



HAL
open science

Co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission en réanimation, comparaison chez les patients avec COVID-19 et avec grippe: étude multicentrique

Grégoire Delhommeau

► **To cite this version:**

Grégoire Delhommeau. Co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission en réanimation, comparaison chez les patients avec COVID-19 et avec grippe: étude multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03790682

HAL Id: dumas-03790682

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03790682v1>

Submitted on 28 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



2022

**UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES**
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DELHOMMEAU Grégoire

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2022

**CO-INFECTIONS PULMONAIRES BACTÉRIENNES À L'ADMISSION EN REANIMATION,
COMPARAISON CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID 19 ET AVEC GRIPPE : ÉTUDE
MULTICENTRIQUE**

Directrice de thèse : Madame DUPUIS Claire, Docteur, Médecine intensive et Réanimation, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame GREIL Annick, Docteur, Pneumologue, CHU Clermont-Ferrand
Madame ROLLAND DEBORD, Docteur, Pneumologue, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

DELHOMMEAU Grégoire

Présentée et soutenue publiquement le 23/09/2022

**CO-INFECTIONS PULMONAIRES BACTÉRIENNES À L'ADMISSION EN REANIMATION,
COMPARAISON CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID 19 ET AVEC GRIPPE : ÉTUDE
MULTICENTRIQUE**

Directrice de thèse : Madame DUPUIS Claire, Docteur, Médecine intensive et Réanimation, CHU Clermont-Ferrand

Président du jury : Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Madame GREIL Annick, Docteur, Pneumologue, CHU Clermont-Ferrand
Madame ROLLAND DEBORD, Docteur, Pneumologue, CHU de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-
PRESIDENTE DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-
PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **FOGLI** Anne
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - BOITEUX Jean-Paul - CHAMOIX Alain - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes

M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
M.	GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M.	LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M.	MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
DE MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----	-------------------------	-------------------

2ème CLASSE

Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
-----	-------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mlle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	PIZON Frank	Santé Publique
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie

Mme MARTEIL Gaelle
M. PINEL Alexandre

Biologie de la Reproduction
Nutrition humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre
Mme ESCHALIER Bénédicte
Mme RICHARD Amélie
M. TESSIERES Frédéric
Mme ROUGE Laure

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

REMERCIEMENTS & CO

Dimanche 11 septembre 2022, J-12 avant la thèse, bon me voilà en train de gamberger dans un bus me ramenant d'Essaouira à Marrakech sur le fait qu'il me reste l'intégralité du PowerPoint à faire et aussi ces foutus remerciements. Pas très agréable ces 3h de bus plein de sel mais bon ça en valait la peine, l'eau était fraîche mais vivifiante. Ah et j'ai les pieds plein de sable aussi, ça m'énerve. Bref je digresse. Autant utiliser ce temps pour avancer les remerciements.

Mais je dois remercier qui au juste ? Et pour quoi ? On ne me l'a pas donné ce diplôme, il est à moi ! Après, pour être tout à fait juste il y a quand même des personnes importantes et donc à remercier, c'est la tradition après tout.

Je vais commencer par mes parents, un soutien inconditionnel tant moral que matériel. Merci à mon frère, Victor et à ma sœur, Manon, toujours bienveillants envers moi, je peux les remercier aussi, en plus je suis tonton 4 fois grâce à eux (Nicolas et Estelle aussi y sont pour quelque chose) avec Juliette, Lucie, Ysée et Romane, que des filles, elles sont marrantes le plus souvent.

Onze ans déjà que tout ça a commencé, dix si j'avais pas redoublé ma PACES, mais en tellement bonne compagnie avec Alexia qu'on a décidé de réitérer l'expérience. Tu m'as tiré vers le haut vraiment merci, hâte de mon expérience angoulêmeoise en ta compagnie ça va nous rappeler des souvenirs d'externes. Comment ne pas penser à Manu qui est d'ailleurs juste derrière moi dans ce bus (oui j'y suis toujours, siège en cuir et en première classe s'il vous plaît). On vient de rentrer d'une randonnée de 5 jours dans les montagnes marocaines c'était superbe mais intense, très fier de nous, merci j'espère en faire encore d'autres avec toi. Bref je digresse encore, désolé.

Tout ça me ramène à nos années lycée avec Nais (une chanteuse née), Robin (il va se marier avec Romain l'année prochaine je suis content pour vous), Lucie (la cul nu), Clément (mais t où ?), Barth (gnegnegne ta gueule), Bastien (grain de riz), Geoffroy (star des shivers), Benoît et Tieumax. Merci d'être simplement mes amis et une sorte de deuxième famille et qu'on puisse continuer à se voir encore très longtemps dans notre belle cité fondettoise.

Je parle pas beaucoup de médecine et pourtant j'en ai rencontré des personnes formidables que je pourrais remercier. D'abord à Tours pendant l'externat. J'ai eu le privilège d'être le témoin de mariage (encore un) de Sarah (rayonnante par nature) et qui vient d'avoir un petit bout Arthur. Il y a également une deuxième Sarah (notre comtesse tourangelle préférée) ainsi que Camille (la dernière des sœurs Kardashian) et une seconde Camille qui avec Irène sont mes princesses Namibiennes. Il y a encore d'autres Camille qui arrivent mais patientez. Et aussi Juliette (un flow mémorable) qui va également se marier l'année prochaine (le dernier pour la route) avec Thibaud (king of risotto après moi) et puis Faustine (star des Ephad). C'était bien Tours, avec un fleuve, ça rend jolie une ville, avec Félix c'est ce qu'on disait, merci pour toutes ces années je garde le meilleur.

Mais il a fallu partir à Clermont-Ferrand, là-bas ce sont les Puys qui rendent belle la ville. Et puis les gens aussi. Un grand merci à Annick, qui m'a appris que la gentillesse ne ternit pas avec l'âge ni même la sagacité envers les cons. Merci également à Daniela pour ta pédagogie et ta gentillesse également, à Guigui (râleur mais gentil) et aux autres pneumologues du service qui ont croisé ma route sauf une (toi je t'emmerde). Merci à l'équipe médicale et paramédicale du service de la réanimation avec qui nous avons vécu la première vague Covid et tout particulièrement à Claire et au Pr. Souweine sans qui ce travail n'aurait pu aboutir (et merci de votre patience...). Merci au Pr. Costes pour ses enseignements pointus de physiologie respiratoire.

Merci à la Poumonologie Family, Aurélien même si tu es loin, Clara, Florent, Alexis (c't'enfer, faites jamais de clinicat à Paris), Anaïs, Dinamap, Musaka, Florian même si tu as débarqué il y a longtemps, Riri qui prend son envol (on t'oubliera pas promis), Marie ma femme et Mélanie (le club des femmes fortes et indépendantes </3), Camille (18 trous tous les vendredis après le staff, je gère avec l'autre Camille), Mathou (l'enfant prodige), Paupau (l'inébranlable), Manu et les 3 petits qui vont plus le rester très longtemps Lulu, Nini et Soso. Sans vous tous ce serez vraiment pas pareil. Et merci à Camille RD d'avoir débarqué des cieux pour rallumer la flamme de l'espoir (oui je le veux vraiment ce golf du vendredi après-midi mais y'a beaucoup de vrai dans ce que je dis). Merci aux IDE et AS du service fidèles au poste ou pas (Albine, Angélique, Fanny et les autres).

Merci aux autres internes non-pneumologues qui ont croisé ma route particulièrement le gang des Montpelliérains avec Kékile (j'espère qu'on aura le temps de les gravir ces 80 volcans), Guillaume (toujours à la recherche de LA tarte au citron ?), Timothée (mon partenaire de cuite d'avant couvre-feu qui va se marier avec Héléna, super nana), Maud la menace et Valentin. Quino et Jordan mes partenaires au front dans l'Allier. Léopold (la locomotive folle). Et aussi Mathilde, Justine, Clothilde, Charles, Diari, Bruno, Xavier x2, Alice x2, Florence, Juliette et tous les autres.

Et enfing, putaing cong, merci à mes co-internes d'accueille dans la ville rose : Lucile (et Joseph qui a sûrement dû entendre ma voix que plus celle de son père), Julio (merci de m'avoir remis au vélo) et Martins (mon compagnon de l'anti-travail). Meri également à l'ensemble des médecins de Toulouse et particulièrement Grégoire, Élise, Nicolas, Aurélien, Romane, Valentin et Gavin.

Merci à Juliette, marraine de promo de Tours, relectrice zinzin mais consciencieuse de cette thèse (si y'a pas de répétition c'est grâce à elle).

Et merci à mes colocs en or Marion, Flora, Ariane, Bayb, Blandine et Greg sans qui ces 6 mois auraient été bien tristes.

Voilà, merci de m'avoir lu, je m'en vais découvrir le monde, je reviens bientôt promis, bisous.

Grégoire Delhommeau

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
ABSTRACT : CO-INFECTIIONS PULMONAIRES BACTÉRIENNES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION, COMPARAISON CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID 19 ET AVEC GRIPPE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE	13
INTRODUCTION	14
MATERIELS ET METHODES	17
RÉSULTATS	22
DISCUSSION	31
CONCLUSION	35
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	36

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure 1 : Structure et organisation du génome du virus de la grippe A et du virus SARS-CoV-2

Figure 2 : Diagramme de flux

Figure 3 : Association entre une infection COVID/grippe et la présence d'une pneumopathie ou non à l'admission et sur la mortalité à J60, un modèle de survie multivarié de Cox

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales des virus de la grippe et de la COVID-19 – virologie – physiopathologie

Tableau 2 : Comparaison entre les patients avec Grippe et COVID

Tableau 3 : Comparaison des patients Grippe et COVID en fonction de la présence ou non d'une pneumopathie à l'admission

Tableau 4 : Description microbiologique des agents étiologiques identifiés au cours des coinfections pulmonaires bactériennes à l'admission ([CIPuBaalA](#))

Tableau S 1 : Résultats de différentes études comparant les co-infections chez les patients avec grippe ou COVID 19 ou comparant les deux pathologies

Tableau S 2 : Comparaison des patients vivants et décédés dans les groupes Grippe et/ou COVID à J60

Tableau S 3 : Facteurs de risque de mortalité à J60, modèle multivarié de Cox – analyses de sous-groupes

Tableau S 4 : Facteurs de risque de co-infection, analyse univariée, régression logistique

LISTE DES ABREVIATIONS

BGN : bacilles à gram négatif

BLSE : entérobactéries exprimant une beta-lactamase à spectre étendu

CGP : cocci à Gram-positifs

CIPuBaalA : co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission

C3G et C4G : céphalosporines de 3ème et 4ème génération

COVID-19 : maladie à coronavirus 19

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

FiO2 : pourcentage d'oxygène compte tenu dans un mélange gazeux

IMC : indice de masse corporelle

PaO2 : pression partielle en oxygène dans le sang

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

SAPS II : simplified acute physiology score

SAMS : staphylocoques sensibles à la méticilline

SARM : staphylocoques résistants à la méticilline

SOFA : sequential organ failure assessment

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

ABSTRACT : CO-INFECTIONS PULMONAIRES BACTÉRIENNES À L'ADMISSION EN RÉANIMATION, COMPARAISON CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID 19 ET AVEC GRIPPE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE

Contexte et Objectif : Les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie grippale avec co-infection pulmonaire bactérienne à l'admission (CIPuBaalA) présentent un risque accru de mortalité. Peu de données sont disponibles sur l'impact des CIPuBaalA au cours de la COVID-19. L'objectif de ce travail était de comparer le pronostic des patients admis en réanimation pour pneumopathie grippale ou COVID-19 selon la présence ou non d'une CIPuBaalA.

