



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse des principaux résultats de Lavages Broncho-Alvéolaires  
chez des patients critiques, mécaniquement ventilés pour une  
insuffisance respiratoire aiguë à SARS-CoV-2**

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 29 Juin 2023 à 18h  
Au pôle Formation

**Par Laure-Anne PERNAUT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Anahita ROUZE**

**Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Clément FOURNIER**

**Travail du Service d'Endoscopie bronchique (CHU Institut Cœur-Poumon)**

---

# Avertissement

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

# Sigles

<b>[Q1; Q3]</b>	[1 <sup>er</sup> quartile ; 3 <sup>ème</sup> quartile]
<b>%</b>	Pourcentage
<b>°C</b>	Degré Celsius
<b>&lt; / &gt;</b>	Inférieur / supérieur
<b>≤ / ≥</b>	Inférieur ou égal / supérieur ou égal
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribo-Nucléique
<b>ARN</b>	Acide Ribo-Nucléique
<b>BAAR</b>	Bacille Acido-Alcool-Résistant
<b>BGN</b>	Bacille Gram Négatif
<b>BPCO</b>	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
<b>CAPA</b>	<i>COVID-19 - Associated Pulmonary Aspergillosis</i> (Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19)
<b>cc</b>	Centimètre cube. 1 cc = 1 ml
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CGP</b>	Cocci Gram Positif
<b>cmH<sub>2</sub>O</b>	Centimètre d'eau
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>COVID-19</b>	<i>Coronavirus Disease - 2019</i> (Maladie à Coronavirus - 2019)
<b>CRP</b>	<i>C-Reactive Protein</i> (Protéine C réactive)
<b>EBV</b>	Epstein-Barr Virus
<b>ECMM/ISHAM</b>	<i>European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology</i>
<b>ECMO</b>	<i>Extra-Corporeal Membrane Oxygenation</i> (Membrane d'oxygénation extra-corporelle)
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fraction inspirée en Oxygène, allant de 21 à 100%
<b>GM</b>	Galactomannane (antigène soluble d' <i>Aspergillus</i> )
<b>HHV6-A/B</b>	Human Herpes Virus 6 - A/B
<b>HSV-1/2</b>	Herpès Simplex Virus - 1/2

<b>ID</b>	Immunodéprimé
<b>IMC</b>	Index de Masse Corporelle, en kg/m <sup>2</sup> ; norme = 18 à 25 kg/m <sup>2</sup>
<b>ITRI</b>	Infection du Tractus Respiratoire Inférieur
<b>ITRI-AVM</b>	Infection du Tractus Respiratoire Inférieur Associée à la Ventilation Mécanique
<b>LBA</b>	Lavage Broncho-Alvéolaire
<b>MALDI-TOF</b>	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight</i>
<b>ml</b>	Millilitre
<b>mm<sup>3</sup></b>	Millimètre cube
<b>mmHg</b>	Millimètre de Mercure
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub></b>	Pression artérielle en Oxygène / Fraction inspirée en Oxygène
<b>PAVM</b>	Pneumopathie Acquisse sous Ventilation Mécanique
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Réaction de polymérase en chaîne)
<b>PNE</b>	Polynucléaire éosinophile
<b>PNN</b>	Polynucléaire neutrophile
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus-2</i> (Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère)
<b>SD</b>	<i>Standard Deviation</i> (Déviation Standard)
<b>SDRA</b>	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturation pulsée en Oxygène
<b>SSI</b>	Sérum Salé Isotonique (NaCl 0,9%)
<b>TBAVM</b>	Trachéo-Bronchite Acquisse sous Ventilation Mécanique
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>UFC</b>	Unité Formant Colonie
<b>VMI</b>	Ventilation Mécanique Invasive
<b>VZV</b>	Varicelle Zona Virus

# Sommaire

Introduction.....	1
1 Généralités sur la Maladie à Coronavirus - 2019.....	1
1.1 Épidémiologie.....	1
1.2 Présentation du SARS-CoV-2 et physiopathologie.....	1
1.3 Histoire naturelle et clinique.....	3
1.4 Examens paracliniques.....	3
1.5 Sévérité.....	4
1.6 Prise en charge.....	5
1.6.1 Généralités thérapeutiques.....	5
1.6.2 Question de l'antibiothérapie.....	5
1.6.3 Support ventilatoire.....	6
2 Explorations par Lavage Broncho-Alvéolaire.....	6
2.1 Principes du Lavage Broncho-Alvéolaire.....	6
2.2 LBA en Réanimation.....	7
2.2.1 Tolérance.....	7
2.2.2 Indications.....	9
3 LBA et COVID-19 : Rationnel de l'étude.....	10
3.1 Parallèle avec la Grippe.....	10
3.2 COVID-19 et autres infections respiratoires.....	11
3.3 Fondements et objectifs de l'étude.....	12
Matériel et méthodes.....	14
1 Schéma de l'étude.....	14
2 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	14
3 Modalités de réalisation technique des LBA.....	15
4 Modalités de réalisation pratique des LBA.....	16
5 Analyses des LBA.....	17
5.1 Analyses bactériologiques.....	17
5.2 Analyses mycobactériologiques.....	17
5.3 Analyses mycologiques.....	18
5.4 Analyses virologiques.....	19
5.5 Analyses anatomopathologiques.....	19

6	Données recueillies .....	20
7	Analyses statistiques .....	22
8	Cadre réglementaire.....	22
	Résultats.....	23
1	Description de la population .....	23
2	Description des LBA.....	26
3	Résultats bactériologiques .....	27
3.1	Écologie bactérienne globale .....	27
3.2	LBA hyper-précoces .....	29
3.3	LBA précoces et tardifs .....	30
3.4	Pronostic .....	31
4	Résultats mycobactériologiques.....	32
5	Résultats mycologiques .....	32
5.1	Aspergillose .....	32
5.2	Pneumocystose .....	35
5.3	Mucormycose .....	35
5.4	Levures.....	36
6	Résultats virologiques .....	37
7	Résultats anatomopathologiques .....	39
	Discussion .....	41
1	Généralités .....	41
2	Sur-infection bactérienne .....	42
3	ITRI-AVM bactérienne.....	45
4	Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19 .....	47
5	Levures et autres champignons .....	50
6	Virologie .....	52
7	Que faire de la cellularité ?.....	53
8	Forces et limites de l'étude.....	55
9	Perspectives .....	56
	Conclusion.....	58
	Liste des tables.....	59
	Liste des figures .....	60
	Références .....	61

# Introduction

## 1 Généralités sur la Maladie à Coronavirus - 2019

### 1.1 Épidémiologie

En Décembre 2019, un nouveau virus est détecté en Chine comme la cause d'atteintes respiratoires : le Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, ou SARS-CoV-2, agent causal de la Maladie à Coronavirus - 2019, ou COVID-19.

Son extension mondiale est rapide et ses effets potentiellement sévères. Le 30 Janvier 2020, le Comité d'Urgence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare cette atteinte comme un Évènement de Santé Publique de Portée Internationale ; le 11 Mars 2020, l'état de Pandémie est déclaré [1].

A ce jour, le SARS-CoV-2 continue de sévir à travers le monde, avec, au 31 Mai 2023, plus de 760 millions de cas recensés dans le monde et plus de 6,9 millions de décès, dont plus de 39 millions de cas en France incluant plus de 163 000 décès, selon le site de l'OMS (<https://covid19.who.int>).

### 1.2 Présentation du SARS-CoV-2 et physiopathologie

Le SARS-CoV-2 fait partie de la famille des Coronaviridae, grande famille de virus enveloppés, à ARN simple brin de polarité positive, ce qui permet, pour une partie de son génome, d'être directement traduit en protéines par le ribosome de la cellule hôte, sans passer par une étape intermédiaire de transcription [2]. Les analyses

morphologiques et génétiques ont permis de le classer dans la sous-famille des Ortho-Coronavirinae, genre Béta-coronavirus, sous-genre Sarbecovirus [3,4]. Parmi les différents Coronavirus, 6 espèces étaient jusque-là connues pour infecter l'Homme : 4 d'entre elles sont bénignes et fréquentes (229E, OC43, NL63 et HKU1), responsables de symptômes communs d'atteinte des voies aériennes supérieures ; 2 autres ont fait parler d'elles car ont été impliquées dans des atteintes du tractus respiratoire inférieur, beaucoup plus sévères et potentiellement létales : le SARS-CoV-1 en 2002, Coronavirus-1 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, et le MERS-CoV en 2012, Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient [3,5].

En microscopie électronique, le SARS-CoV-2, virus pléomorphe, présente une forme généralement sphérique, d'un diamètre de 60 à 140 nanomètres [3,6]. Sa surface est agrémentée de spikes, formés d'une glycoprotéine S, par lesquels le virus se fixe aux cellules cibles via le récepteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine II principalement. Il pénètre dans la cellule via l'action de protéases comme la protéase transmembranaire à sérine 2, TMPRSS2, la furine et la cathepsine endosomale L, y est activé, répliqué et exerce ainsi son pouvoir pathogène [5-7].

Les principales cellules ciblées par le SARS-CoV-2 sont les cellules multi-ciliées des voies aériennes supérieures, les cellules sustentaculaires de la muqueuse nasale olfactive, les cellules intestinales, mais également les cellules épithéliales du tractus respiratoire inférieur, jusqu'aux alvéoles, où les pneumocytes de type 2, producteurs du surfactant, semblent principalement ciblés [5].



### 1.3 Histoire naturelle et clinique

La transmission inter-personnes du SARS-CoV-2 se fait principalement via les gouttelettes respiratoires ou aérosolisation des personnes infectées, par contact direct, ou de façon plus anecdotique, indirectement via l'environnement partagé et contaminé par des gouttelettes infectées [4,6].

La période d'incubation moyenne de l'infection est de 4 à 5,2 jours, avec des délais parfois plus longs rapportés [4,6].

La détection virale par *Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction* (PCR), effectuée sur des prélèvements nasopharyngés, est le Gold Standard diagnostique de l'infection à SARS-CoV-2 [8].

Si quelques patients restent asymptomatiques, la majorité présentent une forme bénigne de COVID-19 (81%), marquée par une rhinorrhée, une asthénie, une toux, de la fièvre, des céphalées, des arthro-myalgies et/ou des diarrhées. Des troubles du goût et de l'odorat sont communs. Certaines formes sont néanmoins sévères (14%) marquées par une dyspnée, une hypoxémie avec oxygène-réquerance, évoluant parfois jusqu'à des formes critiques de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) et de défaillance respiratoire, voir multi-viscérale [4–6,9].

### 1.4 Examens paracliniques

Les opacités en verre dépoli, bilatérales, multi-lobaires, de distribution volontiers sous-pleurale et périphérique, et notamment dans les lobes inférieurs, sont la principale présentation scannographique de la COVID-19. Des condensations focales, ainsi que des réticulations intra-lobulaires et des épaissements des septas

inter-lobulaires peuvent se surajouter, notamment avec l'évolution de la maladie et sa sévérité. Des images de « *crazy paving* » et de pneumopathie organisée sont également décrites. En absence de cause associée, les épanchements pleuraux et les lymphadénopathies sont moins fréquents que dans d'autres atteintes virales. Des évolutions fibrosantes sont rapportées dans les cas sévères [10–13].

Les anomalies biologiques sont aspécifiques, marquées par l'augmentation des marqueurs inflammatoires, comme la protéine réactive C (CRP), les lactate-déshydrogénases (LDH), la ferritine, les D-Dimères ; une lymphopénie est rapportée chez plus de 80% des patients hospitalisés [8,14].

Les analyses anatomopathologiques des atteintes pulmonaires au stade aigu retrouvent dans la majorité des cas des lésions de dommage alvéolaire diffus et de pneumopathie organisée fibrineuse aiguë. Il est retrouvé des infiltrats lymphocytaires, associés à des exsudats fibrineux intra-alvéolaires, des formations de membrane hyaline, des desquamations pneumocytaires, de l'œdème interstitiel, ainsi que des atteintes thrombotiques de la vascularisation pulmonaire. Au stade tardif peuvent être mis en évidence de la fibrose interstitielle inflammatoire associée à des hyperplasies pneumocytaires de type 2 [5,6,15,16].

## **1.5 Sévérité**

L'âge, le sexe masculin, l'immunosuppression, les cancers, les comorbidités chroniques telles que les maladies respiratoires ou cardiovasculaires, le diabète et l'obésité, sont des facteurs associés à un risque plus élevé de forme sévère [6,9,17,18].

Ainsi, 5% des patients atteints de la COVID-19, et environ 20% de ceux hospitalisés, nécessitent une prise en charge dans des services de Soins Critiques et Réanimation ; parmi ceux-là, une large proportion requiert une ventilation mécanique invasive. La mortalité globale varie selon les études entre 1,4 et 3,2%, avec des taux plus élevés chez les patients présentant des comorbidités, et jusqu'à environ 50% dans les services de soins critiques au début de la pandémie [6,8,9,14,19].

## **1.6 Prise en charge**

### **1.6.1 Généralités thérapeutiques**

L'amélioration des connaissances de cette maladie a permis de définir des stratégies thérapeutiques. Des recommandations sont régulièrement mises à jour, selon le grade de sévérité de l'atteinte. Après essais de plusieurs molécules, notamment antivirales, les actuelles recommandations de prise en charge des formes critiques de COVID-19, en plus de l'oxygénothérapie adaptée, de la thromboprophylaxie et des traitements spécifiques des défaillances et complications, se basent sur la corticothérapie (étude RECOVERY [20]) et les traitements immunomodulateurs tels que les inhibiteurs du récepteur de l'interleukine 6 et le baricitinib, un inhibiteur de JAK [6,21].

### **1.6.2 Question de l'antibiothérapie**

Au début de la pandémie, les données sur de potentielles infections bactériennes surajoutées manquaient. Hors, il s'agit d'une complication fréquemment retrouvée dans les pneumopathies virales, et notamment grippales, où l'antibiothérapie empirique est recommandée dans les cas sévères [22].

Par extrapolation de ces données et devant les difficultés diagnostiques et le manque d'études initialement disponibles, la *Surviving Sepsis Campaign* recommande, en Mars 2020, la mise en place d'une antibiothérapie empirique chez les patients hospitalisés pour une insuffisance respiratoire sévère à SARS-CoV-2 nécessitant un support par ventilation mécanique invasive [23].

### **1.6.3 Support ventilatoire**

Après une stratégie initiale de recours précoce à la ventilation mécanique invasive (VMI) face à des signes d'atteinte respiratoire, notamment afin d'éviter les cas secondaires chez les professionnels de santé, des études ont montré l'efficacité des techniques d'oxygénation non invasives, telles que l'oxygénation nasale à haut débit et la ventilation non-invasive à un ou deux niveaux de pression. Cela a conduit par la suite à réserver la VMI aux cas plus sévères ou en cas d'échec des moyens non invasifs [17,23,24].

## **2 Explorations par Lavage Broncho-Alvéolaire**

### **2.1 Principes du Lavage Broncho-Alvéolaire**

Introduit pour la première fois en 1974, le Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) s'est progressivement imposé comme un outil majeur d'aide diagnostique. Ses trois principales indications sont : 1) le bilan de Pneumopathies Interstitielles Diffuses, 2) la recherche d'infections pulmonaires, chez les patients immunodéprimés, dans les cas de pneumopathies d'évolution défavorable, ou encore dans les cas de Pneumopathies

Acquises sous Ventilation Mécanique (PAVM), et enfin, 3) la recherche de certaines affections pulmonaires malignes [25].

Réalisé au cours d'une endoscopie bronchique au bronchoscope souple, le LBA permet, contrairement aux autres techniques de prélèvement respiratoire, d'échantillonner le poumon dans sa distalité et de récupérer les composants cellulaires et acellulaires des bronchioles distales et des alvéoles. Des analyses notamment bactériennes, mycologiques, virales et anatomopathologiques sont communément réalisées sur ce type de prélèvement. Des recherches de marqueurs biologiques spécifiques ou de particules minérales sont également possibles [25–27].

