



HAL
open science

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique chez les patients présentant une infection respiratoire à SARS-CoV-2 en réanimation

Jordan Fauvel

► **To cite this version:**

Jordan Fauvel. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique chez les patients présentant une infection respiratoire à SARS-CoV-2 en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03834819

HAL Id: dumas-03834819

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03834819>

Submitted on 31 Oct 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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – ROUEN

ANNEE 2022

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

DES Anesthésie – Réanimation

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10.10.2022

Par **Jordan FAUVEL**

Né le 31 Octobre 1991 à Paris

**Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique chez les
patients présentant une infection respiratoire
à SARS-CoV-2 en réanimation**

PRESIDENT DU JURY :

DIRECTEUR DE THESE :

MEMBRES DU JURY :

Professeur Benoît **VEBER**

Docteur Antoine **MARCHALOT**

Docteur Noëlle **FREBOURG**

Docteur Benjamin **POPOFF**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Épidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtizia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire

M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS
M. Pierre BOHN

PAU

M. Damien SALAUZE

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
Mme Alice MOISAN	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma EZZINE	Pharmacologie
M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Parasitologie
M. Olivier PERRUCHON	Pharmacognosie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Maxime GRAND	Bactériologie
------------------------	---------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	17
I. Introduction.....	19
1. Contexte	19
2. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique	19
II. Matériel et méthodes	21
1. Type d'étude et période étudiée	21
2. Population, critères d'inclusions et de non inclusion	21
3. Source et nature des données recueillies	22
4. Critères de jugement.....	23
5. Analyse statistique.....	23
6. Aspect éthique.....	25
III. Résultats.....	25
1. Population	25
2. Caractéristiques de la population étudiée	26
3. Analyses comparatives des deux groupes de patients	28
4. Incidence de la PAVM en réanimation.....	32
5. Analyse des épisodes de PAVM	33
6. Analyse des facteurs de risque indépendants de PAVM.....	36
7. Analyse de la durée de séjour et de la mortalité en réanimation	37
8. Analyse des facteurs de risque indépendants de mortalité des PAVM	38
IV. Discussion.....	40
V. Conclusion	44
VI. Bibliographie	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS

% : Pourcent

AET : Aspiration endotrachéale

BPCO : Bronchopathie chronique obstructive

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CPP : Comités de protection des personnes

CRP : C-Reactive Protein

DDB : Dilatation des bronches

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

DV : Decubitus ventral

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%

IGS II : Index de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IOT : Intubation oro-trachéale

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

Moy : Moyenne

Nb : Nombre

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

p : P-value

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PBDP : Prélèvement Bronchique Distal Protégé

PCT : Procalcitonine

RT-PCR : Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SD : Ecart-type

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRLF : Société de Réanimation de langue Française

TDM : Tomodensitométrie

USC : Unité de soins continus

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

I. Introduction

1. Contexte

Le 31 décembre 2019, un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, est apparu dans la province de Wuhan en Chine et a été responsable de la Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Se propageant rapidement, l'épidémie de COVID-19 est déclarée pandémie le 11 mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La COVID-19 peut se manifester par de nombreux symptômes tel que de la fièvre, des céphalées, une toux, ainsi qu'une anosmie. Dans les formes les plus sévères, la COVID-19 peut être responsable d'une atteinte respiratoire avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pouvant conduire au décès. En juin 2022, la COVID-19 était estimée responsable de plus de 500 millions de cas dans le monde et de plus de 6 millions de décès (1). Parmi les patients hospitalisés pour COVID-19, 15 à 40% d'entre eux ont été admis en Réanimation (2,3). Lors de la première vague au printemps 2020, près de 80% des patients présentant une pneumopathie à SARS-CoV-2 ont justifié d'une ventilation mécanique. (4)

2. Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est l'infection la plus fréquente en réanimation. Elle survient après 48h de ventilation. On distingue les PAVM précoce, survenant dans les 5 premiers jours de ventilation, des PAVM tardives qui surviennent après 5 jours de ventilation (5). Les mécanismes à l'origine de ces infections sont multiples : une contamination dite endogène par passage des sécrétions oropharyngées autour du ballonnet de la sonde d'intubation (6), une colonisation du biofilm tapissant l'intérieur de la sonde d'intubation (7), et une altération de la muqueuse trachéale par ralentissement de la vitesse de clairance mucociliaire (8). Plus rarement, une PAVM s'explique par une inhalation de sécrétions gastriques ou une infection d'origine hématogène (9).

Dans plus de 95% des cas, les PAVM ont une origine bactérienne. Dans les cas restants, l'étiologie de la PAVM est virale, fongique ou toxique (10). Les principaux micro-organismes responsables demeurent les bacilles à Gram négatif (60%) représenté essentiellement par les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Acinetobacter spp.* Les staphylocoques voient leur incidence croître (40%), répartis entre *Staphylococcus aureus* (30%) et *Staphylococcus*

epidermidis (10%). Un tiers des *Staphylococcus aureus* responsables de PAVM sont résistants à la Méricilline (11). La particularité de ces pathogènes réside dans leur fréquente multirésistance aux antibiotiques.

Dans le cadre des SDRA d'origine virale, notamment à SARS-CoV2, les taux d'incidences relatifs aux PAVM semblent plus importants. Plusieurs études récentes retrouvent plus de 36 % de PAVM en cas de SDRA liés à une pneumopathie à SARS-CoV-2, contre 22 % pour un SDRA lié à une pneumopathie à *Haemophilus influenzae*, et 16 % pour un SDRA lié à une pneumopathie d'origine bactérienne (autre que *Haemophilus influenzae*) (9) (10) (11).

L'infection par le SARS-CoV-2 entraîne un défaut d'intégrité vasculaire responsable d'une fuite capillaire accrue. Le SARS-CoV-2 est responsable d'une endothélite étendue caractérisée par un dysfonctionnement, une lyse puis une apoptose des cellules épithéliales. La tempête cytokinique associée contribue à la survenue du SDRA (15). L'ensemble de ces mécanismes pourraient favoriser la surinfection bactérienne en modifiant les protéines de surface des cellules épithéliales (16).

L'incidence d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique se situe entre 2 et 16 par 1000 jours de ventilation mécanique aux Etats-Unis (17) et excède 18 pour 1000 jours de ventilation mécanique en Europe (18) ce qui en fait la première cause d'infection en réanimation selon l'enquête nationale française de prévalence réalisée en 2019 (19). Le taux de décès est d'environ 20% mais la mortalité attribuable à cette infection, bien que débattue, est estimée entre 5 et 13% (20). De nombreux facteurs de risque ont été identifiés tels que l'âge avancé, le sexe masculin, la ventilation mécanique prolongée, certaines comorbidités (comme le diabète, une insuffisance respiratoire chronique, une cardiopathie ischémique ou une insuffisance rénale chronique), ou encore l'administration d'une antibiothérapie antérieure (21). Bien que l'incidence de la PAVM ne soit pas plus importante parmi eux, les patients atteints de bronchopathie chronique obstructive et les patients de plus de 45 ans ont un risque de décès accru (18). De même, la survenue d'une PAVM a un impact majeur sur le devenir des patients. Un premier épisode de PAVM augmente de 7 jours la durée de ventilation mécanique ainsi que la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital (22).

La PAVM étant la principale cause d'infection nosocomiale et de surmortalité en réanimation, l'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques des malades intubés en réanimation dans un contexte de pneumopathie virale à SARS-CoV-2 et d'identifier les facteurs de risque associés à la mortalité des PAVM.

II. Matériel et méthodes

1. Type d'étude et période étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle, rétrospective, monocentrique, sur analyse de dossier, au sein du service de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalier de Dieppe. L'inclusion des patients a été réalisée du 22 mars 2020 au 1^{er} juin 2022.

2. Population, critères d'inclusions et de non inclusion

Tous les patients adultes (âge ≥ 18 ans) ayant présenté une pneumopathie virale à SARS-CoV-2 documentée par Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) et ayant conduit à une intubation orotrachéale avec ventilation mécanique pour une durée minimale de 48h ont été inclus. Les patients mineurs, les patientes enceintes, ceux ayant bénéficié de ventilation mécanique pendant moins de 48h et ceux (ou leurs proches) ayant refusé la conservation ou l'utilisation de leurs données médicales n'ont pas été inclus. Le diagnostic de PAVM a été retenu selon les critères de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), comme une pneumonie survenant chez un patient sous ventilation invasive depuis plus de 48h (23). Les critères de définition d'une pneumonie reposent sur des signes radiologiques avec l'apparition d'un foyer de pneumonie sur deux clichés radiologiques successifs, sinon sur un seul cliché en l'absence d'antécédents de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacentes. S'associent aux signes radiologiques une fièvre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, une leucopénie $< 4000 /\text{mm}^3$ ou une leucocytose $\geq 12\ 000 /\text{mm}^3$. S'associent aux signes précédents au moins deux critères parmi les trois suivants : une toux ou dyspnée, des sécrétions purulentes, une majoration des besoins en oxygène (23).

De plus, afin de porter le diagnostic de PAVM, une documentation microbiologique était nécessaire. Le seuil retenu pour une aspiration endotrachéale ou une aspiration bronchique per-fibroscopique était de 10^5 UFC/mL, de 10^4 UFC/mL pour un lavage broncho-alvéolaire (LBA) et de 10^3 UFC/mL pour un prélèvement bronchique distal protégé (PBDP) (24).

3. Source et nature des données recueillies

Les données ont été récupérées depuis les dossiers médicaux du Centre Hospitalier de Dieppe (dossiers papier et dossiers informatisés). Le recueil de données a été réalisé sur fichier protégé via un tableur Microsoft Excel® :

Données démographiques :

- Age, sexe, indice de masse corporelle (IMC)
- Antécédents médicaux : Hypertension artérielle (HTA), Insuffisance respiratoire chronique, Bronchopathie chronique obstructive (BPCO), Emphysème ou dilatation des bronches, Asthme, Insuffisance cardiaque, Insuffisance rénale chronique, Cirrhose, Diabète de type 1 ou 2, Cancer, Hémopathie, Traitement immunosuppresseur, Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Corticothérapie
- Diagnostic d'embolie pulmonaire à l'admission
- Gravité du SDRA (absence, léger, modéré, sévère) selon la classification de Berlin (25)

Scores :

- Indice de Gravité Simplifié II (IGS II) dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation
- Ratio PaO₂/F_iO₂ le plus bas sur les 24 premières heures en réanimation

Données biologiques :

- Lactatémie à l'admission, Leucocytose à l'admission
- C-Reactive Protein (CRP) et Procalcitonine (PCT) à l'admission
- *Ces mêmes données ont été recueillies pour chaque épisodes de PAVM*

Données microbiologiques :

- Co-infection initiale prouvée
- Méthode diagnostique utilisée (aspiration trachéale, prélèvement bronchique distal protégé, prélèvement dirigé sous fibroscopie, lavage broncho-alvéolaire)
- Documentation microbiologique, caractère mono ou polymicrobien, pathogène(s) identifié(s)
- Nombre d'épisode de PAVM
- Délai de survenue de la PAVM par rapport à l'intubation

Données thérapeutiques :

- Antibiothérapie probabiliste initiale dans les 24 premières heures de l'admission
- Corticothérapie et traitement antiviral
- Délai entre l'admission en réanimation et l'intubation
- Trachéotomie
- Utilisation et durée d'utilisation des curares, de monoxyde d'azote, de catécholamines
- Nombre de séances de décubitus ventral
- Recours à une assistance extracorporelle type Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Données pronostiques :

- Durée de ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation, durée de séjour hospitalière
- Mortalité en réanimation

4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est l'incidence de la PAVM chez les patients ayant présenté une pneumopathie à SARS-CoV-2 en réanimation.