Matériel et méthodes : Étude observationnelle multicentrique réalisée à partir de la base de données Outcomerea®. Tous les patients admis en réanimation pour pneumopathie grippale ou COVID-19 et sortis avant le 30 juin 2021 furent inclus. Les facteurs de risque indépendants de décès à 60 jours chez les patients avec grippe ou COVID selon la présence ou non d'une CIPuBaalA furent déterminés par analyse multivariée et modèle de Cox.

Résultats : Sur les 1216 patients inclus 135 étaient admis pour grippe et 1081 pour COVID-19. Par comparaison aux patients grippés, les patients avec COVID avaient des scores de gravité (SAPS II et SOFA) moins élevés mais une hypoxémie plus profonde. Une suppléance ventilatoire par oxygénothérapie à haut débit par canule nasale était plus fréquemment utilisée chez les patients avec COVID ($P < 0,01$) et une ventilation mécanique chez les patients avec grippe ($P < 0,01$). Une CIPuBaalA était plus couramment observée chez les patients avec grippe (25,2%) que chez ceux avec COVID (8%), $P < 0,01$. La mortalité à 60 jours était significativement plus importante chez les patients avec COVID-19 (29,3%) que chez ceux avec grippe (17,8%), $P < 0,01$; sans risque accru de mortalité en cas CIPuBaalA. Chez les patients avec grippe, les cocci gram plus prédominaient (17/30 prélèvements positifs (56.7%)) avec surtout *S. Pneumoniae* et *S. aureus* alors que chez les patients avec COVID, les bacilles à gram négatifs prédominaient (53/88 prélèvements) avec notamment *H. Influenzae* et des enterobactéries.

Conclusion : La COVID, comparativement à la grippe est associée à un risque accru de mortalité ; les co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission ne sont pas associées à la survie des patients.

1 INTRODUCTION

La Grippe et le SARS-CoV-2 sont deux virus pouvant causer des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui ont été à l'origine de pandémies.

Ainsi, la grippe espagnole, ou « pandémie grippale de l'année 1918 », due à la Grippe A (H1N1), a fait entre 20 et 50 millions de morts (1) et plus récemment, la Grippe A (H1N1) de 2009 a fait entre 151 700 et 575 500 décès au cours des 12 premiers mois de cette pandémie (2).

Depuis novembre 2019, le monde est confronté à la pandémie de COVID-19 (maladie à coronavirus 19) due au SARS-CoV-2. Fin juin 2022 on comptait plus de 549 millions de cas pour 6,34 millions de décès.

Par son ampleur, le SARS-CoV-2 a été l'objet très rapidement de comparaisons avec le virus de la grippe. Leurs principales caractéristiques sur le plan virologique et épidémiologique sont rapportées dans le tableau 1 et illustrées dans la figure 1. Ainsi, les deux germes sont des virus enveloppés à ARN simple brin qui se caractérisent par leur protéine de surface (Hémagglutinine pour la grippe, et Glycoprotéine S pour le SARS-CoV-2), et leurs récepteurs (Acide Sialique pour la Grippe et ACE 2 pour le SARS-CoV-2) (2,3). Ces deux pathogènes diffèrent également en termes de facteurs de risque, temps d'incubation et complications médicales dont la durée de séjour en réanimation et/ou à l'hôpital et la mortalité.

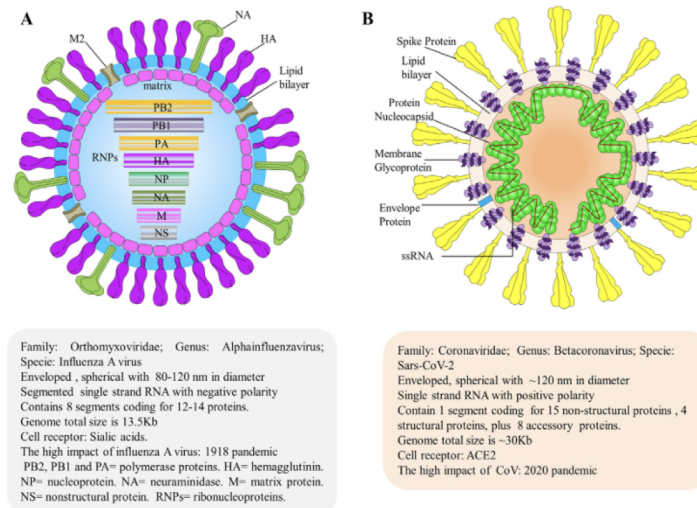


Fig. 1. Structure and genome organization of human influenza A and SARS-CoV-2. (A) Virion structure of influenza A particles. The organization of influenza A particle is shown schematically to indicate the protein locations and genome viral organization, along with additional information. The virus uses sialic acid cell receptors to adhere to target cells. The highest impact of this virus was in 1918, when the flu pandemic, sometimes referred to as the "Spanish flu," killed an estimated 50 million people worldwide. (B) Virion structure of SARS-CoV-2. The relative size and organization of the SARS-CoV-2 genome are shown. ACE-2 is the host cell receptor responsible for mediating infection by SARS-CoV-2, the novel coronavirus responsible for the COVID-19 pandemic [23,24].

Figure 1 : Structure et organisation du génome du virus de la grippe A et du virus SARS-CoV-2

Tableau 1: Caractéristiques générales du virus de la grippe et du SARS-CoV-2 – virologie – physiopathologie

	Grippe	SARS-CoV-2
Principales pandémies	- Grippe espagnole 1918 (1) - Année 2008-2010 (H1N1)	2019 - 2022
Type de virus (3)	Virus à ARN (Enveloppé, 1 brin)	Virus à ARN (Enveloppé, 1 brin)
Protéines de surface (3)	Hémagglutinine	Glycoprotéine S
Récepteurs (3)	Acide sialique	ACE2
Facteurs de risque de forme grave	- Âge avancé (mais également au début de la vie) (2,4,5) - Comorbidités avec cardiopathies, maladies respiratoires chroniques, fumeurs... (2)	- Âge plus jeune (4,5) - Comorbidités avec HTA, dyslipidémie, obésité... (2)
Temps incubation (2)	Hospitalisation à J3	Hospitalisation à J10
Nombre de décès dans le monde	- Grippe espagnole : 20 à 50 millions (1) - Grippe saisonnière : 291 243 à 645 832 décès par an dans le monde (2) - Grippe H1N1 2009 : 151 700 à 575 500 décès Sur les 12 premiers mois de cette pandémie (2)	Fin juin 2022 : 549 millions de cas et 6,34 millions de décès
Durée médiane de séjour en réanimation	- 8,3 j (6) - 8 j (7)	- 17,7 j (6) - 15 j (7)
Taux mortalité en réanimation (8)	19%	40%

ACE : angiotensin-converting enzyme 2

La présence d'une co-infection respiratoire à l'admission chez les patients avec pneumopathie grippale est connue comme étant fréquente, de 19 à 47% selon les études (9,10). Ces co-infections ont également été rapportées comme pouvant être liées à un surrisque de mortalité, variant en fonction du type de germes documentés et de la présence de comorbidités (10).

Chez les patients avec COVID-19 admis en réanimation, les données concernant ces co-infections sont plus éparées.

Ainsi, une revue publiée en 2021 (11), regroupant les résultats de 10 études, retrouvait que 4% des patients hospitalisés pour COVID-19 avaient une co-infection documentée, et les principaux germes retrouvés étaient *S. aureus* (31%), *S. pneumoniae* (23%) et *H. influenzae* (11%). Les principaux facteurs de risque de co-infection étaient l'âge, une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque et le diabète. Une co-infection était alors associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation (médiane de 7 jours versus 5, $p = 0.003$) et à une augmentation de la mortalité hospitalière (48% versus 18%, $p < 0.01$), mais ces résultats n'étaient pas rapportés dans toutes les études et hétérogènes d'une étude à l'autre.

Une étude anglaise (12), regroupant en 2020 les résultats de 254 patients admis en réanimation pour COVID-19, rapportait que 5.5 % des patients hospitalisés pour COVID-19 avaient une co-infection documentée avec encore une fois le *S. aureus* (31%) – *S. pneumoniae* (23%) comme germes principalement retrouvés. Dans ce travail, les facteurs de risque de co-infection et de surrisque de mortalité ne sont pas mentionnés.

Encore peu d'études ont directement comparé l'impact de ces co-infections chez le patient avec Grippe et le patient avec COVID-19. La principale d'entre-elles est celle publiée en 2021 (Rouze et al. 2021) (13), incluant 1050 patients (568 avec COVID-19 et 482 avec grippe). La prévalence des co-infections bactériennes était significativement plus basse chez

les patients avec une pneumopathie à COVID-19 en comparaison à ceux avec une pneumopathie grippale (9.7 vs 33.6%, OR=0.23 (95% IC 0.16 - 0.33), $p<0.01$). Les cocci à Gram-positifs (CGP) étaient responsables de 58% et 72% des co-infections et les bacilles à gram négatif (BGN) de 41,8% et 27,8% en cas de COVID-19 et grippe respectivement.

Une co-infection bactérienne était associée à un surrisque de mortalité à J28 en cas de COVID-19 (1.57 (95% IC 1.01 to 2.44), $p=0.043$). Ce surrisque ne différait cependant pas en cas de COVID-19 ou de grippe.

