



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Incidence et caractéristiques des infections des voies aériennes  
inférieures acquises sous ventilation mécanique dans la  
pneumonie à SARS-CoV-2**

Présentée et soutenue publiquement le 13 Juin à 18h00  
Pôle Formation  
par **Mathilde BOUCHEREAU**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Saad NSEIR**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Anahita ROUZE**

---



## **Avertissement**

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

# **TABLE DES MATIÈRES**

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>5</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>9</b>
A - Les IAVM : état des lieux	9
B - Les IAVM au cours des pneumonies virales	13
C - La pneumonie à SARS-CoV-2	16
D - Objectif de l'étude	22
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>23</b>
1- Conception de l'étude	23
2 - Population de l'étude	23
3 - Autorisations réglementaires	24
4 - Recueil des données	25
5 - Définitions	27
6 - Critères de jugement	28
7 - Analyse statistique	29
<b>RÉSULTATS</b>	<b>31</b>
1- Caractéristiques des patients à l'admission	32
2- Caractéristiques des patients durant le séjour en réanimation	34
3 - Incidence des IAVM	36
4- Caractéristique des patients avec une IAVM	38
5- Résultats microbiologiques	39
<b>DISCUSSION</b>	<b>41</b>
1 - Principaux résultats	41
2 - Comparaison des résultats de CoVAPid sur l'incidence des IAVM aux études antérieures et ultérieures	41
3 - Hypothèses physiopathologiques	43
4 - Microbiologie des IAVM	57
5 - Forces et limites de l'étude CoVAPid	57
<b>CONCLUSION</b>	<b>60</b>
<b>Références</b>	<b>61</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
AFOP	Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia
BGN	Bacille Gram Négatif
BMR	Bactérie Multirésistante
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRS	Cytokine Release Syndrome
ECMO	ExtraCorporeal Membrane of Oxygenation
FiO2	Fraction Inspirée en Oxygène
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
IGS II	Indice de Gravité Simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
IAVM	Infection Acquisée sous Ventilation Mécanique
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LBA	Lavage Bronchiolo-alvéolaire
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MRC	Maladie Rénal Chronique
nCoV	Novel Coronavirus
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé

PAC	Pneumonie Aiguë Communautaire
PaO2	Pression Partielle en Oxygène
PAVM	Pneumonie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PCR	Polymerase Chain Reaction
SARS-Co	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Syndrôme de Détresse Respiratoire Aiguë
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment:
TAVM	Trachéobronchite Acquisée sous Ventilation Mécanique
UFC	Unité Formant Colonie
VNI	Ventilation Non Invasive

## **RÉSUMÉ**

**Objectif** : Bien que les patients avec une infection à SARS-CoV-2 présentaient plusieurs facteurs de risque d'infection des voies aériennes inférieures acquises sous ventilation mécanique (IAVM), leur incidence rapportée précocément dans la pandémie semblait basse. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence des IAVM chez les patients souffrant de pneumonie à SARS-CoV-2, en comparaison à deux groupes constitués de patients avec une pneumonie grippale et sans infection virale à l'admission en réanimation.

**Méthode** : Etude de cohorte rétrospective multicentrique européenne (36 services de réanimations). Tous les adultes intubés >48h étaient éligibles s'ils présentaient une pneumonie à SARS-CoV-2, une pneumonie grippale, ou pas d'infection virale à l'admission. Les IAVM comprenaient les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et les trachéo-bronchites acquises sous ventilation mécanique (TAVM), diagnostiquées par des critères cliniques, radiologiques et une confirmation microbiologique quantitative. L'incidence cumulée à J28 des premiers épisodes d'IAVM a été estimée en considérant les événements compétitifs (méthode de Kalbfleish et Prentice), et comparée *via* des modèles de Fine et Gray uni et multivariés.

**Résultats** : 1576 patients ont été inclus (586 avec une infection à SARS-CoV-2, 482 avec une pneumonie grippale et 526 dans le groupe pas d'infection virale). L'incidence des IAVM était significativement plus élevée chez les patients SARS-CoV-2 (287, 50,5%) en comparaison au groupe grippe (146, 30,3%, sub hazard ratio ajusté (sHR) 1,60 (IC à 95% 1,26 à 2,04)) ou au groupe pas d'infection virale (133, 25,3%, sHR ajusté 1,7 (IC 95% 1,2 à 2,39)).

Les bacilles gram-négatifs étaient responsables en très large majorité (82% à 89,7%) des IAVM, principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter Spp.* et *Klebsiella Spp.* Le taux de BMR était plus bas dans le groupe SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes.

**Conclusion** : L'incidence des IAVM est plus élevée chez les patients atteints de COVID-19, par rapport aux patients avec une grippe ou sans infection virale. Différents facteurs pourraient expliquer en partie ces résultats, tels que la durée prolongée de ventilation mécanique ou le taux élevé de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).



# **INTRODUCTION**

## **A - Les IAVM : état des lieux**

### **1- Définition des PAVM et TAVM**

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont définies comme des pneumonies survenant au moins 48h après l'initiation de la ventilation mécanique. Elles sont suspectées devant :

- l'apparition d'un nouvel infiltrat radiographique
- et l'augmentation de la température corporelle ( $>38,3^{\circ}$ ) ou la modification du taux de leucocytes dans le sang ( $< 4000/\text{mm}^3$  ou  $\geq 12000/\text{mm}^3$ )
- et au moins deux des signes suivants : la modification de la purulence des sécrétions trachéales, l'apparition d'une toux ou d'une dyspnée, une désaturation ou des besoins accrus en oxygène.

La détection d'un agent infectieux causal en présence de tels critères pose le diagnostic de PAVM (1).

Les Trachéobronchites Acquises sous Ventilation Mécanique (TAVM), considérées comme un état intermédiaire entre la colonisation de l'arbre trachéo-bronchique par les germes de la sphère oro-digestive et les PAVM, se différencient principalement de celles-ci par l'absence de nouvel infiltrat radiographique (2).

Nous pouvons ainsi regrouper les PAVM et TAVM en une entité plus générale correspondant aux infections des voies aériennes inférieures associées à la ventilation mécanique (IAVM).

## **2- Données épidémiologiques sur les IAVM**

De part la gravité de leur pathologie ainsi que les techniques utilisées pour leur surveillance et leurs soins, souvent invasifs, les patients de réanimation sont particulièrement exposés au risque nosocomial. Les infections acquises en milieu hospitalier sont à l'origine d'une prolongation de la durée de séjour en réanimation, de multiples complications, une surmortalité, ainsi que d'un surcoût (3).

Les PAVM sont les infections nosocomiales les plus courantes en réanimation, avec une incidence estimée entre 5 à 40%, variant selon les critères diagnostiques utilisés, le pays, les conditions de soins et les comorbidités et motifs d'admission des patients en réanimation (1).

La mortalité toute cause associée aux PAVM a été rapportée élevée, jusqu'à 50%. Ceci étant, il persiste une controverse quant à l'importance de la mortalité attribuable aux PAVM en réanimation, estimée à environ 10% (4). Probablement du fait de populations étudiées hétérogènes, de difficultés diagnostiques et de biais dans l'interprétation de cette donnée, la mortalité attribuable varie de manière importante selon les études (1). Il semble qu'elle soit davantage liée aux comorbidités et à la gravité des patients.

De la même façon, les TAVM sont associées à une augmentation de la durée de VM et de la durée d'hospitalisation, mais sans impact prouvé sur la mortalité (5).

Du fait de leur fréquence, ces infections représentent un poids important dans les dépenses de santé. Dans une méta-analyse Nord-Américaine sur des données de l'année 2009, le coût attribuable pour un cas de PAVM est estimé à environ 40000 \$, soit un bilan annuel de 9 milliards de dollars pour le système de santé

américain (3). Parmi ces dépenses de santé, se trouve aussi le poids de la consommation en antibiotiques : ils représentent 30 à 40% des prescriptions intra-hospitalières en Europe (6).

L'identification d'un épisode d'IAVM, à l'aide de définitions précises, est crucial avec un double enjeu : traiter correctement l'épisode infectieux à l'aide d'une antibiothérapie empirique puis ciblée (impactant directement la morbi-mortalité des patients) et ne pas sur-traiter un faux positif au risque d'augmenter l'émergence de résistance bactérienne (1,7).

### **3- Physiopathologie et facteurs de risque**

Sous ventilation mécanique, la colonisation bactérienne trachéo-bronchique est précoce et inévitable, malgré de nombreuses techniques de prévention (8,9). Le mécanisme principal de cette colonisation est la micro inhalation. En effet, la sonde d'intubation constitue un matériel idéal pour le développement d'un biofilm bactérien et un chemin d'accès privilégié aux voies aériennes inférieures pour les germes de la flore oro-pharyngée, mais aussi gastrique (10). Le ballonnet de la sonde, pouvant être dégonflé ou poreux, constitue également une voie d'accès antérograde aux germes oro-digestifs (11). Inversement, la sonde et son ballonnet gênent la remontée et l'évacuation des sécrétions.

Par ailleurs, les compétences de défense du patient contre la colonisation sont intimement liées à l'intégrité anatomique des voies aériennes, à la composition du mucus et à la capacité de clairance muco-ciliaire (12).

Bien que le lien entre colonisation de l'arbre trachéo-bronchique et la survenue d'IAVM ne soit pas clairement démontré, il existe tout de même des facteurs de risque identifiés qui semblent précipiter l'émergence d'infections. Parmi ceux-ci, on comptera des facteurs non modifiables, intrinsèques au patient et à la gravité de sa pathologie, tels que l'immunodépression, la dénutrition, la présence d'une broncho-pneumopathie obstructive (BPCO), certaines comorbidités néoplasiques, traumatologiques, l'âge élevé, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (13). De plus, le risque de survenue de PAVM est directement lié à la durée de la ventilation mécanique : il serait d'environ 6-7% à 10 jours de ventilation mécanique, et de 30% environ à 30 jours (4). Même si cette durée peut être diminuée le plus possible, elle reste intrinsèquement liée à l'état de gravité des patients et à leur comorbidités.

Il existe également des facteurs modifiables comme l'utilisation de curares et de sédations altérant les capacités de toux et de clairance muco-ciliaire (14), d'autres ayant un impact sur le microbiote digestif (utilisation d'anti-H2, alimentation entérale, hyperglycémie) (13).

Ces facteurs de risques sont les cibles directes de nombreuses techniques de prévention (1).

#### **4 - Le cas particulier du SDRA**

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) est une entité définie par des lésions anatomopathologiques dites de "dommage alvéolaire diffus" (15) et par des critères clinico-biologiques et radiologiques regroupés sous le nom de critères de Berlin, dont la dernière définition a été éditée en 2012 (16).

Le SDRA semble générer, indépendamment de la cause de l'atteinte pulmonaire initiale, un ensemble de conditions propices au développement d'IAVM. On rapporte en effet une incidence élevée de PAVM chez ces patients, à hauteur de 20 à 40% (17,18), et 35% chez ceux requérant une ECMO (l'acronyme anglais de extracorporeal membrane oxygenation) (19).

Différents facteurs de risques classiques de PAVM sont présents dans le SDRA, comme la durée de ventilation mécanique ou encore l'utilisation importante de drogues de sédation et de curarisation. Mais ce serait également des altérations de la structure bronchiolo-alvéolaire et des conditions inflammatoires locales et systémiques spécifiques au SDRA qui feraient le lit de la pathologie infectieuse (20).

Le SDRA est une entité pour laquelle le diagnostic d'IAVM est particulièrement délicat. Les signes cliniques et biologiques sont pris en défaut et la radiographie est constamment modifiée. Or, notre capacité à identifier une IAVM dans le SDRA est cruciale et au cœur des questions de bonne prescription de l'antibiothérapie, au vu du risque d'émergence de résistance bactérienne chez ces patients à durée de séjour longue (20).

## **B - Les IAVM au cours des pneumonies virales**

La pneumonie aiguë communautaire (PAC), première cause de mortalité par infection dans les pays occidentaux, est en large majorité d'étiologie bactérienne. Cependant, l'étiologie virale demeure également redoutable, responsable d'environ 200 millions de cas de PAC chaque année (21), expliqués par un fort potentiel de dissémination de ces pathogènes.

On compte un nombre important d'épisodes pandémiques au cours du dernier siècle, tels que la Grippe espagnole de 1918, la Grippe A H2N2 en 1957, la Grippe H3N2 en 1968, l'épidémie de Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) en 2003, de Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) en 2003-2004, la Grippe AH1N1 en 2009, ayant permis de mieux caractériser la pathogénicité de ces pneumonies virales. Ces infections à tropisme respiratoire ont une présentation allant de simples symptômes rhino-pharyngés au tableau de pneumonie sévère dont la forme la plus grave, et non des moins fréquente, est le SDRA, grevée d'une mortalité élevée. Par exemple, sur des données françaises de la pandémie de grippe H1N1, Fuhrman et al. rapportaient 49% de SDRA chez des patients admis en réanimation et une mortalité de 20% (22), ce qui est comparable à la mortalité des PAC bactériennes en réanimation (23).