Sur le plan technique, le LBA se réalise en bloquant le bronchoscope le plus en distalité possible dans l'arbre bronchique, dans le territoire d'intérêt préalablement repéré par une tomodensitométrie (TDM) thoracique, ou à défaut, une radiographie pulmonaire, et en y injectant par fraction une quantité totale allant de 100 à 250 cc de sérum salé isotonique. Le liquide est au fur et à mesure récupéré via l'application d'une faible pression d'aspiration, inférieure à 100 mmHg, afin d'éviter le collapsus des voies aériennes distales. La première fraction de liquide récupéré est souvent exclue des analyses, ou mise à part, pour éviter la contamination du prélèvement par les sécrétions et contaminations des bronches proximales. Cette procédure est rapide et bien tolérée [25–28].

## **2.2 LBA en Réanimation**

### **2.2.1 Tolérance**

Le LBA est un examen invasif, qui nécessite au préalable une évaluation de sa balance bénéfice / risque, et un monitoring continu, respiratoire et hémodynamique,

pendant et au décours de sa réalisation. En effet, d'après une étude de 2015 portant sur 164 patients intubés bénéficiant d'un LBA pour une suspicion de pneumopathie : 9% ont présenté pendant l'examen une hypo-oxygénation avec une Saturation pulsée en Oxygène ( $SpO_2$ )  $\leq 88\%$  et/ou un bronchospasme, dont aucun n'a nécessité d'arrêter précocement l'examen ; 29% ont présenté, à une heure du LBA, une diminution de plus de 25% de leur ratio Pression artérielle en Oxygène / Fraction inspirée en Oxygène ( $PaO_2/FiO_2$ ), dont la moitié persistait à 24 heures ; 22% ont présenté une instabilité hémodynamique, significativement corrélée à la présence de comorbidité cardio-vasculaire aiguë ou chronique. Par ailleurs, aucun cas de pneumothorax, d'hémoptysie, de trouble du rythme cardiaque ni de décès n'était rapporté dans cette étude [29]. En accord avec d'autres études, l'hypoxémie est la principale complication du LBA ; pneumothorax, hémoptyxies et décès sont très rares [29,30].

Le LBA représente un outil diagnostique important dans les services de Soins Critiques et Réanimation. Relativement bien toléré, sa réalisation nécessite tout de même des précautions et une surveillance rapprochée.

Contrairement à d'autres techniques de prélèvements distaux, telles que le brossage distal protégé ou le prélèvement distal protégé, le LBA possède l'avantage de regrouper, sur le même prélèvement, la recherche de multiples pathogènes, notamment bactériens, fongiques et viraux, et d'y associer des analyses anatomopathologiques ou biologiques [25,31]. Regrouper ainsi les analyses permet d'élargir le spectre d'investigation et d'éviter la multiplication des prélèvements, potentiellement sources de complications dans une population déjà particulièrement fragile.

## 2.2.2 Indications

La défaillance respiratoire d'origine infectieuse est une cause fréquente d'hospitalisation dans les services de Soins Critiques et Réanimation. De plus, une des principales complications infectieuses chez les patients hospitalisés dans ces services est représentée par les Infections du Tractus Respiratoire Inférieur (ITRI) [32].

Une ITRI chez un patient mécaniquement ventilé depuis moins de 48 heures n'est pas liée à la ventilation mécanique, du fait du délai trop précoce par rapport à l'intubation. Nous parlons alors soit de co-infection soit de sur-infection respiratoire, définies par le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) comme une infection survenant simultanément ou dans les suites d'une infection primitive respectivement. Une ITRI est qualifiée « associée à la ventilation mécanique » lorsqu'elle survient chez un patient mécaniquement ventilé depuis au moins 48 heures. Une infection du tractus respiratoire inférieur associée à la ventilation mécanique (ITRI-AVM) est précoce entre 48 heures et 5 jours de ventilation ; tardive à partir de 5 jours de ventilation [32].

Parmi les ITRI-AVM, deux entités se distinguent : la Trachéo-Bronchite Acquisée sous Ventilation Mécanique (TBAVM) et la Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique (PAVM). Leur diagnostic est difficile, et repose sur la présence de critères cliniques (2 parmi : température  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36,5^{\circ}\text{C}$  ; taux de leucocytes  $> 12\ 000$  cellules/ $\text{mm}^3$  ou  $< 4\ 000$  cellules/ $\text{mm}^3$  ; sécrétions purulentes dans les aspirations trachéales) et un critère microbiologique (au moins un pathogène retrouvé en culture d'un prélèvement des voies aériennes inférieures, avec un taux significatif au regard de la méthode de prélèvement effectuée). La présence ou non d'une image radiologique nouvellement apparue ou étendue permet de distinguer respectivement la PAVM de la TBAVM [33,34].

Les ITRI sont une problématique importante chez ces patients sévères en Soins Critiques, et ont été associées à une augmentation de la durée de ventilation et d'hospitalisation, donc du coût, et possiblement, de la mortalité [34,35]. L'incidence des PAVM varie selon les études entre 5 et 40%, avec un taux de mortalité attribuable à la PAVM d'environ 10% [32,33]. Si la majorité des atteintes respiratoires sont bactériennes, les infections fongiques et les réactivations virales sont également retrouvées chez ces patients [33].

Ainsi, par ses propriétés diagnostiques, sa tolérance relativement bonne et sa faisabilité rapide au lit du malade, le LBA est un examen de choix pour documenter ces infections respiratoires primitives ou secondaires. D'après une méta-analyse récente, il est retrouvé une sensibilité et une spécificité respectivement d'environ 71% et 80% du LBA pour le diagnostic de PAVM [36].

Un diagnostic précoce et précis permet d'adapter au plus vite les thérapeutiques et ainsi améliorer le pronostic des patients, et permet également d'éviter des prescriptions inutiles, potentiellement sources d'effets secondaires et participant à l'émergence de bactéries résistantes [35].

### **3 LBA et COVID-19 : Rationnel de l'étude**

#### **3.1 Parallèle avec la Grippe**

Au cours de l'année 2020, il persiste beaucoup d'incertitudes sur les données de la Maladie à Coronavirus - 2019 et sur son évolution. Les premières orientations de prise en charge se basent notamment sur les données dont nous disposons sur une



autre pneumonie virale potentiellement sévère, de présentation relativement similaire : la Grippe.

Les infections secondaires bactériennes sont une complication fréquente de la Grippe ; leurs prévalences sont variables selon les études, notamment du fait de difficultés et hétérogénéités diagnostiques. Une récente étude a retrouvé parmi des patients souffrant de pneumonie grippale sévère, des taux de co-infection et de sur-infection respiratoire d'environ 27% et 21% respectivement [37]. D'après plusieurs revues de la littérature, des taux d'infection bactérienne entre 11 et 35% sont souvent retrouvés chez les patients atteints de Grippe sévère. Ces complications infectieuses sont associées à des pronostics généralement plus sombres. *Staphylococcus Aureus* et *Streptococcus Pneumoniae* représentent les deux principaux germes en cause [38–42].

De même, des complications fongiques, et notamment aspergillaires, ont été rapportées. Une étude rétrospective portant sur 432 patients hospitalisés en service de soins critiques pour une Grippe sévère retrouvait un taux d'Aspergillose pulmonaire invasive de 19%, associé à une augmentation de la mortalité [42,43].

### **3.2 COVID-19 et autres infections respiratoires**

Devant le constat d'une maladie sévère, d'extension rapide, et avec l'arrière-pensée de notre expérience de la Grippe, différents auteurs se sont alors intéressés aux potentielles complications infectieuses grevant le pronostic de la COVID-19. De plus, face aux recommandations et aux pratiques répandues d'une utilisation quasiment systématique de l'antibiothérapie, répondre à la question de son utilité devenait indispensable.

Dans un but de rapidité, les études sont essentiellement rétrospectives et se basent sur des prélèvements infectieux divers, dont l'interprétation est parfois délicate. Dans nombre d'entre elles, une proportion importante de patients ne bénéficiaient pas de prélèvement respiratoire, car ils étaient alors peu sécrétants, et les prélèvements distaux étaient à l'époque parfois évités par peur de favoriser les aérosolisations et la contamination du personnel soignant [44,45]. La question des infections spécifiquement respiratoires associées au SARS-CoV-2 reste donc incomplètement résolue.

### **3.3 Fondements et objectifs de l'étude**

Durant les successives vagues pandémiques, notre équipe d'Endoscopie Respiratoire a été confrontée à une forte demande de prélèvements sous bronchoscopie, et notamment de LBA, chez les patients mécaniquement ventilés pour une atteinte COVID-19, repartis dans les différents hôpitaux de notre Centre Hospitalier. Les principaux motifs de ces demandes étaient : 1) de rechercher une co-infection ou sur-infection respiratoire pouvant être impliquée dans la dégradation clinique du patient et la nécessité de son intubation, dans le but d'orienter les thérapeutiques ; 2) de rechercher une infection respiratoire associée à la ventilation mécanique, potentiellement responsable d'une évolution clinique défavorable, également dans le but d'adapter les thérapeutiques ; 3) d'éliminer une éventuelle complication infectieuse à prendre en charge avant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur, tel qu'une corticothérapie à forte dose pour tenter d'éviter l'évolution fibrosante pulmonaire d'un SDRA.

Nous nous sommes donc demandé quels étaient les principaux résultats infectieux de ces LBA. Cet état des lieux pourrait permettre de guider au mieux les thérapeutiques, cibler les éventuelles populations à risque, et ainsi éviter des explorations ou des traitements parfois inutiles.

En nous basant sur les nombreux LBA réalisés chez les patients critiques, sous ventilation mécanique invasive pour une pneumopathie à SARS-CoV-2, nous avons conduit cette étude afin de cibler les complications infectieuses strictement respiratoires associées à cette maladie. Le but de notre étude est de décrire l'épidémiologie des identifications bactériennes, fongiques et virales chez ces patients ; nous tenterons de décrire les éventuels facteurs associés à ces résultats, ainsi que leurs implications dans la prise en charge et l'évolution de la maladie.

# Matériel et méthodes

## 1 Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique dans 3 hôpitaux (Hôpital Roger SALENGRO (réparti en 7 unités de Réanimation), Hôpital Claude HURIEZ et Institut Cœur-Poumon) du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille, en France, centre tertiaire de référence. L'étude inclus tous les lavages broncho-alvéolaires réalisés successivement par notre équipe de Pneumologie Interventionnelle, entre le 1<sup>er</sup> Septembre 2020 et le 31 Mai 2021 inclus, chez des patients atteints d'une infection COVID-19 sévère.

## 2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient : les LBA réalisés chez des patients âgés d'au moins 18 ans, hospitalisés dans un service de Réanimation pour une défaillance respiratoire secondaire à une infection aiguë à SARS-CoV-2, prouvée par PCR nasopharyngée ou sur un prélèvement respiratoire profond, et nécessitant un support ventilatoire par ventilation mécanique invasive (VMI). Au moins une analyse microbiologique devait être réalisée sur le LBA.

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

### 3 Modalités de réalisation technique des LBA

L'ensemble des LBA ont été réalisés par une équipe dédiée de Pneumologie Interventionnelle : un médecin Pneumologue, Docteur ou Interne, accompagné d'une infirmière formée et dont l'activité était consacrée à la réalisation des endoscopies respiratoires. Les LBA ont été réalisés à visée diagnostique, pour donner suite à une demande spécifique de l'équipe médicale de réanimation prenant en charge le patient, et en absence de contre-indication à sa réalisation.

Les procédures générant des aérosolisations, telles que les fibroscopies bronchiques, augmentent le risque de transmission du SARS-CoV-2. Dans ce contexte, les soignants étaient donc munis d'un équipement de protection personnel, à savoir : un masque de type FFP2, une surblouse manches longues, un tablier imperméable en plastique, des lunettes, une charlotte et des gants non stériles, en accord avec les recommandations [46,47].

Des bronchoscopes souples stériles à usage unique ont été utilisés selon les recommandations des sociétés de bronchologie [47,48], également à visée de réduction du risque de contamination du personnel. Les bronchoscopes étaient de la marque *AMBU®*, modèle *aScope™ 4 Broncho*, d'un diamètre externe de 5 ou 5,8 mm, avec un canal opérateur de 2,2 ou 2,8 mm de diamètre, selon le sous-type choisi pour l'examen. Ils étaient équipés à leur extrémité distale d'une caméra et de deux lumières LED, avec report d'image sur un moniteur portatif de haute résolution de la même marque (*Moniteur AMBU® aView™ 2 Advance*).

## 4 Modalités de réalisation pratique des LBA

Les bronchoscopies ont été réalisées selon les recommandations de bonne pratique, sous anesthésie locale à la Lidocaïne pour inhiber la toux, ou curarisation du patient, avec adaptation des paramètres ventilatoires, notamment majoration de la FiO<sub>2</sub> à 100% durant l'examen. Le patient était scopé en continu, permettant de surveiller étroitement la tolérance du geste. Une chute de la SpO<sub>2</sub> ≤ 88% en per-procédure définissait un évènement indésirable.

Après positionnement de l'endoscope le plus en distalité dans le territoire cible, la pression d'aspiration était diminuée à -80 cmH<sub>2</sub>O, pouvant secondairement être adaptée selon la collapsibilité des voies aériennes et le retour de liquide. Une première seringue de 50 cc de sérum salé isotonique (SSI) stérile était instillée puis réaspirée dans un pot stérile. Ce premier prélèvement, contenant le rinçage bronchique, était spécifiquement utilisé pour la recherche du bacille de Koch, pathogène obligatoire. Un changement de piège était par la suite effectué afin de limiter au maximum le risque de contamination du prélèvement alvéolaire par d'éventuels germes ou sécrétions persistants dans les tubulures. D'autres seringues de 50 cc de SSI étaient successivement instillées - réaspirées, jusqu'à obtenir la quantité suffisante nécessaire à la réalisation de l'ensemble des examens microbiologiques demandés, avec un maximum de 250 cc instillé au total. Le liquide obtenu était réparti en différents pots stériles, puis adressé à l'état frais aux différents laboratoires concernés.

## 5 Analyses des LBA

### 5.1 Analyses bactériologiques

Après cyto-centrifugation du prélèvement, une coloration de Gram était appliquée pour la recherche de bactéries à l'examen direct, et la mise en culture était effectuée sur différents milieux (gélose au sang, gélose CPSE ou BCP, gélose ANC incubée sous dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>), gélose HAEM incubée sous CO<sub>2</sub>, gélose Legionella incubée pendant 10 jours sous CO<sub>2</sub> et en atmosphère humide). L'espèce bactérienne était identifiée en première intention par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight*) (*Microflex® BRUKER*).

Le résultat était rendu en 10<sup>n</sup> Unité Formant Colonie (UFC) /ml, avec un seuil significatif d'au moins 10<sup>4</sup> UFC/ml pour le LBA. En cas de positivité, un antibiogramme était réalisé. L'antibiothérapie du patient était considérée comme adaptée si la bactérie était sensible *in vitro* à au moins un antibiotique en cours ; inadaptée dans le cas contraire.

### 5.2 Analyses mycobactériologiques

L'examen direct à la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) était effectué après coloration Auramine pour le dépistage, puis Ziehl-Neelsen pour la confirmation. Le prélèvement était mis en culture sur différents milieux spécifiques (Löwenstein-Jensen, MGIT et Coletsos), avec une durée d'incubation de 8 semaines. L'identification du pathogène reposait sur des techniques de biologie moléculaire.

### 5.3 Analyses mycologiques

Le galactomannane, antigène soluble d'*Aspergillus*, était recherché par réaction immuno-enzymatique (ELISA, Platelia® *Aspergillus Ag* – BIO-RAD), permettant le calcul de l'index de densité optique, avec un seuil de positivité de l'index de 0,5.

La recherche mycologique se faisait par examen direct après coloration Giemsa et Bleu de Toluidine, puis mise en culture sur milieu chromogénique et de Sabouraud. La culture de levure était semi-quantifiée en « rare / peu nombreuse / nombreuse », et leur identification était réalisée par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (*Microflex*® BRUKER). L'identification des champignons filamenteux se faisait par examen morphologique, macroscopique et microscopique. En cas de culture positive à *Aspergillus*, un antifongogramme était réalisé.

