



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Relation entre la COVID-19 et le risque de survenue de bactériémie nosocomiale en réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 23 mai 2023 à 16h
au Pôle recherche
par **Sarah RUFFIER DES AIMES**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Marion HOUARD

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BSI	Bloodstream Infection
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
DV	Décubitus ventral
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EER	Epuration extra-rénale
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Indice de masse corporelle
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
OAP	Œdème aigu pulmonaire
PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
RT-PCR	Reverse transcriptase – Polymerase Chain Reaction
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
USI	Unité de soins intensifs
VM	Ventilation mécanique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VVC	Voie veineuse centrale

TABLE DES MATIERES

Résumé	7
Abstract.....	8
Introduction	9
I. Bactériémies en soins intensifs.....	9
II. Infection à SARS-CoV-2	11
III. La COVID-19 en USI	12
IV. Co-infections virales et bactériennes en USI	14
V. Objectifs de l'étude	17
Matériels et méthodes.....	18
I. Design de l'étude et population étudiée.....	18
II. Définitions.....	18
III. Collecte des données	19
IV. Analyse statistique.....	22
Résultats	25
I. Flow chart et description de la population étudiée	25
II. Résultats pour l'objectif principal	30
III. Résultats pour les objectifs secondaires.....	33
Discussion	36
I. Principaux résultats et validité externe	36
II. Interprétation des résultats	37
III. Limites de notre étude	41
IV. Implications cliniques.....	42
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	46
Annexes	52
Annexe 1 : Score Index de Gravité Simplifié II (IGS II) (85).....	52
Annexe 2 : Score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (86)	53

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques de la population à l'admission en réanimation.....	27
<u>Tableau 2</u> : Évolution de la population étudiée dans le service.....	29
<u>Tableau 3</u> : Influence de la COVID-19 sur le risque de développer une bactériémie nosocomiale en USI.....	31
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des bactériémies en fonction du statut COVID.....	32
<u>Tableau 5</u> : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la durée de séjour en USI...	33
<u>Tableau 6</u> : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la mortalité en réanimation.	34
<u>Tableau 7</u> : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la durée de ventilation mécanique.....	35
<u>Figure 1</u> : Flow chart de l'étude.....	25
<u>Figure 2</u> : Incidence cumulée des bactériémies nosocomiales chez les patients COVID + et COVID – en fonction du temps.....	30

RESUME

Contexte : La bactériémie nosocomiale est une complication fréquente chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) et est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. La COVID-19, due à un nouveau coronavirus apparu en Chine en 2019, a rapidement causé une pandémie mondiale saturant le système de santé et notamment les USI. La COVID-19 est rarement associée à une co-infection à l'entrée en USI. Nous cherchons à évaluer l'impact de cette maladie sur le risque de développer une bactériémie nosocomiale durant le séjour en USI.

Méthode : Dans cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, nous avons inclus l'ensemble des patients majeurs hospitalisés plus de 48h dans le pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHRU de Lille au cours de l'année 2020. Nous avons comparé le taux d'incidence cumulée du premier épisode de bactériémie nosocomiale chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 avec celui des autres patients. Nous avons également évalué l'impact de la COVID-19 sur la mortalité en USI, la durée de séjour et la durée de ventilation mécanique (VM) chez les patients ayant développé une bactériémie nosocomiale.

Résultats : Nous avons inclus 1320 patients dont 501 (38%) étaient COVID + et 819 (62%) étaient COVID -. Les incidences respectives du premier épisode de bactériémie nosocomiale au 28^{ème} jour étaient de 19,8% (IC 95% [16,4-23,3]) et 8,1% (IC 95% [6,3-10,0]). La comparaison des taux d'incidence cumulée a montré un effet significatif positif de la COVID-19 sur le risque de survenue d'une bactériémie nosocomiale à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation en USI (HR 3,64 IC 95% [2,14-6,20], $p < 0,0001$ en analyse multivariée). Pour autant, dans notre étude, l'infection à SARS-CoV-2 ne semble pas avoir d'impact sur la durée de séjour, la mortalité en réanimation et la durée de VM chez les patients bactériémiques.

Conclusion : Notre étude a montré que l'infection à SARS-CoV-2 est associée à un surrisque de développer une bactériémie nosocomiale en USI à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation. Ces données sont concordantes avec les résultats retrouvés par d'autres équipes.

ABSTRACT

Background : Nosocomial bacteremia is a frequent complication in patients hospitalized in intensive care units (ICUs) and is associated with increased morbidity and mortality. COVID-19, caused by a new coronavirus that appeared in China in 2019, rapidly caused a global pandemic saturating of the health care system, particularly ICUs. COVID-19 is rarely associated with co-infection upon admission to the ICU. We aim to evaluate the impact of this disease on the risk of developing nosocomial bacteremia in the ICU.

Method : In this retrospective, observational, monocentric study, we included all adult patients hospitalized for more than 48 hours in the ICU of the CHRU Lille during the year 2020. We compared the cumulative incidence rate of the first episode of nosocomial bacteremia among patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection with that of other patients. We also evaluated the impact of COVID-19 on ICU mortality, length of stay, and duration of mechanical ventilation (MV) in patients who developed nosocomial bacteremia.

Results : We included 1320 patients, of whom 501 (38%) were COVID +, and 819 (62%) were COVID -. The respective incidences of the first episode of nosocomial bacteremia on the 28th day were 19.8% (CI 95% [16.4-23.3]) and 8.1% (CI 95% [6.3-10.0]). The comparison of cumulative incidence rates showed a significant positive effect of COVID-19 on the risk of developing nosocomial bacteremia from the 7th day of ICU hospitalization (HR 3.64 CI 95% [2.14-6.20], $p < 0,0001$ in multivariate analysis). However, in our study, SARS-CoV-2 infection does not appear to have an impact on length of stay, ICU mortality, and duration of MV in bacteremic patients.

Conclusion : Our study showed that SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of developing nosocomial bacteremia in the ICU from the 7th day of hospitalization. These findings are consistent with the results found by other teams.

INTRODUCTION

I. Bactériémies en soins intensifs

A. Définitions

La bactériémie est définie comme une infection systémique confirmée par une ou plusieurs hémocultures positives. Elle est dite primaire lorsque son origine n'est pas confirmée ou secondaire lorsqu'elle est associée à une source documentée (1).

Une bactériémie est considérée comme communautaire lorsqu'elle est acquise en dehors d'une structure hospitalière et nosocomiale lorsqu'elle est acquise au moins 48h après le début de la prise en charge dans une structure hospitalière (2).

B. Épidémiologie

Selon les études, 5 à 7% des patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) vont développer une bactériémie nosocomiale (3,4). En 2016, en France, le taux d'incidence cumulée des bactériémies acquises en USI était de 3,5 bactériémies pour 100 patients soit un taux d'incidence de 3,39 bactériémies pour 1000 jours d'hospitalisation en USI. Les bactériémies représentaient la deuxième infection nosocomiale la plus fréquente en USI derrière les pneumopathies. Leur délai d'apparition moyen était de 11 jours après l'admission en USI. L'origine de la bactériémie était vasculaire dans 29% des cas (14,7% sur voie veineuse centrale (VVC) et 8,6% sur cathéter artériel notamment), pulmonaire dans 17,9% des cas, digestive dans 14,1% des cas et indéterminée dans 25,7% des cas (5).

Les bactéries les plus souvent identifiées en culture étaient *Staphylocoque à coagulase négative* (16,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,5%), *Enterococcus spp* (10,4%), *Escherichia coli* (9,7%), *Staphylocoque aureus* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8,9%) et les autres entérobactéries (18,2%) (5).

C. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque de développer une bactériémie en USI sont un indice de gravité élevé à l'admission en USI (score IGS2 et score SOFA notamment), une immunodépression, une maladie hépatique, l'admission pour motif chirurgical, une durée de séjour prolongée, la nécessité d'une ventilation mécanique (VM) et la mise en place d'une épuration extra-rénale (EER) (3,4).

L'exposition à des dispositifs invasifs lors de l'hospitalisation en USI est également un facteur de risque de développer une infection sanguine bactérienne ou fongique (celle-ci sera appelée bloodstream infection (BSI) par la suite). En effet, les BSI liées aux cathéters veineux centraux surviennent chez 0,5 à 1,5% des patients exposés avec une incidence médiane de 0,5 à 2,5 BSI pour 1000 jours (3). Ce risque augmente avec la durée du maintien de la VVC ainsi qu'avec une insertion fémorale ou jugulaire plutôt que sous clavière (6). L'incidence des BSI liées aux cathéters artériels est de 3,40 pour 1000 jours et ce risque augmente lorsque ceux-ci sont en position fémorale (7). Enfin, l'assistance par ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) est un facteur de risque majeur de développer une BSI avec une incidence de 20 BSI pour 1000 jours d'ECMO (8).

D. Impact de la bactériémie sur la mortalité et la morbidité

La bactériémie nosocomiale est associée à une augmentation de la mortalité hospitalière dont le taux peut être trois à quatre fois supérieur à celui des témoins (4,9–12). Les bactériémies à *Staphylocoque aureus* ou à bactéries à gram négatif sont associées indépendamment à un surrisque de mortalité (multiplié par deux) (4).

La survenue d'une bactériémie nosocomiale est associée à une augmentation de la durée du séjour en USI de 2,86 jours et de la durée d'hospitalisation de 13,5 jours ainsi qu'à une majoration des coûts de santé publique (10,13).

II. Infection à SARS-CoV-2

A. Un nouveau coronavirus

Les infections des voies aériennes inférieures et supérieures sont une préoccupation majeure en santé publique puisqu'elles sont la quatrième cause de mortalité dans le monde (14).

En décembre 2019, un nouveau coronavirus responsable de pneumopathies graves est découvert à Wuhan, en Chine (15). Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin enveloppés provoquant principalement des maladies respiratoires, neurologiques et gastro-intestinales (16,17). Il existait jusqu'alors six espèces de coronavirus pathogènes pour l'être humain. Quatre (HCov-229E, HCov-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1) donnent des symptômes bénins chez les personnes immunocompétentes (rhinopharyngite essentiellement), deux (SARS-CoV et MERS-CoV) sont responsables de maladies pulmonaires potentiellement mortelles (18,19). Ce nouveau virus est initialement appelé 2019-nCoV (nouveau coronavirus 2019), puis a été renommé SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). La maladie causée par celui-ci est nommée maladie à coronavirus ou COVID-19.

Le 11 mars 2020, l'OMS déclare le SARS-CoV-2 comme étant responsable d'une pandémie (20). Au 11 novembre 2022, le nombre total de cas confirmés à l'échelle mondiale s'élève à plus de 630 millions dont plus de 6,5 millions de décès (21).