### **1 - Incidence des PAVM au cours des pneumonies virales**

Peu d'études abordent la relation entre les formes sévères de pneumonies virales et la survenue secondaire de PAVM. Lors de la pandémie grippale H1N1, sur une cohorte de 337 patients de réanimation en Argentine, une incidence de 26% de PAVM est reportée pour une durée de moyenne de ventilation de 10 jours (24). En Nouvelle Zélande, chez les patients sous ECMO lors de SDRA sur grippe H1N1, l'incidence des PAVM était de 44% (25). Lors des infections à SARS-CoV observées en 2004 sur une cohorte chinoise, Sung et Al. diagnostiquaient une infection respiratoire nosocomiale chez 10 patients sur 37 hospitalisés en réanimation (27%), avant l'administration de corticothérapie (sans préciser le mode de ventilation de ces patients) (26).

## **2- Caractéristiques des patients avec une pneumonie virale en réanimation**

Les caractéristiques des patients hospitalisés pour pneumonie grippale ou pneumonie à SARS-CoV et MERS-CoV ne présagent pas de manière évidente d'un sur-risque de PAVM par rapport aux autres malades sévères de réanimation : on retrouve une prévalence importante mais assez similaire de l'âge élevé, des maladies chroniques de l'appareil respiratoire ou cardiovasculaire, de l'immunodépression innée ou acquise (27).

## **3 - Rôle du virus dans l'homéostasie immunitaire**

Utilisant essentiellement des modèles animaux, des travaux montrent qu'il existerait différentes voies favorisant la colonisation et la dissémination bactérienne après une atteinte de la barrière pulmonaire, notamment post-virale (28). Parmi celles-ci, on trouve la modification du nombre et de la fonction des cellules de l'immunité innée au sein du parenchyme pulmonaire (macrophages, cellules dendritiques et polynucléaires neutrophiles) ainsi que des cellules de l'immunité adaptative ainsi qu'un profil particulier des voies de signalisation impliquant les interférons (29).

Par ailleurs, il semble exister une interdépendance complexe entre le microbiote intestinal et respiratoire ainsi que la création et le maintien de l'homéostasie immunitaire de l'hôte (30). Le rôle de la richesse et de la composition du microbiote sur les compétences immunitaires n'est pas limité au compartiment digestif mais s'étend à l'ensemble des barrières muqueuses, comme l'épithélium respiratoire (31). Plusieurs situations pathologiques, infectieuses, notamment virales,

inflammatoires, seraient à l'origine d'une modification de la composition et de la diversité du microbiote intestinal, menant à une dysbiose (32). Un faible nombre d'études a tenté de comprendre l'impact d'une infection respiratoire sévère aiguë sur le microbiote, ces dernières essentiellement chez l'animal. Chez l'humain, Qin et al. ont étudié l'impact d'une pneumonie grippale H7N9 sur la perturbation du microbiote intestinal, et retrouvent notamment une augmentation anormale des populations d'*E. Coli* et d'*E. faecium* (33). L'ampleur de l'impact de cette dysbiose sur la survenue d'infections bactériennes secondaires reste à explorer.

Enfin, l'utilisation controversée de thérapeutiques immunomodulatrices telles que la corticothérapie dans le traitement du SDRA complexifie le profil immunitaire des patients intubés en réanimation et ainsi notre interprétation d'un rôle propre des agents viraux dans la pathogenèse des IAVM (34).

## **C - La pneumonie à SARS-CoV-2**

### **1 - Caractéristiques virologiques**

Les coronavirus sont des virus enveloppés, non segmentés, à acide ribonucléique (ARN) à sens positif, appartenant à la famille des Coronaviridae et à l'ordre des Nidoviridae. Ils sont largement représentés chez l'homme et les autres mammifères sous forme asymptomatique (35). Les souches responsables de formes symptomatiques sont moins fréquentes. Parmi ces dernières, le SARS-CoV et le MERS-CoV sont deux betacoronavirus ayant infecté plus de 10 000 personnes depuis 20 ans, et dont les données épidémiologiques sont inquiétantes avec des



taux de mortalité globale avoisinant 10% pour le SARS-CoV et 37% pour le MERS-CoV (36,37).

Par ailleurs, les coronavirus sont responsables de plusieurs foyers d'épidémies depuis les dernières décennies, favorisés par des niveaux de transmissibilité importants et évoluant par vagues rapides et brutales. Par exemple, le nombre de reproduction ( $R_0$ ) du SARS, soit le nombre de personnes infectées à partir d'un cas (dans une population saine), a été estimé à 3 (38).

Ainsi, l'émergence d'un virus voisin depuis la fin 2019, le nCoV (novel Coronavirus), provoque immédiatement un climat d'inquiétude dans la communauté scientifique.

## **2 - Caractéristiques épidémiologique et cliniques de la première vague**

Depuis Décembre 2020 à Wuhan, en Chine, et s'étendant rapidement au reste du monde, l'infection au virus appelé 2019-nCoV, puis SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) a été à l'origine d'une nouvelle maladie, la Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), déclarée pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 11 Mars 2020.

### **a/ Cette pandémie se distingue par la haute transmissibilité du virus ...**

La capacité du virus SARS-CoV-2 à se répandre s'illustre précocément par une croissance exponentielle des cas suspects à Wuhan au mois de décembre 2019. La grande majorité d'entre eux (66%) ayant été reliée de près ou de loin au marché de produits de la mer du sud de Wuhan (39).

Alors que le virus est officiellement identifié le 9 janvier 2020, et le marché Seafood Wholesale fermé le 1er janvier 2020, l'infection est confirmée chez 41 personnes à la date du 2 janvier, avec 160 cas-contacts identifiés et placés sous surveillance médicale (39). Le 22 janvier, soit 3 semaines plus tard, 440 cas sont rapportés dans 13 provinces et municipalités de Chine et dans 5 autres pays (40), dont certains ne présentent pas de lien avec le marché considéré comme foyer initial. Il est devenu évident qu'une transmission interhumaine est un levier central dans l'expansion du virus et que des mesures d'isolement sont indispensables pour la contenir (41). Dans une cohorte de 425 cas à Wuhan, identifiés avant la fin du mois de janvier 2020, le temps de doublement du nombre de cas était estimé à 7,4 jours, avec un nombre de reproduction de base ( $R_0$ ) à 2,2 (42).

#### **b/ ...ainsi que sa haute pathogénicité ...**

L'infection à SARS-CoV-2 se manifeste par une atteinte respiratoire prédominante comprenant des formes légères voire asymptomatiques, des formes modérées de pneumonies et des formes sévères ou critiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

La détresse respiratoire aiguë est l'indication principale d'hospitalisation des patients atteints de la COVID-19. L'hospitalisation en réanimation a été ainsi nécessaire chez 5 à 32 % d'entre eux durant la première vague de la pandémie (39,43).

La gravité de l'atteinte respiratoire se traduit par des besoins importants en oxygène, nécessitant des mesures d'oxygénation invasives ou non invasives. Dans COVID-ICU, une étude Européenne multicentrique analysant les données de 4244

patients positifs au SARS-CoV-2 entre mars et mai 2020 (44), le taux rapporté d'utilisation d'Optiflow était de 19% et celui de Ventilation Non Invasive (VNI) de 6%. De plus, 63% des patients étaient placés sous ventilation mécanique dans les 24 premières heures suivant l'admission et 80% ont été intubés au cours du séjour en réanimation, ce qui était comparable aux données italiennes (45).

Dans les études européennes et américaines (44–46), le taux de mortalité globale en réanimation se situe autour de 35-40%, ce qui est comparable au taux de mortalité des patients en SDRA antérieurs à l'épidémie de SARS-CoV-2 (47). La mortalité semble augmenter avec la gravité des patients, s'élevant à 50% dans les populations de SDRA sévères (44).

### **c/ ...touchant des populations diverses.**

Même si l'infection à SARS-CoV-2 semble toucher en majorité une population comorbide - en Chine et en Italie 32 à 49 % des cas ont au moins une comorbidité - le tropisme du virus s'étend assez largement aux populations saines (39,45). La plupart des patients touchés sont des hommes (environ 70%), âgés d'environ 60 ans, diabétiques et/ou hypertendus ou porteurs de maladie cardiovasculaire (45,48).

Il faut noter que le taux de patients obèses en réanimation est inhabituellement élevé, autour de 40% dans l'étude COVID-ICU (44), soit plus important que dans la population générale française. Par ailleurs, dans cette même étude, l'obésité était un facteur de risque indépendant de mortalité à 90 jours.

#### **d/ Un challenge organisationnel et financier pour les systèmes de santé**

La rapidité d'expansion de l'épidémie, qu'elle soit géographique ou mesurée en nombre de cas, a rapidement dépassé les capacités d'adaptation des services de santé, avec un potentiel impact sur la qualité des soins. En dehors des politiques de confinement et de distanciation sociale mises rapidement en place par les gouvernements chinois puis italiens, sur les recommandations de l'OMS, le recrutement des ressources humaines et matérielles est sans précédent (41,49). Des exemples presque caricaturaux en sont la construction en un temps records de deux hôpitaux dédiés à la prise en charge des cas de COVID-19 à Wuhan, ainsi que les 40 à 60 millions d'habitants isolés dans la région, à l'aube du nouvel an lunaire, fête parmi les plus importantes du pays (41).

En Lombardie, la capacité d'accueil des cas positifs a été rapidement dépassée, avec 60% d'occupation des lits disponibles dans les deux premières semaines de l'épidémie, nécessitant rapidement d'organiser des transferts en dehors de la région (50).

### **3 - La COVID-19 reproduit une configuration idéale pour les infections nosocomiales**

#### **a/ Des facteurs de risques spécifiques de PAVM**

Chez les patients hospitalisés en réanimation et intubés, la COVID-19 est responsable en grande majorité d'un SDRA, dont on sait qu'il constitue une entité à haut risque de pneumonie acquise secondaire (44).

La pneumonie à SARS-CoV-2 est une infection pour laquelle les durées d'hospitalisation en réanimation et de ventilation mécanique sont significativement plus longues que dans les autres SDRA, avec une médiane respectivement de 21 et 13 jours dans COVID-ICU (44).

De plus, il existe, dans le SDRA à SARS-CoV-2, des facteurs extrinsèques reconnus dans la physiopathologie de la PAVM. Par exemple, la consommation de drogues sédatives et de curarisation en continu est importante, probablement liée à la gravité du SDRA, conduisant parfois jusqu'à l'épuisement local des stocks des médicaments de sédation (51).

#### **b/ Une altération des capacités immunitaires**

Calqué sur le modèle du SDRA grippal (notamment sur les données de la pandémie de 2009) qui comptait environ un quart de co-infections bactériennes à l'admission des patients en réanimation (52), la quasi-totalité des patients (94% selon Yang et al. (48)), ont reçu une antibiothérapie probabiliste dès leur admission en réanimation. Or, l'exposition à une antibiothérapie est un mécanisme majeur dans l'altération de la diversité du microbiome pulmonaire et digestif (53). L'interaction entre microbiome perturbé et réponse immunitaire altérée, notamment dans le SDRA, est au cœur du processus d'émergence d'infections secondaires, en particulier par des germes dont les résistances sont modifiées (20).

De plus, certains patients ont reçu, de manière empirique, des traitements immunomodulateurs, que ce soit des glucocorticoïdes, des antiviraux, des immunoglobulines, voire des thérapies ciblées (48), à risque de modifier leur profil immunitaire et les rendre susceptibles aux infections nosocomiales.

Enfin, les précédentes épidémies de coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV) ont permis d'identifier une réponse immunitaire particulière, un orage cytokinique, possiblement à l'origine des lésions du SDRA, en tout cas impliqué dans un cadre plus large de dysrégulation immunitaire. Cet orage cytokinique était déjà suspecté dans le SARS-CoV-2 dès les premières données chinoises (39).

#### **D - Objectif de l'étude**

Selon les rares données disponibles sur le sujet pendant la première vague, l'incidence rapportée de pneumonie acquise sous ventilation semblait basse (11,5%) (48). Des mesures d'hygiène spécifiques au SARS-CoV-2 et une immunodépression moins prononcée que prévue pouvaient expliquer cette incidence (54). Nous avons donc fait l'hypothèse que l'incidence des IAVM serait plus basse dans la pneumonie à SARS-CoV-2 que chez des patients admis en réanimation pour une pneumonie grippale ou sans infection virale.

Les objectifs de notre étude étaient de définir l'incidence des IAVM dans la pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison à deux groupes contrôles de pneumonie grippale et sans infection virale à l'admission, et d'en étudier les caractéristiques cliniques, microbiologiques et pronostiques.

# **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

## **1- Conception de l'étude**

Cette étude de cohorte observationnelle, rétrospective, multicentrique, a été menée dans 36 unités de réanimation d'Europe (28 centres en France, 3 en Espagne, 3 en Grèce, un au Portugal, et un en Irlande), sélectionnés par invitation.

## **2 - Population de l'étude**

Les critères d'éligibilité à l'étude étaient :

- un âge supérieur ou égal à 18 ans,
- la nécessité de ventilation mécanique pendant plus de 48 heures,
- un des critères suivants à l'admission : 1) pneumonie à SARS-COV-2, 2) pneumonie grippale (A ou B), ou 3) pas d'infection virale.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- un âge inférieur à 18 ans,
- une durée de ventilation mécanique égale ou inférieure à 48 heures,
- la présence d'une infection virale autre que par le SARS-CoV-2 ou la grippe, à l'admission en réanimation.

Les centres participants ont recueilli rétrospectivement les données des patients accueillis de manière consécutive en réanimation avec une infection à SARS-CoV-2, une grippe ou pas d'infection virale. Les centres étaient invités à inclure le même

nombre de patients dans chacun des trois groupes de l'étude (jusqu'à 20 patients par groupe, soit 60 au total).