Les résultats des principales études portant sur les co-infections bactériennes chez les patients avec grippe et COVID-19 et les études comparant les deux pathologies sont présentés dans le tableau 2.

Les données de la littérature visant la comparaison des co-infections bactériennes respiratoire entre les patients avec pneumopathies grippales ou à COVID-19 restent ainsi encore restreintes.

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'analyser l'épidémiologie et l'impact pronostique des co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission (CIPuBaalA) en réanimation chez les patients avec COVID-19 et avec grippe.

2 MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude française multicentrique (n=11) prospective effectuée à partir des informations issues de la base de données Outcomerea.

Base de données :

En accord avec la loi française, la base de données OutcomeRea a été approuvée par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et par la Commission Nationale Information et Libertés (CNIL,

no. 8999262). Le protocole de la base de données a été soumis au comité d'éthique de la recherche de l'Université de Clermont-Ferrand (IRB) qui n'a pas retenu la nécessité d'un consentement éclairé.

Population de l'étude :

Tous les patients de plus de 18 ans admis dans l'une des unités de réanimation participant au groupe Outcomerea pouvaient être inclus dans la base Outcomerea. Pour notre étude, nous avons inclus les patients avec pneumopathie COVID-19 ou grippe admis en réanimation avant le 30 juin 2021. Ils devaient présenter une pneumopathie COVID-19 sévère ou grippale avec une RT-PCR SARS-CoV-2 ou grippe positive.

Étaient exclus les patients avec une durée de séjour de moins de 48 heures, les patients sans suivi complet et les patients présentant une co-infection grippe et COVID-19.

Recueil de données :

Les données ont été collectées prospectivement dès l'entrée en réanimation : données démographiques, maladies chroniques incluant les comorbidités respiratoires, cardiaques, rénales, hépatiques, suivant la classification Knauss, les index de sévérités SAPS II (simplified acute physiology score) et SOFA (sequential organ failure assessment), traitements reçus à l'admission comprenant les différentes antibiothérapies. D'autres variables ont été incluses : paramètres cliniques et biologiques, modalités de ventilation, autres suppléances d'organes, survenue de pneumopathies précoces, nosocomiales ou hospitalières, et enfin durée de séjour et devenir du patient à 60 jours.

Définitions :

Une CIPuBaalA en réanimation était caractérisée par la présence d'une pneumopathie bactérienne communautaire ou acquise à l'hôpital associée à la pneumopathie grippale ou à SARS-CoV2 lors de l'hospitalisation en réanimation.

La présence d'une CIPuBaalA était définie par la présence d'une condensation radiologique et/ou scannographique, une documentation bactériologique et/ou la présence d'une antigénurie positive, défini selon les recommandations par l'European Center for Disease Control and Prevention (Calandra, Cohen, et International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference 2005) (ESM 1). La CIPuBaalA était communautaire si elle était diagnostiquée dans les 48 premières heures suivant l'admission hospitalière et acquise à l'hôpital si elle était diagnostiquée au-delà de la 48ème heure.

Les agents étiologiques des CIPuBaalA étaient considérés multirésistants sur les critères suivants : staphylocoques résistants à la méticilline (SARM), entérobactéries exprimant une beta-lactamase à spectre étendu (BLSE), entérobactéries productrices d'AmpC et *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ticarcillin et/ou imipenem et/ou ceftazidime.

La ventilation mécanique invasive était définie par une ventilation mécanique continue soit à l'aide d'une sonde endotrachéale, soit à l'aide d'une sonde de trachéotomie.

La ventilation mécanique non invasive regroupait les modes de ventilation par masque facial avec délivrance d'une pression en fin d'expiration positive et/ou une aide inspiratoire et les techniques d'administration d'oxygène à haut débit, ces techniques pouvaient être continues ou différées.

Analyse statistique :

Les caractéristiques des patients étaient exprimées en nombre et pourcentage pour les variables catégorielles et en médiane et interquartiles pour les variables continues. Les comparaisons étaient effectuées par un test de Fisher pour les variables catégorielles et par un test de Wilcoxon pour les variables continues.

Une analyse univariée puis multivariée avec un modèle de survie de Cox a été réalisée pour rechercher les facteurs de risque indépendants de décès à 60 jours. Les variables atteignant une p-value < 0.2 en analyse univariée étaient testées en multivariée. Les variables étaient alors introduites selon un modèle « backward » et seules celles ayant une p-value < 0.05 étaient retenues.

Enfin, les facteurs de risque de co-infection respiratoire ont été recherchés par analyse univariée par régression logistique.

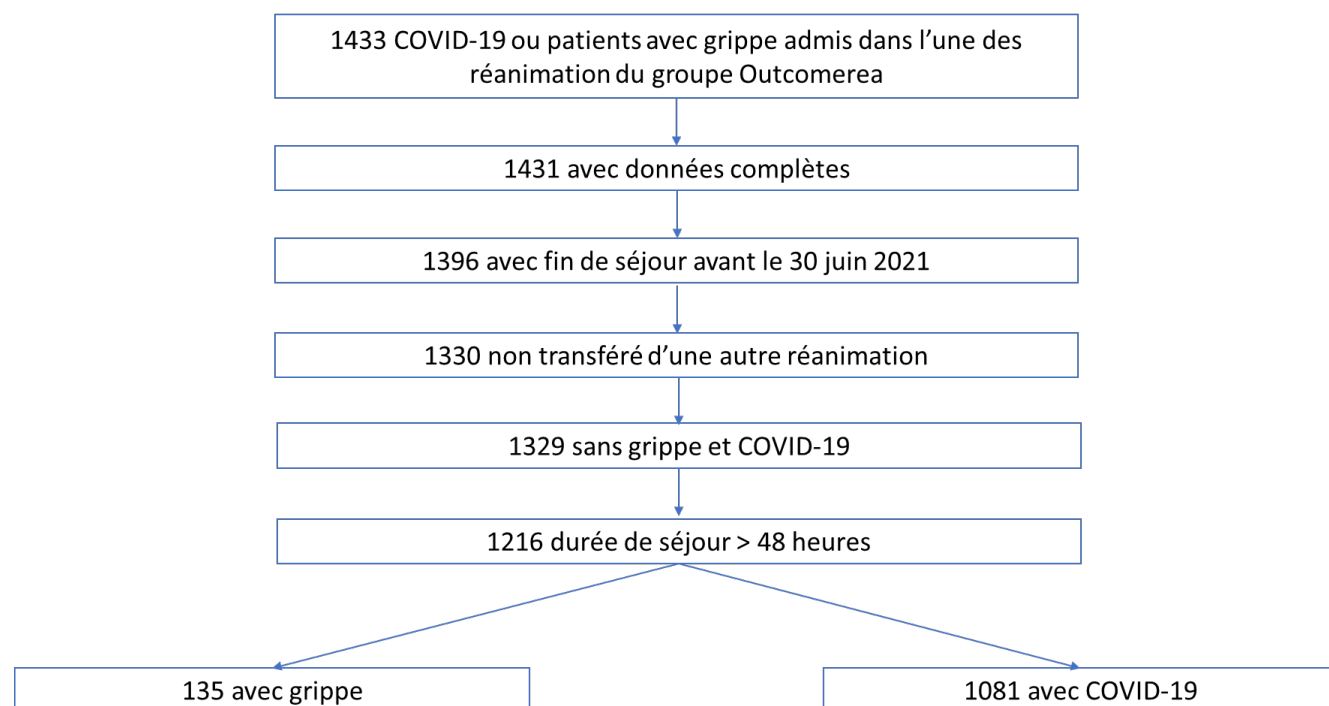


Figure 2: Diagramme de flux

Tableau 2: Comparaison entre les patients avec pneumopathie grippale et COVID-19

Variables (N(%) / médiane [IQR])	Grippe (N=135)	COVID-19 (N=1081)	P-value
Admission avant 2012	23 (17)	0 (0)	<0.01
Admission entre 2012 et 2020	110 (81.5)	0 (0)	.
Admission entre 01.01.2020 et 07.31.2020	2 (1.5)	452 (41.8)	.
Admission entre 08.01.2020 et 31.12.2020	0 (0)	300 (27.8)	.
Admission entre 01.01.2021 et 30.06.2021	0 (0)	329 (30.4)	.
Durée entrée hôpital – entrée réanimation (jour)	1 [1 ; 2]	2 [1 ; 4]	<0.01
Âge (année)	59.4 [47.6 ; 70.8]	64.4 [54.3 ; 72.6]	<0.01
Genre (homme)	85 (63)	797 (73.7)	<0.01
Indice de masse corporelle, IMC (kg/m ²)	26.9 [23.7 ; 30.9]	28.6 [25.1 ; 32.3]	<0.01
Comorbidités			
Pathologie cardiovasculaire chronique	20 (14.8)	265 (24.5)	0.01
Pathologie respiratoire chronique	40 (29.6)	118 (10.9)	<0.01
Pathologie rénale chronique	14 (10.4)	92 (8.5)	0.47
Pathologie hépatique chronique	6 (4.4)	22 (2)	0.08
Immunodépression*	45 (33.3)	128 (11.8)	<0.01
Diabète	24 (17.8)	163 (15.1)	0.41
Caractéristiques à l'admission			
Score SAPS II	42 [30 ; 54]	33 [24 ; 43]	<0.01
Score SOFA	6 [4 ; 8]	5 [4 ; 7]	<0.01
Données biologiques			
Leucocytes (données manquantes=19)	10350 [4900 ; 15400]	9000 [6700 ; 12300]	0.54
PaO ₂ /FiO ₂ (données manquantes=48)	143.6 [102 ; 207.3]	106.8 [73.7 ; 166.7]	<0.01
Embolie pulmonaire	0 (0)	31 (2.9)	0.05
Support ventilatoire à l'admission			
Ventilation mécanique invasive	82 (60.7)	326 (30.2)	<0.01
Oxygénothérapie à haut débit par canule nasale	12 (8.9)	488 (45.2)	<0.01
Pression positive continue	27 (20)	122 (11.3)	<0.01
ECMO	7 (5.2)	21 (1.9)	0.02
Vasopresseurs	18 (13.3)	293 (27.1)	<0.01
Épuration extra rénale	10 (7.4)	36 (3.3)	0.02
Corticoïdes	33 (24.4)	642 (59.4)	<0.01
Antagonistes des récepteurs de Il1 or Il6	0 (0)	79 (7.3)	<0.01
Lopinavir ritonavir	0 (0)	158 (14.6)	<0.01
Hydroxychloroquine	0 (0)	55 (5.1)	<0.01
Remdesivir	0 (0)	159 (14.7)	<0.01
Ozeltamivir	46 (34.1)	27 (2.5)	<0.01
Autres traitements anti-infectieux à l'admission			
Antibiotiques	76 (56.3)	657 (60.8)	0.32
Amoxicilline et Augmentin	27 (20)	78 (7.2)	<0.01
Ureido-carboxypenicillines	21 (15.6)	56 (5.2)	<0.01
C3G	43 (31.9)	477 (44.1)	<0.01
C4G	3 (2.2)	46 (4.3)	0.26
Macrolides	42 (31.1)	315 (29.1)	0.64
Aminoglycosides	10 (7.4)	46 (4.3)	0.10
Fluoroquinolones	15 (11.1)	53 (4.9)	<0.01
Anti-SAMS et anti-SARM§	12 (8.9)	24 (2.3)	<0.01
Co-infections à l'admission			
Pneumonies bactériennes	34 (25.2)	87 (8)	<0.01
Pneumopathie acquise à l'hôpital à l'admission	7 (5.2)	37 (3.4)	0.30
Bactériémie	6 (4.4)	36 (3.3)	0.51
Supports d'organe durant le séjour			
Ventilation mécanique invasive	92 (68.1)	521 (48.2)	<0.01
Durée de ventilation mécanique	12 [5 ; 23]	12 [6 ; 21]	0.99
Décubitus ventral	26 (19.3)	285 (26.4)	0.07
ECMO	11 (8.1)	58 (5.4)	0.19
Durée d'ECMO	6 [3 ; 19]	11 [5 ; 16]	0.27
Vasopresseurs	21 (15.6)	487 (45.1)	<0.01
Épuration extra rénale	28 (20.7)	175 (16.2)	0.18
PAVM	21 (15.6)	209 (19.3)	0.29
Devenir			
Durée de séjour en réanimation	10 [5 ; 22]	9 [5 ; 17]	0.33
Durée de séjour à l'hôpital	21 [11 ; 41]	16 [10 ; 28]	<0.01
Mortalité à J60	24 (17.8)	317 (29.3)	<0.01