Les génomes d'*Aspergillus Fumigatus*, de *Pneumocystis Jirovecii* et des *Mucorales* (sur demande spécifique supplémentaire pour ces derniers) étaient recherchés par extraction automatisée (kit *Macherey-Nagel*®) et PCR en temps réel : ciblant la grande sous-unité de l'ARN ribosomal pour *A. Fumigatus* (avec un seuil de détection à 45 cycles) ; via l'utilisation d'une sonde d'hydrolyse spécifique du gène mtLSU pour *P. Jirovecii* ; via l'utilisation de sondes d'hydrolyse spécifiques du gène codant pour l'ARN ribosomal 18 S de chaque cible (*Mucor-Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia*) pour les *Mucorales*.

Les critères ECMM/ISHAM (*European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology*) ont été utilisés pour le diagnostic d'Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19 (CAPA, *COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis*) [49], à savoir, la présence sur le LBA d'au moins



un critère parmi : hyphes Aspergillaires au direct, culture positive, index de GM  $\geq 1$ , PCR positive < 36 cycles.

## 5.4 Analyses virologiques

Les génomes viraux ont été recherchés par PCR en temps réel, via l'utilisation de kits dédiés à chaque virus (*Altostar® PCR Kit 1.5 – ALTONA DIAGNOSTICS*) : PCR quantitative pour Epstein-Barr Virus (EBV), CytomégaloVirus (CMV) et Human-Herpes-Virus-6 A et B (HHV6-A, HHV6-B) ; PCR qualitative pour Herpes-Simplex Virus 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) et Varicelle-Zona-Virus (VZV) (sur demande spécifique supplémentaire pour ce dernier).

Sur demande, les virus respiratoires (Adénovirus, Bocavirus, Coronavirus 229E, NL63 et OC43, Entérovirus, Influenza A et B, Métapneumovirus, Para-Influenza-Virus 1 à 4, Rhinovirus, Virus Respiratoire Syncytial A et B) pouvaient être recherchés par PCR multiplex (*Allplex™ Respiratory Panel – SEEGENE*).

Selon la charge virale, les résultats étaient rendus en « négatif ou indétectable / non quantifiable / très faible / faible / moyen / élevé » pour les PCR quantitatives ; en « positif / négatif » pour les PCR qualitatives.

## 5.5 Analyses anatomopathologiques

Trois colorations étaient appliquées au prélèvement après cyto-centrifugation : May-Grünwald-Giemsa, Papanicolaou et Perls. L'analyse cellulaire était réalisée en microscopie optique, avec décompte manuel par un cytotechnicien.

Le résultat était rendu sous forme de cellularité totale (en éléments/mm<sup>3</sup>), avec quantification en pourcentage de la représentation respective des différentes populations cellulaires. Les valeurs de référence sont : macrophages alvéolaires > 85% ; cellules lympho-plasmocytaires entre 10 et 15% ; polynucléaires neutrophiles (PNN) ≤ 3% ; polynucléaires éosinophiles (PNE) ≤ 1%, mastocytes < 0,5% ; absence d'autre cellule. Une augmentation de ces seuils définissait des formules lymphocytaire, neutrophilique, éosinophilique ou mastocytaire respectivement. On parle de formule panachée en cas d'augmentation de plusieurs lignées cellulaires [27].

Le score de Golde était calculé par recherche de sidérophages, macrophages contenant des pigments ferriques. Un score supérieur à 100 confirme le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire, souvent déjà permis par l'aspect macroscopique du lavage (de plus en plus hématique).

## **6 Données recueillies**

Les données portant sur les patients comprenaient : le sexe, l'âge, le poids et la taille, permettant le calcul de l'index de masse corporelle (IMC) (obésité si IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), les antécédents et les traitements, afin d'identifier les patients présentant une pathologie respiratoire chronique ou une immunodépression (définie par la présence d'au moins un critère parmi : cancer solide ou hémopathie maligne, actif ou sous traitement ; greffe d'organe solide ; allogreffe de cellules souches hématopoïétiques datant de moins de 2 ans ; traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur ; corticothérapie au long cours à dose ≥ 20 mg par jour d'équivalent Prednisone ; déficit immunitaire primitif ; infection active par le Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Une part importante de patients étant immunodéprimés consécutivement à une pathologie respiratoire, nous avons distingué les patients présentant un seul de ces terrains, les deux ou aucun, afin de limiter une confusion potentielle.

Étaient également recueillis : la date du début des symptômes de COVID-19, les dates d'entrée en Réanimation et d'intubation, le service d'hospitalisation, les traitements reçus, les résultats des examens biologiques, microbiologiques et scanographiques, la date de sortie ou de décès en cas d'issue défavorable.

Les données portant sur les LBA comprenaient : l'indication, la date de réalisation, les données ventilatoires du patient avant l'examen, et les résultats de celui-ci. Une modification thérapeutique était considérée comme consécutive au LBA si un traitement était introduit, modifié ou arrêté, en accord avec les résultats ou spécifié dans le dossier médical.

Nous parlerons de LBA hyper-précoce si réalisé dans les 48 heures suivant l'intubation, précoce entre 48 heures et 5 jours, et tardif au-delà de 5 jours de ventilation.

En accord avec les définitions CDC et ERS, nous distinguerons : les co-infections, retrouvées à < 48 heures de VMI et < 48 heures du début des symptômes de COVID-19 ; les sur-infections, à < 48 heures de VMI et  $\geq$  48 heures du début des symptômes ; les ITRI-AVM précoces, à  $\geq$  48 heures et < 5 jours de VMI ; et les ITRI-AVM tardives, à  $\geq$  5 jours de VMI.

## 7 Analyses statistiques

Les données ont été recueillies et analysées sur les logiciels informatiques *Microsoft Excel*® et *Jamovi*®. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (n) et pourcentage (%). Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (SD, *standard deviation*) si l'histogramme révèle une distribution d'allure symétrique ; dans le cas contraire, les variables sont exprimées en médiane, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile [Q1 ; Q3]. L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée à l'aide d'un test du Khi<sup>2</sup>, ou de Fisher en cas de faible effectif ; l'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative était testée à l'aide d'un test de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les *p* valeurs étaient considérées comme significatives au seuil de 5%.

## 8 Cadre réglementaire

Les données, recueillies rétrospectivement, sont issues d'un fichier de données du service déclaré auprès du Correspondant Informatique et Libertés du CHRU de Lille sous la référence DEC16-167, dans le cadre des règles de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le recueil des données des patients pris en charge pour un acte d'Endoscopie Respiratoire par le Service a bénéficié d'un avis favorable du Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle (CEPRO) de la SPLF sous le numéro 2012-038. Aucun financement n'a été perçu pour cette étude.

# Résultats

## 1 Description de la population

Entre le 1<sup>er</sup> Septembre 2020 et le 31 Mai 2021 inclus, 258 LBA ont été réalisés, chez 195 patients sous VMI pour une infection sévère à SARS-CoV-2. Plusieurs LBA étaient parfois réalisés chez le même patient : 2 LBA réalisés chez 38 patients, 3 chez 11 patients et 4 chez 1 patient. Les caractéristiques des patients sont listées [Table 1](#).

*Table 1 : Caractéristiques des patients*

Paramètres	Population totale (n = 195)
<b>Homme, n (%)</b>	132 (67,7)
<b>Age (années), moyenne (SD)</b>	60,65 (10,7)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), moyenne (SD) <sup>£</sup></b>	32,9 (8,4)
<b>Obésité, n (%) <sup>£</sup></b>	115 (59,6)
<b>Hypertension artérielle, n (%)</b>	109 (55,9)
<b>Diabète, n (%)</b>	68 (34,9)
<b>Maladie respiratoire, n (%)</b>	42 (21,5)
Dont immunodéprimés	18 (9,2)
Asthme	14 (7,2)
Pneumopathie interstitielle diffuse	13 (6,7)
BPCO	12 (6,2)
Emphysème	6 (3,1)
Insuffisance respiratoire chronique	4 (2,1)
Greffe pulmonaire	3 (1,5)
Lobectomie	2 (1)
Hypertension artérielle pulmonaire	1 (0,5)

<b>Immunodépression, n (%)</b>	46 (23,6)
Dont maladie respiratoire	18 (9,2)
Traitement IS / IM	22 (11,3)
Hémopathie maligne	13 (6,7)
Corticothérapie ≥ 20 mg éq. Pred. /j	10 (5,1)
Cancer solide	9 (4,6)
Greffe d'organe solide	7 (3,6)
<i>£ : 2 données manquantes. BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.  IS : immunosuppresseur. IM. : immunomodulateur. Éq. Pred : Équivalent Prednisone.  Les patients peuvent cumuler plusieurs caractéristiques.</i>	

Les patients immunodéprimés étaient moins souvent obèses ( $p = 0,027$ ) et avaient plus de maladies respiratoires ( $p < 0,001$ ).

Les délais médians entre le début des symptômes de COVID-19 et l'entrée en Réanimation étaient de 7 jours [5 ; 10], et de 10 jours [7 ; 15] entre le début des symptômes et l'intubation orotrachéale. Ces délais étaient significativement plus courts chez les patients obèses ( $p = 0,046$  et  $0,009$  respectivement). Tous les patients étaient à plus de 48 heures du début des symptômes au moment de leur LBA.

Quelques données cliniques et thérapeutiques reflétant la sévérité des patients, ainsi que des données de séjour, sont représentées [Table 2](#).

**Table 2 : Sévérité et évolution des patients**

Paramètres	Population totale (n = 195)
<b>Atteinte scanographique du parenchyme pulmonaire, n (%) £</b>	
Critique (> 75% du parenchyme)	103 (56,6)
Sévère (50-75%)	48 (26,4)
Étendue (25-50%)	17 (9,3)
Modérée (10-25%)	14 (7,7)
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, médiane [Q1 ; Q3]</b>	121 [91 ; 170]

Traitement, n (%)	
Noradrénaline > 1 mg/h	135 (69,2)
Décubitus ventral	177 (90,8)
Monoxyde d'azote	140 (71,8)
Almitrine Dimésilate	92 (47,2)
ECMO	39 (20)
Hémodialyse	33 (16,9)
<b>Durée du séjour (jours), médiane [Q1 ; Q3]</b>	<b>29 [17 ; 46,75]</b>
<b>Durée de VMI (jours), médiane [Q1 ; Q3]</b>	<b>23 [12 ; 36]</b>
Évolution, n (%)	
Mortalité à J28	78 (40)
Mortalité à J92	108 (55,4)

£ 13 données manquantes. ECMO : oxygénation par membrane extra-corporelle.  
Les patients peuvent cumuler plusieurs paramètres.

Les taux de mortalité à J28 et J92 étaient plus élevés chez les patients immunodéprimés (ID) et les patients présentant une maladie respiratoire chronique, et d'autant plus quand ces deux terrains étaient associés ([Figure 1](#)).

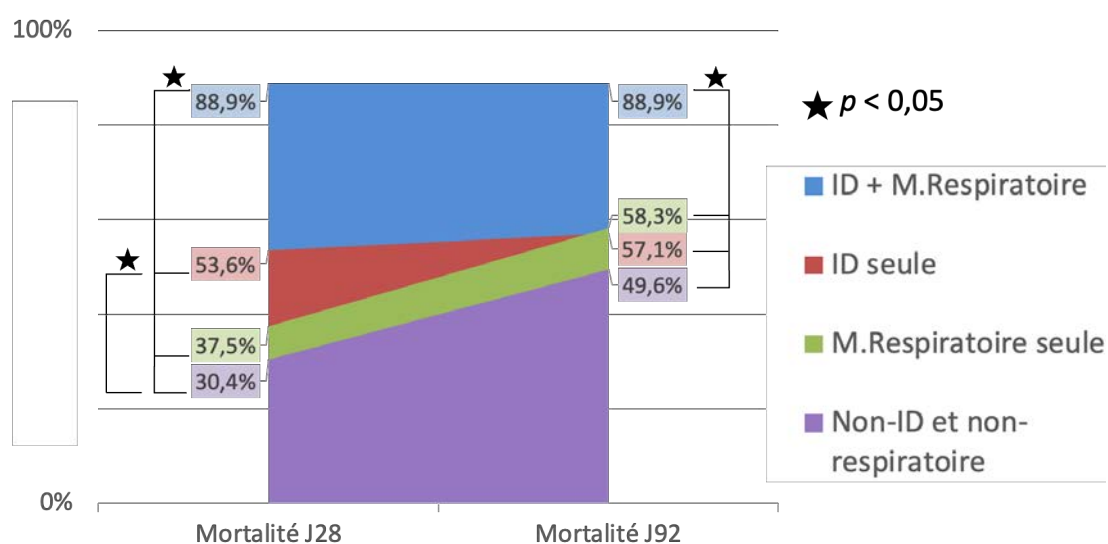


Figure 1 : Taux de mortalité brut selon le terrain immunodéprimé / respiratoire

## 2 Description des LBA

258 LBA sont inclus dans notre étude : 215 (83,3%) ont été réalisés à l'Hôpital SALENGRO, 28 (10,9%) à l'Hôpital HURIEZ et 15 (5,8%) à l'Institut Cœur-Poumon (ICP) ([Figure 2](#)). Leur répartition dans le temps suivait la courbe de pandémie.

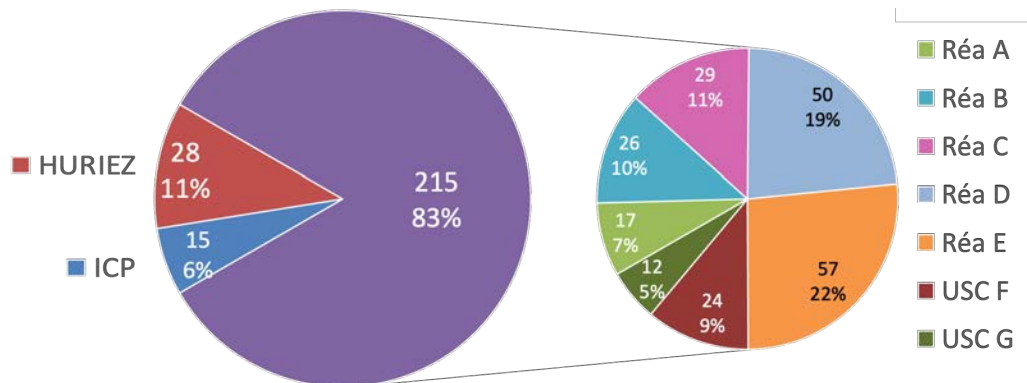


Figure 2 : Répartition des LBA selon les services

86 (33,3%) LBA ont été réalisés dans les 48 heures d'intubation, et 172 (66,7%) au-delà (29 (11,2%) précoces entre 48h et J5 ; 143 (55,4%) tardifs, au-delà de J5). Le délai médian de réalisation des 1<sup>er</sup> LBA était de 3 jours suivant l'intubation [1 ; 9,5], délai significativement plus court chez les immunodéprimés ( $p < 0,001$ ).

Les indications étaient pour 209 (81%) des LBA, la recherche d'infection associée au COVID-19, et pour 33 (12,8%), le bilan infectieux avant corticothérapie à forte dose. Les autres indications étaient : la recherche d'infection fongique (11 LBA, 4,3%) ou d'une réactivation virale (4 LBA, 1,6%), avant traitement par anti-IL6 (1 LBA, 0,4%) et à visée diagnostique de COVID-19 (1 LBA, 0,4%).

Une antibiothérapie était en cours, ou arrêtée depuis moins de 2 jours, pour 163 (63,2%) et 31 (12%) des LBA respectivement. 171 (66,3%) LBA ont été réalisés sous



corticothérapie, à dose moyenne de 82,4 mg d'équivalent Prednisone par jour, 26 (10,1%) sous antifongique, et 17 (6,6%) sous antiviral.

9 (3,6%) des LBA (7 données manquantes) ont été mal tolérés en per-procédure, avec une désaturation  $\leq 88\%$  de SpO<sub>2</sub>. La moyenne des rapports PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> était de 92,4 avant ces LBA, versus 143 avant les LBA bien tolérés ( $p = 0,0039$ ). Il n'y avait pas de différence de tolérance selon le terrain sous-jacent du patient.

### 3 Résultats bactériologiques

#### 3.1 Écologie bactérienne globale

253 analyses bactériologiques ont été réalisées, chez 193 patients.

53 (20,9%) étaient positives à au moins un germe  $\geq 10^4$  UFC/ml, chez 51 (26,4%) patients ; 200 (79,1%) étaient négatives (163 stériles, 37 non significatives avec germe  $< 10^4$  UFC/ml).

