

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la désescalade et l'arrêt de
l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients admis pour
insuffisance respiratoire aiguë en soins critiques : cohorte rétrospective
lilloise 2020-2021**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2023 à 16h00
au Pôle Formation

Par Mathilde BUCAMP

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK

Monsieur le Docteur Benoit VOISIN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anahita ROUZÉ

Avertissement

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

Remerciements

Liste des abréviations

ARN	Acide ribonucléotidique
BMR	Bactéries multi-résistantes
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP	Protéine C réactive
ECDC	<i>European Center for Disease prevention and Control</i>
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FiO₂	Fraction inspirée en oxygène
IC	Intervalle de confiance
IGS₂	Index de gravité simplifié
IMC	Indice de masse corporelle
OAP	Œdème aigu pulmonaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONHD	Oxygénothérapie nasale à haut débit
OR	Odds ratio
PaO₂	Pression partielle en oxygène
PCT	Procalcitonine
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SOFA	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SpO₂	Saturation en oxygène
VNI	Ventilation non invasive
ΔOMS J0-J7	Evolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7

Table des matières

AVERTISSEMENT	1
REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
TABLE DES MATIÈRES	7
RÉSUMÉ	8
INTRODUCTION	10
PATIENTS ET MÉTHODE	13
1. Design de l'étude	13
2. Population étudiée	13
3. Aspects éthiques et réglementaires.....	14
4. Collecte de données	14
5. Critères de jugement	16
6. Analyse statistique.....	18
RÉSULTATS	20
1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation	21
2. Statut infectieux initial.....	23
3. Caractéristiques des infections et de l'antibiothérapie empirique précoce.....	25
4. Prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.....	26
5. Statut infectieux et défaillances d'organes à J3 et J7	28
6. Caractéristiques au cours du séjour.....	30
7. Pronostic.....	31
DISCUSSION	35
1. Principaux résultats	35
2. Prévalence de la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce.....	35
3. Prévalence de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.....	38
4. Impact de la désescalade ou de l'arrêt de l'antibiothérapie sur le pronostic	39
5. Forces et limites de l'étude.....	40
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	42
BIBLIOGRAPHIE	43

Résumé

Contexte : La pandémie COVID-19, en raison d'une intense charge clinique des unités de soins critiques, a pu affecter nos pratiques de bon usage des antibiotiques. L'objectif principal de notre étude était de comparer la prévalence de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce entre les patients admis en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 et ceux admis pour d'autres causes supposées infectieuses d'insuffisance respiratoire aiguë. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la désescalade ou de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients.

Méthodologie : Étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Lille menée de janvier 2020 à janvier 2021. Les patients hospitalisés en soins critiques pour une insuffisance respiratoire aiguë et ayant reçu une antibiothérapie empirique précoce ont été inclus. L'impact pronostique de la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie était évalué par la mortalité à J28 et l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7.

Résultats : La prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie étaient plus élevées dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (désescalade : 48.5% vs 26.1%, OR ajusté 2.77, IC 95% 1.80-4.26 ; arrêt : 10.7% vs 1.7%, OR ajusté 8.67, IC 95% 2.77-27.04). Il n'y avait pas d'association significative entre la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie et la mortalité à J28 ou l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7, dans l'ensemble de la population et dans les deux groupes COVID et non COVID.

Conclusion : La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce était plus fréquente chez les patients admis en réanimation pour infection à SARS-CoV-2, comparativement aux patients admis pour d'autres étiologies d'insuffisance respiratoire aiguë. La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact délétère sur le pronostic des patients, sous réserve de biais résiduels. L'ensemble de nos résultats encourage la poursuite de ces pratiques, qui s'intègrent dans les programmes de bon usage des antibiotiques visant à réduire l'antibiorésistance.

Introduction

L'initiation rapide d'une antibiothérapie appropriée est déterminante dans le pronostic des patients souffrant d'infections sévères d'origine bactérienne en réanimation (1) et est, par conséquent, recommandée par la Surviving Sepsis Campaign (2). Pour s'assurer de couvrir le germe causal, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre est parfois nécessaire, en fonction des facteurs de risque identifiés de bactéries multi-résistantes (BMR) et de l'origine supposée de l'infection (2,3). Cependant, la pression de sélection antibiotique est un déterminant majeur de l'émergence de BMR (4).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré en 2021 que « la résistance aux antimicrobiens est l'une des dix plus grandes menaces pour la santé publique mondiale auxquelles l'humanité est confrontée ». En effet, la propagation des BMR ne fait que s'accélérer, sans que la découverte de nouvelles molécules antibiotiques ne puisse l'enrayer. Cela amène à des situations dramatiques d'impasses thérapeutiques. Le nombre de décès dans le monde attribuables à l'antibiorésistance était estimé à 1.3 million sur l'année 2019 (5). Elle pourrait devenir la première cause de mortalité d'ici 2050 avec 10 millions de décès par an (6).

La réanimation est un lieu privilégié pour l'émergence et la diffusion des BMR (indications fréquentes d'antibiothérapie, durées de séjour prolongées, multiplication des dispositifs invasifs...). Afin de promouvoir un usage responsable des antibiotiques, des programmes de gestion antibiotique ont été mis en place, appelés *antimicrobial stewardship* (7). Un seul jour de traitement antibiotique peut modifier le microbiome intestinal (8). C'est pourquoi toute initiation d'une antibiothérapie empirique ou probabiliste s'intègre nécessairement dans une logique de réévaluation quotidienne, permettant un

arrêt de l'antibiothérapie en cas d'absence de documentation microbiologique, ou une désescalade antibiotique si la documentation le permet (2,9).

L'arrêt et la désescalade de l'antibiothérapie auraient de nombreux bénéfices : une diminution de l'antibiorésistance, une diminution des effets indésirables liés aux antibiotiques, une diminution des coûts (10). Pourtant, ces pratiques sont encore insuffisamment appliquées comme le rapporte l'étude multicentrique internationale DIANA publiée en 2020 portant sur 1495 patients de réanimation recevant une antibiothérapie empirique précoce pour une infection bactérienne supposée, avec un taux d'identification microbienne de 56% et un taux de désescalade et d'arrêt d'antibiotiques à J3 de 16% (11).

Depuis mars 2020, le *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) est à l'origine d'une pandémie ayant mis en tension les systèmes de santé dans le monde entier. La *coronavirus disease 2019* (COVID-19) se caractérise par une atteinte respiratoire sévère allant jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Selon l'OMS, la pandémie est responsable de 770 millions de cas et 6.9 millions de décès au 6 septembre 2023 (12).

Il est décrit un risque plus élevé de développer des infections nosocomiales notamment à BMR chez les patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 (13,14). Dans une étude multicentrique internationale portant sur 4994 patients, 54% des patients développaient une infection acquise en réanimation et 25% de ces infections étaient causées par une BMR. Dans cette étude, une exposition antibiotique précoce était rapportée chez 85% des patients inclus, et l'exposition antibiotique était significativement associée à l'incidence d'infections acquises en réanimation.

Si la littérature abonde d'études sur les patients hospitalisés en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2, peu d'entre elles se sont intéressées à l'*antimicrobial stewardship* chez ces patients, et notamment à l'arrêt et à la désescalade de l'antibiothérapie. Une seule étude publiée en 2022 de Lakbar et al. s'est intéressée à ce sujet, retrouvant une prévalence de la désescalade significativement plus faible chez les patients ayant une infection à SARS-CoV-2 par rapport au groupe contrôle chez les patients traités pour une infection acquise en réanimation (15). Cela suggère que la désorganisation du système de soin liée à la pandémie COVID-19 aurait affecté nos pratiques de bon usage des antibiotiques.

L'objectif principal de cette étude était de comparer, au sein d'une cohorte de patients admis en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë, la prévalence de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce entre les patients dont l'insuffisance respiratoire était causée par une infection à SARS-CoV-2 et ceux ne présentant pas une telle infection.

L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la désescalade ou de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients, chez l'ensemble des patients inclus et au sein de chaque groupe (COVID et non COVID).

Patients et méthode

1. Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique, au sein du pôle de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Roger Salengro au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Il s'agit d'un service de réanimation polyvalente de 50 lits (répartis en 5 unités de 10 lits) et de 24 lits de surveillance continue. Au cours des vagues épidémiques de COVID-19 successives, de nouveaux lits ont été créés ou convertis pour répondre à l'afflux de patients avec un maximum de 84 lits de réanimation au cours de la première vague.

