



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prévalence, facteurs associés et pronostic de la désescalade de
l'antibiothérapie précoce empirique chez les patients admis en
réanimation pour infection à SARS-CoV-2 : cohorte rétrospective
lilloise 2020-2021**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin à 18h00
au Pôle Formation
par **Adrien BAUDE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Docteur Nicolas VANGRUNDERBEECK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Anahita ROUZÉ

Avertissement

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

Liste des abréviations

SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
IGS2	Index de gravité simplifié
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
OAP	Œdème aigu pulmonaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
CRP	Protéine C réactive
PCT	Procalcitonine
BMR	Bactérie multi résistante
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IMC	Indice de masse corporelle
ARN	Acide ribonucléotidique
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
FiO₂	Fraction inspirée en oxygène
PaO₂	Pression partielle en oxygène
IAVM	Infection acquise sous ventilation mécanique
BLSE	Bêtalactamase à spectre élargi
SAMS	Staphylococcus aureus sensible à la Méricilline

Table des matières

Remerciements	4
Liste des abréviations	6
Table des matières	7
Résumé	8
Introduction	10
Patients et méthodes	12
1. Design de l'étude.....	12
2. Population étudiée.....	12
3. Aspects éthiques et réglementaires.....	13
4. Collecte des données.....	13
5. Définitions.....	15
6. Critères de jugement.....	16
7. Analyse statistique.....	17
Résultats	18
8. Taux d'arrêt et de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce.....	19
9. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation.....	20
10. Statut infectieux à l'admission en réanimation.....	22
11. Caractéristiques de l'antibiothérapie empirique précoce.....	23
12. Évolution du statut infectieux et des défaillances d'organes à J3 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique.....	24
13. Données pronostiques.....	26
Discussion	32
1. Principaux résultats.....	32
2. Taux d'arrêt et de désescalade de l'antibiothérapie empirique.....	33
3. Facteurs prédictifs de la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie.....	37
4. Impact sur la morbi-mortalité.....	38
5. Exposition aux antibiotiques et antibiorésistance.....	38
6. Forces et limites de l'étude.....	39
7. Perspectives.....	40
Conclusion	41
Références	42
Annexes	45

Résumé

Objectif : Une consommation importante d'antibiotiques a été observée pendant la pandémie à COVID-19 entraînant une augmentation de l'antibiorésistance. La désescalade de l'antibiothérapie fait partie des règles de prescription d'antibiothérapie pour limiter le risque d'émergence de résistance. Le principal objectif de cette étude était de déterminer le taux de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2, et d'évaluer l'impact de l'arrêt ou la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.

Méthodologie : Étude observationnelle, rétrospective monocentrique réalisée dans le pôle de médecine intensive - réanimation du CHU de Lille entre février 2020 et janvier 2021. Les patients inclus recevaient une antibiothérapie empirique dans les 48h suivant leur admission en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2. Nous avons défini et comparé 3 groupes : arrêt, désescalade et pas de modification ou escalade de l'antibiothérapie. Les données pronostiques ont été recueillies jusqu'à J28 de l'initiation de l'antibiothérapie.

Résultats : Notre étude rapporte, chez les 291 patients inclus, un taux de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce de 48,5% et un taux d'arrêt de cette antibiothérapie de 10,7%. La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact sur le pronostic des patients, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoires ou d'organes à J7, sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique ou la durée de séjour en réanimation. La durée totale d'antibiothérapie au cours du séjour en réanimation était significativement plus faible chez les patients ayant bénéficié d'un

arrêt précoce d'antibiothérapie. Dans le groupe arrêt de l'antibiothérapie empirique, une aggravation des paramètres inflammatoires biologiques (CRP, PCT, fibrinogène) était observée entre J0 et J7.

Conclusion : La désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce à J3 étaient rapportés respectivement dans 48,5% et 10,7% des cas chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère en réanimation, malgré un pourcentage de documentation bactérienne très faible de 4,5%, sans impact pronostique, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoire ou d'organes à J7, et sur la mortalité.

Introduction

En décembre 2019, Wuhan, en Chine, est le centre d'émergence d'un nouveau virus, le SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). La propagation rapide du virus conduit l'OMS à déclarer l'état de pandémie le 13 mars 2020 [1]. En 2023, plus de 700 millions de cas de COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) ont été confirmés, et on compte près de 7 millions de décès liés au SARS-CoV-2 à travers le monde. Au début de la propagation du virus, avec un taux d'admission en réanimation de 11% et une mortalité d'environ 6% chez les patients hospitalisés pour COVID-19 [2], cette pandémie a exercé une pression importante sur les systèmes de soin.

Lors des premières vagues épidémiques, dans le contexte d'émergence d'une maladie nouvelle, l'hypothèse de co-infections bactériennes aussi fréquentes que dans la grippe a été avancée. En effet, chez les patients hospitalisés pour une grippe, une co-infection bactérienne est retrouvée entre 11% et 35% des cas, avec une fréquence plus importante chez les patients admis en réanimation [3].

Une cohorte rapportait une prescription d'antibiothérapie empirique à l'admission chez 56% hospitalisés pour COVID-19, et jusqu'à 71% chez les patients admis en réanimation [4]. On a observé une large consommation d'antibiotiques dans le milieu hospitalier, qui a progressé de 2,1% entre 2019 et 2020, passant de 300 à 306 doses définies journalières pour 1000 journées d'hospitalisation [5]. Cette consommation d'antibiotiques pendant la pandémie a eu un effet non négligeable sur l'antibiorésistance, notamment sur l'émergence de bactéries à Gram négatif résistantes [6].

Toutefois, les co-infections bactériennes dans l'infection à SARS-CoV-2 semblent plus rares que celles observées au cours de la grippe. Une revue de la littérature lors de la première vague épidémique retrouvait un taux de co-infections (y compris fongiques) de 8% chez les patients hospitalisés pour COVID-19 [7].

L'émergence de résistances bactériennes est un problème de santé mondial qui cause chaque année 700 000 décès, d'après un rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [8]. Pour lutter contre l'émergence de ces résistances, des règles de bon usage des antibiotiques ont été mises en place [9]. Leur but est d'optimiser les résultats cliniques des patients tout en minimisant les conséquences négatives liées à l'utilisation des antibiotiques, y compris l'émergence de résistances bactériennes. Ces règles de prescription permettent une amélioration du pronostic des patients [10]. La désescalade de l'antibiothérapie fait partie intégrante de ces règles de bon usage, il est ainsi recommandé de réévaluer dès que possible la prescription des antibiotiques [11]. Cependant, il existe, à notre connaissance, très peu de données concernant la désescalade de l'antibiothérapie empirique chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

Le principal objectif de cette étude était de déterminer le taux de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2, et d'évaluer l'impact de l'arrêt ou la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.

Patients et méthodes

1. Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique, dans le pôle de Médecine Intensive - Réanimation de l'hôpital Roger Salengro au centre hospitalier universitaire de Lille. Il s'agit d'un service de réanimation polyvalente de 50 lits, répartis en 5 unités de 10 lits. Au cours des vagues épidémiques de COVID-19 successives, de nouveaux lits ont été créés pour répondre à l'afflux de patients, via la transformation de lits de soins continus, d'unité de toxicologie et la création de nouveaux lits, avec un maximum de 84 lits de réanimation au cours de la première vague.

2. Population étudiée

Les critères d'inclusion dans l'étude comprenaient un âge supérieur ou égal à 18 ans, l'admission en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2 (confirmée par un résultat positif de test PCR dans un prélèvement de sécrétions nasopharyngées ou respiratoires), une antibiothérapie précoce empirique, et une durée de séjour en réanimation supérieure à 72 heures.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient transféré d'une autre réanimation,
- Patient admis pour un autre motif qu'une insuffisance respiratoire aiguë avec une PCR SARS-CoV-2 positive à l'admission,
- Patient recevant une antibiothérapie précoce ciblée.

Tous les patients hospitalisés lors des deux premières vagues épidémiques entre le 1^{er} février 2020 et le 31 janvier 2021 ont été inclus consécutivement.

3. Aspects éthiques et réglementaires

S'agissant d'une étude observationnelle rétrospective, le recueil du consentement écrit des patients n'était pas nécessaire. Comme l'exige la législation française, nous avons déclaré le fichier de données individuelles anonymisées collectées pour cette étude auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (numéro de référence DEC22-069).

4. Collecte des données

Les données des patients inclus dans cette étude ont été collectées par analyse de leurs dossiers médicaux informatisés sur un fichier Excel anonymisé et sécurisé.

Ces données comprenaient :

- Des données générales : âge, sexe, indice de masse corporelle.
- Les antécédents des patients : diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance respiratoire chronique, tabagisme ou alcoolisme chronique, cirrhose, immunodépression, hospitalisation récente de moins de 3 mois ou antibiothérapie récente de moins de 3 mois, et échelle de Mac Cabe.
- Les caractéristiques à l'admission : date de début de la symptomatologie, date d'admission à l'hôpital, date d'admission en réanimation, scores de gravité (index de gravité simplifié (IGS2) et score *Sepsis-related Organ Failure*

Assessment (SOFA)), type d'insuffisance respiratoire aiguë, présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), caractère communautaire ou associé aux soins de la pneumonie, présence d'une autre cause d'insuffisance respiratoire aiguë (œdème aiguë pulmonaire (OAP), exacerbation de BPCO), présence d'une défaillance neurologique, présence d'une défaillance rénale, échelle de progression clinique OMS, corticothérapie.