B. Symptomatologie clinique

Les symptômes cliniques causés par le SARS-CoV-2 sont hétéroclites, allant de la forme pauci voire asymptomatique jusqu'à la maladie grave et au décès de la personne atteinte (16,22). Les trois symptômes principaux sont la fièvre, la toux et la dyspnée. A ceux-ci peuvent s'ajouter entre autres une asthénie, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et des symptômes neurologiques dont les plus courants sont l'anosmie et l'agueusie (16).

C. Transmission virale et diagnostic positif

La transmission du virus se fait le plus souvent par des gouttelettes respiratoires (16). Le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 est fait par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) à partir d'un écouvillonnage nasopharyngé ou trachéal (16). La tomodensitométrie pulmonaire montre des anomalies pulmonaires diffuses dont les principales sont des opacités en verre dépoli, un épaississement interlobulaire, un bronchogramme aérien et/ou un épaississement de la plèvre (23).

III. La COVID-19 en USI

A. Épidémiologie

Parmi les cas confirmés de COVID-19, 5% des patients atteints et 15,7 à 20% des patients hospitalisés ont nécessité une prise en charge en USI (16,24). La principale indication d'hospitalisation en USI était l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (25,26).

Selon les études, le taux de mortalité en USI due à l'infection à SARS-CoV-2 en 2020 se situait entre 26 et 35% (25,26). Celui-ci était plus élevé chez les patients âgés, diabétiques, obèses et/ou atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (26).

B. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développer une maladie grave sont principalement l'âge supérieur ou égal à 65 ans, l'obésité morbide (définie comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 40 kg/m²), le genre masculin, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique (IRC) (16,27).

C. Pathogénicité

La COVID-19 évolue généralement en deux phases : d'abord une symptomatologie respiratoire légère à modérée durant 2 à 12 jours due à la réplication du virus dans l'organisme puis une aggravation respiratoire concomitante à une réaction inflammatoire incontrôlée entraînant un déséquilibre entre médiateurs pro et anti-inflammatoires (28).

Plusieurs études suggèrent que cette réaction inflammatoire incontrôlée peut être à l'origine de la gravité de la maladie (29–31). L'orage cytokinique dû à l'infection à SARS-CoV-2 est caractérisé par une augmentation des taux de cytokines inflammatoires et de chimiokines (32). Sur le plan biologique, cela se traduit par une augmentation des marqueurs d'inflammation (CRP, ferritine, D-dimères) et une lymphopénie (33). L'augmentation de ces marqueurs est un facteur de risque indépendant de mortalité (34).

D. Traitements

Dans un but de contrôle de la réaction inflammatoire, l'utilisation de la DEXAMETHASONE et du TOCILIZUMAB par voie intra-veineuse a été recommandée chez les patients hospitalisés en USI pour une infection à SARS-CoV-2 (35).

La DEXAMETHASONE (6 mg par jour pendant 10 jours) a montré une efficacité dans la diminution de la mortalité à 28 jours chez les patients recevant une assistance respiratoire invasive ou non invasive et notamment chez les patients sous VM par rapport aux soins habituels ou au placebo (36,37).

Le TOCILIZUMAB est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie spécifiquement aux récepteurs solubles et membranaires de l'Interleukine-6 et bloque leur action. Le TOCILIZUMAB réduit la mortalité à 28 jours chez les patients hospitalisés en USI et présentant un syndrome inflammatoire élevé (CRP supérieure ou égale à 75 mg/L). Chez les patients ne recevant pas de VM, il diminue la probabilité de recours à la VM. Ses effets bénéfiques s'ajoutent à ceux de la corticothérapie (38).

IV. Co-infections virales et bactériennes en USI

A. Définitions

La co-infection est définie comme une infection simultanée par des agents pathogènes distincts.

Une infection secondaire survient lorsqu'un organisme est préalablement rendu plus vulnérable par un autre agent pathogène responsable de l'infection primaire.

B. Cas du virus influenza

1. Épidémiologie

Le virus influenza, un autre virus respiratoire, responsable de la grippe, a été largement étudié. Selon les études, la grippe est associée à une co-infection bactérienne communautaire dans 11 à 35% des cas chez les patients hospitalisés en USI (39–43). Lors des premières pandémies grippales et notamment celle de 1918, les bactéries les plus souvent en cause étaient *Streptocoque pneumoniae* mais également *Haemophilus influenzae*, *Streptocoque pyogene* et *Staphylococcus aureus* (44,45). Plus récemment, du fait d'une couverture vaccinale efficace contre *Streptocoque pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, la majorité des surinfections bactériennes étaient dues à *Staphylocoque aureus* (46–48). Pour la grippe, les facteurs de risque identifiés de développer une co-infection bactérienne sont l'immunodépression et l'âge avancé (42).

Concernant les infections nosocomiales, celles-ci concernent 7 à 10,8% des patients hospitalisés pour une infection grippale (39,49,50). Les bactéries les plus souvent isolées sont *Acinetobacter baumannii*, *Staphylocoque aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (39,49,50). Les facteurs de risque identifiés d'infections nosocomiales chez ces patients sont le recours à la VM, l'admission en soins intensifs dans les 24h suivant l'hospitalisation, l'âge avancé (supérieur à 65 ans) et la lymphopénie (49,51).

Les co-infections et infections secondaires bactériennes associées à la grippe sont responsables d'une augmentation importante de la mortalité et de la morbidité (nécessité de traitements vasopresseurs, mise en place d'assistance ventilatoire et durée de séjour en USI augmentée) (39,40,42,52,53).

2. Physiopathologie

La grippe provoque plusieurs dysfonctionnements au niveau pulmonaire qui peuvent faciliter l'invasion bactérienne, notamment des dommages au niveau de l'épithélium, du surfactant et une desquamation des cellules pulmonaires. En outre, l'obstruction des voies respiratoires par les sécrétions fibrineuses et mucineuses et la diminution de fréquence des battements ciliaires entraînent une diminution des échanges gazeux, une hyperréactivité des voies respiratoires et une diminution de la clairance mécanique des bactéries (45).

La réponse immunitaire antivirale favorise par la suite le développement de pneumopathies bactériennes secondaires notamment par production d'interférons de type 1, par épuisement des macrophages alvéolaires des voies respiratoires et par inhibition des cytokines pro-inflammatoires (54–57).

Certains virus de la grippe A produisent une protéine cytotoxique PB1918-F1 responsable d'une réponse inflammatoire accrue et d'un orage cytokinique qui rend l'hôte plus vulnérable à une pneumopathie bactérienne secondaire grave (58). Par ailleurs, l'utilisation de la corticothérapie dans le traitement de la grippe grave est associée à une augmentation des infections nosocomiales et de la mortalité (59,60).

C. COVID-19 et co-infections

Concernant l'infection à SARS-CoV-2, selon une méta-analyse réalisée en mai 2020, celle-ci est moins fréquemment associée à une co-infection bactérienne que l'infection grippale. En effet, seulement 7% des patients hospitalisés (IC 95% [3-12], N=2183) et 14% des patients hospitalisés en USI (IC 95% [5-26], N=204) présentaient une co-infection à l'entrée. Les bactéries les plus souvent mises en cause étaient

Mycoplasma pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*. Une co-infection virale était retrouvée chez 3% (IC 95% [1-6], N=1014) des patients hospitalisés. La grippe A et le Virus Respiratoire Syncytial étaient les virus les plus fréquemment impliqués (61).

D. COVID-19 et facteurs de risque de bactériémies nosocomiales

L'impact de la COVID-19 sur la survenue d'une bactériémie nosocomiale est encore peu étudié. Les arguments suivants nous invitent à formuler l'hypothèse que les patients hospitalisés en USI pour une infection à SARS-CoV-2 pourraient présenter un risque plus important de développer une bactériémie nosocomiale que les autres.

En premier lieu, des altérations du système immunitaire peuvent rendre les patients plus susceptibles de développer une bactériémie nosocomiale (orage cytokinique, réaction inflammatoire incontrôlée, lymphopénie, traitements immunosuppresseurs par DEXAMETHASONE et TOCILIZUMAB).

D'autre part, les patients hospitalisés en USI pour une infection à SARS-CoV-2 présentent plusieurs caractéristiques reconnues comme étant des facteurs de risque de développer une bactériémie. En effet, durant la période de mars à mai 2020, ces patients présentaient des scores de gravité élevés à l'admission (score IGS2 37 [IQR 28-50] et score SOFA 5 [IQR 3-8]). Ils étaient 7% à présenter une immunodépression préalable à l'infection (26). Concernant l'hospitalisation en USI, 75 à 88% d'entre eux ont nécessité la mise en place de VM, 8% ont été mis sous ECMO et 28% ont eu besoin d'une EER (25,26,62). Les patients sortis vivants de réanimation avaient une durée médiane de séjour de 21 [IQR 13-36] jours en USI (26). Cette durée de séjour apparaissait plus longue en comparaison à celle d'autres cohortes de patients hospitalisés pour SDRA (durée médiane de 10 [IQR 5-19] jours) (63).

Enfin, d'autres virus respiratoires, et notamment le virus influenza, déjà largement étudiés sont associés à une majoration du risque de développer une infection secondaire.

V. Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de comparer le taux d'incidence cumulée des bactériémies nosocomiales chez les patients hospitalisés en USI pour la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2 avec celui des patients hospitalisés en USI pour un autre motif.

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés en USI et ayant développé une bactériémie nosocomiale sur la durée de séjour en USI, la mortalité en réanimation et la durée de ventilation mécanique.

MATERIELS ET METHODES

I. Design de l'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée au sein du pôle de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Roger Salengro du CHRU de Lille. Il s'agit d'un centre de réanimation médicale et polyvalente comportant 50 lits de réanimation et 24 lits de soins continus.

Les patients éligibles à l'étude étaient l'ensemble des patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) hospitalisés pendant au moins 48h entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2020. Au cours de cette année, 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.

Cette cohorte a été déclarée à la « Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés » (CNIL) sous le numéro 1482. L'ensemble des patients a été anonymisé après l'inclusion des données.

II. Définitions

L'infection à SARS-CoV-2 était définie par une RT-PCR positive sur au moins un échantillon respiratoire (nasopharyngé ou trachéal).

La bactériémie nosocomiale était définie par une hémoculture positive au moins 48h après l'entrée en réanimation, ou plusieurs hémocultures positives pour les bactéries commensales de la peau (par exemple *Staphylocoque à coagulase négative*). Seul le premier épisode de bactériémie était pris en compte dans notre étude.

III. Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers informatisés de chacun des patients (logiciels IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA) et SILLAGE).