2. Population étudiée

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- un âge supérieur ou égal à 18 ans,
- l'admission en réanimation ou en surveillance continue pour une insuffisance respiratoire aiguë quelle qu'en soit la cause, y compris la pneumonie à SARS-CoV-2,
- une antibiothérapie empirique précoce,
- une durée de séjour en réanimation supérieure ou égale à 72 heures.

L'antibiothérapie empirique précoce était définie comme une antibiothérapie initiée avant d'identifier toute infection ou co-infection bactérienne. Elle devait être introduite dans les 24 premières heures suivant l'admission en réanimation, en raison d'une suspicion d'infection ou de co-infection bactérienne devant le tableau d'insuffisance respiratoire aiguë ayant mené à l'admission en réanimation. Elle pouvait avoir été instaurée antérieurement à l'admission en réanimation et poursuivie après celle-ci.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- le transfert à partir d'une autre réanimation,
- l'absence d'antibiothérapie précoce,
- une antibiothérapie précoce ciblée (pour une infection respiratoire d'origine bactérienne déjà documentée à l'admission en réanimation).

Tous les patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 janvier 2021 ont été inclus consécutivement.

3. Aspects éthiques et réglementaires

Compte tenu du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude (méthodologie de référence MR-004), le recueil du consentement écrit du patient n'était pas nécessaire. Comme l'exige la législation française, le fichier de données individuelles anonymisées collectées pour cette étude a été déclaré auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (référence DEC22-043).

4. Collecte de données

Pour chaque patient inclus, les différentes données collectées étaient issues du dossier médical informatisé et regroupées sur un fichier Excel sécurisé et anonymisé.

Les données collectées étaient les suivantes :

- données démographiques à l'admission (âge, sexe, indice de masse corporelle)
- comorbidités (diabète, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque chronique, maladie cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO, insuffisance respiratoire chronique, tabagisme ou alcoolisme chronique, cirrhose,

immunodépression), score de Mac Cabe, hospitalisation et exposition aux antibiotiques récentes (de moins de 3 mois)

- autres caractéristiques à l'admission : scores de gravité (index de gravité simplifié IGSII, score *sepsis-related organ failure assessment* SOFA, échelle de progression clinique Organisation Mondiale de la Santé OMS), date de début des symptômes respiratoires, date d'admission à l'hôpital et en réanimation, type d'insuffisance respiratoire aiguë (hypoxémique, hypercapnique, mixte), syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA, cause suspectée de l'insuffisance respiratoire aiguë (pneumonie communautaire ou nosocomiale, œdème aigu pulmonaire, exacerbation de BPCO ou autre cause), présence de défaillances neurologique et/ou rénale
- statut infectieux à l'admission : (fièvre, protéine C réactive CRP, procalcitonine PCT, leucocytes, fibrinogène, sepsis ou choc septique, colonisation connue à une bactérie multi-résistante BMR), image radiologique ou scanographique en faveur d'une pneumonie bactérienne (condensation alvéolaire focale ou diffuse) ou d'un risque de surinfection (infarctus pulmonaire), réalisation de prélèvements infectieux (respiratoires, antigénuries pneumocoque, hémocultures)
- caractéristiques de l'antibiothérapie empirique précoce et des infections secondairement documentées : date d'initiation de l'antibiothérapie, nombre et type de molécules, date de toute modification de l'antibiothérapie (désescalade ou autre), date d'arrêt de l'antibiothérapie, caractère approprié de l'antibiothérapie en cas d'infection documentée, nombre et type de bactéries retrouvées, source de l'infection
- statut infectieux (fièvre, CRP, PCT, leucocytes, fibrinogène, sepsis ou choc septique) et gravité (scores SOFA et échelle de progression clinique OMS) à J3 et J7
- caractéristiques au cours du séjour : rechute de l'infection, durée totale sous antibiothérapie en réanimation, *antibiotics free-days* J28, ventilation mécanique invasive

et durée, *ventilator free-days* J28, épuration extra-rénale, infections acquises en réanimation (infection à *Clostridium difficile*, acquisition d'une colonisation ou d'une infection à BMR, infection respiratoire acquise sous ventilation mécanique, bactériémie), durée de séjour en réanimation, *ICU free-days* J28, décès (en réanimation et à J28).

Toutes ces données ont été collectées jusqu'à J28 de l'hospitalisation en réanimation (ou à la sortie de la réanimation si celle-ci avait lieu avant J28) sauf pour les données suivantes : mortalité, durée d'antibiothérapie, de ventilation mécanique et de séjour en réanimation ; non censurées.

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la prévalence de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce.

La désescalade était définie comme : (16)

- 1) Le remplacement d'un antibiotique à large spectre par un autre de spectre plus étroit ou à plus faible impact écologique (17)
- 2) Et/ou l'arrêt d'un composant d'une combinaison antibiotique

L'arrêt de l'antibiothérapie en raison de l'absence de documentation microbiologique était étudié séparément dans notre étude, en accord avec les recommandations d'experts récentes (16).

Ces événements (désescalade et arrêt) étaient définis avant J3 dans notre étude (11).

Le critère de jugement secondaire était l'évolution pronostique évaluée par la mortalité à J28 d'une part, et l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7 (Δ OMS J0-J7) d'autre part (**Tableau I**).

Niveaux de sévérité	Description	Score
Léger, en ambulatoire	Asymptomatique ; ARN viral détecté	1
	Symptomatique ; indépendant	2
	Symptomatique ; dépendant	3
Modéré, hospitalisé	Hospitalisé ; sans besoin en oxygène	4
	Hospitalisé ; sous oxygénothérapie standard	5
Sévère, hospitalisé	Hospitalisé ; sous oxygénothérapie par ONHD ou VNI	6
	Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$)	7
	Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs	8
	Ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Mort	10

Tableau I : Échelle de progression clinique de l'Organisation Mondiale de la Santé

ARN : Acide Ribonucléique ; ECMO : extracorporeal membrane oxygenation ; FiO_2 : fraction inspirée en oxygène ; ONHD : oxygénothérapie nasale à haut débit ; pO_2 : pression partielle en oxygène ; SpO_2 : saturation en oxygène ; VNI : ventilation non invasive.

Concernant le Δ OMS J0-J7, 3 groupes ont été créés :

- Le groupe « amélioration » : défini par une valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 ≤ 5 ou un Δ OMS J0-J7 ≥ 2
- Le groupe « aggravation » : défini par une valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 à 10 (correspondant à un décès) ou un Δ OMS J0-J7 ≤ -2
- Le groupe « stabilisation » étant un groupe d'exclusion des deux précédemment définis.

6. Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombre (pourcentage) et les variables quantitatives en médiane (écart interquartile) ou moyenne (déviation standard) selon leur distribution.

Les caractéristiques des patients à l'admission et au cours du séjour en réanimation ont été décrites, dans chaque groupe de l'étude (COVID et non COVID), sans comparaison statistique formelle.

Nous avons comparé la distribution de la désescalade (variable catégorielle à 3 niveaux : poursuite ou escalade, désescalade, arrêt) de l'antibiothérapie empirique précoce entre les deux groupes à l'aide d'un modèle de régression logistique multinomiale, avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission, et immunodépression. En utilisant la poursuite ou escalade comme modalités de référence, les odds ratio (ORs) de la désescalade et de l'arrêt associés au groupe COVID ont été estimés à partir des modèles logistiques multinomiales comme mesures d'associations.

Nous avons ensuite étudié l'association entre l'arrêt ou la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce avec l'évolution pronostique : mortalité à J28 et évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7 classée en trois stades (amélioration, stabilisation, et aggravation) sur l'ensemble de la cohorte en utilisant des modèles de régression logistique (binaire pour le décès et multinomial pour l'évolution clinique) avant et après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission, score Mac Cabe, présence d'un SDRA à l'admission, présence d'un sepsis ou d'un choc septique à l'admission. Nous avons également étudié ces relations selon le groupe COVID/non COVID des patients en incluant un terme d'interaction dans les

modèles logistiques. Les ORs de décès, d'évolution péjorative (stabilisation et aggravation) associés à l'arrêt ou la désescalade ont été estimés à partir des modèles logistiques multinomiales comme mesures d'associations.

L'ensemble de ces analyses statistiques a été réalisé sur la cohorte entière, puis chez les patients chez qui aucune infection n'était secondairement documentée, afin d'évaluer, selon le groupe de l'étude, la prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce, ainsi que l'association entre la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie et l'évolution pronostique dans cette sous-population d'intérêt (analyse de sensibilité).