Les critères de jugements secondaires sont les facteurs de risque de survenue d'une PAVM, les facteurs de risque de mortalité d'une PAVM, l'épidémiologie microbienne, la durée de séjour, et la mortalité en réanimation.

5. Analyse statistique

5.1 Analyse descriptive et gestion des données manquantes

Les variables quantitatives continues ont été décrites par leur moyenne (écart-type) ou médiane [1^{er} et 3^{ème} interquartile] selon leur distribution évaluée graphiquement par des histogrammes de répartition des données. Des box plot ont été réalisés pour chaque variable quantitative. Les variables qualitatives ont été décrites par leur nombre (pourcentage).

Étant donné que tous les patients inclus sont sous ventilation mécanique, la densité d'incidence des PAVM est exprimée en cas pour 1000 jours de ventilation mécanique.

Les données manquantes ont été comptabilisées pour chaque variable puis décrites. En cas de données “Missing at random” et lorsque la proportion de données manquantes était inférieure à 20% par variable, une stratégie d’imputation simple non conditionnelle a été retenue : par la moyenne pour les variables quantitatives continues, par la médiane pour les variables quantitatives discrètes et par le mode pour les variables qualitatives (via la librairie “Hmisc” de R®). Des analyses de sensibilité avant et après imputation ont été réalisées afin de vérifier la qualité et la robustesse de l’imputation. Par ailleurs, l’ensemble des données ne contenait pas de valeur extrême ou aberrante

5.2 Analyses bivariées

Des analyses bivariées ont été effectuées pour évaluer les associations brutes entre les données démographiques, cliniques et biologiques et la survenue d’une PAVM à l’aide des tests du Chi 2 (ou du test exact de Fisher) et du test de Student (ou du test de Mann-Whitney) selon le type de variable et les conditions de validité des tests. Le seuil de significativité des tests statistiques était une p-valeur inférieure à 0.05.

5.3 Analyses multivariées

Une analyse multivariée par une régression logistique multiple a été réalisée afin d’étudier les facteurs de risque indépendants de survenue d’une PAVM. Les variables ayant potentiellement un impact sur la survenue d’une PAVM ont été sélectionnées après une réflexion clinique (connaissances issues de la physiopathologie et de la littérature) et statistique (p-valeur < 0.20 dans les analyses bivariées) puis intégrées dans l’analyse multivariée. Le seuil de significativité des tests statistiques était également une p-valeur inférieure à 0.05.

Une analyse multivariée par modèle de Cox a été réalisée afin d’étudier les facteurs de risque indépendants de mortalité chez les patients ayant présenté une PAVM. Les variables d’ajustements utilisées étaient *l’âge > 70 ans, l’IMC > 30 kg/m², un délai entre PAVM et IOT > 10 jours, un rapport PaO₂/F_iO₂ < 100 mmHg, un score IGS II > 40, un score SOFA > 7, une CRP > 200 mg/L, l’efficacité de l’antibiothérapie probabiliste, et l’utilisation d’une corticothérapie*. Ces variables ont été intégrées dans le modèle de Cox. Le seuil de significativité des tests statistiques était également une p-valeur inférieure à 0.05.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R® 4.1.2

6. Aspect éthique

L'étude a été enregistrée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), sous la référence 2226531v0, et a reçu un avis favorable de la commission éthique de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), sous la référence SRLF-CE 22-039. La recherche est non-interventionnelle, se situant hors loi Jardé, et elle répond à la méthodologie de référence MR-004. Les patients et leurs proches sont informés de l'utilisation possible des données recueillies lors de leur séjour par l'intermédiaire d'un document affiché dans le service et les chambres. Ce document les informe également de la possibilité de s'opposer à l'utilisation de ces données.

III. Résultats

1. Population

De Mars 2020 à Juin 2022, 1316 patients ont été admis en réanimation ou en unité de soins continus (USC) et 198 d'entre eux présentaient une pneumopathie à SARS-CoV-2. Parmi ces 198 patients, 84 (42 %) ont été intubés et ventilés de façon invasive et 62 (74 %) d'entre eux ont présenté au moins un épisode de PAVM. Au total, 84 patients ont été inclus dans l'analyse finale (figure 1).

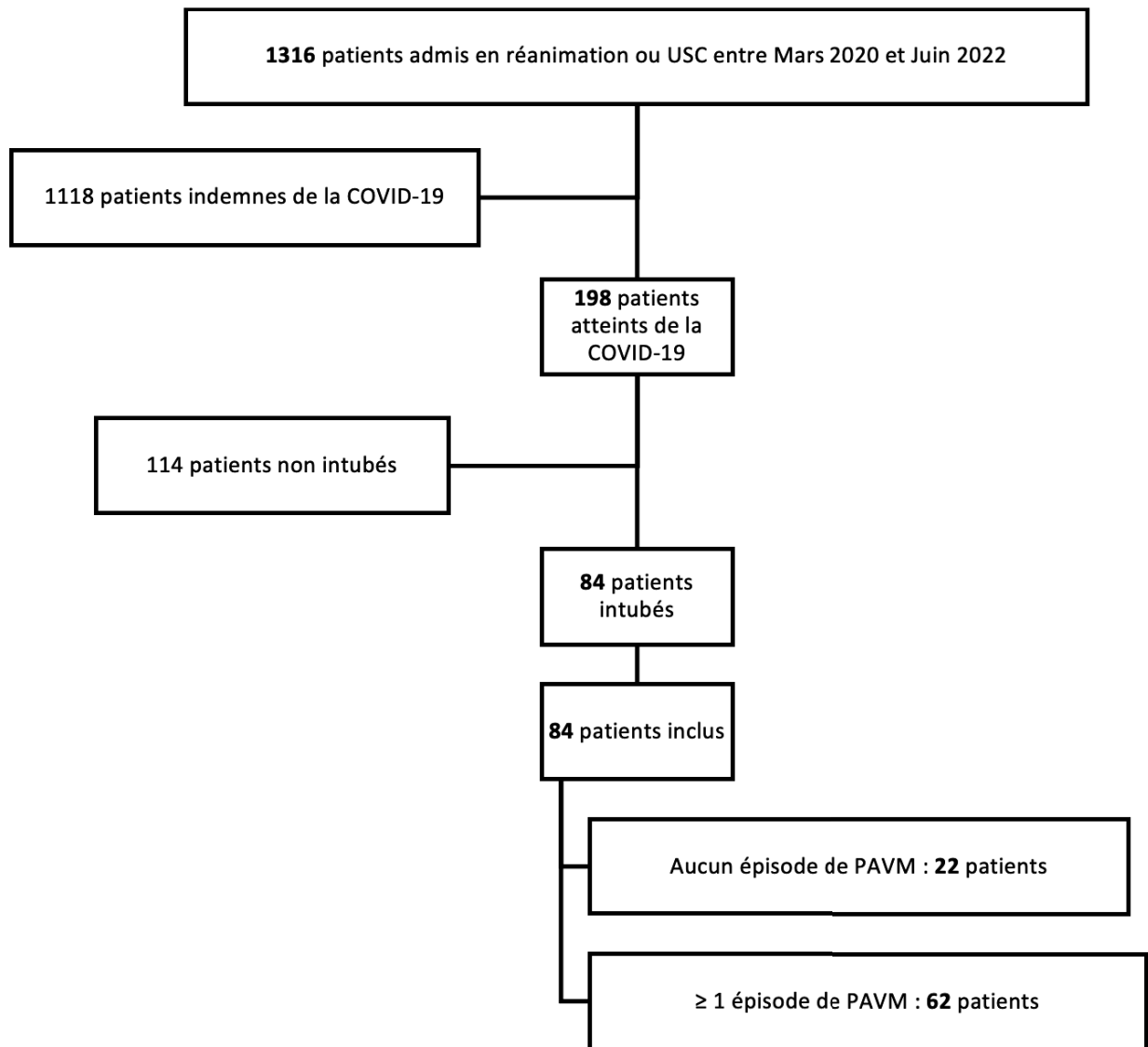


Figure 1 : Diagramme de flux

2. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée à l'admission en réanimation sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Données démographiques (n = 84)	
Age (moy en années et SD)	69,6 (+/- 10,1)
Sexe masculin (nb et %)	59 (70)
IMC (moy et SD)	30,6 (+/- 5,3)
- Normal* (nb et %)	7 (8)
- Surpoids* (nb et %)	31 (37)
- Obésité modérée* (nb et %)	33 (40)
- Obésité sévère* (nb et %)	7 (8)
- Obésité morbide* (nb et %)	6 (7)
Antécédents et maladies chroniques (nb et %)	
HTA	53 (63)
DT1 / DT2	24 (29)
BPCO	7 (8)
Emphysème ou DDB	6 (7)
Asthme	3 (4)
Insuffisance respiratoire chronique	2 (2)
Insuffisance cardiaque chronique	9 (11)
Insuffisance rénale chronique	5 (6)
Cirrhose	2 (2)
Cancer	8 (10)
Hémopathie	4 (5)
VIH	0 (0)
Traitements personnels (nb et %)	
Immunosuppresseur	1 (1)
Corticoïde	0 (0)
Données anamnestiques (nb et %)	
Corticoïdes avant admission	28 (33)
Hydroxychloroquine avant admission	3 (4)
Antibiothérapie avant admission	27 (32)
Co-infection documentée avant admission	7 (8)
Embolie pulmonaire à l'admission	4 (5)
Gravité SDRA (nb et %)	
- Absent	3 (4)
- Leger	1 (1)
- Modéré	19 (23)
- Sévère	60 (72)
Pourcentage d'atteinte pulmonaire (TDM)	
- < 25 %	11 (14)
- 25 – 50 %	21 (26)
- 50 – 75 %	36 (47)
- > 75 %	9 (12)
Scores dans les 24 premières heures (moy et SD)	
IGS II	43 (12)
SOFA	7 (3)
PaO ₂ /F _i O ₂ le plus bas des 24 premières heures	109 (55)

* Normal : IMC < 25. Surpoids : 25 ≤ IMC < 30. Obésité modérée : 30 ≤ IMC < 35. Obésité sévère : 35 ≤ IMC < 40. Obésité morbide : IMC ≥ 40.

