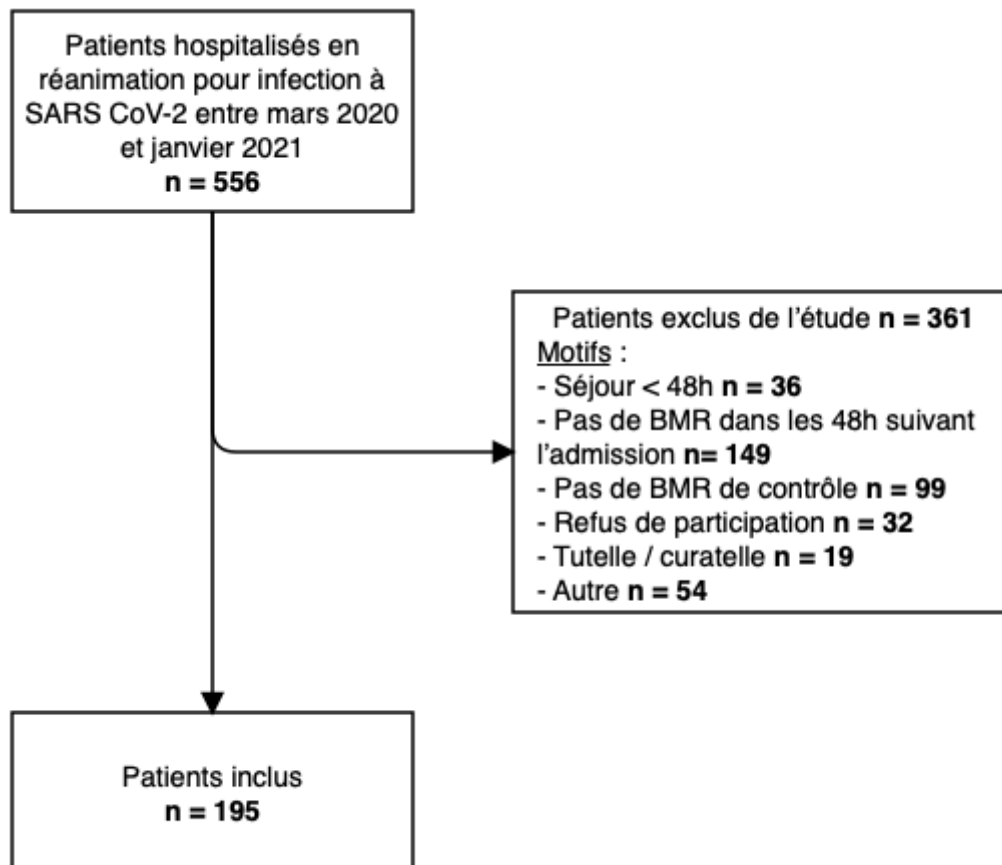


Figure 1 : Diagramme des flux

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont représentées dans le tableau I. Les effectifs sont indiqués avec leur proportion pour les variables qualitatives, et avec leur médiane encadrée des vingt-cinq et soixante-quinzième-percentiles pour les variables quantitatives. Il existait des données manquantes pour les variables "consommation de tabac", "consommation d'alcool", "hospitalisation de moins de 3 mois" et "antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'admission".

	Population générale n= 195
Âge (années)	63 [57 ; 70]
Sexe	
Femme (%)	47 / 195 (24%)
Homme (%)	148 / 195 (76%)
Immunodépression (%)	24 / 195 (12%)
IGS II	44 [34 ; 61]
IMC	31 [26 ; 36]
Habitus	
Alcool (%)	24 / 118 (20%)
Tabac	
Non fumeur (%)	64 / 127 (50%)
Tabac sevré (%)	54 / 127 (42%)
Tabac actif (%)	10 / 127 (8%)
Comorbidités	
Diabète (%)	70 / 195 (36%)
Insuffisance cardiaque chronique (%)	42 / 195 (21%)
Insuffisance respiratoire chronique (%)	49 / 195 (25%)
Cancer (%)	20 / 195 (10%)
Hémopathie (%)	3 / 195 (1,5%)
Cirrhose (%)	1 / 195 (0,5%)
Maladie dysimmunitaire (%)	16 / 195 (8%)
Histoire récente	
Hospitalisation < 3 mois (%)	97 / 188 (52%)
ATB < 3 mois (%)	87 / 170 (51%)
BMR positif à l'entrée (%)	17 / 195 (9%)

Tableau I : Caractéristiques de la population à l'admission

ATB = Antibiothérapie

Les caractéristiques des patients pendant l'hospitalisation en réanimation sont présentées dans le tableau II.