Dans le groupe SARS-CoV-2, les patients atteints de pneumonie à SARS-CoV-2 ont été inclus consécutivement à partir du début de la pandémie dans chaque centre. L'infection à SARS-CoV-2 était confirmée par une PCR (Polymerase Chain Reaction) nasopharyngée ou trachéale positive. Dans le groupe grippe, les patients ont été inclus consécutivement (par ordre chronologique inverse) à partir du dernier patient admis avec le diagnostic de grippe pour l'année en cours et en remontant aux années précédentes si nécessaire. Le diagnostic de grippe était posé à partir d'une PCR nasopharyngée ou d'une aspiration trachéale positive. Dans le dernier groupe, les patients admis en réanimation quelque soit le motif, non porteurs d'infection virale à l'admission, ont été inclus à partir du 31 janvier 2020, consécutivement et par ordre chronologique inverse, en remontant jusqu'à 2019 si besoin.

### **3 - Autorisations réglementaires**

Le comité d'Éthique et le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ouest VI ont approuvé le protocole de l'étude (le 14 Avril 2020; numéro d'enregistrement RIPH: 20.04.09.60039) en tant que recherche à risque minimal utilisant des données collectées en soins courants, dispensant de l'exigence d'un consentement éclairé écrit.

En accord avec la législation française, la base de données a été enregistrée au niveau de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Comme requis par la CNIL, les patients ou leur proches ont reçu une information



orale à propos de l'étude et ont eu la possibilité de refuser l'utilisation de leurs données personnelles.

L'étude a été enregistrée sur ClinicalTrials.gov, au numéro NCT04359693.

#### **4 - Recueil des données**

Pour notre centre lillois, les données ont été recueillies par analyse des dossiers médicaux informatisés des patients. Notre base de donnée comprenait :

- les caractéristiques démographiques : âge et sexe;
- les caractéristiques morphologique : taille, poids, Indice de masse Corporelle (IMC);
- les scores de sévérité : Index de Gravité Simplifié (IGSII), score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment);
- les comorbidités des patients : classification de McCabe, score de Charlson, diabète, BPCO, consommation chronique d'alcool, Maladie Rénale Chronique (MRC) selon la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (classe 4 ou 5), insuffisance cardiaque chronique (classe New York Heart Association (NYHA) III ou IV), pathologie cardiovasculaire (cardiopathie ischémique ou fibrillation auriculaire), cirrhose (avec score Child-Pugh B ou C), tabagisme actif (ou arrêté depuis moins de 3 mois), insuffisance respiratoire chronique, présence ou non d'une immunodépression, définie par :
  - la présence d'une hémopathie maligne active ou en rémission depuis moins de 5 ans;

- la présence d'un cancer solide non métastatique évoluant depuis moins de 5 ans ou d'un cancer solide métastatique;
  - un traitement antérieur par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques;
  - un antécédent de transplantation d'organe;
  - un traitement par corticothérapie de longue durée (de plus de 30 jours) ou à forte dose (plus de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone) ou un autre immunosuppresseur depuis plus de 30 jours;
  - un antécédent d'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH);
- l'origine des patients (domicile, hôpital ou autre réanimation) et leur catégorie d'admission (médecine, chirurgie, urgence);
  - les motifs d'admission : choc, insuffisance respiratoire aiguë, SDRA, coma, insuffisance rénale aiguë, arrêt cardiaque;
  - une hospitalisation antérieure ou une exposition préalable aux antibiotiques (au cours des 3 mois précédant l'admission en réanimation);
  - l'introduction d'un traitement antibiotique, antiviral et l'utilisation de corticostéroïdes au cours du séjour en réanimation;
  - le recours au décubitus ventral ou à l'ECMO;
  - les éléments nécessaires au diagnostic d'infection acquise sous ventilation mécanique : cliniques, biologiques, radiologiques, et microbiologiques;
  - les critères pronostiques cliniques suivants : durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, mortalité en réanimation et mortalité à 28 jours.

Le suivi des patients était réalisé jusqu'au 28ème jour après l'admission en réanimation ou jusqu'à la sortie de réanimation si celle-ci se produisait avant.

## **5 - Définitions**

### **a/ Infections acquises sous ventilation mécanique**

Le diagnostic d'IAVM était basé sur la présence d'au moins deux des critères suivants (55):

- une température supérieure à 38,5°C ou inférieure à 36,5°C;
- un taux de leucocytes supérieur à 12 000 cellules par  $\mu\text{L}$  ou inférieur à 4000 éléments par  $\mu\text{L}$ ;
- des sécrétions trachéales purulentes.

De plus, tous les épisodes d'infection ont nécessité une confirmation microbiologique, par l'isolement dans les aspiration endo trachéales d'au moins  $10^5$  unités formant colonies (UFC) par mL, ou dans un lavage broncho-alvéolaire (LBA) d'au moins  $10^4$  UFC/mL.

La PAVM était définie, en plus des éléments ci-dessus, par la présence d'un nouvel infiltrat radiologique persistant, contrairement à la TAVM. La radiographie thoracique était interprétée par deux médecins, et en cas de désaccord, l'avis d'un troisième médecin était sollicité.

Une TAVM progressait en PAVM si la PAVM était diagnostiquée dans les 96h après le diagnostic de TAVM et si le même micro-organisme causal était retrouvé.

Seul le premier épisode de PAVM ou de TAVM survenant plus de 48 heures après le début de la ventilation mécanique était analysé.

Une TAVM progressait en PAVM si la PAVM était diagnostiquée dans les 96h après le diagnostic de TAVM et si le même micro-organisme en causal était retrouvé.

#### **b/ Traitement antibiotique et données microbiologiques**

Le traitement antibiotique était considéré approprié si au moins un des antibiotiques administrés pour le traitement de l'IAVM était rendu sensible sur l'antibiogramme de la bactérie en cause (56).

L'identification microbiologique et l'antibiogramme étaient réalisés selon des méthodes standardisées. Les bactéries multi-résistantes (BMR) étaient définies comme présentant une résistance acquise à au moins un agent dans trois classes antibiotiques ou plus (57).

#### **6 - Critères de jugement**

Le critère de jugement principal de notre étude était l'incidence des premiers épisodes d'IAVM, comprenant PAVM et TAVM, parmi les patients admis avec une infection à SARS-COV 2 en réanimation, comparé à leur incidence dans un groupe de patients présentant une pneumonie grippale et un groupe sans infection virale à l'admission.

Le critère de jugement secondaire était les caractéristiques microbiologiques de ces IAVM.

## 7 - Analyse statistique

Le nombre de patient à inclure était de 1071 pour bénéficier d'une puissance statistique de 80% permettant de démontrer, avec un test bilatéral et un risque alpha de 0,025 (considérant une comparaison multiple corrigée par méthode de Bonferroni), une différence attendue d'incidence cumulée de premiers épisodes d'IAVM à J28 de 10% en faveur du groupe pneumonie à SARS-COV-2, et ceci contre le groupe pneumonie grippale ou le groupe sans infection virale.

La taille des groupes a été calculée en utilisant PASS 12 (avec test de Logrank pour prendre en compte les risques compétitifs) sur la base d'un taux d'incidence attendu de 20% dans les deux groupes non pneumonie à SARS-CoV-2 et de 10% dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2, et d'un taux attendu d'évènement compétitif (extubation ou décès) de 30% dans les groupes non-pneumonie à SARS-CoV-2 et de 50% dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2.

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane (intervalle interquartile) et les variables catégorielles en nombre (pourcentage). Les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation et au cours du séjour ont été décrites selon le groupe (pneumonie à SARS-CoV-2 vs. pneumonie grippale ou pas d'infection virale) sans comparaison statistique formelle.

L'incidence cumulée à J28 des premiers épisodes d'IAVM (TAVM, PAVM) a été estimée en utilisant la méthode de Kalbfleisch et Prentice, considérant l'extubation avant J28 (vivant ou mort) comme un évènement compétitif. Pour l'incidence des TAVM et des PAVM, la survenue de PAVM et de TAVM a été considérée, respectivement, comme un évènement compétitif, en plus de l'extubation. La comparaison de l'incidence des premiers épisodes d'IAVM entre les

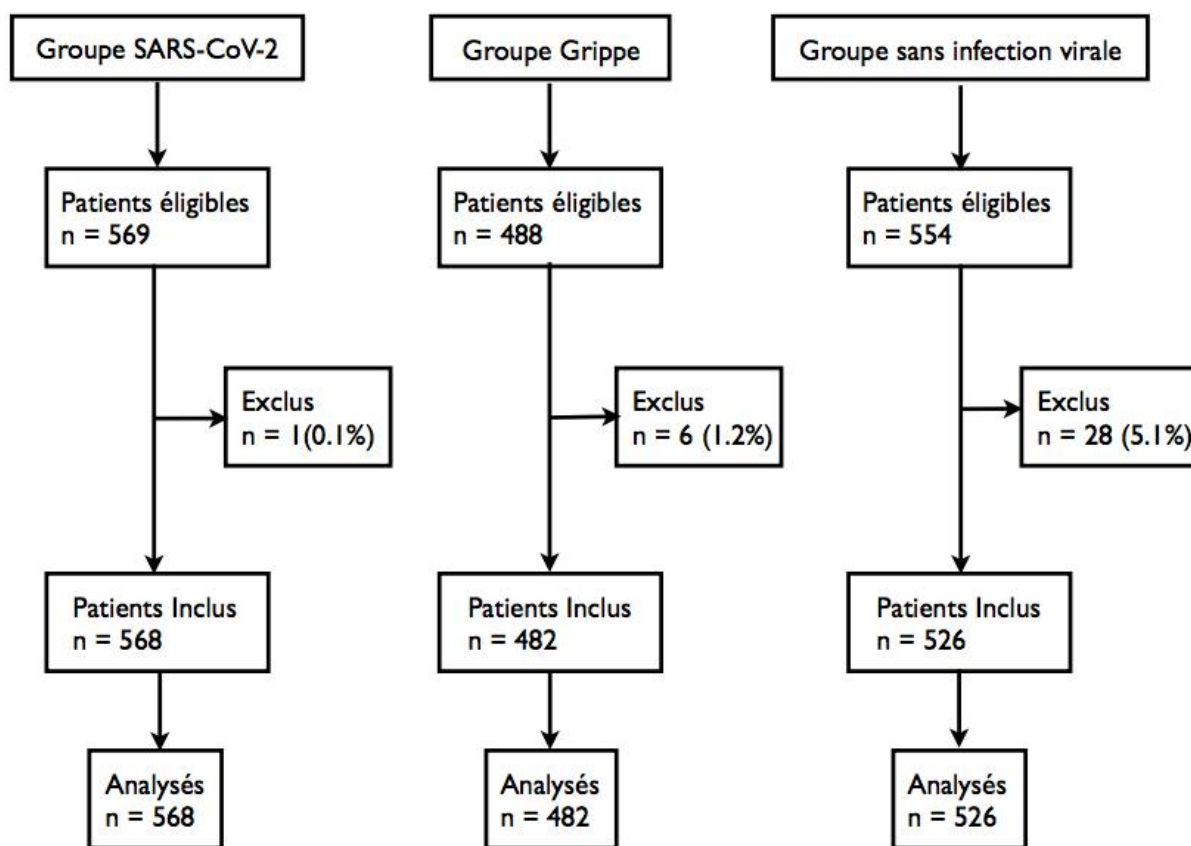
différents groupes a été effectuée par le test de Gray intégrant les risques compétitifs. Les sub-hazard ratio (et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%)) associés à la pneumonie à SARS-CoV 2, en comparaison à chaque autre groupe, ont été calculés en utilisant le modèle univariable de Fine et Gray, pour estimer la taille d'effet. Les comparaisons ont ensuite été ajustées à des facteurs confondants pré-définis connus pour être associés à l'incidence des IAVM (l'âge, le sexe, l'IGSII, la classification de MacCabe, l'immunodépression, l'hospitalisation récente, l'antibiothérapie récente et la présence d'un SDRA) en utilisant des modèles multivariables de Fine et Gray.

Les données ont été analysées en utilisant le package logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

## RÉSULTATS

Au total, 1576 patients ont été inclus (entre mars 2016 et mai 2020) dans les 36 centres participants : 568 dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 (entre février et mai 2020), 482 dans les groupe pneumonie grippale (entre mars 2016) et 526 dans le groupe sans pneumonie virale (entre novembre 2019 et Janvier 2020).

35 patients ont été exclus de l'analyse, pour cause de dossier médical manquant (6 dans le groupe grippe, 14 dans le groupe pas d'infection virale), de co-infection grippale (1 patient dans le groupe SARS-CoV-2) et d'infection virale à l'admission en réanimation (14 patients dans le groupe pas d'infection virale), comme présenté dans le diagramme de flux (**figure 1**).



**Figure 1** : Diagramme de flux

## 1- Caractéristiques des patients à l'admission

Les caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans le **tableau 1**.

