



HAL
open science

Analyse de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales à l'échelle d'une grande institution à travers les bases de données des laboratoires

Rishma Amarsy-Guerle

► To cite this version:

Rishma Amarsy-Guerle. Analyse de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales à l'échelle d'une grande institution à travers les bases de données des laboratoires. Santé publique et épidémiologie. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS018 . tel-04563201

HAL Id: tel-04563201

<https://theses.hal.science/tel-04563201>

Submitted on 29 Apr 2024

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.



École doctorale Pierre Louis de Santé Publique :
Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses
CIMI-Paris - UMR 113

Analyse de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales
à l'échelle d'une grande institution
à travers les bases de données des laboratoires

Dr Rishma AMARSY

THESE DE DOCTORAT DE SANTE PUBLIQUE, SPECIALITE ÉPIDEMIOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement à Paris, le 27 février 2024

Devant un jury composé de :

Pr Laurence Armand, Université de Paris Cité	Rapporteur
Pr Jean-Winoc Decousser, Université Paris-Est Créteil	Rapporteur
Pr Bruno Megarbane, Université de Paris Cité	Président du jury
Pr Jérôme Robert, Sorbonne Université	Directeur de thèse
Pr Vincent Jarlier, Sorbonne Université	Directeur de thèse

RESUME	5
ABSTRACT.....	7
REMERCIEMENTS	9
ABREVIATIONS.....	13
LISTE DES ILLUSTRATIONS	15
1 INTRODUCTION	18
1.1 Surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales au sein de réseaux	21
1.1.1 Dans le monde, des réseaux internationaux.....	21
1.1.2 En Europe.....	23
1.1.3 En France.....	25
1.1.4 À l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris	30
1.1.5 Quels sont les indicateurs d'intérêt pour mesurer et comparer l'antibiorésistance et les infections nosocomiales ?.....	37
1.2 Impact potentiel de la pandémie COVID-19 sur les infections bactériennes.....	47
1.2.1 Facteurs pouvant amplifier l'antibiorésistance.....	50
1.2.2 Facteurs pouvant diminuer l'antibiorésistance	64
1.2.3 Facteurs pouvant augmenter le nombre d'infections nosocomiales	74
1.2.4 Facteurs pouvant diminuer le nombre d'infections nosocomiales.....	74
1.2.5 Facteurs pouvant augmenter les infections à Streptocoques oraux : <i>S. pyogenes</i> et <i>S. pneumoniae</i> 76	
1.2.6 Facteurs pouvant diminuer les infections à Streptocoques oraux : <i>S. pyogenes</i> et <i>S. pneumoniae</i> ..	76
1.2.7 Synthèse des différents facteurs au cours de la pandémie ayant potentiellement un impact sur les infections bactériennes et l'antibiorésistance	77

1.3	Objectifs, structure de la thèse et tableau récapitulatif des thèmes abordés	79
2	ARTICLES	80
2.1	Article 1	80
2.1.1	Thématique	80
2.1.2	Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article.....	91
2.2	Article 2	95
2.2.1	Thématique	95
2.2.1	Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article.....	100
2.3	Article 3	102
2.3.1	Thématique	102
2.3.1	Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article.....	112
3	DISCUSSION.....	117
3.1	Pandémie COVID-19 et infections bactériennes	117
3.1.1	Antibiorésistance et infections nosocomiales	117
3.1.2	Infections à Streptocoques oraux : <i>S. pyogenes</i> et <i>S. pneumoniae</i>	129
3.1.3	Synthèse de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les infections bactériennes	133
3.2	Indicateurs de risque infectieux pour la qualité et la sécurité des soins	135
4	CONCLUSION.....	144
5	PERSPECTIVES	144
	REFERENCES.....	145

ANNEXES	160
Article 4.....	160
Thématique	160
Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article	165
Article 5.....	168

RESUME

Qualifiée de pandémie silencieuse, l'antibiorésistance constitue un défi majeur pour la santé publique, en ville comme à l'hôpital. Les infections nosocomiales à bactéries sensibles ou résistantes aux antibiotiques constituent, quant à elles, une menace pour la qualité et la sécurité des soins.

La surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales est primordiale. Une connaissance approfondie de ces deux fléaux est en effet indispensable à la formulation de stratégies préventives efficaces. Leur surveillance, au sens épidémiologique, permet de participer à l'information, et également de comparer les établissements, en y intégrant des données macroscopiques comme la consommation des antibiotiques, ou des solutés hydroalcooliques, ainsi que les informations individuelles des patients.

Ce travail de thèse a été mené pendant la pandémie COVID-19 au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), plus grand centre hospitalier universitaire d'Europe. En entraînant une augmentation massive des activités de réanimation et de consommation d'antibiotiques, elle nous a conduit à une réorientation de nos objectifs vers l'évaluation des effets collatéraux de la pandémie sur les infections bactériennes nosocomiales et l'antibiorésistance au sein de nos hôpitaux. Nous nous sommes concentrés sur les bactériémies en exploitant les données des hémocultures, disponibles dans les laboratoires de bactériologie de l'AP-HP.

Nous avons montré que cette période s'est accompagnée, non seulement d'une augmentation de l'incidence des bactériémies, mais aussi de la résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries. En revanche, nous avons observé une diminution des infections

invasives à streptocoque A et pneumocoque, espèces bactériennes dont la transmission est maîtrisée par le port d'un masque.

Dans un deuxième temps, nous avons exposé l'hétérogénéité des taux d'infections nosocomiales et d'antibiorésistance au sein de l'AP-HP. Cette hétérogénéité n'est pas simplement due à une différence de consommation en antibiotiques. En travaillant sur de nouveaux indicateurs de résistance ou d'infections, nous avons identifié des facteurs structureaux et organisationnels expliquant une plus grande fréquence de ces phénomènes.

Il est probable que des facteurs individuels, à l'échelle des malades, comme la gravité de la maladie (*case-mix*) soient également liés à un plus grand risque. Cela fera l'objet de nos travaux futurs dans lesquels sera utilisé l'entrepôt de données de santé (EDS) de l'AP-HP.

La systématisation dans le temps de ce système de surveillance permettra d'identifier les axes prioritaires, ainsi que le pilotage des politiques de prévention et des actions ciblées mises en place.

ABSTRACT

Considered as a silent pandemic, antimicrobial resistance (AMR) is a major public health issue, that, combined with hospital-acquired infections (HAIs) threaten the quality and safety of hospital care. Monitoring HAIs and AMR is one of the cornerstones of preventing these phenomena. Surveillance programs are key in bringing a comprehensive knowledge of the current situation, essential for an effective implementation of prevention strategies. Surveillance of these phenomena can also be used for comparisons between facilities if we take care to take into account other factors of importance such as antibiotic and alcohol-based hand rub consumptions, and individual patient data.

This thesis was conducted at the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Europe's largest university hospital centre, during the COVID-19 pandemic. The significant rise in intensive care activities and antibiotic consumption has prompted us to redirect our objectives to assess the COVID-19 impacts on HAIs and AMR in our hospitals. Our study focused on bloodstream infections, by using data on blood cultures, collected from AP-HP bacteriology laboratories.

We have demonstrated that this period was accompanied not only by an increase in the incidence of bacteraemia, but also in AMR among Enterobacteriales.

Of interest, we have observed a decrease in invasive infections induced by *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*, bacterial types which transmission can be controlled by wearing a mask.

Additionally, we explore the irregularity of HAI and AMR rates within the AP-HP. This inconsistency cannot solely be attributed to variations in antibiotic consumption. Through the

development of new indicators for resistance and infections, we have identified structural and organisational factors that are linked to a higher frequency of these phenomena.

Individual patient factors, such as the severity of illness (case-mix), are likely to be associated with an increased risk of resistance. We will investigate this further in our future research using the AP-HP Clinical Data Warehouse.

The systematisation of this surveillance over time will make it possible to identify priority areas and steer prevention policies and targeted actions.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent

Aux Professeurs Laurence Armand et Jean-Winoc Decousser pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et au Professeur Bruno Megarbane qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury.

A mes deux directeurs de thèse, le Professeur Vincent Jarlier, qui a dirigé la première année, et le Professeur Jérôme Robert qui lui a succédé, pour m'avoir donné l'opportunité d'entreprendre ce travail ainsi que pour leur soutien.

Au Professeur Raphaël Porcher, Benjamin Granger et Catherine Monteil pour leurs conseils méthodologiques avisés.

A Sandra Fournier, dont le soutien a été précieux tant dans ce travail de recherche que dans la gestion hospitalière. Sa coordination de la lutte contre les infections nosocomiales et l'antibiorésistance à l'AP-HP est empreinte d'intelligence, de diplomatie, et de gentillesse.