	Population générale n = 195
Ventilation	
Ventilation mécanique pendant séjour réa (%)	144 / 195 (74%)
Durée ventilation mécanique (jours)	11 [0 ; 18]
Trachéotomie (%)	20 / 195 (10%)
Cathéters	
Présence de cathéters intra vasculaires	
Artériel (%)	182 / 195 (98%)
Veineux (%)	162 / 195 (83%)
Durée d'exposition aux cathéters intra vasculaires (jours)	17 [11 ; 27]
ECMO (%)	33 / 195 (17%)
Thérapeutiques	
Corticothérapie (%)	157 / 195 (80%)
ATB (%)	194 / 195 (99,5%)
Durée d'ATB (jours)	13 [6 ; 22]
Durée d'hospitalisation (jours)	15 [9 ; 27]
Mortalité à J28 (%)	47 / 195 (24%)

Tableau II : Caractéristiques de la population pendant le séjour en réanimation.
ATB = Antibiothérapie

2) Incidence de colonisation ou d'infection à BMR

L'incidence cumulée à 28 jours des CAR ou des IAR était de 50,3 % (IC 95% = 43,1 - 57). L'incidence cumulée des CAR seules était de 40,5% (IC 95% = 33,6 - 47,3), l'incidence des IAR seules était de 29,7% (IC 95% = 23,5 ; 36,2). Ces données sont représentées dans la figure 2.