A. Les données démographiques

Les données démographiques recueillies étaient les suivantes :

- Le genre féminin ou masculin
- L'âge
- Le poids, la taille et l'IMC calculé (poids / (taille au carré), en kg/m²)
- La date d'entrée à l'hôpital et celle d'entrée en réanimation
- Le statut COVID + ou COVID – à l'entrée en réanimation

B. Comorbidités et antécédents

Concernant les comorbidités et antécédents, étaient relevés :

- Le tabagisme actif
- L'exogénose définie comme une consommation chronique d'alcool connue
- Le diabète de type 1 ou 2
- L'existence d'une cardiopathie et plus précisément d'une HTA, d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une coronaropathie
- Une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)
- L'insuffisance respiratoire chronique et notamment la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- L'IRC
- La cirrhose
- L'existence d'une immunosuppression et plus particulièrement :
 - Hémopathie maligne
 - Transplantation d'organe
 - Traitements immunosuppresseurs

- Corticothérapie au long cours (durée supérieure à 3 mois ou dose supérieure à 0,5mg/kg/jour)
- Cancer solide
- Cancer métastatique
- Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

C. Admission en USI

Avant l'admission en USI, nous avons relevé la provenance du patient :

- Domicile
- Hospitalisation en service conventionnel
- Autre USI

Concernant l'admission en réanimation, étaient recueillis :

- Le type d'admission (médicale, chirurgicale ou polytraumatisé)
- Le motif d'admission (plusieurs réponses étaient possibles) :
 - Insuffisance respiratoire aiguë et notamment SDRA ou œdème aigu du poumon (OAP)
 - Etat de choc septique ou autre choc
 - Sepsis à point de départ pulmonaire (pneumopathie communautaire ou associée aux soins), intra abdominal, cellulite ou autre
 - Trouble neurologique aigu
 - Insuffisance rénale aiguë (IRA)
 - Insuffisance hépatique aiguë
 - Intoxication médicamenteuse volontaire
 - Pendaison
 - Arrêt cardio-respiratoire (ACR)
 - Prise en charge post-opératoire

D. Évaluation de la gravité à l'entrée en USI

Pour chacun des patients les scores de gravité suivants étaient calculés :

- Score IGS2 (Annexe 1)
- Score SOFA (Annexe 2)

E. Exposition aux dispositifs invasifs en USI

L'exposition aux dispositifs invasifs et les facteurs de risque suivants étaient relevés :

- VVC
- Cathéter artériel
- Cathéter de dialyse
- Mise en place et durée de la VM
- Trachéotomie
- Séance(s) de décubitus ventral (DV)
- ECMO
- Transfusion
- Nutrition parentérale

F. Les traitements

L'administration des traitements suivants était recueillie :

- La corticothérapie avec sa durée et sa posologie
- Le TOCILIZUMAB
- Les autres traitements immunosuppresseurs

G. La bactériémie au cours de l'hospitalisation en USI

Pour chaque patient ayant présenté un épisode de bactériémie au cours de son hospitalisation en USI nous avons colligé :

- La source de la bactériémie
 - o Liée aux cathéters

- Intra-abdominale
 - Pulmonaire
 - Urinaire
 - Cutanée ou des tissus mous
 - Multiple
 - Indéterminée
- Le délai entre l'admission en USI et la survenue de la bactériémie
 - La ou les bactéries identifiées dans les hémocultures

H. Données concernant la sortie d'USI

Enfin, à la fin du séjour, ont été recueillies :

- La date de sortie de réanimation
- La durée totale du séjour en USI
- La mortalité en réanimation

IV. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée de la survenue d'une bactériémie dans les 28 jours a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de considérer la sortie de réanimation (vivant ou décédé) en événement concurrent. L'effet du statut COVID + / COVID – des patients sur l'occurrence d'une bactériémie a été évalué à l'aide d'un modèle de Cox à cause-spécifique, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis (âge, IGS2, immunodépression, cirrhose et insuffisance rénale pour motif d'admission). L'hypothèse de proportionnalité des risques instantanés du modèle de Cox (vérifiée à l'aide des résidus de Schoenfeld) n'étant pas vérifiée, l'effet du statut COVID + / COVID – a été modélisé par un coefficient dépendant du temps,

considérant deux périodes distinctes (J0-J7 versus J8-J28) au regard du graphique des résidus de Schoenfeld. Les rapports de risques instantanés associés au statut COVID (sub-hasard ratio, sHR) de chaque période ont été estimés à partir du modèle avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de la taille d'effet.

La durée de séjour en réanimation a été analysée par des méthodes de survie à risque concurrent afin de tenir compte de la mortalité en réanimation, en considérant comme événement d'intérêt la sortie vivant et comme événement concurrent le décès. L'incidence cumulée, censurée à 28 jours, de sortie vivant de réanimation a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès comme événement concurrent. L'effet de la survenue d'une bactériémie sur la durée de séjour en réanimation a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox à cause-spécifique, en considérant la survenue d'une bactériémie comme une variable dépendante du temps, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis. Une analyse en sous-groupe selon le statut COVID + / COVID – des patients a été réalisée en estimant le lien entre la survenue d'une bactériémie et la durée de séjour en réanimation dans chaque sous-groupe séparément étant donné la non-proportionnalité des risques entre ces deux sous-groupes. Les sHR dans chaque sous-groupe et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés à partir des modèles comme mesure de la taille d'effet et ont été comparés entre les sous-groupes à l'aide d'un test du chi-deux d'hétérogénéité.

L'incidence cumulée de la mortalité en réanimation dans les 28 jours a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de considérer la sortie de réanimation vivant en événement concurrent. L'effet de la survenue d'une bactériémie sur la mortalité en réanimation a été également évalué à l'aide d'un modèle de Cox à cause-spécifique en considérant la survenue d'une bactériémie comme une variable temps-dépendante, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis. L'analyse en sous-groupe selon le statut COVID + / COVID – a été réalisée en incluant un terme d'interaction statut covid*bactériémie compte tenu du fait que l'hypothèse des risques proportionnelle est vérifiée pour le statut COVID ainsi que pour la bactériémie.

Chez les patients intubés, la durée d'intubation a été analysée par des méthodes de survie à risque concurrent afin de tenir compte de la mortalité sous intubation, en considérant comme évènement d'intérêt l'extubation vivant et comme évènement concurrent le décès. L'incidence cumulée, censurée à 28 jours, d'extubation vivant a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès comme évènement concurrent. L'effet de la survenue d'une bactériémie et la durée d'intubation a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox à cause-spécifique, en considérant la survenue d'une bactériémie comme une variable temps-dépendante, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis. Une analyse en sous-groupe selon le statut COVID + / COVID – des patients a été réalisée en estimant le lien entre la survenue d'une bactériémie et la durée de séjour en réanimation dans chaque sous-groupe séparément étant donné la non-proportionnalité des risques entre ces deux sous-groupes. Les sHR dans chaque sous-groupe et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés à partir des modèles comme mesure de la taille d'effet et ont été comparés entre les sous-groupes à l'aide d'un test du chi-deux d'hétérogénéité.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

I. Flow chart et description de la population étudiée

A. Diagramme de flux

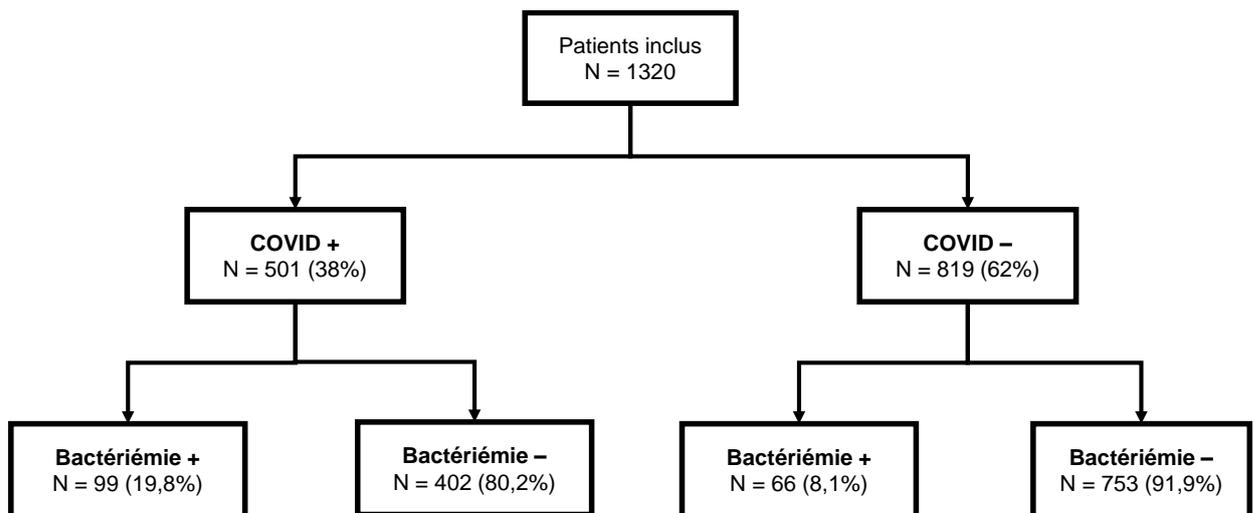


Figure 1 : Flow chart de l'étude.

COVID + : patients admis en USI pour une infection à SARS-CoV-2

COVID - : patients admis en USI pour un autre motif

Bactériémie + : patients ayant développé une bactériémie nosocomiale

Bactériémie - : patients n'ayant pas développé de bactériémie nosocomiale

Nous avons inclus 1320 patients dans notre étude (figure 1). Parmi eux, 501 (38%) ont été admis suite à une infection à SARS-CoV-2 et 819 (62%) pour un autre motif. Au total, 165 (12,5%) patients ont développé une bactériémie nosocomiale, dont 99 (19,8%) parmi les patients COVID + et 66 (8,1%) parmi les patients COVID -.

B. Caractéristiques de la population à l'entrée en USI

Concernant les données démographiques, les patients étaient en majorité de genre masculin, avec une proportion plus importante d'hommes chez les patients COVID + (81,8% et 71,4% respectivement dans les groupes bactériémie + et bactériémie – contre 62,7% à 66,7% dans les groupes COVID –) (tableau 1).

La moyenne d'âge allait de 56,9 ans (COVID – bactériémie –) à 63,8 ans (COVID + bactériémie –) (tableau 1). L'IMC était plus important dans les groupes COVID + (en moyenne de 30,1 à 32,9 kg/m²) que dans les groupes COVID – (de 27,3 à 28,6 kg/m²).

Concernant les comorbidités à l'admission en réanimation, il existait une plus faible proportion de patients tabagiques et éthyliques chroniques dans les groupes COVID + (tableau 1). De même, la proportion de patients porteurs de cirrhose, d'insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale chronique était plus faible chez les patients COVID +. Il existait une proportion équivalente de patients diabétiques, hypertendus ou porteurs d'une cardiopathie, d'une coronaropathie ou d'une MTEV dans les quatre groupes. L'immunosuppression, toutes causes confondues, était retrouvée en plus grande proportion dans les groupes COVID – (25,9% et 22,7% dans les groupes bactériémie – et bactériémie + respectivement contre 15,9% et 11,1% pour les groupes COVID + bactériémie – et bactériémie +). Il y avait une plus forte proportion de patients recevant un traitement immunosuppresseur (19,7%) et une corticothérapie (16,7%) dans le groupe COVID – bactériémie + que dans les autres groupes.

