

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

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue de bactériémies à  
bactéries multirésistantes en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 2022 à 16h  
au Pôle Formation de la Faculté de Médecine

**par Antoine PIANTONI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Saadalla NSEIR**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Docteur Emmanuel FAURE**

**Madame le Docteur Caroline LOIEZ**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Marion HOUARD**

---

## ABREVIATIONS

<b>ABRI</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'imipenème
<b>BGN</b>	Bacille gram négatif
<b>BHRe</b>	Bactérie hautement résistante émergente
<b>BMR</b>	Bactérie multirésistante
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>BSI</b>	Bloodstream infection
<b>CDC</b>	<i>Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>e-BLSE</b>	Entérobactéries sécrétrices de Bêta-lactamases à spectre étendu
<b>ECDC</b>	<i>l'European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>ECMO</b>	Extra-corporeal membrane oxygenation
<b>EPC</b>	Entérobactéries productrices de carbapénèmases
<b>ERV</b>	<i>Enterococcus</i> résistant à la vancomycine
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IRA</b>	Insuffisance respiratoire aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance respiratoire chronique
<b>MDR</b>	Multidrug resistant
<b>OAP</b>	Œdème aigu du poumon
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
<b>SDRA</b>	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>TDR</b>	Totaldrug resistant
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>XDR</b>	Ultradrug resistant

# Table des matières

RESUME.....	5
ABSTRACT .....	7
I) Introduction .....	9
1) Bactériémies en réanimation .....	9
2) Infection à SARS-CoV-2 .....	11
II) Matériel et méthode .....	15
1) Population d'étude .....	15
2) Définitions.....	15
3) Données recueillies .....	16
4) Analyse statistique .....	19
III) Résultats.....	21
1) Caractéristiques de la population.....	21
2) Influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue d'une bactériémie à BMR .....	25
3) Caractéristiques des patients présentant une bactériémie à BMR au cours du séjour en fonction de leur statut COVID .....	27
4) Impact sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation.....	29
IV) Discussion.....	31
V) Conclusion .....	35
BIBLIOGRAPHIE .....	36
ANNEXE .....	41

# TABLE DES FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation. ....	22
Tableau 2 : Caractéristiques de la population au cours du séjour .....	24
Tableau 3 : Influence du statut COVID sur l'incidence cumulée du premier épisode de bactériémie à BMR .....	26
Tableau 4 : Caractéristiques des patients présentant une bactériémie à BMR au cours du séjour en fonction de leur statut COVID.....	28
Tableau 5 : Impact du COVID sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation chez les patients présentant une bactériémie à BMR .....	29
Figure 1 : flow chart de l'étude.....	21
Figure 2 : incidences cumulées du premier épisode d'infection à bactéries résistantes en fonction du statut COVID .....	26
Figure 3 : évaluation graphique de la proportionnalité des risques entre le risque de bactériémie en fonction du statut COVID par les résidus de Schönfeld .....	43

# RESUME

**Contexte :** Les bactériémies constituent une complication infectieuse fréquente des séjours en réanimation et la proportion d'infections impliquant des bactéries multirésistantes (BMR) est en augmentation. Le SARS-CoV-2 a entraîné une augmentation importante du nombre de séjours en réanimation depuis 2020 et semble être associé à un surrisque de survenue d'infections secondaires telles que les pneumonies et les bactériémies. L'impact du COVID sur la survenue de bactériémies à bactéries résistantes est peu étudié. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue de bactériémies à BMR en réanimation. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'influence du COVID sur la mortalité et la durée de séjour chez les patients présentant une bactériémie à BMR.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, incluant l'ensemble des patients ayant été hospitalisés pendant plus de 48h dans le pôle de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital SALENGRO du CHU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020. Le statut COVID, la survenue d'une bactériémie à BMR, les données démographiques, les motifs d'admission, les comorbidités, l'exposition aux antibiotiques, aux dispositifs invasifs et aux immunosuppresseurs ont été collectés à l'aide du dossier patient informatisé. Les données ont été comparées à l'aide d'un modèle de Cox.

**Résultats :** 1327 patients ont été inclus dans l'analyse dont 502 patients COVID+. Une bactériémie à BMR est survenue chez 36 patients COVID (7%) et 14 patients COVID - (1,6%). Le COVID était associé à une augmentation significative du risque de survenue de bactériémie à BMR à partir du 15<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation tant en analyse univariée (HR 3,74 (1,43-9,79)) qu'après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 4,09 (1,50-11,1)). Concernant les objectifs secondaires, il y avait une tendance non significative à un surrisque de décès chez les patients COVID + présentant une bactériémie par rapport aux patient COVID - (HR 2,11 (1,13-3,93) vs 1,36 (0,50-3,70), p d'interaction 0,55). Les résultats étaient comparables concernant la

durée d'hospitalisation en réanimation (HR 1,06 (0,73-1,52) vs 0,76 (0,43-1,32), p d'interaction 0,31).

**Conclusion** : Dans notre étude, le COVID était associé à un surrisque de bactériémies à BMR. Il n'existait pas d'augmentation significative de la mortalité ou de la durée de séjour associée au COVID chez les patients bactériémiques.

# ABSTRACT

**Introduction:** Bacteriemia is a common ICU-acquired infection. A growing proportion is caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria. Recently, SARS-CoV-2 pandemic leads to an increased rate of critical illness and seems to be associated with a high rate of secondary infections such as pneumonia and bacteriemia. However, there is a lack of data on the influence of SARS-CoV-2 infections on the incidence of MDR bacteriemia. In this study, our aim was to evaluate the influence of SARS-CoV-2 infection on MDR bacteriemia occurrence. The secondary objectives were to study the impact of COVID on outcomes including mortality and length of ICU stay in MDR bacteriemia patients.

**Method:** This retrospective study was conducted in a single mixed intensive care unit (ICU) from January the 1<sup>st</sup> to December 31 of 2020. All adult patients admitted to our ICU for more than 48 hours were included. Collected data included COVID state, MDR bacteriemia, demographic characteristics, main admission diagnosis, comorbidities, prior antibiotic exposure, invasive life support procedures, and immunomodulators. Univariate and multivariate analysis were conducted with a Cox regression analysis.

**Results:** Among the 1327 patients included in the analysis, 502 were positive for SARS-CoV-2 testing. Bacteriemia occurred in 36 COVID + patients (7%) and in 14 COVID – patients (1,6%). SARS-CoV-2 infection was associated with a significative higher risk of MDR bacteriemia from the 15th day of hospitalization in ICU in univariate (HR 3,74 (1,43-9,79)) and multivariate analysis (HR 4,09 (1,50-11,1)). There was a non-significative positive tendency on mortality (HR 2,11 (1,13-3,93) vs 1,36 (0,50-3,70), interaction p-value 0,55) and length of ICU stay (HR 1,06 (0,73-1,52) vs 0,76 (0,43-1,32), interaction p-value 0,31) in SARS-CoV-2 infected patients suffering from MDR bacteriemia).

**Conclusion:** In this study, COVID was associated with a higher risk of MDR bacteriemia.

However, SARS-CoV-2 infection did not impact the association between MDR bacteriemia and mortality or length of stay in the ICU.

# **I) Introduction**

## **1) Bactériémies en réanimation**

Les patients hospitalisés en réanimation présentent un haut risque de développer une infection du fait de nombreux facteurs de risques associés à l'hospitalisation (hospitalisation prolongée, exposition aux antibiotiques, exposition aux dispositifs invasifs...). Ainsi, sur une étude de prévalence réalisée en 2017 par Vincent et al. sur 1150 services de réanimation, la prévalence des infections était de 54% dont 34% d'origine nosocomiale (1). Quinze pour cent étaient des bactériémies ou des fongémies (par la suite intitulées *Blood stream infection (BSI)*)(1).

Les BSI sont définies dans la littérature comme la présence d'au moins une hémoculture positive à une bactérie ou à un champignon. En cas de germes responsables de colonisation cutanée, il est nécessaire d'obtenir au moins 2 hémocultures positives au même germe avec le même antibiogramme dans un intervalle de 48h (2–4). Ces infections sont fréquemment sources de sepsis et de chocs septiques et sont associées à une surmortalité et une morbidité importante (2,5,6). Les germes les plus fréquemment retrouvés sont les bacilles gram négatifs (BGN), identifiés dans 57% des cas dans une étude multicentrique internationale s'intéressant aux caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation présentant une BSI publiée par Tabah et al. en 2012 (2). Les autres germes retrouvés étaient des cocci gram positifs dans 33% des cas, des anaérobies stricts dans 1,8% des cas et des champignons dans 7,3% des cas. Cette étude montrait également une importante proportion d'infections à germes multirésistants. Les principales portes d'entrées mises en évidence étaient respiratoires (21,1%) et liées aux cathéters (21,4%). Les origines intra-abdominales et urinaires venaient ensuite avec 11,6% et 4,1% respectivement. Pour 24% des BSI, il n'y avait pas de porte d'entrée évidente identifiée.

La définition de ces germes multirésistants n'est pas consensuelle et variable selon les études. Une tentative de standardisation internationale a été proposée en 2012 à l'initiative de l'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* and du *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*(7). Cette dernière propose de distinguer les germes résistants impliqués dans les infections nosocomiales en fonction du nombre de classes d'antibiotiques auxquels ils sont résistants :

- Les bactéries MDR pour *multidrug resistant* qui sont résistantes à au moins une molécule dans 3 catégories d'antibiotiques,
- Les bactéries XDR pour *ultradrug resistant* qui sont résistantes à au moins un agent dans toutes les catégories sauf deux ou moins,
- Les bactéries TDR pour *totaldrug resistant* qui sont résistantes à l'ensemble des agents.