Les tests statistiques ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05. Les données ont été analysées au sein de l'unité de méthodologie et de biostatistiques du CHU de Lille par Monsieur Julien Labreuche, à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Entre le 2 janvier 2020 et le 31 janvier 2021, 820 patients étaient admis en réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë de cause infectieuse suspectée avec une durée de séjour supérieure à 72 heures. Après exclusion des patients sur les critères prédéfinis, un total de 532 patients recevant une antibiothérapie empirique précoce étaient inclus dans l'étude (291 patients avec une pneumonie COVID-19 et 241 patients ayant une autre cause d'insuffisance respiratoire aiguë) (**Figure 1**).

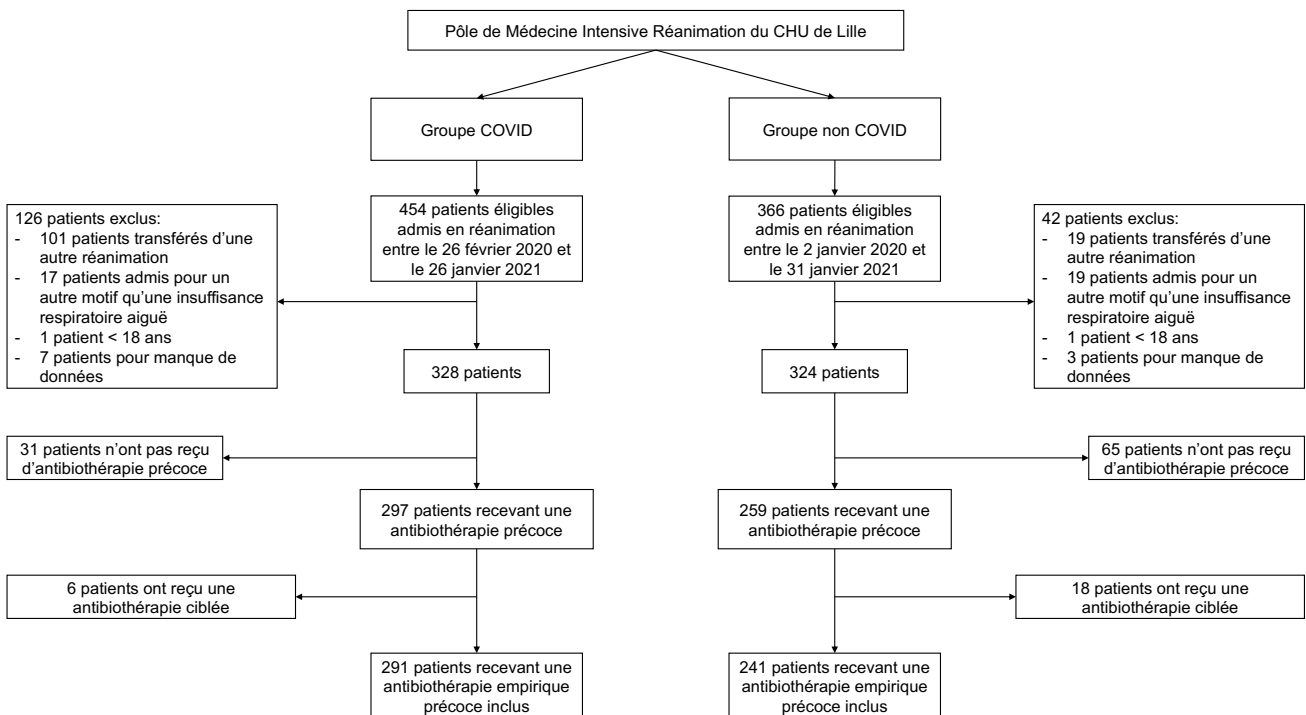


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

COVID-19 = coronavirus disease 2019

1. Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Les patients du groupe COVID étaient plus souvent des hommes, avec un indice de masse corporelle plus élevé, comparé aux patients du groupe non COVID. Ils présentaient moins fréquemment des comorbidités (insuffisance et maladie cardiaques, BPCO, insuffisance respiratoire, tabagisme, alcoolisme, cirrhose, et immunodépression), ce qui était reflété par un score de Mac Cabe moins élevé, en comparaison aux patients non COVID. De même, l'hospitalisation et l'antibiothérapie dans les 3 mois précédents étaient moins fréquentes dans le groupe COVID, comparé au groupe non COVID. On pouvait noter une durée des symptômes respiratoires préalable à l'admission en réanimation plus longue dans le groupe COVID, mais une durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation plus courte, comparées au groupe non COVID. Les patients du groupe COVID présentaient plus fréquemment une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique, causée par une pneumonie communautaire. Leur score de gravité à l'admission était plus faible par rapport aux patients non COVID, probablement en lien avec des défaillances d'organes associées (neurologique, rénale, hémodynamique (*cf. infra*)) moins fréquentes. A l'admission, l'échelle de progression clinique OMS était moins élevée dans le groupe COVID, contrairement au taux de SDRA plus élevé dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (**Tableau II**).

	COVID n = 291	Non COVID n = 241
Âge, années	65 (57-73)	64 (55-73)
Sexe masculin	221/291 (75.9)	161/241 (66.8)
Indice de masse corporelle^a, kg/m²	29.4 (26.0-34.3)	25.7 (22.0-31.1)
Maladies chroniques		
Diabète	99/291 (34.0)	74/241 (30.7)
Insuffisance rénale	28/291 (9.6)	12/241 (5.0)
Insuffisance cardiaque	11/291 (3.8)	54/241 (22.4)
Maladie cardiaque	52/291 (17.9)	71/241 (29.5)
BPCO	33/291 (11.3)	76/241 (31.5)
Insuffisance respiratoire	9/291 (3.1)	60/241 (24.9)
Tabagisme actif	13/291 (4.5)	67/241 (27.8)
Alcoolisme chronique	33/291 (11.3)	62/241 (25.7)
Cirrhose	4/291 (1.4)	13/241 (5.4)
Immunodépression	42/291 (14.4)	112/241 (46.5)
Hospitalisation récente (< 3 mois)	38/291 (13.1)	82/241 (34.0)
Antibiothérapie récente (< 3 mois)	55/291 (18.9)	73/240 (30.4)
Score de Mac Cabe		
1	256/291 (88.0)	118/241 (49.0)
2	26/291 (8.9)	69/241 (28.6)
3	9/291 (3.1)	54/241 (22.4)
Durée des symptômes avant l'admission en réanimation, jours	8 (6-10) ^b	1 (0-3)
Durée d'hospitalisation avant l'admission en réanimation, jours	0 (0-2)	1 (0-4) ^c
Scores de sévérité		
IGS II	36 (29-44)	40 (32-53)
Score SOFA	3 (2-4)	4 (3-8)
Échelle progression clinique OMS	6 (6-6)	6 (6-8)
Type d'insuffisance respiratoire aiguë		
Hypoxémique	288/291 (99.0)	166/241 (68.9)
Hypercapnique	1/291 (0.3)	24/241 (10.0)
Mixte	2/291 (0.7)	51/241 (21.2)
Cause de l'insuffisance respiratoire aiguë^d		
Pneumonie communautaire	279/291 (95.9)	160/241 (66.4)
Pneumonie associée aux soins	8/291 (2.7)	76/241 (31.5)
OAP	12/291 (4.1)	56/241 (23.2)

Exacerbation de BPCO	7/291 (2.4)	58/241 (24.1)
Autre	9/291 (3.1)	77/241 (32.0)
Défaillances d'organes		
Défaillance neurologique	9/291 (3.1)	101/241 (41.9)
Défaillance rénale	52/291 (17.9)	97/241 (40.2)
SDRA	79/291 (27.1)	43/241 (17.8)

Tableau II: Caractéristiques des patients à l'admission

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IGS II : Index de gravité simplifiée II ; OAP : œdème aigu pulmonaire ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment
Les valeurs sont exprimées en n/N (%) ou en médiane (intervalle interquartile).

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

Échelle de progression clinique OMS : 0 à 3. ambulatoire ; 4. hospitalisé sans oxygénothérapie ; 5. hospitalisé avec oxygénothérapie standard ; 6. ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 7. ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 \geq 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 \geq 200$) ; 8. ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ (ou $SpO_2/FiO_2 < 200$) ou vasopresseurs ; 9. ventilation mécanique et $pO_2/FiO_2 < 150$ avec vasopresseurs, dialyse ou ECMO (oxygénation par membrane extracorporelle).

^a 16 données manquantes (COVID : n=3, Non COVID : n=13)

^b 1 donnée manquante

^c 1 donnée manquante

^d plusieurs causes d'insuffisance respiratoire aiguë peuvent être reportées pour un même patient.