La culture était mono-bactérienne sur 45 (84,9%) de ces LBA. Il s'agissait dans 79% des cas de bacilles Gram négatif (BGN), avec en tête *Pseudomonas Aeruginosa* (34,7% des BGN), *Enterobacter spp.* (16,3%) et *Escherichia Coli* (12,2%). Les Cocci Gram positif (CGP) représentaient 17,7% des bactéries, dont *Staphylococcus Aureus* (45,5% des CGP) et *Streptococcus Pneumoniae* (36,4%) étaient les plus fréquents. La description détaillée des germes retrouvés est représentée [Table 3](#).

Table 3 : Écologie bactérienne totale

Genre	Espèce	Bactéries totales (n = 62), n (%)
<b>BGN</b>	<b>TOTAL</b>	<b>49 (79)</b>
	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	17 (27,4)
	<i>Enterobacter spp.</i>	8 (12,9)
	<i>E. Aerogenes</i>	4 (6,5)
	<i>E. Cloacae</i>	3 (4,8)
	<i>E. Bugandensis</i>	1 (1,6)
	<i>Escherichia Coli</i>	6 (9,7)
	<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	5 (8,1)
	<i>Klebsiella spp.</i>	3 (4,8)
	<i>K. Pneumoniae</i>	2 (3,2)
	<i>K. Oxytoca</i>	1 (1,6)
	<i>Proteus spp.</i>	3 (4,8)
	<i>P. Mirabilis</i>	2 (3,2)
	<i>P. Vulgaris</i>	1 (1,6)
	<i>Citrobacter Koseri</i>	2 (3,2)
	<i>Hafnia Alvei</i>	2 (3,2)
	<i>Achromobacter Xylosoxidans</i>	1 (1,6)
	<i>Morganella Morganii</i>	1 (1,6)
	<i>Serratia Marcescens</i>	1 (1,6)
<b>CGP</b>	<b>TOTAL</b>	<b>11 (17,7)</b>
	<i>Staphylococcus Aureus</i>	5 (8,1)
	<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	4 (6,5)
	<i>Enterococcus Faecalis</i>	1 (1,6)
	<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	1 (1,6)
<b>Autre</b>	<b>TOTAL</b>	<b>2 (3,2)</b>
	<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (3,2)
	<i>A. Baumannii</i>	1 (1,6)
	<i>A. Dijkshoorniae</i>	1 (1,6)

L'écologie bactérienne variait selon le délai de réalisation du LBA ([Figure 3](#)). Une bactérie résistante était retrouvée sur 6 (11,3%) des LBA positifs, dont 5 étaient déjà connues sur un prélèvement antérieur (dépistage anal ou respiratoire), retrouvées en médiane à 12 jours [9,25 ; 17] de l'intubation.

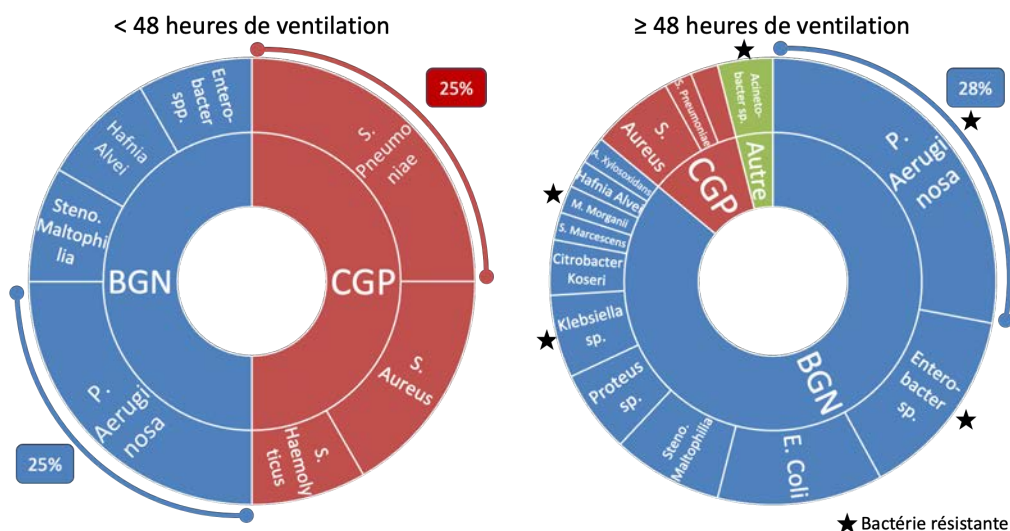


Figure 3 : Écologie bactérienne selon le délai de réalisation

De façon globale, le taux de LBA positif augmentait avec la durée de ventilation (Figure 4). Parmi les LBA positifs, 36 (68%) ont été réalisés après J5 de ventilation.

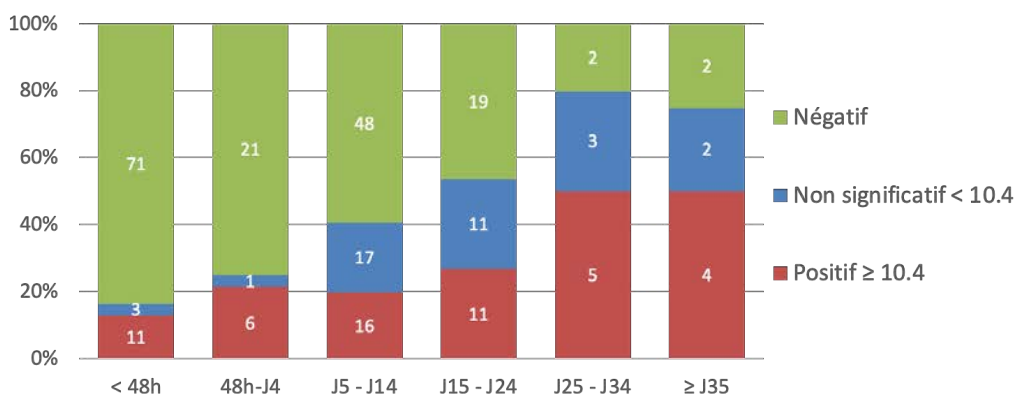


Figure 4 : Résultats bactériologiques selon la durée de ventilation

### 3.2 LBA hyper-précoces

85 bactériologies ont été réalisées à < 48h de ventilation, chez 85 patients.

Parmi elles, 11 (12,9%) étaient positives, chez 11 patients, tous à plus d'une semaine du début de leurs symptômes, et donc, surinfectés. Les germes en cause étaient : 50% BGN – 50% CGP, avec *P. Aeruginosa* et *S. Pneumoniae* représentant chacun 25% des germes, suivi de *S. Aureus* (16,7%) (Figure 3).

Les LBA hyper-précoces étaient plus souvent positifs chez les patients immunodéprimés-respiratoires, avec une tendance chez les patients uniquement immunodéprimés ou respiratoires (respectivement 30,8%, 20% et 14,3% de surinfection, versus 6% chez les non-immunodéprimés-non-respiratoires,  $p = 0,028, 0,13$  et  $0,41$ ) (Figure 5). Les mortalités à J28 et J92 ne différaient pas selon le statut surinfecté ou non (respectivement 36,4% et 63,6% de mortalité à J28 et J92 chez les surinfectés, versus 43,2% et 55,4% chez les non-surinfectés,  $p = 0,75$  et  $0,75$ ).

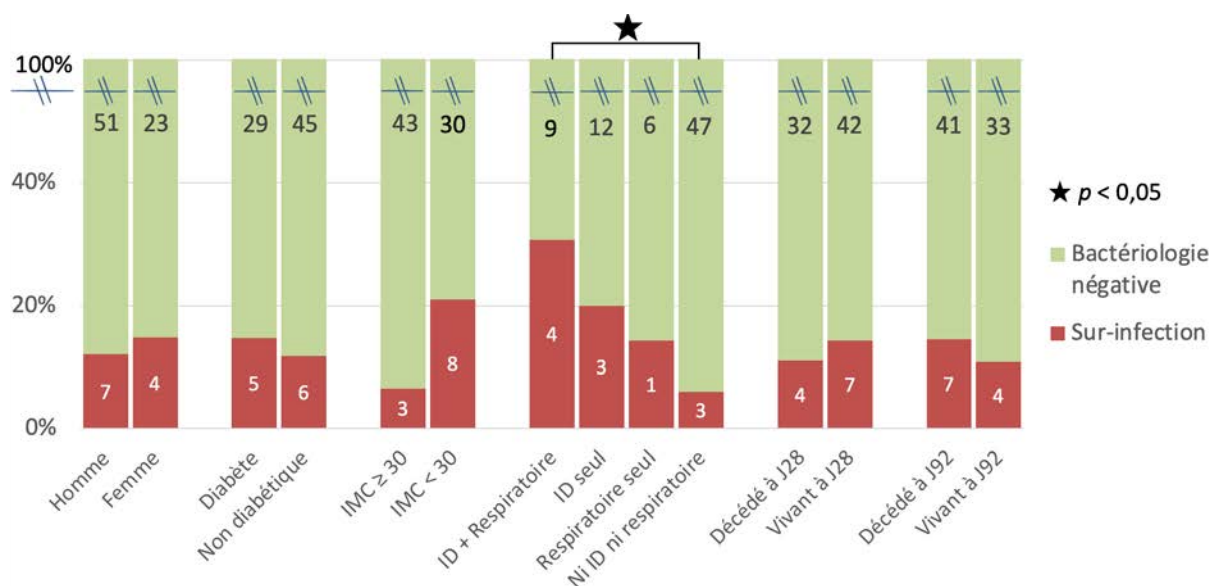


Figure 5 : Taux de surinfection bactérienne selon le terrain

### 3.3 LBA précoces et tardifs

168 LBA ont recherché une ITRI-AVM, chez 135 patients : 28 précoces (entre 48h et J5) chez 28 patients ; 140 tardives ( $\geq$  J5 de ventilation) chez 113 patients.

Au total, 42 ITRI-AVM ont été retrouvées, soit 25% des LBA précoces et tardifs, chez 40 (29,6%) patients, avec : 6 ITRI-AVM précoces, chez 6 patients ; 36 ITRI-AVM tardives, chez 34 patients. Les espèces bactériennes retrouvées étaient plus diverses

que dans les LBA hyper-précoces, avec 86% de BGN (*P. Aeruginosa* (28%) puis *Enterobacter spp.* (14%) et *E. Coli* (12%)) ([Figure 3](#)).

Aucune différence de terrain ni de mortalité n'a été retrouvée chez les patients avec ITRI-AVM, par rapport aux patients sans ITRI-AVM ([Figure 6](#)).

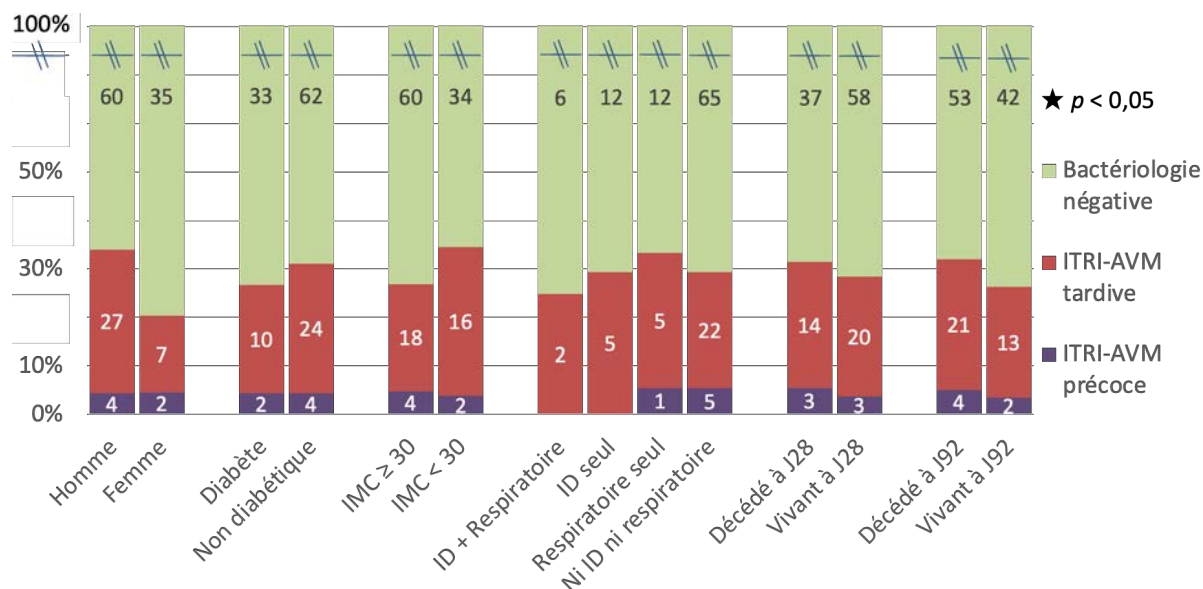


Figure 6 : Taux d'ITRI-AVM selon le terrain

### 3.4 Pronostic

Dans 62,2% des cas, l'antibiothérapie était adaptée. Toutes les bactéries  $\geq 10^4$  UFC/ml ont été traitées. A noter, 13,5% des LBA retrouvant une bactérie  $< 10^4$  UFC/ml ont été spécifiquement traités (introduction ou adaptation de l'antibiotique).

Malgré une tendance à l'augmentation à J92, aucune différence significative de mortalité n'a été retrouvée selon le statut bactériologique ([Figure 7](#)).

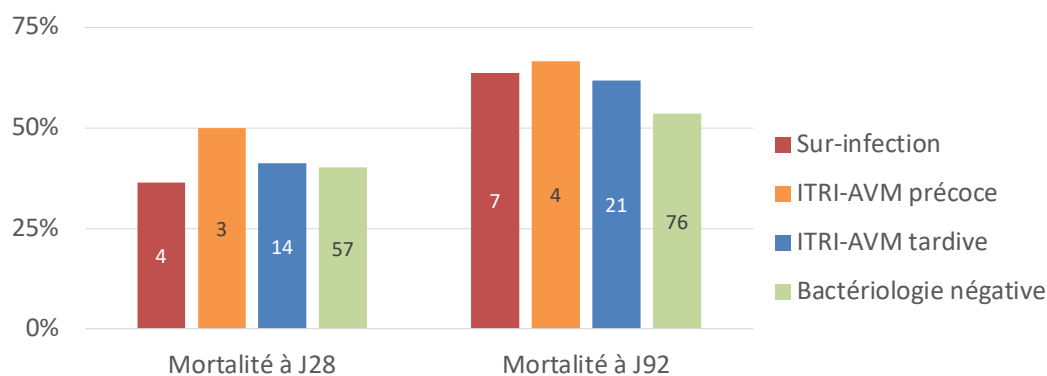


Figure 7 : Mortalité à J28 et J92 selon le statut bactériologique

## 4 Résultats mycobactériologiques

Aucun BAAR n'a été identifié au direct sur l'ensemble des LBA. Une seule culture était positive à *Mycobacterium Avium*, chez un patient sous corticothérapie au long cours. Au vu du délai de culture de plusieurs semaines, ce résultat n'était probablement pas connu pendant l'hospitalisation ; aucune prise en charge n'a donc été instaurée ; l'évolution du patient était favorable.