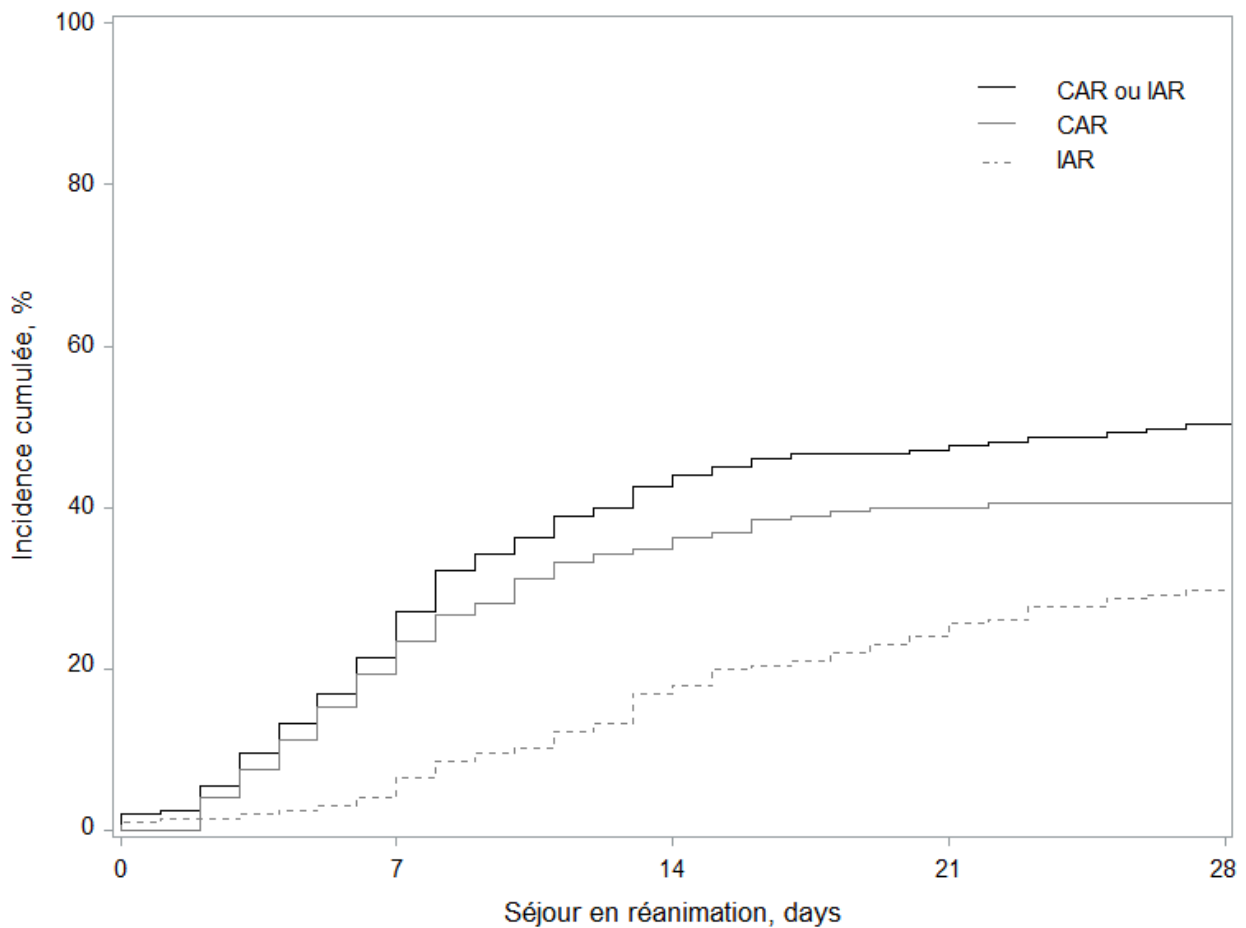


Figure 2 : Incidence cumulée de colonisation et d'infection à BMR

3) Facteurs associés à l'acquisition de BMR

Les patients ayant présenté une IAR ou une CAR ont été comparés aux patients n'en ayant pas présenté.

Les caractéristiques des patients et les événements survenus avant l'admission en réanimation sont représentés dans le tableau 3. L'IGS II différait significativement entre les deux groupes.

	CAR ou IAR		HR (IC 95%)	p
	Oui (n= 98)	Non (n = 97)		
Âge	63 [58 ; 70]	63 [57 ; 70]	1,09 (0,89 ; 1,33) ¹	0,37
Sexe masculin (%)	74 / 98 (75%)	74 / 97 (76%)	0,99 (0,61 ; 1,59)	0,96
IMC	32 [28 ; 36]	30 [25 ; 35]	1,13 (0,98 ; 1,3) ²	0,095
Habitus				
Alcool (%)	9 / 56 (16%)	15 / 62 (24%)	0,68 (0,33 ; 1,40)	0,29
Tabac				
Non fumeur (%)	35 / 62 (56%)	29 / 65 (45%)	1 (ref)	
Tabac sevré (%)	22 / 62 (35%)	31 / 65 (48%)	0,79 (0,46 ; 1,36)	0,4
Tabac actif (%)	5 / 62 (8%)	5 / 65 (8%)	1,01 (0,39 ; 2,59)	1
IGS II	48 [36 ; 64]	37 [32 ; 53]	1,14 (1,01 ; 1,29) ³	0,003
Comorbidités				
Diabète (%)	38 / 98 (40%)	32 / 97 (33%)	1,27 (0,84 ; 1,92)	0,25
Insuffisance cardiaque chronique (%)	17 / 98 (17%)	25 / 97 (26%)	0,76 (0,45 ; 1,3)	0,32
Insuffisance respiratoire chronique (%)	26 / 98 (26%)	23 / 97 (24%)	1,51 (0,95 ; 2,37)	0,077
Cancer (%)	9 / 98 (9%)	11 / 97 (11%)	1,26 (0,63 ; 2,51)	0,51
Hémopathie (%)	2 / 98 (2%)	1 / 97 (1%)		NA
Cirrhose (%)	0 / 98 (0%)	1 / 97 (1%)		NA
Maladie dysimmunitaire (%)	5 / 98 (5%)	11 / 97 (11%)	0,59 (0,23 ; 1,43)	0,23
Immunodépression (%)	11 / 98 (11%)	13 / 97 (13%)	1 (0,53 ; 1,87)	1
Hospitalisation < 3 mois avant admission (%)	54 / 94 (57%)	43 / 94 (46%)	1,14 (0,75 ; 1,73)	0,52
ATB < 3 mois avant admission (%)	53 / 86 (62%)	34 / 84 (40%)	1,41 (0,9 ; 2,18)	0,13

Tableau III. Caractéristiques à l'admission associés à l'occurrence d'IAR / CAR

ATB = antibiothérapie / HR = hazard ratio, présenté avec son intervalle de confiance à 95%

¹ Pour une augmentation de 10 ans ; ² Pour une augmentation de 5kg/m² ; ³ Pour une augmentation de 10 points.