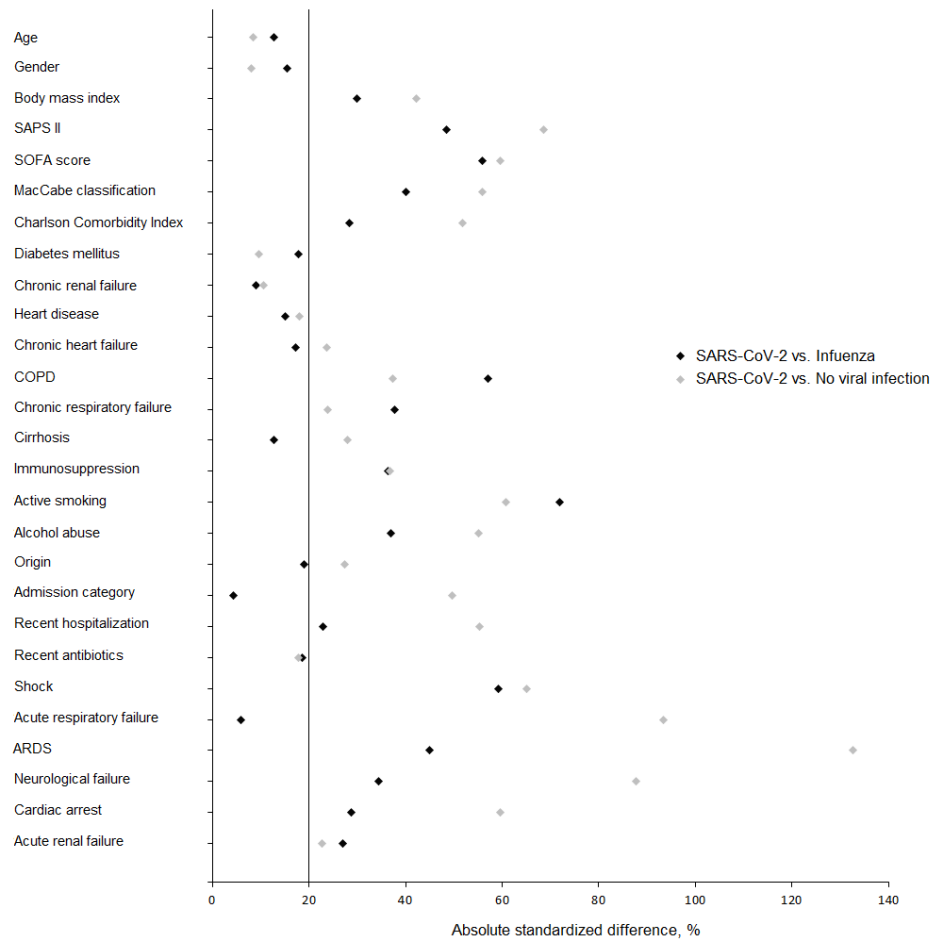
Le pourcentage de SDRA et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) étaient plus élevés dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes. L'IGSII, le score SOFA, les comorbidités ainsi que le taux d'hospitalisation récente, d'antibiothérapie récente, de choc, d'arrêt cardiaque, de coma ou d'insuffisance rénale aiguë étaient plus faibles dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes, comme présenté dans la **figure 2**. Dans le groupe grippe, il y avait 421 (87,3%) patients atteints de grippe A, et 61 (12,7%) de grippe B.

	Pneumonie SARS-CoV-2 n = 568	Pneumonie grippale n = 482	Pas d'infection virale n = 526
Age, années	64 (55 à 71)	62 (53 à 71)	65.0 (55.0 à 74.0)
Hommes	407/568 (71.7)	298/481 (61.8)	353/524 (67.4)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28.9 (25.8)	27.5 (23.3 à 32.3)	26.5 (22.8 à 31.0)
Scores de sévérité			
IGS II	41 (32 à 55)	50 (39 à 64)	56 (42 à 67)
Score SOFA	6 (3 à 8)	8 (6 à 11)	9 (6 à 11)
Scores de comorbidité			
Classification MacCabe			
Non-fatal	475/543 (87.5)	324/456 (71.1)	315/489 (64.4)
Fatal < 5 ans	62/543 (11.4)	114/456 (25.0)	137/489 (28.0)
Fatal < 1 an	6/543 (1.1)	18/456 (3.9)	37/489 (7.6)
Index de Charlson	3 (1 à 4)	3 (2 à 5)	4 (2 à 6)
Maladie chronique			
Diabète	168/565 (29.7)	104/474 (21.9)	132/519 (25.4)
Insuffisance rénale chronique	33/559 (5.9)	39/475 (8.2)	45/521 (8.6)
Maladie Cardio-vasculaire	103/560 (18.4)	117/476 (24.6)	134/518 (25.9)
Insuffisance cardiaque	21/558 (3.8)	37/475 (7.8)	50/518 (9.7)
BPCO	37/560 (6.6)	129/475 (27.2)	98/521 (18.8)
Ins.respiratoire chronique	20/558 (3.6)	67/475 (14.1)	49/518 (9.5)



Cirrhose	8/559 (1.4)	16/475 (3.4)	36/516 (7.0)
Immunodépression	52/559 (9.3)	107/479 (22.3)	117/520 (22.5)
Tabagisme actif	29/560 (5.2)	149/476 (31.3)	137/519 (26.4)
Ethylisme chronique	34/558 (6.1)	85/475 (17.9)	132/519 (25.4)
<b>Origine avant hospitalisation</b>			
Domicile	271/568 (47.7)	275/81 (57.2)	265/526 (50.4)
Secteur conventionnel	215/568 (37.9)	157/481 (32.6)	230/526 (43.7)
Réanimation	82/568 (14.4)	49/481 (10.2)	31/526 (5.9)
<b>Catégorie d'admission</b>			
Médical	567/568 (99.8)	480/482 (99.6)	467/526 (88.8)
Chirurgical	0/568 (0.0)	0/482 (0.0)	17/526 (3.2)
Traumatologique	1/568 (0.2)	2/482 (0.4)	42/526 (8.0)
Hospitalisation récente (<3 mois)	44/566 (7.8)	72/479 (15.0)	148/524 (28.2)
Antibiothérapie récente (<3mois)	74/567 (13.1)	95/477 (19.9)	103/524 (19.7)
<b>Motif d'admission</b>			
Choc	102/557 (18.3)	210/470 (44.7)	244/515 (47.4)
Insuffisance respiratoire aigüe	521/567 (91.9)	433/461 (90.2)	279/505 (54.4)
SDRA	386/563 (68.6)	220/469 (46.9)	72/509 (14.1)
Défaillance neurologique	26/548 (4.7)	69/465 (14.8)	191/509 (37.5)
Arrêt cardiaque	3/547 (0.6)	25/465 (5.4)	84/508 (16.5)
Insuffisance rénale aigüe	96/567 (17.5)	133/480 (28.9)	136/513 (26.9)

**Tableau 1** - Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation  
*Les valeurs données sont présentées en nombre (%) ou médiane (intervalle interquartile)*



**Figure 2** - Différences standardisées absolues entre le groupe SARS-CoV-2 et les deux autres groupes pour les variables à l'admission en réanimation

## 2- Caractéristiques des patients durant le séjour en réanimation

Les caractéristiques des patients durant leur séjour en réanimation sont présentées dans le **tableau 2**. L'utilisation de corticostéroïdes, l'exposition aux antibiotiques et le recours à l'ECMO étaient comparables entre les groupes pneumonie à SARS-CoV-2 et pneumonie grippale, mais plus importante que dans le groupe pas d'infection virale.

La durée d'exposition aux antibiotiques (avant la survenue d'un épisode d'IAVM, le cas échéant) était comparable entre les trois groupes. La dose et la durée (avant

survenue d'IAVM) du traitement par corticostéroïdes était plus importante dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes.

La durée de ventilation mécanique et du séjour en réanimation était plus longue dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 par rapport aux deux autres groupes. La mortalité en réanimation et la mortalité à J28 étaient comparables dans les trois groupes. La durée totale de traitement antibiotique était plus longue chez les patients infectés à SARS-CoV-2 par rapport aux patients du groupe pneumonie grippale et du groupe sans infection virale (médiane (intervalle interquartile) 12 jours (7,18), 10 (7,18), 8 (5, 15); respectivement).

	Pneumonie SARS-CoV-2 n = 568	Pneumonie grippale n = 482	Pas d'infection virale n = 526
Traitement antiviral	322/566 (56.9)	437/481 (90.9)	24/523 (4.6)
Oseltamivir	44/563 (7.8)	430/475 (90.5)	22/521 (4.2)
Remdesivir	27/563 (4.8)	0/475 (0.0)	0/521 (0.0)
Lopinavir-Ritonavir	147/563 (26.1)	0/475 (0.0)	0/521 (0.0)
Lopinavir-Ritonavir + interferon	21/563 (3.7)	0/475 (0.0)	0/521 (0.0)
Hydroxychloroquine	173/563 (30.7)	1/475 (0.2)	0/521 (0.0)
Corticostéroïdes	202/542 (37.3)	182/475 (38.3)	161/525 (30.7)
Hydrocortisone	59/537 (11.0)	107/473 (22.6)	80/520 (15.4)
Dexamethasone	48/537 (8.9)	1/473 (0.2)	10/520 (1.9)
Methylprednisolone	91/537 (16.9)	73/473 (15.4)	68/520 (13.1)
Dose journalière la plus haute, mg	100 (50 à 133)	50 (50 à 100)	50 (50 à 100)
Durée, jours	6 (4 à 9)	5 (3 à 9)	4 (3 à 7)
Traitement antibiotique	506/531 (95.3)	434/458 (94.8)	415/496 (83.7)
Durée, jours	7 (5 à 9)	7 (4 à 10)	7 (4 à 9)
Décubitus ventral	383/567 (67.5)	151/481 (31.4)	63/522 (12.1)
ECMO	61/567 (10.8)	60/480 (12.5)	5/523 (1.0)

Données pronostiques à J28			
Durée de ventilation, jours	15 (9 à 23)	10 (6 à 21)	8 (5 à 16)
Ventilator-free days	4 (0 à 16)	10 (0 à 21)	12 (0 à 22)
Durée de séjour, jours	18 (12 à 27)	14.0 (8 à 27)	12 (0 à 22)
ICU-free days	0 (0 à 12)	2 (0 à 17)	4 (0 à 17)
Mortalité en réanimation	164/568 (28.9)	125/482 (25.9)	173/526 (32.9)
Mortalité tout confondu	166/568 (29.2)	132/482 (27.4)	182/526 (34.6)

**Tableau 2** - Caractéristiques des patients au cours du séjour en réanimation  
*Les données sont exprimées en nombre (%) ou médiane (intervalle interquartile). Chez les patients présentant une IAVM, la durée d'antibiothérapie et de corticothérapie était seulement rapportée avant la survenue d'IAVM. La dose de corticoïdes est rapportée en équivalent prednisone. Ventilator-free days = nombre de jours vivant et sans ventilation mécanique lors du séjour en réanimation, depuis l'admission jusqu'à J28. ICU-free days = nombre de jours vivant et sans nécessité de soins en réanimation, depuis l'admission jusqu'à J28.*

### 3 - Incidence des IAVM

La majorité des IAVM était diagnostiquée après la première semaine de ventilation mécanique. Comme présenté dans le **tableau 3** et sur la **figure 3**, l'incidence des IAVM était significativement plus élevée dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 que dans les deux autres groupes (50,5% contre 30,3% dans le groupe grippe, 25,3% dans le groupe pas d'infection virale,  $p < 0.0001$  pour la comparaison globale entre les 3 groupes,  $p < 0.05$  pour les comparaisons deux à deux après correction de Bonferroni). L'incidence des PAVM dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 est retrouvée à 36,1% contre 22,2% dans le groupe pneumonie grippale et 16,5% dans le groupe pas d'infection virale ( $p < 0.0001$  pour la comparaison globale entre les 3 groupes,  $p < 0.05$  pour les comparaisons deux à deux après correction de Bonferroni).