## 5 Résultats mycologiques

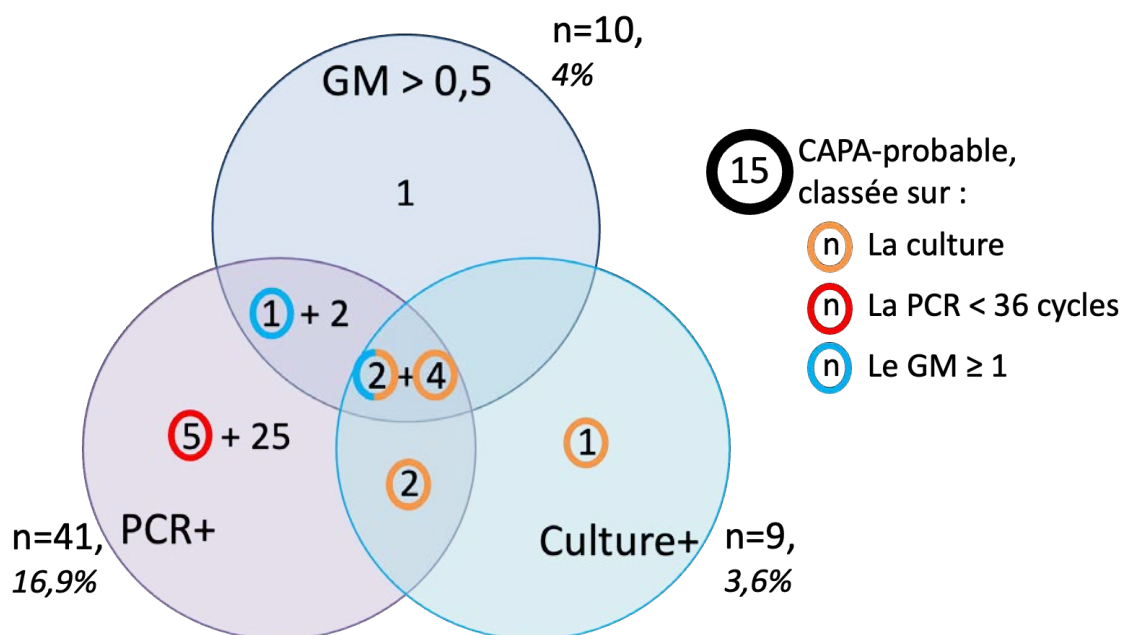
### 5.1 Aspergillose

Une recherche d'infection aspergillaire a été effectuée, au moins partiellement, sur 253 LBA, chez 192 patients.

Parmi eux, 43 (17%) LBA ont mis en évidence au moins un marqueur aspergillaire, chez 40 patients : les cultures étaient positives au champignon du genre *Aspergillus* sur 9 LBA, tous de l'espèce *Aspergillus Fumigatus* ; l'index du galactomannane (GM) était positif sur 10 LBA, dont 7 compris entre 0,5 et 1, et les 3

derniers supérieurs à 6 ; la PCR *A. Fumigatus* était positive sur 41 LBA. La [Figure 8](#) représente les proportions (par rapport à l'ensemble des examens respectifs réalisés) et le recouvrement des différents marqueurs aspergillaires positifs sur ces 43 LBA.

En nous basant sur les critères ECMM/ISHAM, 15 (5,9%) LBA remplissaient les critères biologiques de CAPA-probable, chez 15 (7,8%) patients : 9 via la culture, dont 2 avaient le  $GM \geq 1$ , 1 via le  $GM \geq 1$ , et 5 via la PCR < 36 cycles ([Figure 8](#)).



**Figure 8 : Proportions et recouvrement des marqueurs aspergillaires positifs**

Toutes les souches d'*A. Fumigatus* avaient une sensibilité conservée aux Azolés ; 12/15 (80%) ont été traités. La [Table 4](#) représente les résultats détaillés des LBA CAPA-probable.

28 (11,1%) LBA, chez 25 (13%) patients, avaient un marqueur aspergillaire positif sans remplir les critères de CAPA ; 16/28 (57,1%) ont été traités.

Table 4 : Caractéristiques des LBA classés en CAPA probable

Bilan fongique sérique		LBA			
$\beta$ -D-Glucanes	GM	GM	Examen direct	Culture	PCR
-	-	-	Levures	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
-	-	-	-	<i>A. Fumigatus</i>	-
689	-	<b>6,21</b>	Filaments mycéliens	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
239	-	-	-	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
-	-	<b>&gt; 6</b>	Filaments mycéliens	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
Non réalisé		0,57	Filaments mycéliens	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
Non réalisé		0,96	Filaments mycéliens	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
459	0,82	<b>&gt; 6</b>	-	-	Positive
Non réalisé		0,63	Levures	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
181	-	0,54	Filaments mycéliens	<i>A. Fumigatus</i>	Positive
-	-	-	-	-	<b>Ct 29,7</b>
Non réalisé		-	-	-	<b>Ct 33,8</b>
68	-	-	Rares levures	-	<b>Ct 32,7</b>
-	-	-	-	-	<b>Ct 34,3</b>
-	2,53	-	-	-	<b>Ct 34</b>

Les LBA-CAPA-probable étaient plus fréquemment retrouvés chez les patients respiratoires ou immunodéprimés, avec une très légère augmentation chez les patients immunodéprimés-respiratoires (respectivement 20,8%, 17,9% et 5,6% de CAPA-probable, versus 3,3% chez les non-immunodéprimés-non-respiratoires,  $p = 0,006$ ,  $0,011$  et  $0,503$ ). Les caractéristiques des patients sont représentées [Figure 9](#).

Le diagnostic était posé à 20 jours du début des symptômes en médiane [13,25 ; 23,25], et 8 jours de l'intubation [1,5 ; 11].

Les mortalités à J28 et J92 étaient plus élevées dans le groupe CAPA-probable, respectivement à 66,7% et 86,7%, versus 38,4% et 53,7% chez les non-CAPA ( $p = 0,032$  et  $0,013$ ).



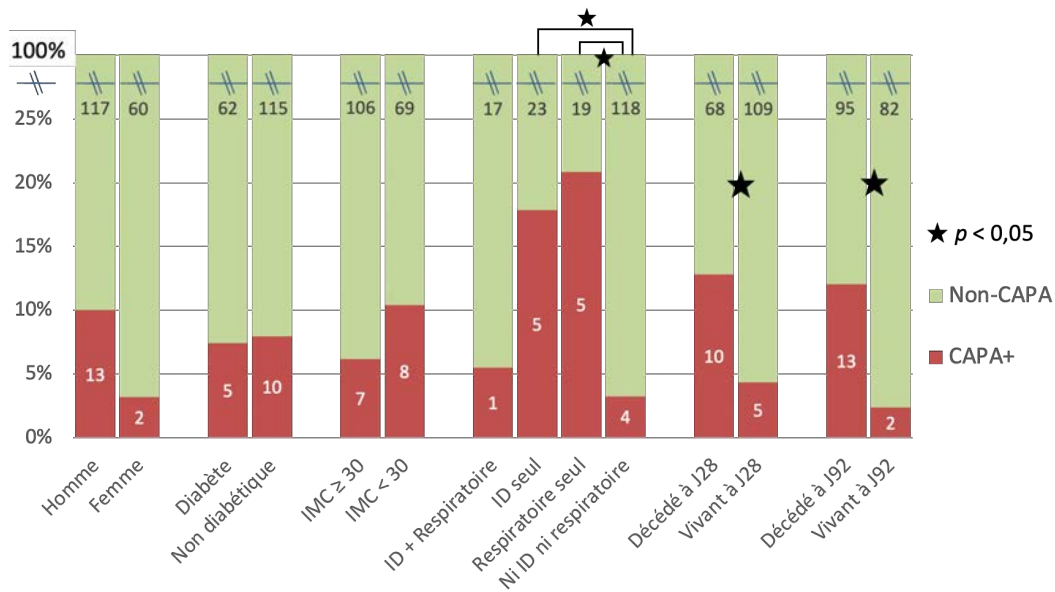


Figure 9 : Taux de CAPA selon le terrain

## 5.2 Pneumocystose

Toutes les recherches de *Pneumocystis Jirovecii* à l'examen direct étaient négatives ; 2 PCR *P. Jirovecii* sur les 242 réalisées étaient positives, toutes deux prélevées dans les 48 heures suivant l'intubation, chez 2 patients. Le reste des analyses mycologiques était négatif sur ces LBA.

Un de ces patients était suspect de pneumocystose avant le LBA, dans un contexte de corticothérapie au long cours, lymphopénie et  $\beta$ -D-Glucanes sériques positifs, et a été considéré comme infecté à l'issu du LBA. Le 2<sup>ème</sup> n'a pas été traité, considéré comme non-pathogène. Aucun n'est décédé.

## 5.3 Mucormycose

2 PCR *Mucor-Rhizopus* ont été retrouvées chez 2 patients, quantifiées à 32 et 37 cycles, toutes deux sur des LBA réalisés après 5 jours de ventilation. L'infection a

été avérée chez un d'entre eux, immunodéprimé sur une hémopathie maligne, pour qui la PCR sanguine était positive et une lésion abcédée nécrotique était présente au scanner. Les deux patients sont décédés.

## 5.4 Levures

256 LBA, chez 194 patients, ont recherché des levures en culture.

Parmi eux, 75 (29,3%) étaient positifs, chez 65 (33,5%) patients. La culture était poly-fongique sur 7 (9,3%) d'entre eux. *Candida Albicans* était l'espèce la plus fréquemment retrouvée, à hauteur de 70%. Les différentes espèces de levures retrouvées sont représentées [Figure 10](#).

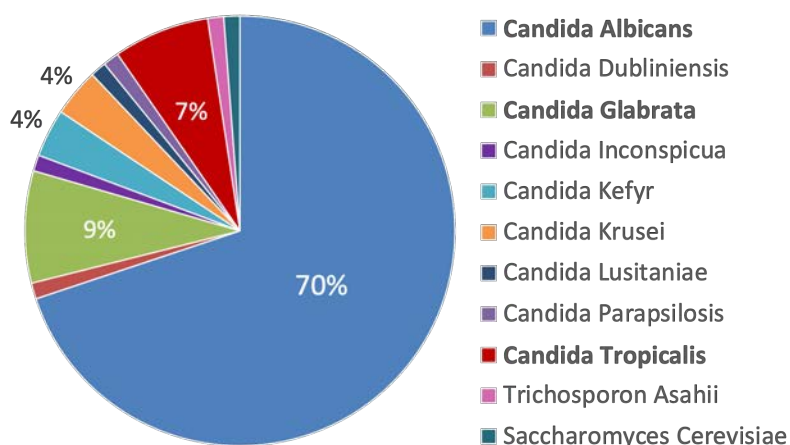


Figure 10 : Répartition des espèces de levures

Parmi les cultures positives : 62,7% étaient quantifiées « rares », 27,7% « peu nombreuses », et 9,6% « nombreuses ». Dans cette dernière catégorie, seulement 3 espèces étaient retrouvées : *C. Albicans*, *C. Glabrata* et *C. Tropicalis*.

Sur les 75 levures positives, 59 étaient isolées (marqueurs aspergillaires négatifs). Parmi ces dernières, 12 (20,3%) ont été traitées.

Aucune différence de terrain ni de mortalité n'a été retrouvée selon le résultat de la culture de levure ([Figure 11](#)).

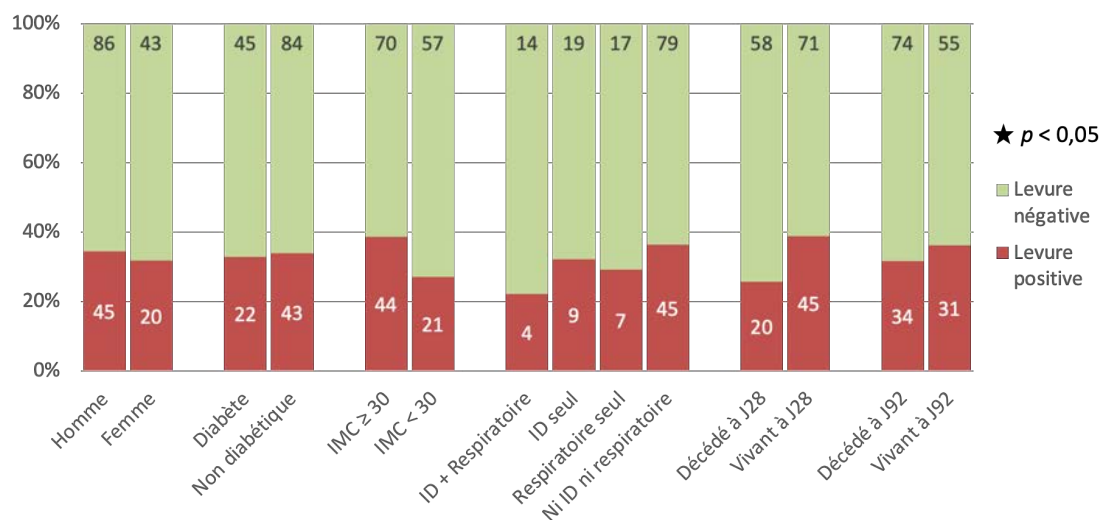


Figure 11 : Taux de levures positives selon le terrain

## 6 Résultats virologiques

224 analyses virologiques ont été réalisées, chez 177 patients.

155 (69,2%) ont retrouvé au moins une PCR positive, toutes quantifications comprises, chez 124 (70,1%) patients. Les virus retrouvés étaient : EBV (47,8% des LBA), HSV-1 (23,2%), HHV6-B (21,4%), et CMV (13,8%). Les autres PCR retrouvées étaient : 1 VZV, 2 Bocavirus, 2 Rhinovirus et 2 HHV6-A. Il n'y avait aucun HSV-2.

55% des PCR-CMV, 77,6% des EBV et 90% des HHV6-B étaient à taux faible ou moindre. Les taux et quantifications des PCR virales sont représentés [Figure 12](#).

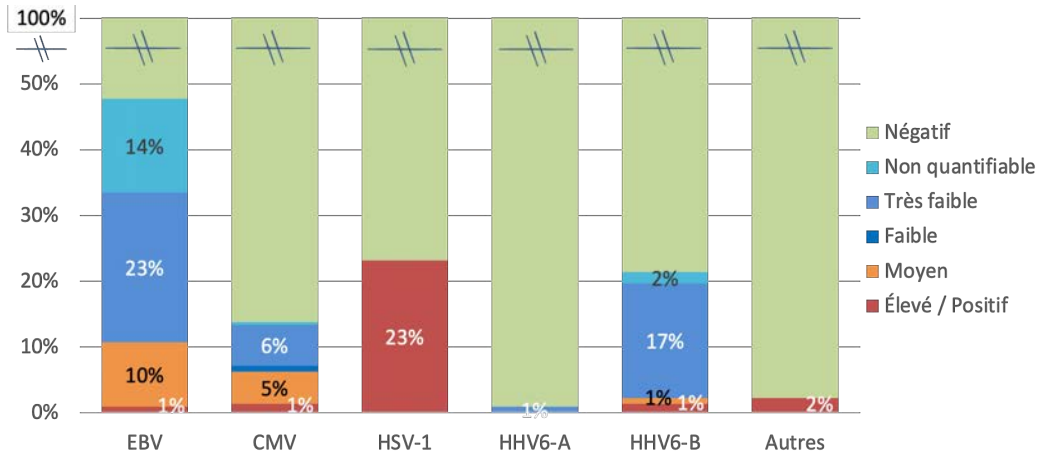


Figure 12 : Taux et quantification des PCR virales

73 / 224 (32,6%) retrouvaient un CMV et/ou un HSV-1, chez 65 (36,7%) patients. Parmi ces LBA, 32 (43,8%, ou 20,6% de tous les LBA positifs) ont motivé l'introduction ou la poursuite d'un traitement antiviral, dont 90,6% avaient une PCR sanguine positive associée. Dans 7/41 (17%) des cas non traités, la PCR sanguine était positive.

Les virologies positives étaient significativement moins fréquentes chez les immunodéprimés, respiratoire ou non (46,7% et 53,9% respectivement, versus 75,4% chez les non-immunodéprimés-non-respiratoires,  $p = 0,03$  et  $0,028$ ). Il n'y avait pas d'autre différence de terrain, ni de différence de mortalité (Figure 13).