A David Trystram pour m'avoir guidée avec patience et pédagogie dans l'apprentissage de nouvelles langues... de programmation !

A mon équipe exceptionnelle, composée de Sabrina Roulleau, Christine Hovasse, Lucile Hubas et Yoann Boufflers, pour leur engagement au quotidien dans la qualité et la sécurité des soins, y compris dans les moments plus difficiles que nous avons traversés durant la pandémie de COVID-19. Nous avons un vrai bonheur à travailler ensemble et sommes conscients de notre chance.

Au Professeur Emmanuelle Cambau et à Laurent Raskine, qui m'ont guidée et soutenue dès mes débuts à l'hôpital. Je leur suis très reconnaissante.

A mes collègues membres de la collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'AP-HP, pour leur implication dans le rendu de résultats microbiologiques de qualité, qui ont ainsi rendu ce travail possible.

A Bénédicte Isabey, pour la confiance accordée continuellement dans ma gestion du risque infectieux au sein de nos établissements.

A Claire Rives-Lange pour avoir su apaiser mes questionnements existentiels et mes atermoiements, notamment lors des séminaires de l'école doctorale.

A la SNCF (c'est rare de remercier la SNCF) pour les sessions quotidiennes de travail paisible dans le TGV en contemplant la plaine des Hauts-de-France.

A ma maman et ma sœur, au trio que nous formons, pour leur présence et leurs encouragements.

Et évidemment le meilleur pour la fin !

A Julien, Selma et Shanti, qui m'ont encouragée durant ces trois années de thèse et qui remplissent chacun de mes jours de bonheur et de sens.

Pour finir, je dédie ce travail à mon Papa, qui nous a quittés pendant le premier semestre de mon internat. En tant que gynécologue, il considérait l'internat comme une période privilégiée, durant laquelle on est « rémunéré pour apprendre ».

Quinze ans plus tard, j'ai le sentiment d'en être toujours au même point, et d'avoir la chance de pouvoir continuer à apprendre, à me poser des questions, et à progresser.

LISTE DES PUBLICATIONS RELATIVES A CETTE THESE

Articles publiés

1. **Amarsy R**, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, Junot H, Sabatier P, Porcher R, Robert J, Jarlier V, la Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.
Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region.
Int J Infect Dis. 2022 Jan
2. **Amarsy R**, Fournier S, Trystram D, Monteil C, Raynaud X, Jarlier V, Robert J; la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.
Decrease of hospital- and community-acquired bloodstream infections due to Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes during the first year of the COVID-19 pandemic: A time-series analysis in Paris region.
Am J Infect Control. 2023 Apr
3. **Amarsy R**, Granger B, Fournier S, Monteil C, Trystram D, Siorat V, Jarlier V, Robert J, on behalf of la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.
Novel scores relevant to antimicrobial resistance and hospital-acquired infections developed with data from a multi-hospital consortium in the Parisian region of France.
J Hosp Infect. 2023 Oct
4. **Amarsy R**, Jacquier H, Munier AL, Merimèche M, Berçot B, Mégarbane B.
Outbreak of NDM-1-producing Klebsiella pneumoniae in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Another nightmare.
Am J Infect Control. 2021 Oct (voir annexes)
5. **Amarsy R**, Robert J, Jarlier V.
Impact of the first year of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of invasive infections (bacteremia) in the hospitals of the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.
Bull Acad Natl Med. 2023 Feb (voir annexes)

Présentations en congrès

1. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), 2021, Paris. Poster commenté. Surge in bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first COVID-19 wave: a study in a large multihospital institution in Paris region.
2. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), 2023, Paris. Poster commenté. Benchmarking hospitals for antimicrobial resistance and hospital-acquired infections: a study in a multihospital institution
3. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2024, Barcelona. Poster commenté. Benchmarking hospitals for comparing and understanding differences in antimicrobial resistance and hospital-acquired bloodstream infections.
4. Congrès national de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H), 2024, Nancy. Poster commenté. Analyse comparative de l'incidence des infections nosocomiales et l'antibiorésistance au sein d'une institution multihospitalière.
5. Congrès national de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H), 2024, Nancy. Poster commenté. Antibiorésistance et infections nosocomiales : révision des indicateurs existants et proposition de nouveaux indicateurs automatisés

ABREVIATIONS

- AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
- AIC : critère d'information d'Akaike
- AMR : Antimicrobial resistance
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- BHRe : Bactéries hautement résistantes émergentes
- BMR : Bactérie Multi Résistante
- BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
- C3G : Céphalosporine de troisième génération
- CARE : Centre for Antibiotic Resistance Research
- CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- CCLIN : Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales
- CLABSI : Central Line Associated Bloodstream Infection
- CominaPIA : Comité des Missions nationales Prévention des Infections associées aux soins et de l'Antibiorésistance
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- COREB : Coordination Opérationnelle Risque Épidémique et Biologique
- COVID-19 : COronaVirus Disease appeared in 2019
- CPias : Centre d'appui pour la prévention des infections associées aux soins
- CSE : Comité Scientifique et Ethique
- CTINILS : Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins Ministère de la Santé
- EARS : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
- E-BLSE : Entérobactéries sécrétrices de β -lactamase à spectre élargi
- ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control
- ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
- EDS : Entrepôt de Données de Santé
- EMI : Équipe Mobile d'Infectiologie
- EPC : Entérobactéries productrices de carbapénémase
- EPI : Equipements de Protection Individuelle
- EPRI : Équipe de Prévention du Risque Infectieux
- ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine
- ETP : Equivalent temps plein
- EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- FFP2 : Filtering Face Piece class 2
- GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques
- GHU : Groupe Hospitalier Universitaire
- GLASS : Global antimicrobial resistance and use surveillance system
- HAIs : Healthcare-Associated Infections
- HAS: Haute Autorité de Santé
- HCSP : Haut Conseil de la santé publique
- IC 95% : Intervalle de confiance à 95 %

- ISO-ORTHO : Infections du site opératoire après pose de prothèse totale de hanche ou de genou
- LASSO : Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
- MATIS : Soutien aux actions de prévention : évaluation, formation, communication, documentation
- MCO : Médecine, chirurgie, obstétrique
- NDM : New Delhi métallo-bêta-lactamase
- OCDE : Organisation for Economic Cooperation and Development
- OMS : Organisation mondiale de la Santé
- PAVM : Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
- PCR : Polymerase chain reaction
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
- PRIMO : Prévention et contrôle de l'infection en établissements médico-sociaux et en soin de ville.
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RMT : Réanimation Médicale et Toxicologique de l'hôpital Lariboisière
- REB : Risques Emergents Biologiques
- RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
- SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
- SARS-Cov-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SEIR : modèle Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered
- SF2H : Société Française d'Hygiène Hospitalière
- SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
- SHA : Solution hydroalcoolique
- SIL : Système d'Information du Laboratoire
- SLD : Soins de longue durée
- SNDS : Système National des Données de Santé
- SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé
- SPIADI : Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs
- SPI
- CMI : Surveillance et prévention du risque infectieux en chirurgie et médecine interventionnelle
- SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
- SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
- SGA : Streptocoque du groupe A, *Streptococcus pyogenes*
- URC : Unité de recherche clinique
- VPC13 : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Pays, territoires et régions participant à la surveillance GLASS selon [7].....	22
Figure 2 - Les cinq missions nationales de surveillance et de prévention,	27
Figure 3 - Répartition en 2023 des GLIMS de l'AP-HP.....	35
Figure 4 - Photographie parue dans l'article [35] d'une salle de surveillance post- interventionnelle dans des conditions de réanimation, dans un hôpital de notre institution	52
Figure 5 - Recommandations COREB du 29 février 2020 : « Repérer et prendre en charge un patient suspect COVID-19 »	56
Figure 6 - Comparaison schématique des cinq familles de pompes à efflux au regard de différents antibiotiques et désinfectants d'après [79]	63
Figure 7 - Développement potentiel de bactéries tolérantes aux désinfectants et résistantes aux antibiotiques sur les surfaces de contact présentant des risques de transmission directe à l'homme d'après [80]	64
Figure 8 - Évolution du nombre de frictions hydroalcooliques par journée d'hospitalisation au sein des hôpitaux de l'AP-HP.....	66
Figure 9 - Évolutions des consommations d'antibiotiques exprimées pour 1000 habitants par jour, et des prescriptions d'antibiotiques exprimées pour 1000 habitants par an, en France, entre 2011 et 2021 selon [96].....	71
Figure 10 - Évolution de l'activité hebdomadaire de traitement des flacons d'hémoculture (A) et des prélèvements respiratoires (B) dans le laboratoire de bactériologie de la Pitié- Salpêtrière	81
Figure 11 - Nombre de lits de réanimation à l'AP-HP lors du pic de la première vague	91