Les événements et expositions survenus au cours du séjour en réanimation sont présentés dans le tableau IV. L'exposition aux dispositifs intra-vasculaires veineux ou

artériels, à la ventilation mécanique et aux sondes vésicales et nasogastriques était significativement associées à un risque d'IAR ou de CAR. Les patients ayant développé une IAR ou une CAR étaient plus longtemps exposés aux antibiotiques que les autres patients, sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

En raison d'une absence de recueil de données concernant les dates de pose et de retrait d'ECMO, l'effet de cette variable sur l'occurrence de d'IAR ou de CAR n'a pas pu être évaluée. Les effectifs sont présentés ici à titre indicatif.

	CAR ou IAR		HR (IC 95%)	p
	Oui (n = 98)	Non (n = 97)		
Durée d'exposition / dispositifs intra-vasculaires (jours)				
Cathéter intra-artériel	17 [11 ; 28]	9 [6 ; 15]	3,44 (1,25 ; 9,43)	0,02
Voie veineuse centrale	19 [12 ; 27]	8 [0 ; 14]	2,78 (1,39 ; 5,55)	< 0,01
ECMO (%)	24 / 98 (23%)	9 / 97 (9%)		NA
Ventilation mécanique (%)	89 / 98 (91%)	55 / 97 (57%)	2,01 (1,25 ; 3,23)	< 0,01
Durée sous VM pendant le séjour (jours)	15 [11 ; 21]	4 [0 ; 12]		
ATB pendant le séjour (%)	98 / 98 (100%)	96 / 97 (99%)		NA
Durée sous ATB pendant le séjour (jours)	19 [11 ; 26]	7 [4 ; 15]	1,65 (0,93 ; 2,89)	0,08
Corticothérapie (%)	80 / 98 (82%)	77 / 97 (80%)	0,92 (0,54 ; 1,57)	0,8
Autres dispositifs				
Sonde vésicale (%)	94 / 98 (96%)	63 / 97 (66%)	4,07 (1,77 ; 9,31)	< 0,01
Sonde nasogastrique (%)	92 / 98 (94%)	57 / 97 (59%)	2,7 (1,06 ; 6,85)	0,04

Tableau IV. Facteurs associés à l'acquisition de CAR / IAR lors du séjour en réanimation
 ATB = Antibiothérapie, HR = hazard ratio, présenté avec son intervalle de confiance à 95%

4) Impact de l'acquisition de BMR sur la durée de séjour et la mortalité

Le taux de décès à J28 était de 27% pour les patients ayant présenté une CAR ou une IAR au cours de leur séjour, et de 20% pour ceux n'en ayant pas présenté. Le Hazard Ratio était de 1,52 (IC95% = 0,83 - 2,78) p = 0,17.

La médiane de durée de séjour était de 21 jours [14 ; 28] pour les patients ayant présenté une CAR ou une IAR au cours de leur séjour, et de 11 jours [8 ; 17] pour les patients n'en ayant pas présenté. Le Hazard Ratio était de 0,64 (IC95% = 0,51 - 0,82) $p < 0,01$.

Pour cette variable, un HR < 1 traduisait une diminution de la probabilité de sortie vivant en réanimation, équivalent à une augmentation de la durée de séjour en réanimation.

Les CAR et IAR étaient donc significativement associés à une augmentation de la durée d'hospitalisation en réanimation.

Discussion

1) Population étudiée

Notre cohorte était composée de patients hospitalisés pour infection sévère à SARS CoV-2 au CHU de Lille entre mars 2020 et janvier 2021.

Une étude publiée par Guillon et al. en 2021 (30) portant sur 45.409 patients Covid hospitalisés en soins intensifs en France entre mars 2020 et mars 2021 nous a permis de comparer les caractéristiques de nos patients aux données nationales :

- Nos patients étaient comparables aux données nationales en termes d'âge et de sexe ratio,
- La durée d'hospitalisation et le taux de recours à la ventilation mécanique étaient plus importants dans notre étude. Ceci peut être expliqué par les critères d'inclusions de notre étude, impliquant un contrôle de BMR plus de 48 heures après l'admission, qui nous ont conduits à exclure les patients les moins graves, aux durées d'hospitalisation les plus courtes.
- La mortalité nationale intra-hospitalière des patients hospitalisés en réanimation pour infection à SARS CoV-2 était de 31%. Le design de notre étude ne nous permettait d'évaluer que la mortalité à J28 qui était de 24%.