Moy : Moyenne ; SD : Ecart-type ; nb : nombre ; IMC : Indice de masse corporel ; HTA : Hypertension ; DT1 / DT2 : Diabète de type 1 ou 2 ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; DDB : Dilatation des bronches ; VIH : Virus de l'immunodéficience humaine ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; IGS II : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; TDM : Tomodensitométrie

Les caractéristiques de la population après prise en charge en réanimation sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée en réanimation

Prise en charge en réanimation (n = 84)	
Délai entre admission et IOT (moy en J et SD)	1,9 (3,4)
Durée de ventilation mécanique (moy en J et SD)	22,4 (20,2)
Antibiothérapie initiale* (nb et %)	25 (30)
Corticothérapie (nb et %)	60 (71)
Durée de la corticothérapie (moy en J et SD)	4,2 (2,6)
Curarisation (nb et %)	76 (90)
Durée de la curarisation (moy en J et SD)	6,8 (5,7)
NO (nb et %)	33 (41)
Durée sous NO (moy en J et SD)	7,5 (5,9)
DV (nb et %)	61 (73)
Séances de DV (moy et SD)	3,1 (1,6)
Catécholamines (nb et %)	79 (96)
Durée sous catécholamines (moy en J et SD)	11,1 (9,6)
ECMO (nb et %)	4 (5)
Délai entre IOT et ECMO (moy en J et SD)	3,8 (2,2)
Trachéotomie (nb et %)	16 (19)
Délai entre IOT et trachéotomie (moy en J et SD)	29,1 (7)
Évolution en réanimation	
Durée de séjour en réanimation (moy en J et SD)	28,1 (24,8)
Durée de séjour à l'hôpital (moy en J et SD)	42,4 (42,2)
Décès (nb et %)	33 (39)
Nombre de patient ayant présenté ≥ 1 PAM (nb et %)	62 (74)

*Antibiothérapie initiale correspond à l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste dans les 24 premières heures de la prise en charge

IOT : Intubation orotrachéale ; moy : Moyenne ; J : Jours ; SD : Ecart type ; % : Pourcentage ; nb : Nombre ; NO : Monoxyde d'azote ; DV : Décubitus ventral ; ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

3. Analyses comparatives des deux groupes de patients

Les analyses comparatives entre les patients ayant présenté une PAVM (PAVM+) et ceux n'en ayant pas présenté (PAVM-), portant sur les caractéristiques initiales et au cours de l'évolution en réanimation, sont représentées par le tableau 3 et le tableau 4.

Tableau 3 : Analyses comparatives sur les caractéristiques initiales de la population

	PAVM- n = 22 (26%)	PAVM+ n = 62 (74%)	ND	p
Données patients				
Age en année (moy et SD)	69.6 (11.7)	69.6 (9.5)	0	0.992
Sexe masculin (nb et %)	13 (59%)	46 (74%)	0	0.183
IMC (moy en kg/m ² et SD)	31.1 (5.8)	30.5 (5.2)	0	0.666
Stade d'IMC				
- Normal* (nb et %)	1 (5%)	6 (10%)	0	0.018
- Surpoids* (nb et %)	10 (45%)	21 (34%)		
- Obésité modérée* (nb et %)	4 (18%)	29 (47%)		
- Obésité sévère* (nb et %)	5 (23%)	2 (3%)		
- Obésité morbide* (nb et %)	2 (9%)	4 (6%)		
HTA (nb et %)	13 (59%)	40 (65%)	0	0.651
DT1 / DT2 (nb et %)	4 (18%)	20 (32%)	0	0.209
BPCO (nb et %)	2 (9%)	5 (8%)	0	0.881
Emphysème ou DDB (nb et %)	0	6 (10%)	0	0.333
Asthme (nb et %)	1 (5%)	2 (3%)	0	0.775
Insuffisance respiratoire chronique (nb et %)	0	2 (3%)	0	0.394
Insuffisance cardiaque chronique (nb et %)	2 (9%)	7 (11%)	0	0.775
Insuffisance rénale chronique (nb et %)	2 (9%)	3 (5%)	0	0.603
Cirrhose (nb et %)	0	2 (3%)	0	0.394
Cancer (nb et %)	3 (14%)	5 (8%)	0	0.426
Hémopathie (nb et %)	1 (5%)	3 (5%)	0	0.956
Immunosuppresseur (nb et %)	0	1 (2%)	0	0.549
Corticoïdes avant admission (nb et %)	5 (23%)	23 (37%)	0	0.219
Hydroxychloroquine avant admission (nb et %)	3 (14%)	0	0	0.003
Antibiothérapie avant admission (nb et %)	11 (50%)	16 (26%)	0	0.037
Pneumopathie à Sars-CoV-2 à l'admission				
Pourcentage atteinte pulmonaire (scanner)				
- < 25 % (nb et %)	2 (10%)	9 (16%)	7	0.539
- 25 – 50 % (nb et %)	7 (37%)	14 (24%)		
- 50 – 75 % (nb et %)	7 (37%)	29 (50%)		
- > 75 % (nb et %)	3 (16%)	6 (10%)		
Gravité du SDRA				
- Absent (nb et %)	3 (14%)	0	1	0.007
- Leger (nb et %)	0	1 (2%)		
- Modéré (nb et %)	7 (33%)	12 (19%)		
- Sévère (nb et %)	11 (53%)	49 (79%)		
PaO ₂ /FiO ₂ le plus bas des 24 premières heures (moy et SD)	133 (82)	101 (40)	1	0.021
Embolie pulmonaire à l'admission (nb et %)	2 (10%)	2 (3%)	2	0.270
Co-infection documentée avant admission (nb et %)	3 (14%)	4 (6%)	0	0.371
IGS II (moy et SD)	44 (13)	42 (12)	0	0.632
SOFA (moy et SD)	6 (3)	7 (3)	0	0.729
Paramètres biologiques à l'admission				
CRP (mg/L)	141 (69)	159 (109)	0	0.484
PCT (ng/L)	1.84 (5.36)	1.20 (2.03)	13	0.466
Leucocyte (G/L)	9.7 (6.6)	9.8 (8.9)	0	0.984
Lactates (mmol/L)	2.1 (1.8)	2.4 (2.6)	0	0.681

PAVM- : Absence de PAVM ; PAVM+ : ≥ 1 épisode de PAVM ; ND : Données manquantes ; p : p-valeur

* Normal : $IMC < 25$. Surpoids : $25 \leq IMC < 30$. Obésité modérée : $30 \leq IMC < 35$. Obésité sévère : $35 \leq IMC < 40$. Obésité morbide : $IMC \geq 40$.

Moy : Moyenne ; SD : Ecart-type ; nb : nombre ; ND : Non disponible ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IMC : Indice de masse corporel ; HTA : Hypertension ; DT1 / DT2 : Diabète de type 1 ou 2 ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; DDB : Dilatation des bronches ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; IGS II : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; CRP : C-Reactiv protein ; PCT : Procalcitonine

Tableau 4 : Analyses comparatives sur les caractéristiques de la population en réanimation

	PAVM- n = 22 (26%)	PAVM+ n = 62 (74%)	ND	p
Prise en charge en réanimation				
Délai entre admission et IOT (moy en J et SD)	2.7 (6.0)	1.6 (1.8)	5	0.197
Durée de ventilation mécanique (moy en J et SD)	7.2 (4.6)	27.1 (20.8)	0	< 0.001
Antibiothérapie initiale* (nb et %)	10 (45%)	15 (24%)	0	0.049
Corticothérapie en réanimation (nb et %)	12 (55)	48 (77)	0	0.041
Durée de la corticothérapie (moy en J et SD)	3,8 (1,7)	4,3 (2,7)	0	0,567
Curarisation (nb et %)	16 (73%)	60 (97%)	0	0.003
Durée de la curarisation (moy en J et SD)	2.1 (2.0)	8.5 (5.7)	1	< 0.001
NO (nb et %)	4 (18%)	29 (50%)	4	0.009
Durée sous NO (moy en J et SD)	4.8 (3.3)	7.9 (6.1)	4	0.316
DV (nb et %)	6 (27%)	55 (89%)	0	< 0.001
Séances de DV (moy et SD)	2.3 (1.0)	3.2 (1.6)	0	0.205
Catécholamines (nb et %)	21 (95%)	58 (97%)	2	0.796
Durée sous catécholamines (moy en J et SD)	4.5 (3.5)	13.4 (10.1)	2	< 0.001
ECMO (nb et %)	0	4 (6%)	0	0.569
Délai entre IOT et ECMO (moy en J et SD)	-	3.8 (2.2)	0	-
Trachéotomie (nb et %)	0	16 (26%)	0	0.008
Délai entre IOT et trachéotomie (moy en J et SD)	-	29.1 (7.0)	0	-
Évolution en réanimation				
Durée de séjour en réanimation (moy en J et SD)	10.9 (10.8)	34.2 (25.5)	0	< 0.001
Durée de séjour à l'hôpital (moy en J et SD)	16.5 (15.8)	51.6 (44.8)	0	< 0.001
Décès (nb et %)	9 (41%)	24 (39%)	0	0.856

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IOT : Intubation oro-trachéale ; moy : Moyenne ; J : Jours ; SD : Ecart type ; % : Pourcentage ; nb : Nombre ; NO : Monoxyde d'azote ; DV : Décubitus ventral ; ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

3.1 Analyse des caractéristiques initiales de la population

Dans cet effectif, l'obésité modérée était plus souvent associée à un premier épisode de PAVM ($p = 0,018$). L'administration d'une antibiothérapie avant l'admission en réanimation était plus souvent associée à l'absence de survenue d'une PAVM (11 (50%) vs 16 (26%), $p = 0,037$). En revanche, aucun autre antécédent n'était associé à la survenue d'une PAVM (tableau 3).

La survenue d'une PAVM était associée à un stade de gravité du SDRA plus important ($p = 0,007$) ainsi qu'un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à l'admission plus faible (133 vs 101, $p = 0,021$). A l'inverse, une atteinte pulmonaire importante objectivée à la tomодensitométrie initiale ne semblait pas être associée à la survenue d'une PAVM ($p = 0,539$). Aucune association entre la survenue d'une PAVM, les différents scores de sévérité (IGS II et SOFA), et les variables biologiques recueillies à l'admission n'a été mise en évidence (tableau 3).