Dans la pratique courante, la définition des germes résistants reste basée sur leur sensibilité *in vitro*, leur incidence et le mécanisme de résistance impliqué. Les germes multirésistants les plus fréquemment retrouvés dans les bactériémies en réanimation comportent (2,8):

- Les ***Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)** dont le phénotype de résistance est lié à l'acquisition d'une PLP additionnelle inductible, la PLP2a, de très faible affinité pour la presque totalité des bêtalactamines (9).
- Les **Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)** dont le phénotype est lié à l'acquisition d'une enzyme via les gènes Van (le plus fréquent étant vanA) modifiant le peptidoglycane pour empêcher la fixation des glycopeptides. Cette résistance est souvent associée à des résistances aux bêtalactamines et aux aminosides rendant les infections à Entérocoques particulièrement difficiles à traiter. (10)
- Les **entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (e-BLSE)**. Ces

bactéries sont particulièrement préoccupantes de par la morbi-mortalité qu'elles induisent, leur capacité à transmettre leurs gènes de résistances de façon horizontale, les co-résistances associées et l'apparition de phénotypes retrouvés en communautaire (11–13).

- Les **entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)**. Le traitement de référence des e-BLSE étant les carbapénèmes, de plus en plus d'entérobactéries se sont adaptées en produisant des carbapénèmases dont les premières ont été décrites à la fin des années 1990. Compte tenu des nombreuses résistances associées, ces bactéries sont presque constamment XDR avec des cas de bactéries panrésistantes décrites.
- Les **bacilles gram négatifs non fermentants** dont les deux principaux représentants sont *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* qui, outre leur capacité à acquérir des BLSE et des carbapénèmases (14), possèdent également de nombreuses résistances naturelles et acquises, en partie par des mécanismes d'efflux et d'imperméabilité (15,16).

Les infections à bactéries multirésistantes sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité et à des conséquences économiques importantes (17–19). Cela concerne en particulier les bactériémies où ces bactéries multirésistantes sont associées à une surmortalité, expliquée en partie par un retard à la mise en place d'une antibiothérapie efficace (2,20,21). Les principaux facteurs de risque de BSI à bactéries multirésistantes en réanimation décrits, bien qu'inconstants selon les études, sont l'âge, l'exposition aux dispositifs invasifs, l'exposition préalable à une antibiothérapie, la nécessité d'une ventilation mécanique et l'existence d'une immunodépression (22–24).

## **2) Infection à SARS-CoV-2**

Le *coronavirus disease 2019* (COVID-19) est une pathologie infectieuse liée à un coronavirus découvert en décembre 2019, nommé *severe acute respiratory syndrom*

*coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Il s'agit d'un virus encapsulé à ARN de la famille des bêtacoronavirus (25). Ce dernier est responsable d'une pandémie depuis mars 2020 (26) avec environ 600 millions de cas dans le monde et 6 millions de décès (27) selon les données de l'OMS disponibles début septembre 2022. Ce virus est principalement à tropisme respiratoire et est responsable d'un tableau clinique sévère pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) nécessitant une hospitalisation en réanimation.

Le gold standard pour le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 reste à ce jour la RT-PCR. En effet, cette technique associant une rétrotranscription virale suivie d'une amplification de régions spécifiques (le plus souvent située en regard de la région Orf1ab), permet un diagnostic à la fois sensible et spécifique sur la majorité des kits actuellement autorisés (28). Elle permet par ailleurs la réalisation d'un séquençage de la protéine spike permet d'identifier les différents variants. Elle nécessite cependant du matériel et des réactifs coûteux et présente un délai de rendu de plusieurs heures. Parmi les autres méthodes proposées, les sérologies ont pour principal inconvénient de détecter uniquement une exposition au virus sans préjuger du délai depuis l'exposition et de l'efficacité de ses anticorps (29). Les tests antigéniques quant à eux ont l'avantage de permettre un dépistage très rapide avec une spécificité de quasiment 100%. Leur sensibilité d'environ 80% reste cependant insuffisante pour permettre une utilisation autre que dans le dépistage (30).

Les études épidémiologiques s'intéressant aux caractéristiques des patients hospitalisés en réanimation au cours de l'année 2020 mettaient en évidence une prédominance d'hommes (environ 60%), une médiane d'âge d'environ 65 ans. Les principales comorbidités retrouvées étaient le surpoids ou l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la présence d'une cardiopathie ischémique. De façon surprenante, peu de patients souffraient de pathologies respiratoires préexistantes, en particulier de bronchopneumopathie chronique obstructive

(BPCO), entre 4 et 8% seulement des admissions selon les études(31–33). Dans une étude multicentrique s'intéressant spécifiquement aux SDRA liés au COVID entre février et avril 2020, 63% des patients étaient intubés dans les premières 24h, et 80% des patients ont bénéficié d'une ventilation mécanique. Parmi ces derniers, 88% ont été curarisés et 70% ont bénéficié de séances de décubitus ventral. La mortalité totale était de 31% à J90 (34). Sur une autre étude réalisée aux Pays-Bas, s'intéressant à une période plus longue (de février 2020 à juin 2021), on notait une diminution de la proportion de patients bénéficiant d'une ventilation mécanique sur les « vagues » suivantes (79 contre 58%) et de la mortalité globale (26,9 contre 19,8%) (35).

Bien que la symptomatologie et la gravité de l'infection aient grandement évolué au cours du temps, environ 20% des patients hospitalisés ont nécessité une hospitalisation en soins intensifs et réanimation sur l'année 2020 (33).

## **1) SARS-CoV-2 et co-infections bactériennes**

Il est maintenant bien décrit que, si les infections à SARS-CoV-2 sont peu associées à des co-infections à l'entrée à l'hôpital (36,37), celles-ci sont corrélées à un surrisque de survenue d'infections nosocomiales, en particulier en réanimation. Ainsi, dans une cohorte multicentrique de 4994 patients hospitalisés en réanimation, Morris et al. (38) rapportaient une incidence d'environ 54% dont 25% d'infections à BMR. Si les principales co-infections rapportées sont des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (39–41) et des aspergilloses pulmonaires invasives (42,43), un surrisque de bactériémies est également retrouvé dans une étude cas témoins sur 470 patients publiée en 2021 (44). D'autres études rétrospectives ont également montré des incidences cumulées d'environ 25% en réanimation (45,46), supérieures aux incidences de bactériémies rapportées dans la littérature (1,2).

En revanche, si les incidences d'infections à BMR semblent plus élevées chez les patients COVID que les incidences décrites chez les patients non COVID (21,38,45,47,48), peu de données sont disponibles sur les bactériémies à BMR.

## **2) Objectifs de l'étude**

Nous avons donc réalisé cette étude afin de comparer l'incidence cumulée des bactériémies à BMR acquises en réanimation entre les patients COVID positifs et les patients COVID négatifs.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'influence du COVID sur la mortalité et la durée du séjour chez les patients présentant une bactériémie à BMR acquise en réanimation.

## **II) Matériel et méthode**

### **1) Population d'étude**

Nous avons réalisé un recueil rétrospectif monocentrique concernant les patients hospitalisés dans le pôle de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Roger Salengro du CHU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2020. Il s'agit d'un centre de réanimation médicale et polyvalente comportant 50 lits de réanimation et 24 lits de soins continus. Au cours des pics épidémiques, les lits de soins continus ont été transformés en lits de réanimation portant le capacitaire du pôle à plus de 100 lits de réanimation, dont 80 lits de réanimation étiquetés « COVID », le reste des lits permettant d'assurer les activités « non COVID » dont le déchocage et la toxicologie.

L'ensemble des patients de plus de 18 ans ayant séjourné plus de 48h dans le centre a été inclus. Cette cohorte a été déclarée à la « commission nationale de l'informatique et des libertés » (CNIL) sous le numéro 1482. L'ensemble des données a été anonymisée après l'inclusion des données.

### **2) Définitions**

**Une infection à SARS-CoV-2** était définie par la présence d'au moins une RT-PCR positive en nasopharyngé ou en trachéal.

**Une bactériémie acquise en réanimation était définie** par la présence d'au moins une série d'hémocultures positives survenant à partir de 48h après le début du séjour. En cas de germe typique d'une contamination cutanée, le diagnostic nécessitait la présence d'au moins 2 hémocultures positives au même germe dans un intervalle de 48h.

**Les bactéries considérées comme multirésistantes** étaient :

- Les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM)

- Les entérobactéries sécrétrices de BLSE (e-BLSE)
- Les entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC)
- Les *Pseudomonas aeruginosa* résistants au FORTUM
- Les *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème (ABRI)
- Les *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV)

A visée de simplification, le terme générique de « bactéries multirésistantes » a été utilisé pour désigner à la fois les BMR et les BHRé dans ce travail.

### **3) Données recueillies**

Les données ont été recueillies sur le logiciel Microsoft Excel® à partir du dossier patient informatisé « IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA)® ». La durée de suivi va de l'entrée à la sortie du service de réanimation. Les données collectées comprennent :

#### **Pour les caractéristiques démographiques :**

- La date de naissance et l'âge le jour de l'entrée en réanimation
- Le genre du patient
- La taille et le poids (l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé)
- Les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation (la durée d'hospitalisation a été calculée)

#### **Pour les scores de gravité :**

- IGS2 (indice de gravité simplifié 2) à l'entrée
- SOFA (*sepsis related organ failure assessment*) à l'entrée

#### **Pour les variables d'intérêt :**

- La survenue d'une bactériémie à BMR au cours du séjour
- Le statut COVID à l'admission
- Le statut vivant à la sortie

Seul le premier épisode de bactériémie à BMR était considéré pour l'analyse.