Une étude de cohorte prospective publiée en janvier 2021 par le groupe de travail COVID-ICU portait sur 4244 patients hospitalisés entre février et mai 2020 pour infection à SARS CoV-2 dans 138 hôpitaux français, belges et suisses (31) :

- Les patients étaient comparables en termes d'âge et de sexe ratio,
- Le recours à la ventilation mécanique était de 63% et le recours à l'ECMO était de 11% dans l'étude COVID-ICU, soit des taux légèrement inférieurs par rapport à notre étude,
- Les durées médianes de séjour étaient similaires,

- La mortalité à J28 était de 31% dans l'étude COVID-ICU, soit légèrement supérieure à la mortalité observée dans notre étude.

Nos patients présentaient donc des caractéristiques comparables aux patients pris en charge en réanimation pour infection sévère à SARS CoV-2 dans d'autres centres.

2) Acquisition d'IAR ou de CAR

L'incidence cumulée d'IAR ou de CAR au bout de 28 jours d'hospitalisation était dans notre étude de 50,3% (40,5% pour les CAR et 29,7% pour les IAR). Les données concernant les CAR et IAR étaient issues d'un dépistage systématique des BMR en soins intensifs et d'analyses bactériologiques ciblées en cours d'hospitalisation en cas d'arguments cliniques pour un épisode infectieux.

Une étude publiée en 2016 par Ledoux et al. (32) visait à évaluer l'intérêt de mesures d'isolement systématiques chez les patients de réanimation pour la diminution de l'incidence de CAR et IAR au CHU de Lille. Les résultats de cette étude nous permettent d'obtenir des données concernant les BMR en situation pré-épidémie de SARS CoV-2 dans le même hôpital.

Dans cette étude, le taux d'incidence d'IAR variait de 15,8% à 20,8% selon la période étudiée. Le taux d'incidence de CAR variait de 23,7% à 28,8%. La population était similaire à la nôtre en termes de données démographiques et d'exposition à des dispositifs invasifs.

La comparaison doit néanmoins être prudente. Notamment, la définition des BMR n'était pas strictement identique entre les études puisque nous avons fait le choix de classer les E-C3GR dans la catégorie des BMR, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Ledoux et al.

Plusieurs études suggèrent un sur-risque d'acquisition d'infections ou de colonisations à BMR chez les patients hospitalisés pour formes graves de Covid-19 :

- Dans une étude publiée en 2021, Bork et al. comparaient dans un hôpital américain l'incidence d'infections ou colonisations à bacilles à gram négatif (BGN) multirésistants entre la période janvier-juin 2019 et la période janvier-juin 2020. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux périodes, mais il existait une augmentation de l'incidence d'infections ou colonisations à BGN multirésistants au cours de la première vague épidémique parallèlement à l'augmentation du nombre de cas de Covid-19 (33).
- Dans une étude publiée en 2020, Tiri et al. remarquaient une nette augmentation du taux de patients colonisés à entérobactéries résistantes aux carbapénèmes pendant la première vague épidémique dans un service de réanimation italien (34).
- En 2020, Perez et al. mettaient en évidence une augmentation des infections et colonisations à ABRI parmi les patients hospitalisés pour Covid-19 dans un service de réanimation new-yorkais pendant la première vague épidémique (35).
- En 2021, une étude de cohorte prospective multicentrique américaine menée par Baker et al mettait en évidence une augmentation significative du risque relatif de bactériémies à SARM et d'infections liés aux cathéters parallèlement à l'augmentation du nombre de cas de Covid-19 entre mars et septembre 2020 (36).

Des études contrôlées de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces observations. Une étude multicentrique visant à déterminer s'il existe une différence d'incidence d'IAR et de CAR chez les patients atteints de la Covid-19 hospitalisés en réanimation et les patients non Covid-19 sélectionnés en période pré-épidémique est en cours.

3) Facteurs associés à l'acquisition de BMR

Dans notre étude, la ventilation mécanique, l'exposition à des cathéters artériels et veineux, l'exposition à des sondes vésicales et gastriques étaient associées à un sur-risque d'IAR ou de CAR. Les patients ayant développé une IAR ou une CAR avaient un IGS II significativement plus élevé que les patients n'en ayant pas développé. Ces résultats sont concordants avec les données disponibles dans la littérature (37).

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation des infections nosocomiales liées aux cathéters chez les patients hospitalisés pour Covid-19 (36,38), nous rappelant la nécessité de réévaluer quotidiennement l'indication des dispositifs invasifs sur nos patients et d'avoir pour objectif de les retirer le plus rapidement possible.