- Le statut infectieux du patient à l'admission : fièvre, protéine C réactive (CRP), procalcitonine (PCT), leucocytes, fibrinogène, présence d'un sepsis / choc septique, colonisation connue à une bactérie multi-résistante (BMR), image radiologique ou scanographique en faveur d'une pneumonie bactérienne (condensation alvéolaire focale, condensation alvéolaire diffuse) ou d'un risque de surinfection (infarctus pulmonaire), réalisation de prélèvement respiratoire, d'antigénurie pneumocoque, d'hémocultures.
- Les données relatives à l'antibiothérapie empirique précoce : date d'initiation, molécules utilisées, date d'arrêt, de désescalade, ou d'autres modifications, durée totale, caractère approprié en cas d'infection documentée secondairement.
- Les données relatives à l'infection bactérienne, en cas de confirmation microbiologique : source de l'infection, bactérie(s) identifiée(s).
- Le statut infectieux et défaillances d'organes à J3 et J7 : fièvre, CRP, PCT, leucocytes, fibrinogène, présence d'un sepsis / choc septique, score SOFA et échelle de progression clinique OMS (voir tableau S2, en annexe).
- Les autres données pronostiques : rechute de l'infection, durée totale sous antibiothérapie en réanimation, *antibiotics free-days* J28, durée totale de ventilation mécanique invasive, *ventilator free-days* J28, décès en réanimation,

décès à J28, durée de séjour en réanimation, *intensive care unit (ICU) free-days* J28, infection à *Clostridium difficile*, acquisition d'une colonisation ou d'une infection à BMR au cours du séjour en réanimation, infection acquise en réanimation (pneumonie ou trachéobronchite acquise sous ventilation mécanique, bactériémie).

Ces données ont été collectées jusque maximum J28 de l'admission en réanimation (en cas de séjour > 28 jours) sauf pour la mortalité, la durée d'antibiothérapie, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, non censurées à J28.

5. Définitions

- *Antibiothérapie précoce*

L'antibiothérapie précoce était définie comme la première antibiothérapie administrée en réanimation, dans les 24h qui suivaient l'admission. Cette antibiothérapie pouvait être initiée ou poursuivie à l'admission en réanimation (le J0 pouvait donc précéder l'admission en réanimation).

- *Antibiothérapie empirique*

L'antibiothérapie empirique concernait les patients sans infection documentée au moment de l'initiation du traitement.

- *Antibiothérapie ciblée*

L'antibiothérapie ciblée correspondait au traitement adapté à la documentation microbiologique de l'infection (infection documentée).

- *Arrêt et Désescalade de l'antibiothérapie empirique [12]*

La **désescalade** était définie comme :

- 1) Le remplacement d'un antibiotique large spectre par un agent de spectre plus étroit ou à plus faible impact écologique, selon la classification consensuelle d'un panel d'experts [13],
- 2) Et/ou l'arrêt d'un composant d'une combinaison d'antibiotiques,

L'**arrêt** de l'antibiothérapie empirique en raison de l'absence de documentation microbiologique, était considéré indépendamment de la désescalade, en accord avec les recommandations d'experts les plus récentes [12].

La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie précoce empirique, dans notre étude, était définie avant J3 [14].

6. Critères de jugement

Les critères de jugement principaux de cette étude étaient d'une part le taux de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients admis en réanimation pour infection à SARS-CoV-2, et d'autre part les données pronostiques d'intérêt (évolution des défaillances d'organes évaluées par le score SOFA et l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7 de l'initiation de l'antibiothérapie, mortalité, durée totale d'antibiothérapie, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, infections acquises en réanimation, colonisation et infections à BMR acquises en réanimation) comparées entre les patients dont l'antibiothérapie empirique précoce était arrêtée, désescaladée ou non modifiée/escaladée.

7. Analyse statistique

Nous avons défini 3 groupes : Arrêt, Désescalade et Pas de modification/Escalade, selon les définitions précédemment explicitées. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de nombre (pourcentage), et les variables quantitatives sous forme de médiane (écart interquartile). Les comparaisons entre les 3 groupes ont été effectuées par test du Chi-2 de Pearson pour les variables qualitatives et par test de Krukswall-Wallis avec correction de Bonferroni pour les variables quantitatives. En cas de $p < 0,05$ entre les 3 groupes de l'étude, ceux-ci étaient comparés deux à deux par test du Chi-2 de Pearson pour les variables qualitatives et par test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec un risque alpha bilatéral de 0,05. Elles ont été réalisées par le Docteur Anahita Rouzé, à l'aide du logiciel NCSS, version 9 (USA-Utah).

Résultats

Entre le 26 février 2020 et le 26 janvier 2021, 454 patients ont été admis dans le service pour infection à SARS-CoV-2 avec une durée de séjour de plus de 72h, dont 126 présentaient des critères d'exclusion. Parmi les patients restants, 297 (90,5%) ont reçu une antibiothérapie précoce, dont 6 une antibiothérapie ciblée. Nous avons donc inclus au total 291 patients dans l'étude, recevant une antibiothérapie empirique précoce (**Figure 1**).

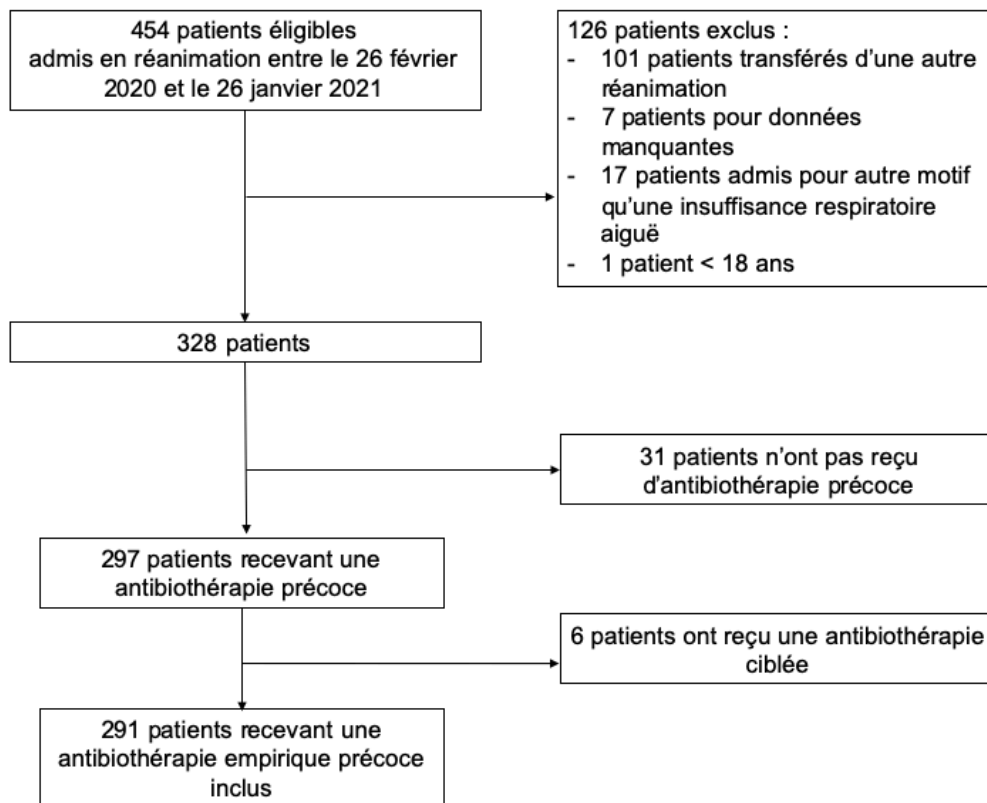


Figure 1. Diagramme de flux

8. Taux d'arrêt et de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce

Parmi les 291 patients inclus dans l'étude, l'antibiothérapie empirique précoce a été arrêtée avant J3 chez 31 patients (10,7%), et désescaladée chez 141 patients (48,5%). Chez 119 patients (40,9%), l'antibiothérapie n'a pas été modifiée (110 patients) ou a été escaladée (9 patients) (**Figure 2**).

La désescalade de l'antibiothérapie a consisté en l'arrêt de l'un des composants d'une combinaison d'antibiotiques chez 152 patients, et en une diminution du spectre chez 2 patients. A noter que chez 12 patients, l'arrêt de l'un des composants d'une combinaison d'antibiotiques était associé à un arrêt de l'antibiothérapie avant J3 et que chez 1 patient, la désescalade a consisté en l'arrêt de l'un des composants d'une combinaison d'antibiotiques et une diminution du spectre.