2. Statut infectieux initial

Concernant les marqueurs biologiques inflammatoires, la CRP et le fibrinogène étaient plus élevés à l'admission dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID. En revanche, les leucocytes étaient moins élevés chez les patients COVID. Concernant les prélèvements infectieux, moins de prélèvements respiratoires mais davantage d'antigénuries pneumocoque et d'hémocultures ont été réalisés chez les patients du groupe COVID en comparaison avec les patients du groupe non COVID. Les patients du groupe COVID avaient moins fréquemment une image radiologique ou scanographique en faveur d'une pneumonie bactérienne que les patients du groupe non COVID. Le groupe COVID

comptait beaucoup moins de patients en sepsis ou choc septique en comparaison au groupe non COVID (6.2% dans le groupe COVID contre 41.9% dans le groupe non COVID). Le taux de patients colonisés à BMR était similaire entre les deux groupes (**Tableau III**).

	COVID n = 291	Non COVID n = 241
Fièvre (>38°C)	165/291 (56.7)	120/241 (49.8)
CRP, mg/L	134 (76-205)	105 (44-192) ^a
PCT^b, ng/mL	0.3 (0.2-1.0)	0.5 (0.1-2.0)
Leucocytes, /mm³	7720 (5470-11230) ^c	11150 (7880-16670)
Fibrinogène^d, g/L	7.0 (6.1-7.9)	5.9 (4.5-7.2)
Sepsis/Choc septique	18/291 (6.2)	101/241 (41.9)
Colonisation connue à BMR	23/291 (7.9)	19/241 (7.9)
Image radiologique ou scanographique en faveur d'une pneumonie bactérienne^e	64/291 (22.0)	205/241 (85.1)
Condensation alvéolaire focale	33/64 (51.6)	124/205 (60.5)
Condensation alvéolaire diffuse	35/64 (54.7)	119/205 (58.0)
Infarctus pulmonaire	6/64 (9.4)	4/205 (2.0)
Prélèvement respiratoire réalisé	111/291 (38.1)	190/241 (78.8)
hors antibiothérapie	60/110 (54.5)	96/190 (50.5)
Antigénurie pneumocoque réalisée	265/291 (91.1)	183/241 (75.9)
Hémocultures réalisées	263/291 (90.4)	186/241 (77.2)
hors antibiothérapie	196/262 (74.8)	121/186 (65.1)

Tableau III: Statut infectieux initial

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

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

Sepsis/choc septique: remplissage vasculaire >30ml/kg ou noradrénaline ou lactatémie>2mmol/L

^a 4 données manquantes

^b 21 données manquantes (COVID : n=5, non COVID : n=16)

^c 1 donnée manquante

^d 26 données manquantes (COVID : n=3, non COVID : n=23)

^e un même patient pouvait avoir plusieurs types d'images radiologiques

3. Caractéristiques des infections et de l'antibiothérapie empirique précoce

L'antibiothérapie empirique précoce était débutée à l'entrée en réanimation le plus souvent dans les deux groupes (pour 84% des patients de l'ensemble de la cohorte à J0, et pour 9% d'entre eux dans les 24 heures précédentes). Les patients du groupe COVID bénéficiaient plus fréquemment d'une bi-antibiothérapie par rapport aux patients du groupe non COVID, bien que majoritaire aussi, largement représentée dans les deux groupes par l'association Céfotaxime-Spiramycine. La molécule la plus utilisée en monothérapie antibiotique était Céfotaxime chez les patients COVID et Pipéracilline-Tazobactam chez les patients non COVID, témoignant de la moindre fréquence de contexte nosocomial chez les COVID. On notait une durée totale d'antibiothérapie (empirique +/- adaptée) plus courte chez les patients COVID que chez les patients non COVID (6 vs 8 jours en médiane).

Une infection bactérienne était documentée chez 4.5% des patients du groupe COVID et 31.5% des patients du groupe non COVID. Chez ces patients, l'antibiothérapie était moins souvent appropriée dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID (69.2% des cas vs 80.3% des cas). Dans les deux groupes, la porte d'entrée principale était respiratoire. L'infection était le plus souvent monomicrobienne dans les deux groupes (**Tableau IV**).

	COVID n = 291	Non COVID n = 241
Durée antibiothérapie avant admission	0 (0-0)	0 (0-0)
Nombre de molécules		
1	84/291 (28.9)	107/241 (44.4)
Céfotaxime	54/84 (64.3)	9/107 (8.4)
Pipéracilline-Tazobactam	14/84 (16.7)	43/107 (40.2)
Amoxicilline-acide clavulanique	15/84 (17.9)	36/107 (33.6)
2	202/291 (69.4)	121/241 (50.2)
Céfotaxime + Spiramycine	194/202 (96.0)	76/121 (62.8)
3	5/291 (1.7)	13/241 (5.4)
Céfotaxime + Spiramycine + Métronidazole	2/5 (40.0)	8/13 (61.5)

Infection documentée	13/291 (4.5)	76/241 (31.5)
Antibiothérapie appropriée	9/13 (69.2)	61/76 (80.3)
Durée d'antibiothérapie	6 (5-7)	8 (7-11)*
Porte d'entrée		
Pulmonaire	10/13 (76.9)	63/76 (82.9)
Urinaire	3/13 (23.1)	2/76 (2.6)
Nombre de germes en cause		
Monomicrobien	12/13 (92.3)	65/76 (85.5)
Polymicrobien	1/13 (7.7)	11/76 (14.5)

Tableau IV: Caractéristiques des infections et l'antibiothérapie empirique précoce

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

* 5 données manquantes

4. Prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce

La prévalence de la désescalade de l'antibiothérapie était significativement plus élevée dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (48.5% vs 26.1%, OR non ajusté 3.27, IC 95% 2.24-4.78 ; **Tableau V-A**). Cette différence restait significative après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis (OR ajusté 2.77, IC 95% 1.80-4.26).

La désescalade de l'antibiothérapie portait sur : l'arrêt d'un composant d'une association dans 98.6% des cas dans le groupe COVID et 68.3% dans le groupe non COVID, la diminution du spectre dans 0.7% des cas dans le groupe COVID et 12.7% dans le groupe non COVID, ou les deux critères à la fois dans 0.7% des cas dans le groupe COVID et 19% des cas dans le groupe non COVID.

La prévalence de l'arrêt de l'antibiothérapie était également significativement plus élevée dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (10.7% vs 1.7% OR non ajusté 11.33, IC 95% 3.89-32.94 ; **Tableau V-A**) et ce, même après ajustement (OR ajusté 8.67, IC 95% 2.77-27.04).

Dans un deuxième modèle de régression logistique plus explicatif, incluant en plus des facteurs de confusion prédéfinis, l'évolution du score SOFA et de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J3, la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie restaient significativement plus fréquents dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (OR ajusté 3.04, IC 95% 1.94-4.74 pour la désescalade, OR ajusté 9.00, IC 95% 2.84-28.50 pour l'arrêt).

	COVID n=291	Non COVID n=241	OR non ajusté (IC 95%)	p	OR ajusté* (IC 95%)	p*
Poursuite ou escalade	119/291 (40.9)	174/241 (72.2)	1.00 (référence)	-	1.00 (référence)	-
Désescalade	141/291 (48.5)	63/241 (26.1)	3.27 (2.24-4.78)	<.0001	2.77 (1.80-4.26)	<.0001
Arrêt	31/291 (10.7)	4/241 (1.7)	11.33 (3.89-32.94)	<.0001	8.67 (2.77-27.04)	0.0002

Tableau V-A: Prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

Les valeurs sont exprimées en n/N (%).

* ajusté sur les facteurs de confusion suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission et immunodépression

L'analyse de sensibilité effectuée dans la sous-population des patients sans infection bactérienne secondairement documentée (**Tableau V-B**) retrouvait des résultats similaires. La prévalence de la désescalade de l'antibiothérapie était significativement plus élevée dans le groupe COVID comparé au groupe non COVID (47.8% vs 23%, OR ajusté 3.03, IC 95% 1.85-4.93) de même que la prévalence de l'arrêt de l'antibiothérapie (11.2% vs 2.4%, OR ajusté 6.61, IC 95% 2.12-20.52).

	COVID n=278	Non COVID n=165	OR non ajusté (IC 95%)	p	OR ajusté* (IC 95%)	p*
Poursuite ou escalade	114/278 (41.0)	123/165 (74.5)	1.00 (référence)	-	1.00 (référence)	-
Désescalade	133/278 (47.8)	38/165 (23.0)	3.78 (2.42-5.88)	<.0001	3.03 (1.85-4.93)	<.0001
Arrêt	31/278 (11.2)	4/165 (2.4)	8.36 (2.86-24.43)	0.0001	6.61 (2.12-20.52)	0.0011

Tableau V-B: Prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce : analyse de sensibilité en excluant les patients avec infection bactérienne documentée secondairement

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

Les valeurs sont exprimées en n/N (%).