Figure 12 - Nombre hebdomadaire d'hémocultures prélevées et nombre de patients atteints de COVID-19 au cours des 17 premières semaines des années 2019 et 2020 dans les 25 hôpitaux de l'AP-HP de l'étude	92
Figure 13 - Impact des mesures de confinement sur les densités d'incidence mensuelles pour 1000 jours d'hospitalisation des bactériémies dues à <i>S. pneumoniae</i> et <i>S. pyogenes</i>	101
Figure 14 - Régression linéaire de type <i>stepwise</i> , avec sélection ascendante « forward », ou élimination descendante « backward » selon [132]	113
Figure 15 - Équation de la régression LASSO	114
Figure 16 - Modèle décrivant les trois niveaux de complexité de la population hospitalière selon [138] : (a) Comportements au sein de l'établissement, (b) Progression de l'infection par le SARS-CoV-2, (c) Acquisition et élimination des bactéries	118
Figure 17 - <i>Risk ratio</i> d'antibiorésistance chez les bactéries à Gram négatif au cours de la pandémie COVID-19 en présence ou absence déclarée de programmes de prévention et de contrôle des infections/de gestion des antibiotiques selon [139]	121
Figure 18 - Incidence des EPC à l'AP-HP avec et sans antécédents connus de séjour à l'étranger de 2014 à 2020 selon [141]	122
Figure 19 - Bactériémies à <i>Acinetobacter sp</i> signalées par les laboratoires ayant transmis leurs données en continu à EARS-Net de 2017-2021 (n = 16 626) selon [154]	124
Figure 20 - Densité d'incidence des bactériémies associées aux soins, bactériémies liées à un cathéter veineux central, et PAVM en France, de 2019 à 2021 selon [170]	128
Figure 21 - Admissions mensuelles pour 100 000 habitants pour le SGA en Angleterre selon [178]	131
Figure 22 - Étapes pour accéder aux données de l'EDS selon [193]	139

Figure 23 - Cartographie des données et des applications de l'EDS de l'AP-HP	140
--	-----

LISTE DES TABLES

Tableau 1 – Synthèse des indicateurs hospitaliers utilisés à l'AP-HP, en France, et dans le monde.	38
Tableau 2 - Troisième mise à jour de la durée d'isolement recommandée en Europe en fonction du profil de la personne atteinte de COVID-19 selon [86]	67
Tableau 3 - Synthèse des différents facteurs au cours de la pandémie ayant potentiellement un impact sur les infections bactériennes et l'antibiorésistance	77
Tableau 4 - Thématiques abordées dans chacun des articles	79
Tableau 5 - Études synthétisées dans une méta-analyse pour évaluer l'antibiorésistance au cours de la pandémie [139].....	120
Tableau 6 - Données de la littérature sur l'évolution de l'incidence des infections à <i>Clostridioides difficile</i> pendant la pandémie de COVID-19 selon [167]	126
Tableau 7 - Évolution des ratios standardisés d'infection pour les hôpitaux de soins aigus d'après [161]	127

1 INTRODUCTION

Les infections nosocomiales, définies depuis le décret de 1988 comme des infections acquises au décours de la prise en charge d'un patient en établissement de santé [1], représentent un fardeau majeur pour les systèmes de santé. Ces infections peuvent prolonger la durée de séjour des patients à l'hôpital, augmenter les coûts de soins de santé, diminuer la qualité de vie des patients et, dans les cas les plus graves, entraîner des décès évitables.

Face à l'extension des parcours de soins et des acteurs impliqués dans la dispensation des soins, la définition de l'infection nosocomiale a, depuis été élargie. Le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) a proposé en mai 2007 [2], une nouvelle terminologie, les définissant comme des « infections associées aux soins » (IAS), ce qui permet d'englober toute infection en rapport avec des soins, indépendamment du lieu où ces soins ont été prodigués. De plus, l'IAS affecte non seulement les patients, mais aussi les professionnels de santé et les familles dès lors que des soins ont été prodigués à un patient porteur d'une infection causée par le même microorganisme.

La résistance bactérienne aux antibiotiques, également appelée « antibiorésistance », constitue l'une des menaces mondiales les plus préoccupantes pour la santé publique, dans la mesure où elle compromet la capacité à traiter des infections, augmentant les risques de morbi-mortalité ainsi que les coûts des soins. Elle touche aussi bien les malades en ville que les malades hospitalisés. Dans un rapport de 2018 [3], l'OCDE notait d'ailleurs qu'elle risquait de causer 10 millions de morts par an, et qu'en France, entre 15 % et 20 % des infections en

2050 seraient causées par des infections résistantes aux antibiotiques, avec un coût global en France estimé à plus de 10 milliards d'euros [4].

Les hôpitaux concentrent les populations fragiles et sont caractérisés par une technicité avancée, impliquant de nombreuses procédures invasives, l'administration de thérapies immunosuppressives, et une forte consommation d'antibiotiques au regard de la taille de la population. Ces éléments constituent des facteurs reconnus contribuant à favoriser tant la résistance aux antibiotiques que les infections nosocomiales. Ces deux phénomènes, interdépendants et qui s'entretiennent mutuellement, font l'objet d'efforts de maîtrise conjoints. En effet, la lutte contre les infections nosocomiales et l'antibiorésistance s'ancre principalement dans la prévention de la transmission croisée, c'est-à-dire la transmission entre les malades, où l'hygiène des mains joue un rôle primordial. À cet impératif s'associe la nécessité du bon usage des antibiotiques pour réduire le risque d'émergence de souches bactériennes résistantes.

Devant l'ampleur de ces défis, la prévention, la surveillance et le contrôle des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance se sont imposés comme des axes fondamentaux des stratégies de sécurité des patients dans les établissements de santé afin de limiter leur émergence et de ralentir leur propagation. Tout particulièrement, il est établi depuis de nombreuses années que la surveillance et le partage aux équipes de leurs taux d'infections nosocomiales et d'antibiorésistance, contribuent à l'amélioration des résultats et motivent l'action préventive [5,6]. De plus, la surveillance permet d'identifier les tendances

émergentes, de cibler les actions à entreprendre et d'évaluer l'efficacité des interventions mises en place.

Bien que l'interdépendance des trois domaines de santé que représentent la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes, ouvre le champ de la surveillance de la résistance aux antibiotiques à des perspectives plus larges, notre travail se concentrera uniquement sur la santé humaine, avec une attention particulière accordée aux établissements de santé. C'est la raison pour laquelle la terminologie « infections nosocomiales » sera privilégiée dans ce travail sur celle d' « infections associées aux soins ».

Dans la première partie de notre travail, nous nous efforcerons de fournir un aperçu des principaux réseaux de surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales dans le domaine de la santé humaine et ce, à divers échelons : mondial, européen, national et enfin, au niveau de notre institution, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Nous discuterons ensuite des avantages et inconvénients des principaux indicateurs utilisés.

1.1 Surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales au sein de réseaux

Les principaux indicateurs recueillis pour chacun des réseaux de surveillance figurent dans le Tableau 1 qui suit la description de chaque réseau.

1.1.1 Dans le monde, des réseaux internationaux

1.1.1.1 Global Antimicrobial Resistance Surveillance System report (GLASS) report de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le *GLASS-report* de l'OMS est un programme mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. L'OMS encourage les pays à mettre en place des méthodes de surveillance standardisées et produit un rapport qui offre une perspective globale de l'antibiorésistance et de la consommation des antibiotiques dans différents pays. Les pays qui participent à ce réseau sont rassemblés dans la Figure 1. La France y participe depuis 2019.

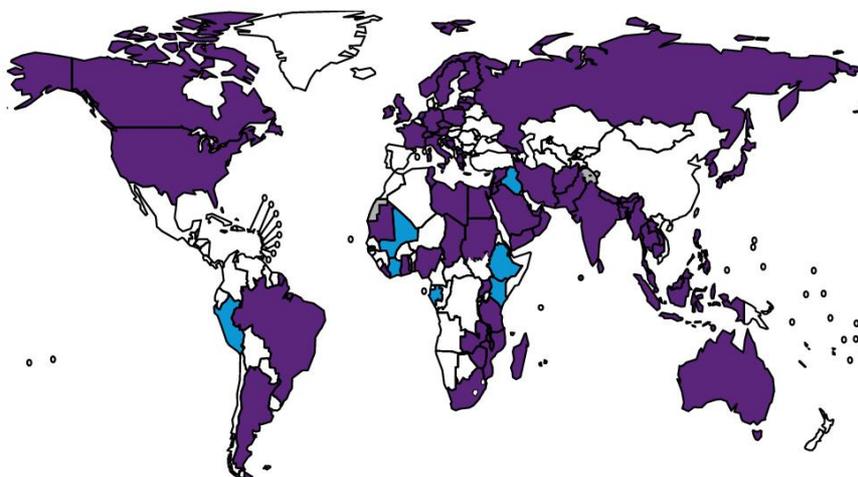
Les progrès dans le nombre d'antibiogrammes effectués pour le diagnostic et le traitement des infections y sont colligés. L'antibiorésistance est d'ailleurs calculée à partir des données de laboratoires qui reportent suffisamment d'antibiogrammes.