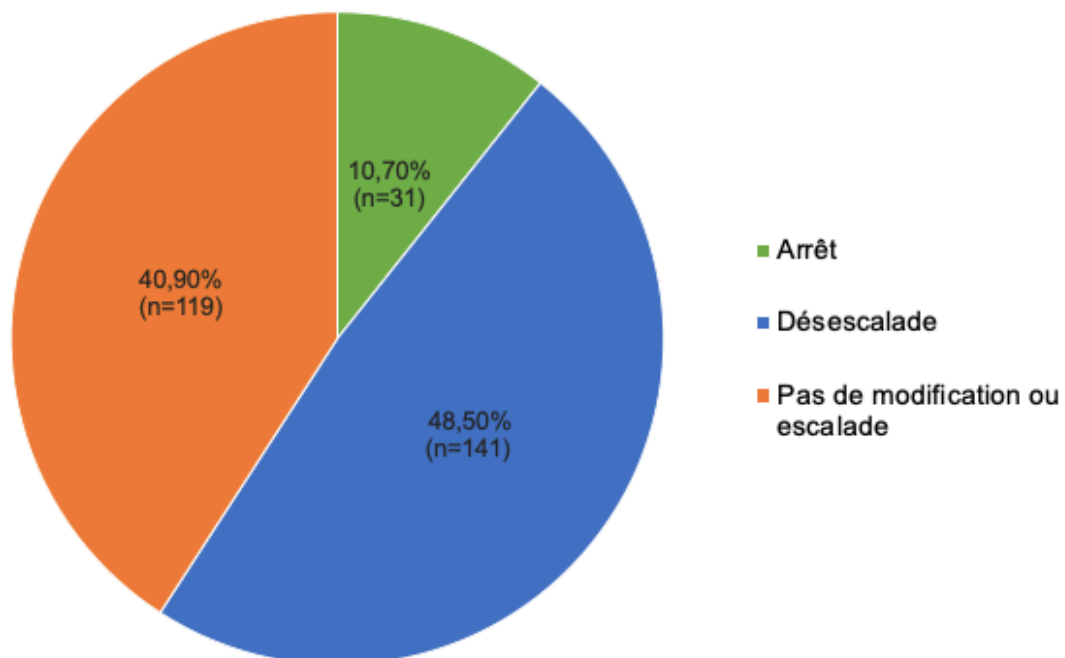


Figure 2. Taux d'arrêt et de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce

9. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation sont représentées dans le **tableau I**. Ces caractéristiques étaient comparables entre les différents groupes, à l'exception de la vague épidémique concernée ($p=0,03$) et de la durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation ($p<0,01$). L'antibiothérapie empirique précoce était plus fréquemment arrêtée avant J3 lors de la première vague épidémique, et plus fréquemment non modifiée/escaladée lors de la deuxième vague. La durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation était plus longue dans le groupe Pas de modification/Escalade par rapport aux groupes Arrêt ou Désescalade.

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119
Âge, années	61 (53-73)	64 (57-72)	67 (57-74)
Sexe Masculin	25/31 (80,6)	107/141 (75,9)	89/119 (74,8)
IMC, kg/m²	29,6 (25,0-37,6) ^a	29,5 (26,0-33,4) ^a	29,4 (26,0-34,9) ^a
Maladies chroniques			
Diabète	10/31 (32,3)	49/141 (34,8)	40/119 (33,6)
Insuffisance rénale	2/31 (6,5)	12/141 (8,5)	14/119 (11,8)
Insuffisance cardiaque	1/31 (3,2)	9/141 (6,4)	1/119 (0,8)
Maladie cardiaque	5/31 (16,0)	24/141 (17,0)	23/119 (19,0)
BPCO	4/31 (12,9)	16/141 (11,3)	13/119 (10,9)
Insuffisance respiratoire	1/31 (3,2)	7/141 (5,0)	1/119 (0,8)
Tabagisme	2/31 (6,5)	7/141 (5,0)	4/119 (3,4)
Alcoolisme	3/31 (9,7)	14/141 (9,9)	16/119 (13,4)
Cirrhose	0/31 (0,0)	4/141 (2,8)	0/119 (0,0)
Immunodépression	4/31 (12,9)	15/141 (10,6)	23/119 (19,3)
Hospitalisation récente (< 3 mois)	3/31 (9,7)	13/141 (9,2)	22/119 (18,5)
Antibiothérapie récente (< 3 mois)	4/31 (12,9)	24/141 (17,0)	27/119 (22,7)
Corticothérapie à l'admission	19/31 (61,3)	91/141 (64,5)	87/119 (73,1)
Score de Mac Cabe			
1	28/31 (90,3)	124/141 (87,9)	104/119 (87,4)
2	3/31 (9,7)	13/141 (9,2)	10/119 (8,4)
3	0/31 (0,0)	4/141 (2,8)	5/119 (4,2)

Durée des symptômes avant l'admission en réanimation	9 (6-10)	7 (5-10)	8 (5-10)
Durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-3)
IGS2	35 (29-42)	34 (28-45)	38 (31-44)
Score SOFA	2 (2-3)	3 (2-4)	3 (2-4)
Échelle OMS de progression clinique	6 (5-6)	6 (6-6)	6 (6-6)
Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique	31/31 (100)	140/141 (99,3)	119/119 (100)
SDRA	9/31 (29,0)	37/141 (26,2)	33/119 (27,7)
Cause de l'insuffisance respiratoire aiguë			
Pneumonie communautaire	31/31 (100)	135/141 (95,7)	113/119 (95,0)
Pneumonie associée aux soins	0/31 (0,0)	6/141 (4,3)	6/119 (5,0)
OAP	1/31 (3,2)	6/141 (4,2)	5/119 (4,2)
Exacerbation de BPCO	1/31 (3,2)	2/141 (1,4)	4/119 (3,4)
Défaillance neurologique	3/31 (9,7)	3/141 (2,1)	3/119 (2,5)
Défaillance rénale	4/31 (12,9)	28/141 (19,9)	20/119 (16,8)
Vague			
1	18/31 (58,1)	58/141 (41,1)	39/119 (32,8)
2	13/31 (41,9)	83/141 (58,9)	80/119 (67,2)

Tableau I Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

^a donnée manquante pour 1 patient

IMC : Indice de masse corporelle. BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive. IGS2 : Index de gravité simplifiée II. OMS : Organisation mondiale de la santé. SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment. SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë. OAP : œdème aigu pulmonaire.

Insuffisance rénale chronique : classification de la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI CKD) stade 4 ou 5 (clairance de la créatinine <30 ml/min) ; insuffisance cardiaque chronique : classe III ou IV de la New York Heart Association ; maladie cardiaque : cardiopathie ischémique ou fibrillation auriculaire ; cirrhose : score de Child-Pugh B ou C ; immunodépression : hémopathie maligne, greffe de cellules souches hématopoïétiques, cancer solide, greffe d'organe, VIH, corticothérapie au long cours / à forte dose, ou médicaments immunosuppresseurs ;

Échelle OMS de progression clinique : 0. Pas d'ARN viral détecté ; 1. ARN viral détecté, asymptomatique ; 2. Symptomatique, indépendant ; 3. Symptomatique, besoin d'assistance ; 4. Hospitalisé, sans oxygénothérapie ; 5. Oxygénothérapie au masque ou aux lunettes ; 6. Ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 7. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$) ; 8. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs ; 9. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle).

Plusieurs causes d'insuffisance respiratoire aiguë peuvent être notifiées pour un même patient.

10. Statut infectieux à l'admission en réanimation

Les caractéristiques du statut infectieux des patients à l'admission est représenté dans le **tableau II**. Aucune différence significative n'était observée entre les 3 groupes de l'étude.

13 infections bactériennes (4,5%) (8 dans le groupe Désescalade et 5 dans le groupe Pas de modification/Escalade) ont été confirmées microbiologiquement à l'issue des prélèvements effectués à l'admission en réanimation. L'origine de ces infections était respiratoire dans 10 cas (8 sur culture de prélèvements respiratoires, 1 sur PCR multiplex panel respiratoire et 1 sur antigénurie pneumocoque), et urinaire dans 3 cas. Le tableau S1, en annexe, répertorie les bactéries responsables des infections documentées.

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119
Fièvre (>38°C)	21/31 (67,7)	78/141 (55,3)	66/119 (55,5)
CRP, mg/L	109 (66-171)	132 (83-216)	140 (75-206)
PCT, ng/mL	0,38 (0,15-1,18)	0,44 (0,17-1,02)	0,28 (0,16-0,87) ^c
Leucocytes, /mm³	7420 (5320-11340)	7660 (5435 - 10810)	8010 (5545-11492) ^a
Fibrinogène, g/L	6,7 (5,8-7,6)	6,9 (6,1-8,0) ^a	7,1 (6,1-8,0) ^b
Sepsis / Choc septique	3/31 (9,7)	9/141 (6,4)	6/119 (5,0)
Colonisation connue à BMR	3/31 (9,7)	10/141 (7,1)	10/119 (8,4)
Image radiologique ou scanographique en faveur d'une pneumonie bactérienne	3/31 (9,7)	33/141 (23,4)	28/119 (23,5)
Condensation alvéolaire focale	1/3 (33,3)	18/33 (54,5)	14/28 (50,0)
Condensation alvéolaire diffuse	2/3 (66,7)	18/33 (54,5)	15/28 (53,6)
Infarctus pulmonaire	0/3 (0,0)	3/33 (9,1)	3/28 (10,7)
Prélèvement respiratoire réalisé	10/31 (32,3)	57/141 (40,4)	44/119 (37,0)
hors antibiothérapie	6/10 (60,0)	36/57 (64,3)	18/44 (40,9)

Antigénurie pneumocoque réalisée	29/31 (93,5)	135/141 (95,7)	101/119 (84,9)
Hémocultures réalisées	28/31 (90,3)	129/141 (91,5)	106/119 (89,1)
hors antibiothérapie	20/28 (71,4)	100/141 (77,5)	76/106 (70,3)
Infections documentées	0/31 (0)	8/141 (5,7)	5/119 (4,2)

Tableau II. Statut infectieux à l'admission en réanimation

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

^a donnée manquante pour 1 patient

^b donnée manquante pour 2 patients

^c donnée manquante pour 3 patients

CRP : protéine C réactive. PCT : procalcitonine. BMR : bactérie multi-résistante.