Les patients provenaient en majorité de leur domicile ou d'un service d'hospitalisation conventionnelle sauf pour les patients du groupe COVID + bactériémie + qui étaient transférés d'une autre USI pour 43,3% d'entre eux (tableau 1). Le motif d'admission était médical pour l'ensemble des patients COVID + et pour la majorité des patients COVID – (90,2% dans le groupe bactériémie – et 81,8% pour le groupe bactériémie +).

	COVID –		COVID +	
	Bactériémie – N = 753	Bactériémie + N = 66	Bactériémie – N = 402	Bactériémie + N = 99
Données démographiques				
Age (années)	56,9 (16,6)	58,2 (14,2)	63,8 (13,7)	60,2 (11,7)
Sexe masculin	472 (62,7)	44 (66,7)	287 (71,4)	81 (81,8)
IMC (kg/m2) *	27,3 (8,0)	28,6 (7,8)	30,1 (6,8)	32,9 (6,8)
Comorbidités				
Tabac	267 (35,5)	22 (33,3)	65 (16,2)	13 (13,1)
Alcool	161 (21,4)	15 (22,7)	33 (8,2)	7 (7,1)
Diabète	209 (27,8)	23 (34,8)	129 (32,1)	31 (31,3)
Cardiopathie	396 (52,6)	40 (60,6)	230 (57,2)	57 (57,6)
HTA	350 (46,5)	32 (48,5)	209 (52,0)	55 (55,6)
Coronaropathie	99 (13,1)	13 (19,7)	66 (16,4)	10 (10,1)
Insuffisance cardiaque	101 (13,4)	14 (21,2)	34 (8,5)	5 (5,1)
MTEV	56 (7,4)	3 (4,5)	22 (5,5)	5 (5,1)
Ins respiratoire chronique	186 (24,7)	16 (24,2)	42 (10,4)	6 (6,1)
BPCO	121 (16,1)	8 (12,1)	42 (10,4)	6 (6,1)
IRC	82 (10,9)	7 (10,6)	34 (8,5)	5 (5,1)
Cirrhose	44 (5,8)	6 (9,1)	4 (1,0)	2 (2,0)
Immunosuppression	195 (25,9)	15 (22,7)	64 (15,9)	11 (11,1)
Hémopathie	57 (7,6)	9 (13,6)	21 (5,2)	1 (1,0)
Transplantation	23 (3,1)	5 (7,6)	4 (1,0)	1 (1,0)
Traitement immunosuppresseur	102 (13,5)	13 (19,7)	28 (7,0)	3 (3,0)
Corticothérapie	67 (8,9)	11 (16,7)	23 (5,7)	7 (7,1)
Cancer solide	101 (13,4)	4 (6,1)	28 (7,0)	3 (3,0)
Cancer métastatique	42 (5,6)	0 (0,0)	10 (2,5)	1 (1,0)
VIH	3 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Provenance **				
Domicile	454 (63,0)	28 (42,4)	217 (54,9)	38 (39,2)
Service conventionnel	211 (29,3)	23 (34,8)	115 (29,1)	17 (17,5)
Autre USI	56 (7,8)	15 (22,7)	63 (15,9)	42 (43,3)
Type d'admission				
Médicale	679 (90,2)	54 (81,8)	402 (100)	99 (100)
Chirurgicale	62 (8,2)	7 (10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Polytraumatisé	12 (1,6)	5 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Motif d'admission (plusieurs possible)				
Insuffisance respiratoire aiguë	299 (39,8)	18 (27,3)	381 (94,8)	98 (99,0)
SDRA	85 (11,3)	9 (13,6)	192 (47,9)	74 (74,7)
OAP	33 (4,4)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,0)
Choc	168 (22,3)	35 (53,0)	12 (3,0)	0 (0,0)
Dont choc septique	108 (64,7)	24 (68,6)	10 (83,3)	0 (0,0)
Sepsis	289 (38,4)	40 (60,6)	48 (11,6)	8 (8,2)
Pneumopathie communautaire	83 (11,0)	10 (15,2)	35 (8,7)	3 (3,0)
Pneumopathie associée aux soins	70 (9,3)	5 (7,6)	7 (1,7)	3 (3,0)
Infection intra abdominale	37 (4,9)	5 (7,6)	2 (0,5)	0 (0,0)
Cellulite	52 (6,9)	9 (13,6)	3 (0,7)	1 (1,0)
Autre sepsis	55 (7,8)	14 (21,2)	2 (0,5)	1 (1,0)
Trouble neurologique	147 (19,5)	11 (16,7)	7 (1,7)	1 (1,0)
Insuffisance rénale aiguë	75 (10,0)	9 (13,6)	8 (2,0)	1 (1,0)
Ins hépato-cellulaire aiguë	14 (1,9)	3 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Intoxication médicamenteuse	67 (8,9)	5 (7,6)	25 (6,2)	6 (6,1)
Pendaison	28 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ACR	55 (7,3)	5 (7,6)	2 (0,5)	0 (0,0)
Post opératoire	44 (5,8)	9 (13,6)	1 (0,2)	0 (0,0)
Scores de gravité				
IGS2	42 (18,3)	50,8 (22,4)	39,4 (15,9)	48,5 (16,5)
SOFA ***	5,2 (3,6)	6,9 (4,0)	5,0 (9,5)	6,6 (3,8)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'admission en réanimation.

Les données sont exprimées en N (%) sauf l'âge, l'IMC et les scores de gravité exprimés en moyenne (écart-type). Données manquantes : * 82 pour COVID – bactériémie – (C-b-), 6 pour C-b+, 22

pour C+b-, 3 pour C+b+. ** 32 pour C-b -, 7 pour C+b-, 2 pour C+b+. *** 41 pour C-b -, 4 pour C-b+, 31 pour C+b- et 2 pour C+b+.

Concernant les motifs d'admission en USI, les patients COVID + étaient admis dans la grande majorité des cas pour une insuffisance respiratoire aiguë (94,8% à 99% des cas) (tableau 1). Il existait chez ces patients une plus forte proportion de SDRA dans le groupe bactériémie + (74,7%) que dans le groupe bactériémie - (47,9%). Chez les patients COVID -, les motifs d'admission les plus fréquents étaient le choc avec majoritairement le choc septique, l'insuffisance respiratoire aiguë, le trouble neurologique et l'IRA en proportion quasi équivalente dans les deux groupes.

Les scores de gravité étaient en moyenne plus élevés dans les groupes bactériémie + (IGS2 50,8 et 48,5 pour les patients bactériémiques COVID - et COVID + respectivement, et 42 et 39,4 pour les patients non bactériémiques COVID - et COVID +).

C. Évolution dans le service

Concernant les dispositifs invasifs mis en place en réanimation, les patients bactériémiques (COVID + ou -) ont été plus exposés à la mise en place d'une VVC, d'un cathéter artériel, d'un cathéter de dialyse, d'une ventilation mécanique et d'une trachéotomie (tableau 2). Dans les groupes bactériémie +, il existait une proportion plus importante de VM chez les patients COVID + (98% contre 68,2% chez les patients COVID -). La durée de cette VM était en moyenne plus longue chez les patients COVID + bactériémie + (30,4 jours) que chez les autres patients (14,5 jours chez les COVID - bactériémie + et dans les groupes bactériémie - 3,9 et 7,0 jours chez les COVID - et COVID + respectivement). L'ECMO a été nécessaire chez une plus grande partie des patients COVID + bactériémie + comparativement aux autres groupes (29,3% contre 0,9% à 5,5% dans les autres groupes).

	COVID –		COVID +	
	Bactériémie –	Bactériémie +	Bactériémie –	Bactériémie +
Exposition aux dispositifs invasifs				
Voie veineuse centrale	448 (60,3)	58 (87,9)	204 (50,7)	96 (99,0)
Cathéter artériel	459 (62,4)	57 (86,4)	336 (83,8)	97 (100)
Cathéter de dialyse	63 (8,4)	17 (25,8)	35 (8,7)	25 (25,3)
Ventilation mécanique	354 (47,1)	45 (68,2)	175 (43,5)	97 (98,0)
Trachéotomie	19 (2,5)	8 (12,3)	15 (3,7)	38 (38,4)
Décubitus ventral	26 (3,5)	7 (10,6)	104 (25,9)	83 (83,8)
ECMO	7 (0,9)	3 (4,5)	22 (5,5)	29 (29,3)
Traitements				
Nutrition parentérale	37 (4,9)	8 (12,3)	40 (10,0)	26 (26,3)
Transfusion	162 (21,6)	39 (59,1)	72 (18,0)	53 (54,1)
Corticothérapie	203 (27,0)	35 (53,0)	292 (72,6)	84 (84,8)
Durée corticothérapie (en jours)	1,8 (4,1)	3,2 (3,9)	6,1 (6,2)	13,5 (19,1)
Tocilizumab	2 (0,3)	0 (0,0)	8 (2,0)	5 (5,1)
Autre traitement immunosuppresseur	5 (0,7)	1 (1,5)	4 (1,0)	3 (3,0)
Durée de séjour en USI (en jours)	9,2 (14,1)	22,5 (32,0)	11,6 (11,7)	32,9 (19,8)
Mortalité	133 (17,7)	19 (28,8)	84 (20,9)	32 (32,3)
Durée de VM (en jours)	3,9 (15)	14,5 (30,7)	7,0 (20,2)	30,4 (20,2)

Tableau 2 : Évolution de la population étudiée dans le service.

Les données sont exprimées en N (%) sauf la durée de corticothérapie, la durée de séjour et la durée de VM exprimées en moyenne (écart-type).

Une plus grande proportion de patients COVID + a nécessité la mise en DV comparativement aux patients COVID – (tableau 2). Dans le groupe COVID +, une plus grande partie des patients bactériémiques en a bénéficié (83,8% contre 25,9% dans le groupe bactériémie –). La transfusion a été nécessaire en plus grande proportion chez les patients bactériémie + quel que soit le statut COVID. Le recours à la nutrition parentérale a été nécessaire pour une plus grande partie des patients COVID + bactériémie + par rapport aux autres groupes.

Les patients COVID + ont d'avantage été traités par corticothérapie par rapport aux patients COVID –, et dans une proportion plus importante chez les patients bactériémie + que chez les patients bactériémie – (tableau 2). La durée de la corticothérapie était en moyenne plus longue chez les patients COVID + bactériémie + (13,5 jours contre 1,8 à 6,1 jours dans les autres groupes). Le TOCILIZUMAB a été peu utilisé dans la population étudiée (5,1% dans le groupe COVID + bactériémie + et 2% dans le groupe COVID + bactériémie –). Les autres traitements immunosuppresseurs ont été également peu utilisés dans chaque groupe.