3.2 Analyse des caractéristiques en réanimation

La survenue d'au moins un épisode de PAVM était associée à une durée de ventilation mécanique plus longue ($p < 0,001$). Le délai entre l'admission en réanimation et l'intubation était similaire entre les deux groupes (2,7 jours vs 1,6 jour, $p = 0,197$) (tableau 4).

Le nombre de patient ayant été traité par des curares pendant leur séjour était significativement plus important dans le groupe PAVM+ ($p = 0,003$) et la durée moyenne de curarisation plus longue dans le groupe PAVM+ ($p < 0,001$). Le recours au décubitus ventral était également plus fréquent dans le groupe PAVM+ ($p < 0,001$) sans pour autant que le nombre moyen de séances de décubitus ventral soit plus important dans ce même groupe (2,3 jours vs 3,2, $p = 0,205$) (tableau 4)

Le recours au monoxyde d'azote (NO) était plus fréquent dans le groupe PAVM+ ($p = 0,009$) et la durée totale de traitement par NO n'était pas différente entre les deux groupes (4,8 jours vs 7,0 jours).

Le recours aux catécholamines n'était pas plus fréquent dans le groupe PAVM+ (21 (95%) vs 58 (97%), $p = 0,796$) mais la durée d'administration était plus longue (4,5 jours vs 13,4 jours, $p < 0,001$). Une corticothérapie par Dexaméthasone (dans le cadre du traitement de l'infection par le SARS-CoV-2) était plus fréquente dans le groupe PAVM+ par rapport au groupe PAVM- (12 (55%) vs 48 (77%), $p = 0,041$) sans que l'on observe de différence sur la durée moyenne totale de traitement entre les deux groupes (3,8 jours vs 4,2 jours, $p = 0,567$).

L'introduction d'une antibiothérapie probabiliste dans les 24 premières heures de la prise en charge était moins souvent associée à la survenue d'une PAVM (10 (45%) vs 15 (24%), $p = 0,049$) (tableau 4).

Une trachéotomie a été réalisée, dans le cadre d'un sevrage ventilatoire difficile, chez 16 patients (26%) ayant présenté une PAVM. Aucune n'a été réalisée dans l'autre groupe ($p = 0,008$). Le délai moyen était de 29,1 jours entre l'intubation et la trachéotomie (tableau 4).

Quatre patients ont nécessité une assistance par ECMO. Chacun de ces 4 patients avaient présentés au moins un épisode de PAVM. Deux d'entre eux sont décédés (tableau 4).

4. Incidence de la PAVM en réanimation

Parmi les 84 patients inclus dans l'analyse, 62 (74%) d'entre eux ont présenté au moins un épisode de PAVM. La densité d'incidence des PAVM retrouvées dans notre étude était de 60,49 cas pour 1000 jours de ventilation avec une médiane d'apparition de 6 jours ([IC_{95%}] = 6 [4–11]) (figure 2 et 3).

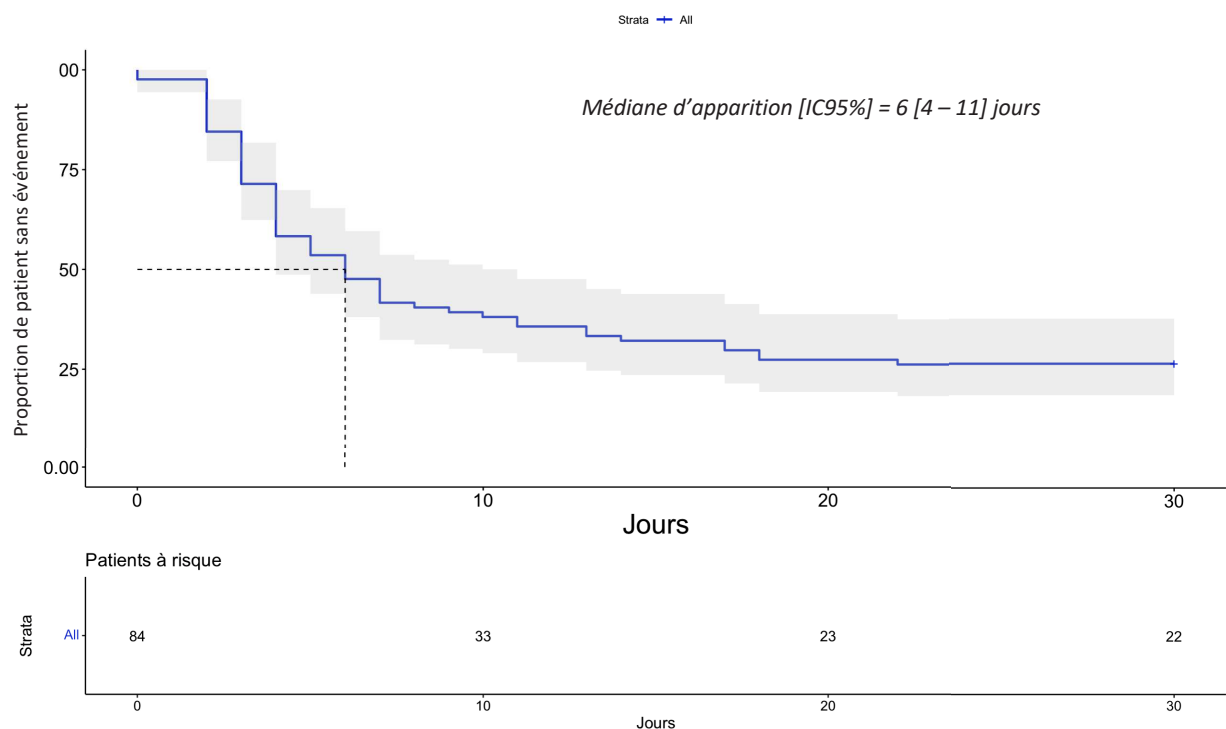


Figure 2 : Densité d'incidence des PAVM

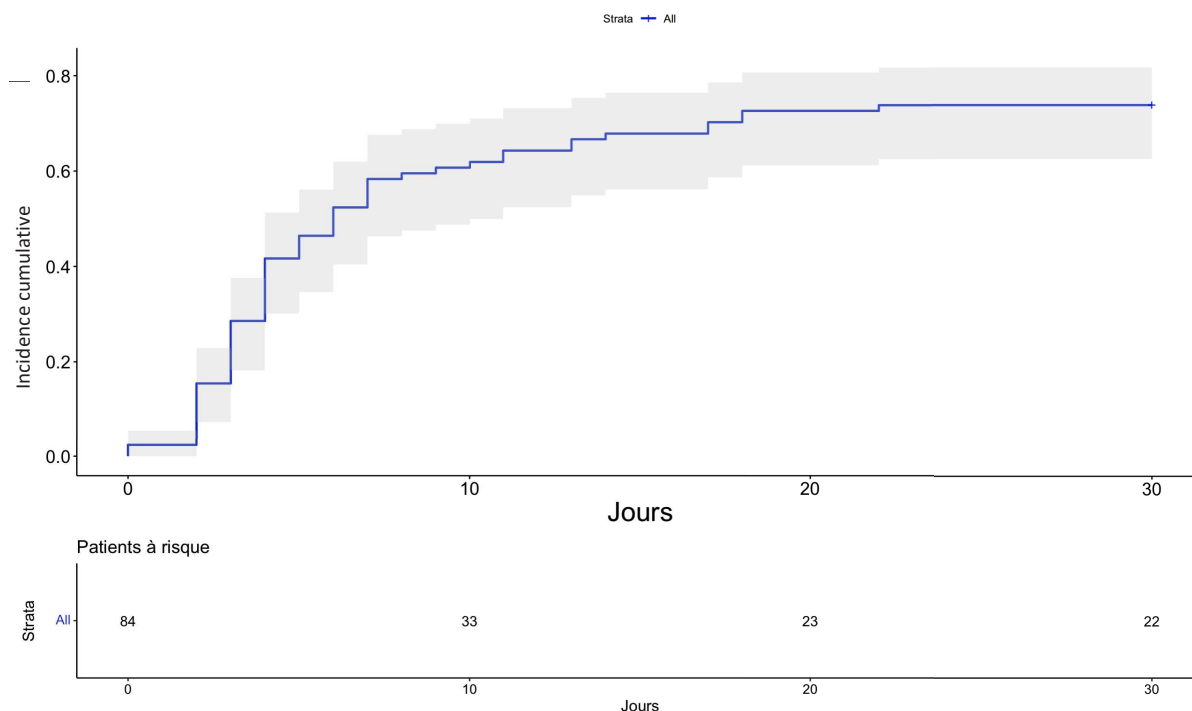


Figure 3 : Incidence cumulée des PAVM

5. Analyse des épisodes de PAVM

5.1. Épidémiologie microbienne lors des différentes PAVM

Parmi les 62 patients ayant présenté au moins 1 épisode de PAVM, 32 (38%) ont présenté 2 épisodes de PAVM, 13 (15%) ont présenté 3 épisodes de PAVM, 6 (7%) ont présenté 4 épisodes de PAVM, et 3 (4%) ont présenté 5 épisodes de PAVM au cours de leur séjour en réanimation. Une documentation microbiologique a été obtenue pour chaque épisode de PAVM. Le nombre d'infections polymicrobiennes semble augmenter avec le nombre de récurrences de PAVM ($p = 0,01$) (tableau 5).

Tableau 5 : Nombre de pathogènes et d'infections polymicrobiennes par épisode de PAVM

	PAVM 1	PAVM 2	PAVM 3	PAVM 4	PAVM 5
Patients (nb et %)	62 (74%)	32 (38%)	13 (15%)	6 (7%)	3 (4%)
Pathogènes identifiés (nb)	80	47	27	11	4
Infection polymicrobienne (nb et %)	18 (29)	13 (40)	8 (62)	4 (67)	1 (33)

Les principaux agents infectieux retrouvés sont *Pseudomonas aeruginosa* (19%), *Staphylococcus aureus* (17%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Klebsiella oxytoca* (6%), *Streptococcus pneumoniae* (5%), et *Escherichia coli* (5%) (figure 4).