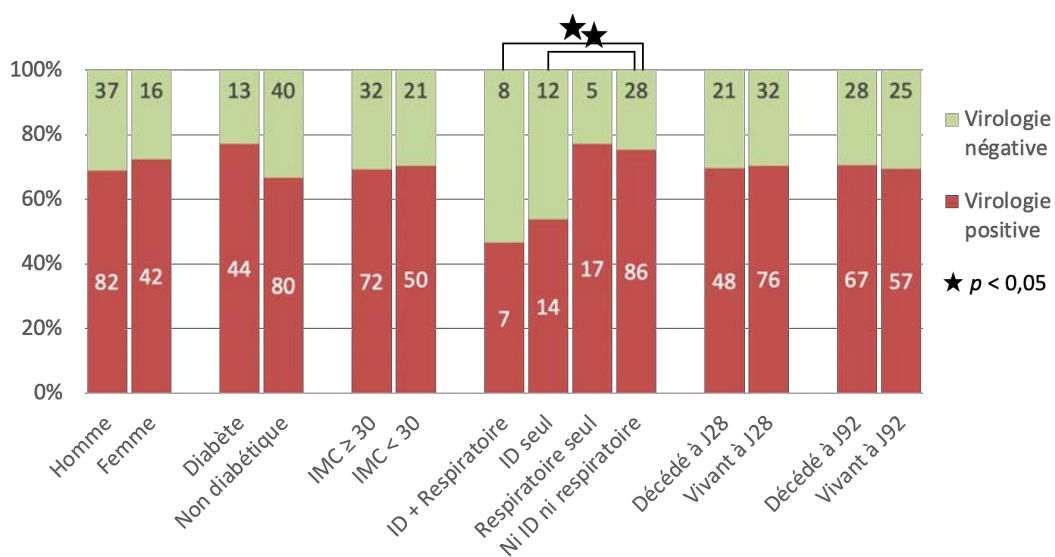


Figure 13 : Taux de virologie positive selon le terrain

## 7 Résultats anatomopathologiques

226 analyses anatomopathologiques cellulaires ont été réalisées : 145 (64,2%) avaient une formule neutrophilique, 71 (31,4%) une formule panachée, 7 (3,1%) une formule lymphocytaire, et 3 (1,3%) une formule normale.

Parmi les LBA ayant été complètement analysés, la [Figure 14](#) et la [Table 5](#) représentent, selon leurs résultats, les répartitions des profils cellulaires et leur numération médiane.

Aucune hémorragie intra-alvéolaire n'a été retrouvée ; seul 5 scores de Golde, sur les 234 réalisés, étaient positifs compris en 25 et 100, dont 3 avaient été faits chez des patients sous ECMO.

38 germes opportunistes ont été retrouvés au direct : 2 évocateurs d'*Aspergillus* et confirmés en culture Mycologique, 36 évocateurs de *Candida* ou non spécifiés, dont 28 retrouvés en culture Mycologique.

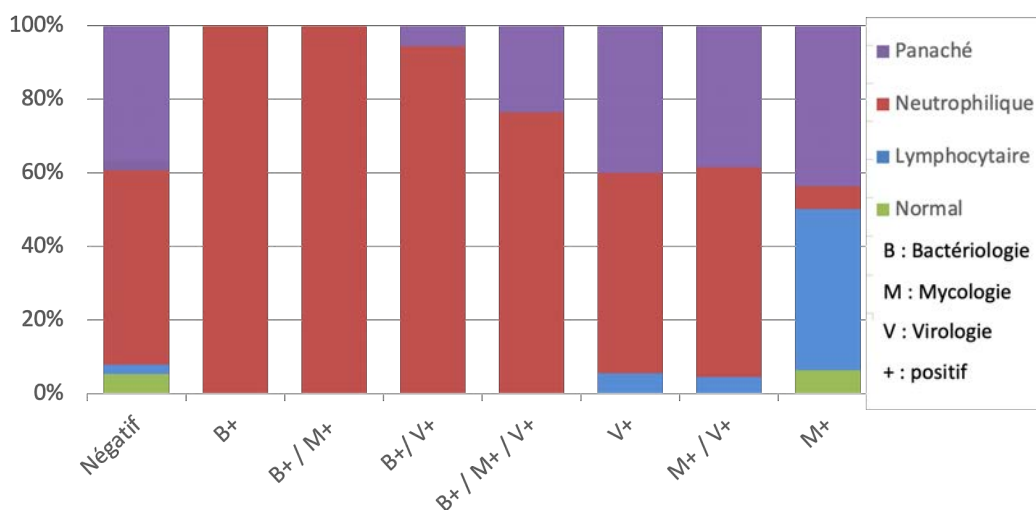


Figure 14 : Répartition des profils cellulaires, selon les résultats des LBA

*Table 5 : Numération médiane selon les résultats des LBA*

	Cellularité (élément/mm <sup>3</sup> )	Macro- phage (%)	Lympho- cytes (%)	PNN (%)	PNE (%)
<b>Total des LBA (n = 226)</b>	200 [100 ; 350]	40,5 [24 ; 59]	11 [5 ; 18]	40,5 [20,3 ; 63]	0 [0 ; 0]
<b>LBA Négatifs (n = 37)</b>	145 [60 ; 260]	46 [32 ; 57]	15 [10 ; 18]	34 [20 ; 52]	0 [0 ; 0]
<b>Bactérie positive isolée (n = 5)</b>	275 [230 ; 700]	42 [24 ; 49]	6 [3 ; 10]	47 [37 ; 70]	0 [0 ; 1]
<b>Mycologie positive isolée (n = 16)</b>	120 [95 ; 210]	50 [29 ; 60]	11,5 [6 ; 21]	40 [20 ; 57]	0 [0 ; 0]
<b>Virologie positive isolée (n = 55)</b>	265 [113 ; 370]	33 [21 ; 56]	14 [7 ; 22]	43 [20 ; 68]	0 [0 ; 0,5]

# Discussion

## 1 Généralités

Durant la pandémie COVID-19, notre équipe de Pneumologues Endoscopistes a été fortement sollicitée par les unités de Réanimation, elles-mêmes confrontées à d'importants challenges face à une pathologie nouvelle, sévère et encore mal connue. Cela a motivé une augmentation des investigations par LBA. Notre étude avait pour objectif d'analyser les principaux résultats obtenus à partir de ces LBA, chez des patients sous ventilation mécanique invasive pour une infection sévère à SARS-CoV2. 258 LBA ont été analysés, chez 195 patients, sur une période de 9 mois couvrant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> vagues de la pandémie.

Notre population présente des caractéristiques similaires à celles des différentes études portant sur le SARS-CoV-2. De façon attendue néanmoins, on y retrouve une part plus importante de patients respiratoires et/ou immunodéprimés, ces deux comorbidités étant présentes chacune chez plus de 20% de nos patients. En effet, le LBA, par son caractère plus exhaustif, est un examen généralement réservé aux patients plus fragiles, immunodéprimés ou au terrain respiratoire sous-jacent, ou aux patients plus graves pour lesquels l'évolution est défavorable, comme en témoigne la proportion importante de patients sous ECMO. Ainsi, les mortalités élevées retrouvées, d'environ 40 et 55% à 28 et 92 jours respectivement, sont impactées et peut-être surestimées.

D'une façon générale, la tolérance des LBA était très bonne en per-procédure, avec un taux de désaturation de 3,6%, survenues chez des patients plus hypoxémiques avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> moyen < 100 avant l'examen, en accord avec les données de la littérature [30]. Néanmoins, ce taux de complication est sous-estimé par le fait que les LBA aux effets indésirables plus sévères étaient en conséquence arrêtés ou transformés en prélèvement dirigé, donc non incluables dans l'étude. De plus, la tolérance post-LBA n'a pas pu être étudiée rétrospectivement.

## 2 Sur-infection bactérienne

Parmi les patients ayant bénéficié d'un LBA dans les 48 heures suivant leur intubation, seul 12,9% présentaient une sur-infection bactérienne. *Pseudomonas Aeruginosa* et *Streptococcus Pneumoniae* étaient chacun impliqués dans un quart des cas, suivi de *Staphylococcus Aureus* dans 17% des cas. Aucune bactérie résistante n'a été retrouvée dans ces LBA hyper-précoces.

Les sur-infections étaient plus fréquentes chez les patients immunodéprimés-respiratoires, retrouvées à hauteur de presque 31%, avec une tendance également, mais non significative, pour les patients ne présentant qu'un seul de ces deux terrains (20% et 14% environ de sur-infection respectivement), versus 6% chez les patients non-immunodéprimés-non-respiratoires. Les mortalités n'étaient pas différentes.

Les taux d'identification bactérienne précoce sont très variables selon les études, allant de 5,1 à 28% [50–55], variabilité notamment expliquée par l'hétérogénéité des critères diagnostiques, des populations et des méthodes et seuils de prélèvements utilisés entre les études. Une récente méta-analyse, basée sur 171 études, retrouvait



un taux de co-infection de 5,1%, se majorant à 15,4% parmi les études réalisées en service de soins critiques [55]. Rouzé et al. [50] notaient un taux d'identification bactérienne précoce légèrement inférieur à notre prévalence globale, à 9,7%, sur la base de plusieurs types de prélèvements infectieux. Des facteurs pouvant expliquer en partie cette différence sont la moindre proportion d'examen réalisés sous antibiothérapie, ainsi que notre taux supérieur de patients immunodéprimés et/ou respiratoires chroniques, où le taux d'identification précoce est cette fois-ci nettement supérieur, jusqu'au triple chez les plus comorbides. Une augmentation de la mortalité à J28 était également rapportée dans cette étude, que nous ne retrouvons pas. Pickens et al. [51] trouvaient 21% de sur-infections sur la base de LBA systématiques, sans différence clinico-biologique ni de mortalité ; l'influence du terrain sous-jacent n'était pas étudiée.

Dans les 48 premières heures de ventilation, les études s'accordent à trouver une majorité de CGP parmi l'écologie bactérienne en cause, notamment *S. Aureus* (dont peu de *S. Aureus résistant à la Méthicilline*) et *S. Pneumoniae*. Les BGN les plus souvent rapportés sont *Haemophilus Influenzae*, suivi de *Klebsiella sp.* ou *Moraxella Catarrhalis*. Étonnamment, aucun de ces BGN n'a été retrouvé parmi nos LBA hyper-précoces, dominés à 25% par *P. Aeruginosa*. Celui-ci est généralement retrouvé à plus faible taux dans les études, entre 0 et 11% [50–53,55] ; un taux similaire est néanmoins rapporté dans une étude rétrospective Française basée sur des LBA [54].

Ces différences d'écologie bactérienne peuvent être expliquées par le fait que nous avons pris comme repère la date d'intubation et non celle d'entrée en Réanimation, où *P. Aeruginosa* est répandu. Le nombre important de patients présentant une maladie respiratoire chronique, ainsi que l'influence géographique de

notre région, où l'état de santé est plus comorbide, pourraient également impacter notre écologie bactérienne. De même, avec la progressive généralisation de l'antibiothérapie, large spectre mais non anti-pyocianique en première intention, cela a pu entraîner une augmentation des sur-infections à *Pseudomonas Aeruginosa* comparativement au début de la pandémie [56].

Basés sur l'expérience de la Grippe, où les co-infections et sur-infections bactériennes sont fréquentes, une antibiothérapie probabiliste a été recommandée dans la prise en charge des patients souffrant d'une pneumonie sévère à SARS-CoV2 [23]. Or, près de 90% de ces antibiothérapies vont finalement s'avérer inutiles. En effet, notre étude, en accord avec l'étude de Rouzé et al. [50], retrouve que les sur-infections dans les pneumonies COVID-19 sévères sont finalement peu fréquentes (10 à 13% des patients, soit trois fois moins fréquentes que dans les pneumonies Grippales), excepté chez nos patients immunodéprimés-respiratoires (> 30%). A l'inverse, dans notre étude elles sont encore moins fréquentes chez les patients sans terrain immunitaire ou respiratoire sous-jacent. D'autres études sont nécessaires pour caractériser les populations plus à risque de sur-infection. Dans l'attente, cela nous incite donc à rapidement dépister les sur-infections respiratoires chez les patients immunodéprimés et/ou présentant une maladie respiratoire, avec la réalisation d'un prélèvement dans les 48 premières heures de l'intubation orotrachéale. De plus, ces sur-infections sont causées majoritairement par des bactéries multi-sensibles.

Nous pourrions donc proposer une stratégie de prélèvements dépendants des patients : effectuer précocement un LBA chez les patients intubés présentant un terrain immunodéprimé-respiratoire ; discuter au cas par cas d'un prélèvement sous fibroscopie chez les patients immunodéprimés ou respiratoires s'ils sont sécrétants ;

surveiller les patients sans ces terrains particuliers ou les dépister par aspiration endotrachéale, sachant que plus de 90% d'entre eux seront probablement non surinfectés.

### **3 ITRI-AVM bactérienne**

Dans notre étude, près de 30% des patients avaient une infection bactérienne du tractus respiratoire inférieur acquise sous ventilation mécanique, dans 86% des cas à BGN : *P. Aeruginosa* en cause dans plus d'un quart des cas, suivi d'*Enterobacter sp.* et *E. Coli* dans 14% et 12% des cas respectivement. Les bactéries résistantes étaient relativement rares et tardives par rapport à l'intubation. Les proportions de bactériologies positives augmentaient avec la durée de ventilation mécanique, comme déjà rapporté dans la littérature [51].

Cette prévalence de 30% d'ITRI-AVM est inférieure à celle généralement rapportée dans les études, plutôt autour de 50% [51,54,57–59], variant de 21 à 64% selon une revue de la littérature [60]. La prise en compte unique des LBA entraîne une sous-estimation du taux d'ITRI-AVM ; en effet, d'autres ITRI-AVM ont pu être diagnostiquées dans notre population sur la base d'autres méthodes de prélèvements respiratoires.

Plusieurs types de prélèvements peuvent effectivement être utilisés pour la recherche des ITRI-AVM : des prélèvements distaux, invasifs, tels que le LBA ou la brosse distale protégée, qui s'opposent aux prélèvements dits « non-invasifs », tels que l'aspiration endo-trachéale ou le mini-lavage. Ces techniques non-invasives ont l'avantage d'être faciles à réaliser, sont moins coûteuses et mieux tolérées ;

néanmoins, elles ont une spécificité moindre, du fait du risque important de contamination salivaire ou par la flore colonisant la sonde d'intubation. Cela peut entraîner une surestimation des ITRI-AVM et donc un excès de recours à l'antibiothérapie, favorisant l'émergence des résistances bactériennes [28,31,33]. L'utilisation des prélèvements invasifs, de meilleure spécificité, permettrait de réduire ces risques, mais potentiellement au prix d'une sous-estimation devant une moins bonne sensibilité. Quelle stratégie diagnostique privilégier reste un sujet débattu [33,59].

L'écologie bactérienne retrouvée dans les ITRI-AVM est en accord avec les données de la littérature, avec une large majorité de BGN, dont *Pseudomonas Aeruginosa* et les entérobactéries principalement retrouvés [54,57].

Hormis une légère augmentation non significative des ITRI-AVM chez les hommes, nous n'avons pas retrouvé de différence selon les terrains, ni de différence de mortalité. Cela coïncide avec les résultats d'une étude Européenne sur plus de 3300 patients, qui retrouve le sexe masculin comme facteur de risque de PAVM chez les patients COVID-19, mais pas l'immunodépression ou la BPCO [61]. Les PAVM ont été associées à une augmentation de la mortalité à J28 [62] et J90 [61], que nous ne retrouvons pas de façon significative dans notre étude. Cependant, nous n'avons pas distingué PAVM et TBAVM, or ces dernières n'ont pas été associées à la mortalité [62].

Ainsi, les ITRI-AVM sont fréquentes, retrouvées chez près d'un tiers de nos patients, sans différence de terrain. En cas d'évolution défavorable, ou d'absence d'évolution favorable, une enquête bactériologique doit donc être réalisée au moindre

doute, chez les patients COVID-19 sévères tout profil, afin de guider au mieux les thérapeutiques, notamment devant le pronostic probablement défavorable de cette complication. Bien que le LBA soit d'autant plus rentable qu'il est réalisé tardivement, cette recherche doit être effectuée quelque-soit le délai, devant un taux également important d'ITRI-AVM précoce.

Leur suspicion doit donc être confirmée ou infirmée par un prélèvement bronchique. Le choix de la méthode de prélèvement peut être orienté par le risque associé d'infection fongique, où seul le LBA a été validé.

## **4 Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19**

Les critères ECMM/ISHAM [49] ont été conçus fin 2020, pour le diagnostic de CAPA, l'Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19, chez les patients sévères. Ils permettent de considérer l'Aspergillose comme prouvée, probable ou possible, respectivement sur la base d'un prélèvement tissulaire, d'un LBA ou d'un lavage non-bronchoscopique.

Selon ces critères, 7,8% de nos patients étaient classés comme présentant une CAPA-probable sur la base de leur LBA, dont un tiers sur la base unique d'une PCR positive. Dans les études, il est retrouvé des taux de CAPA allant de 2 à 38% [63–68], variant selon les méthodologies et les critères diagnostiques utilisés.