**Pour les comorbidités à l'admission :**

- Tabagisme
- Consommation éthylique chronique
- Diabète : défini comme la nécessité d'au moins un traitement anti-diabétique ou une insulinothérapie à l'entrée
- HTA : patient nécessitant au moins un traitement anti-hypertenseur à l'admission
- Coronaropathie : cardiopathie ischémique connue, revascularisée ou non
- Insuffisance cardiaque : patient présentant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite ou gauche au long cours
- Maladie thromboembolique veineuse : antécédent d'au moins une thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- Insuffisance respiratoire chronique (IRC) : trouble ventilatoire restrictif ou obstructif connu
- BPCO
- Cirrhose Child B ou C : équilibrée ou non
- Immunodépression quelle que soit la cause
  - Liée à une hémopathie maligne
  - Liée à une néoplasie solide
  - Liée à une néoplasie solide métastatique
  - Liée à une transplantation d'organe solide ou de cellules souches
  - Liées à une corticothérapie depuis plus de 3 mois ou supérieure à 0,5 mg/kg d'équivalent prednisolone
  - Liée à une infection par le VIH, quel que soit le stade
- Hospitalisation dans les 3 mois précédant la date d'entrée dans le service
- Chirurgie dans les 3 mois précédant la date d'entrée dans le service
- Antibiothérapie dans les 3 mois précédant la date d'entrée dans le service
- Antécédent de colonisation ou d'infection à BMR

**Le mode d'admission** : médical ou chirurgical

**La provenance avant l'arrivée en réanimation** : domicile, hospitalisation conventionnelle ou soins intensifs / réanimation. Etaient considérés comme hospitalisés en conventionnel ou en secteur de réanimation tout patient y ayant séjourné depuis plus de 24h.

**Pour le motif d'admission (plusieurs possibles simultanément) :**

- Insuffisance respiratoire aiguë (IRA)
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) défini selon les critères de Berlin
- Œdème aigu du poumon (OAP)
- Choc, et, si oui, choc septique (basé sur les critères SEPSIS 3)
- Sepsis (basé sur les critères SEPSIS 3)
- Insuffisance rénale aiguë (critères KDIGO 2 ou 3)
- Insuffisance hépatique aiguë
- Intoxication médicamenteuse
- Tentative d'autolyse par pendaison
- Arrêt cardiorespiratoire
- Prise en charge post-opératoire

**Pour les facteurs de risque au cours de l'hospitalisation** (considéré comme positifs si au moins un épisode) :

- Exposition aux dispositifs invasifs (voie veineuse profonde, cathéter artériel, cathéter de dialyse)
- Ventilation mécanique
- Trachéotomie
- Réalisation de séances de décubitus ventral
- Recours à une assistance circulatoire de type ECMO
- Nutrition parentérale
- Transfusion

- Exposition à une corticothérapie au cours du séjour
- Exposition au TOCILIZUMAB au cours du séjour
- Exposition aux antibiotiques au cours du séjour

**Pour les caractéristiques des patients ayant présenté une bactériémie à BMR** (à noter que ces caractéristiques n'étaient considérées positives que si elles survenaient avant le premier épisode de bactériémie).

- Le nombre total d'épisodes de bactériémies et de bactériémies à BMR au cours du séjour
- Le type de BMR impliqué dans le 1<sup>er</sup> épisode de bactériémie
- La source de la 1<sup>ère</sup> bactériémie à BMR
- La survenue d'évènements liés à la 1<sup>ère</sup> bactériémie à BMR avec :
  - La nécessité d'un changement des cathéters
  - Le recours à un traitement chirurgical
  - L'insuffisance hémodynamique définie par la reprise ou la majoration des besoins en amines vasopressives
  - L'insuffisance rénale avec recours à une épuration extrarénale
  - L'aggravation de l'insuffisance respiratoire définie par une majoration de l'oxygénothérapie > 24h ou la nécessité d'une intubation orotrachéale
  - L'insuffisance cardiaque définie par un épisode d'OAP et / ou la nécessité d'introduction de dobutamine
  - Le décès

#### **4) Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients ont été décrites par leur médiane (écart interquartile) ou en nombre (pourcentage) en fonction de leur statut quantitatif ou qualitatif respectivement.

L'effet du COVID sur la probabilité de développer une bactériémie à BMR a été estimé par un modèle de Cox. Le t0 était le jour de l'entrée en réanimation, les données étaient censurées le jour de la sortie si le patient n'avait pas présenté de bactériémie. Le décès était considéré comme un évènement compétiteur. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été testée graphiquement par le résidu de Schönfeld. Le risque de bactériémie pour les patients COVID positifs par rapport aux patients COVID négatifs a été exprimé en Hazard ratio (HR > 1 signifiant un surrisque de bactériémie).

Concernant l'analyse multivariée, les variables d'ajustement ont été choisies pour leur influence décrite sur les facteurs de risque de bactériémies à bactéries multirésistantes et comportaient : l'âge, l'IGS2, les antécédents d'immunodépression, une hospitalisation dans les 3 mois précédents, une antibiothérapie dans les 3 mois précédents, une colonisation connue à BMR à l'entrée, l'insuffisance rénale chronique dialysée.

La même procédure a été utilisée pour l'analyse de l'effet du COVID sur la durée du séjour en réanimation et la mortalité associée au statut bactériémique ou non.

Les résultats étaient considérés comme significatifs en cas de  $p < 0,05$ .

### III) Résultats

#### 1) Caractéristiques de la population

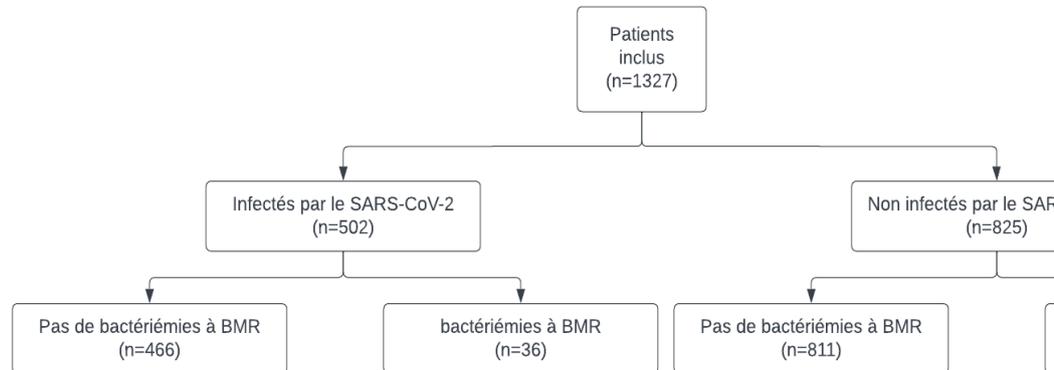


Figure 1 : flow chart de l'étude

Au total, 1327 patients ont été inclus parmi lesquels 502 étaient infectés par le SARS-CoV-2 (par la suite désignés par le terme « COVID + ») et 825 étaient hospitalisés pour une autre cause (par la suite désignés par le terme « COVID - »). Cinquante patients au total ont présenté une bactériémie à BMR (par la suite désignés par le terme « bactériémie + ») dont 14 dans le groupe non infecté et 36 dans le groupe infecté par le SARS-CoV-2. (Figure 1)

	<b>Bactériémie - COVID - (n = 811)</b>	<b>Bactériémie + COVID - (n = 14)</b>	<b>Bactériémie - COVID + (n = 466)</b>	<b>Bactériémie + COVID + (n = 36)</b>
<b>Données démographiques</b>				
Sexe masculin	508 (62)	8 (57)	339 (72)	31 (86)
Age (années)	60 (47-69)	63 (52-65)	66 (56-73)	60 (53-66)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 (22-31)	26,8 (25,7-32,7)	39,1 (25,7-34,5)	32,6 (26,2-36,8)
<b>Scores de gravité</b>				
IGS2	39,5 (29-56)	56,5 (31-65)	38 (29-51)	45 (34,5-57)
SOFA <sup>a</sup>	5 (2-8)	7 (5-10)	4 (2-7)	4,5 (3-10)
<b>Antécédents</b>				
Tabagisme actif	284 (35)	5 (35)	73 (15)	5 (13)
Ethylisme chronique	172 (21)	4 (28)	37 (8)	3 (8,3)
Diabète	227 (28)	5 (36)	148 (32)	12 (33)
HTA	373 (46)	9 (64)	243 (52)	21 (58)
Coronaropathie	109 (13)	3 (21,4)	72 (15)	4 (11)
Insuffisance cardiaque	112 (14)	3 (21,4)	38 (8,2)	1 (3)
MTEV	58 (7,2)	1 (7)	25 (5,4)	2 (6)
IRC	199 (24)	5 (36)	45 (10)	3 (8)
BPCO	126 (15)	3 (21,4)	45 (10)	3 (8)
Dialyse chronique	56 (10,6)	3 (21,4)	35 (7,5)	4 (11)
Cirrhose	48 (5,9)	1 (7)	4 (1)	2 (6)
Hémopathie maligne	63 (8)	2 (14)	22 (5)	0 (0)
Transplantation organe	58 (3,5)	0 (0)	4 (1)	1 (3)
Immunosuppresseurs	112 (14)	3 (21,4)	30 (6)	1 (3)
Corticothérapie	75 (9)	3 (21,4)	28 (6)	2 (6)
Cancer solide	105 (13)	0 (0)	31 (7)	0 (0)
Cancer métastatique	42 (5)	0 (0)	11 (2)	0 (0)
VIH	3 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Hospitalisation < 3 mois	258 (32)	8 (57)	81 (17)	6 (17)
Chirurgie < 3 mois	88 (11)	5 (35,7)	17 (3,6)	1 (3)
Antibiothérapie < 3 mois	205 (25)	7 (50)	105 (22)	10 (28)
Antécédent de BMR	73 (9)	6 (43)	22 (5)	4 (11)
<b>Provenance</b>				
Domicile	514 (63)	5 (35,7)	250 (53,6)	14 (38,9)
Secteur conventionnel	231 (28,5)	4 (28,6)	128 (27,5)	5 (13,9)
Réanimation	66 (8,1)	5 (35,7)	88 (18,9)	17 (47,2)
<b>Type d'admission</b>				
Médicale	728 (78,6)	11 (78,6)	466 (100)	36 (100)
Chirurgicale	83 (21,4)	3 (21,4)	0 (0)	0 (0)
<b>Motifs d'admission (plusieurs possibles)</b>				
IRA	318 (39,2)	1 (7,1)	444 (95)	36 (100)
SDRA	94 (11,6)	0 (0)	241 (51,8)	26 (72,2)
OAP	34(4,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
Choc	196 (24,1)	6 (42,9)	12 (2,6)	0 (0)
Sepsis	324 (40)	6 (42,9)	54 (11,6)	0 (0)
Choc septique	68 (8,4)	2 (14,3)	2 (0,4)	0 (0)
Défaillance neurologique	154 (19)	2 (14,3)	8 (1,7)	0 (0)
Insuffisance rénale	79 (9,7)	3 (21,4)	9 (1,9)	0 (0)
Insuffisance hépatique	16 (2)	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Intox. médicamenteuse	66 (8,4)	1 (7,1)	31 (6,7)	0 (0)
Pendaison	58 (3,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt cardiorespiratoire	60 (6,2)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)
Post-opératoire	50 (6,2)	3 (21,4)	1 (0,2)	0 (0)