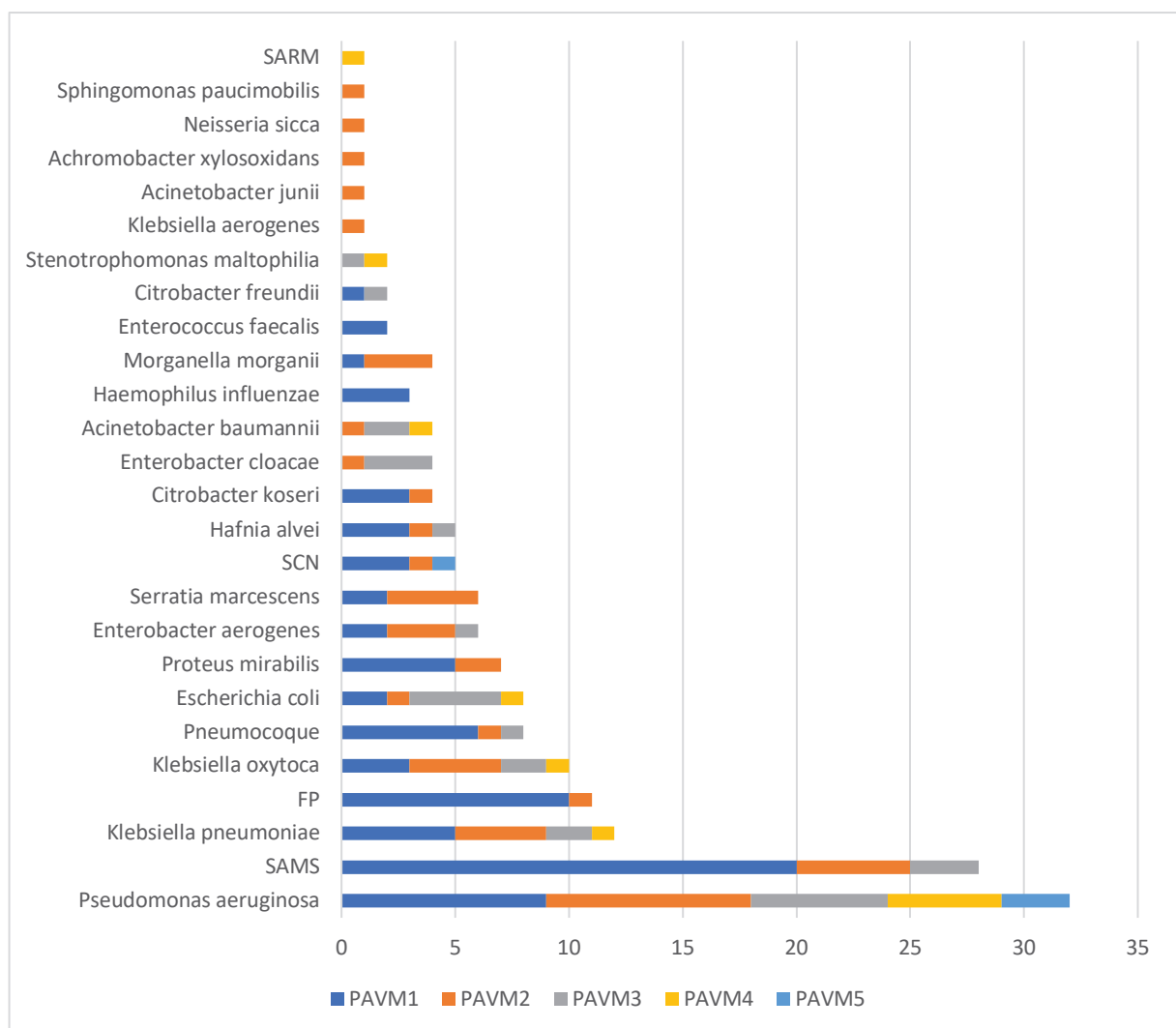


Figure 4 : Répartition de l'ensemble des différents agents pathogènes par épisode de PAVM

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; *SAMS* : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline ; *SCN* : *Staphylocoque* à coagulase négative ; *FP* : Flore polymorphe ; *PAVM* : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

5.2. Description des différents épisodes de PAVM

La survenue des différents épisodes de PAVM n'était pas associée à des variations des scores IGS II et SOFA. En revanche, la récurrence de PAVM semblait être associée à une augmentation des rapports P_aO_2/F_iO_2 au moment du diagnostic ($p = 0,01$) (tableau 6).

Il n'a pas été mis en évidence d'associations entre les différentes variables biologiques (CRP, PCT, Leucocyte) et la survenue des différents épisodes de PAVM (figure 5).

Tableau 6 : Description des différentes pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

	PAVM 1	PAVM 2	PAVM 3	PAVM 4	PAVM 5
Nombre de patients (nb et %)	62 (74%)	32 (38%)	13 (15%)	6 (7%)	3 (4%)
Score IGS2 (moy et SD)	42 (9)	42 (9)	41 (12)	39 (5)	37 (2)
Score SOFA (moy et SD)	7 (2)	6 (2)	6 (2)	5 (2)	3 (3)
Rapport P/F (moy et SD)	115 (53)	137 (50)	159 (90)	164 (54)	215 (66)
Délai entre la PAVM et l'IOT (moy en J et SD)	11 (48)	28 (67)	29 (18)	41 (34)	43 (5)
CRP (moy en mg/L et SD)	202 (105)	184 (98)	105 (50)	115 (56)	47 (25)
Antibiothérapie efficace (nb et %)	46 (74)	18 (56)	11 (85)	5 (83)	2 (67)

Moy : Moyenne ; SD : Ecart-type ; nb : nombre ; IGS II : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; IOT : Intubation orotrachéale ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

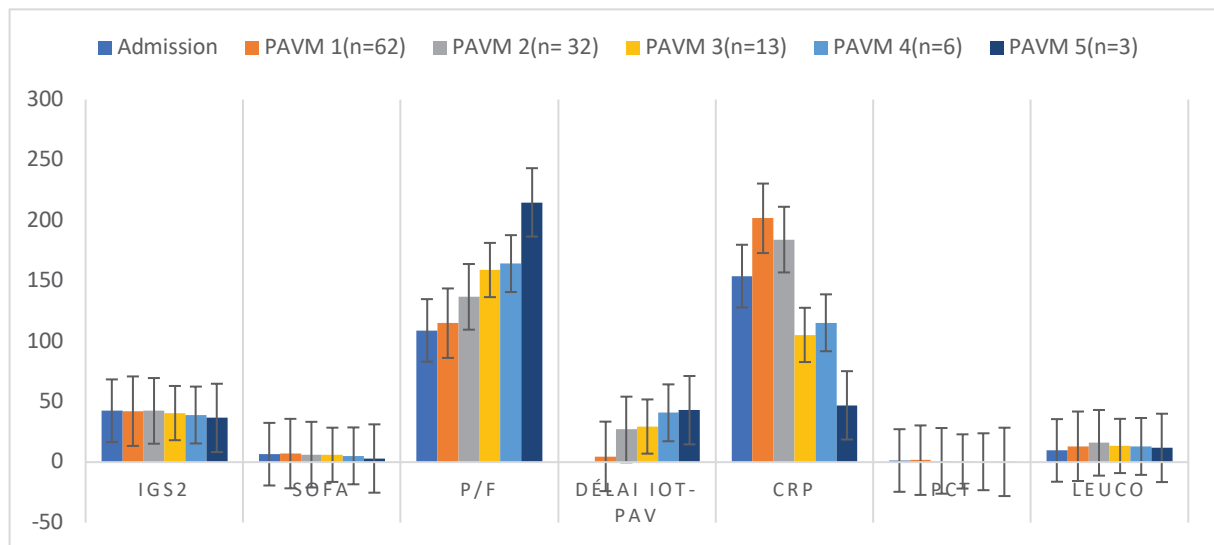


Figure 5 : Évolution des différents scores pronostic, PaO_2/FiO_2 , délai entre intubation et PAVM et valeurs biologiques au cours des différents épisodes de PAVM

IGS 2 : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; P/F : PaO₂/FiO₂ ; IOT : Intubation orotrachéale ; PAV : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; CRP : C-Reactive Protein ; PCT : Procalcitonine ; Leuco : Leucocyte

6. Analyse des facteurs de risque indépendants de PAVM

Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée afin d'étudier les différents facteurs de risque indépendants de PAVM (tableau 7). La présence d'un rapport PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg dans les premières 24h en réanimation semblait être un facteur de risque indépendant de PAVM (OR 31,33 [2,43 – 1352,57], p = 0,026). De la même façon, la mise en décubitus ventral semblait être associée à la survenue d'une PAVM (OR 110,12 [9,97 – 3725,31], p < 0,001). A l'inverse, l'introduction d'une antibiothérapie avant l'admission en réanimation était un facteur protecteur de PAVM (OR 0,12 [0,02 – 0,62], p = 0,018). Aucune autre différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les autres variables étudiées (tableau 7). Les différentes variables étudiées dans l'analyse des facteurs de risque de PAVM ont été représentées par un Forest plot (Figure 5)

Tableau 7 : Facteurs de risque indépendants de PAVM

	OR [IC95%]	P
Age (> 70 ans)	2.06 [0.41 – 12.22]	0.391
Sexe (Homme)	3.26 [0.63 – 20.15]	0.171
IMC (> 30 kg/m ²)	1.95 [0.37 – 11.01]	0.428
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ (< 100 mmHg)	31.33 [2.43 – 1352.57]	0.026
Score IGS2 (> 40)	0.55 [0.07 – 3.94]	0.552
Score SOFA (> 7)	1.72 [0.28 – 10.89]	0.551
Antibiothérapie avant admission	0.12 [0.02 – 0.62]	0.018
Antibiothérapie initiale *	1.27 [0.25 – 7.44]	0.779
Corticothérapie	2.20 [0.34 – 15.15]	0.407
Curarisation	6.57 [0.51 – 130.91]	0.173
Monoxyde d'azote	1.00 [0.15 – 6.27]	0.999
Décubitus ventral	110.12 [9.97 – 3725.31]	< 0.001

*Antibiothérapie initiale correspond à l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste dans les 24 premières heures de la prise en charge

OR : Odds Ratio ; IMC : Indice de masse corporelle ; IGS 2 : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