*Stricto sensu*, 13% des patients présentaient un marqueur aspergillaire positif sans rentrer dans les définitions de CAPA, relevant ainsi probablement d'une simple colonisation non pathogène ou contamination du prélèvement. Néanmoins, un peu plus de la moitié d'entre eux ont été traités par les équipes médicales les prenant en

charge. Cela nous incite à penser que tout marqueur aspergillaire positif est souvent considéré comme significatif, indépendamment des critères ECMM/ISHAM. Avant fin 2020, date de leur parution, d'autres critères diagnostiques étaient utilisés, notamment un avis d'expert définissant l'Aspergillose associée à la Grippe. A l'exception des critères EORTC/MSGERC, ciblant les patients immunodéprimés aux images typiques en TDM, aucun d'entre eux ne fait mention de la PCR Aspergillaire dans le LBA [64]. La question de son interprétation, lorsqu'elle est isolée, semble être entière.

Des facteurs de risque de CAPA ont été identifiés dans les études, notamment l'âge avancé, la BPCO, la durée de ventilation mécanique, l'immunodépression (dont les cancers solides), avec un potentiel rôle de la corticothérapie [64,66,68–70]. Dans notre étude, le diagnostic de CAPA-probable était significativement plus fréquent chez les patients immunodéprimés ou au terrain respiratoire, essentiellement dans des contextes de néoplasie solide, greffe, traitement immunomodulateur, asthme ou BPCO. A contrario, la prévalence de CAPA-probable chez les patients immunocompétents et sans terrain respiratoire était rare, inférieure à 2%.

En accord avec la littérature, nous avons retrouvé une augmentation de la mortalité dans ce groupe, survenant de plus précocement puisque le taux de mortalité des patients CAPA-probable atteignait déjà presque 67% à J28, versus environ 38% chez les non-CAPA. La CAPA est un facteur de risque indépendant de mortalité chez les patients COVID-19 sévères, d'autant plus quand les marqueurs fongiques sériques sont positifs, reflet de l'angio-invasion, avec des mortalités rapportées jusqu'à 80-90% dans les études [64,67,68].

Devant des signes cliniques et radiologiques aspécifiques, la faible sensibilité de l'index du GM sérique (< 20%) [63,70] et l'impact pronostique défavorable de cette

infection dans le COVID-19, il apparaît nécessaire d'investiguer les patients à la recherche d'une infection aspergillaire en cas de suspicion. Pour cela, le lavage broncho-alvéolaire est l'examen de référence. Les autres prélèvements respiratoires n'ont pas été validés pour le diagnostic de CAPA, devant leur plus faible spécificité et le risque de considérer à tort des colonisations aspergillaires [71].

Bien que l'apport de l'imagerie soit moins marqué dans la CAPA que chez les patients neutropéniques, qui présentent souvent les caractéristiques typiques d'Aspergillose en TDM, la présence de lésions nodulaires avec signe du halo, halo inversé, ou excavations avec signe du croissant gazeux, doit faire suspecter une Aspergillose invasive. Néanmoins, ces lésions sont peu souvent retrouvées dans les CAPA, et peuvent dans de rare cas être présentes du fait de l'infection COVID-19 en elle-même [49,64,72].

Dans notre étude, le diagnostic de CAPA était posé relativement tard, en médiane à 20 jours des symptômes de COVID-19 et 8 jours d'intubation, et dans la deuxième semaine de ventilation d'après une revue de 2022 [64]. Ainsi, la majorité de nos CAPA-probables correspondaient à des ITRI-AVM. Cela nous incite à temporer, en absence de suspicion clinique forte, la réalisation des LBA pour recherche d'Aspergillose.

En résumé, l'Aspergillose Pulmonaire Associée au COVID-19 est peu fréquente mais de pronostic sombre. Elle doit être recherchée par LBA en cas de suspicion clinique, en particulier après 5 jours de ventilation, et d'autant plus quand le patient présente un terrain favorisant ou des signes évocateurs au scanner.

## 5 Levures et autres champignons

La présence de levures en culture était fréquente dans notre étude, retrouvées sur environ 30% des LBA et un tiers des patients. Néanmoins, presque 90% des cultures étaient quantifiées « peu nombreuses » ou « rares », et seules 20% des levures retrouvées ont été considérées significatives et traitées, le reste relevant probablement de colonisation simple. *Candida Albicans* était l'espèce la plus fréquemment retrouvée.

Que faire devant la présence de levures sur des prélèvements respiratoires reste une question controversée. Certaines études rapportent que les colonisations à *Candida* sont très fréquentes chez les patients sous VMI, de l'ordre de 50% et principalement dues à *Candida Albicans*, mais que les pneumonies à *Candida* sont néanmoins très rares. Par ailleurs, quelques auteurs ont retrouvé un lien entre colonisation respiratoire à *Candida* et risque de PAVM, notamment à *P. Aeruginosa* ; une surmortalité chez les patients colonisés a également été rapportée [33,73]. Dans notre étude cependant, la présence de *Candida* semblait être moins fréquente chez les patients décédés, bien que cette différence ne soit pas significative.

Savoir quelle est la part d'implication de *Candida* dans ces résultats, ou s'il représente plutôt un marqueur de sévérité, reste une question en suspens. Une étude Iranienne a retrouvé dans une population de patients COVID-19 critiques et immunodéprimés, la présence de *Candida* chez 69% d'entre eux, sans impact sur la mortalité [74]. Une revue de la littérature de 2022 ne retrouvait pas de notion de PAVM à *Candida* [59].



Par ailleurs, d'autres marqueurs fongiques plus anecdotiques ont été retrouvés dans notre étude :

Deux PCR *Pneumocystis Jirovecii* étaient positives, dont une pneumocystose a été considérée comme avérée, chez un patient immunodéprimé, qui a été traité et dont l'évolution était favorable.

La Pneumocystose est une infection fongique opportuniste, qui touche dans la majorité des cas des patients présentant un terrain d'immunodépression. Des cas de Pneumocystose associée au COVID-19 ont été rapportés dans la littérature, dont certains survenant en dehors des facteurs de risque habituellement impliqués, tels que le VIH, les greffes ou les hémopathies malignes [75]. D'après une étude Française réalisée chez plus de 500 patients COVID-19 sous VMI, Gangneux et al. [66] retrouvaient 4 patients présentant une PCR *P. Jirovecii* positive, sans pouvoir distinguer les infections des colonisations.

Deux PCR *Mucor-Rhizopus* ont également été retrouvées dans notre étude, dont une Mucormycose invasive a été confirmée chez un patient immunodéprimé sur une hémopathie maligne. Les deux patients sont décédés.

La Mucormycose associée au COVID-19 a été décrite dans les études, notamment en Inde, où la prévalence est de 1,6% en service de soins critiques, associée à une mortalité supérieure à 80% dans les formes pulmonaires ou disséminées. Cette affection est rare en Europe, où hémopathies malignes, greffes, corticothérapie et neutropénie constituent les principaux facteurs de risque [68]. Gangneux et al. [66] retrouvaient dans leur étude 1% de Mucormycoses invasives.

## 6 Virologie

Dans notre étude, les PCR virales étaient très fréquemment positives, retrouvées néanmoins dans la majorité des cas à taux faibles. Étaient retrouvés approximativement 48% d'EBV, 23% d'HSV-1, 21% d'HHV6-B et 14% de CMV. 70% des patients ont présenté au moins une PCR virale positive dans leur(s) LBA. Environ 20% de ces virologies positives ont été considérées comme significatives et traitées. Le poids de la PCR virale alvéolaire dans la décision thérapeutique est inconnu, souvent peu spécifié dans les dossiers. Probablement qu'elle se fait sur la base d'une PCR sanguine associée.

Comparativement aux complications bactériennes et fongiques, peu d'études se sont intéressées aux réactivations virales dans les infections sévères à SARS-CoV-2, et encore plus rarement sur la base de prélèvements respiratoires. Des réactivations trachéo-bronchiques d'Herpesviridae ont été rapportées chez les patients critiques en réanimation, même en absence d'immunodépression, le plus souvent sans atteinte parenchymateuse et dont l'impact clinique semble incertain [76]. Des études basées sur des LBA retrouvaient des PCR HSV-1 et CMV respectivement dans 29-50% et 24-42% des cas, sans impact sur la mortalité [77,78]. Meyer et al. [79] retrouvaient une augmentation de la mortalité en cas de réactivation HSV-1, or, les analyses en sous-groupes ne le confirmaient que pour les PCR sanguines, et non pour les bronchiques. Une étude Lilloise [80], sur la base de PCR sanguines systématiques, retrouvait 82% d'EBV et 22% d'HHV6, sans impact clinique bien qu'aucun patient n'ait été traité.

Le rôle de ces réactivations virales reste débattu : ont-elles une pathogénicité à part entière ou sont-elles juste le reflet de l'extrême sévérité de la pathologie initiale ?

Une étude de 2007 retrouvait 30% de CMV et 3% d'HSV sur la base de biopsies pulmonaires, chez des patients présentant un SDRA réfractaire (non-COVID) avec un LBA négatif. Les patients traités suite à une biopsie positive présentaient une meilleure survie, dont 36 / 78 ont été traités par antiviral. En absence d'autre cause retrouvée, il pourrait donc être intéressant de rechercher ces réactivations [81].

Dans notre étude, près d'un tiers des LBA trouvaient une PCR CMV et/ou HSV1. Un peu moins de la moitié des patients ont été traités, dont 91% avaient une PCR sanguine également positive, versus 17% de PCR sanguine positive parmi les non traités. Celle-ci, comme rapporté dans les études, semble être la principale motivation à l'instauration d'un traitement antiviral, devant l'interprétation encore incertaine d'une virologie positive dans le LBA. Au vu de ces constatations, se pose la question de son apport diagnostique. D'autres études sont nécessaires pour tenter de répondre à cette question.

Une stratégie pourrait être, en absence d'autre étiologie retrouvée à l'évolution péjorative d'un SDRA : dépister les réactivations virales sanguines, conduisant alors potentiellement à l'instauration d'un traitement ; en cas de négativité, les rechercher par LBA pour ne pas méconnaître une atteinte pulmonaire isolée.

## **7 Que faire de la cellularité ?**

Plus de 90% des LBA de notre étude présentaient une cellularité neutrophilique ou panachée, par augmentation conjointe des PNN et lymphocytes. Les cellularités totales étaient peu élevées, avec une médiane de 200 éléments/mm<sup>3</sup>, et une tendance à l'augmentation en cas de bactériologie positive, notamment au profit des PNN.

Aucune hémorragie intra-alvéolaire n'a été retrouvée. 30 des 38 germes opportunistes retrouvés au direct étaient confirmés en Mycologie.

Quelques études se sont intéressées aux profils cellulaires retrouvés dans les LBA des patients COVID-19 critiques. En accord avec nos résultats, les cellularités totales sont généralement inférieures à 250 éléments/mm<sup>3</sup>, bien que des taux plus élevés soit également retrouvés, avec une majorité de PNN et macrophages, respectivement aux alentours de 70% et 15-20%. A noter, des taux élevés de PNN ont été rapportés même en absence d'infection bactérienne associée. Les PNE sont rarement augmentés. Des lymphocytoses ont été communément rapportées, jusqu'à 25% [82–85]. Copin et al. [16] retrouvaient en histologie une pneumonie lymphocytaire chez un patient précocement décédé.

L'analyse anatomopathologique est celle qui nécessite le plus de liquide de lavage : 20 à 30 cc lui sont dédiés, ce qui nécessite d'instiller dans les bronches au mieux 50-75 cc de SSI supplémentaires en cas de retour optimal du liquide, ce qui n'est pas toujours le cas. En dehors de la recherche d'une hémorragie intra-alvéolaire via l'analyse du score de Golde, par ailleurs non retrouvée dans notre étude, l'interprétation de l'analyse cellulaire n'entraîne pas d'impact sur l'évolution et la prise en charge du patient. De même, la détection de germes opportunistes au direct est dans la majorité des cas également retrouvée en Mycologie, et dans le cas contraire, relève probablement plutôt d'une contamination non significative.

Nous pouvons donc légitimement nous poser la question de la nécessité ou non de sa réalisation systématique.

## 8 Forces et limites de l'étude

Les forces de notre étude sont le nombre important de LBA et de patients inclus, avec l'inclusion de tous les examens réalisés consécutivement pendant la période d'intérêt, et dans plusieurs services de réanimation. La réalisation des LBA par une équipe dédiée et formée garantit l'homogénéité et la validité des méthodes de réalisation ; les analyses dans les mêmes laboratoires permettent la comparabilité des résultats entre eux. Par rapport à d'autres études, qui se basent parfois sur de multiples types de prélèvements, nous avons ciblé les complications strictement respiratoires via des prélèvements par LBA. Cette méthode de prélèvement réduit le risque de faux positifs, chez des patients sous ventilation mécanique invasive où les contaminations bronchiques sont fréquentes.

Notre étude présente également plusieurs limites, notamment son caractère rétrospectif, avec les biais inhérents à cette méthode, et observationnelle, ce qui ne nous permet pas d'exclure d'éventuels facteurs de confusion associés. Bien que notre échantillon soit de taille satisfaisante, les sous-groupes d'intérêt sont petits, ce qui a pu limiter la puissance statistique de nos analyses.

Durant notre période d'inclusion, certains patients COVID-19 sévères, dont la part nous est inconnue, n'ont peut-être pas eu de LBA : soit parce que trop sévères pour pouvoir tolérer le geste, soit parce que pas assez sévères, permettant de se satisfaire d'un prélèvement plus simple. Nous ignorons les données et le devenir de ces éventuels patients.

## 9 Perspectives

Notre étude, basée sur les lavages broncho-alvéolaires, nous a permis de couvrir un très large champs de la microbiologie, et d'effectuer un état des lieux exhaustif des différents résultats retrouvés chez les patients présentant une infection critique à SARS-CoV-2. Il ressort de notre travail que les sphères bactériologiques et mycologiques sont d'intérêt majeur dans cette population à risque. Devant une clinique et paraclinique peu spécifiques, les lavages broncho-alvéolaires conservent une place de choix.

Au travers de nos différents résultats, nous pouvons proposer une stratégie diagnostique basée sur le profil des patients : prélever précocement les patients au terrain immunodéprimé-respiratoire, dans les 48 heures de ventilation, devant la fréquence des surinfections ; discuter les prélèvements hyper-précoces chez les patients moins comorbides ou très sécrétants ; temporiser les prélèvements invasifs dans les autres cas. D'autres études sont nécessaires pour confirmer les facteurs de risque de co/sur-infection chez ces patients.

En absence d'évolution favorable après 2 à 5 jours de ventilation, il est nécessaire de rechercher une complication bactérienne ou fongique par LBA, quelque-soit le terrain. Des études évaluant les performances des prélèvements dirigés sous fibroscopie dans le diagnostic de la maladie aspergillaire pourraient faire revoir ce choix de prélèvement.

Par ailleurs, la question de l'interprétation sur le LBA de la présence de génome d'Herpesviridae reste non résolue. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer

l'impact de leur présence chez ces patients, et en fonction, il pourrait se discuter de réévaluer l'intérêt de cette analyse, pour l'instant réalisée à titre systématique.

De même, l'analyse anatomopathologique semble non indispensable dans la prise en charge du patient. Étant très demandeuse de matériel pour effectuer l'analyse, limiter sa réalisation pourrait permettre d'améliorer la tolérance du geste.

# Conclusion

Le lavage broncho-alvéolaire est un examen pulmonaire exhaustif, facilement réalisable au lit du patient et bien toléré, même chez les patients critiques sous ventilation invasive.

Notre étude montre que les patients atteints d'une infection sévère à SARS-CoV2 sont sujets aux complications infectieuses, essentiellement bactériennes et aspergillaires. Ces infections se développent majoritairement à distance de l'intubation, néanmoins, certaines sous-populations pourraient être plus à risque de développer une infection précoce. Rechercher ces infections, aux impacts pronostiques non négligeables, est important afin de guider au mieux les prises en charge. Néanmoins, certaines de nos pratiques, généralement réalisées à titre systématique, doivent potentiellement être revues : c'est le cas des examens virologiques et anatomopathologiques, dont l'intérêt dans la décision thérapeutique et la prise en charge doit être réévalué, et mis en balance avec les potentiels effets indésirables liés à l'instillation dans les bronches du patient d'une quantité importante de liquide nécessaire à la réalisation de ces analyses.