*Transplanté d'organes, SIDA, HIV non SIDA, corticoïdes > 1 mois ou > 2 mg/kg/j, chimiothérapie, aplasie, autres immunodépressions, §Linezolid, Daptomycine, vancomycine, Cefazoline, Penicillines

SOFA : Sequential organ failure assesement, SAPS : simplified acute physiology score, ECMO: Extra corporeal membrane oxygenation, C3G : céphalosporine de 3ème génération, C4G: céphalosporine de 4ème génération, SAMS : staphylocoque méti-sensible, SARM : staphylocoque méti-résistant, PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique invasive.

3 RESULTATS

1. Comparaison des patients avec grippe versus COVID-19 :

Au cours de la période d'étude : 1433 patients ont été admis dans l'une des réanimations du groupe Outcomerea avec un diagnostic de pneumopathie liée à la COVID ou à la grippe. Les données de 1216 de ces patients, incluant 135 patients avec grippe pour 1081 patients SARS-CoV2 ont été analysées. Les principales caractéristiques sont rapportées dans le tableau 1. La majorité des patients du groupe grippe ont été admis avant la pandémie COVID et après 2012 (N=110 (81.5%)). Les patients avec COVID-19 étaient admis en réanimation pour 40% d'entre eux durant la première vague (entre février et mai 2020).

Ces deux populations (COVID-19 versus grippe) différaient sur plusieurs points. Les patients du groupe COVID-19 étaient plus âgés et étaient plus souvent des hommes. Ils étaient plus obèses et présentaient plus souvent des comorbidités cardio-vasculaires. A contrario, les patients du groupe grippe avaient davantage de comorbidités (score Charlson) avec surtout plus d'insuffisance respiratoire chronique et d'immunodépression.

Le délai entre l'admission à l'hôpital et l'admission en réanimation était plus court pour les patients avec grippe que pour les patients avec COVID ($p < 0.01$). À l'admission, les scores de sévérité SAPS II et SOFA étaient significativement plus élevés dans le groupe grippe avec un recours à la ventilation mécanique plus important. Les patients du groupe COVID-19 présentaient une hypoxémie plus sévère et étaient majoritairement pris en charge par oxygénothérapie à haut débit.

Concernant les traitements reçus à l'admission, les patients COVID-19 recevaient plus souvent des corticoïdes. Environ 60% des patients recevaient une antibiothérapie à l'admission en réanimation avec utilisation majoritaire des céphalosporines de 3ème génération et des macrolides dans le groupe COVID-19 d'une part et des bêta-lactamines avec

inhibiteur, des fluoroquinolones ou traitement anti – staphylococcique dans le groupe grippe d'autre part.

Une CIPuBaalA était plus fréquemment observée dans le groupe grippe (25,2%) que dans le groupe COVID-19 (8%), $P<0,01$.

Durant le séjour en réanimation, les patients avec grippe étaient finalement plus régulièrement intubés ($p<0.01$). Leur durée de ventilation mécanique ne différait cependant pas des patients COVID-19. Les patients COVID-19 étaient plus souvent mis en décubitus ventral ($p=0.07$). Il n'y avait pas de différence significative concernant le recours à l'ECMO entre les deux groupes ($p=0.19$).

La durée de séjour en réanimation était similaire entre les deux groupes ($p=0.33$) mais les patients avec grippe présentaient une durée de séjour à l'hôpital plus prolongée ($p<0.01$). La mortalité à 60 jours était plus élevée chez les patients avec une COVID (29,3%) que chez ceux avec grippe (17,8%), $P<0,01$.

Tableau 3: Comparaison des patients Grippe et COVID en fonction de la présence ou non d'une pneumopathie à l'admission

Variables (N(%)/Médiane[IQR])	1. Gp/No Pad N=101	2.Gp/Pad N=34	Pval 1 2	3.COVID/No Pad N=994	4. COVID/ Pad N=87	Pval 3 4	Pval All	Pval 1 3	Pval 2 4
Durée entrée hôpital – entrée réanimation (jour)	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 2]	0.91	2 [1 ; 4]	2 [1 ; 6]	0.13	<0.01	<0.01	<0.01
Âge (année)	59.43 [50.65 ; 70.13]	60.72 [46.36 ; 71.58]	0.98	64.3 [54.23 ; 72.81]	64.64 [55.21 ; 70.63]	0.71	0.04	0.01	0.20
Genre (homme)	65 (64.36)	20 (58.82)	0.56	732 (73.64)	65 (74.71)	0.83	0.06	0.05	0.09
Indice de masse corporelle, kg/m ²	27.1 [23.9 ; 30.93]	26.26 [22.04 ; 28.64]	0.11	28.6 [25.22 ; 32.14]	28.01 [23.55 ; 34.4]	0.79	<0.01	0.03	0.02
Comorbidités									
Score de Charlson	2 [1 ; 3]	1.5 [0 ; 3]	0.08	1 [0 ; 3]	2 [1 ; 4]	0.01	<0.01	<0.01	0.17
Immunodépression	38 (37.62)	7 (20.59)	0.07	115 (11.57)	13 (14.94)	0.35	<0.01	<0.01	0.45
Diabète	18 (17.82)	6 (17.65)	0.98	144 (14.49)	19 (21.84)	0.07	0.26	0.37	0.61
Caractéristiques à l'admission									
Score SAPS II	41 [29 ; 50]	46 [35 ; 69]	0.10	33 [24 ; 43]	34 [27 ; 48]	0.21	<0.01	<0.01	0.01
Score SOFA	5 [4 ; 7]	7.5 [5 ; 10]	0.01	5 [4 ; 7]	6 [4 ; 9]	0.02	<0.01	0.12	0.16
PaO ₂ /FiO ₂ (données manquantes=48)	149.39 [106.67 ; 217.5]	118.17 [91.25 ; 190]	0.14	105.33 [73.19 ; 168.33]	114 [79 ; 154]	0.66	<0.01	<0.01	0.36
Supports d'organe à l'admission									
Ventilation mécanique invasive	57 (56.44)	25 (73.53)	0.08	290 (29.2)	36 (41.38)	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
ECMO	4 (3.96)	3 (8.82)	0.27	17 (1.71)	4 (4.6)	0.06	0.01	0.12	0.37
Vasopresseurs	9 (8.91)	9 (26.47)	<0.01	259 (26.08)	34 (39.08)	<0.01	<0.01	<0.01	0.19
Épuration extra rénale	5 (4.95)	5 (14.71)	0.06	30 (3.02)	6 (6.9)	0.05	<0.01	0.29	0.18
Corticoïdes	24 (23.76)	9 (26.47)	0.75	583 (58.65)	59 (67.82)	0.10	<0.01	<0.01	<0.01
Ozeltamivir	28 (27.72)	18 (52.94)	<0.01	27 (2.72)	0	0.12	<0.01	<0.01	-
Autres traitements anti-infectieux à l'admission									
Antibiotiques	49 (48.51)	27 (79.41)	<0.01	596 (59.96)	61 (70.11)	0.06	<0.01	0.03	0.30
Amoxicilline et Augmentin	17 (16.87)	10 (29.59)	0.27	66 (6.6)	12 (13.64)	<0.01	<0.01	<0.01	0.27
Ureido-carboxypenicillines	16 (15.84)	5 (14.71)	0.87	49 (4.93)	7 (8.05)	0.21	<0.01	<0.01	0.27
C3G	24 (23.76)	19 (55.88)	<0.01	437 (43.96)	40 (45.98)	0.72	<0.01	<0.01	0.33
C4G	2 (1.98)	1 (2.94)	0.74	39 (3.92)	7 (8.05)	0.07	0.18	0.33	0.31
Macrolides	25 (24.75)	17 (50)	<0.01	294 (29.58)	21 (24.14)	0.28	0.03	0.31	<0.01
Anti-SAMS et anti – SAMS §	4 (3.96)	8 (13.61)	<0.01	18 (1.8)	6 (6.9)	0.02	<0.01	0.52	0.11
Bactériémies à l'admission	2 (1.98)	4 (11.76)	0.02	29 (2.92)	7 (8.05)	0.01	<0.01	0.59	0.52
Supports d'organe durant le séjour en réanimation									
Ventilation mécanique invasive	66 (65.35)	26 (76.47)	0.23	465 (46.78)	56 (64.37)	<0.01	<0.01	<0.01	0.20
ECMO	5 (4.95)	6 (17.65)	0.02	49 (4.93)	9 (10.34)	0.03	<0.01	0.99	0.27
Vasopresseurs	11 (10.89)	10 (29.41)	<0.01	436 (43.86)	51 (58.62)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Épuration extra rénale	18 (17.82)	10 (29.41)	0.15	156 (15.69)	19 (21.84)	0.14	0.09	0.58	0.38
PAVM	15 (14.85)	6 (17.65)	0.70	188 (18.91)	21 (24.14)	0.24	0.45	0.32	0.44
Devenir									
Durée de séjour en réanimation	8 [5 ; 21]	12 [7 ; 24]	0.12	9 [5 ; 17]	10 [6 ; 19]	0.14	0.11	0.89	0.30
Durée de séjour à l'hôpital	19 [10 ; 40]	24 [13.5 ; 46]	0.27	16 [10 ; 28]	16 [10 ; 30]	1.00	0.01	0.04	0.03
Mortalité à J60	18 (17.82)	6 (17.65)	0.98	289 (29.07)	28 (32.18)	0.54	0.04	0.02	0.11