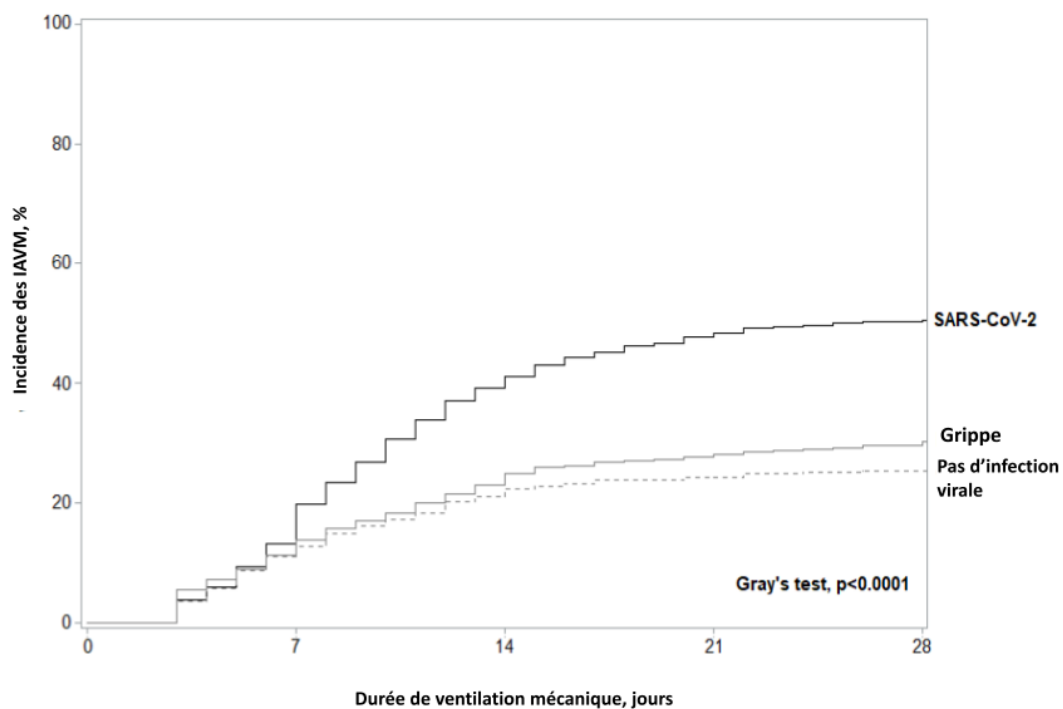
	SARS-CoV-2 n = 568	Grippe n = 482	Sans infection virale n = 526	p	SHR non ajusté (IC 95%)		SHR ajusté (IC 95%)	
					SARS-CoV 2 vs Grippe	SARS-CoV 2 vs sans infection virale	SARS-CoV 2 vs Grippe	SARS-CoV 2 vs sans infection virale
IAVM	287 (50.5)	146 (30.3)	133 (25.3)	<0.0001	1.87 (1.53 à 2.27)*	2.27 (1.87 à 2.79)*	1.60 (1.26 à 2.04)*	1.70 (1.20 à 2.39)*
TAVM	82 (14.4)	39 (8.1)	46 (8.8)	0.0001	1.83 (1.25 à 2.68)*	1.69 (1.18 à 2.43)*	1.50 (0.89 à 2.54)	1.25 (0.70 à 2.20)
PAVM	205 (36.1)	107 (22.2)	87 (16.5)	<0.0001	1.74 (1.38 à 2.20)*	2.38 (1.84 à 3.06)*	1.57 (1.20 à 2.04)*	1.84 (1.26 à 2.70)*

**Tableau 3** - Incidence des premiers épisodes d'infections des voies aériennes inférieures acquises sous ventilation mécanique

Les valeurs sont le nombre de premiers événements (incidence cumulée à J28 exprimée en %, considérant l'extubation (vivant ou mort) comme un événement compétitif).

\*  $p < 0,05$  après correction de Bonferroni

SHR = subHazard Ratio; ajusté sur les facteurs confondants prédéfinis (âge, sexe, score de MacCabe, immunodépression, hospitalisation récente, antibiothérapie récente et présence d'un ARDS); calculé après gestion des données manquantes par méthode des imputations multiples ( $m=20$ )



**Figure 3**- Incidence cumulée d'IAVM à J28

L'incidence cumulée a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice, considérant l'extubation (vivant ou mort) comme un événement compétitif.

Cette différence restait significative après ajustement aux facteurs confondants prédéfinis à l'admission (subhazard ratio (IC 95%) 1.60 (1.26-2.04) pour SARS-CoV-2 vs. Pneumonie grippale et 1.70 (1.20-2.39) pour SARS-CoV-2 vs. Pas d'infection virale). L'incidence cumulée des TAVM et PAVM était aussi plus élevée dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 que dans les deux autres groupes (**Tableau 3**). Cependant, en analyse multivariée, seule l'incidence cumulée des PAVM restait significativement plus élevée dans le groupe SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes (**Tableau 3**).

#### **4- Caractéristique des patients avec une IAVM**

Dans les trois groupes, le score SOFA, le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Pression Partielle en Oxygène/Fraction Inspirée en Oxygène), le taux de réalisation de LBA, d'antibiothérapie probabiliste et d'antibiothérapie ciblée appropriée étaient plus bas chez les patients avec une TAVM en comparaison à ceux avec une PAVM, comme présenté dans le **tableau 4**. La transition de TAVM en PAVM était diagnostiquée chez 21 (12,6%) des 167 patients présentant une TAVM (10 sur 82 (12,2%), 2 sur 39 (5,1%) et 9 sur 46 (19,6%) patients des groupes pneumonie à SARS-CoV-2, pneumonie grippale et pas d'infection virale, respectivement).

	Pneumonia à SARS-CoV 2		Pneumonie Grippale		Pas d'infection virale	
	TAVM n = 82	PAVM n = 205	TAVM n = 39	PAVM n = 107	TAVM n = 46	PAVM n = 87
Score SOFA	6 (4 à 11)	8 (5 à 11)	6 (4 à 10)	8 (5 à 12)	6 (4 à 8)	7 (5 à 9)
Procédure diagnostique						
Aspirations endo-trachéales	68/82 (82.9)	125/205 (61.6)	28/39 (71.8)	59/105 (56.2)	35/46 (77.8)	62/87 (72.9)
Lavage Broncho-Alvéolaire	14/82 (17.1)	78/205 (38.4)	11/39 (28.2)	46/105 (43.8)	10/46 (22.2)	23/87 (27.1)
Score CPIS modifié	5 (3 à 7)	6 (5 à 7)	5 (3 à 7)	6 (5 à 7)	5 (4 à 6)	6 (5 à 8)
PaO2/FiO2	175 (131 à 220)	135 (92 à 180)	180 (138 à 254)	150 (115 à 191)	218 (160 à 303)	180 (140 à 228)
Traitement antibiotique	67/82 (81.7)	191/205 (93.2)	31/39 (79.5)	98/105 (93.3)	36/46 (78.3)	82/87 (94.3)
Traitement antibiotique approprié	40/81 (49.4)	145/200 (72.5)	16/37 (43.2)	69/102 (67.6)	26/44 (59.1)	54/87 (62.1)

**Tableau 4** - Caractéristiques des patients le jour du diagnostic de l'IAVM  
 Les données sont exprimées en nombre (%) ou médiane (intervalle interquartile)  
 CPIS=Clinical Pulmonary Infection Score

## 5- Résultats microbiologiques

Les Bacilles Gram-négatifs (BGN) étaient responsables de la majorité des premiers épisodes d'IAVM. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., et *Klebsiella* spp. étaient les bactéries le plus souvent identifiées (**Tableau 5**). Le taux de patients avec une IAVM en lien avec une BMR était plus bas dans le groupe pneumonie à SARS-CoV 2 en comparaison aux deux autres groupes.

	Pneumonie à SARS-CoV 2 n = 287	Pneumonie grippale n = 146	Pas d'infection virale n = 133
Cocci Gram-positif	56 (19.5)	16 (11)	23 (17.3)
SASM	27 (9.4)	7 (4.8)	13 (9.8)
SARM	8 (2.8)	5 (3.4)	5 (3.8)
Enterococcus spp	9 (3.1)	2 (1.4)	2 (1.5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (2.8)	1 (0.7)	2 (1.5)
Streptococcus spp	4 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)
Bacille Gram-négatif	240 (83.6)	131 (89.7)	109 (82)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64 (22.3)	33 (23.1)	23 (17.3)
<i>Enterobacter</i> spp	54 (18.8)	23 (15.8)	17 (12.8)
<i>Klebsiella</i> spp	33 (11.5)	21 (14.4)	21 (15.8)
<i>Escherichia coli</i>	24 (8.4)	12 (8.2)	8 (6.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21 (7.3)	22 (15.1)	14 (10.5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10 (3.5)	3 (2.1)	7 (5.5)

<i>Serratia marcescens</i>	9 (3.1)	2 (1.4)	6 (4.5)
<i>Citrobacter freundii</i>	6 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.8)
<i>Citrobacter</i> spp	8 (2.8)	3 (2.1)	4 (3)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.8)
<i>Haemophilus influenza</i>	3 (1)	6 (4.1)	6 (4.5)
<i>Morganella morganii</i>	3 (1)	4 (2.7)	1 (0.8)
Autre	15 (5.2)	9 (6.2)	5 (3.8)
Polymicrobien	28 (9.8)	8 (5.5)	10 (7.5)
Bactéries multi-résistantes	67 (23.3)	56 (38.4)	45 (33.8)

**Tableau 5** - Micro-organismes responsables d'IAVM

Les données sont présentées en nombre (%).

SASM= *Staphylococcus aureus* Sensible à la Méricilline; SARM= *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline



# **DISCUSSION**

## **1 - Principaux résultats**

L'incidence des IAVM était significativement plus élevée dans la pneumonie à SARS-CoV-2 que dans la pneumonie grippale ou dans un groupe de patient sans infection virale à l'admission en réanimation. Cette incidence était de 50,5% pour les IAVM, et de 36,1% pour les PAVM.

Les bacilles Gram négatifs, principalement le *Pseudomonas aeruginosa*, les *Enterobacter* spp., et les *Klebsiella* spp., étaient responsables de la majorité des épisodes d'IAVM. Les BMR étaient néanmoins moins fréquemment retrouvées dans la pneumonie à SARS-CoV-2 que dans les deux autres groupes.

## **2 - Comparaison des résultats de CoVAPid sur l'incidence des IAVM aux études antérieures et ultérieures**

### ***Caractéristiques des populations***

Notre population comprenait des patients hospitalisés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 issus de la première vague, mais aussi pour une pneumonie grippale, et des patients sans infection virale à l'admission en réanimation, tous avec une durée de ventilation mécanique de plus de 48h.

En comparaison avec les données de l'étude COVID-ICU (44), étude de cohorte prospective française, belge et suisse incluant 4244 patients en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2, il n'y avait pas de différence évidente entre les

caractéristiques des patients à leur admission : en effet, l'âge, le sexe, les comorbidités, notamment l'immunodépression, les scores de gravité semblaient similaires.

Environ 52% des patients présentaient un SDRA à J1 dans cette même étude, tandis que le taux était autour de 68% dans la nôtre.

La durée de ventilation mécanique semblait plus élevée dans notre étude (15 jours [9-23]) que dans COVID-ICU (12 jours [7-17]) (44). Le recours à l'ECMO semblait similaire, rapporté à 11% dans COVID-ICU, retrouvé à 10,8% chez nous.

Même si elle n'était pas l'objet principal de notre étude, la mortalité à 28 jours semble également similaire, retrouvée à 31% dans COVID-ICU et à 29,2% dans notre étude.

### ***Incidence des IAVM***

Des études antérieures à CoVAPid, non construites spécifiquement pour évaluer la relation entre l'infection à SARS-CoV-2 et la survenue d'IAVM retrouvaient une incidence basse de pneumonie nosocomiale (11,5%) (48), et une incidence de PAVM autour de 25% (58).

Cependant, les pneumonies nosocomiales et les PAVM n'étaient pas précisément définies, et la confirmation microbiologique n'était pas nécessaire. De plus, un nombre limité de patients infectés à SARS-CoV-2 était inclus dans ces études, il n'y avait pas de groupe contrôle, et pas d'ajustement pour des facteurs confondants.

Depuis la publication de notre étude (disponible dans l'Annexe) (59), de nouvelles données sont venues compléter notre compréhension de la relation entre la pneumonie à SARS-CoV-2 et la survenue d'IAVM. Dans COVID-ICU (44), une PAVM est rapportée chez 58% des patients, il n'y avait néanmoins pas de groupe

contrôle et pas de définition précise des épisodes de PAVM. Dans une étude multicentrique rétrospective française incluant 176 patients intubés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 entre mars et juin 2020, comparés à deux groupes contrôle historiques de patients intubés (pour PAC virale non à SARS-CoV-2 et PAC bactérienne), les auteurs retrouvaient une incidence de PAVM de 52% (60). La PAVM était également indépendamment associée à l'infection à SARS-CoV-2 dans cette étude. Les caractéristiques des patients étaient assez similaires à celles des patients de notre étude en termes d'incidence du SDRA et de durée de ventilation mécanique.

Puis, conduite entre mars et avril 2020 dans une réanimation parisienne, une étude rétrospective réalisée chez 50 patients en SDRA sévère sur une pneumonie à SARS-CoV-2 nécessitant une ECMO, et un groupe contrôle de 45 patients atteints de pneumonie grippale, rapporte une incidence de PAVM très élevée de 86% dans le groupe SARS-CoV-2, significativement plus élevée que dans le groupe pneumonie grippale (62%) (61).

### **3 - Hypothèses physiopathologiques**

#### **a/ SDRA et durée de ventilation mécanique**

Tout d'abord, dans notre étude, les patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2 avaient une durée de ventilation mécanique plus longue, et une incidence plus élevée de SDRA que dans les deux autres groupes. Ces variables sont connues comme des facteurs de risque indépendants de PAVM. Ceci étant, les patients avec une pneumonie à SARS-CoV-2 avaient des scores de sévérité plus bas et des comorbidités, notamment respiratoires, moins importantes en

comparaison aux deux autres groupes. Mais après ajustement sur l'ensemble de ces facteurs confondants, l'incidence des IAVM est restée significativement plus élevée dans le groupe pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes. Néanmoins, l'incidence des IAVM chez les patients SARS-CoV-2 reste probablement liée, au moins en partie, à la durée de la ventilation mécanique.

En dehors des difficultés de ventilation mécanique engendrées classiquement par le SDRA, la puissance mécanique délivrée au système respiratoire dans le SDRA à SARS-CoV-2 était particulièrement importante. En effet, dans l'étude COVID-ICU (44), la puissance mécanique rapportée est de 26,5 (18,6–34,9) joules/min (les caractéristiques du système respiratoire des patients restant au demeurant similaires à celles des patients en SDRA non liée à la COVID). Une telle énergie mécanique entraîne des contraintes d'étirement pulmonaire non physiologique qui peut, en plus d'une augmentation de la mortalité (62), avoir un impact sur l'intégrité du parenchyme et générer des conditions propices au développement d'IAVM (63). En effet, la contrainte d'étirement imposée par la pression positive lors de la ventilation mécanique engendre une activation des cellules des voies respiratoires (64). Essentiellement modélisé *in vitro*, l'étirement cyclique de la cellule épithéliale pulmonaire (reproduisant les effets de la ventilation mécanique) semble provoquer une activation des voies de signalisation intracellulaires conduisant à la production de médiateurs inflammatoires (65) et à une acidification du milieu *via* l'activation de canaux ioniques et de pompes transmembranaires, propices à la colonisation bactérienne (63).