Enfin, la durée de séjour était en moyenne plus longue pour les patients bactériémie +, notamment dans les groupes COVID + (32,9 jours pour ces derniers et 22,5 jours pour le groupe COVID –) comparativement aux patients bactériémie – (9,2 jours pour le groupe COVID – et 11,6 pour le groupe COVID +) (tableau 2). Le taux de mortalité en réanimation de la population étudiée allait de 17,7% (COVID – bactériémie –) à 32,3% (COVID + bactériémie +).

II. Résultats pour l'objectif principal

A. Impact de la COVID-19 sur le risque de bactériémie nosocomiale

Au total, nous avons recensé 165 bactériémies nosocomiales dans les 28 jours suivants l'entrée en USI. Cela concernait 12,5% (IC 95% [10,8-14,3]) des patients.

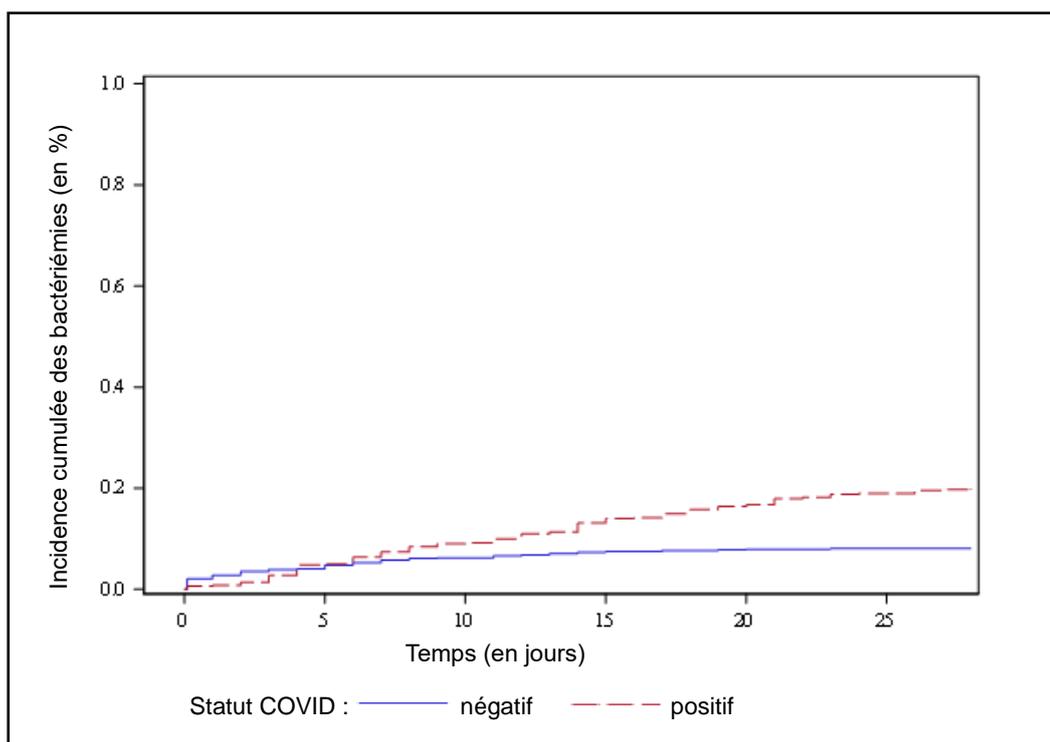


Figure 2 : Incidence cumulée des bactériémies nosocomiales chez les patients COVID + et COVID – en fonction du temps.

T0 représente le jour de l'admission en réanimation.

Le taux d'incidence cumulée du premier épisode de bactériémie au 28^{ème} jour est de 19,8% (IC 95% [16,4-23,3]) chez les patients COVID + et de 8,1% (IC 95% [6,3-10,0]) chez les patients COVID -. La figure 2 présente le taux d'incidence cumulée des bactériémies nosocomiales chez les patients COVID + et les patients COVID - en fonction du temps. Elle montre un risque accru de survenue d'une bactériémie nosocomiale chez les patients COVID + par rapport aux patients COVID - à partir du 7^{ème} jour.

La comparaison des taux d'incidence cumulée de bactériémies nosocomiales entre les patients COVID + et COVID - a donc été séparée en deux périodes : la première concerne les sept premiers jours, la deuxième concerne les jours suivants. Durant la première période, l'analyse univariée ne montre pas d'effet significatif de l'infection à SARS-CoV-2 sur le risque de bactériémie (tableau 3). Cependant, après le 7^{ème} jour il existe un effet positif significatif (HR 2,99 IC 95% [1,79-5,00], p < 0,0001) de la COVID-19 sur le risque de développer une bactériémie. Après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis (âge, immunodépression, cirrhose et admission en réanimation pour IRA), les résultats restent significatifs et montrent une majoration du risque de survenue d'une bactériémie nosocomiale chez les patients COVID + au-delà du 7^{ème} jour (HR 3,64 IC 95% [2,14-6,20], p < 0,0001).

	HR (IC 95%)	p
Analyse univariée		
J0 – J7	1,12 (0,73-1,73)	0,5947
Après J7	2,99 (1,79-5,00)	< 0,0001
Analyse multivariée		
J0 – J7	1,38 (0,88-2,18)	0,1610
Après J7	3,64 (2,14-6,20)	< 0,0001
Age	0,99 (0,98-1,00)	0,0088
IGS2	1,02 (1,01-1,03)	< 0,0001
Immunodépression	1,09 (0,71-1,68)	0,6886
Cirrhose	0,62 (0,30-1,28)	0,1942
Admission en USI pour IRA	0,90 (0,46-1,74)	0,7499

Tableau 3 : Influence de la COVID-19 sur le risque de développer une bactériémie nosocomiale en USI.

B. Caractéristiques des bactériémies

La source de la bactériémie était majoritairement pulmonaire, via les cathéters et indéterminée pour les deux groupes (respectivement 49%, 23,5% et 16,3% dans le groupe COVID + et 20%, 33,8% et 16,9% dans le groupe COVID –) (tableau 4). À noter, une forte proportion de porte d'entrée pulmonaire dans le groupe COVID + (49%).

	COVID –	COVID +
Bactériémies	66 (8,1)	99 (19,8)
Source de la bactériémie*		
Cathéters	22 (33,8)	23 (23,5)
Intra-abdominale	3 (4,6)	1 (1,0)
Pulmonaire	13 (20,0)	48 (49,0)
Urinaire	4 (6,2)	2 (2,0)
Cutané / tissus mous	8 (12,3)	1 (1,0)
Multiple	4 (6,2)	7 (7,1)
Indéterminée	11 (16,9)	16 (16,3)
Type de bactérie**		
<i>Staphylocoque coagulase négative</i>	8 (12,1)	18 (18,6)
<i>Staphylocoque aureus</i>	9 (13,6)	5 (5,2)
<i>Enterococcus spp</i>	3 (4,5)	16 (16,5)
Autre gram +	3 (4,5)	0 (0,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (19,7)	14 (14,4)
<i>Escherichia coli</i>	6 (9,1)	6 (6,2)
<i>Enterobacter spp</i>	3 (4,5)	17 (17,5)
Autre entérobactérie	12 (18,2)	5 (5,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (7,6)	10 (10,3)
<i>Acinetobacter spp</i>	2 (3,0)	5 (5,2)
<i>Stenotrophomonas spp</i>	1 (1,5)	0 (0,0)
<i>Pneumocoque</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
Anaérobies	1 (1,5)	1 (1,0)
Délai entre entrée en USI et bactériémie	5,9 (5,9)	11,5 (7,2)

Tableau 4 : Caractéristiques des bactériémies en fonction du statut COVID.

Les données sont exprimées en N (%), sauf le statut bactériémique et le délai entre l'entrée en USI et la survenue de la bactériémie exprimés en moyenne (écart-type). Données manquantes : * Une dans chaque groupe. ** Deux dans le groupe COVID +.

Le délai entre l'entrée en USI et la première bactériémie nosocomiale était en moyenne plus long chez les patients COVID + (11,5 +/- 7,2 jours) que chez les patients COVID – (5,9 +/- 5,9 jours) (tableau 4).

Les bactéries identifiées chez les patients COVID – étaient principalement des entérobactéries (notamment *Klebsiella pneumoniae* (19,7%) et autres entérobactéries (18,2%)) puis des *Staphylocoques* (*aureus* (13,6%) et à *coagulase négative* (12,1%)) (tableau 4). Parmi les patients COVID +, ont été identifiées en majorité des bactéries à Gram négatif (*Enterobacter spp* (17,5%), *Klebsiella pneumoniae* (14,4%) et *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%)), mais également *Staphylocoque* à *coagulase négative* (18,6%) et *Enterococcus spp* (16,5%).

III. Résultats pour les objectifs secondaires

A. Durée de séjour en USI

Pour l'ensemble des patients inclus, la survenue d'une bactériémie nosocomiale augmente significativement la durée de séjour en USI et ce, même après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 0,538 IC 95% [0,414-0,698], $p < 0,0001$) (tableau 5). À noter qu'ici, le Hazard Ratio représente la probabilité de sortir de réanimation. Etant inférieur à un, il correspond donc à une augmentation de la durée de séjour. Les résultats sont également significatifs dans les populations COVID – (HR 0,610 IC 95% [0,432-0,861], $p < 0,0049$) et COVID + (HR 0,500 IC 95% [0,335-0,745], $p 0,0007$) lorsqu'elles sont analysées indépendamment. Il n'existe cependant pas d'impact significatif surajouté de l'infection à SARS-CoV-2 sur la durée de séjour en USI (p d'interaction 0,46017).

	HR (IC 95%)	p	p d'interaction
Analyse univariée			
Global	0,537 (0,415-0,695)	< 0,0001	0,26013
COVID –	0,634 (0,451-0,890)	0,0084	
COVID +	0,470 (0,316-0,698)	0,0002	
Analyse multivariée			
Global	0,538 (0,414-0,698)	< 0,0001	0,46017
COVID –	0,610 (0,432-0,861)	0,0049	
COVID +	0,500 (0,335-0,745)	0,0007	

Tableau 5 : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la durée de séjour en USI.

Analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'IGS2, l'admission en USI pour IRA et les antécédents d'immunosuppression et de cirrhose.

B. Mortalité en réanimation

Dans notre étude, la bactériémie nosocomiale n'augmente pas significativement le taux de mortalité en réanimation dans la population globale en analyse univariée comme en analyse multivariée (HR 1,3599 IC 95% [0,9386-1,9704], p 0,1042), ni chez les patients COVID – (HR 1,3803 IC 95% [0,8333-2,2864], p 0,2107) ni chez les patients COVID + (HR 1,3398 IC 95% [0,8033-2,2348], p 0,2624) (tableau 6). Il n'existe pas d'impact significatif de la COVID-19 sur la mortalité chez les patients bactériémiques dans la population étudiée (p d'interaction 0,9332).