Gp: Grippe; Pad : Pneumonie à l'admission; COV: COVID-19

*Transplanté d'organes, SIDA, HIV non SIDA, corticoïdes > 1 mois ou > 2 mg/kg/j, chimiothérapie, aplasie, autres immunodépressions, §Linezolid, Daptomycine, vancomycine, Cefazoline, Peni

SOFA : Sequential organ failure assesement, SAPS : simplified acute physiology score, ECMO: Extra corporeal membrane oxygenation, C3G : céphalosporine de 3ème génération, C4G: céphalosporine de 4ème génération, SAMS : staphylocoque méti-sensible, SARM : staphylocoque méti-résistant, PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique invasive.

Tableau 4: Description microbiologique des agents étiologiques identifiés au cours des coinfections pulmonaires bactériennes à l'admission (CIPuBaalA)

	Tous				Communautaire				Acquise à l'hôpital			
	Tous	Gp	COVID	Pval	Tous	Gp	COVID	Pval	Tous	Gp	COVID	Pval
Nombre d'infections	118	30	88		74	24	50		44	6	38	
Germes gram positif	57 (48.4)	17 (56.7)	40 (45.5)	0.29	38 (51.4)	13 (54.2)	25 (50)	0.74	19 (43.2)	4 (66.7)	15 (39.5)	0.21
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19 (16.2)	8 (26.7)	11 (12.5)	0.07	12 (16.2)	6 (25)	6 (12)	0.16	7 (16)	2 (33.3)	5 (13.2)	0.21
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (28)	7 (23.3)	26 (29.5)	0.51	26 (35.2)	6 (25)	20 (40)	0.21	7 (16)	1 (16.7)	6 (15.8)	0.96
<i>Enterococcus sp</i>	4 (3)	1 (2.7)	3 (3.2)	0.89	1 (1.2)	0 (0)	1 (1.9)	0.45	3 (6.4)	1 (16.7)	2 (4.9)	0.27
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (3)	1 (2.7)	3 (3.2)	0.89	1 (1.2)	0 (0)	2 (3.7)	0.28	2 (4.2)	1 (16.7)	1 (2.4)	0.11
Germes gram négatif	63 (53.4)	10 (33.3)	53 (60.2)	0.01	38 (51.4)	10 (41.7)	28 (56)	0.25	25 (56.8)	2 (33.3)	25 (65.8)	-
<i>Haemophilus</i>	22 (18.6)	9 (30)	13 (14.8)	0.06	19 (25.6)	9 (37.5)	10 (20)	0.11	3 (6.8)	0 (0)	3 (7.9)	-
<i>Enterobacteriaceae</i>	41 (34.8)	6 (20)	35 (39.8)	0.05	19 (25.6)	5 (20.8)	14 (28)	0.51	22 (50)	1 (16.7)	21 (55.3)	0.08
Entérobactéries du groupe 1 ou 2	26 (19.6)	2 (5.4)	24 (25.3)	<0.01	12 (14.2)				14 (29.8)			
<i>Proteus</i>	4 (3.4)	1 (3.3)	3 (3.4)	0.98	2 (2.8)	1 (4.2)	1 (2)	0.59	2 (4.6)	0 (0)	2 (5.3)	-
<i>Escherichia Coli</i>	11 (9.4)	2 (6.7)	9 (10.2)	0.56	5 (6.8)	1 (4.2)	4 (8)	0.54	6 (13.6)	1 (16.7)	5 (13.2)	0.82
<i>Klebsiella</i>	9 (7.6)	0 (0)	9 (10.2)	-	5 (6.8)	0 (0)	5 (10)	-	4 (9)	0 (0)	4 (10.5)	-
<i>Citrobacter Koseri</i>	2 (1.6)	0 (0)	2 (2.3)	-	0			.	2 (4.6)	0 (0)	2 (5.3)	-
Entérobactéries du Groupe 3	22 (16.6)	0 (0)	22 (23.2)	<0.01	7 (8.2)				15 (32)			
<i>Enterobacter</i>	13 (11)	0 (0)	13 (14.8)	-	4 (5.4)	0 (0)	4 (8)	0.15	9 (20.4)	0 (0)	9 (23.7)	-
<i>Serratia</i>	6 (5)	0 (0)	6 (6.8)	-	3 (4)	0 (0)	3 (6)	0.22	3 (6.8)	0 (0)	3 (7.9)	-
<i>Citrobacter Freundii</i>	2 (1.6)	0 (0)	2 (2.3)	-	0			.	2 (4.6)	0 (0)	2 (5.3)	-
<i>Morganella</i>	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.1)	-	0			.	1 (2.2)	0 (0)	1 (2.6)	-
Germes non fermentant	10 (7.6)	1 (2.7)	9 (9.5)	0.19	6 (7)				4 (8.6)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (5)	1 (3.3)	5 (5.7)	0.61	4 (5.4)	1 (4.2)	3 (6)	0.74	2 (4.6)	0 (0)	2 (5.3)	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (2.6)	1 (3.3)	2 (2.3)	0.75	2 (2.8)	1 (4.2)	1 (2)	0.59	1 (2.2)	0 (0)	1 (2.6)	-
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1.6)	0 (0)	2 (2.3)	-	2 (2.8)	0 (0)	2 (4)	-	0			-
Bactérie intracellulaire	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.1)	-	1 (1.4)	0 (0)	1 (2)	-	0			-
Bactéries résistantes												
<i>Béta lactamase à spectre élargi</i>	6 (4.6)	0 (0)	6 (6.3)	0.12	2 (2.4)	0 (0)	2 (3.7)	0.28	4 (8.6)	0 (0)	4 (9.8)	0.42
<i>Carbapénémase</i>	0				0				0			
<i>AmpC-hyperproductrice</i>	0				0				0			
<i>Pseudomonas aeruginosa Résistant</i>	2 (1.6)	1 (3.3)	1 (1.1)	0.42	2 (2.8)	1 (4.2)	1 (2)	0.59	0			
<i>Staphylococcus aureus meti resistant</i>	2 (1.6)	1 (2.7)	1 (1.1)	0.49	2 (2.4)	1 (3.2)	1 (1.9)	0.69	0			
Plus d'une bactérie	12 (10.2)	1 (3.3)	11 (12.5)	0.15	8 (10.8)	1 (4.2)	7 (14)	0.20	4 (9)	0 (0)	4 (10.5)	-

Gp : grippe

2. Comparaison grippe-COVID 19 avec ou sans pneumopathie à l'admission :

1. Analyse du sous-groupe des patients avec grippe :

L'analyse en sous-groupes (Tableau 3) a montré que les sujets co-infectés avec une pneumopathie à l'admission étaient plus graves avec un score SOFA plus élevé. Le recours aux vasopresseurs, à la dialyse, à l'oseltamivir et à une antibiothérapie était plus important. Durant leur séjour en réanimation, le recours à l'ECMO et aux vasopresseurs a été plus important. Ils n'y avaient pas de différence en termes de durée de séjour et de mortalité.

2. Analyse du sous-groupe des patients avec COVID 19 :

Les sujets co-infectés à l'admission présentaient plus souvent une comorbidité, un score de Charlson et un de SOFA plus élevés. Le recours à la ventilation mécanique invasive, à l'ECMO, à l'utilisation de vasopresseurs et à une antibiothérapie était plus important chez les sujets avec CIPuBaalA. Enfin, ces mêmes sujets ont développé d'avantage de pneumopathies acquises en réanimation.

Ils n'y avait pas de différence en termes de durée de séjour et de mortalité entre les patients avec COVID-19, selon la présence ou non d'une CIPuBaalA.

3. Analyse des patients des groupes COVID-19 et grippe sans CIPuBaalA :

Les différences entre les 2 groupes étaient celles de la cohorte. La durée de séjour à l'hôpital des patients avec grippe était plus longue et leur taux de mortalité moindre.

4. Analyse des patients des groupes COVID-19 et grippe avec CIPuBaalA :

Les patients avec grippe avaient un indice de masse corporelle plus faible, un score de sévérité SAPS II plus élevé ; ils étaient plus couramment intubés à l'admission alors que durant les séjours, cette différence disparaissait. Enfin, les patients avec grippe avaient une durée de séjour plus longue que les patients COVID-19, sans différence de mortalité.

3. Description microbiologique des pneumopathies à l'admission :

La description microbiologique des CIPuBaalA est rapportée dans le tableau 4 et. Au final, parmi les 1216 patients inclus, 120 patients ont eu une co-infection et 118 co-infections ont pu être documentées.

Chez les patients avec grippe, les microorganismes identifiés majoritairement au cours des CIPuBaalA étaient des CGP, avec une prédominance de *S. pneumoniae* par rapport à *S. aureus*. Parmi les BGN, *Haemophilus* spp était l'agent étiologique le plus fréquent.

Chez les patients avec COVID 19, les microorganismes identifiés majoritairement au cours des CIPuBaalA étaient les bacilles à Gram négatif (BGN). Il s'agissait principalement d'entérobactéries : le plus souvent *Enterobacter* spp, *E Coli* et *Klebsiella* spp. *Haemophilus* spp venait en 2ème position. Parmi les CGP, *S. aureus* était en proportion plus souvent trouvé que *S. pneumoniae*.