■ Enrolled in GLASS-AMR and GLASS-AMC
 ■ Enrolled in GLASS-AMR
 ■ Enrolled in GLASS-AMC
 Not enrolled
 Not applicable

Enrolment status by end of 2017



Enrolment status by end of 2019



Enrolment status by end of 2021

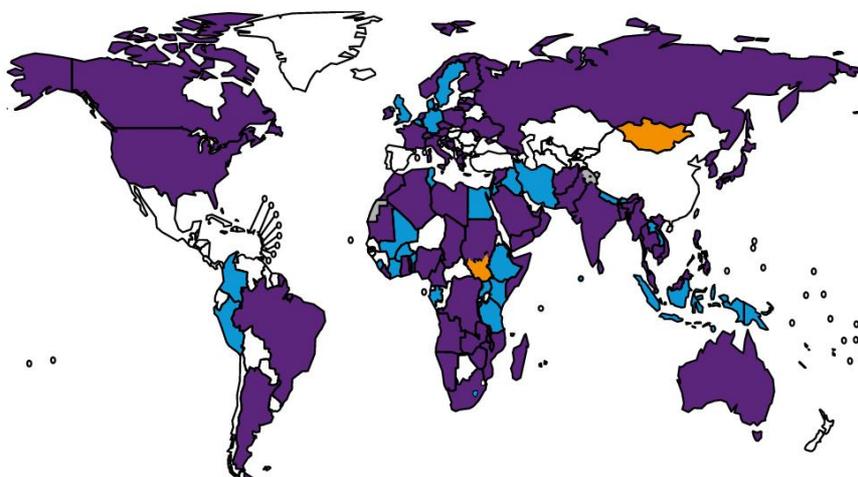


Figure 1 - Pays, territoires et régions participant à la surveillance GLASS selon [7]
 AMR : antimicrobial resistance - AMC : antimicrobial consumption

1.1.1.2 *International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)*

Fondée en 2002, la fondation INICC a constitué le premier réseau multinational de surveillance dédié à la prévention et au contrôle des infections nosocomiales au sein des services de réanimation, secteur le plus pourvoyeur d'infections nosocomiales. Environ 900 réanimations au sein de 51 pays à revenu faible et intermédiaire sont impliquées dans la surveillance. Le système de surveillance est fondé sur celui du *National Healthcare Safety Network (NHSN)* des États-Unis. Le rapport de l'INICC fournit des données relatives aux taux d'infections nosocomiales associées aux dispositifs médicaux, à l'utilisation des dispositifs médicaux, à l'antibiorésistance, à la durée de séjour et la mortalité des patients dans les réanimations.

1.1.1.3 *Global AR Lab & Response Network*

Créé en 2016 par le CDC, le *Global AR lab* constitue un réseau de laboratoires implantés dans 42 pays à revenu faible et intermédiaire. Il aide à identifier rapidement les bactéries résistantes et à coordonner une réponse aux épidémies de bactéries résistantes aux antimicrobiens. Le réseau assure en effet une analyse des échantillons dans des délais très brefs, et soutient les interventions de santé publique.

1.1.2 En Europe

1.1.2.1 *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*

Ce réseau est le plus grand système de surveillance de l'antibiorésistance financé par des fonds publics en Europe. La France participe à ce réseau depuis le début de la mise en place de cette surveillance en 1998. En collectant des données comparables et précises sur la

résistance aux antimicrobiens, ce système de surveillance joue un rôle important dans la sensibilisation des responsables politiques, des responsables de la santé publique, de la communauté scientifique et du grand public. Les données descriptives (cartes, graphiques et tableaux) sont accessibles au public *via* l'atlas de surveillance des maladies infectieuses de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

La représentativité des données est variable d'un pays à l'autre. En effet, la population couverte par la surveillance est estimée à 55 % en France contre 100 % au Danemark et 6 % en Roumanie.

Les données de l'antibiorésistance sont principalement colligées pour les prélèvements dits « invasifs », hémocultures et liquides céphalo-rachidien (LCR), ce qui diffère de la méthodologie employée dans le *GLASS-report* et en France.

Cependant, le nombre d'hémocultures étant bien plus conséquent que le nombre de LCR, les données sont approximativement comparables aux données des bactériémies dans les autres réseaux.

1.1.2.2 Healthcare-associated Infections Surveillance Network (HAI-Net)

Le réseau de surveillance des infections associées aux soins de santé (HAI-Net) de l'ECDC surveille les infections nosocomiales dans les États membres de l'Union européenne. Il a mis en place, par exemple, les enquêtes ponctuelles de prévalence des infections associées aux soins et de consommation des antibiotiques auxquelles participent certains hôpitaux en France (50 hôpitaux en 2017).

1.1.2.3 *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

(ESAC-Net)

ESAC-Net, sous l'égide de l'ECDC, surveille la consommation d'antimicrobiens en Europe, avec la participation active de la France. Il rassemble des données comparables des pays de l'UE/EEE, analyse les tendances et vise à promouvoir une utilisation prudente des antimicrobiens pour combattre la résistance.

1.1.3 En France

1.1.3.1 *Cinq missions nationales Infections associées aux soins*

En 2018, cinq missions nationales ont été établies par le « Comité des Missions nationales Prévention des Infections associées aux soins et de l'Antibiorésistance » (CominaPIA). Elles ont été déléguées pour une durée de cinq ans à six centres d'appui pour la prévention des infections associées aux soins (CPias) après appel à candidature.

Plusieurs missions sont consacrées à la surveillance de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales. En effet, le réseau de surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques en établissements de santé (SPARES) portée par le CPias Grand Est associé au CPias Nouvelle-Aquitaine, a pour mission de surveiller la consommation des antibiotiques au regard des données de résistances bactériennes en établissements de santé. Pour cela, un outil commun « ConsoRes » d'enregistrement des données est utilisé. Cette nouvelle organisation succède à la surveillance par le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) au sein d'ATB-Raisin (Surveillance de la consommation des antibiotiques dans les hôpitaux) et de BMR-Raisin (Surveillance des Bactéries Multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé français).

Les données de consommation d'antibiotiques de ville sont, quant à elles, surveillées par la mission de surveillance et prévention de la résistance aux antibiotiques et des infections associées aux soins de ville et en secteur médico-social (PRIMO), portée par le CPias Pays de la Loire associé au CPias Grand Est.

Par ailleurs, aux anciens réseaux de surveillance ISO-Raisin et Réa-Raisin ont succédé les réseaux de « surveillance et prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et de médecine interventionnelle » (SPICMI), portée par le CPias Ile-de-France, et de « surveillance et prévention des infections associées aux dispositifs invasifs » (SPIADI), portée par le CPias Centre-Val de Loire.

Enfin, une cinquième mission MATIS concerne le soutien aux actions de prévention : évaluation, formation, communication, documentation ; elle est portée par le CPias Nouvelle-Aquitaine associé au CPias Iles de Guadeloupe (Figure 2).

En 2023, Santé publique France a initié un appel à projets visant à renouveler les missions nationales liées à la prévention des infections associées aux soins complété par un volet dédié au bon usage des antibiotiques [8].

Ces missions offrent des protocoles nationaux accompagnés d'outils de surveillance faciles d'usage et prêts à l'emploi. L'adhésion des structures de santé est facultative, ce qui induit potentiellement un biais en favorisant l'engagement des hôpitaux les plus proactifs dans le domaine de la prévention et du contrôle de l'infection. Les résultats sont obtenus pour le service ou l'hôpital concerné par la surveillance, avec une comparaison aux taux nationaux, sans communiquer les données des autres établissements. Les résultats de la surveillance sont ensuite restitués aux professionnels des services concernés et aux instances de l'hôpital par

l'Equipe de Prévention du Risque Infectieux (EPRI) de l'hôpital sans toutefois être communiqués aux patients.