Le sepsis / choc septique était défini par un remplissage vasculaire >30ml/kg et/ou le recours à la noradrénaline et/ou la présence d'hyperlactatémie.

11. Caractéristiques de l'antibiothérapie empirique précoce

Les caractéristiques de l'antibiothérapie empirique précoce sont détaillées dans le **tableau III**. La durée médiane d'antibiothérapie avant l'admission était de 0 jour. Une bithérapie était utilisée dans la majorité des cas (200/291 patients, 68,7%). L'association la plus fréquente était la suivante : cefotaxime – spiramycine (66,0%). Les agents prescrits en monothérapie les plus fréquemment observés étaient : cefotaxime (17,5%), augmentin (5,2%) et piperacilline-tazobactam (4,8%). Le nombre de molécules utilisées était significativement différent entre les 3 groupes de l'étude ($p < 0,01$). L'antibiothérapie était en majorité une bithérapie dans les groupes Arrêt (83,9%) et Désescalade (95%), et une monothérapie dans le groupe Pas de modification/Escalade (64,7%).

Dans les 13 cas d'infections documentées, l'antibiothérapie empirique précoce était appropriée (c'est-à-dire qu'au moins une des molécules utilisées était efficace in vitro) pour les 8 infections du groupe Désescalade et pour 1 infection parmi les 5 identifiées dans le groupe Pas de modification/Escalade.

Enfin, la durée totale d'antibiothérapie empirique était significativement plus courte dans le groupe Désescalade (3 jours en médiane) par rapport aux 2 autres groupes (6 jours en médiane, $p < 0,01$).

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119
Caractéristiques			
Monothérapie	5/31 (16,1)	4/141 (2,8)	77/119 (64,7)
Céfotaxime	2/5 (40,0)	3/4 (75,0)	46/77 (59,7)
Augmentin	1/5 (20,0)	1/4 (25,0)	13/77 (16,9)
Pipéracilline-Tazobactam	2/5 (40,0)	0/4 (0,0)	12/77 (15,6)
Bithérapie	26/31 (83,9)	134/141 (95,0)	40/119 (33,6)
Céfotaxime + Spiramycine	26/26 (100,0)	130/134 (97,0)	36/40 (90,0)
Trithérapie	0/31 (0,0)	3/141 (2,1)	2/119 (1,7)
Durée de l'antibiothérapie avant l'admission en réanimation	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)
Antibiothérapie appropriée	0/0	8/8 (100)	1/5 (20)
Durée totale de l'antibiothérapie empirique	3 (2-3)	6 (5-7)	6 (5-8) ^a

Tableau III. Caractéristiques de l'antibiothérapie empirique précoce
Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).
^a donnée manquante pour 1 patient

12. Évolution du statut infectieux et des défaillances d'organes à J3 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique

L'évolution des caractéristiques du statut infectieux et des défaillances d'organes 3 jours après l'initiation de l'antibiothérapie empirique précoce est représentée dans le **tableau IV**.

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119
Fièvre (>38°C)	10/31 (32,3)	40/140 (28,6)	29/119 (24,4)
CRP, mg/L	87 (44-158) ^a	74 (38-148) ^b	66 (32-166) ^b
PCT, ng/mL	0,19 (0,00-0,85)	0,26 (0,12-0,77) ^c	0,27 (0,00-0,79) ^e
Leucocytes, /mm³	8270 (6540-10240)	8870 (6210-12450) ^d	8740 (6050-12675) ^e
Fibrinogène, g/L	7,0 (5,7-8,0)	6,5 (5,4-7,7) ^d	6,6 (5,7-7,9) ^c
Sepsis / Choc septique	2/31 (6,5)	10/141 (7,1)	6/119 (5)
Delta SOFA J0-J3	0 (-1 - 1)	0 (-1 - 1)	0 (0-1) ^d
Delta Échelle OMS J0-J3	0 (-1 - 0)	0 (-1 - 0)	0 (0-0)

Tableau IV. Statut infectieux à J3 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

^a donnée manquante pour 1 patient

^b donnée manquante pour 3 patients

^c donnée manquante pour 4 patients

^d donnée manquante pour 2 patients

^e donnée manquante pour 5 patients

CRP : protéine C réactive. PCT : procalcitonine. OMS : Organisation mondiale de la santé. SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Le sepsis / choc septique était défini par un remplissage vasculaire >30ml/kg et/ou le recours à la noradrénaline et/ou la présence d'hyperlactatémie.

Échelle OMS de progression clinique : 0. Pas d'ARN viral détecté ; 1. ARN viral détecté, asymptomatique ; 2. Symptomatique, indépendant ; 3. Symptomatique, besoin d'assistance ; 4. Hospitalisé, sans oxygénothérapie ; 5. Oxygénothérapie au masque ou aux lunettes ; 6. Ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 7. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$) ; 8. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs ; 9. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle).

Les Delta SOFA et Delta échelle OMS correspondent à la variable J0 – la variable J3, un delta négatif correspond donc à une aggravation, et un delta positif à une amélioration de la variable correspondante sur la période d'intérêt.

On n'observait pas de différence dans la cinétique J0-J3 des marqueurs inflammatoires entre les 3 groupes. L'évolution des défaillances d'organes, évaluées par le score SOFA et l'échelle OMS de progression clinique de la défaillance respiratoire était comparable à J3 entre les 3 groupes.

13. Données pronostiques

a) Évolution du statut infectieux et des défaillances d'organes à J7 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique

On observait une différence significative dans la cinétique J0-J7 de CRP ($p < 0,05$), de procalcitonine ($p = 0,02$) et de fibrinogène ($p = 0,03$) entre les 3 groupes. Les delta CRP, procalcitonine et fibrinogène J0-J7 étaient significativement plus bas dans le groupe Arrêt par rapport aux groupes Désescalade et Pas de modification/Escalade (reflétant une moindre diminution de ces paramètres inflammatoires dans le groupe Arrêt) (**Figures 3, 4 et 5**).

L'évolution des défaillances d'organes, évaluées par le score SOFA et l'échelle OMS de progression clinique de la défaillance respiratoire était comparable à J7 entre les 3 groupes (**Figures 6 et 7**)

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119	p
Fièvre (>38°C)	8/22 (36,4)	28/110 (25,5)	22/94 (23,4)	0,455
CRP, mg/L	98 (33-270) ^a	56 (28-114) ^a	53 (18-106) ^d	0,084
PCT, ng/mL	0,41 (0,11-3,60) ^a	0,19 (0,00-0,51) ^a	0,16 (0,00-0,56) ^e	0,143
Leucocytes, /mm³	10230 (8830-12747) ^a	9475 (7735-14018) ^a	11105 (7963-14406) ^d	0,539
Fibrinogène, g/L	7,1 (6,4-9,0) ^a	6,7 (5,1-7,7) ^c	6,2 (5,1-7,5) ^d	0,033
Sepsis / Choc septique	3/22 (13,6)	8/110 (7,3)	4/93 (4,3)	0,270
Delta SOFA J0-J7	-1 (-2,25 - 1) ^a	0 (-1 - 1) ^f	0 (-1 - 1) ^d	0,227
Delta échelle OMS J0-J7	-0,5 (-2 - 0) ^a	0 (-1 - 0) ^f	0 (-1 - 0,75) ^d	0,082

Tableau V. Statut infectieux et défaillances d'organes à J7 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

^a donnée manquante pour 9 patients

^b donnée manquante pour 32 patients

^c donnée manquante pour 33 patients

^d donnée manquante pour 27 patients

^e donnée manquante pour 28 patients

^f donnée manquante pour 32 patients

CRP : protéine C réactive. PCT : procalcitonine. OMS : Organisation mondiale de la santé. SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Le sepsis / choc septique était défini par un remplissage vasculaire >30ml/kg et/ou le recours à la noradrénaline et/ou la présence d'hyperlactatémie.

Échelle OMS de progression clinique : 0. Pas d'ARN viral détecté ; 1. ARN viral détecté, asymptomatique ; 2. Symptomatique, indépendant ; 3. Symptomatique, besoin d'assistance ; 4. Hospitalisé, sans oxygénothérapie ; 5. Oxygénothérapie au masque ou aux lunettes ; 6. Ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 7. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$) ; 8. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs ; 9. Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle).

Les Delta SOFA et Delta échelle OMS correspondent à la variable J0 – la variable J7, un delta négatif correspond donc à une aggravation, et un delta positif à une amélioration de la variable correspondante sur la période d'intérêt.