Très peu de résistances étaient rapportées dans la cohorte avec au premier plan les entérobactéries sécrétrices de BLSE seulement chez les patients COVID 19.

Les germes identifiés au cours des CIPuBaalA en rapport avec une infection communautaire différaient chez les patients COVID 19 avec cette fois ci plus de 40% des CGP, le staphylocoque étant prédominant.

4. Facteurs de risque de décès à J60 (Figure 3 ; tableau S2-S3) :

Finalement, après ajustement, avoir une co-infection bactérienne à l'admission n'était pas associé à un surrisque de décès que ce soit dans la cohorte entière, ou dans le sous-groupe des patients avec pneumopathie grippale ou des patients avec COVID-19.

Il n'y avait pas de différence d'impact entre les pneumopathies à CGP versus celles à BGN. Des résultats similaires étaient obtenus dans les sous-groupes des patients immunodéprimés et des patients recevant des corticoïdes à l'admission.

Enfin, co-infection ou pas, les patients avec COVID-19 présentaient toujours un surrisque de mortalité que les patients non-COVID-19.

5. Facteurs de risques de co-infections (Tableau S4) :

Les patients COVID cirrhotiques (OR=3.5[CI95% 1.26 ; 9.74], p=0.02) et diabétiques (OR=1.65[CI95% 0.96 ; 2.83], p=0.07) avaient plus de co-infections à l'admission, alors que les patients Grippe immunodéprimés y étaient moins sujets (OR=0.43[CI95% 0.17 ; 1.08], p=0.07).

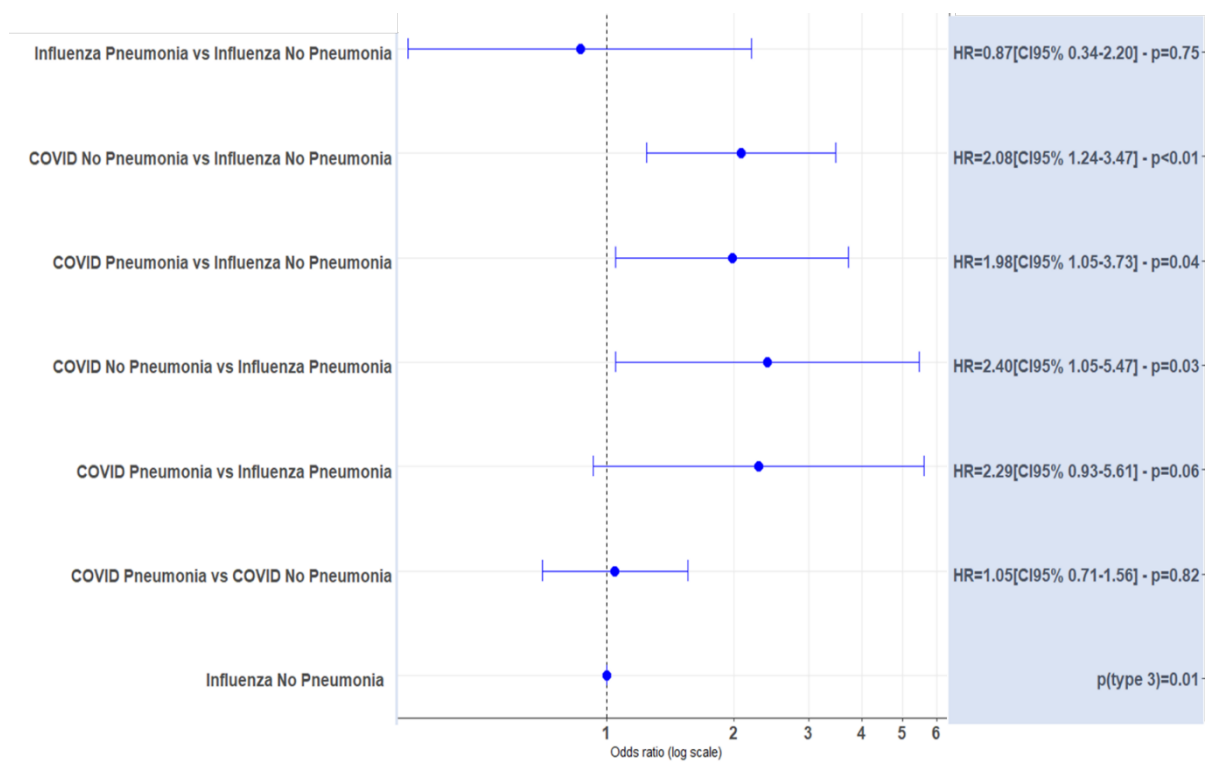


Figure 3: Association entre une infection COVID/grippe et la présence d'une pneumopathie ou non à l'admission et sur la mortalité à J60, un modèle de survie multivarié de Cox

4 DISCUSSION

Cette étude met en évidence une plus faible prévalence de coinfections bactériennes pulmonaires à l'admission en réanimation chez les patients avec COVID-19 (8%) par rapport aux patients avec grippe (25%). Dans la littérature, les taux de co-infections bactériennes précoces lors du diagnostic de COVID-19 ou à l'admission en réanimation oscillent entre 3 % (14) et 14% (15). Le taux de 8% rapporté dans notre travail est très proche de ceux rapportés par Rouzé et al. (9,7%) (13) et Pandey et al. (8,7%) (16). Ces auteurs notent également une plus grande fréquence de taux de co-infections pulmonaires chez les patients admis pour pneumopathies grippales : 33.6% (13) et 25% (16).

La plus forte prévalence de co-infections pulmonaires au cours de la grippe pourrait être expliquée avec plusieurs éléments. D'une part, le recours précoce à l'intubation en cas de grippe : dans notre étude la proportion de patients intubés dès l'admission est de 60,7% en cas de grippe contre 30% en cas de COVID-19. L'intubation trachéale facilite la réalisation de prélèvements de sécrétions respiratoires distales, la documentation bactériologique et donc le diagnostic de co-infection bactérienne pulmonaire. D'autre part, au cours de la grippe, l'intubation précoce pourrait refléter la gravité de la co-infection bactérienne motivant l'intubation plus que l'infection grippale elle-même. En effet, le mécanisme de l'hypoxie motivant l'admission en réanimation différencierait entre la grippe et la COVID-19. Au cours de la COVID-19, l'imagerie thoracique révèle essentiellement des lésions étendues de verre dépoli en lien avec une atteinte initiale diffuse de l'interstitium (2,8), et des micro thrombi dans la microcirculation (17,18). Ces mécanismes expliquent probablement un développement plus lent de l'agression pulmonaire au cours de la COVID-19 rendant l'hypoxémie majeure plus progressive et mieux tolérée. A contrario, l'imagerie thoracique au cours des gripes graves révèle des lésions spécifiques de grippe souvent moins sévères et moins étendues, n'expliquant pas par elles seules le recours à la réanimation (8). Dans ce contexte, les

condensations alvéolaires surajoutées secondaires à l'infection bactérienne, dont l'installation est plus rapide et parfois associée à une instabilité hémodynamique, pourrait expliquer défaillance respiratoire et le recours plus précoce à l'intubation.

Il est également important de souligner l'évolution des techniques d'oxygénothérapie non invasives avec un essor considérable ces dernières années de l'oxygénothérapie à haut débit par canule nasale dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (19). Dans notre étude, cette évolution thérapeutique rend difficile l'établissement d'inférences causales lors des comparaisons des résultats observés entre la cohorte de patients grippés principalement admis dans les années 2012-2020 et la cohorte de patients avec COVID-19 admis en 2020-2021.

Enfin, l'utilisation d'une antibiothérapie précoce pourrait aussi être retenue comme un facteur confondant, cependant, la proportion de patients sous antibiothérapie à l'admission n'est pas différente entre les patients avec grippe et avec COVID-19.

Concernant la documentation bactériologique des co-infections bactériennes, nous avons identifié une prédominance de CGP en cas de pneumopathie grippale avec au premier plan les co-infections à *S. pneumoniae* puis celles à *S. aureus*. En comparaison, les patients avec COVID-19 présentaient davantage de co-infections à BGN et les agents étiologiques majoritairement isolés étaient par ordre de fréquence décroissante les entérobactéries puis *Haemophilus* spp. Les différences microbiologiques retrouvées avec les études de Rouzé et al. (13) et Pandey et al. (16) pourraient refléter les différents designs d'études. Par exemple chez Rouzé et al. (13) les patients sont sous ventilation mécanique uniquement. Elles pourraient également refléter les critères même de définition des co-infections : soit celles uniquement diagnostiquées à l'admission en réanimation, soit en incluant la période d'hospitalisation préalable, soit dans les 48 premières heures de la réanimation.

Ensuite, nous n'avons pas rapporté d'excès de mortalité liée à la présence d'une co-infection pulmonaire bactérienne chez les patients avec grippe ou COVID-19. Aucune étude jusqu'à présent, n'a montré de risque surajouté de mortalité liée à de telles co-infections chez les patients avec une COVID-19 (14). En revanche, un risque majoré de mortalité est observé en cas de co-infection bactérienne pulmonaire chez les patients admis pour grippe grave en réanimation (10). Ces constats pourraient être en lien avec l'administration précoce d'une antibiothérapie chez la plupart des patients (15).

On souligne dans notre étude, que comparativement aux patients avec grippe, le risque accru de mortalité observé chez les patients avec COVID-19 compliquée ou non de co-infection pulmonaire bactérienne persiste après ajustement. Ce résultat pourrait en partie s'expliquer par l'inflammation systémique et les microthrombi impliqués dans la physiopathologie de la COVID-19 (20,21).

Par ailleurs, on peut aussi supposer que chez les patients grippés, la prescription large d'oseltamivir à la phase initiale de l'infection en accélérant la clairance virale atténue l'intensité des lésions.

Enfin, une partie des patients inclus dans le groupe COVID-19 ont été pris en charge au début de la pandémie et ne recevaient ni corticoïdes, ni anticoagulation préventive renforcée et/ou curative, seuls traitements ayant démontré un bénéfice dans la prise en charge des patients COVID jusqu'à présent (22). Il a été tout de même montré récemment qu'il existait un lien de causalité entre l'utilisation des corticoïdes et les infections acquises en soins critiques (15).

Nous avons en outre montré que les patients les plus à risque de co-infection à l'admission étaient les plus sévèrement malades, et que chez les patients avec grippe, les

comorbidités étaient également associées à un risque plus élevé de co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission.