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation.

L'ensemble des données sont exprimées en n (%) en dehors de l'âge, de l'IGS2 et de l'IMC exprimés en médiane (écart interquartile). a : données manquantes : 47 pour bactériémie -/ COVID -. 0 pour bactériémie +/ COVID -. 31 pour Bactériémie - / COVID +. 2 pour bactériémie +/ COVID -

La majorité des patients était de sexe masculin (62% dans le groupe bactériémie - / COVID - au minimum, 86% dans le groupe bactériémie + / COVID +). Les médianes d'âge se situaient entre 60 ans (groupe bactériémie - / COVID - et groupe bactériémie + / COVID +) et 66 ans pour les deux autres groupes. Le poids médian était plus important dans les groupes COVID + (39,1 kg/m<sup>2</sup> pour le groupe non bactériémique, 32,6 kg/m<sup>2</sup> pour le groupe bactériémique) que dans les groupes COVID - (26 kg/m<sup>2</sup> et 26,9 kg/m<sup>2</sup>).

Les scores de gravité médians IGS2 et SOFA étaient plus importants dans le groupe bactériémie + / COVID - que dans les 3 autres groupes. (56,5 et 7 respectivement contre 39,2 / 38 / 45 et 5 / 4 / 4,5 dans les groupes bactériémie - / COVID - ; bactériémie - / COVID + et bactériémie + / COVID +).

Concernant les comorbidités, il y avait moins de patients tabagiques et éthyliques dans les groupes COVID + que dans les groupes non-COVID. Il y avait également moins de patients insuffisants cardiaques et insuffisants respiratoires chroniques dans les groupes COVID que non COVID. De la même façon, la proportion de patients immunodéprimés était plus faible dans le groupe COVID que non COVID quelle que soit la modalité d'immunodépression (néoplasie solide, néoplasie métastatique, hémopathies malignes, transplantation d'organe solide, traitement immunosuppresseur, corticothérapie). La proportion de patient VIH était comparable mais peu pertinente du fait du très faible nombre de patient 3 dans le groupe COVID -, 1 seul dans le groupe COVID +). La proportion de patients insuffisants rénaux dialysés et cirrhotiques était globalement similaire. La proportion de patients avec une hospitalisation, une chirurgie, une antibiothérapie dans les trois mois et un antécédent de BMR était plus importante dans le groupe bactériémie + / COVID - que dans les trois autres groupes (respectivement 57% / 35,7%

/ 50% / 43% contre 32% / 11% / 25% / 9% pour le groupe bactériémie - / COVID -, 17% / 3,6% / 22% / 5% pour le groupe bactériémie - / COVID + et 17% / 3% / 28% / 11% pour le groupe bactériémie + / COVID +. A noter la faible proportion de chirurgie récente dans les groupes COVID +.

Concernant les motifs d'admission, la presque totalité des patients hospitalisés pour COVID ont été admis pour une insuffisance respiratoire aiguë (95% dans le groupe bactériémie -, 100% dans le groupe bactériémie +). La proportion de sepsis et de chocs septiques était faible dans les groupes COVID + (11,6% de sepsis et 0,4% de chocs septiques dans le groupe bactériémie - / COVID+, aucun dans le groupe bactériémie + / COVID +). Concernant les groupes COVID -, les motifs étaient plus divers avec une majorité d'admission pour insuffisance respiratoire aiguë, sepsis et états de choc. Notre pôle de réanimation ayant un recrutement à prédominance médicale, la proportion de patients hospitalisés en post-opératoire était faible.

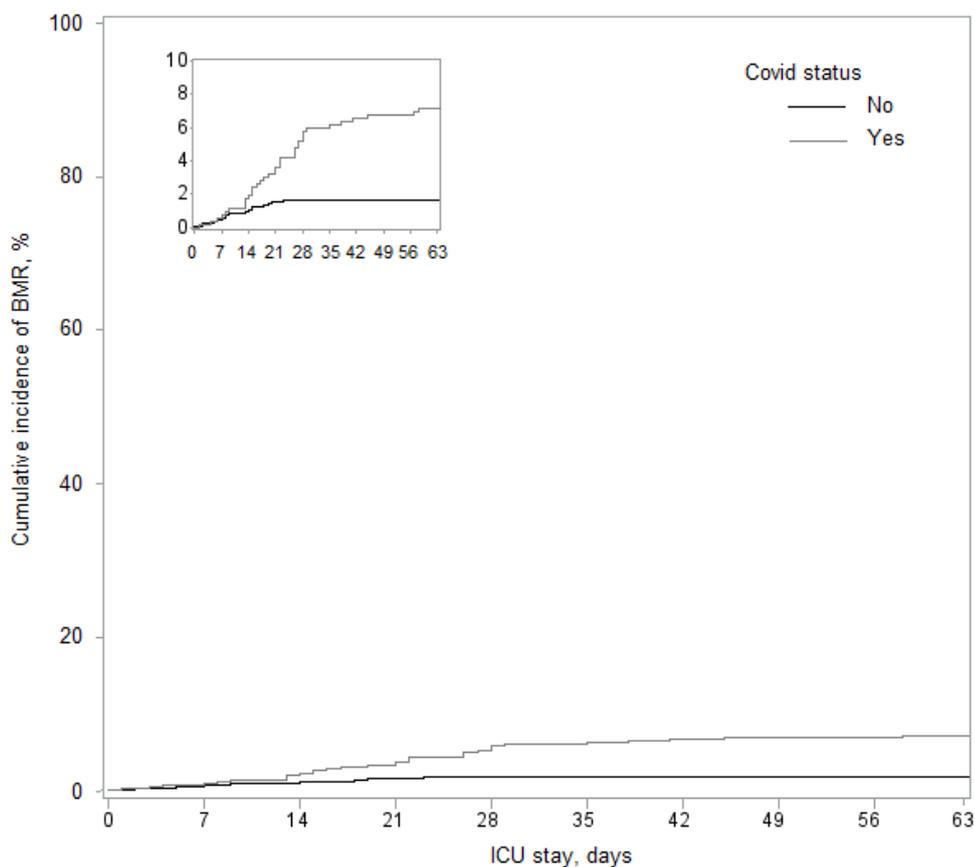
	<b>Bactériémie - COVID - (n = 811)</b>	<b>Bactériémie + COVID - (n = 14)</b>	<b>Bactériémie - COVID + (n = 466)</b>	<b>Bactériémie + COVID + (n = 36)</b>
Voie veineuse centrale	481 (59,8)	11 (78,6)	285 (61,8)	31 (86,1)
Cathéter artériel	573 (72)	10 (71,4)	336 (73)	32 (88,9)
Cathéter de dialyse	80 (9,9)	2 (14,3)	51 (10,9)	7 (19,4)
Ventilation mécanique	397 (49)	10 (71,4)	235 (50,4)	29 (80,6)
Trachéotomie	35 (4,3)	4 (28,6)	36 (7,7)	5 (13,9)
Décubitus ventral	111 (13,7)	7 (50)	87 (18,7)	16 (44,4)
ECMO	28 (3,5)	5 (35,7)	27 (5,8)	1 (2,8)
Nutrition parentérale	63 (7,8)	3 (21,4)	43 (9,3)	6 (8,3)
Transfusion	196 (24,2)	3 (21,4)	110 (23,7)	12 (34,3)
Exposition aux antibiotiques	655 (80)	11 (78,6)	437 (93,8)	35 (97,2)
Exposition aux corticoïdes	233 (28,7)	6 (42,9)	344 (73,8)	33 (91,7)
Exposition au tocilizumab	2 (0,2)	0 (0)	9 (1,9)	4 (11,1)
Exposition à d'autres immunosuppresseurs	18 (2,2)	1 (7,1)	17 (3,6)	3 (8,3)