* ajusté sur les facteurs de confusion suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission et immunodépression

5. Statut infectieux et défaillances d'organes à J3 et J7

Concernant la cinétique d'évolution des marqueurs inflammatoires : on notait une diminution de la CRP, de la PCT et du fibrinogène dans les deux groupes entre J0 et J3/J7, cette différence étant plus marquée chez les patients du groupe COVID par rapport aux patients du groupe non COVID entre J0 et J3. Les leucocytes, en revanche, augmentaient dans le groupe COVID entre J0 et J3/J7, contrairement au groupe non COVID dans lequel on notait une diminution.

Concernant l'évolution des scores de sévérité, que ce soit sur l'échelle de progression clinique OMS ou le score SOFA, entre J0 et J3 et entre J0 et J7, on observait une absence d'amélioration chez les patients du groupe COVID en comparaison aux patients du groupe non COVID, chez qui la gravité de l'état respiratoire et les défaillances d'organes reflétées par le score SOFA s'amendaient. Le groupe COVID comptait toujours moins de patients en sepsis ou choc septique en comparaison au groupe non COVID que ce soit à J3 ou à J7 (**Tableau VI**).

	COVID n = 291	Non COVID n = 241
Statut à J3		
Fièvre (>38°C)	79/290 (27.2)	60/241 (24.9)
Sepsis/Choc septique	18/291 (6.2)	55/241 (22.8)
ΔSOFA J0-J3 ^a	0 (-1-1)	1 (0-3)
ΔEchelle OMS J0-J3	0 (-1-0)	0 (0-1)
ΔCRP J0-J3 ^b	48.2 (105.1)	18.5 (99.0)
ΔPCT J0-J3 ^c	0.1 (-0.0-0.3)	0.0 (-0.3-0.4)
ΔFibrinogène J0-J3 ^d	0.4 (1.5)	0.1 (1.8)
ΔLeucocytes J0-J3 ^e	-860 (-2800-1090)	1250 (-990-4420)
Statut à J7		
Fièvre (>38°C)	58/226 (25.7)	27/119 (22.7)
Sepsis/Choc septique	15/225 (6.7)	20/116 (17.2)
ΔSOFA J0-J7 ^f	0 (-1-1)	1 (0-4)
ΔOMS J0-J7	0 (-1-1)	1 (0-1)
ΔCRP J0-J7 ^g	64.4 (131.3)	65.0 (111.6)
ΔPCT J0-J7 ^h	0.2 (0.0-0.6)	0.0 (-0.2-1.1)
ΔFibrinogène J0-J7 ⁱ	0.5 (2.3)	0.2 (2.0)
ΔLeucocytes J0-J7 ^j	-2430 (-5700-310)	1240 (-2460-3260)

Tableau VI: Statut infectieux et défaillances d'organes à J3 et J7

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

Les valeurs sont exprimées en n/N (%), en médiane (intervalle interquartile) ou en moyenne (écart-type) selon la distribution de la variable.

Sepsis/choc septique : remplissage vasculaire >30ml/kg ou noradrénaline ou lactatémie >2mmol/L

Δ J0 – JX : différence entre la variable à J0 et celle à JX : si >0 correspond à une diminution, si <0 correspond à une augmentation

^a 4 données manquantes (COVID : n=2, non COVID : n=2)

^b 50 données manquantes (COVID : n=7, non COVID : n=43)

^c 72 données manquantes (COVID : n=13, non COVID : n=59)

^d 79 données manquantes (COVID : n=8, non COVID : n=71)

^e 22 données manquantes (COVID : n=6, non COVID : n=16)

^f 194 données manquantes (COVID : n=68, non COVID : n=126)

^g 214 données manquantes (COVID : n=68, non COVID : n=146)

^h 227 données manquantes (COVID : n=72, non COVID : n=155)

ⁱ 228 données manquantes (COVID : n=70, non COVID : n=158)

^j 206 données manquantes (COVID : n=68, non COVID : n=138)

6. Caractéristiques au cours du séjour

La durée totale d'antibiothérapie en réanimation était similaire dans les deux groupes avec une médiane à 7 jours, mais les « antibiotics-free days » à J28 étaient plus élevés dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID. Les recours à la ventilation mécanique et à l'épuration extra-rénale au cours du séjour en réanimation étaient similaires dans les deux groupes.

Les patients du groupe COVID présentaient plus d'infections acquises en réanimation (notamment plus d'infections acquises sous ventilation mécanique et de bactériémies) et de colonisations à BMR que les patients du groupe non COVID, en lien avec une durée de séjour en réanimation plus longue chez les patients du groupe COVID.

La mortalité en réanimation était plus élevée chez les patients COVID par rapport aux patients non COVID (26.5 vs 17.8%), et similaire à J28 (23%) dans les deux groupes (**Tableau VII**).

	COVID n = 291	Non COVID n = 241
Rechute de l'infection	1/13 (7.7)	5/76 (6.6)
Durée totale de l'antibiothérapie en réanimation, jours	7 (5-14)	7 (5-9)
Antibiotics-free days J28^a	19 (0-23)	12 (0-20)
Ventilation mécanique	138/291 (47.4)	119/241 (49.4)
Durée totale de ventilation mécanique, jours	0 (0-12)	0 (0-6) ^b
Epuration extra-rénale	22/291 (7.6)	18/241 (7.5)
Infections acquises en réanimation		
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	0/291 (0.0)	1/241 (0.4)
Colonisation acquise à BMR	59/291 (20.3)	28/241 (11.6)
Infection à BMR	21/291 (7.2)	13/241 (5.4)
IAVM	73/291 (25.1)	31/241 (12.9)
Bactériémie	46/291 (15.8)	8/241 (3.3)
Durée de séjour en réanimation, jours	11 (7-21)	8 (6-12)

ICU-free days J28	13 (0-20)	19 (6-22) ^c
Décès		
En réanimation	77/291 (26.5)	43/241 (17.8)
A J28	67/291 (23.0)	56/239 (23.4)

Tableau VII: Caractéristiques au cours du séjour

BMR : Bactérie multi-résistante ; IAVM : infection acquise sous ventilation mécanique

Les antibiotics-free days J28 correspondent au nombre de jours vivant sans antibiotique dans les 28 jours suivant l'admission en réanimation. Les ICU-free days J28 correspondent au nombre de jours vivant hors réanimation ou soins continus dans les 28 jours suivant l'admission.

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

^a 56 données manquantes (COVID : n=2, non COVID : n=54)

^b 3 données manquantes

^c 5 données manquantes

7. Pronostic

Il n'y avait pas d'association significative entre la mortalité à J28 et la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie précoce que ce soit dans l'ensemble de la population (OR ajusté 1.17, IC 95% 0.74-1.83, **Figure 2a**), dans le groupe COVID (OR ajusté 0.96, IC 95% 0.52-1.76) ou non COVID (OR ajusté 0.93, IC 95% 0.43-1.98) après ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis.

De même, on ne notait pas d'association significative entre l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7 et la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie précoce, que ce soit dans l'ensemble de la population (OR pour l'amélioration 1.00 en référence ; OR ajusté pour la stabilisation 1.12, IC 95% 0.74-1.69 ; OR ajusté pour l'aggravation 1.24, IC 95% 0.75-2.06), dans le groupe COVID (OR ajusté pour la stabilisation 1.00, IC 95% 0.56-1.78 ; OR ajusté pour l'aggravation 1.19, IC 95% 0.59-2.35) ou dans le groupe non COVID (OR ajusté pour la stabilisation 0.69, IC 95% 0.34-1.39 ; OR ajusté pour l'aggravation 0.55, IC 95% 0.20-1.51).

L'analyse de sensibilité réalisée chez les patients sans infection documentée retrouvait des résultats similaires. Il n'y avait pas d'association significative entre la mortalité à J28 et la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie précoce que ce soit dans l'ensemble de la population (OR ajusté 1.18, IC 95% 0.71-1.93, **Figure 2b**), chez les patients du groupe COVID (OR ajusté 1.06, IC 95% 0.56-1.96) ou chez les patients du groupe non COVID (OR ajusté 0.84, IC 95% 0.32-2.19).