Ce travail présente plusieurs avantages et limites. Une des principales forces de cette étude est la grande taille de son effectif de patients, son caractère multicentrique avec une collecte prospective des données dans une base de données de bonne qualité, permettant d'étudier avec précision les patients avec grippe et avec COVID-19.

Une des principales limites repose sur le déséquilibre d'effectif entre les patients avec grippe, et ceux avec COVID. Par ailleurs, la différence des périodes de recrutement entre les patients avec grippe et avec COVID-19 et l'évolution des stratégies d'oxygénothérapie non invasive au cours du temps empêchent toute comparaison directe de l'impact des co-infections entre les deux groupes.

Enfin, une majorité des patients avec COVID-19 ont été recrutés durant la première vague COVID en France, notamment avant l'instauration des corticoïdes qui ont considérablement modifié l'évolution de la COVID-19 chez les patients hypoxémiques (22).

5 CONCLUSION

Cette étude multicentrique confirme que les co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission en réanimation sont moins fréquentes au cours de la COVID-19 qu'au cours de la grippe.

Le risque accru de mortalité observé chez les patients avec COVID-19 par rapport aux patients grippés n'est pas spécifiquement lié à la présence d'une co-infection bactérienne mais plutôt aux mécanismes propres de l'infection respiratoire à SARS-Cov2.

Il serait intéressant de renouveler cette étude à l'ère des thérapeutiques antivirales et de la vaccination anti-COVID-19 généralisée

Le Doyen, Pr. CLAVELOU

Le président du jury, Pr. SOUWEINE



Centre Hospitalier Universitaire
HÔPITAL GABRIEL MONTPIED
MÉDECINE INTENSIVE ET REANIMATION
SOINS INTENSIFS
Professeur B. SOUWEINE
N° FINISS : 630000404
N° RPPS : 10003164463
63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1
Tél. : 04 73 751 480

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Staub K, Jüni P, Urner M, Matthes KL, Leuch C, Gemperle G, et al. Public Health Interventions, Epidemic Growth, and Regional Variation of the 1918 Influenza Pandemic Outbreak in a Swiss Canton and Its Greater Regions. *Ann Intern Med.* avr 2021;174(4):533-9.
2. Auvinen R, Nohynek H, Syrjänen R, Ollgren J, Kerttula T, Mäntylä J, et al. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of hospitalized adult COVID-19 and influenza patients – a prospective observational study. *Infect Dis.* 1 févr 2021;53(2):111-21.
3. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 11 sept 2020;11:552909.
4. Serpa Neto A, Burrell AJC, Bailey M, Broadley T, Cooper DJ, French CJ, et al. Comparison of Critical Care Occupancy and Outcomes of Critically Ill Patients during the 2020 COVID-19 Winter Surge and 2009 H1N1 Influenza Pandemic in Australia. *Ann Am Thorac Soc.* août 2021;18(8):1380-9.
5. Brehm TT, van der Meirschen M, Hennigs A, Roedel K, Jarczak D, Wichmann D, et al. Comparison of clinical characteristics and disease outcome of COVID-19 and seasonal influenza. *Sci Rep.* 11 mars 2021;11(1):5803.
6. Beatty K, Hamilton V, Kavanagh PM. Just a bad flu? Tackling the « infodemic » in Ireland through a comparative analysis of hospitalised cases of COVID-19 and influenza. *Public Health.* mai 2021;194:19-24.
7. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* mars 2021;9(3):251-9.
8. Cobb NL, Sathe NA, Duan KI, Seitz KP, Thau MR, Sung CC, et al. Comparison of Clinical Features and Outcomes in Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19 versus Influenza. *Ann Am Thorac Soc.* avr 2021;18(4):632-40.
9. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, Ridda I, Seale H, Toms R, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect Dis.* 7 déc 2018;18(1):637.
10. Mercat A, Pham T, Rozé H, Cuquemelle E, Brun-Buisson C, Brochard L, et al. [Severe H1N1 2009 influenza infection in adults: the French experience]. *Reanim J Soc Reanim Lang Francaise.* 2011;20(3):162-8.
11. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol.* oct 2021;29(10):930-41.
12. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, Webb K, Safavi S, Zainuddin NI, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol.* 16 avr 2021;70(4):001350.
13. Rouze A, Martin-Loeches I, Pova 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 Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 26 mai 2021;
14. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):83-8.
15. 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.
16. Pandey M, May A, Tan L, Hughes H, Jones JP, Harrison W, et al. Comparative incidence of early and late bloodstream and respiratory tract co-infection in patients admitted to ICU with COVID-19 pneumonia versus Influenza A or B pneumonia versus no viral pneumonia: wales multicentre ICU cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2 juin 2022;26(1):158.
17. L Z, P Y, Y Z, Z Z, Z W, R S, et al. Single-Cell Sequencing of Peripheral Mononuclear Cells Reveals Distinct Immune Response Landscapes of COVID-19 and Influenza Patients. *Immunity [Internet].* 15 sept 2020 [cité 5 août 2022];53(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783921/>
18. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2020;202(6):812-21.
19. Gaunt KA, Spilman SK, Halub ME, Jackson JA, Lamb KD, Sahr SM. High-Flow Nasal Cannula in a Mixed Adult ICU. *Respir Care.* oct 2015;60(10):1383-9.
20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juill 2020;383(2):120-8.
21. Patel BV, Arachchillage DJ, Ridge CA, Bianchi P, Doyle JF, Garfield B, et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2020;202(5):690-9.
22. 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.* 25 févr 2021;384(8):693-704.

Annexe

Tableau S 1: Résultats de différentes études comparant les co-infections chez les patients avec grippe ou COVID 19 ou comparant les deux pathologies

	Auteur, année	Type étude	% de co-infections	Germes	Facteurs de risque	Surrisque de mortalité
GRIPPE	(MacIntyre et al. 2018)	Revue	19% à 47%	S. Pneumoniae (54% hospit, 24% en réa), A. Baumannii (5-21%), SARM (3-6%), K. Pneumoniae (1-8%)		
	(Mercat et al. 2011)	Revue	30% en réa	S. Pneumoniae (46%), S. Aureus (20%)	Non retrouvé	22% VS 20%. Surtout si co-inf avec BGN et si comorbidité
COVID 19	(Westblade, Simon, et Satlin 2021)	Revue	4 %	S. Aureus (31%), S. Pneumoniae (23%), H. Influenzae (11%)	Age, maladies rénales et cardiaques chroniques et diabète	⤴ durée d'hospitalisation (7 jours VS 5 p = 0.003) et de la mortalité hospitalière (48% VS 18% P<0.001)
	(Baskaran et al. 2021)	Observationnelle, Angleterre, Multicentrique	5,5 %	S. Aureus (31%), S. Pneumoniae (23%)		
	(Garcia-Vidal et al. 2021)	Cohorte rétrospective à Barcelone	7,2% et 3,1% de co infections précoces	S. pneumoniae (12 cas), S. aureus (12), Pseudomonas aeruginosa (10), Escherichia coli (7), et Klebsiella pneumoniae (6)	Diabète, cardiopathies et maladies rénales chroniques	Pas plus de mortalité pour les co-infections précoces
	(Musuuza et al. 2021)	Méta analyse	18% en réanimation	K. pneumoniae (9.9%), S. pneumoniae (8.2%), et S. aureus (7.7%).		Sur-risque de mortalité en cas de co-infection (OR = 2.84; 95% CI: 1.42–5.66)
	(Rawson et al. 2020)	Revue	8%	Pas de données	Pas de données	Pas de données
	(Rouze et al. 2021)	Cohorte rétrospective multicentrique	9.7 (COVID 19) vs 33.6% (Grippe)	CGP responsables de 58% et 72% des co-infections et les BGN de 41,8% et 27,8% chez les patients COVID-19 et avec grippe respectivement.	Non retrouvé	Pas de différence d'impact sur la mortalité
GRIPPE et COVID 19	(Hedberg et al. 2022)	Cohorte rétrospective unicentrique	4% (COVID 19) vs 27% (Grippe)	Pas de différence, S. pneumoniae et S. aureus	Non retrouvé	Pas de différence de mortalité
	(Pandey et al. 2022)	Cohorte rétrospective multicentrique	8,7% (COVID 19) VS 25% (Grippe)	S. aureus en 1er dans les 2 groupes	Non retrouvé	Non étudié

Tableau S 2 : comparaison des patients vivants et décédés dans les groupes Grippe et/ou COVID à J60