**Tableau 2** : Caractéristiques de la population au cours du séjour. Les données sont exprimées en n (%).

Concernant les caractéristiques au cours du séjour (tableau 2), on note une proportion plus importante de patients ayant bénéficié d'une voie veineuse centrale (78,6 et 86,1% contre 59,8 et 61,8%), de séances de décubitus ventraux (50 et 44,4% contre 13,7 et 18,7%), d'une ventilation mécanique (71,4 et 80,6% vs 49 et 50,4%) et d'une trachéotomie (28,6 et 13,9% contre 4,3 et 7,7%) dans les groupes bactériémies. La presque totalité des patients COVID + ont été exposés à une antibiothérapie (93,8% pour le groupe bactériémie - et 97,2% pour le groupe bactériémie + contre respectivement 80 et 78,6%). Les patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 ont été plus exposés aux corticoïdes (73,9% pour le groupe bactériémie - et 91,7% pour le groupe bactériémie + contre respectivement 28,7 et 42,9% pour les groupes non-COVID). En revanche, l'exposition au TOCILIZUMAB était surtout présente pour le groupe bactériémie + et COVID + (11,1% contre 0, 0,2 et 1,9%) et l'exposition à d'autres immunosuppresseurs était surtout retrouvée dans les groupes ayant présenté une bactériémie (7,1% pour les patients COVID -, 8,3% pour les patients COVID + contre 2,2 et 3,6% respectivement).

## **2) Influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue d'une bactériémie à BMR**

Concernant l'analyse univariée (figure 2, tableau 3), l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas respectée graphiquement et après test statistique (Figure 3 en annexe). L'analyse a donc été segmentée en deux périodes de J0 et J14 et de J15 à la sortie au sein desquelles l'hypothèse de proportionnalité des risques était respectée. L'effet du COVID sur le risque de bactériémie était positif au global (p 0,0075) mais n'apparaissait qu'à partir du 15<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation dans l'analyse segmentée (p 0,527, HR 1,332 (0,55 – 3,24) de J0 et J14, p 0,0071, HR 3,74 (1,43-9,79) de J15 à la sortie).



**Figure 2 :** Incidences cumulées du premier épisode d'infection à bactéries résistantes en fonction du statut COVID  
 Les données ont été censurées à J63, date du dernier évènement. Le décès était considéré comme un évènement concurrent.

	<i>p</i>	Hazard ratio (IC95%)
<b>Analyse non ajustée</b>		
Effet global	0,0075	
P1 (J0 – J14)	0,527	1,332 (0,55-3,24)
P2 (J15 – sortie)	0,0071	3,74 (1,43-9,79)
<b>Analyse ajustée</b>		
Statut COVID P1	0,216	1,796 (0,71-4,54)
Statut COVID P2	0,006	4,093 (1,50-11,1)
Age (années)	0,260	0,987 (0,97-1,01)
IGS2	0,534	1,005 (0,99-1,02)
Immunodépression	0,573	0,782 (0,33-1,84)
BMR P1	0,001	4,838 (1,82-12,8)
BMR P2	0,882	1,097 (0,32-3,70)
Hospitalisation < 3 mois	0,735	0,865 (0,37-2,00)
Antibiothérapie < 3 mois	0,257	1,561 (0,72-3,36)
Dialysé chronique	0,072	2,203 (0,93-5,21)

**Tableau 3 :** Influence du statut COVID sur l'incidence cumulée du premier épisode de bactériémie à BMR

Les données sont exprimées en n (%) en dehors de l'âge et de l'IGS2 exprimés en moyenne +/- écart type. P1 correspond à la période entre J0 et J14 inclus, P2 à la période entre J15 et la sortie.

Concernant l'analyse multivariée (tableau 3), l'hypothèse de proportionnalité des risques était respectée pour le statut COVID mais pas pour le statut BMR (tableau 7 en annexe). L'analyse a donc été effectuée sur deux périodes (J0 à J14, J15 à la sortie) au sein desquelles cette hypothèse était respectée. L'effet de l'infection à SARS-CoV-2 sur le risque de bactériémie reste significatif à partir de J15 (p 0,0060, HR 4,09 (1,50 – 11,17) après ajustement sur l'âge, l'IGS2, le statut immunodéprimé, la colonisation à BMR, l'hospitalisation et l'antibiothérapie récente, l'antécédent de dialyse chronique). Parmi les variables d'ajustement, la colonisation à BMR à l'entrée ne présentait un effet significatif que sur les 14 premiers jours d'hospitalisation (p 0,0015, HR 4,939 (1,82-12,83) entre J0 et J14, p 0,088, HR 1,10 (0,32-3,70) entre J15 et la sortie). Les autres variables d'ajustement n'avaient pas d'effet significatif sur le risque de survenue de bactériémie.

### **3) Caractéristiques des patients présentant une bactériémie à BMR au cours du séjour en fonction de leur statut COVID**

Concernant les germes en cause dans le 1<sup>er</sup> épisode de bactériémie à BMR (tableau 4), la quasi-totalité des germes retrouvés sont des BGN. On note cependant une plus grande proportion d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (22,2 contre 7,1%), d'ABRI (36,1 contre 14,1%) et de *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants (5,5% vs 0) dans le groupe COVID + que dans le groupe COVID -.

La majorité des portes d'entrées (tableau 4) étaient pulmonaires ou liées à un cathéter quel que soit le statut COVID (55,5 et 27,8% pour le groupe COVID -, 42,8 et 14,3% pour le groupe COVID +). On note cependant une proportion de portes d'entrées non identifiées plus importante dans le groupe COVID + (35,7 vs 11,1%).

Concernant les défaillances d'organes entraînées par le premier épisode de bactériémie à BMR (tableau 4), les principales défaillances étaient respiratoires et hémodynamiques dans les deux groupes avec une proportion plus importante de défaillances dans le groupe COVID (63,9% de défaillances respiratoires et 50% de défaillances hémodynamiques contre 42,9% et 28,6% respectivement).

	<b>COVID + (n = 36)</b>	<b>COVID – (n = 14)</b>
<b>Nombre de bactériémies</b>		
Total	2,44 +/-1,22	1,14 +/-0,53
Bactériémies à BMR	1,25 +/-0,69	1,74 +/-1,72
<b>Type de bactéries multirésistantes</b>		
e-BLSE	12 (33,3)	11 (71,4)
EPC	8 (22,2)	1 (7,1)
ABRI	13 (36,1)	2 (14,2)
<i>P. aeruginosa</i> multirésistant	2 (5,5)	0 (0)
SARM	1 (2,7)	0 (0)
ERV	0 (0)	0 (0)
<b>Source de la première bactériémie à BMR</b>		
Cathéter	2 (14,3)	10 (27,8)
Intra-abdominale	0 (0)	1 (2,8)
Pulmonaire	6 (42,8)	20 (55,5)
Urinaire	0 (0)	0 (0)
Cutanée / tissus mous	0 (0)	0 (0)
Multiple	0 (0)	1 (2,7)
Indéterminée	5 (35,7)	4 (11,1)
<b>Événements liés à la première bactériémie à BMR</b>		
Changement cathéter	31 (86,1)	9 (64,2)
Traitement chirurgical	1 (2,8)	0 (0)
Défaillance hémodynamique	18 (50)	4 (28,6)
Défaillance respiratoire	23 (63,9)	6 (42,9)
Défaillance rénale	2 (5,6)	0 (0)
Défaillance cardiaque	0 (0)	0 (0)
Défaillance hépatique	1 (2,8)	0 (0)

**Tableau 4 :** Caractéristiques des patients présentant une bactériémie à BMR au cours du séjour en fonction de leur

Toutes les données sont exprimées en n (%) en dehors du nombre de bactériémie total et à BMR exprimé en moyenne +/- écart type.

statut COVID.

#### 4) Impact sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	p	HR (IC 95%)	p d'interaction	p	HR (IC 95%)	p d'interaction
Association entre bactériémie à BMR et décès en réanimation selon le statut COVID						
Global	0,038	1,76 (1,03-3,00)		0,032	1,80 (1,05-3,09)	
COVID -	0,550	1,35 (0,50-3,70)		0,498	1,36 (0,50-3,70)	
COVID +	0,019	2,11 (1,13-3,93)	0,453	0,019	2,11 (1,13-3,93)	0,554
Association entre bactériémie à BMR et durée de séjour selon le statut COVID						
Global	0,012	0,61 (0,42-0,90)		0,28	0,84 (0,92-1,15)	++
COVID -	0,289	0,74 (0,42-1,29)		0,329	0,76 (0,43-1,32)	
COVID +	0,990	1,00 (0,69-1,43)	0,370	0,753	1,06 (0,73-1,52)	0,311

**Tableau 5** : Impact du COVID sur la mortalité et la durée de séjour en réanimation chez les patients présentant une bactériémie à BMR

Les analyses multivariées ont été ajustées sur l'âge, le score IGS2, le statut immunodéprimé, une hospitalisation dans les 3 mois précédant l'hospitalisation, une antibiothérapie dans les 3 mois précédant l'hospitalisation, un antécédent de BMR, un antécédent d'insuffisance rénale chronique dialysée.

La survenue d'une bactériémie à bactéries multirésistantes au cours du séjour en réanimation est significativement associée à une augmentation de la mortalité (HR 1,76 (1,03-3,00)). L'effet persiste après ajustement en analyse multivariée (HR 1,80 (1,05-3,09)). Cependant, la survenue concomitante d'une infection à SARS-CoV-2 n'a pas d'effet significatif sur la mortalité liée à la survenue d'une bactériémie à bactéries multirésistantes (p d'interaction 0,453 en univarié, 0,554 après ajustement).