Il n'y avait pas non plus d'association significative entre l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7 et la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie précoce, que ce soit dans l'ensemble de la population (OR pour l'amélioration 1.00 en référence ; OR ajusté pour la stabilisation 1.19, IC 95% 0.75-1.88 ; OR ajusté pour l'aggravation 1.53, IC 95% 0.89-2.65), dans le groupe COVID (OR ajusté pour la stabilisation 1.00, IC 95% 0.55-1.80 ; OR ajusté pour l'aggravation 1.34, IC 95% 0.65-2.71) ou non COVID (OR ajusté pour la stabilisation 0.63, IC 95% 0.24-1.64 ; OR ajusté pour l'aggravation 0.89, IC 95% 0.30-2.63).

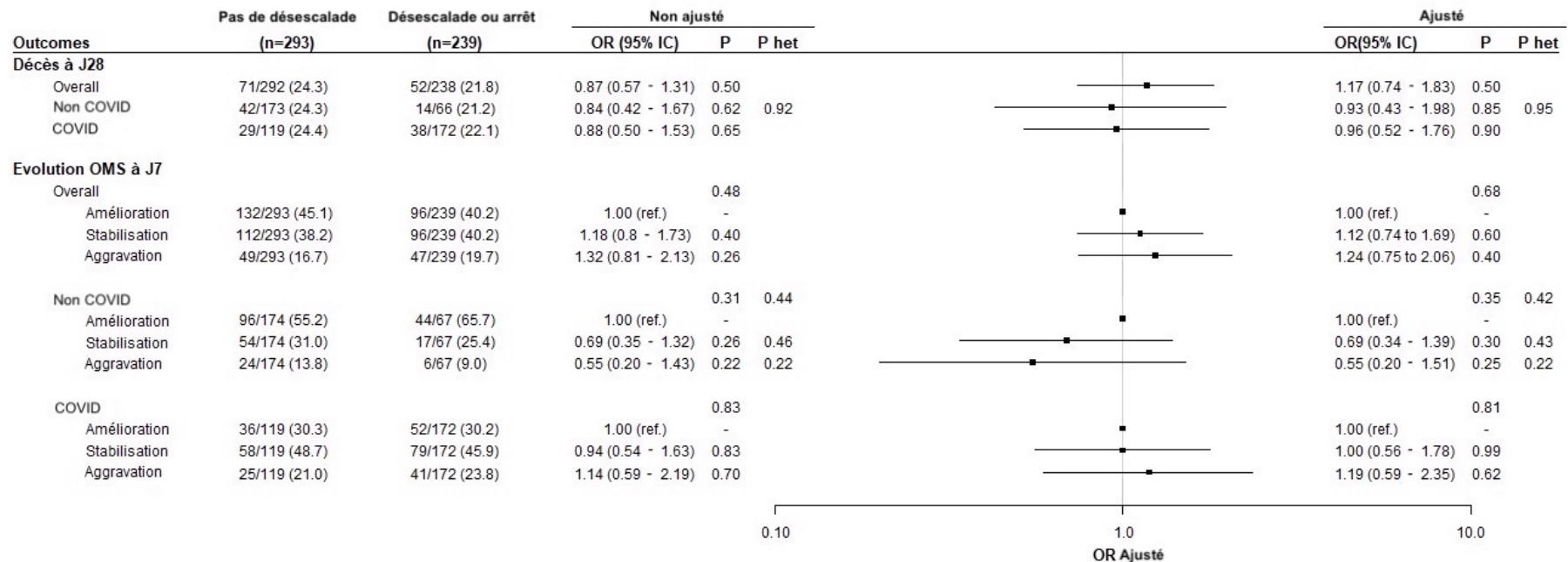


Figure 2a: Association entre désescalade ou arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce et évolution pronostique (décès à J28 et Δ OMS J0-J7 classée en 3 stades) sur l'ensemble de la cohorte et selon le groupe COVID/non COVID.

OR : odds ratio ; IC: intervalle de confiance

OR ajusté sur les facteurs de confusion suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission, score Mac Cabe, SDRA à l'admission, sepsis/choc septique à l'admission

Evolution OMS à J7 = groupe « amélioration » : valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 ≤ 5 ou un Δ OMS J0-J7 ≥ 2 ; groupe « aggravation » : valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 ≥ 10 (correspondant à un décès) ou un Δ OMS J0-J7 ≤ -2 ; groupe « stabilisation » : groupe d'exclusion des deux précédemment définis.

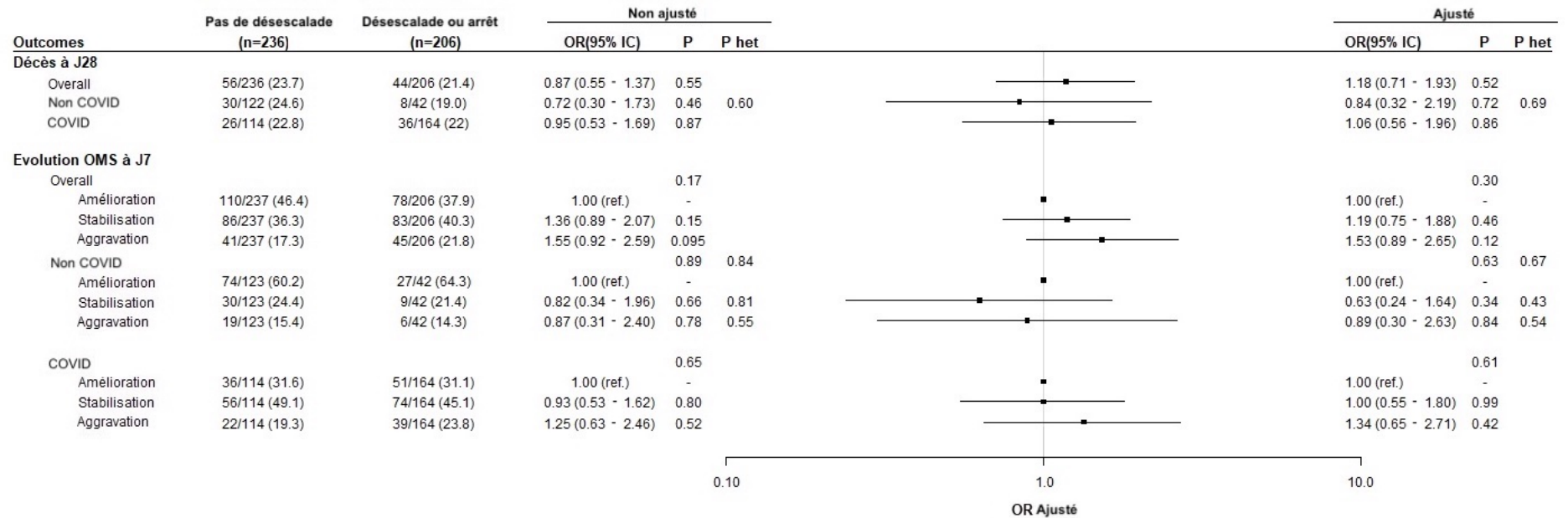


Figure 2b: Association entre désescalade ou arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce et évolution pronostique (décès à J28 et Δ OMS J0-J7 classée en 3 stades) sur l'ensemble de la cohorte et selon le groupe COVID/non COVID. Analyse de sensibilité en excluant les patients avec infection documentée.

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance

OR ajusté : sur les facteurs de confusion suivants : IGS II, score SOFA à l'admission, échelle de progression clinique OMS à l'admission, score de Mac Cabe à l'admission, SDRA à l'admission, sepsis/choc septique à l'admission

Evolution OMS à J7 = groupe « amélioration » : valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 ≤ 5 ou un Δ OMS J0-J7 ≥ 2 ; groupe « aggravation » : valeur à l'échelle de progression clinique OMS à J7 à 10 (correspondant à un décès) ou un Δ OMS J0-J7 ≤ -2 ; groupe « stabilisation » : groupe d'exclusion des deux précédemment définis

Discussion

1. Principaux résultats

Nous rapportons dans cette étude une prévalence de la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce, à J3, significativement plus élevée dans le groupe COVID (48.5%) que dans le groupe non COVID (26.1%). Il en est de même pour l'arrêt de l'antibiothérapie à J3, significativement plus fréquente dans le groupe COVID (10.7%) que dans le groupe non COVID (1.7%). Ces résultats étaient similaires dans la sous-population des patients sans infection secondairement documentée.

La désescalade ou l'arrêt de cette antibiothérapie n'avait pas d'impact sur le pronostic des patients, évalué par l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7, et la mortalité à J28, à la fois dans l'ensemble de la population et au sein des deux groupes, COVID et non COVID. On retrouvait les mêmes résultats chez les patients sans infection secondairement documentée.