	Tous			Grippe			COVID-19		
	En vie	Décès	pval	En vie	Décès	pval	En vie	Décès	pval
Nombre de patients	875	341	.	111	24	.	764	317	.
Durée entrée hôpital – entrée réanimation > 2 jours	322 (36.8)	140 (41.1)	0.17	19 (17.1)	9 (37.5)	0.03	303 (39.7)	131 (41.3)	0.61
Âge > 60 ans	460 (52.6)	278 (81.5)	<0.01	50 (45)	16 (66.7)	0.05	410 (53.7)	262 (82.6)	<0.01
Genre (homme)	635 (72.6)	247 (72.4)	0.96	71 (64)	14 (58.3)	0.60	564 (73.8)	233 (73.5)	0.91
IMC > 30 kg/m²	336 (38.4)	126 (37)	0.64	29 (26.1)	8 (33.3)	0.47	307 (40.2)	118 (37.2)	0.36
Pathologie cardiovasculaire chronique	171 (19.5)	114 (33.4)	<0.01	14 (12.6)	6 (25)	0.12	157 (20.5)	108 (34.1)	<0.01
Pathologie respiratoire chronique	109 (12.5)	49 (14.4)	0.37	33 (29.7)	7 (29.2)	0.96	76 (9.9)	42 (13.2)	0.11
Pathologie rénale chronique	59 (6.7)	47 (13.8)	<0.01	11 (9.9)	3 (12.5)	0.71	48 (6.3)	44 (13.9)	<0.01
Immunosuppression	112 (12.8)	61 (17.9)	0.02	31 (27.9)	14 (58.3)	<0.01	81 (10.6)	47 (14.8)	0.05
Pathologie hépatique chronique	16 (1.8)	12 (3.5)	0.08	5 (4.5)	1 (4.2)	0.94	11 (1.4)	11 (3.5)	0.03
Diabètes	129 (14.7)	58 (17)	0.33	18 (16.2)	6 (25)	0.31	111 (14.5)	52 (16.4)	0.43
SAPS > 40	223 (25.5)	180 (52.8)	<0.01	52 (46.8)	20 (83.3)	<0.01	171 (22.4)	160 (50.5)	<0.01
SOFA > 8	93 (10.6)	92 (27)	<0.01	20 (18)	8 (33.3)	0.09	73 (9.6)	84 (26.5)	<0.01
PaO2/FiO2 < 150	576 (65.8)	259 (76)	<0.01	62 (55.9)	13 (54.2)	0.88	514 (67.3)	246 (77.6)	<0.01
Ventilation mécanique invasive	264 (30.2)	144 (42.4)	<0.01	67 (60.4)	15 (62.5)	0.85	197 (25.8)	129 (40.8)	<0.01
Vasopresseurs	187 (21.4)	124 (36.5)	<0.01	14 (12.6)	4 (16.7)	0.60	173 (22.6)	120 (38)	<0.01
Épuration extra rénale	22 (2.5)	24 (7.1)	<0.01	7 (6.3)	3 (12.5)	0.29	15 (2)	21 (6.6)	<0.01
Corticoïdes	469 (53.6)	206 (60.4)	0.03	30 (27)	3 (12.5)	0.13	439 (57.5)	203 (64)	0.05
Antibiotiques à l'admission	511 (58.4)	222 (65.1)	0.03	63 (56.8)	13 (54.2)	0.82	448 (58.6)	209 (65.9)	0.03
Inhibiteur de bêta-lactamase	100 (11.4)	54 (15.8)	0.04	29 (26.1)	8 (33.3)	0.47	71 (9.3)	46 (14.5)	0.01
Céphalosporine	396 (45.3)	162 (47.5)	0.48	38 (34.2)	8 (33.3)	0.93	358 (46.9)	154 (48.6)	0.61
Macrolides	258 (29.5)	99 (29)	0.88	34 (30.6)	8 (33.3)	0.80	224 (29.3)	91 (28.7)	0.84
Aminosides	29 (3.3)	27 (7.9)	<0.01	6 (5.4)	4 (16.7)	0.06	23 (3)	23 (7.3)	<0.01
Fluoroquinolone	50 (5.7)	18 (5.3)	0.77	15 (13.5)	0 (0)	-	35 (4.6)	18 (5.7)	0.45
Anti SAMS – anti SARM	27 (3.1)	9 (2.7)	0.80	10 (9)	2 (8.3)	0.72	17 (2.2)	7 (2.2)	0.88
Colonisation germes multi résistants	41 (4.7)	23 (6.8)	0.15	4 (3.6)	2 (8.3)	0.31	37 (4.8)	21 (6.6)	0.23
Bactériémie	26 (3)	16 (4.7)	0.14	4 (3.6)	2 (8.3)	0.31	22 (2.9)	14 (4.4)	0.20
Pneumonie à l'admission	87 (9.9)	34 (10)	0.99	28 (25.2)	6 (25)	0.98	59 (7.7)	28 (8.8)	0.54
Pneumonie communautaire	58 (6.6)	19 (5.6)	0.50	22 (19.8)	5 (20.8)	0.91	36 (4.7)	14 (4.4)	0.83
Pneumonie acquise à l'hôpital	29 (3.3)	15 (4.4)	0.36	6 (5.4)	1 (4.2)	0.80	23 (3)	14 (4.4)	0.25
Staphylococcus	24 (2.7)	9 (2.6)	0.92	5 (4.5)	2 (8.3)	0.44	19 (2.5)	7 (2.2)	0.79
Pneumococcus	16 (1.8)	2 (0.6)	0.11	6 (5.4)	1 (4.2)	0.80	10 (1.3)	1 (0.3)	0.14
Enterobacter	24 (2.7)	16 (4.7)	0.09	4 (3.6)	2 (8.3)	0.31	20 (2.6)	14 (4.4)	0.12
CGP	45 (5.1)	11 (3.2)	0.15	13 (11.7)	3 (12.5)	0.91	32 (4.2)	8 (2.5)	0.19
BGN	40 (4.6)	22 (6.5)	0.18	8 (7.2)	2 (8.3)	0.85	32 (4.2)	20 (6.3)	0.14
Pas de pneumonie	799 (91.3)	310 (90.9)	0.08	91 (82)	19 (79.2)	0.93	708 (92.7)	291 (91.8)	0.07
Pas de pneumonie Grippe	83 (9.5)	18 (5.3)	0.04						
Pneumonie Grippe	28 (3.2)	6 (1.8)	.						
Pas de pneumonie COVID	705 (80.6)	289 (84.8)	.						
Pneumonie COVID	59 (6.7)	28 (8.2)	.						

Tableau S 3: Facteurs de risque de mortalité à J60, modèle multivarié de Cox – analyses de sous-groupes

Sous groupes	Variables	Tous* (N=1215)				Grippe** (N=135)				COVID*** (N=1080)			
		HR	HR bas	HR Haut	Pval	HR	HR bas	HR Haut	Pval	HR	HR bas	HR Haut	Pval
Tous	Pneumopathie admission	0.83	0.60	1.20	0.35	1.183	0.416	3.363	0.75	0.912	0.60	1.36	0.67
Tous	Pneumopathie à CGP admission	0.57	0.31	1.05	0.08	0.87	0.26	2.95	0.80	0.59	0.29	1.21	0.17
	Pneumopathie à BGN admission	1.16	0.74	1.84	0.54	1.13	0.26	5.02	0.86	1.28	0.78	2.08	0.36
	Pas de pneumopathie admission	1			0.17	1			0.95	1			0.24
Patients immunodéprimés	Pneumopathie admission	0.97	0.43	2.18	0.93	0.78	0.17	3.56	0.62	1.31	0.50	3.43	0.53
Corticoïdes à l'admission	Pneumopathie admission	1.05	0.67	1.64	0.84	2.11	0.18	24.51	0.52	1.11	0.71	1.76	0.67

*Ajustement sur l'âge, les pathologies cardiovasculaires chroniques, l'immunodépression, la PaO2/FiO2 < 150, les vasopresseurs, l'épuration extra rénale et les inhibiteurs de beta-lactamase

** Ajustement sur l'âge, les pathologies cardiovasculaires chroniques

***Ajustement sur l'âge, les pathologies cardiovasculaires chroniques, la ventilation mécanique invasive, l'épuration extra rénale et les inhibiteurs de beta-lactamase

Tableau S 4: Facteurs de risque de co-infection, analyse univariée, régression logistique

Variable	Grippe (N=135)			COVID (N=1080)		
	OR	ORIC	pval	OR	ORIC	pval
Durée entrée hôpital – entrée réanimation > 2 jours	0.99	[0.38 ; 2.58]	0.98	1.11	[0.71 ; 1.73]	0.64
Âge > 60 ans	1.24	[0.57 ; 2.71]	0.59	1.00	[0.63 ; 1.56]	0.98
Genre (homme)	0.79	[0.36 ; 1.75]	0.56	1.06	[0.64 ; 1.75]	0.83
IMC > 30 kg/m²	0.61	[0.24 ; 1.56]	0.31	1.10	[0.7 ; 1.71]	0.68
Pathologies cardiovasculaires chroniques	0.29	[0.06 ; 1.31]	0.11	1.12	[0.68 ; 1.84]	0.66
Pathologies respiratoires chroniques	0.81	[0.34 ; 1.94]	0.64	0.81	[0.38 ; 1.73]	0.59
Pathologies rénales chroniques	0.46	[0.1 ; 2.19]	0.33	1.44	[0.72 ; 2.9]	0.30
Immunodépression	0.43	[0.17 ; 1.08]	0.07	1.34	[0.72 ; 2.5]	0.35
Pathologies hépatique chronique	-	-	-	3.50	[1.26 ; 9.74]	0.02
Diabètes	0.99	[0.36 ; 2.74]	0.98	1.65	[0.96 ; 2.83]	0.07

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

DELHOMMEAU Grégoire

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

DELHOMMEAU Grégoire

Signature

CO-INFECTIONS PULMONAIRES BACTÉRIENNES À L'ADMISSION EN REANIMATION CHEZ LES PATIENTS AVEC COVID 19 ET AVEC GRIPPE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE

CONTEXTE : Les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumopathie grippale avec co-infection pulmonaire bactérienne à l'admission (CIPuBaalA) présentent un risque accru de mortalité. Peu de données sont disponibles sur l'impact des CIPuBaalA au cours de la COVID-19.

OBJECTIF : L'objectif de ce travail était de comparer le pronostic des patients admis en réanimation pour pneumopathie grippale ou COVID-19 selon la présence ou non d'une CIPuBaalA.

MÉTHODE : Étude observationnelle multicentrique réalisée à partir de la base de données Outcomerea©. Tous les patients admis en réanimation pour pneumopathie grippale ou COVID-19 et sortis avant le 30 juin 2021 furent inclus. Les facteurs de risque indépendants de décès à 60 jours chez les patients avec grippe ou COVID selon la présence ou non d'une CIPuBaalA furent déterminés par analyse multivariée et modèle de Cox.

RÉSULTATS : Sur les 1216 patients inclus 135 étaient admis pour grippe et 1081 pour COVID-19. Par comparaison aux patients grippés, les patients avec COVID avaient des scores de gravité (SAPS II et SOFA) moins élevés mais une hypoxémie plus profonde. Une suppléance ventilatoire par oxygénothérapie à haut débit par canule nasale était plus fréquemment utilisée chez les patients avec COVID ($P < 0,01$) et une ventilation mécanique chez les patients avec grippe ($P < 0,01$). Une CIPuBaalA était plus couramment observée chez les patients avec grippe (25,2%) que chez ceux avec COVID (8%), $P < 0,01$. La mortalité à 60 jours était significativement plus importante chez les patients avec COVID-19 (29,3%) que chez ceux avec grippe (17,8%), $P < 0,01$; sans risque accru de mortalité en cas CIPuBaalA. Chez les patients avec grippe, les cocci gram plus prédominaient (17/30 prélèvements positifs (56.7%)) avec surtout *S. Pneumoniae* et *S. aureus* alors que chez les patients avec COVID, les bacilles à gram négatifs prédominaient (53/88 prélèvements) avec notamment *H. Influenzae* et des enterobactéries.

CONCLUSION : La COVID, comparativement à la grippe est associée à un risque accru de mortalité ; les co-infections pulmonaires bactériennes à l'admission ne sont pas associées à la survie des patients.

MOTS CLEFS:

- | | |
|--------------|---|
| - SARS COV 2 | - Co-infection |
| - COVID 19 | - Soins intensifs |
| - Grippe | - Syndrome de détresse respiratoire aiguë |