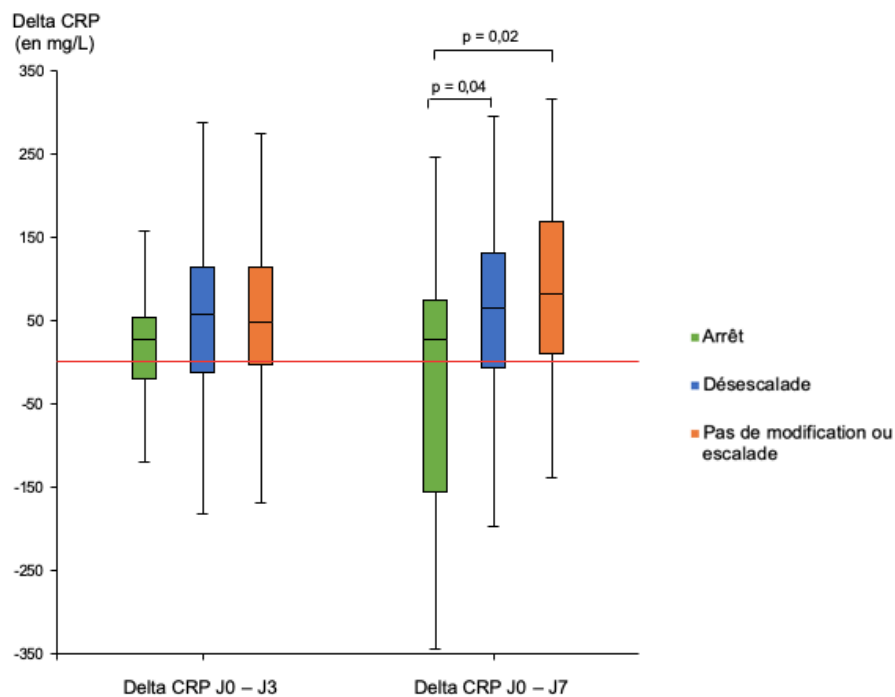


Figure 3. Cinétique de CRP à J3 et J7 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique
CRP : Protéine C réactive.

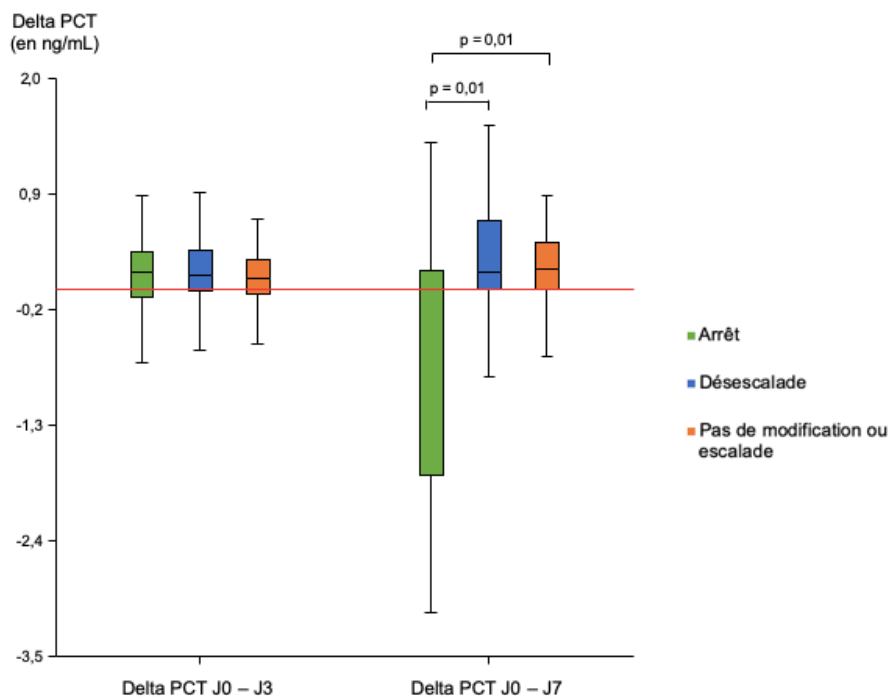


Figure 4. Cinétique de PCT à J3 et J7 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique
PCT : procalcitonine.

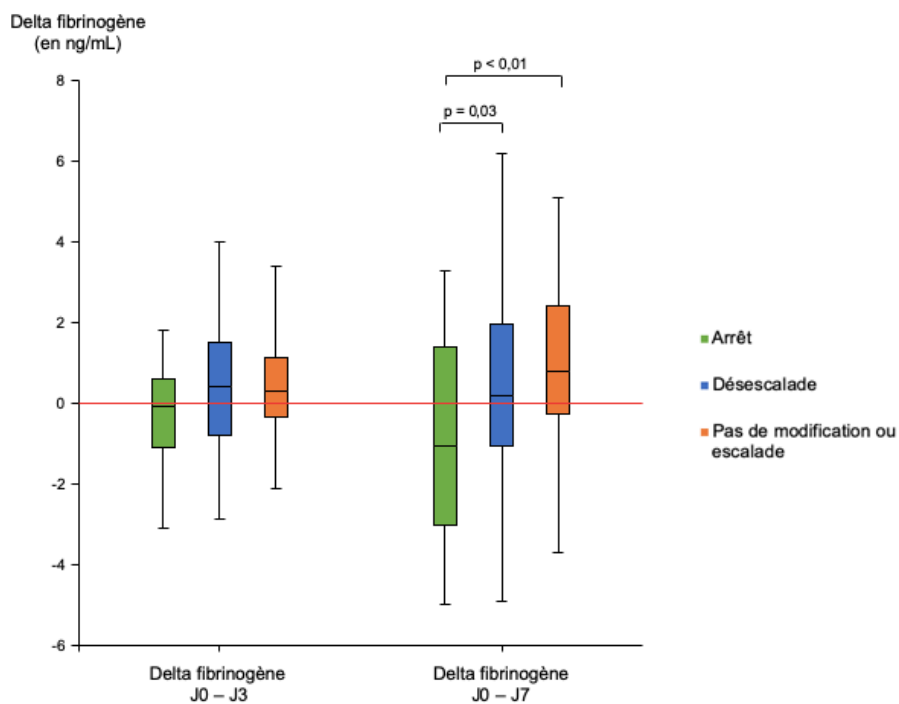


Figure 5. Cinétique de fibrinogène à J3 et J7 de l'initiation de l'antibiothérapie empirique.

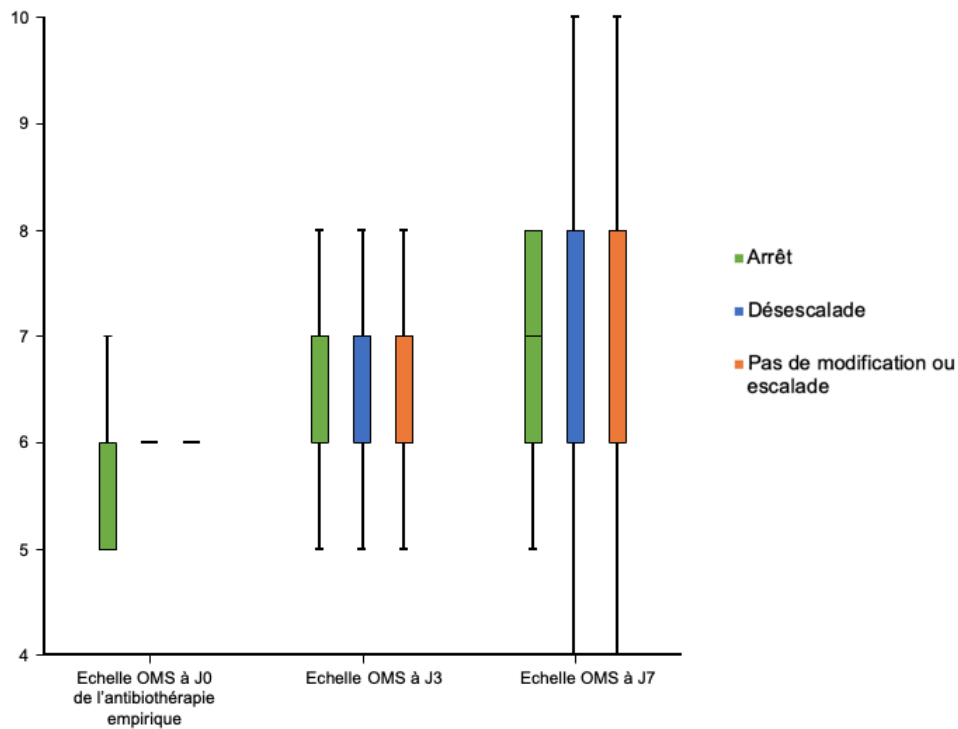


Figure 6. Évolution de l'échelle OMS à J0 de l'initiation du traitement antibiotique empirique, J3 et J7.
OMS : Organisation mondiale de la santé.