Figure 2 - Les cinq missions nationales de surveillance et de prévention, pilotées par Santé publique France

1.1.3.2 Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA)

L'ONERBA (<https://onerba.org/>) surveille la résistance aux antibiotiques en France depuis 1997. Cet observatoire a été le premier organisme français à transmettre des résultats de surveillance de l'antibiorésistance. L'ONERBA est en fait un réseau de réseaux de laboratoires de bactériologie de ville ou d'hôpitaux. Chaque réseau fédéré au sein de l'ONERBA a ses propres objectifs ciblés sur certains pathogènes et sur le champ de surveillance (ville ou hôpital). L'élaboration d'une méthodologie de recueil des critères microbiologiques, que ce soit pour la gestion des doublons épidémiologiques ou la stratification des données sur le caractère communautaire ou nosocomial, permet de rassembler et d'analyser les informations disponibles concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, ainsi que de les comparer aux données obtenues dans les pays

étrangers. Les données quantitatives fournies, telles que les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres d'inhibition, sont présentées sous forme de distribution. L'objectif est d'identifier, au sein des espèces bactériennes d'intérêt médical, les sous-populations de souches en fonction de leur niveau de sensibilité. Ces informations permettent au Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM) d'établir et de mettre à jour les valeurs critiques délimitant les catégories cliniques. Cette démarche consiste à confronter la distribution des CMI ou des diamètres d'inhibition aux données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques à chaque espèce. Les valeurs critiques élaborées font partie intégrante du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Ce sont les données issues des hémocultures de trois des réseaux de l'ONERBA qui ont été colligées selon la méthodologie d'EARS-Net afin de fournir les données françaises à ce système européen depuis son origine. La mission nationale SPARES a pris récemment la relève de l'ONERBA dans ce cadre européen.

1.1.3.1 Indicateurs de qualité et de sécurité des soins de la Haute Autorité de santé (HAS)

En raison d'une demande croissante de transparence de la part des associations de patients, et d'une nécessité de pilotage national, la HAS a développé des indicateurs accessibles au public, afin d'évaluer de manière simple et synthétique la qualité et la sécurité des soins fournis dans les établissements de santé [9]. La réponse des établissements est obligatoire et les résultats sont diffusés en ligne sur QualiScope [10]. Les indicateurs demandés par la HAS ont évolué ces dernières années avec le développement et la validation de nouveaux indicateurs. Dans le périmètre des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance, un

unique indicateur est actuellement utilisé, ce dernier se concentrant exclusivement sur les infections du site opératoire en ciblant une procédure chirurgicale spécifique. Il s'agit des infections du site opératoire après pose de prothèse totale de hanche ou de genou (ISO-ORTHO). Le recueil est automatisé une année sur deux, sur la base des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [11].

1.1.3.2 Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux de Santé publique France

Ce type d'enquête « un jour donné » a été mis en place dès le premier programme de lutte contre les infections nosocomiales afin d'obtenir des données nationales, d'évaluer l'ampleur du problème et de suivre les résultats sur le plan national. Ces enquêtes avaient également initialement pour objectif de sensibiliser tous les intervenants dans les hôpitaux en les fédérant autour d'un objectif commun. Aujourd'hui, cette enquête s'insère dans le contexte d'un protocole européen qui prévoit la conduite d'enquêtes nationales de prévalence dans chaque État membre, suivie de la transmission des données correspondantes à l'ECDC. Elle est proposée tous les cinq ans à tous les établissements de santé français, qu'ils soient publics ou privés. Toutefois, un certain nombre d'établissements, sélectionnés aléatoirement, sont tenus de participer obligatoirement à l'enquête. L'objectif consiste à évaluer, un jour donné, la prévalence des infections nosocomiales et celle des traitements anti-infectieux chez les patients hospitalisés, tout en décrivant les caractéristiques principales des établissements de santé et des patients.

Les résultats de l'enquête réalisée en 2022 dans 1 155 établissements de santé sont récemment parus. Ils indiquent une prévalence des patients infectés de 5,71 %, en

augmentation par rapport à celle mesurée en 2017 (4,98 %). Cette augmentation est en partie attribuable à l'inclusion des cas de COVID-19 nosocomiaux qui constituaient la moitié de l'augmentation de la prévalence des patients infectés entre 2017 et 2022 [12].

1.1.3.3 Consommation des antibiotiques

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) collecte les données sur les ventes d'antibiotiques auprès des grossistes-répartiteurs et des pharmacies. Les données recueillies comprennent les ventes d'antibiotiques en ville et à l'hôpital. L'analyse de ces données se fait en « dose définie journalière » et est rapportée à la population. Les comparaisons des consommations dans le cadre du système européen ESAC (voir plus haut) montre que la France fait partie des pays qui consomment le plus d'antibiotiques, que ce soit en ville ou à l'hôpital [13].

Le Système national des données de santé (SNDS) contient quant à lui, des informations sur les remboursements de médicaments, y compris les antibiotiques, pour l'ensemble de la population française. Il complète ainsi les données de l'ANSM par des informations obtenues sur les prescriptions médicales et les remboursements associés.

1.1.4 À l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) est le plus vaste centre hospitalier universitaire (CHU) d'Europe. Elle regroupe 38 hôpitaux représentant un total de 17 773 lits principalement localisés dans la région parisienne et accueille 8,3 millions de personnes malades par an. L'AP-HP est le premier employeur d'Île de France : près de 100 000 professionnels y travaillent au service des patients. En 2021, l'AP-HP a enregistré 7,8 millions

de prises en charge, incluant 1 325 964 hospitalisations [14]. Les hôpitaux sont regroupés au sein de groupes hospitalo-universitaires (GHU) et sont rattachés à une université, le nombre total d'universités associées à l'AP-HP s'élevant à cinq (Figure 3).

Depuis 1993, les hôpitaux de l'AP-HP surveillent la résistance aux antibiotiques à partir des laboratoires de bactériologie au sein du réseau de la Collégiale de bactériologie-virologie-hygiène de l'AP-HP (réseau BVH-AP-HP).

Ces données ont été utilisées pour surveiller les bactéries multi-résistantes afin d'évaluer des programmes de lutte contre l'antibiorésistance. La surveillance est spécifiquement orientée vers certains micro-organismes, tels que les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (E-BLSE), le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) ou les bactéries hautement résistantes émergentes (BHRe). Ces enquêtes ont été réalisées indépendamment du type d'échantillon clinique prélevé, en excluant tous les prélèvements à la recherche de portage asymptomatique. Cela inclut un suivi continu de l'évolution des taux d'incidence, ainsi que des pourcentages de résistance au sein de l'espèce concernée.

Par ailleurs, la surveillance BMR-Raisin, qui a été coordonnée par le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Paris Nord jusqu'en 2018, ciblait les souches SARM et de E-BLSE isolées de prélèvements à visée diagnostique réalisés chez des patients hospitalisés. Par définition, l'AP-HP participait à cette surveillance en envoyant les données du réseau de la Collégiale.

Les données de surveillance de la résistance aux antibiotiques de l'AP-HP au sein des bactériémies, étaient aussi adressées à l'ONERBA et à Santé publique France dans le cadre de la surveillance européenne EARS-Net (voir plus haut).

Depuis 2023, il existe une surveillance centralisée des données globales de consommation d'antibiotiques par l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS) et l'EPRI du siège de l'AP-HP.

Plusieurs hôpitaux de l'AP-HP contribuent également à la surveillance nationale SPARES en recueillant des données sur la consommation d'antibiotiques par rapport aux données de résistance. Cependant, la surveillance SPARES est actuellement suspendue, dans l'attente du développement d'un nouvel outil de surveillance nationale. La mise à disposition de cet outil auprès des utilisateurs ne devrait pas être effective avant 2025 [15].

1.1.4.1 Base de données exploitable à l'AP-HP

À l'AP-HP, la plupart des laboratoires de bactériologie sont équipés du même système d'information de laboratoire (SIL) qui se nomme GLIMS. Il s'agit d'un logiciel développé par la société MIPS (Figure 3) qui permet d'assurer les missions quotidiennes du pré-analytique au rendu du résultat final. Depuis une quinzaine d'années, la version 8 de GLIMS a été déployée sur la majorité des hôpitaux de l'AP-HP avec un paramétrage commun.

Toutefois, ces dernières années, plusieurs laboratoires ne disposaient pas du système GLIMS, y compris deux hôpitaux de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) de grande envergure : l'Hôpital Robert Debré et l'Hôpital européen Georges-Pompidou. De plus, certains laboratoires de bactériologie étaient équipés d'un paramétrage différent du paramétrage commun de GLIMS. Une distinction notable dans ce paramétrage réside dans le traitement des hémocultures : chaque flacon d'hémoculture correspond à un prélèvement, alors que dans la version la plus courante, les deux flacons d'hémoculture aérobie et anaérobie, issus

du même prélèvement chez le patient, sont regroupés au sein d'une paire considérée comme un seul prélèvement.

L'obtention d'une base de données unique pour la majeure partie des hôpitaux de l'AP-HP se révèle possible sous condition de réalisation de plusieurs démarches méthodologiques rigoureuses.

Tout d'abord, il est effectivement possible d'extraire des données, mais seulement un nombre limité de variables à la fois. De plus, cette extraction ne peut être centralisée : elle doit être effectuée individuellement dans chacun des GLIMS.