2. Prévalence de la désescalade de l'antibiothérapie empirique précoce

Les patients du groupe COVID avaient moins de comorbidités (notamment d'immunodépression) et des scores de gravité à l'admission (IGSII, score SOFA) moins élevés en lien avec des défaillances d'organes moins fréquentes, à l'exception du SDRA. Ces différences sont retrouvées dans une cohorte européenne menée sur 1576 patients dont 568 patients COVID (18). Bien qu'un terrain moins comorbide et qu'une moindre gravité des patients soit un facteur favorisant la désescalade de l'antibiothérapie (19), la différence de prévalence entre les deux groupes restait significative après ajustement prenant en considération ces éléments (y compris l'évolution des scores de gravité entre J0

et J3).

Par ailleurs, l'insuffisance respiratoire aiguë des patients du groupe COVID survenait plus fréquemment en contexte communautaire, en comparaison avec les patients du groupe non COVID. La bithérapie Céfotaxime-Spiramycine était alors plus fréquente dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID, impactant de fait l'opportunité d'une désescalade par arrêt d'un composant de l'association (modalité quasi-exclusive de désescalade dans notre cohorte). D'autres ajustements sur la base du nombre et du type de molécules utilisées pour l'antibiothérapie empirique précoce seront nécessaires avant de conclure à l'impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur le taux de désescalade antibiotique.

Dans l'étude DIANA, menée entre 2016 et 2018, parmi les 717 patients recevant une antibiothérapie empirique précoce pour une infection d'origine respiratoire, 15% bénéficiaient d'une désescalade ou d'un arrêt d'antibiothérapie avant J3 (l'arrêt de l'antibiothérapie n'étant pas traité séparément dans cette étude) (11). Nos résultats suggèrent donc une évolution à la hausse des pratiques de désescalade antibiotique, indépendamment de l'infection à SARS-CoV-2.

A notre connaissance, une seule autre étude s'est intéressée à l'impact du COVID-19 sur la désescalade de l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés en réanimation (15). Cette étude rétrospective monocentrique de Lakbar et al. portait sur 170 patients COVID et un groupe contrôle de 67 patients non COVID. Il est difficile d'y comparer nos résultats car les antibiothérapies empiriques évaluées dans cette étude étaient introduites au cours du séjour pour des infections acquises en réanimation (majoritairement de la Pipéracilline-Tazobactam en monothérapie), avec un taux d'identification microbiologique logiquement plus élevé (39%). Cette étude rapportait une prévalence de la désescalade significativement moins élevée dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID

(27.6% vs 52.2%) sous réserve d'une définition de la désescalade sans notion de durée et majoritairement représentée par la diminution du spectre (61.7%). Les auteurs faisaient l'hypothèse que la surcharge imposée au système de santé au cours de la pandémie avait impacté négativement les pratiques *d'antimicrobial stewardship*, notamment la désescalade antibiotique, au sein de leur service.

Dans notre étude s'intéressant uniquement à l'antibiothérapie à l'admission, la désescalade était beaucoup plus fréquente, comparativement aux résultats de l'étude DIANA, et significativement plus fréquente chez les patients COVID, issus des première et deuxième vagues épidémiques, que chez les patients non COVID.

On peut souligner que seuls 9.5% des patients du groupe COVID ne recevaient pas d'antibiothérapie à l'admission, contre 20.1% des patients du groupe non COVID. La bithérapie par Céfotaxime-Spiramycine était prescrite dans deux tiers des cas pour ce groupe (contre un tiers dans le groupe non COVID). Ceci est cohérent avec les recommandations émises au cours de l'année 2020, encourageant l'introduction systématique d'une antibiothérapie empirique chez les patients les plus sévères, en particulier ceux sous ventilation mécanique (20,21). Le Haut Conseil de Santé Publique recommandait, en mai 2020, pour les patients atteints de COVID-19 en réanimation, d'utiliser une association par β -lactamine de type Céfotaxime ou Amoxicilline-Acide clavulanique et macrolide, en l'absence de facteurs de risque de BMR (21).

Toutefois, à partir de la fin d'année 2020, de très faibles taux d'infections bactériennes pulmonaires précoces ont été rapportés dans la littérature chez les patients COVID hospitalisés (22). En réanimation, de nombreuses études ont observé une prévalence d'infections bactériennes pulmonaires précoces de l'ordre de 10% (23), très inférieure à celle des patients admis pour grippe sévère, de l'ordre de 34% (24). Le profil

microbiologique de ces infections était en revanche similaire, avec une majorité de Cocci Gram positif (staphylocoque doré, streptocoque) et en plus faible proportion des Bacilles Gram négatif (*Pseudomonas* et *Haemophilus*) (24). Ces données allaient à l'encontre de l'application des recommandations des pneumonies aiguës communautaires sévères, associant céphalosporine de 3^e génération et macrolide (3). Nos résultats sont concordants, avec une documentation bactérienne dans 4.5% des cas dans le groupe COVID (potentiellement impactée par une faible proportion de prélèvements diagnostiques respiratoires de 38% et par l'hétérogénéité de la gravité respiratoire des patients inclus) contre 31.5% dans le groupe non COVID.

L'ensemble de ces éléments peut expliquer le taux plus élevé de désescalade par arrêt d'un composant d'une association d'antibiotiques dans le groupe COVID (avec l'arrêt du macrolide majoritairement) par rapport au groupe non COVID.

3. Prévalence de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce

L'arrêt de l'antibiothérapie à J3 était significativement plus fréquent dans le groupe COVID que dans le groupe non COVID. De plus, l'analyse de sensibilité dans la sous-population des patients sans infection secondairement documentée corroborait ce résultat, permettant de l'affranchir de la proportion plus élevée de documentation bactérienne dans le groupe non COVID (qui exclut toute possibilité d'arrêt précoce d'antibiothérapie). Cela s'explique probablement en partie, comme pour la désescalade, par une proportion excessive d'antibiothérapie empirique précoce dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID. Par ailleurs, les patients non COVID présentaient plus de sepsis ou choc septique à l'admission, et plus d'arguments radiologiques en faveur d'une infection bactérienne, qui sont autant de facteurs de confusion résiduels dans notre analyse, malgré les ajustements proposés.

La prévalence d'arrêt de l'antibiothérapie dans le groupe COVID reste toutefois modeste (10.7%), comparativement au taux de documentation bactérienne dans notre étude (4.5%). On peut supposer que l'insuffisance de prélèvements respiratoires réalisés dans cette population (38.1%) n'a pas permis d'exclure formellement, aux yeux des prescripteurs, une infection bactérienne concomitante, et favoriser l'arrêt précoce de l'antibiothérapie empirique. Lors du début de la pandémie COVID-19, des craintes existaient quant au risque d'aérosolisation virale au cours des procédures de prélèvements respiratoires, expliquant la moindre fréquence de ces gestes. Par ailleurs, 53% des patients COVID inclus dans l'étude n'étaient pas intubés, expliquant les difficultés d'obtention de prélèvements respiratoires de qualité, chez des patients peu ou pas sécrétants.

4. Impact de la désescalade ou de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic

Dans notre étude, la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact négatif sur l'évolution de la défaillance respiratoire à J7 ou sur la mortalité à J28 dans l'ensemble des populations étudiées. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude DIANA (11), et ceux de l'étude de Lakbar et al. menés dans une population COVID (15). Dans la revue systématique de Tabah et al., la désescalade était même associée à une diminution significative de la mortalité (risque relatif 0.68 ; IC 95 %, 0.52-0.88) (19).

Toutefois, les déterminants de la désescalade étant des marqueurs d'amélioration clinique et/ou de moindre risque d'échec thérapeutique (notamment pour des patients dont la suspicion d'infection bactérienne est faible), l'effet sur la mortalité dans ces études observationnelles, comme dans la nôtre, ne peut être retenu comme preuve. A ce titre, les recommandations récentes d'antibiothérapie probabiliste pour la pneumonie aiguë

communautaire sévère (hors pneumonie virale) suggèrent, même en l'absence de documentation microbiologique, de poursuivre le macrolide pendant 3 à 5 jours, et l'antibiothérapie pendant 5 à 7 jours, en l'absence de données robustes sur la sécurité de la désescalade et de l'arrêt précoce dans cette population (3). Dans un essai randomisé contrôlé portant sur 120 patients en sepsis sévère admis en réanimation, une stratégie de désescalade antibiotique à J3 n'était pas associée à une augmentation de mortalité en comparaison à la poursuite de l'antibiothérapie initiale, mais à une augmentation significative des infections secondaires, impactant l'exposition antibiotique au cours du séjour en réanimation (25).

Les résultats de notre étude envoient toutefois un signal de sécurité sur les pratiques de désescalade et d'arrêt précoce de l'antibiothérapie empirique réalisées dans le cadre du soin dans notre cohorte, et encouragent à les poursuivre.