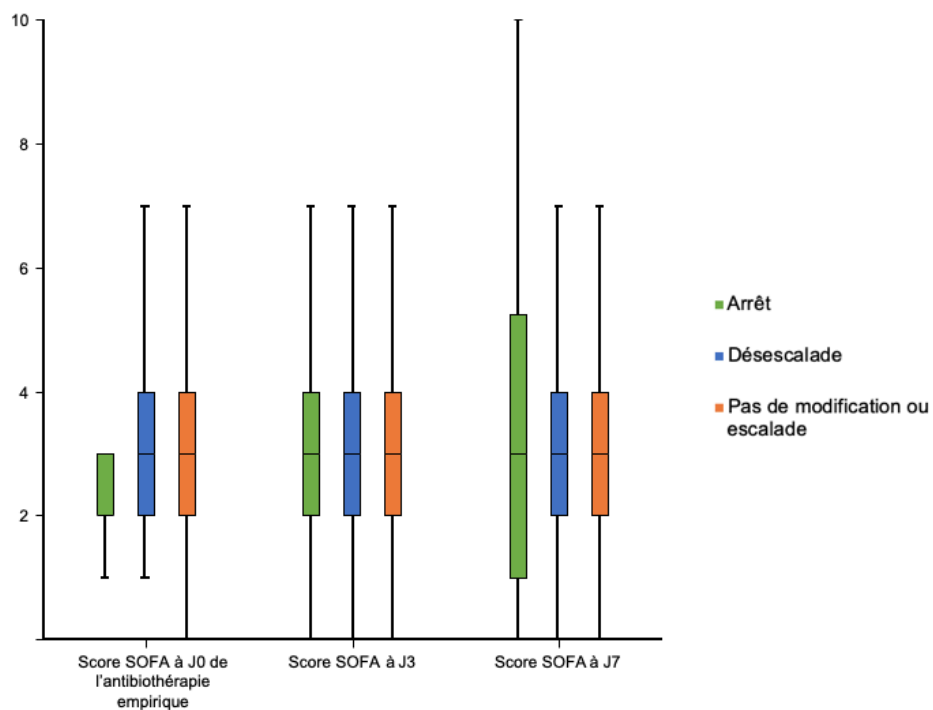


Figure 7. Évolution du score SOFA à J0 de l'initiation du traitement antibiotique empirique, J3 et J7.
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment.

a) Autres données pronostiques

Les données pronostiques d'intérêt sont représentées dans le **tableau VI**. La durée totale d'antibiothérapie en réanimation était significativement plus courte dans le groupe Arrêt par rapport au groupe Désescalade ($p=0,002$) et au groupe Pas de modification/Escalade ($p=0,002$). De même, les *antibiotics free days* à J28 étaient significativement plus élevés dans le groupe Arrêt par rapport au groupe Désescalade ($p=0,02$) et au groupe Pas de modification/Escalade($p=0,02$).

Les autres variables pronostiques d'intérêt, notamment la durée de ventilation mécanique, de séjour en réanimation, la mortalité, les infections acquises en réanimation et la colonisation / infections acquises à BMR étaient comparables entre les 3 groupes. La **figure 8** représente les durées d'antibiothérapie, de ventilation mécanique invasive et de séjour en réanimation entre les 3 groupes de l'étude.

	Arrêt n = 31	Désescalade n = 141	Pas de modification ou Escalade n = 119	p
Rechute de l'infection	0/0	0/8	1/5 (20)	NA
Durée totale de l'antibiothérapie en réanimation	3 (2-12)	7 (5-14)	7 (5-15)	0,005
Antibiotics free days J28	22 (4-26)	20 (0-23)	18 (0-22) ^a	0,038
Durée totale de ventilation mécanique	2 (0-14)	2 (0-12)	0 (0-13)	0,630
Ventilator free days J28	26 (1-28)	21 (0-28)	26 (0-28)	0,760
Durée de séjour en réanimation	11 (4-22)	10 (7-18,5)	10 (7-22)	0,690
ICU free days J28	13 (0-25)	15 (0-20)	14 (0-21)	0,370

Décès				
En réanimation	7/31 (22,5)	39/141 (27,7)	31/119 (26,1)	0,830
A J28	6/31 (19,4)	32/141 (22,7)	29/119 (24,4)	0,830
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	0/31	0/141	0/119	NA
Colonisation acquise à BMR	8/31 (25,8)	31/141 (22)	20/119 (16,8)	0,420
Infection à BMR	3/31 (9,7)	10/141 (7,1)	8/119 (6,7)	0,850
IAVM	9/31 (29,0)	37/141 (26,2)	27/119 (22,7)	0,700
Bactériémie	7/31 (22,6)	25/141 (17,7)	14/119 (11,8)	0,230

Tableau VI. Données pronostiques

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

^a donnée manquante pour 1 patient

ICU : Intensive care unit. BMR : Bactérie multi-résistante. IAVM : infection acquise sous ventilation mécanique.

La rechute de l'infection est définie par une nouvelle infection causée par la même bactérie que l'infection initiale documentée.

La durée d'antibiothérapie correspond au nombre de jours sous antibiotiques pendant la durée totale du séjour en réanimation. Les antibiotics free days J28 correspondent au nombre de jours vivant sans antibiotiques dans les 28 jours qui suivent l'admission en réanimation. La durée de ventilation mécanique correspond au nombre de jours sous ventilation mécanique invasive pendant la durée totale du séjour en réanimation. Les ventilator free days J28 correspondent au nombre de jours vivant sans ventilation mécanique invasive dans les 28 jours qui suivent l'admission en réanimation. La durée de séjour en réanimation correspond au nombre de jours en réanimation. Les ICU free days J28 correspondent au nombre de jours vivant en dehors de la réanimation dans les 28 jours qui suivent l'admission.

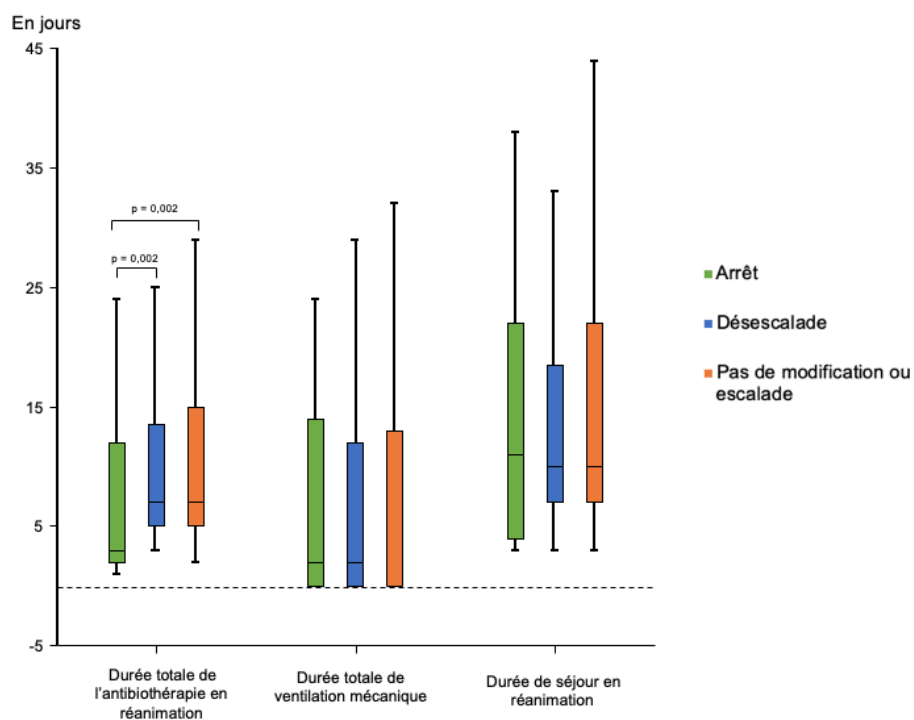


Figure 8. Durées totales d'antibiothérapie, de ventilation mécanique, et de séjour en réanimation

Discussion

1. Principaux résultats

Notre étude rapporte donc, avant le troisième jour, un taux de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce de 48,5% et un taux d'arrêt de cette antibiothérapie de 10,7%, malgré un pourcentage de documentation bactérienne très faible, de 4,5%. La désescalade consistait quasi-exclusivement en l'arrêt d'un composant d'une combinaison d'antibiotiques.

La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact sur le pronostic des patients, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoires ou d'organes à J7, sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique ou la durée de séjour en réanimation.

La durée totale d'antibiothérapie au cours du séjour en réanimation était significativement plus faible chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt précoce d'antibiothérapie, néanmoins les taux d'infections acquises en réanimation et de colonisation/infection à BMR étaient comparables dans les 3 groupes de l'étude. Chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt de l'antibiothérapie empirique avant J3, une aggravation des paramètres inflammatoires biologiques (CRP, PCT, fibrinogène) était observée entre J0 et J7, par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié de cet arrêt.

Les seuls facteurs associés à l'arrêt ou la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce observés étaient la vague épidémique et la durée d'hospitalisation

préalable à l'admission en réanimation : l'antibiothérapie était plus fréquemment arrêtée avant J3 lors de la première vague épidémique, et plus fréquemment arrêtée ou désescaladée chez les patients dont le séjour préalable à l'hôpital était plus court.

2. Taux d'arrêt et de désescalade de l'antibiothérapie empirique

Dans notre étude, 90,5% des patients recevaient une antibiothérapie empirique à leur admission en réanimation. Les recommandations de l'époque suggéraient des indications larges d'antibiothérapie chez les patients les plus sévères, notamment sous ventilation mécanique [15–17]. Les cohortes de patients hospitalisés pour COVID-19 au cours de la première vague épidémique ont rapporté une prescription considérable d'antibiotiques. Une méta-analyse incluant 154 études rapporte qu'elle a concerné 75% des patients, et jusque 86% en réanimation [18]. Cette antibiothérapie était la plupart du temps débutée dès l'admission, de manière empirique, et croissante avec le recours à la ventilation mécanique. Une autre revue comprenant 38 études chez des patients hospitalisés en réanimation rapporte jusque 100% d'antibiothérapie dans certaines cohortes [19].