Ainsi, quatre extractions annuelles différentes pour chacun des 10 GLIMS sont indispensables afin de couvrir l'ensemble des données nécessaires à la surveillance des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance.

Une fois les données extraites, un premier travail conséquent à réaliser consiste à nettoyer la base de données. En effet, les pratiques ne sont pas harmonisées au sein des laboratoires de bactériologie. Bien que les laboratoires adhèrent tous aux recommandations du CASFM et de l'EUCAST, une latitude est accordée à chaque laboratoire, lui permettant de choisir les molécules à tester avec les dosages qu'il juge adéquats, et d'adopter des techniques d'identification et d'antibiogramme qui peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Ainsi, chaque année, plus de 6 millions d'enregistrements de tests antibiotiques sont obtenus, avec environ 700 mnémoniques d'antibiotiques différents. Il est alors indispensable de transcoder ces résultats en les faisant converger vers des résultats ayant une vingtaine d'antibiotiques cibles. Par ailleurs, la possibilité de remplir manuellement plusieurs champs du logiciel par des

commentaires libres du biologiste, complexifie d'autant plus l'harmonisation des résultats rendus d'un laboratoire à l'autre.

Ensuite, un travail de fusion des extractions est effectué qui s'appuie sur un appariement fondé sur un identifiant anonyme du patient, ses dates de séjour, le type de prélèvement effectué et les micro-organismes identifiés. Cette démarche vise à générer, sous un environnement Linux, à partir de scripts Bash et en incluant d'autres scripts en langage Perl, des fichiers destinés à alimenter une base unique de données PostgreSQL. Cette base de données peut alors être analysée pour l'année en question, au moyen d'instructions spécifiques, en produisant et exécutant des requêtes en langage SQL.

Pour des raisons de confidentialité, l'extraction comme le travail sur la base de données fusionnées ne peuvent être réalisés qu'avec des codes d'accès adéquats et une autorisation. Cette année, la dernière version « V9 » est activement déployée au sein des laboratoires avec l'ambition prochaine de les rassembler en quatre groupements distincts. Cette démarche s'inscrit dans une vision à moyen terme pour les cinq années à venir, avant d'envisager possiblement et à long terme, la mise en place d'une d'un seul logiciel commun à tous.

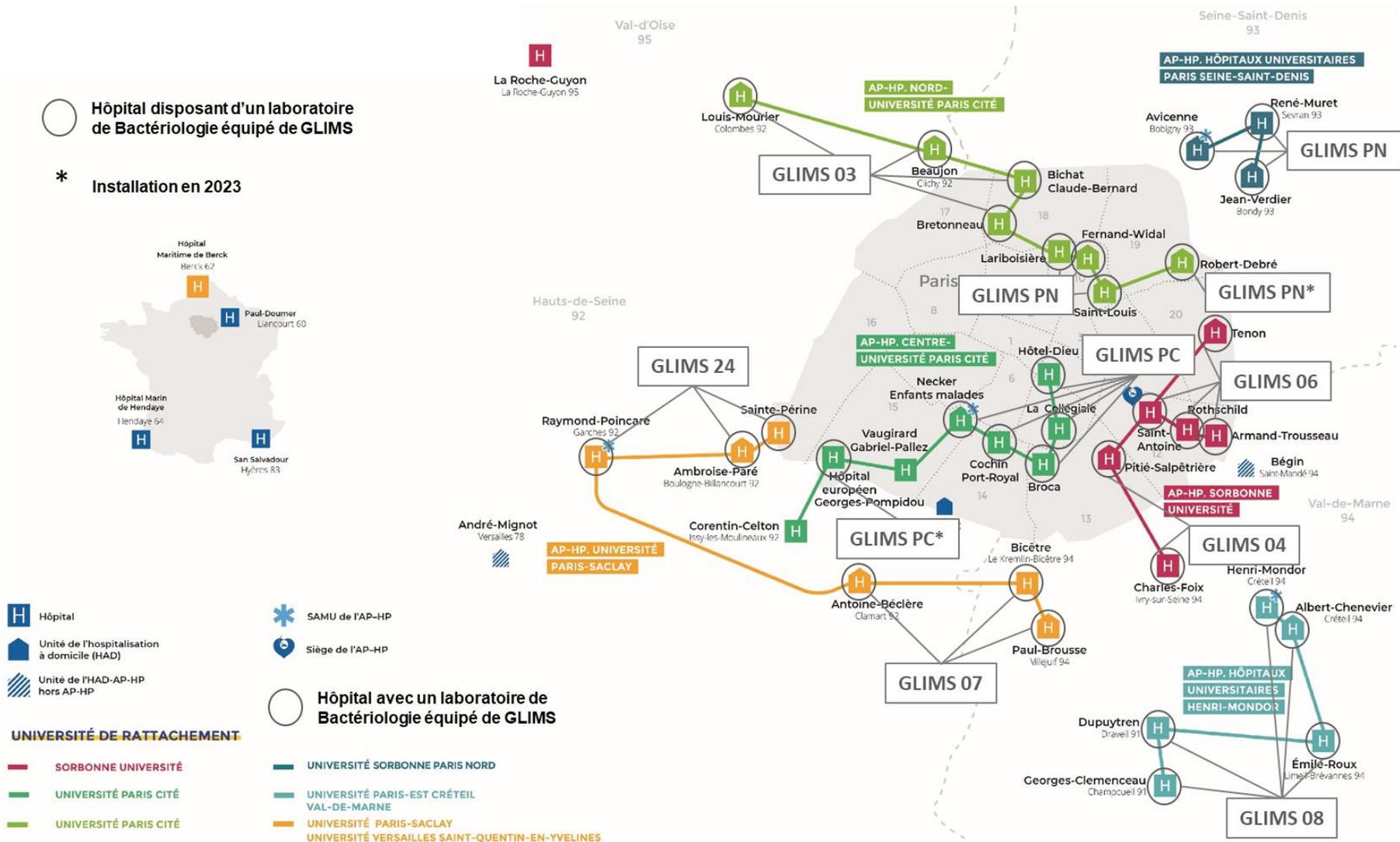


Figure 3 - Répartition en 2023 des GLIMS de l'AP-HP

1.1.4.2 *Choix du matériel de surveillance*

Par ailleurs, dans le cadre de la surveillance centralisée ayant cours à l'AP-HP, les hémocultures se positionnent comme le matériel d'investigation privilégié.

En effet, les infections invasives comme les bactériémies, méningites, péritonites ou médiastinites sont classées parmi les infections bactériennes les plus graves et sont grevées d'une mortalité élevée. Au sein des infections invasives, les bactériémies suscitent un intérêt particulier puisqu'elles peuvent être en grande partie surveillées à travers les laboratoires de bactériologie. En effet, leur définition repose principalement sur la positivité des prélèvements microbiologiques, à l'exception de celles qui retrouvent des bactéries couramment considérées comme contaminants, sauf dans des contextes cliniques particuliers [16,17].

Il est ainsi envisageable d'examiner l'incidence de la majeure partie des micro-organismes à l'origine de ces infections. Il est aussi souvent possible de connaître, *via* le logiciel de microbiologie, la date d'admission des patients, permettant la distinction entre infection nosocomiale et communautaire. Une bactériémie est qualifiée de nosocomiale lorsqu'elle survient au-delà des 48 heures suivant l'admission à l'hôpital [16].

Pour ces raisons, ces infections invasives constituent un sujet d'investigation privilégié pour étudier la résistance aux antibiotiques et les infections nosocomiales. Elles ont d'ailleurs été spécifiquement ciblées pour la surveillance par des réseaux tels que l'ECDC en Europe ou l'ONERBA en France.

1.1.5 Quels sont les indicateurs d'intérêt pour mesurer et comparer

l'antibiorésistance et les infections nosocomiales ?

Certains hôpitaux de notre institution participent à la surveillance de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales au sein du réseau AP-HP mais aussi des réseaux nationaux et internationaux.

Les différents indicateurs utilisés actuellement par les réseaux de surveillance figurent dans le Tableau 1. La restitution de ces indicateurs par les établissements de santé peut être obligatoire ou facultative (Tableau 1). Certains sont mis en regard d'objectifs attendus par les autorités de Santé Publique nationales dans le cadre du programme national de prévention des infections et de l'antibiorésistance [17]. Les indicateurs concernent aussi bien les résultats obtenus dans les établissements de santé, que les processus ou structures.

Les indicateurs de processus, comme le degré d'adhésion à l'hygiène des mains, ou de structure, comme les effectifs présents au sein de l'EPRI, permettent de proposer aux établissements des objectifs clairs, et décrivent des événements plus courants que les infections nosocomiales. Cependant, ces indicateurs sont assez peu tangibles, ce qui complique le retour d'informations aux équipes de soins et/ou aux patients.