4) Consommation d'antibiotiques

Dans notre étude, 99,5% des patients inclus ont été exposés à une antibiothérapie au cours de leur séjour en réanimation, pour une durée médiane de 13 jours.

Ceci est le reflet des pratiques lors de la prise en charge des premiers patients atteints de formes respiratoires sévères de SARS CoV-2 sur l'année 2020, où il était courant d'administrer une antibiothérapie probabiliste comportant une C3G et un macrolide, conformément aux recommandations de la SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française) et de la SPLF (société de pneumologie de langue française) portant sur les pneumopathies aiguës communautaires sévères (39). L'administration systématique d'antibiotiques chez les patients atteints d'infection sévère à SARS CoV-2 nécessitant une ventilation mécanique a été encouragée par les recommandations d'experts du groupe Surviving sepsis campaign en mars 2020, avec toutefois un niveau de preuve faible (40).

Il est apparu par la suite que les sur-infections bactériennes étaient rares à l'admission des patients atteints de pneumopathie graves à SARS CoV-2 :

- Une méta-analyse publiée par Langford et all. en décembre 2020 retrouvait, après analyse de 24 études, un taux de co-infection bactérienne de 3,5% chez les patients hospitalisés pour Covid-19 et un taux d'infection bactérienne secondaire au cours de l'hospitalisation de 14,3% (41).
- Plus récemment, une étude néerlandaise publiée par Karami et all. en 2021 montrait que seuls 1,2% des patients pris en charge à l'hôpital pour Covid-19 présentaient une co-infection bactérienne documentée au cours de la première semaine d'hospitalisation (42).
- Concernant la réanimation, une étude multicentrique réalisée sur 36 services de soins intensifs et publiée en 2021 par Rouzé et all. montrait un taux de co-infection bactérienne de 9,7% chez les patients hospitalisés pour formes sévères de Covid-19 versus 33,6% pour les patients hospitalisés pour formes sévères de grippe (43).

Si la co-infection bactérienne est rare à la prise en charge des patients atteints de Covid-19, le risque d'infection secondaire des patients hospitalisés en soins critiques semble plus élevé. Une étude de cohorte multicentrique publiée en 2021 par Rouzé et all. montrait que 50,5% des patients atteints de Covid-19 intubés et ventilés mécaniquement développaient une infection respiratoire acquise sous ventilation mécanique, soit un sur-risque statistiquement significatif par rapport aux patients intubés pour une grippe grave ou pour une infection d'origine non virale (44).

Il convient donc de ne pas initier d'antibiothérapie probabiliste chez les patients hospitalisés pour infection sévère à SARS CoV-2 en l'absence de forts arguments cliniques, biologiques, radiologiques et/ou microbiologiques et de garder comme objectif un bon usage des antibiotiques au cours de leur prise en charge en réanimation. La multiplication de prélèvements biologiques pour analyse bactériologique semble

essentielle chez les patients les plus graves en raison de la fréquence des infections associées aux soins.

5) Impact sur la mortalité et la durée d'hospitalisation

Les patients ayant développé une CAR ou une IAR présentait dans notre étude un sur-risque de mortalité par rapport à ceux n'en ayant pas développé, sans que cette différence ne soit statistiquement significative (HR 1,52 [IC95% = 0,82 - 2,78] p = 0,17). Il est possible que l'absence de significativité soit liée à un manque de puissance bien que la question dans la littérature ne semble pas parfaitement résolue :

- Dans une étude publiée en 2016 par Adrie et al. les bactériémies nosocomiales étaient associées à une surmortalité. Parmi les agents infectieux impliqués, les BMR n'étaient associées à une surmortalité qu'en cas d'antibiothérapie inappropriée (45).
- En 2016, Barbier et al. mettaient en évidence une surmortalité associée aux infections à EBLSE. Dans cette étude, les colonisations à EBLSE n'avaient pas d'impact sur la mortalité (19).

Dans notre étude, les IAR ou CAR étaient significativement associées à une durée d'hospitalisation plus longue. Ceci est concordant avec les données disponibles dans la littérature (20,46,47).

6) SARS CoV-2 et recrudescence de BMR : quelles explications ?