La prévalence de co-infections bactériennes documentées dans notre étude est très faible (4,5%). Une large méta-analyse incluant 85 études et 31123 patients hospitalisés pour COVID-19 rapportait 12% de co-infections bactériennes précoces chez les patients de réanimation [20]. On observe, au sein des cohortes spécifiques de patients de réanimation, une prévalence de co-infection très variable, en raison d'une grande hétérogénéité dans la sévérité des patients inclus (allant du patient sous oxygénothérapie à haut débit à des cohortes de patients en SDRA exclusivement), dans l'exposition antibiotique au moment des prélèvements diagnostiques pouvant

négativer les cultures, et dans l'utilisation complémentaire de techniques microbiologiques de type PCR multiplex, dont la sensibilité est plus élevée que celle des méthodes conventionnelles. La cohorte européenne rétrospective CoVAPid rapporte, chez 568 patients admis pour COVID-19 et intubés très rapidement après l'admission en réanimation, une prévalence d'identification bactérienne de 9,7% dans les 48h qui suivaient l'intubation [21]. Notre taux de co-infections plus faible peut s'expliquer par des critères d'inclusion plus larges, ne se limitant pas aux patients intubés, ainsi que par un taux de réalisation de prélèvements respiratoires plus faible.

Le choix des molécules de l'antibiothérapie empirique précoce dans notre cohorte (bithérapie par céfotaxime-spiramycine dans 66% des cas, monothérapie par céfotaxime dans 18% des cas et par amoxicilline-acide clavulanique dans 5% des cas) est cohérent avec les recommandations du Haut Conseil de Santé Publique de mai 2020, chez les patients atteints de COVID-19 en réanimation, d'utiliser une association par β -lactamine de type céfotaxime ou amoxicilline-acide clavulanique et macrolide, en l'absence de facteurs de risque de BMR [17]. Cependant, on peut souligner que les données microbiologiques des co-infections bactériennes précoces chez les patients souffrant de COVID-19 ne sont pas en faveur d'appliquer les recommandations des pneumonies aiguës communautaires sévères, associant céphalosporine de 3^e génération et macrolide [22]. En effet, la cohorte CoVAPid retrouve un profil microbiologique très proche des co-infections bactériennes dans la grippe, avec une majorité de Cocci Gram positif (staphylocoque doré, streptocoques), et en plus faible proportion des bacilles Gram négatif, au premier rang desquels *Pseudomonas* et *Haemophilus* [21].

L'arrêt des antibiotiques empiriques dans 10,7% des cas est étonnamment bas, en regard de la prévalence de documentation bactérienne dans notre cohorte extrêmement faible (4,5%). Des recommandations d'experts récentes soulignent des données insuffisantes permettant d'affirmer la sécurité de l'arrêt de tous les antibiotiques empiriques dans la pneumonie aiguë communautaire virale, même après une PCR multiplex bactérienne négative [22]. On peut toutefois avancer quelques hypothèses pour expliquer l'arrêt peu fréquent d'antibiothérapie empirique dans notre cohorte.

Tout d'abord, lors de la première vague épidémique, le contexte d'émergence d'une maladie nouvelle, avec une prévalence des co-infections bactériennes inconnue, l'hypothèse qu'elles pourraient être aussi fréquentes que celles rapportées dans de précédentes épidémies grippales et à l'origine d'une augmentation substantielle de la mortalité, a probablement incité les réanimateurs à ne pas arrêter précocement les antibiothérapies empiriques introduites, même en cas de prélèvements diagnostiques négatifs. Les données concernant le taux faible de co-infections bactériennes précoces, même chez les patients de réanimation, n'ont été publiées qu'à partir de fin 2020, amenant progressivement à une modification des recommandations d'antibiothérapie empirique précoce [23]. Pourtant, l'arrêt plus fréquent des antibiotiques lors de la première vague épidémique dans notre étude ne corrobore pas cette hypothèse.

Ensuite, le manque de prélèvements respiratoires (38% dans toute la cohorte), réalisés sous antibiothérapie dans 46% des cas, n'a pas permis aux cliniciens de lever la suspicion de co-infection bactérienne. Pourtant, aucune différence n'était observée sur le pourcentage de prélèvements respiratoires entre les groupes de l'étude.

Enfin, le contexte d'afflux massif de patients critiques au cours des deux premières vagues épidémiques, impliquant une désorganisation importante du système de santé sur le plan logistique et humain pour faire face à cette surcharge, n'a pas permis un environnement propice au bon usage des antibiotiques. L'impact de la crise COVID-19 sur nos pratiques d'antibiothérapie est notamment suggéré par des taux plus faibles de désescalade chez les patients COVID-19 par rapport aux patients non COVID-19, dans une cohorte rétrospective monocentrique s'intéressant à la désescalade de l'antibiothérapie empirique chez des patients hospitalisés pour COVID-19 en réanimation [24]. Notre étude ne permet pas de corroborer cette hypothèse, en l'absence d'un groupe contrôle.

Dans une revue systématique incluant 14 études concernant la désescalade de l'antibiothérapie en réanimation, avant la pandémie COVID-19, Tabah *et al.* retrouvaient des taux de désescalade compris entre 32 et 81% [25]. La variabilité importante des taux retrouvés dans les différentes études s'expliquait notamment par l'hétérogénéité des définitions utilisées. Probablement en raison d'une définition plus stricte de la désescalade, l'étude DIANA retrouvait dans une population non sélectionnée de réanimation bénéficiant d'une antibiothérapie empirique précoce, avec un taux d'infections documentées de 56%, un taux de désescalade et d'arrêt à J3 de 16% [14]. La cohorte rétrospective monocentrique précédemment citée de 141 patients admis en réanimation pour COVID-19 retrouvait 33% de désescalade de l'antibiothérapie [24], mais cette cohorte est difficilement comparable à la nôtre, car elle étudiait la désescalade de l'antibiothérapie empirique pendant toute la durée du séjour en réanimation, avec une majorité d'antibiothérapies introduites pour des infections acquises en réanimation, avec un taux d'identification microbiologique plus

élevé (39%).

Dans notre étude, le taux de désescalade par arrêt de l'un des composants d'une combinaison d'antibiotiques est élevé (52%), ce qui est assez attendu devant l'absence de documentation bactérienne, même si les recommandations récentes d'antibiothérapie empirique dans les pneumonies aiguës communautaires sévères suggèrent de poursuivre les macrolides pendant 3 à 5 jours [22].

3. Facteurs prédictifs de la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie

Nous n'avons étonnamment identifié aucun facteur prédictif, ni à l'admission, ni à J3, d'un arrêt ou d'une désescalade antibiotique avant J3, sur le plan de la gravité des patients, de leurs comorbidités (notamment de leur statut immunodéprimé), et du niveau de suspicion clinique, radiologique ou biologique de co-infection bactérienne.

La PCT, dont l'usage est suggéré pour réduire la durée d'antibiothérapie des pneumonies aiguës communautaires sévères et distinguer les co-infections bactériennes au cours des pneumonies aiguës communautaires virales [22], n'était notamment pas associée à l'arrêt ou à la désescalade antibiotique dans notre étude. La PCT semble être, au cours des pneumonies virales notamment grippales, un meilleur indicateur de sévérité de la maladie que de co-infection bactérienne [26]. On peut toutefois noter qu'une durée préalable d'hospitalisation plus longue était significativement associée à l'absence d'arrêt ou de désescalade, probablement en rapport avec un plus haut risque estimé d'infection nosocomiale.

Nos résultats nous amènent à formuler l'hypothèse que la désescalade et l'arrêt du traitement antibiotique sont potentiellement liés plus aux habitudes individuelles de

prescription qu'à un profil de patients moins sévères ou en cours d'amélioration clinique ou biologique à J3.

4. Impact sur la morbi-mortalité

L'arrêt et la désescalade antibiotique n'étaient pas associés dans notre étude à une évolution clinique défavorable, à l'instar de l'étude DIANA [14]. On notait toutefois, chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt de l'antibiothérapie empirique avant J3, une aggravation des paramètres inflammatoires biologiques entre J0 et J7, par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié de cet arrêt. On ne notait toutefois pas d'aggravation clinique à J7, ni d'augmentation du pourcentage d'infections acquises en réanimation ou de la durée d'antibiothérapie totale dans ce groupe, rendant peu probable l'hypothèse d'une co-infection initiale non documentée insuffisamment traitée.

5. Exposition aux antibiotiques et antibiorésistance

Dans notre étude, les taux de colonisation et d'infection à BMR acquises en réanimation étaient comparables dans les 3 groupes. Si l'utilisation d'antibiotiques est associée à l'émergence de résistances bactériennes [27,28], l'effet de la désescalade antibiotique sur l'antibiorésistance reste quant à lui débattu. Dans une étude rétrospective chez des patients de réanimation, les auteurs ne retrouvaient pas d'effet de la désescalade d'une antibiothérapie par beta-lactamine à large spectre sur l'émergence de BMR [29]. Une autre étude a montré qu'une utilisation même très courte d'une journée de certains antibiotiques augmentait le risque de développer des résistances, et que la désescalade pourrait intervenir trop tard [30].

L'émergence de résistance aux antibiotiques en lien avec la pandémie COVID-

19 a pu être constatée dans les établissements de santé, avec une augmentation significative de la densité d'incidence globale des prélèvements positifs à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) et de carbapénèmases entre 2019 et 2020, plus marquée dans les services de réanimation, concomitante de l'augmentation de la consommation antibiotique globale dans ces mêmes établissements [5,31].