Tableau 1 – Synthèse des indicateurs hospitaliers utilisés à l’AP-HP, en France, et dans le monde.

La restitution de ces indicateurs par les établissements de santé est obligatoire ou facultative selon les indicateurs concernés. Certains sont diffusés aux patients et au public.

Résultats	Monde Glass-report	Europe ECDC	France REPIAS	AP-HP	Période	Données	Automatisé
Hémocultures							
Incidence							
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> BLSE			facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>E. coli</i> R aux C3G		facultative			annuelle	labo	non
Entérobactéries BLSE et EPC			facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>K. pneumoniae</i> R aux carbapénèmes		facultative			annuelle	labo	non
SARM		facultative	facultative	facultative	annuelle	labo	non
Bactériémies sur cathéter central			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Résistance exprimée en fonction de l’enzyme							
Proportion de <i>E. coli</i> BLSE/ <i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> BLSE/ <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> BLSE/ <i>E. cloacae</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Proportion de Entérobactéries BLSE et EPC/Enterobactéries			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Proportion de SARM/ <i>S. aureus</i>	facultative	facultative	facultative	facultative	annuelle	labo	non
Proportion d’ERV/ <i>E. faecium</i>		facultative	facultative	facultative	annuelle	labo	non
Résistance aux principales classes d’antibiotiques							
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	facultative		facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>E. cloacae</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>Salmonella spp</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>S. pneumoniae</i>	facultative				annuelle	labo	non
<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Distribution des espèces au sein du type de prélèvement							
Espèces les plus communes	facultative		facultative	facultative	annuelle	labo	non
Hémocultures et LCR							
Résistance aux principales classes d’antibiotiques							
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. pneumoniae</i>		facultative facultative			annuelle	labo	non
Distribution des espèces au sein du type de prélèvement							
Espèces les plus communes		facultative			annuelle	labo	non

Résultats	Monde Glass report	Europe ECDC	France REPIAS	AP -HP	Période	Données	Automatisé
Prélèvements à visée diagnostique							
Incidence							
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> BLSE et SARM			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Entérobactéries BLSE et EPC			facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>Clostridioides difficile</i>		facultative			annuelle	labo	non
Résistance exprimée en fonction de l'enzyme							
Proportion de <i>E. coli</i> BLSE/ <i>E. coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> BLSE/ <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> BLSE/ <i>E. cloacae</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Proportion de Entérobactéries BLSE et EPC/Enterobactéries			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Proportion de SARM/ <i>S. aureus</i> , ERV/ <i>E. faecium</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Résistance aux principales classes d'antibiotiques							
<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>			facultative	facultative	annuelle	labo	non
<i>N. gonorrhoeae</i>	facultative				annuelle	labo	non
Distribution des espèces au sein du type de prélèvement							
Espèces les plus communes			facultative	facultative	annuelle	labo	non
Prélèvements à visées diagnostique et épidémiologique							
Incidence des BHRe			facultative	obligatoire	annuelle	labo	non
Proportion de cas secondaires BHRe/toutes les BHRe			facultative	facultative	annuelle	labo+cliniques	non
Proportion d'épidémies BHRe/toutes les BHRe			facultative	facultative	annuelle	labo+cliniques	non
Réa							
Incidence des bactériémies nosocomiales		facultative	facultative	facultative	ciblée	labo+cliniques	non
Incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique		facultative	facultative	facultative	ciblée	labo+cliniques	non
Incidence des infections urinaires sur sonde		facultative			ciblée	labo+cliniques	non
ISO							
Incidence des ISO		facultative	facultative	facultative	ciblée	labo+cliniques	non
Ratio d'ISO standardisé			public	public	annuelle	labo+cliniques	oui
Consommation							
Antibiotiques	facultative	facultative	facultative	facultative	annuelle	pharmacie	non
Soluté hydroalcoolique			public	public	annuelle	pharmacie	non
Prévalence							
Infections nosocomiales		facultative	facultative	obligatoire	ciblée	labo+cliniques	non
Antibiothérapie		facultative	facultative	obligatoire	ciblée	cliniques	non

	Monde Glass report	Europe ECDC	France REPIAS	AP -HP	Période	Données	Automatisé
Processus et structures							
Effectifs de l'EPRI				obligatoire	annuelle	EPRI	non
Effectifs de l'EMI				obligatoire	annuelle	EPRI	non
Report des BHRe, épidémies et infections nosocomiales graves			facultative	obligatoire	annuelle	EPRI	non
Couverture vaccinale grippe professionnels			public	public	annuelle	EPRI	non
Couverture vaccinale grippe, pneumocoque, COVID-19 et VRS en SLD				obligatoire	annuelle	EPRI	non
Proportion de patients avec une antibioprophylaxie adéquate			facultative	facultative	ciblée	EPRI	non
Proportion de patients avec préparation cutanée adéquate avant intervention			facultative	facultative	ciblée	EPRI	non
Proportion de patients informés sur l'hygiène des mains			facultative	facultative	ciblée	EPRI	non
Proportion de patients avec durée d'antibiothérapie adéquate pour une infection respiratoire basse			public	public	ciblée	EPRI	non
Proportion de patients avec prescription contact adéquate			public	public	ciblée	EPRI	non
Audit lave-bassins				obligatoire	ciblée	EPRI	non
Contamination du réseau d'eau à Légionella				obligatoire	annuelle	EPRI	non

Les indicateurs de résultats qui restituent des taux d'infection ou de colonisation sont souvent ceux qui sont privilégiés. En effet, en suivant l'évolution des taux d'infection, ils apparaissent plus pertinents pour évaluer la significativité de mesures mises en place. Ils sont aussi en général considérés comme les plus simples à recueillir à partir des laboratoires puisque ces derniers sont informatisés et que les données de résistance sont relativement standardisées. Ce sont aussi ces derniers indicateurs qui sont utilisés pour effectuer l'analyse comparative entre les hôpitaux, un processus connu sous le nom de *benchmarking*. Cette pratique de mise en perspective permet non seulement d'apprécier les performances individuelles des établissements de santé, mais aussi d'engager une dynamique d'amélioration continue.

Une étude du *Lancet* a exploré les pratiques de *benchmarking* des dernières décennies sur les données des infections nosocomiales, dans quatre pays à revenus élevés (Angleterre, France, Allemagne et États-Unis) [18]. L'étude a mis en lumière les diverses manières dont les indicateurs sont sélectionnés, qu'ils soient axés sur les processus ou sur les résultats, et la façon dont ils sont communiqués aux patients, soulignant ainsi les différences d'approches et de priorités existant d'un pays à l'autre. Ces variations reflètent la complexité associée à l'harmonisation des données à l'échelle internationale, et au choix des indicateurs.

De nombreuses qualités sont en effet requises pour choisir des indicateurs de résultats pertinents. La précision et la reproductibilité sont fondamentales, autant que l'obtention facile de données ayant un périmètre bien circonscrit. La question la plus cruciale concerne sans doute les définitions et les modes de collecte qui doivent faire l'objet d'une procédure claire. Les personnes en charge du recueil et de l'analyse doivent être formées.

L'interprétation des données, qui doit afficher une représentativité des patients inclus par rapport à l'ensemble des patients pris en charge, doit être aisée, tout comme le retour d'informations. Au total, l'objectif est d'obtenir la bonne quantité de données d'indicateurs afin de dresser un tableau représentatif des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance. De plus, il convient de noter que malgré l'effet global de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales, le nombre absolu d'événements est généralement faible au sein des établissements et donc potentiellement soumis à des variations aléatoires. Pour contourner la difficulté liée aux événements peu fréquents, le choix peut porter sur un indicateur composite, prenant en compte plusieurs paramètres, à condition que les signaux mesurés au numérateur soient homogènes et partagent les mêmes causes potentielles de variation.

Les indicateurs de résultats les plus utilisés pour le *benchmarking* sont sans doute les données d'incidence obtenues sous forme de taux : taux d'incidence pour 100 admissions ou densité d'incidence pour 1000 journées d'hospitalisation. Ces deux indicateurs sont assez simples à obtenir. Ils tiennent compte de la taille de la population exposée ou de la durée d'exposition et facilitent la comparaison prudente entre établissements.

Les ratios d'exposition aux dispositifs invasifs sont calculés, quant à eux, par le rapport entre le nombre d'infections spécifique à un dispositif invasif et le nombre de jours d'exposition à ce dispositif. En permettant d'obtenir des taux d'infections ajustés à ce type de facteurs de risque, ils semblent mieux adaptés aux comparaisons inter-hospitalières. Néanmoins, le nombre de données à recueillir pour ces calculs est conséquent, générant un travail et des coûts significatifs.

Les enquêtes de prévalence ponctuels sont, quant à elles, plus utiles pour estimer la charge globale des infections nosocomiales que pour l'évaluation comparative des établissements [19].