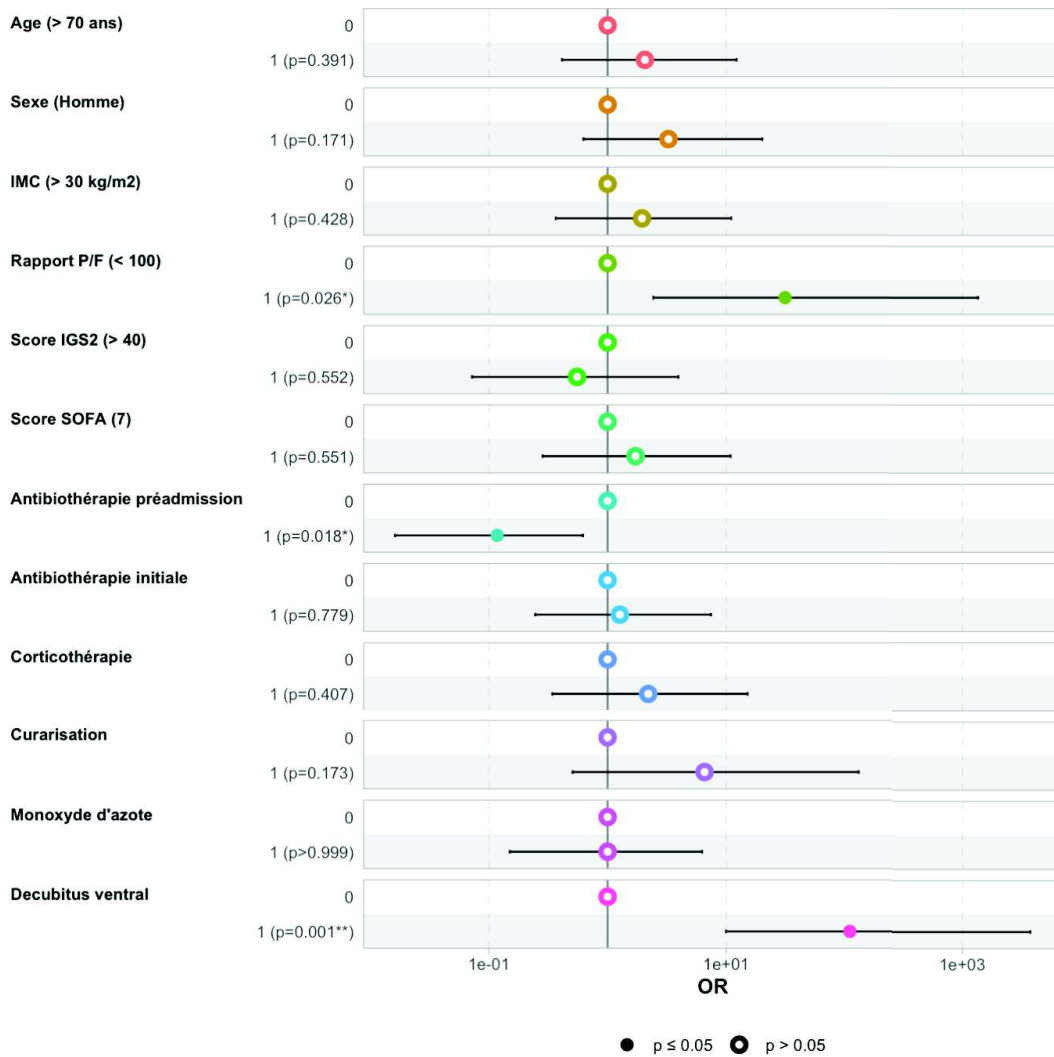


Figure 6 : Facteurs de risque indépendants de PAVM

7. Analyse de la durée de séjour et de la mortalité en réanimation

La durée de séjour en réanimation était plus importante dans le groupe PAVM+ (10,9 jours vs 34,2 jours, $p < 0,001$). Il en est de même pour la durée de séjour à l'hôpital (16,5 vs 51,6, $p < 0,001$). La mortalité toutes causes confondues n'était pas différente entre les deux groupes (9 (41%) vs 24 (39%), $p = 0,856$) (tableau 4). L'analyse de survie par l'estimateur de Kaplan-Meier à J120 ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR 0,75 [0,35 – 1,63], $p = 0,472$) (figure 7).

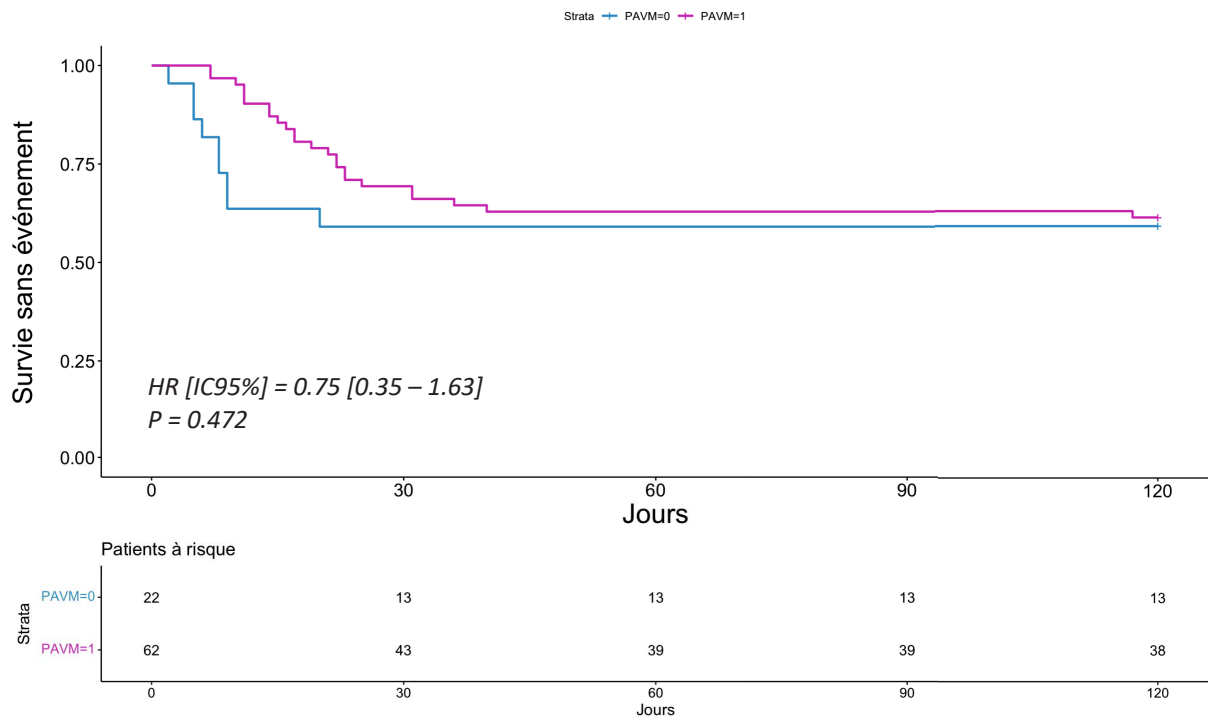


Figure 7 : Courbes de survie selon la survenue d'une PAVM (Kaplan-Meier) à 120 jours

8. Analyse des facteurs de risque indépendants de mortalité des PAVM

Une analyse multivariée par modèle de Cox a été effectuée afin d'étudier les différents facteurs de risque indépendants de mortalité chez les patients ayant développé une PAVM (tableau 8). Un âge supérieur à 70 ans semble être un facteur de risque indépendant de mortalité (HR 7,67 [2,15 – 27,30], p = 0,002). A l'inverse, une PAVM traitée de manière efficace par antibiothérapie semble être un facteur protecteur sur la mortalité (HR 0,17 [0,05 – 0,51], p = 0,002). Les différentes variables étudiées ont été représentées par un Forest plot (Figure 6).

Tableau 8 : Facteurs de risque indépendants de mortalité chez les patients avec PAVM

	HR [IC95%]	P
Age (> 70 ans)	7.67 [2.15 – 27.30]	0.002
IMC (> 30 kg/m ²)	0.48 [0.19 – 1.19]	0.114
Délai entre la PAVM et l'IOT (> 10 jours)	0.40 [0.05 – 3.38]	0.399
Rapport P _a O ₂ /F _i O ₂ (< 100)	2.32 [0.79 – 6.78]	0.124
Score IGS II (> 40)	1.04 [0.36 – 2.99]	0.947
Score SOFA (> 7)	0.69 [0.22 – 2.13]	0.514
CRP (> 200 mg/L)	2.26 [0.79 – 6.45]	0.128
Antibiothérapie efficace	0.17 [0.05 – 0.51]	0.002
Corticothérapie	2.19 [0.59 – 8.11]	0.241

HR : Hazard Ratio ; IMC : Indice de masse corporelle ; PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IOT : Intubation oro-trachéale ; IGS II : Index de gravité simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; CRP : C-Reactiv protéin

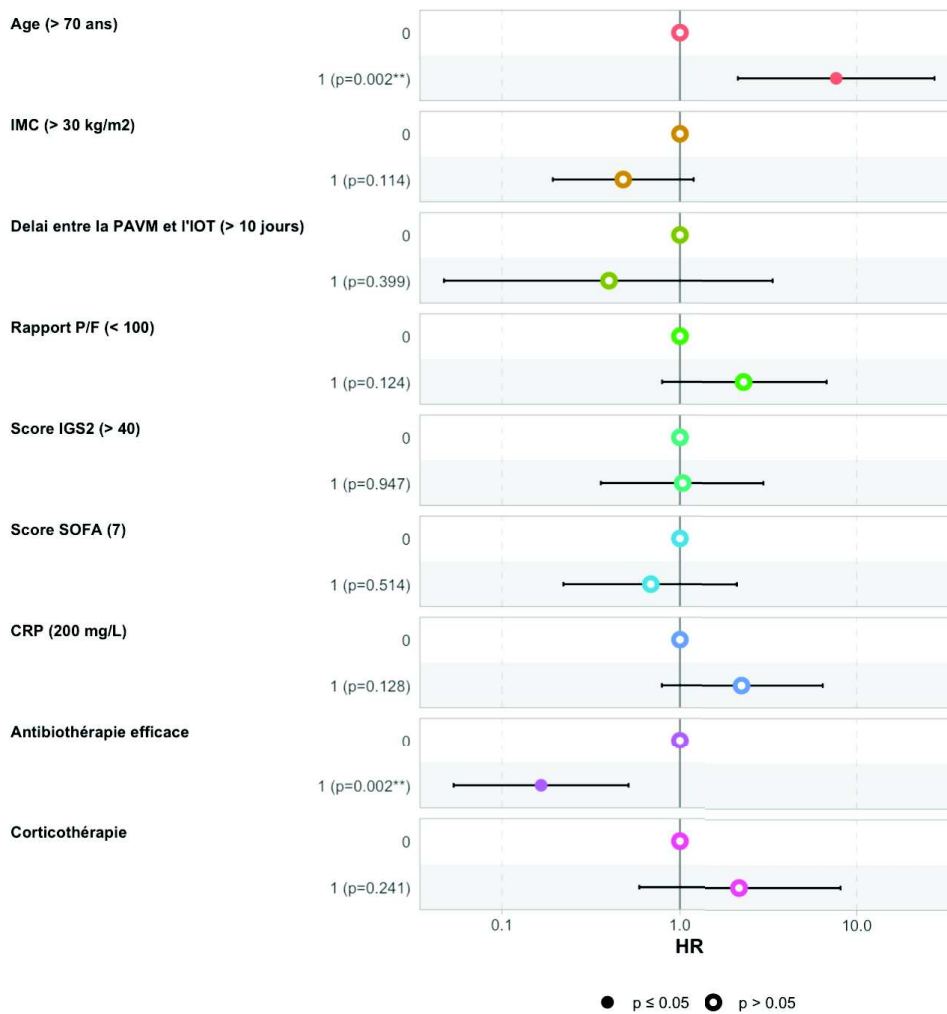


Figure 7 : Facteurs de risque indépendants de mortalité chez les patients ayant développé une PAVM (Forest plot)