	HR (IC 95%)	p	p d'interaction
Analyse univariée			
Global	1,3047 (0,9028-1,8854)	0,1569	0,9422
COVID –	1,2880 (0,7781-2,1323)	0,3250	
COVID +	1,3215 (0,7957-2,1946)	0,2815	
Analyse multivariée			
Global	1,3599 (0,9386-1,9704)	0,1042	0,9332
COVID –	1,3803 (0,8333-2,2864)	0,2107	
COVID +	1,3398 (0,8033-2,2348)	0,2624	

Tableau 6 : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la mortalité en réanimation.

Analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'IGS2, l'admission en USI pour IRA et les antécédents d'immunosuppression et de cirrhose.

C. Durée de ventilation mécanique

Dans notre étude, en analyse multivariée, la survenue d'une bactériémie nosocomiale chez les patients ayant bénéficié d'une VM a un effet significatif sur la durée de celle-ci dans la population globale (HR 0,717 IC 95% [0,528-0,975], p 0,0337) et dans la population COVID + (HR 0,598 IC 95% [0,390-0,915], p 0,0180) (tableau 7). Le Hazard Ratio représente la probabilité d'extubation. Etant inférieur à un, il montre que la durée de VM est significativement augmentée chez ces patients. Cet effet n'est pas retrouvé dans la population COVID – (HR 0,927 IC 95% [0,593-1,451], p 0,7406). Cependant, il n'existe pas d'influence de l'infection à SARS-CoV-2 sur la durée de VM chez les patients bactériémiques (p d'interaction 0,16382).

	HR (IC 95%)	p	p d'interaction
Analyse univariée			
Global	0,753 (0,555-1,022)	0,0685	0,085480
COVID –	1,074 (0,690-1,672)	0,7515	
COVID +	0,630 (0,415-0,956)	0,0300	
Analyse multivariée			
Global	0,717 (0,528-0,975)	0,0337	0,16382
COVID –	0,927 (0,593-1,451)	0,7406	
COVID +	0,598 (0,390-0,915)	0,0180	

Tableau 7 : Influence de la bactériémie nosocomiale sur la durée de ventilation mécanique.

Analyse faite uniquement chez les patients ayant nécessité une VM. Analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'IGS2, l'admission en USI pour IRA et les antécédents d'immunosuppression et de cirrhose.

DISCUSSION

I. Principaux résultats et validité externe

A. Objectif principal

Dans notre étude, l'infection à SARS-CoV-2 est significativement associée à un surrisque de développer une bactériémie nosocomiale à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation en USI et ce, même après ajustement sur les facteurs de confusion (HR 3,64 IC 95% [2,14-6,20], $p < 0,0001$).

D'autres études trouvent des résultats similaires. L'étude italienne rétrospective observationnelle de Giacobbe et al. retrouve un taux d'incidence de la BSI acquise en USI chez les patients COVID + de 47 cas pour 1000 patients/jour (IC 95% [35-63]) contre seulement 5 à 19 cas pour 1000 patients/jour dans d'autres cohortes de patients COVID – (64). Dans l'étude observationnelle de Bonazzetti et al, le taux d'incidence des bactériémies chez les patients COVID + est de 87 cas pour 1000 jours (IC 95% [67-112]) contre 19 cas pour 1000 jours (IC 95% [8-45]) dans la population de 2019 ($p < 0,001$) (65). Enfin, l'étude de Buetti et al. retrouve un taux d'incidence des BSI plus important chez les patients COVID + que chez les patients COVID – (respectivement 14,9% et 3,4%, $p < 0,0001$). Comme dans notre étude, les patients COVID + avaient une probabilité accrue de développer une BSI à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation en USI (66).

B. Objectifs secondaires

Notre étude a montré une augmentation significative de la durée de séjour en USI chez les patients ayant développé une bactériémie nosocomiale en réanimation (HR 0,538 IC 95% [0,414-0,698], $p < 0,0001$). L'effet de cette augmentation est plus fort chez les patients COVID + (HR 0,500 IC 95% [0,335-0,745], $p 0,0007$) que chez les patients COVID – (HR 0,610 IC 95% [0,432-0,861], $p < 0,0049$) mais de manière non significative (p d'interaction 0,46017). L'infection à SARS-CoV-2 ne semble pas

avoir d'impact sur la durée de séjour en USI chez les patients ayant développé une bactériémie nosocomiale.

Dans notre étude, le taux de mortalité des patients n'est pas impacté par la bactériémie nosocomiale et ce, quel que soit le statut COVID (HR 1,3599 IC 95% [0,9386-1,9704], p 0,1042), peut-être par un manque de puissance de notre étude lié à un trop faible nombre d'évènements (165 bactériémies au total). En effet, nos résultats contrastent avec les conclusions d'autres études ayant analysé des cohortes plus importantes de patients et dont le taux de mortalité est élevé après survenue d'une BSI (4,67). Dans l'étude de cohorte prospective multicentrique EUROBACT II, parmi les patients ayant développé une bactériémie le taux de mortalité était plus important chez les patients COVID + par rapport aux patients COVID – (HR 1,91 IC 95% [1,49-2,45], $p < 0,0001$) (67).

Concernant la durée de VM, nous retrouvons une augmentation significative de celle-ci dans la population bactériémique (HR 0,717 IC 95% [0,528-0,975], p 0,0337) sans impact significatif de l'infection à SARS-CoV-2. En effet, les patients COVID + ont une durée de VM augmentée, ce qui n'est pas le cas des patients COVID – mais cette différence n'est pas significative (p d'interaction 0,16382). Ces résultats peuvent être dus au faible nombre de patients sous VM dans les groupes bactériémie + (142 au total) à l'origine d'un manque de puissance.

II. Interprétation des résultats

Plusieurs facteurs en lien avec les patients, l'exposition aux dispositifs invasifs et aux traitements, ainsi que les phénomènes immunitaires induits par le virus lui-même pourraient expliquer l'augmentation du risque de bactériémie nosocomiale retrouvée chez les patients hospitalisés en USI pour la prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2.

A. Le patient

1. Les caractéristiques des patients à l'entrée en USI

A l'entrée en USI, les patients de notre cohorte avaient globalement moins de comorbidités dans le groupe COVID + que dans le groupe COVID -. Il y avait notamment une plus faible proportion de patients porteurs d'insuffisance d'organe et d'immunodépression toutes causes confondues. Les scores de gravité à l'entrée étaient équivalents chez les patients bactériémiques dans les groupes COVID + et COVID -. Dans leur étude, Buetti et al. ont apparié 235 patients COVID + avec 235 patients COVID -. Les caractéristiques à l'admission en USI étaient homogènes entre les deux groupes notamment sur les comorbidités et les scores de gravité. Les résultats de cette étude sont concordants avec les nôtres et montrent une augmentation significative de l'incidence de la bactériémie nosocomiale chez les patients COVID + (66). Par ces constatations, les comorbidités et la gravité à l'admission en USI ne semblent pas jouer de rôle dans le surrisque de développer une bactériémie nosocomiale lié à la COVID-19.

2. Les dispositifs invasifs

Dans la population étudiée, les patients COVID + bactériémiques ont été exposés plus fréquemment aux dispositifs invasifs (VVC, cathéter artériel et ECMO) par rapport aux patients COVID - bactériémiques. Comme précisé en introduction, ces dispositifs sont des facteurs de risque connus de bactériémies (3,7,8). Pourtant, la porte d'entrée de la bactériémie était liée aux cathéters pour une plus faible proportion de patients COVID + (23,5%) en comparaison aux patients COVID - (33,8%), laissant présager que l'augmentation du nombre de bactériémies chez les patients COVID + n'était pas liée aux cathéters. Toutefois, notre étude n'a pas pris en compte spécifiquement le nombre de jours d'exposition aux dispositifs invasifs et une étude complémentaire serait nécessaire pour vérifier cette hypothèse.

Dans notre étude, la source de la bactériémie est en majorité pulmonaire chez les patients COVID + (49% contre 20% chez les COVID -). Il en est de même dans l'étude

EUROBACT II (40,1% de porte d'entrée pulmonaire chez les COVID + contre 30,3% chez les COVID -) (67). De plus, dans notre étude, 98% des patients COVID + bactériémie + avaient nécessité une intubation et mise sous VM (contre 68,2% chez les patients COVID - bactériémie +). Or, la pneumopathie est l'infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation et 88,7% d'entre elles sont liées à l'intubation (5). Une des explications de ce surrisque de bactériémie nosocomiale pourrait être une augmentation du risque de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) dans la population COVID +, porte d'entrée possible de la bactériémie nosocomiale.

B. Les traitements

1. Le TOCILIZUMAB

Sur la période de notre étude, très peu de patients ont été traités par TOCILIZUMAB (au total, 13 patients dans le groupe COVID + et 2 dans le groupe COVID -). L'implication de ce traitement dans nos résultats semble alors peu probable. L'étude de Buetti et al. retrouve que les patients COVID + ayant reçu du TOCILIZUMAB étaient plus à risque de développer une BSI (sHR 2.87 IC 95% [1.06–7.77], p 0.038) (66). D'autres études viennent contredire ces résultats. L'étude observationnelle de Somers et al. compare le TOCILIZUMAB avec le placebo chez des patients sous VM suite à un SDRA dû à la COVID-19 et retrouve plus de BSI nosocomiales dans le groupe TOCILIZUMAB mais de manière non significative (14% vs 9% p 0,34) (68). L'étude clinique randomisée de Hermine et al. réalisée chez 130 patients hospitalisés pour pneumopathie à SARS-CoV-2 modérée à sévère ne montre pas d'augmentation du nombre d'infections nosocomiales chez les patients traités par TOCILIZUMAB par rapport aux patients traités par les soins usuels (69). De même, l'essai contrôlé randomisé de Rosas et al. ne montre pas d'augmentation du nombre de bactériémies chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 traités par TOCILIZUMAB (70).

2. La DEXAMETHASONE

Dans notre étude, la grande majorité des patients COVID + a reçu une corticothérapie, et en plus grande proportion pour les patients ayant développé une bactériémie. De plus, la durée de la corticothérapie est plus longue dans le groupe COVID + bactériémie + que dans les autres groupes. Ces éléments pourraient laisser supposer l'existence d'un lien entre la corticothérapie et le développement d'une bactériémie. Giacobbe et al. identifient la DEXAMETHASONE comme facteur de risque indépendant de bactériémie (64). Cependant, d'autres études trouvent des résultats discordants. L'essai clinique de Tomazini et al. et l'étude de Buetti et al. ne retrouvent pas d'augmentation du nombre de bactériémies nosocomiales chez les patients traités par DEXAMETHASONE (66,71).

C. Le virus SARS-CoV-2

1. La dérégulation immunitaire

Ce surrisque de bactériémie en USI pourrait être lié au virus lui-même. En effet, l'infection à SARS-CoV-2 provoque chez les patients ayant développé une insuffisance respiratoire sévère un dysfonctionnement immunitaire entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour suivant les symptômes. Ce dysfonctionnement est caractérisé par divers évènements : une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (notamment d'IL-6) par les monocytes, une lymphopénie CD4 puis à cellules B ainsi qu'un épuisement des cellules NK (72,73). Ce dérèglement de l'immunité peut expliquer une plus grande susceptibilité des patients hospitalisés en USI aux infections nosocomiales.