Pneumologues Endoscopistes et Réanimateurs doivent poursuivre leur collaboration, afin de répondre aux interrogations cliniques, en étant le moins néfaste, et tout en garantissant une prise en charge optimale des patients.



# Liste des tables

Table 1 : Caractéristiques des patients .....	23
Table 2 : Sévérité et évolution des patients.....	24
Table 3 : Écologie bactérienne totale .....	28
Table 4 : Caractéristiques des LBA classés en CAPA probable .....	34
Table 5 : Numération médiane selon les résultats des LBA.....	40

# Liste des figures

Figure 1 : Taux de mortalité brut selon le terrain immunodéprimé / respiratoire .....	25
Figure 2 : Répartition des LBA selon les services .....	26
Figure 3 : Écologie bactérienne selon le délai de réalisation .....	29
Figure 4 : Résultats bactériologiques selon la durée de ventilation .....	29
Figure 5 : Taux de surinfection bactérienne selon le terrain.....	30
Figure 6 : Taux d'ITRI-AVM selon le terrain .....	31
Figure 7 : Mortalité à J28 et J92 selon le statut bactériologique .....	32
Figure 8 : Proportions et recouvrement des marqueurs aspergillaires positifs.....	33
Figure 9 : Taux de CAPA selon le terrain .....	35
Figure 10 : Répartition des espèces de levures .....	36
Figure 11 : Taux de levures positives selon le terrain .....	37
Figure 12 : Taux et quantification des PCR virales .....	38
Figure 13 : Taux de virologie positive selon le terrain .....	38
Figure 14 : Répartition des profils cellulaires, selon les résultats des LBA .....	39

# Références

- [1] Allan M, Lièvre M, Laurenson-Schaefer H, de Barros S, Jinnai Y, Andrews S, et al. The World Health Organization COVID-19 surveillance database. *Int J Equity Health* 2022;21:167. <https://doi.org/10.1186/s12939-022-01767-5>.
- [2] Grellet E, L'Hôte I, Goulet A, Imbert I. Replication of the coronavirus genome: A paradox among positive-strand RNA viruses. *J Biol Chem* 2022;298:101923. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101923>.
- [3] 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* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [4] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
- [5] Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:270–84. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>.
- [6] To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect* 2021;10:507–35. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>.
- [7] Koch J, Uckelely ZM, Lozach P-Y. [SARS-CoV-2 uses different entry routes to infect host cells]. *Med Sci MS* 2022;38:419–22. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022048>.
- [8] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- [9] Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2451–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>.
- [10] Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*

2020;101:263–8. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>.

[11] Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;30:4381–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.

[12] Fields BKK, Demirjian NL, Dadgar H, Gholamrezanezhad A. Imaging of COVID-19: CT, MRI, and PET. *Semin Nucl Med* 2021;51:312–20. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2020.11.003>.

[13] Gosangi B, Rubinowitz AN, Irugu D, Gange C, Bader A, Cortopassi I. COVID-19 ARDS: a review of imaging features and overview of mechanical ventilation and its complications. *Emerg Radiol* 2022;29:23–34. <https://doi.org/10.1007/s10140-021-01976-5>.

[14] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

[15] Hofman P, Copin M-C, Tauziède-Espariat A, Adle-Biassette H, Fortarezza F, Passeron T, et al. [Histopathological features due to the SARS-CoV-2]. *Ann Pathol* 2021;41:9–22. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2020.12.009>.

[16] Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020;46:1124–6. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06057-8>.

[17] Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021;372:n436. <https://doi.org/10.1136/bmj.n436>.

[18] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obes Silver Spring Md* 2020;28:1195–9. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>.

[19] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

[20] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.

[21] Agarwal A, Rochwerg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.

[22] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019;68:895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>.

[23] 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). *Crit Care Med* 2020;48:e440–69. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>.

[24] Villarreal-Fernandez E, Patel R, Golamari R, Khalid M, DeWaters A, Haouzi P. A plea for avoiding systematic intubation in severely hypoxemic patients with COVID-19-associated respiratory failure. *Crit Care Lond Engl* 2020;24:337. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03063-6>.

[25] Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:546–60. <https://doi.org/10.1055/s-2007-991527>.

[26] Baughman RP. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28:475–85. <https://doi.org/10.1055/s-2007-991520>.

[27] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004–14. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST>.

[28] Fagon J-Y. Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic

bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:34–44. <https://doi.org/10.1055/s-2006-933672>.

[29] Schnabel RM, van der Velden K, Osinski A, Rohde G, Roekaerts PMHJ, Bergmans DCJJ. Clinical course and complications following diagnostic bronchoalveolar lavage in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med* 2015;15:107. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0104-1>.

[30] Patolia S, Farhat R, Subramaniyam R. Bronchoscopy in intubated and non-intubated intensive care unit patients with respiratory failure. *J Thorac Dis* 2021;13:5125–34. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3709>.

[31] Dahyot S, Lemee L, Pestel-Caron M. [Description and role of bacteriological techniques in the management of lung infections]. *Rev Mal Respir* 2017;34:1098–113. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.07.007>.

[32] Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50:1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.

[33] Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020;1–19. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>.

[34] Zampieri FG, Póvoa P, Salluh JI, Rodriguez A, Valade S, Andrade Gomes J, et al. Lower Respiratory Tract Infection and Short-Term Outcome in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Intensive Care Med* 2020;35:588–94. <https://doi.org/10.1177/0885066618772498>.

[35] Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020;46:1170–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>.

- [36] Al-Omari B, McMeekin P, Allen AJ, Akram AR, Graziadio S, Suklan J, et al. Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC Pulm Med* 2021;21:196. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01560-0>.
- [37] Lee W-C, Ho M-C, Leu S-W, Chang C-C, Lin C-K, Lin C-M, et al. The impacts of bacterial co-infections and secondary bacterial infections on patients with severe influenza pneumonitis admitted to the intensive care units. *J Crit Care* 2022;72:154164. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154164>.
- [38] Sarda C, Palma P, Rello J. Severe influenza: overview in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:449–57. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000638>.
- [39] Martin-Loeches I, J Schultz M, Vincent J-L, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med* 2017;43:48–58. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4578-y>.
- [40] Luyt C-E, Rice TW. Co-infection in severe influenza: a new epidemiology? *Intensive Care Med* 2017;43:107–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4597-8>.
- [41] Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y-H, 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>.
- [42] Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med* 2020;46:1524–35. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06091-6>.
- [43] Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, Van Tienen C, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:782–92. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30274-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30274-1).
- [44] Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;26:1395–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>.
- [45] Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al.

Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;26:1622–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.

[46] Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc* 2020;29:200068. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020>.

[47] Vergnon J-M, Trosini-Desert V, Fournier C, Lachkar S, Dutau H, Guibert N, et al. Bronchoscopy use in the COVID-19 era. *Respir Med Res* 2020;78:100760. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100760>.

[48] Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2020;27:e52–4. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000681>.

[49] Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021;21:e149–62. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1).

[50] 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* 2021;204:546–56. <https://doi.org/10.1164/rccm.202101-0030OC>.

[51] Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:921–32. <https://doi.org/10.1164/rccm.202106-1354OC>.

[52] Kreitmann L, Monard C, Dauwalder O, Simon M, Argaud L. Early bacterial co-infection in ARDS related to COVID-19. *Intensive Care Med* 2020;46:1787–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06165-5>.

[53] Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to



a French ICU. *Ann Intensive Care* 2020;10:119. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>.

[54] Sarton B, Grare M, Vardon-Bounes F, Gaubert A, Silva S, Crognier L, et al. Co-Infection and Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill COVID-19 Patients Requiring Mechanical Ventilation: A Retrospective Cohort Study. *Biomedicines* 2022;10:1952. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081952>.

[55] Langford BJ, So M, Leung V, Raybardhan S, Lo J, Kan T, et al. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2022;28:491–501. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.008>.

[56] Migiyama Y, Sakata S, Iyama S, Tokunaga K, Saruwatari K, Tomita Y, et al. Airway *Pseudomonas aeruginosa* density in mechanically ventilated patients: clinical impact and relation to therapeutic efficacy of antibiotics. *Crit Care Lond Engl* 2021;25:59. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03488-7>.

[57] Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:188–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>.

[58] Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care Lond Engl* 2021;25:25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.

[59] Boyd S, Nseir S, Rodriguez A, Martin-Loeches I. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 infection: a narrative review. *ERJ Open Res* 2022;8:00046–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00046-2022>.

[60] Fumagalli J, Panigada M, Klompas M, Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Curr Opin Crit Care* 2022;28:74–82. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000908>.

[61] Garnier M, Constantin J-M, Heming N, Camous L, Ferré A, Razazi K, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of ventilator-associated pneumonia during severe COVID-19: Multicenter observational study across 149 European Intensive Care Units. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2023;42:101184. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101184>.

- [62] Nseir S, Martin-Loeches I, Povoia P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care Lond Engl* 2021;25:177. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03588-4>.
- [63] Egger M, Bussini L, Hoenigl M, Bartoletti M. Prevalence of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: Critical Review and Conclusions. *J Fungi Basel Switz* 2022;8:390. <https://doi.org/10.3390/jof8040390>.
- [64] Rouzé A, Martin-Loeches I, Nseir S. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an underdiagnosed or overtreated infection? *Curr Opin Crit Care* 2022;28:470–9. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000977>.
- [65] Rouzé A, Lemaitre E, Martin-Loeches I, Povoia P, Diaz E, Nyga R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with SARS-CoV-2 or influenza pneumonia: a European multicenter comparative cohort study. *Crit Care Lond Engl* 2022;26:11. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03874-1>.
- [66] Gangneux J-P, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt C-E, Botterel F, De Prost N, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med* 2022;10:180–90. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00442-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00442-2).
- [67] Ergün M, Brüggemann RJM, Alanio A, Dellièrre S, van Arkel A, Bentvelsen RG, et al. Aspergillus Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0122921. <https://doi.org/10.1128/JCM.01229-21>.
- [68] Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol* 2022;7:1127–40. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>.
- [69] Lamoth F. Invasive aspergillosis in coronavirus disease 2019: a practical approach for clinicians. *Curr Opin Infect Dis* 2022;35:163–9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000812>.
- [70] Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, Salmanton-García J, Maertens J, Bourgeois M, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical

Mycology. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2022;28:580–7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.014>.

[71] Verweij PE, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Buil JB, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med* 2021;47:819–34. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06449-4>.

[72] Naranje P, Bhalla AS, Jana M, Garg M, Nair AD, Singh SK, et al. Imaging of Pulmonary Superinfections and Co-Infections in COVID-19. *Curr Probl Diagn Radiol* 2022;51:768–78. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2021.09.009>.

[73] Ricard J-D, Roux D. Candida colonization in ventilated ICU patients: no longer a bystander! *Intensive Care Med* 2012;38:1243–5. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2587-z>.

[74] Erami M, Raiesi O, Momen-Heravi M, Getso MI, Fakhrehi M, Mehri N, et al. Clinical impact of Candida respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Microb Pathog* 2022;166:105520. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105520>.

[75] Sasani E, Bahrami F, Salehi M, Aala F, Bakhtiari R, Abdollahi A, et al. Pneumocystis pneumonia in COVID-19 patients: A comprehensive review. *Heliyon* 2023;9:e13618. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13618>.

[76] Luyt C-E. [Viral lung disease due to herpesviridae in the intensive care unit]. *Reanim J Soc Reanim Lang Francaise* 2012;21:331–8. <https://doi.org/10.1007/s13546-011-0314-3>.

[77] Giacobbe DR, Prattes J, Wauters J, Dettori S, Signori A, Salmanton-García J, et al. Prognostic Impact of Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan and Aspergillus Culture Results on Survival in COVID-19 Intensive Care Unit Patients: a Post Hoc Analysis from the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis Study. *J Clin Microbiol* 2022;60:e0229821. <https://doi.org/10.1128/jcm.02298-21>.

[78] Luyt C-E, Burrel S, Mokrani D, Pineton de Chambrun M, Luyt D, Chommeloux J, et al. Herpesviridae lung reactivation and infection in patients with severe COVID-19 or influenza virus pneumonia: a comparative study. *Ann Intensive Care* 2022;12:87. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01062-0>.

- [79] Meyer A, Buetti N, Houhou-Fidouh N, Patrier J, Abdel-Nabey M, Jaquet P, et al. HSV-1 reactivation is associated with an increased risk of mortality and pneumonia in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care Lond Engl* 2021;25:417. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03843-8>.
- [80] Simonnet A, Engelmann I, Moreau A-S, Garcia B, Six S, El Kalioubie A, et al. High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. *Infect Dis Now* 2021;51:296–9. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.01.005>.
- [81] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007;35:755–62. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30>.
- [82] Dentone C, Vena A, Loconte M, Grillo F, Brunetti I, Barisione E, et al. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy. *BMC Infect Dis* 2021;21:353. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06015-9>.
- [83] Voicu S, Malissin I, Pepin-Lehaleur A, Sutterlin L, Naim G, M'Rad A, et al. Cytological patterns of bronchoalveolar lavage fluid in mechanically ventilated COVID-19 patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Respir J* 2022;16:329–34. <https://doi.org/10.1111/crj.13481>.
- [84] Gelarden I, Nguyen J, Gao J, Chen Q, Morales-Nebreda L, Wunderink R, et al. Comprehensive evaluation of bronchoalveolar lavage from patients with severe COVID-19 and correlation with clinical outcomes. *Hum Pathol* 2021;113:92–103. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.04.010>.
- [85] Baron A, Hachem M, Tran Van Nhieu J, Botterel F, Fourati S, Carteaux G, et al. Bronchoalveolar Lavage in Patients with COVID-19 with Invasive Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18:723–6. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-868RL>.

**AUTEUR : Nom :** PERNAUT    **Prénom :** Laure-Anne

**Date de Soutenance :** 29/06/2023

**Titre de la Thèse :** Analyse des principaux résultats de Lavages Broncho-Alvéolaires chez des patients critiques, mécaniquement ventilés pour une insuffisance respiratoire aiguë à SARS-CoV-2.

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Pneumologie

**DES + FST ou option :** Pneumologie

**Mots-clés :** Lavage broncho-alvéolaire, SARS-CoV-2, COVID-19, ventilation mécanique invasive, sur-infection bactérienne, ITRI-AVM, CAPA

### **Résumé :**

**Contexte :** Le SARS-CoV-2, agent causal de l'infection virale COVID-19, est responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère et létale. Les complications infectieuses pulmonaires, grevant son pronostic, restent incomplètement connues.

**Matériel et Méthodes :** Notre étude, observationnelle, rétrospective, incluait tous les lavages broncho-alvéolaires réalisés entre Septembre 2020 et Mai 2021, chez des patients sous ventilation mécanique invasive pour une infection sévère à SARS-CoV2.

**Résultats :** 258 LBA ont été analysés, chez 195 patients. Une sur-infection bactérienne était retrouvée chez 11 (12,9%) patients, dans 50% des cas à *P. Aeruginosa* ou *S. Pneumoniae*. 40 (29,6%) patients présentaient une infection du tractus respiratoire inférieur associée à la ventilation mécanique, dont 28% à *P. Aeruginosa*. Une probable aspergillose pulmonaire associée au COVID-19 était retrouvée chez 15 (7,8%) patients selon ECMM/ISHAM, associée à une augmentation de la mortalité. 75 (29,3%) LBA, chez un tiers des patients, ont retrouvé des levures, principalement *C. Albicans*. 124 (70,1%) patients présentaient au moins une PCR positive à Herpesviridae. Dans 95,6% des cas, les formules anatomopathologiques étaient neutrophiliques ou panachées.

**Conclusion :** Les sur-infections bactériennes et Aspergilloses apparaissent peu fréquentes, notamment en absence de terrain favorisant, mais doivent être recherchées au moindre doute devant l'impact thérapeutique. A contrario, les ITRI-AVM sont fréquemment retrouvées, en particulier au-delà de 5 jours de ventilation invasive. Levures en culture et PCR virales sont fréquentes, mais de signification incertaine.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

**Assesseurs :** Madame le Docteur Anahita ROUZE  
Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN

**Directeur :** Monsieur le Docteur Clément FOURNIER