IV. Discussion

Au cours de ce travail, nous avons mis en évidence un taux d'incidence des PAVM élevé (74 %) avec une densité d'incidence également élevée de 60,49 cas / 1000 jours de ventilation. Les taux d'incidence des PAVM chez les patients infectés par la COVID-19 varient entre les études. Dans une cohorte observationnelle multicentrique, *Grasselli et al.* rapportent une prévalence de la PAVM proche des 50% avec une densité d'incidence de 26 PAVM pour 1000 jours de ventilation (26). D'autres études retrouvent des incidences allant de 29% jusqu'à plus de 64% (27,28). Dans une grande cohorte prospective incluant plus de 4000 patients du réseau REVA, l'incidence de la PAVM était proche de 60 % (4). Bien que les taux d'incidence soient variables entre les études, l'incidence des PAVM semble plus importante chez les patients atteints de la COVID-19 (29) et également plus important que chez les patients en SDRA sévère indemnes de la COVID-19 (30). De plus, une méta-analyse récente montre que le risque de développer une PAVM chez les malades intubés en réanimation est trois fois plus important en cas de pneumopathie à SARS-CoV-2 (31).

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'incidence élevée des PAVM dans cette étude.

L'incidence du SDRA est plus importante chez les patients intubés lors d'une pneumopathie à SARS-CoV-2 (32) et le SDRA est un facteur de risque établi de PAVM (33). D'ailleurs, les patients ayant présenté une PAVM étaient plus graves ; outre l'hypoxémie plus importante, ces patients bénéficiaient plus souvent d'une curarisation, d'une administration plus longue de monoxyde d'azote et de séances de décubitus ventral plus nombreuses.

Le diagnostic de PAVM est rendu difficile car les aspirations endotrachéales (AET) peuvent ne pas permettre de différencier facilement la colonisation des voies aériennes, d'une trachéo-bronchite ou d'une authentique surinfection bactérienne même en utilisant les seuils quantitatifs recommandés (34). Dans notre étude, la documentation des PAVM était dans 94% des cas réalisée par des AET qui potentiellement sont responsables d'une surestimation des PAVM (24). De plus, la similitude des signes cliniques entre l'infection à SARS-CoV-2, le SDRA, et la PAVM rend le diagnostic encore plus difficile. Il est donc possible que le diagnostic de PAVM soit sur estimé.

Des travaux antérieurs ont montré qu'un des facteurs de risque d'infection nosocomiale chez les patients de réanimation est l'altération des fonctions immunitaires (35). Chez les patients atteints de la COVID-19, il existe un état hyper inflammatoire avec une altération des

fonctions immunitaires liés au sepsis (36). En particulier, la libération importante de la fraction C5a du complément rapporté à la COVID-19 entraîne une altération des polynucléaires neutrophiles et pourrait, en partie, expliquer le risque plus important d'infections nosocomiales (37).

Une durée prolongée de ventilation mécanique pourrait également expliquer le taux élevé de surinfections pulmonaires. Au sein de cet effectif, la durée de ventilation mécanique était significativement plus longue dans le groupe ayant présenté un épisode de PAVM (27,1 jours vs 7,2 jours, $p < 0,001$). Bien qu'il soit difficile d'évaluer précisément la morbidité associée aux PAVM, plusieurs études retrouvent également des durées de ventilation plus longues chez les patients ayant développé une PAVM en réanimation. Dans une méta-analyse s'intéressant aux patients traumatisés crâniens, *Li et al.* ont montré que les PAVM augmentaient significativement la durée moyenne de ventilation mécanique (38). D'autres études retrouvent une prolongation de la durée de ventilation mécanique de 7 à 10 jours après un premier épisode de PAVM (22,29). Plus récemment, dans une cohorte européenne rétrospective multicentrique évaluant la relation entre PAVM et mortalité chez les patients atteints de pneumopathie à SARS-CoV-2, la PAVM était également associée à une durée de ventilation mécanique plus longue et à une durée de séjour en réanimation plus longue (39). *Grasselli et al.* ont également démontré que les infections associées aux soins dans une population de patients atteints par la COVID-19 étaient associées à des durées de ventilation significativement plus longues que celles des patients non infectés (24 vs 9 jours) (40).

Après la publication de l'essai « RECOVERY », l'administration de corticostéroïdes a pris une place importante dans la prise en charge des pneumonies graves à SARS-CoV-2 (41). Dans notre étude, 77% des patients ayant présenté une PAVM ont bénéficié d'une corticothérapie pendant l'hospitalisation, contre 55% dans l'autre groupe ($p = 0,041$). Les données dans la littérature à propos de l'association entre la survenue d'une PAVM et la corticothérapie sont contradictoires. *Lamouche-Wilquin et al.*, dans une étude cas-témoin multicentrique incluant plus de 600 patients COVID-19 dans 15 services de réanimation en France, retrouvent une incidence des PAVM de 52% avec un risque de survenue ajusté sur l'âge, l'IMC et les comorbidités, plus important ($RR = 1,29$) en cas de corticothérapie introduite avant ou pendant l'hospitalisation. Les profils de résistances bactériennes ne différaient pas entre les deux groupes et la mortalité associée aux PAVM était plus élevée (42). Dans une large cohorte prospective multicentrique, incluant plus de 3500 patients, les patients traités par dexaméthasone pour un COVID-19 sévère avaient un risque majoré d'infection des voies respiratoires et notamment de PAVM (43). A l'inverse, dans un essai clinique randomisé

évaluant l'impact de la dexaméthasone sur la durée de ventilation mécanique, mené dans 41 unités de soins intensifs au Brésil et incluant 300 patients, l'incidence de la PAVM était similaire entre les deux groupes (44). Les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer que la corticothérapie soit associée à une augmentation de l'incidence des PAVM mais suggèrent une utilisation prudente de ce traitement.

L'analyse multivariée retrouve comme facteurs de risque indépendants de PAVM un rapport $P_aO_2/F_iO_2 < 100$ mmHg dans les premières 24h. 79 % des patients ayant présenté une PAVM évoluaient vers un SDRA sévère. Ce résultat semble en accord avec la littérature, la gravité de la maladie étant un des principaux facteurs de risque reconnus de PAVM (45). Dans l'étude « COVID-ICU », la durée médiane de ventilation augmentait avec la gravité du SDRA (respectivement 13, 21, et 30 jours pour des SDRA léger, modéré, et sévère) (4). Ainsi, l'association entre la gravité du SDRA, la durée prolongée de ventilation et donc l'exposition au risque de PAVM peut expliquer que l'hypoxémie sévère soit un facteur de risque de PAVM dans notre travail.

Le décubitus ventral apparaît comme un facteur de risque indépendant de PAVM. 73% des patients inclus ont bénéficié d'au moins une séance de DV. De la même manière, dans une étude multicentrique incluant plus de 1000 patients atteints de la COVID-19, 61% d'entre eux ont bénéficié d'au moins une séance de DV (46). Comparativement, seulement 16% des patients présentant un SDRA sévère inclus dans l'étude « LUNG SAFE » ont reçu ce traitement (47). Le recours au DV semble plus fréquent chez les patients infectés par la COVID-19. Cependant, le lien entre DV et PAVM ne peut être clairement établi. Dans une large étude randomisée incluant 21 services de réanimation, *Guerin et al.* ont rapporté des densités d'incidence plus faibles de PAVM chez les patients recevant au moins huit heures de DV par jour par rapport à ceux n'en recevant pas (48). Cependant, dans une étude prospective observationnelle à partir de la base de données OUTCOMREA, le DV n'influçait pas l'incidence des PAVM (49). Les durées de séjour, de ventilation, et de curarisation prolongée sont des facteurs de confusion pouvant expliquer l'association retrouvée entre le DV et la PAVM dans notre étude. Ainsi, le DV pourrait être un marqueur de sévérité plutôt qu'un facteur de risque.

L'introduction d'une antibiothérapie avant l'admission était un facteur protecteur de survenue d'une PAVM. Une antibiothérapie prophylactique (c'est à dire probabiliste et sans documentation microbiologique) pourrait réduire l'incidence des PAVM parmi les patients ayant une pneumopathie à COVID-19 (40) mais cela favoriserait également le risque de survenue d'une PAVM à germes multi-résistants (50). Ce résultat semble en contradiction par

rapport aux données de la littérature. Il est difficile de conclure étant donné que ces antibiothérapies étaient introduites sans documentation microbiologique et qu'il est donc impossible de savoir si une surinfection bactérienne en sus de la pneumonie à SARS-CoV-2 était effectivement présente.

Dans notre étude, la mortalité était de 39 % chez les patients ayant présenté au moins un épisode de PAVM, sans différence significative entre les deux groupes. De la même manière, l'estimation globale de la mortalité était de 42% dans une méta-analyse s'intéressant spécifiquement aux PAVM chez les patients adultes atteints de pneumopathie à SARS-CoV-2. Dans cette même étude, la survenue d'une PAVM n'était pas associée à une surmortalité (31). Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils sont présentés en taux bruts de mortalité et non en taux de mortalité attribuables aux PAVM. Plus récemment, à partir du réseau de surveillance « REA-REZO », *Vacheron et al.* ont estimé la mortalité attribuable liée à la PAVM chez les patients COVID-19, en comparaison avec les patients admis en réanimation depuis 2016 avant la pandémie et avec les patients indemnes de la COVID-19 admis en réanimation pendant la pandémie. Les patients atteints de la COVID-19 présentaient un risque de décès plus faible sans PAVM et une mortalité attribuable à la PAVM plus élevée, avec plus de 9% de la mortalité globale liée à la PAVM (51). Il ressort de notre travail, de manière similaire au reste de la littérature, que la mortalité attribuable à la PAVM reste débattue (20).

Après analyse multivariée, un âge supérieur à 70 ans semble être un facteur de risque indépendant de mortalité des PAVM. Les personnes âgées peuvent avoir un profil à risque plus élevé en raison de la physiopathologie du vieillissement et des comorbidités s'installant avec l'âge. Ce résultat semble cohérent avec la littérature. *Blot et al.*, dans une analyse secondaire de la base de données EU-VAP incluant 27 unités de soins intensifs en Europe, ont mis en évidence un risque de mortalité plus élevé chez les patients de plus de 65 ans (50 % contre 35 %, $p = 0,036$) (52).