2. Lésions digestives liées au SARS-CoV-2

Dans notre étude, une grande proportion de bactéries à tropisme digestif a été identifiée en culture chez les patients COVID +. *Enterococcus spp* a notamment été identifié en proportion plus importante chez ces patients que chez les patients COVID – (respectivement 16,5% et 4,5%). Ces résultats sont concordants avec ceux d'autres études (64,66). L'étude de Bonazzetti et al. retrouvait également une majorité

de bactéries digestives (*Enterococcus spp* 43,5% et entérobactéries 16,2%) (65). L'étude EUROBACT II retrouve elle aussi une forte proportion d'*Enterococcus spp* chez les patients COVID + (19,2%) (67). Ces résultats pourraient être le reflet d'une défaillance du système digestif due à la COVID-19. En effet, il a été montré qu'il existe une expression élevée du récepteur ACE2 (principal récepteur du SARS-CoV-2) sur les entérocytes de l'intestin grêle permettant ainsi l'invasion et l'amplification du virus à travers ces cellules, ce qui provoque une réaction inflammatoire gastro-intestinale et des lésions intestinales (74). Ces lésions augmentent la perméabilité intestinale et peuvent être responsables d'épisodes de translocation digestive (74,75). La coagulopathie induite par la COVID-19 et responsable de thromboses veineuses profondes pourrait être à l'origine d'ischémies mésentériques pouvant induire également une translocation bactérienne (76). Dans notre étude, la source de la bactériémie a rarement été identifiée comme étant intra-abdominale (1%) dans le groupe COVID +. Néanmoins, une partie au moins des portes d'entrée non identifiées (qui représentent 16,3% des portes d'entrée) pourrait s'expliquer par des translocations digestives.

III. Limites de notre étude

Premièrement, notre étude est une étude rétrospective et monocentrique, ne portant que sur la population admise en service de Médecine Intensive Réanimation du CHRU de Lille, ce qui limite la possibilité de généralisation des résultats. Cependant, elle porte sur une cohorte importante de patients (1320 au total) et ses résultats sont similaires à ceux des études réalisées dans d'autres centres (64–66). Les bactéries mises en cause dans notre étude sont semblables aux études réalisées dans d'autres centres (64–67). À noter cependant une grande proportion d'*Acinetobacter spp* dans l'étude EUROBACT II, non retrouvée dans notre étude (67).

Deuxièmement, ce travail n'a porté que sur le premier épisode de bactériémie, aucune conclusion ne peut donc être tirée sur les éventuels épisodes suivants.

Troisièmement, nous dénombrons peu de patients traités par TOCILIZUMAB et les données sur la corticothérapie sont incomplètes, notamment sur le type de

corticoïde et la dose reçue avant l'épisode de bactériémie, limitant notre possibilité d'interprétation, en tant qu'objectifs secondaires, de l'impact de ces traitements sur le risque de bactériémie nosocomiale.

Quatrièmement, les facteurs de confusion tels que les dispositifs invasifs ont été analysés de façon binaire et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse multivariée.

IV. Implications cliniques

Tout d'abord, en cas de bactériémie (et notamment lorsqu'elle est nosocomiale), l'administration précoce d'une antibiothérapie adaptée est un facteur capital pour la survie des patients (77). Les résultats de notre étude encouragent donc les praticiens à être particulièrement attentifs au risque de survenue d'une bactériémie nosocomiale chez les patients COVID + et d'autant plus à partir du 7^{ème} jour, notamment chez les patients traités par immunosuppresseurs chez qui le symptôme fièvre peut manquer.

Ensuite, chez les patients COVID +, l'origine de la bactériémie semble être pulmonaire pour une majorité de cas. Nous savons que chez ces patients, le risque de développer une PAVM est plus important que chez les patients COVID – et que les patients COVID + qui développent une PAVM ont un taux de mortalité plus élevé que les patients COVID – qui développent la même infection (78). La prévention de la PAVM dans cette population pourrait réduire la morbi-mortalité et le risque de bactériémie nosocomiale. Pour cela, des mesures simples et efficaces dans la réduction du risque de survenue d'une PAVM peuvent être mises en place, telles que les soins buccodentaires à la chlorhexidine réguliers, la mise en position demi-assise du patient et le maintien de la pression du ballonnet de la sonde d'intubation entre 20 et 30 mmHg afin d'éviter les micro-inhalations (79–81). Aussi, la prophylaxie par probiotique et l'utilisation de tubes endotrachéaux à aspiration sous-glottique semblent efficaces dans la prévention de la PAVM (82,83).

Enfin, dans notre étude comme dans les études précédemment citées il existe une proportion plus importante de bactériémies à *Enterococcus spp* chez les patients COVID +. Une antibiothérapie initiale inadaptée est associée à une augmentation de

la mortalité chez les patients ayant une infection intra-abdominale à *Enterococcus spp* (84). En fonction du contexte clinique, il pourrait être pertinent d'inclure une GLYCOPEPTIDE dans le traitement antibiotique probabiliste lors d'une suspicion d'infection nosocomiale chez un patient infecté par le SARS-CoV-2.

CONCLUSION

Notre étude a montré que l'infection à SARS-CoV-2 est associée significativement à un surrisque de développer une bactériémie nosocomiale à partir du 7^{ème} jour de prise en charge en USI. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature déjà parues.

Les facteurs inhérents à ce surrisque sont encore mal compris. Cependant, nous avons formulé plusieurs hypothèses. Déjà, les patients infectés par le SARS-CoV-2 sont plus fréquemment exposés à l'intubation et la mise sous ventilation mécanique et il existe chez eux une majoration du risque de développer une PAVM. Celle-ci offre une porte d'entrée possible à la bactériémie. Ensuite, les lésions intestinales provoquées par le SARS-CoV-2 sont possiblement responsables de translocations bactériennes et par conséquent de bactériémies à *Enterococcus spp* ou autres bactéries d'origine digestive. Enfin, la dysrégulation immunitaire provoquée par le virus et l'utilisation de traitements immunosuppresseurs pourraient expliquer une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales et notamment aux bactériémies. Concernant les traitements immunosuppresseurs et leur implication dans le surrisque de bactériémies nosocomiales, les données actuellement disponibles dans la littérature sont discordantes.

Nous avons pu mettre en évidence une augmentation significative de la durée de séjour en USI chez les patients ayant développé une bactériémie au cours de leur séjour. Ces données sont cohérentes avec celles disponibles dans la littérature. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'impact supplémentaire significatif de l'infection à SARS-CoV-2 sur la durée de séjour en USI.

Nous n'avons pas retrouvé d'impact significatif de la bactériémie et de l'infection à SARS-CoV-2 sur le taux de mortalité probablement par manque de puissance. En revanche, nous retrouvons que la présence d'une bactériémie est associée significativement à une augmentation de la durée de VM, sans impact significatif supplémentaire de l'infection à SARS-CoV-2. Mais là encore, l'interprétation de ce résultat semble limitée par un probable manque de puissance de l'étude.

Les unités de soins intensifs sont des secteurs à haut risque de développer une infection nosocomiale et en particulier une bactériémie de par l'état critique des patients et l'exposition à différents dispositifs invasifs (5). Depuis le début de la pandémie de COVID-19, il existe une recrudescence des infections nosocomiales en réanimation et notamment durant les pics des différentes « vagues COVID » au cours desquelles le nombre de lits de réanimation occupés était poussé à son maximum (85). Dans la lutte contre les infections nosocomiales, si les facteurs de risque liés aux patients et au virus lui-même sont difficilement maîtrisables, l'application stricte de certaines mesures de prévention permettent de diminuer l'incidence des infections liées aux soins (en particulier celles liées aux cathéters centraux ou périphériques et à la ventilation mécanique) réduisant ainsi leur morbi-mortalité (80,86,87). Si à l'heure actuelle l'épidémie de COVID-19 semble contrôlée, d'autres épidémies voire pandémies dues à des virus respiratoires sont à craindre dans les prochaines années et les enseignements acquis durant celle-ci doivent perdurer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bloodstream Infections. 2023;
2. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* juin 1988;16(3):128-40.
3. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med.* févr 2020;46(2):266-84.
4. 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.* 2011;15(2):R100.
5. SPF. Réseau REA-Raisin : surveillance des infections en réanimation adulte, France. Résultats 2005 [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/reseau-rea-raisin-surveillance-des-infections-en-reanimation-adulte-france.-resultats-2005>
6. Timsit JF, L'Hériteau F, Lepape A, Français A, Ruckly S, Venier AG, et al. A multicentre analysis of catheter-related infection based on a hierarchical model. *Intensive Care Med.* 1 oct 2012;38(10):1662-72.
7. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, Safdar N. Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* juin 2014;42(6):1334-9.
8. Biffi S, Di Bella S, Scaravilli V, Peri AM, Grasselli G, Alagna L, et al. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2017;50(1):9-16.
9. 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.* 15 avr 2006;42(8):1118-26.
10. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Population-based assessment of intensive care unit-acquired bloodstream infections in adults: Incidence, risk factors, and associated mortality rate. *Crit Care Med.* nov 2002;30(11):2462-7.
11. Renaud B, Brun-Buisson C, ICU-Bacteremia Study Group. Outcomes of primary and catheter-related bacteremia. A cohort and case-control study in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2001;163(7):1584-90.
12. Orgeas MG, Timsit JF, Soufir L, Tafflet M, Adrie C, Philippart F, et al. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients*. *Critical Care Medicine.* juill 2008;36(7):2041.
13. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect.* juin 2006;63(2):124-32.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 1 déc 2012;380(9859):2095-128.
15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
16. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 août 2020;324(8):782-93.
17. Siddell SG, Anderson R, Cavanagh D, Fujiwara K, Klenk HD, Macnaughton MR, et

- al. Coronaviridae. *Intervirology*. juill 1983;20(4):181-9.
18. Holmes KV. CORONAVIRUSES (CORONAVIRIDAE). *Encyclopedia of Virology*. 1999;291-8.
 19. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. déc 2005;69(4):635-64.
 20. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
 21. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
 22. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 11 mars 2022;375(6585):1122-7.
 23. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 avr 2020;20(4):425-34.
 24. 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. *New England Journal of Medicine*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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. *BMJ*. 22 mai 2020;m1966.
 28. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
 29. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. oct 2020;26(10):1636-43.
 30. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62.
 31. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2021;203(2):192-201.
 32. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
 33. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. juill 2020;180(7):1.
 34. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.
 35. Clinical Management of Adults Summary [Internet]. COVID-19 Treatment