5. Forces et limites de l'étude

Notre étude est, à notre connaissance, la première à s'intéresser à l'impact du COVID-19 sur la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients hospitalisés en unités de soins critiques. Notre effectif large, chez des patients inclus consécutivement sur une même période, constitue un point fort de notre travail.

Nous avons choisi une définition restrictive de la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie, strictement avant J3, à l'instar de l'étude DIANA (11), plus impactante à notre sens d'un point de vue d'*antimicrobial stewardship*. Dans la littérature, le délai considéré varie entre J3 à J5 (19). Dans notre étude, chaque jour entamé avec une prescription d'antibiotique comptait comme un jour complet. Par exemple, un patient ayant reçu 60 heures d'antibiothérapie du 1^{er} au 4 janvier suivies d'une désescalade était classé

dans le groupe « pas de modification de l'antibiothérapie ». A ce titre, les taux rapportés de désescalade et d'arrêt d'antibiothérapie ne sont pas surestimés, quel que soit le groupe considéré.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude limite l'extrapolation de nos résultats. Ensuite, malgré une analyse statistique robuste, tenant compte de facteurs confondants prédéfinis, on ne peut exclure des biais résiduels dans l'analyse de la prévalence de la désescalade et de l'arrêt précoce, ainsi que de l'impact sur le pronostic des patients. De plus, notre étude portait uniquement sur la première année de la pandémie COVID-19, il aurait été intéressant d'évaluer les pratiques de prescription au-delà de cette période. Par ailleurs, la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie n'ont pas pu être étudiés séparément concernant leur impact sur le pronostic des patients, en raison d'un nombre d'évènements trop faible d'arrêt dans le groupe non COVID. Enfin, nous n'avons pas étudié l'impact de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie sur l'acquisition d'infections ou de colonisations à BMR.

Conclusion et perspectives

La pandémie COVID-19 a conduit à une désorganisation de l'ensemble du système de santé susceptible d'avoir altéré les règles de bon usage des antibiotiques en réanimation. Dans cette étude monocentrique rétrospective, nous avons pourtant rapporté une prévalence de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce plus élevée chez les patients admis pour une infection sévère à SARS-CoV-2, comparativement à des patients admis pour d'autres étiologies d'insuffisance respiratoire aiguë, même chez les patients sans infection secondairement documentées.

Loin d'être une victoire pour l'*antimicrobial stewardship*, nos résultats peuvent s'interpréter en partie comme une réponse adaptée à des indications excessives d'antibiothérapie empirique à large spectre en période pandémique, chez des patients dont la présentation clinique était moins en faveur d'une forte suspicion d'infection bactérienne associée. En ce sens, les recommandations plus récentes de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), datant de novembre 2021 (26), et restreignant les indications d'antibiothérapie empirique précoce, répondent à une réelle nécessité. Les techniques de diagnostic rapide, tels que la PCR multiplex, apparaissent prometteuses dans l'objectif de limiter l'initiation et de favoriser la désescalade et l'arrêt précoce d'une antibiothérapie empirique (27). Cependant les données de l'étude MULTICOV, chez des patients admis en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2, ne permettent pas de conclure à une réelle épargne antibiotique grâce à ces techniques (28).

Nous n'avons pas mis en évidence d'impact délétère de la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie sur le pronostic des patients, sous réserve de biais résiduels, ce qui encourage à poursuivre ces pratiques, dans l'attente de réalisation d'essais de plus grande ampleur.

Bibliographie

1. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* déc 2003;31(12):2742-51.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 1 nov 2021;49(11):e1063-143.
3. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* juin 2023;49(6):615-32.
4. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 9 janv 2014;14:13.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 févr 2022;399(10325):629-55.
6. Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med.* oct 2017;43(10):1464-75.
7. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 1 nov 2017;23(11):793-8.
8. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2013;57(3):1488-95.
9. Mokrani D, Chommeloux J, Pineton de Chambrun M, Hékimian G, Luyt CE. Antibiotic stewardship in the ICU: time to shift into overdrive. *Ann Intensive Care.* 6 mai 2023;13(1):39.
10. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* juill 2016;16(7):847-56.
11. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* 1 juill 2020;46(7):1404-17.
12. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>

13. Amarsy R, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, et al. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. janv 2022;114:90-6.
14. Conway Morris A, Kohler K, De Corte T, Ercole A, De Grooth HJ, Elbers PWG, et al. Co-infection and ICU-acquired infection in COVID-19 ICU patients: a secondary analysis of the UNITE-COVID data set. *Crit Care Lond Engl*. 3 août 2022;26(1):236.
15. Lakbar I, Delamarre L, Curtel F, Duclos G, Bezulier K, Gragueb-Chatti I, et al. Antimicrobial Stewardship during COVID-19 Outbreak: A Retrospective Analysis of Antibiotic Prescriptions in the ICU across COVID-19 Waves. *Antibiot Basel Switz*. 30 oct 2022;11(11):1517.
16. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med*. 1 févr 2020;46(2):245-65.
17. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 1 juill 2015;21(7):649.e1-649.e10.
18. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. févr 2021;47(2):188-98.
19. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 avr 2016;62(8):1009-17.
20. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):854-87.
21. HCSP. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19. 2020.
22. Karami Z, Knoop BT, Dofferhoff ASM, Blaauw MJT, Janssen NA, van Apeldoorn M, et al. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect Dis Lond Engl*. févr 2021;53(2):102-10.
23. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2020;26(12):1622-9.

24. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoas P, Metzeldar 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*. 1 sept 2021;204(5):546-56.
25. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. oct 2014;40(10):1399-408.
26. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. févr 2022;28(2):222-38.
27. Adams J, Ferguson K, Hirschy R, Konopka E, Meckel J, Benanti G, et al. Antimicrobial Stewardship Techniques for Critically Ill Patients with Pneumonia. *Antibiot Basel Switz*. 1 févr 2023;12(2):295.
28. Fartoukh M, Nseir S, Mégarbane B, Cohen Y, Lafarge A, Contou D, et al. Respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce antibiotic exposure in severe SARS-CoV-2 pneumonia: a multicentre randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juin 2023;29(6):734-43.

AUTEUR : BUCAMP Mathilde

Date de soutenance : 29 septembre 2023

Titre de la thèse : Impact de l'infection à SARS-CoV-2 sur la désescalade et l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce chez les patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë en soins critiques : cohorte rétrospective lilloise 2020-2021

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Réanimation - Infectiologie

DES + FST/option : Anesthésie - Réanimation et Médecine Péri-opératoire

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

Contexte : La pandémie COVID-19, en raison d'une intense charge clinique des unités de soins critiques, a pu affecter nos pratiques de bon usage des antibiotiques. L'objectif principal de notre étude était de comparer la prévalence de désescalade et d'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce entre les patients admis en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 et ceux admis pour d'autres causes supposées infectieuses d'insuffisance respiratoire aiguë. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la désescalade ou de l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce sur le pronostic des patients.

Méthodologie : Étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du pôle de Médecine Intensive Réanimation du CHU de Lille menée de janvier 2020 à janvier 2021. Les patients hospitalisés en soins critiques pour une insuffisance respiratoire aiguë et ayant reçu une antibiothérapie empirique précoce ont été inclus. L'impact de la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie était évalué par la mortalité à J28 et l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7.

Résultats : La prévalence de la désescalade et de l'arrêt de l'antibiothérapie étaient plus élevées dans le groupe COVID par rapport au groupe non COVID (désescalade : 48.5% vs 26.1%, OR ajusté 2.77, IC 95% 1.80-4.26 ; arrêt : 10.7% vs 1.7%, OR ajusté 8.67, IC 95% 2.77-27.04). Il n'y avait pas d'association significative entre la désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie et la mortalité à J28 ou l'évolution de l'échelle de progression clinique OMS entre J0 et J7, dans l'ensemble de la population et dans les deux groupes COVID et non COVID.

Conclusion : La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie empirique précoce était plus fréquente chez les patients admis en réanimation pour infection à SARS-CoV-2, comparativement aux patients admis pour d'autres étiologies d'insuffisance respiratoire aiguë. La désescalade ou l'arrêt de l'antibiothérapie n'avait pas d'impact délétère sur le pronostic des patients, sous réserve de biais résiduels. L'ensemble de nos résultats encourage la poursuite de ces pratiques, qui s'intègrent dans les programmes de bon usage des antibiotiques visant à réduire l'antibiorésistance.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK

Monsieur le Docteur Benoit VOISIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Anahita ROUZÉ