6. Forces et limites de l'étude

Les cohortes rapportant le taux de co-infections bactériennes précoces chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère en réanimation sont nombreuses [20]. Notre étude est la première s'intéressant spécifiquement à l'arrêt et la désescalade du traitement antibiotique empirique précoce chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère en réanimation.

Si la définition de l'arrêt et de la désescalade de l'antibiothérapie empirique de notre étude est en adéquation avec les recommandations d'experts les plus récentes [25], le délai déterminé varie dans la littérature, entre J3 et J5. Nous avons choisi une définition stricte, plus impactante du point de vue du bon usage des antibiotiques, à l'instar des auteurs de la plus large étude sur ce sujet en réanimation [14]. Un patient chez qui l'antibiothérapie empirique était désescaladée ou suspendue à J4 ou J5 n'était pas considéré comme ayant relevé d'une stratégie de désescalade ou d'arrêt précoce.

Il existe des limites à notre étude. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective. L'absence de groupe contrôle non COVID-19 ne permet pas d'évaluer l'impact de la crise COVID sur nos pratiques d'arrêt ou de désescalade

antibiotique. Enfin, l'impact de l'arrêt et de la désescalade antibiotique sur le pronostic des patients n'a pas été ajusté sur de potentiels facteurs confondants, notamment la gravité des patients. Une analyse multivariée est prévue à l'issue de la collecte des données de la cohorte entière des patients hospitalisés en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë au cours de l'année 2020.

7. Perspectives

Il sera intéressant d'évaluer l'évolution des pratiques d'arrêt et de désescalade antibiotique sur une cohorte de patients hospitalisés en réanimation pour une infection à COVID-19 plus récemment. Nous avons également comme projet de comparer notre cohorte de patients hospitalisés pour une pneumonie COVID-19 avec une cohorte de patients hospitalisés pour une insuffisance respiratoire aiguë non liée à une infection à SARS-CoV-2, afin d'évaluer l'impact de la pandémie sur nos pratiques de bon usage antibiotique.

Conclusion

Dans cette étude monocentrique rétrospective en réanimation, la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce à J3 étaient rapportés respectivement dans 48,5% et 10,7% des cas chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère en réanimation, malgré un pourcentage de documentation bactérienne très faible de 4,5%, sans impact pronostique, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoire ou d'organes à J7, et sur la mortalité.

Références

- [1] Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157–60. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>.
- [2] Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 2021;93:1449–58. <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.
- [3] 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* 2016;10:394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>.
- [4] Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 2021;72:e533–41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>.
- [5] SPF. Surveillance de l'antibiorésistance en établissements de santé. Mission Spares. Résultats 2020 n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-l-antibioresistance-en-etablissements-de-sante.-mission-spares.-resultats-2020> (accessed May 12, 2023).
- [6] Langford BJ, Soucy J-PR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2023;29:302–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>.
- [7] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases* 2020:ciaa530. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>.
- [8] No time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections n.d. <https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections> (accessed May 14, 2023).
- [9] Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- [10] Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16:847–56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7).

- [11] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021;49:e1063. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
- [12] Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar J-R, Paiva J-A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 2020;46:245–65. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>.
- [13] Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:649.e1-649.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.013>.
- [14] De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 2020;46:1404–17. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06111-5>.
- [15] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- [16] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020.
- [17] Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19 2020.
- [18] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2021;27:520–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>.
- [19] Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar A-RA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics Prescribing in Intensive Care Settings during the COVID-19 Era: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:935. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080935>.
- [20] Calderon M, Gysin G, Gujjar A, McMaster A, King L, Comandé D, et al. Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2023;23:14. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07942-x>.
- [21] Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Metzeldard M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Early Bacterial Identification among Intubated Patients with COVID-19 or Influenza Pneumonia: A European Multicenter Comparative Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* n.d.;204:546–56. <https://doi.org/10.1164/rccm.202101-0030OC>.

- [22] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2023;1–18. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>.
- [23] Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clinical Microbiology and Infection* 2022;28:222. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.007>.
- [24] Lakbar I, Delamarre L, Curtel F, Duclos G, Bezulier K, Gragueb-Chatti I, et al. Antimicrobial Stewardship during COVID-19 Outbreak: A Retrospective Analysis of Antibiotic Prescriptions in the ICU across COVID-19 Waves. *Antibiotics (Basel)* 2022;11:1517. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111517>.
- [25] Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62:1009–17.
- [26] Gautam S, Cohen AJ, Stahl Y, Toro PV, Young GM, Datta R, et al. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia. *Thorax* 2020;75:974–81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214896>.
- [27] Paramythiotou E, Lucet J-C, Timsit J-F, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet J-L, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients in Intensive Care Units: Role of Antibiotics with Antipseudomonal Activity. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38:670–7.
- [28] Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel Analysis of Individual and Aggregated Data on Antibiotic Exposure and Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:1462–8.
- [29] De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42:1029–39. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4301-z>.
- [30] Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1488–95. <https://doi.org/10.1128/AAC.01823-12>.
- [31] SPF. Antibiotiques et résistance bactérienne : pistes d’actions pour ancrer les progrès de 2020. n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/antibiotiques-et-resistance-bacterienne-pistes-d-actions-pour-ancrer-les-progres-de-2020> (accessed May 12, 2023).

Annexes

	Désescalade n = 8	Pas de modification ou Escalade n = 5
SAMS	3/8 (37,5)	0/5 (0,0)
Streptococcus pneumoniae	2/8 (25,0)	0/5 (0,0)
Escherichia Coli	2/8 (25,0)	2/5 (40,0)
Morganella Morganii	1/8 (12,5)	0/5 (0,0)
Enterobacter spp	0/8 (0,0)	1/5 (20,0)
Stenotrophomonas Maltophila	0/8 (0,0)	1/5 (20,0)
Infection poly-microbienne	0/8 (0,0)	1/5 (20,0)

Tableau S1. Bactéries responsables des infections documentées

Les données sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la Méricilline.

Les bactéries responsables de l'infection poly-microbienne étaient *Enterobacter spp*, *Haemophilus Influenzae* et SAMS.

0	Non infecté ; pas d'ARN viral détecté
1	ARN viral détecté ; Asymptomatique
2	Symptomatique ; Indépendant
3	Symptomatique ; Dépendant
4	Hospitalisé ; Pas d'oxygénothérapie
5	Hospitalisé ; Oxygénothérapie au masque ou aux lunettes
6	Hospitalisé ; Oxygénothérapie par VNI ou à haut débit
7	Ventilation mécanique ; $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$)
8	Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs
9	Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle)
10	Patient décédé

Tableau S2. Échelle de progression clinique de l'Organisation Mondiale de la Santé

AUTEUR : Nom : BAUDE **Prénom :** Adrien

Date de Soutenance : 23/06/2023

Titre de la Thèse : Prévalence, facteurs associés et pronostic de la désescalade de l'antibiothérapie précoce empirique chez les patients admis en réanimation pour infection à SARS-CoV-2 : cohorte rétrospective lilloise 2020-2021

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Réanimation - Infectiologie

DES + FST ou option : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : SARS-CoV-2 ; antibiothérapie ; désescalade

Résumé :

Objectif : Une consommation importante d'antibiotiques a été observée pendant la pandémie à COVID-19 entraînant une augmentation de l'antibiorésistance. La désescalade de l'antibiothérapie fait partie des règles de prescription d'antibiothérapie pour limiter le risque d'émergence de résistance. Le principal objectif de cette étude était de déterminer le taux de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2, et d'évaluer l'impact de l'arrêt ou la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients. L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs associés à la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.

Méthodologie : Étude observationnelle, rétrospective monocentrique réalisée dans le pôle de médecine intensive - réanimation du CHU de Lille entre février 2020 et janvier 2021. Les patients inclus recevaient une antibiothérapie empirique dans les 48h suivant leur admission en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV-2. Nous avons défini et comparé 3 groupes : arrêt, désescalade et pas de modification ou escalade de l'antibiothérapie. Les données pronostiques ont été recueillies jusque J28 de l'initiation de l'antibiothérapie.

Résultats : Notre étude rapporte, chez les 291 patients inclus, un taux de désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce de 48,5% et un taux d'arrêt de cette antibiothérapie de 10,7%. La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact sur le pronostic des patients, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoires ou d'organes à J7, sur la mortalité, la durée de ventilation mécanique ou la durée de séjour en réanimation. La durée totale d'antibiothérapie au cours du séjour en réanimation était significativement plus faible chez les patients ayant bénéficié d'un arrêt précoce d'antibiothérapie. Dans le groupe arrêt de l'antibiothérapie empirique, une aggravation des paramètres inflammatoires biologiques (CRP, PCT, fibrinogène) était observée entre J0 et J7.

Conclusion : La désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce à J3 étaient rapportés respectivement dans 48,5% et 10,7% des cas chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sévère en réanimation, malgré un pourcentage de documentation bactérienne très faible de 4,5%, sans impact pronostique, notamment sur l'évolution des défaillances respiratoire ou d'organes à J7, et sur la mortalité.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Docteur Nicolas VANGRUNDERBEECK

Directrice : Madame le Docteur Anahita ROUZE