- Guidelines. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/management-of-hospitalized-adults-summary/>
36. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704.
 37. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1330-41.
 38. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 1 mai 2021;397(10285):1637-45.
 39. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, Riddell J, Mangino JE, et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013–14. *J Clin Virol.* juill 2016;80:12-9.
 40. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest.* mars 2011;139(3):555-62.
 41. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, Reina R, Neira J, Ceraso DH, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2010;182(1):41-8.
 42. Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* janv 2017;43(1):48-58.
 43. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* sept 2016;10(5):394-403.
 44. Brundage JF, Shanks GD. Deaths from Bacterial Pneumonia during 1918–19 Influenza Pandemic. *Emerg Infect Dis.* août 2008;14(8):1193-9.
 45. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* avr 2014;12(4):252-62.
 46. Nin N, Soto L, Hurtado J, Lorente JA, Buroni M, Arancibia F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with 2009 influenza A(H1N1) virus infection with respiratory failure requiring mechanical ventilation. *J Crit Care.* avr 2011;26(2):186-92.
 47. Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, Finland M. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. II. Severe staphylococcal pneumonia complicating influenza. *AMA Arch Intern Med.* avr 1959;103(4):532-42.
 48. Robertson L, Caley JP, Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet.* 2 août 1958;2(7040):233-6.
 49. Zhou F, Li H, Gu L, Liu M, Xue C xue, Cao B, et al. Risk factors for nosocomial infection among hospitalised severe influenza A(H1N1)pdm09 patients. *Respiratory Medicine.* janv 2018;134:86-91.
 50. Ergönül Ö, Alan S, Ak Ö, Sargin F, Kantürk A, Gündüz A, et al. Predictors of fatality in pandemic influenza A (H1N1) virus infection among adults. *BMC Infect Dis.* 10 juin 2014;14:317.
 51. Guzmán-Herrador B, Molina CD, Allam MF, Navajas RFC. Independent risk factors associated with hospital-acquired pneumonia in an adult ICU: 4-year prospective cohort study in a university reference hospital. *Journal of Public Health.* 1 juin 2016;38(2):378-83.
 52. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with

- influenza. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. sept 2013;7(Suppl 2):105.
53. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. 2017. p. 1041.
 54. Li W, Moltedo B, Moran TM. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of $\gamma\delta$ T cells. *J Virol*. nov 2012;86(22):12304-12.
 55. Shahangian A, Chow EK, Tian X, Kang JR, Ghaffari A, Liu SY, et al. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. *J Clin Invest*. juill 2009;119(7):1910-20.
 56. Small CL, Shaler CR, McCormick S, Jeyanathan M, Damjanovic D, Brown EG, et al. Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial superinfection by impairing NK cell responses in the lung. *J Immunol*. 15 févr 2010;184(4):2048-56.
 57. Ghoneim HE, Thomas PG, McCullers JA. Depletion of alveolar macrophages during influenza infection facilitates bacterial superinfections. *J Immunol*. 1 août 2013;191(3):1250-9.
 58. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, Smith AM, McKeon R, Bennink J, et al. Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. *Cell Host Microbe*. 11 oct 2007;2(4):240-9.
 59. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*. févr 2020;48(2):e98-106.
 60. HONG SB, CHOI EY, KIM SH, SUH GY, PARK MS, LEE MG, et al. Epidemiological analysis of critically ill adult patients with pandemic influenza A(H1N1) in South Korea. *Epidemiol Infect*. mai 2013;141(5):1070-9.
 61. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. août 2020;81(2):266-75.
 62. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 21 mai 2020;382(21):2012-22.
 63. 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):788-800.
 64. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):e13319.
 65. 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.
 66. Niccolò Buetti^{1,11}, Stéphane Ruckly¹, Etienne de Montmollin^{1,9}, Jean Reignier², Nicolas Terzi^{3,4}, Yves Cohen^{5,6,7}, Shidasp Shiami⁸, Claire Dupuis^{1,10} and Jean-François Timsit^{1,9*}. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. 2021;
 67. Tabah A, Buetti N, Staiquily Q, Ruckly S, Akova M, Aslan AT, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2023;49(2):178.
 68. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al.

- Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 15 juill 2021;73(2):e445-54.
69. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 1 janv 2021;181(1):32-40.
 70. 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*. 25 févr 2021;NEJMoa2028700.
 71. 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. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1-11.
 72. 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.
 73. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. juill 2020;95(7):834-47.
 74. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. juill 2020;96:19-24.
 75. Cardinale V, Capurso G, Ianiro G, Gasbarrini A, Arcidiacono PG, Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*. déc 2020;52(12):1383-9.
 76. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):799-801.
 77. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 26 août 2021;25:307.
 78. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Comparot S, et al. Attributable Mortality of Ventilator-associated Pneumonia Among Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 206(2):161-9.
 79. Rello J, Soñora R, Jubert P, Artigas A, Rué M, Vallés J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1996;154(1):111-5.
 80. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R, The VAP Care Bundle Contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1 mai 2010;36(5):773-80.
 81. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogué S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet*. 27 nov 1999;354(9193):1851-8.
 82. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic Prophylaxis of Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 oct 2010;182(8):1058-64.
 83. Branch-Elliman W, Wright SB, Howell MD. Determining the Ideal Strategy for Ventilator-associated Pneumonia Prevention. Cost-Benefit Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2015;192(1):57-63.
 84. Morvan AC, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel JM, Argaud L, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care—an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care*. 6

- sept 2019;23:307.
85. Damonti L, Kronenberg A, Marschall J, Jent P, Sommerstein R, De Kraker MEA, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of positive blood cultures in Swiss intensive care units: a nationwide surveillance study. *Crit Care*. 22 nov 2021;25:403.
 86. Panknin HT, Althaus P. Guidelines for preventing infections associated with the insertion and maintenance of short-term indwelling urethral catheters in acute care. *J Hosp Infect*. oct 2001;49(2):146-7.
 87. Prévention des infections liées aux cathéters veineux périphériques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272482/fr/prevention-des-infections-liees-aux-catheters-veineux-peripheriques
 88. 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.
 89. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*. nov 1998;26(11):1793.

ANNEXES

Annexe 1 : Score Index de Gravité Simplifié II (IGS II) (88)

Age (années)		Urée (mmol/L)	
< 40	0	< 10	0
40 à 59	7	10 - 29,9	6
60 à 69	12	≥ 30	10
70 à 74	15	Natrémie (mmol/L)	
75 à 79≥	16	< 125	5
≥ 80	18	125 - 144	0
Fréquence cardiaque (bpm)		≥ 145	1
< 40	11	Kaliémie (mmol/L)	
40 à 69	2	< 3	3
70 à 119	0	3 - 4,9	0
120 à 159	4	≥ 5	3
≥ 160	7	Bicarbonatémie (mmol/L)	
Pression artérielle systolique (mmHg)		< 15	6
< 70	13	15 - 19	3
70 à 99	5	≥ 20	0
100 à 199	0	Bilirubine totale (mg/L)	
≥ 200	2	< 40	0
Température (°C)		40 - 59	4
< 39	0	≥ 60	9
≥ 39	3	Leucocytes (/mm ³)	
Score de Glasgow		< 1000	12
14 à 15	0	1000 - 19 900	0
11 à 13	5	≥ 20 000	3
9 à 10	7	Pathologies chroniques	
6 à 8	13	Cancer métastaté	9
≤ 5	26	Hémopathie maligne	10
PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)		SIDA	17
< 100	11	Type d'admission	
100 à 199	9	Chir programmée	0
≥ 200	0	Médicale	6
Pas de VM ou VNI	0	Chir non programmée	8
Diurèse (L/24h)			
< 0,5	11		
0,5 à 0,999	4		
≥ 1	0		

Annexe 2 : Score Sequential Organ Failure Assesement (SOFA) (89)

	0	1	2	3	4
PaO ₂ / FiO ₂	> 400	300 à 400	200 à 300	100 à 200 et VM	< 100 et VM
Plaquettes (G/L)	> 150	100 à 150	50 à 100	20 à 50	20
Bilirubine (mg/L)	< 12	12 à 19	20 à 59	60 à 119	> 120
Hypotension ar- térielle ou amines (en mcg/kg/min)	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 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
Score de Glas- gow	15	13 à 14	10 à 12	6 à 9	< 6
Créatinine (mg/dL) ou diurèse (mL/jour)	< 12	12 à 19	20 à 34	35 à 49 ou diurèse < 500	> 50 ou diurèse < 200



SERMENT D'HIPPOCRATE



*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je promets et je jure de conformer strictement
ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.*

*Admis(e) dans l'intérieur des maisons
mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés,
et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs,
ni à favoriser le crime.*

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage
de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.*

*Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes maîtres,
je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e)
de mes Confrères si j'y manque.*

AUTRICE : Sarah RUFFIER DES AIMES

Date de Soutenance : mardi 23 mai 2023

Relation entre la COVID-19 et le risque de survenue de bactériémie nosocomiale en réanimation

Thèse – Médecine – Lille – 2023

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-réanimation

Mots-clés : Bactériémie – SARS-CoV-2 – COVID-19 – Nosocomiale – Unité de soins intensifs

Contexte : La bactériémie nosocomiale est une complication fréquente chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) et est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. La COVID-19, due à un nouveau coronavirus apparu en Chine en 2019, a rapidement causé une pandémie mondiale saturant le système de santé et notamment les USI. La COVID-19 est rarement associée à une co-infection à l'entrée en USI. Nous cherchons à évaluer l'impact de cette maladie sur le risque de développer une bactériémie nosocomiale durant le séjour en USI.

Méthode : Dans cette étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, nous avons inclus l'ensemble des patients majeurs hospitalisés plus de 48h dans le pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHRU de Lille au cours de l'année 2020. Nous avons comparé le taux d'incidence cumulée du premier épisode de bactériémie nosocomiale chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 avec celui des autres patients. Nous avons également évalué l'impact de la COVID-19 sur la mortalité en USI, la durée de séjour et la durée de ventilation mécanique (VM) chez les patients ayant développé une bactériémie nosocomiale.

Résultats : Nous avons inclus 1320 patients dont 501 (38%) étaient COVID + et 819 (62%) étaient COVID -. Les incidences respectives du premier épisode de bactériémie nosocomiale au 28^{ème} jour étaient de 19,8% (IC 95% [16,4-23,3]) et 8,1% (IC 95% [6,3-10,0]). La comparaison des taux d'incidence cumulée a montré un effet significatif positif de la COVID-19 sur le risque de survenue d'une bactériémie nosocomiale à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation en USI (HR 3,64 IC 95% [2,14-6,20], p < 0,0001 en analyse multivariée). Pour autant, dans notre étude, l'infection à SARS-CoV-2 ne semble pas avoir d'impact sur la durée de séjour, la mortalité en réanimation et la durée de VM chez les patients bactériémiques.

Conclusion : Notre étude a montré que l'infection à SARS-CoV-2 est associée à un surrisque de développer une bactériémie nosocomiale en USI à partir du 7^{ème} jour d'hospitalisation. Ces données sont concordantes avec les résultats retrouvés par d'autres équipes.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Frédéric WALLET

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Marion HOUARD