Une antibiothérapie d'emblée efficace apparaît comme un facteur protecteur de mortalité des PAVM. Lors du premier épisode de PAVM, l'antibiothérapie était efficace dans 74% des cas. Les informations sur les résistances des agents pathogènes responsables de PAVM chez les patients atteints de la COVID-19 sont rares dans la littérature. Une méta analyse récente portant sur les différents micro-organismes responsables de PAVM dans ce contexte, parue en Juin 2022, retrouve des résistances plus fréquentes aux antibiotiques pendant la pandémie (53).

Les principaux agents pathogènes retrouvés lors des différents épisodes de PAVM sont *Pseudomonas aeruginosa* (19%), *Staphylococcus aureus* (17%), et *Klebsiella spp* (14%). Les entérobactéries représentaient 42% des micro-organismes incriminés dans les PAVM. Ces résultats sont comparables avec ceux de la littérature (40). L'écologie microbienne semble similaire à celle des PAVM hors contexte de COVID (51).

Ce travail présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, les résultats sont donc à interpréter avec prudence mais ils reflètent la pratique quotidienne de la prise en charge des patients présentant une pneumonie grave à SARS-CoV-2. Par ailleurs, son caractère monocentrique fait que les résultats observés ne sont pas forcément transposables à d'autres équipes, en termes de traitements utilisés (par exemple, aucun patient n'a reçu de Tocilizumab) ou de méthode diagnostique microbiologique (aspiration trachéale, prélèvement bronchique protégé, prélèvement dirigé per-fibroscopie ou lavage broncho-alvéolaire), dont la rentabilité peut varier. De plus, les résistances bactériennes n'ont pas été colligées de manière exhaustive, ce qui aurait pu apporter un éclairage sur le taux élevé d'antibiothérapies probabilistes inefficaces.

V. Conclusion

Cette étude nous permet de constater que les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une plus grande susceptibilité de développer une PAVM.

Il a été mis en évidence une association entre la survenue d'une PAVM et la sévérité de l'atteinte respiratoire initiale liée au SARS-CoV-2 ainsi qu'un risque accru de mortalité chez les plus âgés.

Il est probable que la sévérité de l'atteinte respiratoire initiale et la survenue secondaire d'un SDRA aient contribué à une incidence élevée de PAVM. Néanmoins, il est possible qu'il existe une réelle difficulté sur le plan microbiologique car les techniques de prélèvements ont pu surestimer le diagnostic de PAVM.

VI. Bibliographie

1. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
2. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1985.
3. Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML, Schmidt MA, Jewell BL, Flores JP, et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1923.
4. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. janv 2021;47(1):60-73.
5. Bouglé A. Le livre de l'interne – Réanimation. :803.
6. Coppadoro A, Bellani G, Foti G. Non-Pharmacological Interventions to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Respir Care*. déc 2019;64(12):1586-95.
7. Feldman C, Kassel M, Cantrell J, Kaka S, Morar R, Goolam Mahomed A, et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J*. mars 1999;13(3):546-51.
8. Li Bassi G, Luque N, Martí JD, Aguilera Xiol E, Di Pasquale M, Giunta V, et al. Endotracheal Tubes for Critically Ill Patients. *Chest*. mai 2015;147(5):1327-35.
9. Guerin R. Pneumopathies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique. :15.
10. Clavier T, Lefevre-Scelles A, Veber B. Pneumopathie acquise en réanimation : Que faut-il chercher et traiter en dehors de l'infection bactérienne
11. Georges Offenstadt et al. (eds.) - Réanimation - Le Traité de référence en Médecine Intensive – Réanimation 6 volumes complets (2016, Elsevier Masson)
12. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, Curran MD, Parmar S, Khokhar F, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care Lond Engl*. 11 janv 2021;25(1):25.
13. On behalf of the coVAPid study Group, Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, 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.
14. Wicky PH, Niedermann MS, Timsit JF. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care*. déc 2021;25(1):153, s13054-021-03571-z.
15. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. janv 2021;93(1):275-99.
16. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J*

Transl Med. 15 sept 2020;18:353.

17. Timsit JF, Esaïed W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 29 nov 2017;6:2061.
18. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2017;36(11):1999-2006.
19. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2017. Publié le 13 septembre 2019, www.santepubliquefrance.fr
20. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. août 2013;13(8):665-71.
21. Wu D, Wu C, Zhang S, Zhong Y. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Front Pharmacol*. 9 mai 2019;10:482.
22. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest*. déc 2002;122(6):2115-21.
23. Commission implementing decision (EU) 2018 / 945 - of 22 June 2018 - on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions.
24. Dahyot S, Lemee L, Pestel-Caron M. Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Rev Mal Respir*. déc 2017;34(10):1098-113.
25. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
26. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1574-81.
27. Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, Dentone C, Vena A, Robba C, et al. Incidence and Prognosis of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 3 févr 2021;10(4):555.
28. Contou D, Cally R, Sarfati F, Desaint P, Fraissé M, Plantefève G. Causes and timing of death in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care*. 23 févr 2021;25:79.
29. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. nov 2017;36(11):1999-2006.
30. Forel JM, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care Lond Engl*. 12 déc 2012;16(2):R65.
31. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, Marino C, Ingoglia G, Alessi M, et al. Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. 7 mai 2021;10(5):545.
32. 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.* 2021;47(2):188-98.

33. Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, Dhanani JA, Kollef M, Lipman J, et al. Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Med.* déc 2020;46(12):2168-83.

34. François B, Laterre PF, Luyt CE, Chastre J. The challenge of ventilator-associated pneumonia diagnosis in COVID-19 patients. *Crit Care Lond Engl.* 5 juin 2020;24(1):289.

35. Conway Morris A, Datta D, Shankar-Hari M, Stephen J, Weir CJ, Rennie J, et al. Cell-surface signatures of immune dysfunction risk-stratify critically ill patients: INFECT study. *Intensive Care Med.* mai 2018;44(5):627-35.

36. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* mars 2013;13(3):260-8.

37. Carvelli J, Demaria O, Vély F, Batista L, Chouaki Benmansour N, Fares J, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. *Nature.* déc 2020;588(7836):146-50.

38. Li Y, Liu C, Xiao W, Song T, Wang S. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care.* 2020;32(1):272-85.

39. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoas P, Metzeldar M, Du Cheyron D, Lambiotte F, et al. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care Lond Engl.* 25 mai 2021;25(1):177.

40. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest.* août 2021;160(2):454-65.

41. 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.

42. Lamouche-Wilquin P, Souchard J, Pere M, Raymond M, Asfar P, Darreau C, et al. Early steroids and ventilator-associated pneumonia in COVID-19-related ARDS. *Crit Care Lond Engl.* 2 août 2022;26(1):233.

43. Reyes LF, Rodriguez A, Bastidas A, Parra-Tanoux D, Fuentes YV, García-Gallo E, et al. Dexamethasone as risk-factor for ICU-acquired respiratory tract infections in severe COVID-19. *J Crit Care.* juin 2022;69:154014.

44. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1-11.

45. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 10 mars 2020;1-19.

46. Langer T, Brioni M, Guzzardella A, Carlesso E, Cabrini L, Castelli G, et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care.* 6 avr 2021;25:128.

47. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in

Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788-800.

48. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 6 juin 2013;368(23):2159-68.

49. Mounier R, Adrie C, Français A, Garrouste-Orgeas M, Cheval C, Allaouchiche B, et al. Study of prone positioning to reduce ventilator-associated pneumonia in hypoxaemic patients. *Eur Respir J*. avr 2010;35(4):795-804.

50. Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, Fabian TC, Croce MA, Magnotti LJ. Reinventing the wheel: Impact of prolonged antibiotic exposure on multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. août 2018;85(2):256-62.

51. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Comparot S, et al. Attributable Mortality of Ventilator-associated Pneumonia Among Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2022;206(2):161-9.

52. Blot S, Koulenti D, Dimopoulos G, Martin C, Komnos A, Krueger WA, et al. Prevalence, Risk Factors, and Mortality for Ventilator-Associated Pneumonia in Middle-Aged, Old, and Very Old Critically Ill Patients*: *Crit Care Med*. mars 2014;42(3):601-9.

53. Velásquez-Garcia L, Mejia-Sanjuanelo A, Viasus D, Carratalà J. Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia and Resistance to Antibiotics in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Biomedicines*. 24 mai 2022;10(6):1226.

Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique chez les patients présentant une infection respiratoire à SARS-CoV-2 en réanimation

Contexte : La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) est la principale cause d'infection nosocomiale en réanimation. De nombreux patients atteints de la COVID-19 nécessitent une ventilation mécanique invasive et sont exposés au risque de PAVM. L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'incidence de la PAVM chez les patients ayant présenté une pneumopathie à SARS-CoV-2, puis secondairement, de les caractériser et d'en identifier les facteurs de risque.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant tous les patients adultes ayant présenté une pneumopathie virale à SARS-CoV-2 ayant conduit à une intubation orotrachéale et à une ventilation mécanique invasive pour une durée minimale de 48h au sein du service de réanimation polyvalente du CH de Dieppe. Le critère de jugement principal était l'incidence d'une PAVM. Les critères de jugements secondaires étaient les facteurs de risque de survenue et de mortalité d'une PAVM, l'épidémiologie microbienne, la durée de séjour et la mortalité en réanimation.

Résultats : Au total, 62 patients parmi les 84 patients inclus dans l'étude ont présenté au moins un épisode de PAVM. La densité d'incidence de la PAVM était de 60,49 cas pour 1000 jours de ventilation avec une médiane d'apparition de 6 jours. Les facteurs de risque indépendants de survenue d'une PAVM étaient un rapport $P_aO_2/F_iO_2 < 100$ mmHg et le décubitus ventral. L'âge supérieur à 70 ans était le seul facteur de risque retrouvé de mortalité des PAVM. Les principaux agents pathogènes étaient *Pseudomonas aeruginosa* (19%), *Staphylococcus aureus* (17%), et *Klebsiella spp* (14%). Les entérobactéries représentaient 42% des agents pathogènes incriminés. La durée de séjour en réanimation était prolongée en cas de PAVM. La mortalité globale était de 39% et il n'y avait pas de différence entre les groupes de patients, avec et sans PAVM.

Conclusion : Les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une plus grande susceptibilité de développer une PAVM. Nous avons retrouvé une association entre la survenue d'une PAVM et la sévérité de l'atteinte respiratoire initiale ainsi qu'un risque accru de mortalité chez les patients les plus âgés.

Mots clés : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ; Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)