## **b/ Focus sur l'obésité**

Dans notre étude, l'IMC était significativement plus important chez les patients du groupe SARS-CoV-2 par rapport aux groupes pneumonie grippale et pas d'infection virale. Alors que l'obésité s'avère être un facteur de risque de forme sévère dans la pneumonie à H1N1 (66), cette caractéristique marque peu les premières études sur le SARS-CoV-2 en Chine (48) ou en Italie (45). Dans COVID-ICU (44), la prévalence de l'obésité était rapportée comme élevée, autour de 40%, soit plus élevée que dans la population générale française. Dans une méta-analyse regroupant les données de 22 études sur des patients positifs à SARS-CoV-2, l'obésité est identifiée comme facteur de risque de forme sévère de COVID-19 (indépendamment des comorbidités qui lui sont associées), d'admission en réanimation, de ventilation mécanique et de progression de la maladie (67).

L'obésité semble rassembler un ensemble de conditions propices au développement d'IAVM. Elle est peut-être un paramètre important dans notre interprétation du risque de survenue d'IAVM. Tout d'abord elle est associée à un risque de survenue de SDRA (68). De plus, dans 2 méta-analyses de près de 200 000 patients en SDRA, l'obésité est liée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique (69,70).

### ***Impact de l'obésité sur la ventilation***

Les propriétés mécaniques du poumon sont modifiées dans l'obésité, du fait d'un dépôt de graisse dans la paroi thoracique, dans le médiastin mais aussi infra-diaphragmatique. Ceci altère la compliance thoraco-pulmonaire et entraîne un rétrécissement des voies aériennes, voire leur fermeture, avec une modification de

la répartition des gaz au sein des poumons, et ce principalement dans les régions para-diaphragmatiques (71). La modification de la physiologie respiratoire chez le patient obèse a un impact direct sur nos capacités à maintenir une ventilation protectrice (72). La surdistension alvéolaire et le barotrauma, comme conséquence d'une élévation des pressions intra-thoraciques en lien avec l'altération de compliance et l'augmentation des résistances pulmonaires, est une complication difficilement évitable et vectrice d'agression supplémentaire sur un système respiratoire déjà fragilisé.

Les propriétés du système respiratoire ne se limitent pas à des fonctions mécaniques, mais sont aussi étroitement liées à l'homéostasie métabolique et immunitaire. Par exemple, la leptine, une adiponectine anorexigène, au métabolisme altéré dans l'obésité, semble jouer un rôle majeur dans la commande ventilatoire ainsi que dans la production du surfactant et le développement pulmonaire néonatal (en plus d'être un puissant inducteur métabolique et un agent de la régulation immunitaire) (73). Alors que le lien entre obésité et IAVM n'est pas clair, différents mécanismes impliqués dans l'altération des caractéristiques du système ventilatoire méritent d'être explorés.

### ***Impact de l'obésité sur le métabolisme et l'immunité***

Le tissu adipeux est une réserve métabolique et un organe endocrine à part entière responsable de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (leptine, interleukines IL-1, IL-6, IL-8, et Tissue Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ )) et de la diminution de cytokines anti-inflammatoires telles que les adiponectines et l'IL-10 (74). Le tissu adipeux, en excès et en présence d'une dérégulation métabolique, induit un état d'inflammation chronique de bas grade et une modification de la richesse du

répertoire lymphocytaire T, indispensable à la défense antivirale (75). Par exemple, dans la grippe, il semble exister chez les patients obèses une altération de l'immunité adaptative, résultant en une baisse des capacités de clairance virale mais aussi en une réponse vaccinale moins performante, les plaçant à risque de forme sévère (76).

Il existe différentes données sur l'impact de l'obésité sur le risque d'infections, témoignant du rôle de celle-ci dans l'homéostasie immunitaire (77). En réanimation, une étude européenne multicentrique prospective rassemblant les données de près de 200 réanimations a montré que les patients obèses et obèses morbides développaient plus d'infections nosocomiales que des patients non obèses (78).

### **c/ Facteurs iatrogène d'immunodépression et d'infections nosocomiales**

#### ***La corticothérapie***

L'utilisation des corticoïdes en réanimation est un sujet de controverse ancien. Ayant prouvé son utilité dans des pathologie analogues à la COVID-19 telles que le sepsis, la pneumonie sévère ou encore le SDRA (79), certaines études s'intéressants à des SDRA grippaux ou liés à d'autres coronavirus, ne retrouvent pas de bénéfice à leur utilisation, voire y trouvent un effet délétère (80). Un des effets bénéfiques de la corticothérapie recherchés dans le SDRA et notamment dans la COVID-19 est son action anti-inflammatoire et immunomodulatrice. La réponse immunitaire adaptée face à une infection virale implique une augmentation de l'activité transcriptionnelle des interférons et l'activation de facteurs de transcription, tels que le nuclear factor kappa B (NF-κB), ainsi que le recrutement de cellules anti-inflammatoires (monocytes et macrophages, lymphocytes et neutrophiles). En supprimant cette

phase de l'inflammation, les corticoïdes peuvent conduire à des dommages pulmonaires supplémentaires d'origine virale. En revanche, administrée après le contrôle de la réplication virale par un système immunocompétent, la corticothérapie semble s'associer à une amélioration du pronostic de la COVID-19 (81). La dose, le moment et les caractéristiques des patients sont des paramètres essentiels pour décider de l'introduction de ce traitement.

En 2020, la dexaméthasone a prouvé son effet bénéfique au cours de l'infection à SARS-CoV-2, par le biais d'un essai randomisé de grande puissance, l'essai Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (RECOVERY) (82) démontrant une diminution de la mortalité chez les patients nécessitant un support d'oxygénation (invasif ou non) et ayant été traité par 6 mg de Dexaméthasone pendant 10 jours. L'effet le plus important sur la mortalité était observé chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

Une des préoccupations majeures persistante de la corticothérapie en réanimation, est le risque d'infection nosocomiale, *via* l'immunodépression qu'elle génère. Dans notre étude, les corticostéroïdes ont pu également précipiter le risque de survenue d'IAVM chez les patients infectés à SARS-CoV-2. Même si le taux de patients ayant reçu un traitement par corticostéroïdes ne différait pas entre le groupe SARS-CoV-2 et grippe, la durée et la dose de corticoïdes étaient plus élevées dans le groupe SARS-CoV-2 que dans les deux autres groupes. L'essai RECOVERY ayant été publié après l'inclusion des patients de notre étude, nous n'avions pas de schéma à suivre pour l'administration des corticoïdes. Le bénéfice de ce traitement, devenu recommandé après la publication de RECOVERY, ne pouvait s'observer dans notre étude incluant des patients de la première vague.



Dans une étude française rétrospective multicentrique (83), l'incidence des PAVM et des bactériémies chez 151 patients sous ventilation mécanique pour une pneumonie à SARS-CoV-2 ont été comparées selon l'exposition à une corticothérapie ou non, selon le protocole de l'étude RECOVERY (82). Les 67 patients n'ayant pas reçu de corticothérapie étaient quasiment tous issus de la première vague de la COVID-19 (entre mars et mai 2020). Les 87 patients ayant reçu de la dexaméthasone étaient tous issus, sauf un, de la seconde vague (entre août et novembre 2020). Les auteurs ne retrouvaient pas d'association entre la dexaméthasone et une augmentation d'incidence des PAVM et des bactériémies acquises en réanimation. Le traitement par corticothérapie ne semble donc pas être, ou en tout cas pas seulement, le principal mécanisme dans l'augmentation du risque de PAVM dans la pneumonie à SARS-CoV-2 du patient intubé.

### ***Risque d'infections nosocomiales***

On pouvait s'attendre à un taux plus bas d'infections nosocomiales chez les patients SARS-CoV-2 en raison des mesures d'hygiène utilisées pour éviter la transmission croisée (54). Par ailleurs, des études antérieures ont montré que des mesures d'isolement contact, surtout l'utilisation inappropriée de gants, pouvaient augmenter la transmission de germes BMR (84–86). Mais le taux bas de BMR parmi les patients avec une IAVM dans le groupe SARS-CoV-2, en comparaison aux deux autres groupes (respectivement 23,3%, 38,4%, 33,8%) va contre l'hypothèse d'une transmission par les soignants.

Par ailleurs, la vague de patients sévères durant la pandémie a pu influencer la qualité des soins en milieu critique, et notamment la compliance aux mesures de prévention des PAVM au sein des services débordés, même si l'adhésion aux règles

d'isolement semble avoir été correcte. De plus, dans certaines réanimations le ratio infirmier/patient a été augmenté et les mesures d'isolement renforcées afin de protéger les autres patients et le personnel de santé (87,88).

#### **d/ Des dommages spécifiques au SARS-CoV-2**

Une autre explication de l'incidence élevée des IAVM dans la pneumonie à SARS-CoV-2 pourrait être des lésions spécifiques dues au SARS-CoV-2.

La capacité à survivre à une infection est déterminée par deux facteurs principaux : l'élimination du pathogène et la réponse de tolérance de l'hôte (89). Les infections virales avec atteinte pulmonaire se caractérisent par une réponse inflammatoire précoce initiée par les pneumocytes et les cellules de l'immunité innée dans un but d'éliminer le pathogène. Leur action vise aussi à limiter et réparer les lésions tissulaires provoquées par le virus et le système immunitaire lui-même. Sans cette réponse innée, le pathogène persiste et se réplique. Sans mécanisme anti-inflammatoire efficace permettant de réparer les conséquences de l'infection, le poumon fragilisé devient une cible privilégiée des infections secondaires. Il existe donc une homéostasie fine entre les systèmes de réponse et de réparation, où tout déséquilibre participe à un excès de morbidité et de mortalité (89). Le SDRA correspond à une de ces situations de déséquilibre (20).

La question d'une différence clinique entre le SDRA lié à la COVID-19 et le SDRA lié à d'autres causes est débattue (90). Cependant, dans la pneumonie à SARS-CoV-2, il semble exister quelques irrégularités par rapport aux mécanismes physiopathologiques du SDRA classique.

### ***Orage cytokinique et immuno-paralysie***

L'épithélium respiratoire est une des cibles principales des pathogènes respiratoires. Il présente donc un rôle important dans la pathogenèse et l'orchestration de la réponse inflammatoire locale et systémique au cours de l'infection (89). En dehors de la détection des agents pathogènes, il a le rôle de recrutement des cellules de l'immunité innée *via* la production de cytokines pro-inflammatoires. Parmi ces cellules, on retrouve les macrophages résidents, activés par des signaux d'alerte, damage-associated molecular patterns (DAMPs) et pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), produits durant les premières phases de l'infection et durant la lyse des pneumocytes.

Les interférons de type I et III sont la voie d'action privilégiée pour induire la défense antivirale des pneumocytes, tandis que la production d'IL-6 et d'IL-1 $\beta$  par les macrophages entraîne le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes T cytotoxiques, qui relarguent entre autre leucotriènes et espèces réactives de l'oxygène. Cette décharge inflammatoire permet le contrôle de l'invasion virale, mais est aussi responsable d'une toxicité tissulaire à l'origine des lésions de SDRA (91). Cette élévation des cytokines a déjà été observée au cours d'infections virales par le SARS-CoV, le MERS-CoV et la grippe. Elle correspond à une entité appelée "orage cytokinique", similaire à ce qui est décrit dans le syndrome de relargage cytokinique ("cytokine release syndrome" (CRS)) des patients d'hématologie traités par cellules CAR-T (chimeric antigen receptor-transduced T). Cet orage cytokinique dans le SARS-CoV-2, suspecté dès les prémices de l'épidémie, présente des caractéristiques particulières (92).

Alors qu'il existe une réponse inflammatoire intense et prolongée dans l'infection à SARS-CoV-2, la réplication virale est soutenue dans le temps, traduisant

un défaut de clairance. Un affaiblissement de la voie des interférons I et III par le virus semble être un levier clé dans ce phénomène (91) et pourrait permettre au SARS-CoV-2 d'échapper au système immunitaire. Ce mécanisme est non seulement décrit dans des infections virales telles que le SARS-CoV, le MERS-CoV et la grippe, mais est corrélé à la gravité de l'atteinte (93). La capacité de clairance virale est dépendante de l'immunité adaptative médiée par les cellules lymphocytaires T (prolifération et différenciation de cellules naïves CD8+ (Cluster de Différenciation) effectrices et de CD4+, recrutant d'autres CD8+ et des lymphocytes B), ce qui se produit habituellement en une semaine (91). Également responsables de lésions tissulaires, les cellules T effectrices entrent habituellement en apoptose une fois la réplication virale contrôlée, et persiste une population de lymphocytes T mémoires. La présence persistante du SARS-CoV-2 dans l'organisme pourrait être à l'origine d'une chronicisation du signal inflammatoire conduisant à la déplétion en cellules T et leur épuisement (91). Cette coexistence d'une altération de mécanisme de l'immunité innée et de l'immunité acquise induite par le SARS-CoV-2, associée à un retard de clairance virale, en présence de lésions de la barrière alvéolo-capillaire viro-induite et surtout induites par l'état hyperinflammatoire initial, est probablement une situation privilégiée pour l'acquisition d'infection secondaires.