Plusieurs éléments peuvent expliquer l'apparente recrudescence d'infections à BMR chez les patients hospitalisés pour infection sévère à SARS CoV-2 :

- Comme discuté ci-dessus, une consommation large et inappropriée d'antibiothérapies probabilistes sur l'année 2020 devant la gravité de l'état clinique

des patients et la difficulté d'éliminer formellement une surinfection bactérienne devant les signes cliniques, biologiques, et radiologiques de la Covid-19 (48).

- Une évolution naturelle de la maladie lente chez les patients les plus sévères, nécessitant une ventilation mécanique et une exposition à des cathéters intra-vasculaires de façon prolongée.
- Dans certains centres, une interruption des programmes et réunions multidisciplinaires de lutte contre les infections nosocomiales par la crise sanitaire (49,50) générant un retard dans la mise en place de mesures correctives face à la hausse des infections associées aux soins et une possible baisse de vigilance des cliniciens concernant le bon usage des antibiotiques.
- Un rôle du manuportage par le personnel soignant encore mal évalué. Une étude publiée en 2021 par Moore et al. menée dans 9 hôpitaux américains mettait en évidence une baisse des performances du personnel soignant en termes d'hygiène des mains au cours de la première vague épidémique, évaluée par la quantité de solution hydro-alcoolique consommée (51).

Il est par ailleurs possible qu'il existe un effet paradoxal des équipements de protection contre le SARS CoV-2 avec une baisse de vigilance du personnel soignant concernant l'hygiène des mains, en lien avec une illusion de protection par les équipements, comme cela avait déjà été mis en évidence avec le port de gants non stériles (52,53). Les comportements du personnel soignant en termes d'hygiène des mains lors de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 n'ont pas été évalués dans notre étude et devront faire l'objet d'études ultérieures.

7) Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites. Bien que les caractéristiques de nos patients étaient comparables avec celles d'autres cohortes de patients atteints de Covid-19

hospitalisés en réanimation, le caractère monocentrique de notre étude limite l'extrapolation de nos résultats.

Le nombre limité de patients inclus exposait probablement l'étude à un manque de puissance pour l'analyse de variables telles que la mortalité.

Il n'existait pas de groupe contrôle composé de patients non atteints de Covid-19, notre étude ne permet donc pas d'évaluer le sur-risque de colonisation ou d'infection à BMR chez les patients Covid-19. Des études ultérieures, idéalement contrôlées et multicentriques, seront donc nécessaires pour préciser l'impact de l'infection sévère à SARS CoV-2 sur l'acquisition de BMR.

Conclusion

Le contrôle de l'émergence et de la diffusion des BMR est un enjeu majeur de santé publique. La forte sollicitation des services de soins intensifs secondaire à la pandémie de Covid-19 est susceptible de modifier l'épidémiologie des BMR en réanimation.

L'incidence cumulée d'IAR ou de CAR dans notre étude était de 50,3%. Une étude multicentrique devrait prochainement déterminer si les taux d'incidence d'IAR ou de CAR diffèrent entre les patients pris en charge pour infection sévère à SARS CoV-2 et les patients pris en charge pour un autre motif.

Les facteurs de risque de CAR et d'IAR identifiés étaient le recours à la ventilation mécanique, aux dispositifs intra-vasculaires, aux sondes gastriques et vésicales. Ceci nous rappelle l'importance de réévaluer régulièrement l'indication des dispositifs invasifs chez nos patients afin de diminuer le risque d'acquisition de BMR qui était, dans notre étude, associé à une augmentation de la durée d'hospitalisation.

Références

1. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* janv 2015;13(1):42-51.
2. Jehl F., Chomar M., Tankovick J., Gérard A. De l'antibiogramme à la prescription. In: *Biomérieux.* p. 34 - 44.
3. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother.* sept 2009;64 Suppl 1:i3-10.
4. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* mars 2012;18(3):268-81.
5. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. The bacterial challenge: time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. LU: Publications Office; 2009 [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/2518>
6. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
7. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* déc 2013;13(12):1057-98.
8. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 9 janv 2014;14:13.
9. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr Infect Dis Rep.* 29 juin 2018;20(9):29.
10. Arcilla MS, Hattem JM van, Haverkate MR, Bootsma MCJ, Genderen PJJ van, Goorhuis A, et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 1 janv 2017;17(1):78-85.
11. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med.* 1 oct 2017;43(10):1464-75.
12. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2323-9.
13. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* mars 2009;37(3):840-51; quiz 859.

14. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol.* juill 2014;12(7):465-78.
15. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care Lond Engl.* 29 mars 2019;23(1):104.
16. Tajeddin E, Rashidan M, Razaghi M, Javadi SSS, Sherafat SJ, Alebouyeh M, et al. The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. *J Infect Public Health.* févr 2016;9(1):13-23.
17. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet Lond Engl.* 14 oct 2000;356(9238):1307-12.
18. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009. :60.
19. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother.* avr 2016;71(4):1088-97.
20. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 2006;50(4):1257-62.
21. SPF. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte : Réseau REA-Raisin, France, Résultats 2016 [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte-reseau-rea-raisin-france-resultats-2016>
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497-506.
23. WHO. Utilisation rationnelle des équipements de protection individuelle (EPI) contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et éléments à considérer en cas de grave pénurie. [Internet]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331765/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
24. SRLF. Protocole de décubitus ventral [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-FP-Respi-8-De%CC%81cubitus-ventral.pdf>

25. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
26. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmac-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs*. 21 juill 2020;1-26.
27. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 1 oct 2020;2(10):e603-12.
28. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
29. Johns Hopkins University. Coronavirus resource center [Internet]. Disponible sur: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
30. Guillon A, Laurent E, Godillon L, Kimmoun A, Grammatico-Guillon L. In-hospital mortality rates of critically ill COVID-19 patients in France: a nationwide cross-sectional study of 45 409 ICU patients. *BJA Br J Anaesth* [Internet]. 14 août 2021 [cité 18 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8363429/>
31. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. janv 2021;47(1):60-73.
32. Ledoux G, Six S, Lawson R, Labreuche J, Blazejewski C, Wallet F, et al. Impact of a targeted isolation strategy at intensive-care-unit-admission on intensive-care-unit-acquired infection related to multidrug-resistant bacteria: a prospective uncontrolled before-after study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2016;22(10):888.e11-888.e18.
33. Bork JT, Leekha S, Claeys K, Seung H, Tripoli M, Amoroso A, et al. Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. sept 2021;42(9):1115-7.
34. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, et al. Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work? *J Clin Med*. 25 août 2020;9(9):E2744.
35. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 4 déc 2020;69(48):1827-31.
36. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus EJ, Varma N, et al. The Impact of COVID-19 on Healthcare-Associated Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 9 août 2021;ciab688.
37. Chen G, Xu K, Sun F, Sun Y, Kong Z, Fang B. Risk Factors of Multidrug-Resistant Bacteria

- in Lower Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2020;2020:7268519.
38. Fakhri MG, Bufalino A, Sturm L, Huang R-H, Ottenbacher A, Saake K, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 19 févr 2021;1-6.
 39. SPILF, SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine Mal Infect*. mai 2011;41(5):221-8.
 40. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):854-87.
 41. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2020;26(12):1622-9.
 42. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis Lond Engl*. févr 2021;53(2):102-10.
 43. Rouze A, Martin-Loeches I, Povoas P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Early Bacterial Identification Among Intubated Patients with COVID-19 or Influenza Pneumonia: A European Multicenter Comparative Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 26 mai 2021;
 44. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. févr 2021;47(2):188-98.
 45. Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect*. févr 2017;74(2):131-41.
 46. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2001;32(8):1162-71.
 47. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2006;42 Suppl 2:S82-89.
 48. Schouten J, De Waele J, Lanckohr C, Koulenti D, Haddad N, Rizk N, et al. Antimicrobial

- stewardship in the ICU in COVID-19 times: the known unknowns. *Int J Antimicrob Agents*. oct 2021;58(4):106409.
49. De Waele JJ, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Med*. 17 oct 2020;1-3.
 50. Stevens MP, Patel PK, Nori P. Involving antimicrobial stewardship programs in COVID-19 response efforts: All hands on deck. *Infect Control Hosp Epidemiol*. :1-2.
 51. Moore LD, Robbins G, Quinn J, Arbogast JW. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene performance in hospitals. *Am J Infect Control*. janv 2021;49(1):30-3.
 52. Baloh J, Thom KA, Perencevich E, Rock C, Robinson G, Ward M, et al. Hand hygiene before donning nonsterile gloves: Healthcare workers' beliefs and practices. *Am J Infect Control*. mai 2019;47(5):492-7.
 53. Imhof R, Chaberny IF, Schock B. Gloves use and possible barriers – an observational study with concluding questionnaire. *GMS Hyg Infect Control*. 22 févr 2021;16:Doc08.