La survenue d'une bactériémie à bactéries multirésistantes est associée à l'augmentation de la durée de séjour en réanimation (HR 0,61 (0,42-0,90)) en analyse univariée mais l'effet n'est pas maintenu après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 0,84 (0,92-1,15)). A noter que le Hazard ratio représente ici la probabilité de sortir vivant de réanimation, un HR < 1 est donc à interpréter comme un allongement de la durée de séjour. La survenue concomitante

d'une infection à SARS-CoV-2 n'a pas d'effet significatif sur cette probabilité (p d'interaction 0,370 en univarié, 0,311 après ajustement sur les facteurs de confusion).

## **IV) Discussion**

Notre étude a montré que les infections à SARS-CoV-2 entraînaient un surrisque de survenue de bactériémies impliquant des bactéries multirésistantes en réanimation. Cet effet était persistant après ajustement sur les facteurs de confusion. De façon intéressante, cet effet n'était significatif qu'à partir du 15<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, ce qui peut être expliqué par le fait que la durée d'hospitalisation en réanimation fasse partie des principaux facteurs de risque de BMR. Cela est comparable aux données retrouvées par Buetti et al. (44) dans leur étude cas-témoins qui montrait un surrisque de bactériémie apparaissant à partir du 7<sup>ème</sup> jour chez les patients COVID +. De la même façon, cela est cohérent avec les nombreuses données montrant la rareté des co-infections à l'admission pour les patients infectés à SARS-CoV-2 mais la fréquence des infections secondaires par la suite (36,37).

En revanche, la présence d'une infection à SARS-CoV-2 n'avait pas d'effet significatif sur la durée d'hospitalisation et la mortalité associée aux bactériémies à BMR malgré une possible tendance positive (HR 1,36 (0,50-3,70) chez les patients COVID - contre 2,11 (1,13-3,93) pour les patients COVID + pour la mortalité en réanimation, HR 0,76 (0,43-1,32) contre 1,06 (0,73-1,52)) pour la durée de séjour. Cela peut être expliqué par le faible nombre d'évènements à l'origine d'un manque de puissance.

Peu de données physiopathologiques sont disponibles pour expliquer ce surrisque d'infections bactériennes et notamment de bactériémies chez les patients infectés à SARS-CoV-2 en réanimation. Si ces derniers sont exposés à de nombreux facteurs de risques connus d'infections (séjour prolongé, antibiothérapies fréquentes, dispositifs invasifs ...), l'infection COVID semble être un facteur de risque indépendant d'infection (39,40,44).

Les premières hypothèses formulées au début de la pandémie se basaient sur un raisonnement par analogie avec les autres viroses respiratoires, en particulier les épidémies grippales (49). Cependant, il est assez vite apparu des profils différents tant sur le délai de survenue, la majorité des patients hospitalisés en réanimation pour une grippe grave présentant une surinfection bactérienne dès l'entrée (50,51), que sur la nature des germes retrouvés, les infections grippales étant le plus souvent associées à des surinfections respiratoires liées à des colonisant des voies respiratoires de l'oropharynx, en particulier *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* (51–53). La physiopathologie des co-infections bactériennes dans les pneumonies grippales, basées sur des altérations muqueuses, une altération de la réponse immunitaire locale et une coopération entre les pathogènes (49) ne semble donc pas pouvoir être transposée dans les infections à SARS-CoV-2.

Une hypothèse possible est l'exposition aux immunosuppresseurs, en particulier les corticoïdes, fréquemment utilisés à la phase initiale des infections à SARS-CoV-2. En effet, de par leur effet immunosuppresseur sur l'immunité tant innée qu'adaptative (54) les corticostéroïdes sont classiquement associés à un surrisque infectieux (55). Cependant, les données disponibles chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 sont contradictoires. En effet, plusieurs études montrent des incidences comparables tant dans les études évaluant le bénéfice de la corticothérapie sur la mortalité (56,57), que dans plusieurs études évaluant spécifiquement le risque de complications infectieuses de la corticothérapie chez les patients COVID et non COVID (58–60). En revanche, il existe des données contradictoires notamment dans une étude observationnelle multicentrique de 4994 patients publiée par Morris et al. qui retrouvait un surrisque d'infection significatif (71 contre 52%), notamment à BMR (17 contre 5%) (38). Plusieurs autres études rétrospectives retrouvaient également un surrisque infectieux (46,61,62). De façon intéressante, il ne semble pas y avoir de surrisque infectieux associé à l'utilisation d'anti-IL6, en particulier de TOCILIZUMAB chez les patients COVID dans les essais

randomisés contrôlés qui évaluent leur efficacité chez les patients infectés à SARS-CoV-2 (63,64). De la même façon, l'exposition aux anti-IL6 ne semble pas associée à un surrisque infectieux dans les études évaluant les co-infections bactériennes chez les patients COVID (48,61).

Un autre facteur pouvant expliquer ce surrisque d'infection bactérienne sont les altérations immunitaires associées au COVID. En effet, la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 semble étroitement liée à une dysrégulation immunitaire majeure, souvent comparée à « l'orage cytokinique » retrouvé dans les chocs septiques (65,66). Les données actuellement disponibles suggèrent une première phase avec une activation majeure de l'immunité innée (avec une hypersécrétion notamment d'IL-6 (67)) associée à une hyperactivation CD4 et CD8 restant toutefois aspécifique et peu efficace et évoluant rapidement vers l'apoptose et une lymphopénie CD4 et NK chez les patients les plus sévères (68) potentiellement par une présentation d'antigènes inefficace (65,66). Cette activation incontrôlée va évoluer vers un « épuisement immunitaire » entre J7 et J10 similaire à celui observé dans les chocs septiques avec notamment une surexpression de marqueurs PD-1 et HLA-DR+ considérés comme des marqueurs d'épuisement lymphocytaire et d'immunoparalysie (68). Si les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris, plusieurs études *in vitro* ont montré une activation immunitaire inefficace après stimulation par divers pathogènes au cours de la phase secondaire de l'infection à SARS-CoV-2 (69–71). Cette évolution biphasique est donc une hypothèse intéressante pouvant expliquer en partie la survenue secondaire d'un surrisque infectieux. C'est particulièrement le cas des patients de réanimation, qui ont par définition les atteintes les plus sévères et souffrent donc d'une dysrégulation immunitaire plus importante, à la fois cause et conséquence de l'infection virale.

Notre étude est limitée par plusieurs facteurs, en premier lieu son caractère rétrospectif et monocentrique rendant difficile une généralisation des résultats, ce d'autant plus que la survenue d'infections à bactéries résistantes est très dépendante des pratiques et de l'écologie locale. Cependant, l'incidence des bactériémies à BMR dans le groupe non COVID est comparable à celle décrite dans les cohortes multicentriques (1). De la même façon, la nature des germes retrouvés dans notre étude est comparable à celle des données de la littérature, tant chez les patients non COVID (2) que chez les patients COVID (44,48) avec une majorité de BGN et notamment d'*Acinetobacter baumannii*. Une exception est la cohorte rétrospective publiée par Giacobbe et al. qui retrouve une sur-représentation de bactériémies à cocci gram positif, notamment des Entérocoques, chez les patients COVID hospitalisés dans leur centre (46,72). Un facteur explicatif proposé par les auteurs est l'utilisation probabiliste large de céphalosporines anti-SARM dans leur centre entraînant une pression de sélection sur les BGN et les SARM (46).

Par ailleurs, les données sur les expositions au cours du séjour ont été analysées de façon binaire sans précision sur la durée d'exposition aux dispositifs invasifs et à la ventilation mécanique. De la même façon nous n'avons pas récolté de données sur la posologie et la durée d'exposition aux immunosuppresseurs, en particulier à la corticothérapie. Ces facteurs étant des facteurs de risque connus d'infections à bactéries résistantes, l'absence de prise en compte (73) de ces éléments peut entraîner des biais de confusion. De même, la colonisation à BMR a été collectée uniquement à l'entrée dans le service, il pourrait être intéressant d'obtenir le statut colonisé au cours du séjour et notamment juste avant la survenue de l'épisode de bactériémie à BMR, l'absence de colonisation ayant une valeur prédictive négative importante sur le risque d'infection à BMR chez les patients non COVID (74–76).

## **V) Conclusion**

En conclusion, nous avons montré dans cette étude monocentrique rétrospective un surrisque de bactériémie à BMR chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Cela est cohérent avec les données de la littérature qui montrent un surrisque d'infections et de bactériémies chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Les mécanismes physiopathologiques de ce surrisque sont encore mal connus, les principales hypothèses sont celles d'une dysrégulation immunitaire par effet direct du virus mais également l'exposition aux thérapeutiques employées.

Si nous n'avons pas pu mettre en évidence de conséquences sur la durée de séjour ou la mortalité de ce surrisque de bactériémies à BMR par probable manque de puissance statistique, les conséquences à court et moyen terme pour les patients sont potentiellement importantes du fait de la morbi-mortalité connue associée aux infections à BMR.

De façon plus globale, il existe actuellement une « pandémie » d'infections à bactéries résistantes avec d'importantes conséquences humaines, épidémiologiques et économiques, motivant l'OMS à en faire une priorité de santé publique (77,78). S'il est actuellement difficile de prédire les conséquences de la pandémie d'infection à SARS-CoV-2 sur cette « pandémie » de bactéries résistantes, les hospitalisations, notamment en soins intensifs et l'utilisation massive d'antibiotiques font évoquer par de nombreux experts le risque d'une aggravation de l'antibiorésistance dans le monde dans les prochaines années, avec de possibles conséquences majeures en termes de santé publique (79–81).

# BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 21 avr 2020;323(15):1478- 87.
2. Tabah A, Kourenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 1 déc 2012;38(12):1930- 45.
3. Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2011;11(1):30- 8.
4. Duan N, Sun L, Huang C, Li H, Cheng B. Microbial Distribution and Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Infections in Different Intensive Care Units. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [cité 4 sept 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.792282>
5. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2006;42(8):1118- 26.
6. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):R100.
7. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2012;18(3):268- 81.
8. Russotto V, Cortegiani A, Graziano G, Saporito L, Raineri SM, Mammina C, et al. Bloodstream infections in intensive care unit patients: distribution and antibiotic resistance of bacteria. *Infect Drug Resist*. 10 août 2015;8:287- 96.
9. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. oct 1997;10(4):781- 91.
10. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*. 15 août 2012;3(5):421- 569.
11. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 1 mars 2008;8(3):159- 66.
12. Bradford PA. Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clin Microbiol Rev*. oct 2001;14(4):933- 51.
13. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. févr 2007;59(2):165- 74.
14. Livermore DM, Woodford N. The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol*. 1 sept 2006;14(9):413- 20.
15. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2006;43 Suppl 2:S49-56.
16. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. juin 2015;45(6):568- 85.
17. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:137.
18. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 21 déc 2017;12(12):e0189621.

19. Naylor NR, Pouwels KB, Hope R, Green N, Henderson KL, Knight GM, et al. The health and cost burden of antibiotic resistant and susceptible *Escherichia coli* bacteraemia in the English hospital setting: A national retrospective cohort study. *PLOS ONE*. 10 sept 2019;14(9):e0221944.
20. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2005;49(2):760-6.
21. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cueto M, García MV, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2012;56(1):472-8.
22. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis*. 26 déc 2012;12:375.
23. Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 30 juill 2010;10:228.
24. Patel SJ, Oliveira AP, Zhou JJ, Alba L, Furuya EY, Weisenberg SA, et al. Risk factors and Outcomes of Infections Caused by Extremely Drug-Resistant Gram-Negative Bacilli in Patients Hospitalized in Intensive Care Units. *Am J Infect Control*. juin 2014;42(6):626-31.
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 22 févr 2020;395(10224):565-74.
26. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
27. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
28. Nalla AK, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*. 26 mai 2020;58(6):e00557-20.
29. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 15 janv 2021;172:112752.
30. Khalid MF, Selvam K, Jeffry AJN, Salmi MF, Najib MA, Norhayati MN, et al. Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn Basel Switz*. 4 janv 2022;12(1):110.
31. Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ Can Med Assoc J*. 29 juin 2020;192(26):E694-701.
32. 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.
33. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *The BMJ*. 22 mai 2020;369:m1966.
34. 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.
35. Characteristics and outcome of COVID-19 patients admitted to the ICU: a nationwide cohort study on the comparison between the first and the consecutive upsurges of the second wave of the COVID-19 pandemic in the Netherlands | *Annals of Intensive Care* | Full Text [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-021-00978-3>
36. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary

- infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2020;26(12):1622- 9.
37. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. août 2020;81(2):266- 75.
38. Conway Morris A, Kohler K, De Corte T, Ercole A, De Grooth HJ, Elbers PWG, et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit Care*. 3 août 2022;26:236.
39. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 11 janv 2021;25(1):25.
40. 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.
41. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 204(8):921 - 32.
42. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 28 juill 2020;ciaa1065.
43. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One*. 2021;16(3):e0238825.
44. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, et al. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. févr 2021;47(2):180- 7.
45. Amarsy R, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, et al. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *Int J Infect Dis*. 1 janv 2022;114:90- 6.
46. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13319.
47. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. janv 2022;50(1):32- 8.
48. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. août 2021;160(2):454- 65.
49. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi H ali abraham, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097- 111.
50. 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.
51. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA*. 16 janv 2013;309(3):275 - 82.
52. den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 1 mai 2013;13(5):409- 15.
53. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza A(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis*. 7 déc 2018;18(1):637.
54. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 15 mars 2011;335(1):2- 13.

55. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 15 août 2013;9(1):30.
56. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1307- 16.
57. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1298- 306.
58. Dupuis C, de Montmollin E, Buetti N, Goldgran-Toledano D, Reignier J, Schwebel C, et al. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network. *PLoS ONE*. 4 août 2021;16(8):e0255644.
59. 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*. 31 mai 2021;11:87.
60. Ritter LA, Britton N, Heil EL, Teeter WA, Murthi SB, Chow JH, et al. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med*. oct 2021;36(10):1201- 8.
61. Meynaar IA, van Rijn S, Ottens TH, van Burgel ND, van Nieuwkoop C. Increased risk of central line-associated bloodstream infection in COVID-19 patients associated with dexamethasone but not with interleukin antagonists. *Intensive Care Med*. 2022;48(7):954- 7.
62. Scaravilli V, Guzzardella A, Madotto F, Beltrama V, Muscatello A, Bellani G, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: a propensity-matched cohort study. *Crit Care*. 13 juin 2022;26(1):176.
63. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 22 avr 2021;384(16):1503- 16.
64. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 16 sept 2021;385(12):1147- 9.
65. Bellinvia S, Edwards CJ, Schisano M, Banfi P, Fallico M, Murabito P. The unleashing of the immune system in COVID-19 and sepsis: the calm before the storm? *Inflamm Res*. 2020;69(8):757- 63.
66. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune Response and COVID-19: A mirror image of Sepsis. *Int J Biol Sci*. 9 juill 2020;16(14):2479- 89.
67. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2020;146(1):128-136.e4.
68. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 10 juin 2020;27(6):992-1000.e3.
69. Tappe B, Lauruschkat CD, Strobel L, Pantaleón García J, Kurzai O, Rebhan S, et al. COVID-19 patients share common, corticosteroid-independent features of impaired host immunity to pathogenic molds. *Front Immunol*. 2022;13:954985.
70. Moser D, Biere K, Han B, Hoerl M, Schelling G, Choukér A, et al. COVID-19 Impairs Immune Response to *Candida albicans*. *Front Immunol*. 26 févr 2021;12:640644.
71. Nomani M, Varahram M, Tabarsi P, Hashemian SM, Jamaati H, Malekmohammad M, et al. Decreased neutrophil-mediated bacterial killing in COVID-19 patients. *Scand J Immunol*. sept 2021;94(3):e13083.
72. Bonazzetti C, Morena V, Giacomelli A, Oreni L, Casalini G, Galimberti LR, et al. Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Crit Care Med*. janv 2021;49(1):e31- 40.
73. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit - PubMed [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/resources->

74. Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot JP, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med.* avr 2016;44(4):699- 706.
75. Houard M, Rouzé A, Ledoux G, Six S, Jaillette E, Poissy J, et al. Relationship between digestive tract colonization and subsequent ventilator-associated pneumonia related to ESBL-producing Enterobacteriaceae. *PLoS ONE.* 8 août 2018;13(8):e0201688.
76. Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel AS, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2 févr 2017;7:13.
77. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. :105.
78. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 1 mars 2018;18(3):318- 27.
79. Cogliati Dezza F, Arcari G, Alessi F, Valeri S, Curtolo A, Sacco F, et al. Clinical Impact of COVID-19 on Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacilli Bloodstream Infections in an Intensive Care Unit Setting: Two Pandemics Compared. *Antibiot Basel Switz.* 9 juill 2022;11(7):926.
80. Yam ELY. COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *J Travel Med.* 26 sept 2020;27(6):taaa098.
81. Mahoney AR, Safaee MM, Wuest WM, Furst AL. The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *iScience.* 13 mars 2021;24(4):102304.
82. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707- 10.
83. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957- 63.
84. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/journals/jama/fullarticle/2492881>
85. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.

# ANNEXES

	0	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	300-400	200-300	100-200 et VM	< 100 et VM
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Hypotension	PAm > 70 mmHg	PAm < 70 mmHg sans amines	Dopamine < 5 ou dobutamine	Dopamine 5-15 ou adrénaline < 0,1 ou noradrénaline 0,1	Dobutamine > 15 Adrénaline > 0,1 Noradrénaline > 0,1
Plaquettes (G/L)	> 150	100-150	50-100	20-50	20
Bilirubine (mg/L)	< 12	12-19	20-59	60-119	> 120
Créatininémie (mg/dL) ou diurèse (< mL/j)	< 12	12-19	20-34	35-49 ou urine < 500	> 50 ou urine < 200

Tableau 6 score SOFA pour sepsis related organ failure assessment.