### ***Récepteur angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) et SARS-COV-2***

Du fait de sa protéine de surface Spike, les cellules exprimant l'ACE2 sont des cibles pour le SARS-CoV-2 (94). Il existe une expression importante du récepteur ACE2 dans les cellules de l'épithélium respiratoire, notamment les pneumocytes de type II, ce qui en fait la cible privilégiée (93). Les pneumocytes de type II ont des fonctions diverses, comprenant la production du surfactant, la stabilisation de la membrane

épithéliale et la réparation de l'épithélium après une lésion. Ils ont également une fonction de défense immunitaire *via* la sécrétion de cytokines en réaction à l'agression pulmonaire, recrutant et activant les macrophages alvéolaires et d'autres cellules immunitaires (95). L'atteinte de ces cellules par SARS-CoV-2 est donc au cœur de la physiopathologie du SDRA observé dans la COVID-19.

### ***Des lésions de l'épithélium respiratoire***

Les lésions pulmonaires du SDRA à sa phase précoce sont caractérisées par des dommages de l'épithélium alvéolaire et vasculaire, liés à la réponse immunitaire cellulaire innée, entraînant un œdème riche en protéines au sein de l'alvéole et de l'interstitium ainsi qu'une congestion capillaire (15). Des membranes hyalines éosinophiles constituées de protéines plasmatiques condensées sont retrouvées au contact de l'épithélium alvéolaire dégradé. Cette phase exsudative est suivie de phases proliférative et fibrosante dans lesquelles s'organisent un exsudat intra-alvéolaire et une prolifération de pneumocytes de type 2, suivis d'une fibrose interstitielle (96). Le dommage alvéolaire diffus est peu spécifique d'une cause puisqu'il est retrouvé dans des étiologies non infectieuses ou infectieuses telles que la pneumonie à MERS-CoV, à SARS-CoV, aux virus grippaux et la pneumonie à SARS-CoV-2 (97). Toutefois, des études histologiques post-mortem de pneumonie à SARS-CoV-2 ont rapporté un aspect de pneumonie aiguë organisée fibrosante, ou Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia (AFOP), caractérisée par un dépôt intra-alvéolaire extensif de fibrine, en forme de boules (98). Il existait également dans cette série autopsique, des lésions de pneumonie organisée, caractérisée par du tissu conjonctival détaché dans la lumière alvéolaire et bronchiolaire. Ces lésions histologiques diffèrent du dommage alvéolaire diffus du SDRA classique, dans lequel

la présence intra-alvéolaire de fibrine reste possible mais non de manière majoritaire.

### ***Des lésions de l'endothélium pulmonaire***

Dans une infection, un certain degré de perméabilité vasculaire est nécessaire pour faciliter l'afflux de leucocytes au sein de l'alvéole pour permettre à la réponse inflammatoire d'éliminer les pathogènes (89). L'interruption de l'intégrité de la barrière lors du phénomène de diapédèse permet aussi l'extravasation d'un exsudat riche en protéines et en médiateurs de l'inflammation vers l'alvéole, mais pouvant causer un oedème dans les formes incontrôlées, voire un SDRA (89).

Dans l'infection à SARS-CoV-2, il existe également une altération de la barrière vasculaire, décrite aussi dans la pneumonie grippale, liée à l'apoptose des cellules endothéliales infectées mais aussi à l'altération des jonctions inter-cellulaires augmentant la perméabilité de la barrière (89). D'autres caractéristiques endothéliales observées dans les poumons atteints du SARS-CoV-2 sont la présence d'inclusions virales intracellulaires et d'un infiltrat inflammatoire périvasculaire (99).

Les poumons atteints d'infections virales sont prédisposés à la formation de thrombus le long de l'endothélium, par l'activation de la coagulation et de production de thrombine qui sont des acteurs critiques des voies de signalisation et d'amplification de l'immunité innée et cellulaire. Cette thrombo-inflammation impacte la perméabilité vasculaire de manière majeure et est responsable d'un défaut de perfusion de multiples structures, des capacités de diapédèse des cellules immunitaires et des fonctions d'oxygénation de la barrière alvéolo-capillaire (89). La thrombogénèse diffuse, qui s'apparente à des lésions de microangiopathie, distingue

la physiopathologie pulmonaire de la COVID-19 de celle de la pneumonie grippale à gravité équivalente (99). Sur le plan macrovasculaire et biologique, cette thrombogénèse se traduit par une incidence élevée des embolies pulmonaires, à 11,7% selon une étude multicentrique française en réanimation (100), et une augmentation des marqueurs de l'inflammation et des stigmates d'un état procoagulant.

De plus, dans les poumons atteints par le SARS-CoV-2, il existe une augmentation de la formation de néo-vascularisation, notamment par angiogénèse intussusceptive (prolifération de cellules endothéliales au sein même du vaisseau) et non par bourgeonnement, probablement le marqueur d'une inflammation endothéliale et d'une thrombogénèse marquée (99).

L'ensemble de ces lésions pourrait promouvoir une altération de l'immunité locale, une colonisation bactérienne, et au-delà, des infections pulmonaires (89).

### ***Une altération du microbiote***

Témoin de son tropisme respiratoire, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ACE2, présent à la surface des pneumocytes de type II. Cependant, chez l'homme, une expression forte du récepteur ACE2 se produit au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, pouvant mener à leur infection (101).

Plusieurs équipes ont montré que le microbiote intestinal était perturbé dans l'infection à SARS-CoV-2 (102,103). En effet, même chez les patients naïfs d'antibiotiques, il existe un enrichissement des populations de pathogènes opportunistes et une déplétion de germes commensaux bénéfiques, qui persistent après la disparition du virus dans les prélèvements intestinaux (102). La présence d'antibiotiques semble renforcer ces modifications. En parallèle, il existe des

arguments pour penser que le microbiote initial de l'hôte influence également sa susceptibilité à l'infection à SARS-CoV-2 et sa réponse immunitaire, reflet d'une interdépendance majeure entre les défenses immunitaires et un microbiote sain et régulé (102).

L'homéostasie entre le microbiote et le système immunitaire tolérant est un phénomène qui concerne la muqueuse intestinale mais aussi pulmonaire, avec une communication entre les deux organes qui s'effectue *via* le système lymphatique, la circulation sanguine, mais aussi dans des situations pathologiques comme la ventilation mécanique, par la micro inhalation. Ainsi, il semble exister une modulation du microbiote pulmonaire par le microbiote intestinal (104).

La dysbiose, provoquée par une infection virale par exemple, est une entité non entièrement élucidée mais qui semble être au cœur de la survenue d'infection secondaire lorsque les compétences de défense de l'hôte sont dépassées, comme lors du SDRA (20). En réanimation, les patients intubés sont sujets à une réduction de la diversité du microbiote pulmonaire, avec une représentation non physiologique de germes de la flore entérale, et ce sans infection notable (105). L'étendue du rôle de la modification de cette flore sur les compétences immunitaires locales n'est pas encore totalement explorée (20). De plus, l'antibiothérapie chez les malades de réanimation, notamment probabiliste, est un facteur majeur de cette dysbiose, et vient complexifier notre interprétation des données sur le microbiote et reste indissociable dans ce contexte des questions de profil de résistance des pathogènes (53).

Comme déjà décrit dans des modèles murins infectés par la grippe, le microbiote pulmonaire peut subir des changements significatifs lors d'une atteinte virale (106). Dans une étude Californienne analysant les variations



transcriptomiques survenant à différents moments du séjour de patients atteints de pneumonie à SARS-CoV-2, il a été montré une suppression des voies de régulation de l'immunité innée associée à un effondrement du microbiote pulmonaire et à la croissance de pathogènes, pré-existant avant le diagnostic de PAVM (103). D'après les auteurs de cette étude, l'augmentation de germes pathogènes associés à la survenue de PAVM semble malgré tout susciter une réponse immunitaire antibactérienne. Mais il semble que le degré d'immunodépression préexistant ne soit pas suffisant pour contrôler le développement d'infection.

#### **4 - Microbiologie des IAVM**

Bien que les micro-organismes responsables d'IAVM aient été comparables dans les trois groupes, l'incidence des BMR était plus basse dans le groupe à SARS-CoV-2, en comparaison aux deux autres groupes. Ceci peut être expliqué par le taux plus bas d'antibiothérapie récente et d'hospitalisation récente dans le groupe à SARS-CoV-2. Cependant, la durée d'exposition aux antibiotiques en réanimation était comparable dans les trois groupes. Une autre explication possible pour l'incidence basse des BMR chez les patients avec pneumonie à SARS-CoV-2 est la meilleure qualité de l'hygiène des mains imposée par la situation sanitaire (54).

#### **5 - Forces et limites de l'étude CoVAPid**

CoVAPid était la première étude évaluant l'association entre infection à SARS-CoV-2 et incidence des IAVM chez les patients de réanimation. Les forces de notre étude sont le grand nombre de patients inclus, un design multicentrique,

l'utilisation d'une définition stricte des épisodes d'IAVM avec une confirmation microbiologique obligatoire et la présence de groupes contrôles.

Cependant, il existe des limites qui doivent être mentionnées. Premièrement, l'étude était rétrospective, sans adjudication extérieure en aveugle pour confirmer les diagnostics d'IAVM. Mais celles-ci ont été recueillies de manière prospective dans tous les centres. De plus, la présence d'un nouvel infiltrat sur la radiographie était évaluée par au moins deux médecins. Deuxièmement, nous n'avons pas recueilli de données concernant des mesures spécifiques de prévention des PAVM dans les centres participant à l'étude, de données sur la sédation et la curarisation, ou la bonne pratique du lavage des mains et les mesures d'isolement contact. Troisièmement, tous les centres étaient localisés en Europe de l'Ouest, principalement en France. Ainsi, nos résultats ne peuvent être généralisés aux autres régions du monde. Quatrièmement, le triage à l'admission en réanimation, le pronostic des patients, et les mesures d'isolement étaient différentes entre la période pandémique de celle non pandémique des deux groupes contrôles. Cependant, les critères microbiologiques, les méthodes de recueil des prélèvements et la définition des IAVM n'a pas été modifiée durant la période de l'étude et était similaire entre les différents groupes. De plus, le taux de LBA et d'aspirations endotrachéales pour le diagnostic de PAVM ou TAVM était similaire entre les trois groupes.

Durant la pandémie, il n'y avait quasiment que des patients COVID-19 en réanimation. L'inclusion dans les deux groupes contrôles (pneumonie grippale et pas d'infection virale) certes « historiques » de patients de réanimation, admis avant la pandémie, a permis une comparaison adaptée de l'incidence des IAVM entre les trois groupes. On pourrait penser qu'une incidence élevée des IAVM dans le groupe SARS-CoV-2 est liée à un nombre plus important de prélèvements microbiologiques.

Bien que le nombre de patients avec une suspicion d'IVAM n'ait pas été recueilli, la mortalité plus importante des patients avec une PAVM comparée à ceux sans PAVM va contre l'hypothèse d'un tel biais.

## **CONCLUSION**

Pour conclure, l'incidence des IAVM est significativement plus élevée chez les patients souffrants de pneumonie à SARS-CoV-2 comparés aux patients avec une pneumonie grippale et sans infection virale à l'admission en réanimation. Cependant, la durée de ventilation mécanique était également plus élevée chez les patients avec une pneumonie à SARS-CoV-2 en comparaison avec les deux autres groupes.

En dehors d'un taux plus bas de BMR, les IAVM chez les patients avec une pneumonie à SARS-CoV-2 ne présentaient pas de caractéristiques différentes par rapport aux autres groupes.

L'association entre les IAVM et la pneumonie à SARS-CoV-2 a pu ne pas prendre en compte d'autres co-variables. Ainsi, il pourrait être intéressant de comparer l'incidence de ces infections entre les différentes vagues survenues depuis le début de la pandémie, en prenant en compte les pratiques d'utilisation de la corticothérapie (devenue depuis la deuxième vague un *standard of care*), ou de l'antibiothérapie probabiliste à l'admission. La cohorte CoVAPid 2, dont les résultats sont en cours d'analyse, permettra d'analyser ces éléments (NCT05256511). Il pourrait également être intéressant de comparer les patients intubés pour une pneumonie à SARS-CoV-2 avec un groupe contemporain de patients sans infection à SARS-CoV-2. Il existe un intérêt à comprendre la physiopathologie des IAVM dans la pneumonie à SARS-CoV-2, afin d'améliorer les mesures de prévention de celles-ci.

## Références

1. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* mai 2020;46(5):888-906.
2. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-Associated Tracheobronchitis. *Chest.* févr 2009;135(2):521-8.
3. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. Health Care-Associated Infections: A Meta-analysis of Costs and Financial Impact on the US Health Care System. *JAMA Intern Med.* 9 déc 2013;173(22):2039.
4. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated Pneumonia. *2002*;165:37.
5. Martin-Loeches I, Povoas P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* nov 2015;3(11):859-68.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals :2011 2012. [Internet]. LU: Publications Office; 2013 [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/86011>
7. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *2014*;12.
8. Bouadma L, Wolff M, Lucet JC. Ventilator-associated pneumonia and its prevention: *Curr Opin Infect Dis.* août 2012;25(4):395-404.
9. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2014;35(8):915-36.
10. Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, Stewart BJ, Oliver DA, Kollef MH. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: Frequency, outcomes, and risk factors: *Crit Care Med.* avr 2006;34(4):1007-15.
11. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, Lubret R, Ramon P, Durocher A, et al. Continuous Control of Tracheal Cuff Pressure and Microaspiration of Gastric Contents in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* nov 2011;184(9):1041-7.
12. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: Its Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respir CARE.* 2005;50(6):17.
13. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia: From Epidemiology to Patient Management. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2004;38(8):1141-9.
14. Nseir S, Makris D, Mathieu D, Durocher A, Marquette CH. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010;14(2):R30.
15. Thompson BT. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-72.
16. V. Marco Ranieri, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 21 mai 2012;307(23):2526-33.
17. Forel JM. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care.* 2012;16(2):R65.
18. Ayzac L. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med.* déc 2015;42:871-8.
19. Grasselli G, Scaravilli V, Bella SD, Biffi S, Bombino M, Patroniti N, et al. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Etiology, and Impact on Patients' Outcome. *2017*;45(10):1726-33.
20. Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, Dhanani JA, Kollef M, Lipman J, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Med.* déc 2020;46(12):2168-83.
21. Olli Ruuskanen, Elina Lahti, Lance C Jennings, David R Murdoch. Viral pneumonia.

- Lancet. mars 2011;377:1264-75.
22. Fuhrman C. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiology Infect.* 2011;139(8):1202-9.
  23. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral Infection in Patients with Severe Pneumonia Requiring Intensive Care Unit Admission. 2012;186(4):325-32.
  24. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 Influenza A in Argentina. 2010;182(1):41-8.
  25. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA.* 2009;302(17):1888-95.
  26. Sung JJY, Wu A, Joynt GM, Yuen KY, Lee N, Chan PKS, et al. Severe acute respiratory syndrome: report of treatment and outcome after a major outbreak. *Thorax.* 2004;59(5):414-20.
  27. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. *N Engl J Med.* mai 2010;362(18):1708-19.
  28. Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuinat C, et al. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. *Cell Rep.* mars 2020;30(9):2934-2947.e6.
  29. Rynda-Apple A, Robinson KM, Alcorn JF. Influenza and Bacterial Superinfection: Illuminating the Immunologic Mechanisms of Disease. Andrews-Polymenis HL, éditeur. *Infect Immun.* oct 2015;83(10):3764-70.
  30. Blander JM, Longman RS, Iliev ID, Sonnenberg GF, Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol.* août 2017;18(8):851-60.
  31. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol.* janv 2018;48(1):39-49.
  32. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* avr 2017;17(4):219-32.
  33. Qin N, Zheng B, Yao J, Guo L, Zuo J, Wu L, et al. Influence of H7N9 virus infection and associated treatment on human gut microbiota. *Sci Rep.* déc 2015;5(1):14771.
  34. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L. Early Corticosteroids in Severe Influenza A/H1N1 Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1200-6.
  35. Peiris JSM. Coronaviruses. In: *Clinical Virology* [Internet]. Washington, DC, USA: ASM Press; 2016 [cité 8 avr 2022]. p. 1243-65. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1128/9781555819439.ch52>
  36. Cesario TC. Viruses Associated With Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):107-13.
  37. WHO. WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk. août 2018; Disponible sur: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/health-topics---mers/mers-risk-assessment-august-2018379480d1-e1f0-451b-8196-3810124f4590.pdf?sfvrsn=ab1ecf97\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/emergencies/health-topics---mers/mers-risk-assessment-august-2018379480d1-e1f0-451b-8196-3810124f4590.pdf?sfvrsn=ab1ecf97_1&download=true)
  38. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically Modeling SARS and Other Newly Emerging Respiratory Illnesses: Past, Present, and Future. *Epidemiology.* nov 2005;16(6):791-801.
  39. 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. *The Lancet.* févr 2020;395(10223):497-506.
  40. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 23 janv 2020 [cité 8 avr 2022];25(3). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>

41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 7 avr 2020;323(13):1239.
42. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
43. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
44. 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.
45. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1574-81.
46. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. juin 2020;395(10239):1763-70.
47. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788.
48. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mai 2020;8(5):475-81.
49. WHO. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected: interim guidance, 19 March 2020. [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://www.who.int/publications-detail/infectionprevention-and-control-during-health-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected20200125](https://www.who.int/publications-detail/infectionprevention-and-control-during-health-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected20200125)
50. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1545.
51. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire [Internet]. mars 23, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041817203>
52. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States\*: *Crit Care Med*. mai 2012;40(5):1487-98.
53. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, Lipman J, Conway Morris A. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med*. févr 2020;46(2):225-35.
54. Ye L, Yang S, Liu C. Infection prevention and control in nursing severe coronavirus disease (COVID-19) patients during the pandemic. *Crit Care*. déc 2020;24(1):338, s13054-020-03076-1.
55. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2005;171(4):388-416.
56. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2010;54(11):4851-63.
57. Magiorakos AP, 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.

58. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2020 avr [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.20.20072116>
59. 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.
60. Llitjos JF, Bredin S, Lascarrou JB, Soumagne T, Cojocaru M, Leclerc M, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):20.
61. Luyt CE, Sahnoun T, Gautier M, Vidal P, Burrel S, Pineton de Chambrun M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care*. déc 2020;10(1):158.
62. for the PROVE Network Investigators, Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AEW, Bos LD, Amorim P, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med*. nov 2018;44(11):1914-22.
63. Pugin J, Dunn-Siegrist I, Dufour J, Tissières P, Charles PE, Comte R. Cyclic Stretch of Human Lung Cells Induces an Acidification and Promotes Bacterial Growth. *Am J Respir Cell Mol Biol*. mars 2008;38(3):362-70.
64. Uhlig S, Ranieri M, Slutsky AS. Biotrauma Hypothesis of Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2004;169(2):314-6.
65. Pugin J. Molecular mechanisms of lung cell activation induced by cyclic stretch: *Crit Care Med*. avr 2003;31(Supplement):S200-6.
66. Van Kerkhove MD, Vandemaele KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis. *Peiris JSM, éditeur. PLoS Med*. 5 juill 2011;8(7):e1001053.
67. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. juill 2020;28(7):1195-9.
68. Gong MN, Bajwa EK, Thompson BT, Christiani DC. Body mass index is associated with the development of acute respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1 janv 2010;65(1):44-50.
69. Zhi G, Xin W, Ying W, Guohong X, Shuying L. "Obesity Paradox" in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Zhao YY, éditeur. PLOS ONE*. 29 sept 2016;11(9):e0163677.
70. Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. *Lazzeri C, éditeur. PLOS ONE*. 8 juin 2018;13(6):e0198669.
71. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Frat JP, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med*. déc 2020;46(12):2423-35.
72. McCallister JW, Adkins EJ, O'Brien JM. Obesity and Acute Lung Injury. *Clin Chest Med*. sept 2009;30(3):495-508.
73. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2 sept 2018;12(9):755-67.
74. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. févr 2011;11(2):85-97.
75. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol*. juin 2017;46:1-7.
76. Green WD, Beck MA. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza



- Virus. *Ann Am Thorac Soc*. nov 2017;14(Supplement\_5):S406-9.
77. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *Int J Obes*. mars 2013;37(3):333-40.
  78. Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, Artigas A, et al. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. nov 2008;34(11):1999-2009.
  79. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 6 juill 2020;192(27):E756-67.
  80. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. 2020;48(2):9.
  81. Matthay MA, Wick KD. Corticosteroids, COVID-19 pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 3 nov 2020;130(12):6218-21.
  82. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
  83. Gragueb-Chatti I, Lopez A, Hamidi D, Guervilly C, Loundou A, Daviet F, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia and blood stream infections in COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care*. déc 2021;11(1):87.
  84. Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, Ho PL, Ho OM, Lam PKN, et al. Increase in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Infect Dis*. 15 août 2004;39(4):511-6.
  85. Harris AD. Universal Glove and Gown Use and Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria in the ICU: A Randomized Trial. *JAMA [Internet]*. 4 oct 2013 [cité 9 mai 2022]; Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.277815>
  86. Poulakou G, Nseir S, Daikos GL. Less contact isolation is more in the ICU: pro. *Intensive Care Med*. sept 2020;46(9):1727-31.
  87. Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, Buetti N, Cortegiani A, Mellinghoff J, et al. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *J Crit Care*. oct 2020;59:70-5.
  88. Ippolito M, Ramanan M, Bellina D, Catalisano G, Iozzo P, Di Guardo A, et al. Personal protective equipment use by healthcare workers in intensive care unit during the early phase of COVID-19 pandemic in Italy: a secondary analysis of the PPE-SAFE survey. *Ther Adv Infect Dis*. janv 2021;8:204993612199856.
  89. Crane MJ, Lee KM, FitzGerald ES, Jamieson AM. Surviving Deadly Lung Infections: Innate Host Tolerance Mechanisms in the Pulmonary System. *Front Immunol*. 22 juin 2018;9:1421.
  90. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. déc 2020;8(12):1201-8.
  91. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 1 juin 2020;217(6):e20200678.
  92. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. mars 2020;395(10229):1033-4.
  93. Hall MW, Joshi I, Leal L, Ooi EE. Immune Immunomodulation in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Strategic Considerations for Personalized Therapeutic Intervention. *Clin Infect Dis*. 7 janv 2022;74(1):144-8.
  94. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. nov

- 2003;426(6965):450-4.
95. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol.* janv 2015;16(1):27-35.
  96. Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:7.
  97. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* août 2020;77(2):198-209.
  98. The Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group, Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1124-6.
  99. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juill 2020;383(2):120-8.
  100. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis), Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1089-98.
  101. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 3 juill 2020;369(6499):50-4.
  102. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* sept 2020;159(3):944-955.e8.
  103. Tsitsiklis A, Shoshana Zha B, Byrne A, Devoe C, Levan S, Rackaityte E. Impaired immune signaling and changes in the lung microbiome precede secondary bacterial pneumonia in COVID-19. Preprint. *Res Sq.* 23 avr 2021;
  104. Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut–Lung Axis in Respiratory Disease. 2015;12:7.
  105. Zakharkina T, Martin-Loeches I, Matamoros S, Pova P, Torres A, Kastelijin JB, et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax.* sept 2017;72(9):803-10.
  106. Goulding J, Godlee A, Vekaria S, Hilty M, Snelgrove R, Hussell T. Lowering the Threshold of Lung Innate Immune Cell Activation Alters Susceptibility to Secondary Bacterial Superinfection. *J Infect Dis.* 1 oct 2011;204(7):1086-94.

**AUTEUR : Nom : BOUCHEREAU**

**Prénom : Mathilde**

**Date de soutenance : 13 juin 2022**

**Titre de la thèse :** Incidence et caractéristiques des infections des voies aériennes inférieures acquises sous ventilation mécanique dans la pneumonie à SARS-CoV-2

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement :** Réanimation - Infectiologie

**DES + FST/option :** Médecine Intensive - Réanimation

**Mots-clés :** IAVM, PAVM, TAVM, SARS-CoV-2

**Objectif :** Bien que les patients avec une infection à SARS-CoV-2 présentaient plusieurs facteurs de risque d'infection des voies aériennes inférieures acquises sous ventilation mécanique (IAVM), leur incidence rapportée précocément dans la pandémie semblait basse. L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence des IAVM chez les patients souffrant de pneumonie à SARS-CoV-2, en comparaison à deux groupes constitués de patients avec une pneumonie grippale et sans infection virale à l'admission en réanimation.

**Méthode :** Etude de cohorte rétrospective multicentrique européenne (36 services de réanimations). Tous les adultes intubés >48h étaient éligibles s'ils présentaient : une pneumonie à SARS-CoV-2, une pneumonie grippale, ou pas d'infection virale à l'admission. Les IAVM comprenaient les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et les trachéo-bronchites acquises sous ventilation mécanique (TAVM), diagnostiquées par des critères cliniques, radiologiques et une confirmation microbiologique quantitative. L'incidence cumulée à J28 des premiers épisodes d'IAVM a été estimée en considérant les événements compétitifs (méthode de Kalbfleish et Prentice), et comparée *via* des modèles de Fine et Gray uni et multivariés.

**Résultats :** 1576 patients ont été inclus (586 avec une infection à SARS-CoV-2, 482 avec une pneumonie grippale et 526 dans le groupe pas d'infection virale). L'incidence des IAVM était significativement plus élevée chez les patients SARS-CoV-2 (287, 50,5%) en comparaison au groupe grippe (146, 30,3%, sub hazard ratio ajusté (sHR) 1,60 (IC à 95% 1,26 à 2,04)) ou au groupe pas d'infection virale (133, 25,3%, sHR ajusté 1,7 (IC 95% 1,2 à 2,39)).

Les bacilles gram-négatifs étaient responsables en très large majorité (82% à 89,7%) des IAVM, principalement *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* Spp. et *Klebsiella* Spp. Le taux de BMR était plus bas dans le groupe SARS-CoV-2 en comparaison aux deux autres groupes.

**Conclusion :** L'incidence des IAVM est plus élevée chez les patients atteints de COVID-19, par rapport aux patients avec une grippe ou sans infection virale. Différents facteurs pourraient expliquer en partie ces résultats, tels que la durée prolongée de ventilation mécanique ou le taux élevé de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Saad NSEIR**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Madame le Docteur Emmanuelle JAILLETTE**

**Directrice de thèse : Madame le Docteur Anahita ROUZE**