D'après (82) Posologie des amines exprimées en µg/kg/min

Age (années)		Urée (mg/L)	
< 40	0	10	0
40-59	7	10-29,6	6
60-69	12	30	10
70-74	15	Natrémie (mEq/L)	
75-79	16	< 125	5
> 80	18	125-144	0
Fréquence cardiaque (/min)		> 145	1
< 40	11	Kaliémie (mEq/L)	
40-69	2	< 3	3
70-119	0	3-4,9	0
120-159	4	> 5	3
> 160	7	Bicarbonatémie (mEq/L)	
Pression artérielle systolique (mmHg)		< 15	6
< 70		15-19	3
70-99		> 20	0
100-199		Bilirubine (mg/L)	
> 200		< 4	0
Température > 39°C		4-5,9	4
Non	0	> 6	9
Oui	3	Leucocytes (G/L)	
Score de Glasgow		< 1	12
14-15	0	1 – 19,9	0
11-19	5	> 20	3
9-10	7	Pathologies chroniques	
6-8	13	Néoplasie métastatique	9
< 6	26	Hémopathie maligne	10
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)		SIDA	17
< 100	11	Type d'admission	
100-199	9	Chirurgie programmée	0
> 200	6	Médicale	6
Pas de ventilation mécanique ou VNI	0	Chirurgie non programmée	8

Tableau 7: indice de gravité simplifié 2 (IGS2).D'après (83)

<b>Sepsis</b>
Dysfonction d'un ou plusieurs organes liée à une réaction dérégulée de l'hôte face à une infection
En pratique, patient avec un tableau de possible infection + : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 ou 3 critères du quick SOFA (confusion, PAs &lt; 100 mmHg, FR &gt; 22/min)</li> <li>- SOFA à 2 ou plus, ou augmentation du SOFA de plus de 2 points par rapport à la base</li> </ul>
<b>Choc septique</b>
Sepsis ET nécessité de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg ET lactatémie artérielle supérieure à 2 ET anomalies persistantes malgré la correction de la volémie

Tableau 8 : définition du sepsis et du choc septique

D'après (84)

<b>Stade</b>	<b>Hausse de la créatininémie</b>	<b>Volume urinaire des 24h</b>
1	> 3 mg/L OU 1,5 à 1,9 fois la base	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 à 12h
2	2 à 2,9 fois la base	< 0,5 mL/kg/h pendant plus de 12h
3	> 40 mg/L OU > 3 fois la base	< 0,3 mL/kg/h pendant plus de 24h OU Anurie pendant plus de 12h

Tableau 9 : score KDIGO de stadification des insuffisances rénales aiguës

D'après (85)

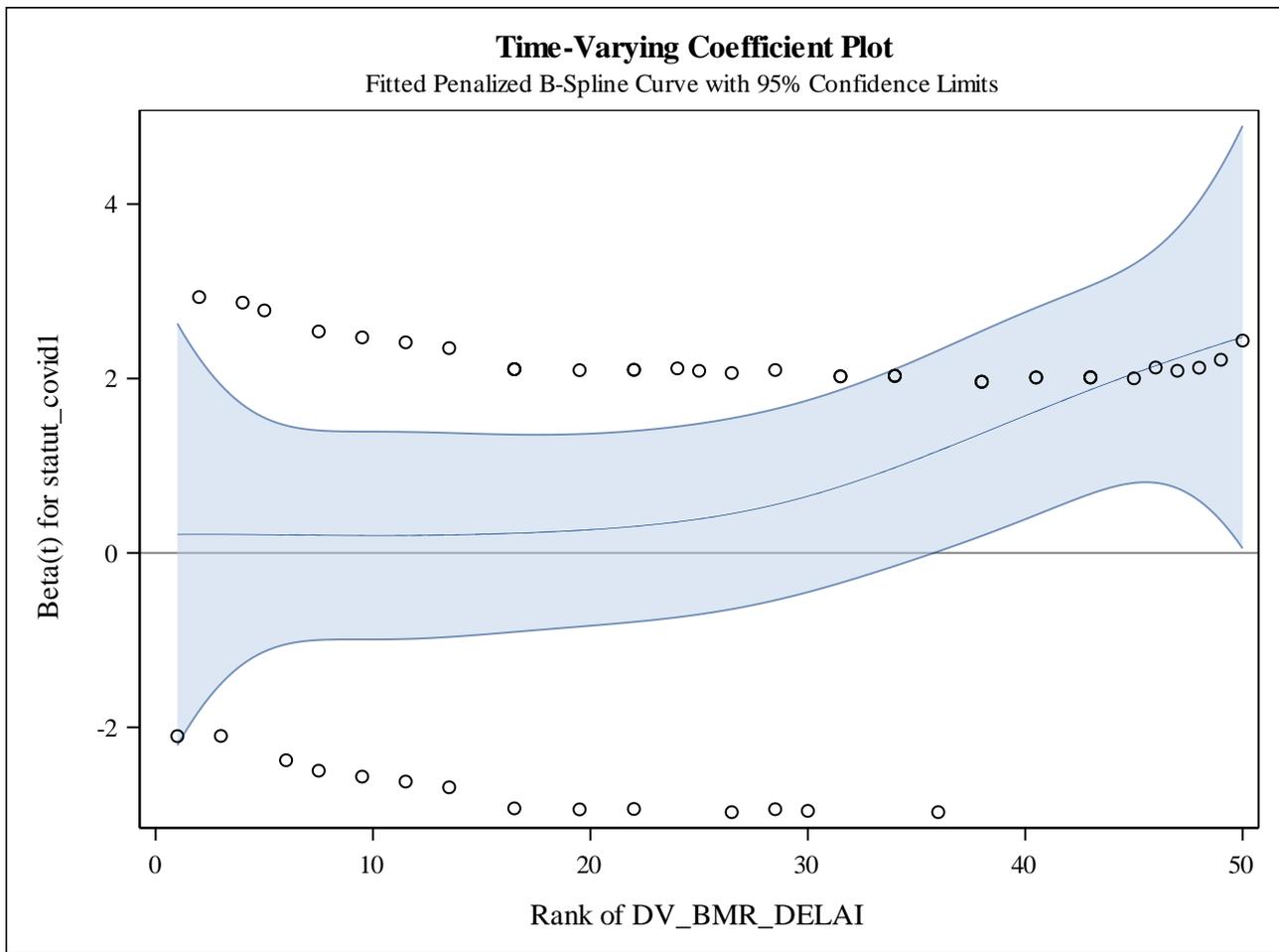


Figure 3 : évaluation graphique de la proportionnalité des risques entre le risque de bactériémie en fonction du statut COVID par les résidus de Schönfeld

Transform	Predictor	Correlation	ChiSquare	Pr >		Pr >  t
	Variable			ChiSquare	t Value	
RANK	statut_covid1	0.2231	2.5838	0.1080	1.59	0.1194
RANK	age	-0.0763	0.1929	0.6605	-0.53	0.5985
RANK	IGS2	-0.0620	0.2336	0.6289	-0.43	0.6688
RANK	DV_cmb_is	-0.1090	0.6625	0.4157	-0.76	0.4513
RANK	hospit_recente	-0.1068	0.4156	0.5192	-0.74	0.4603
RANK	atb_recente	0.1117	0.6047	0.4368	0.78	0.4399
RANK	atcd_bmr	-0.2820	3.2456	0.0716	-2.04	0.0473
RANK	cmb_insuf_rein_chro	0.0980	0.5761	0.4478	0.68	0.4984

Tableau 10 : test de la proportionnalité des risques en vue de l'analyse multivarié évaluant l'association entre infection à SARS-CoV-2 et bactériémie à BMR

**AUTEUR** : PIANTONI Antoine

**Date de soutenance** : 18/10/2022

**Titre de la thèse** : Influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue de bactériémies à bactéries multirésistantes en réanimation

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement** : Réanimation

**DES** : Médecine intensive réanimation

**Mots-clés** : SARS-CoV-2, bactériémie, bactéries multirésistantes, réanimation

**Introduction** : Les bactériémies constituent une complication infectieuse fréquente des séjours en réanimation et la proportion d'infections impliquant des bactéries multirésistantes (BMR) est en augmentation. Le SARS-CoV-2 a entraîné une augmentation importante du nombre de séjours en réanimation depuis 2020 et semble être associé à un surrisque de survenue d'infections secondaires telles que les pneumonies et les bactériémies. L'impact du COVID sur la survenue de bactériémies à bactéries résistantes est peu étudié. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la survenue de bactériémies à BMR en réanimation. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'influence du COVID sur la mortalité et la durée de séjour chez les patients présentant une bactériémie à BMR.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, incluant l'ensemble des patients ayant été hospitalisés pendant plus de 48h dans le pôle de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital SALENGRO du CHU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020. Le statut COVID, la survenue d'une bactériémie à BMR, les données démographiques, les motifs d'admission, les comorbidités, l'exposition aux antibiotiques, aux dispositifs invasifs et aux immunosuppresseurs ont été collectés à l'aide du dossier patient informatisé. Les données ont été comparées à l'aide d'un modèle de Cox.

**Résultats** : 1327 patients ont été inclus dans l'analyse dont 502 patients COVID+. Une bactériémie à BMR est survenue chez 36 patients COVID (7%) et 14 patients COVID - (1,6%). Le COVID était associé à une augmentation significative du risque de survenue de bactériémie à BMR à partir du 15<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation tant en analyse univariée (HR 3,74 (1,43-9,79)) qu'après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 4,09 (1,50-11,1)). Concernant les objectifs secondaires, il y avait une tendance non significative à un surrisque de décès chez les patients COVID + présentant une bactériémie par rapport aux patient COVID -(HR 2,11 (1,13-3,93) vs 1,36 (0,50-3,70), p d'interaction 0,55). Les résultats étaient comparables concernant la durée d'hospitalisation en réanimation (HR 1,06 (0,73-1,52) vs 0,76 (0,43-1,32), p d'interaction 0,31).

**Conclusion** : Dans notre étude, le COVID était associé à un surrisque de bactériémies à BMR. Il n'existait pas d'augmentation significative de la mortalité ou de la durée de séjour associée au COVID chez les patients bactériémiques.

**Composition du Jury** :

**Président** :

Monsieur le Professeur Saadalla NSEIR

**Assesseurs** :

Madame le Docteur Caroline LOIEZ

Monsieur le Docteur Emmanuel FAURE

**Directeur de thèse** :

Madame le Docteur Marion HOUARD