Il convient donc de trouver un compromis entre la charge de travail destinée à recueillir les données et la pertinence de l'indicateur, des indicateurs simples pouvant tout à fait permettre de suivre au niveau local les initiatives et les efforts mis en place au sein d'un service spécifique.

Fait important, l'utilisation et la comparaison des indicateurs ne sont pertinentes que si les indicateurs sont robustes et reproductibles. Or, les tentatives de comparaisons entre pays suggèrent des différences d'interprétation des définitions de cas, par exemple pour ce qui concerne les infections du site opératoire [16]. Ces différences substantielles dans les méthodes utilisées pour le calcul des indicateurs sont probablement dues aux difficultés d'établir un diagnostic standardisé pour certaines infections reposant sur des critères microbiologiques et cliniques et sur des pratiques diagnostiques variables. Un autre exemple d'hétérogénéité des indicateurs recueillis concerne l'antibiorésistance, où le type de prélèvements pris en compte ainsi que la manière d'exprimer la résistance, par l'enzyme (par exemple une E-BLSE) ou l'antibiogramme (par exemple, la notion de résistance aux céphalosporines de 3^e génération), diffèrent d'un réseau à l'autre (Tableau 1).

En poursuivant cette démarche analytique et une fois qu'un indicateur simple et fiable est établi, il est possible d'approfondir l'investigation en calculant des taux standardisés d'infection. Ceux-ci permettent de comparer de manière ajustée les taux d'infection entre

différentes populations, en tenant compte des variables de confusion, telles que des variables démographiques (âge, sexe) ou d'autres variables liées au risque d'infection. Ils autorisent ainsi d'établir une comparaison précise entre les groupes. Pour cela, une population de référence est utilisée afin de déterminer un taux d'infection attendu. Ce taux attendu est ensuite comparé au taux observé dans la population d'étude. Le rapport entre ces deux valeurs est désigné comme le « Rapport standardisé d'infection » (SIR).

Ainsi, l'ajustement approprié des risques spécifiques d'infection (sévérité des patients et niveaux d'exposition aux actes invasifs) avec le recueil de données individuelles adéquates permet d'obtenir des taux normalisés et de mettre en place le *benchmarking* en stratifiant les groupes de patients en sous-groupes comparables.

Pour exemple, une équipe de réanimateurs canadiens a cherché à apporter de nouvelles mesures synthétiques concernant les capacités à fournir un traitement antibiotique empirique efficace en fonction des stocks d'antibiotiques disponibles, des antibiogrammes obtenus mais aussi des données cliniques. Ces indices résument l'impact local de la résistance aux antibiotiques sur les options de traitement empirique disponibles [20].

Une autre approche possible pour la comparaison de l'utilisation des antibiotiques au sein de 70 hôpitaux, a été proposée en 2009 par une équipe américaine [21]. Le nombre de jours de traitement aux antibiotiques, la durée du traitement à partir des données de facturation ainsi que le service d'accueil du patient, la gravité de son état et son groupe de diagnostics associés ont ainsi été étudiés. L'utilisation attendue des antibiotiques a été calculée par standardisation indirecte et comparée à l'utilisation observée.

Cependant le processus pour obtenir de telles données est loin d'être trivial. Dans le cadre des programmes de surveillance, qu'ils soient nationaux ou internationaux, les indicateurs de résultats retenus ne font majoritairement pas l'objet d'un ajustement sur les données cliniques (Tableau 1), dont la collecte nécessite du temps humain pour recueillir les données, cette collecte n'étant pas automatisée.

L'automatisation du recueil de données *via* des algorithmes d'exploration qui intègrent des données microbiologiques et cliniques [22] (Tableau 1) est une avancée, qui pourra être potentiellement extrapolée à d'autres indicateurs d'antibiorésistance et d'infections nosocomiales.

A côté de ces développements techniques à venir, et probablement avec l'avènement des données massives, les analyses multiniveaux (hospitalier, service, patient) contribuant à une meilleure compréhension de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales pourront être explorées.

Dans ce contexte, deux études multicentriques américaines [23,24] ont retrouvé comme facteurs associés à la survenue de bactériémies, la taille et le type d'hôpital (accrédité ou non, rural ou urbain, type de lits, etc.). Cependant, ces études n'ont pas pris en compte les données relatives aux pratiques de soins et aux ressources humaines.

Une autre étude à l'échelle européenne, portant cette fois sur l'antibiorésistance dans la communauté, a été réalisée à l'aide des bases de données d'ESAC-Net ainsi que de celles d'ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) et de l'OCDE. Elle a

montré après ajustement, qu'en plus d'être liée à la consommation d'antibiotiques, l'antibiorésistance était également associée aux dépenses de santé [25].

Enfin, dans les réseaux de surveillance, la comparaison des indicateurs proposés est complexifiée par des changements intervenant dans les établissements participants dans la mesure où ces derniers peuvent rejoindre ou quitter les programmes comme ils le souhaitent. De plus, les caractéristiques disparates des établissements hospitaliers (nature universitaire ou non, localisation géographique variée, taille, etc.) rendent difficilement comparables les résultats obtenus d'un hôpital à l'autre.

Dans cette optique, il semble utile d'entreprendre, au sein de notre cohorte de l'AP-HP, qui est composée exclusivement d'établissements universitaires situés dans une même région, une analyse comparative des résultats des hôpitaux au sujet de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales au sein des bactériémies. Cette étude inclura les données cliniques individuelles, et elle sera complétée par une exploration des facteurs explicatifs pouvant contribuer à ces résultats.

Cet axe sera développé dans l'article 3, ainsi que dans la seconde partie de la discussion.

1.2 Impact potentiel de la pandémie COVID-19 sur les infections bactériennes

Le sujet initial de cette thèse devait porter sur l'utilisation des bases de données microbiologiques de l'AP-HP afin de réaliser une analyse comparative entre les résultats des différents hôpitaux et de produire des indicateurs de suivi et d'actions pour les infections nosocomiales et l'antibiorésistance.

Lorsque je me suis inscrite en thèse en janvier 2021, nous étions en pleine pandémie de COVID-19. Un premier vaccin venait tout juste d'être commercialisé [26] et les infections nosocomiales à COVID-19, parfois sous formes graves, se produisaient fréquemment avec de multiples *clusters* hospitaliers [27].

Mon activité hospitalière de cheffe de service de l'EPRI des hôpitaux Lariboisière et Fernand-Widal s'est trouvée totalement bouleversée par la pandémie. Parallèlement à mes missions de prévention, d'investigation, de contrôle des *clusters* hospitaliers, de protection des soignants, d'élaboration et d'adaptation constante aux nouvelles recommandations et procédures, ainsi que d'accompagnement à la vaccination, je faisais partie de la « task force » de mon groupe d'hôpitaux constituée pour prendre les décisions en urgence.

La transversalité du métier d'hygiéniste a été plus que renforcée par ces missions variées et le lien entretenu avec différents partenaires : les services de soins bien sûr, pour accompagner la gestion du risque infectieux et la maîtrise des *clusters*, mais aussi, la direction de nos

hôpitaux pour la prise de décisions (vagues de réaffectation des lits dans les blocs, fermeture des services en cas de *clusters*, etc.), les services techniques (optimisation de la ventilation des locaux), la direction des achats et le magasin (mise à disposition des EPI en fonction des approvisionnements reçus), la pharmacie (déploiement des vaccins), le service de santé au travail (contaminations parmi le personnel et prévention des *clusters*), les laboratoires de microbiologie (diagnostic des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance), le service biomédical (dispositifs médicaux en difficultés d'approvisionnement), la chambre mortuaire (mesures d'hygiène pour les défunts), la blanchisserie (réutilisation de certains EPI après lavage), les représentants des usagers (consignes pour les patients et les visiteurs), et même les prêtres et aumôniers pour l'organisation des messes avec les patients du SSR et du SLD de l'hôpital Fernand Widal !

Mon travail de thèse a fortement été impacté par la pandémie, et le travail initial prévu sur le *benchmarking* a dû être différé. Aucun interlocuteur n'était de toute façon disponible pour travailler sur ce sujet.

Alors que mes projets initiaux étaient en suspens à cause des contraintes imposées par la pandémie, d'autres défis émergeaient dans le domaine de la microbiologie hospitalière et du risque infectieux.

En effet, au début de la pandémie, certains ont fortement conseillé de donner systématiquement des antibiotiques à tout malade atteint de COVID-19 sévère. Rapidement, plusieurs voix se sont élevées au sujet de la consommation massive et injustifiée d'antibiotiques chez ces patients et du risque d'antibiorésistance qui en découlait. Par ailleurs, parallèlement à la charge de travail accrue des laboratoires de virologie, bien évidente et non

discutable, les laboratoires de bactériologie ont eux aussi rapidement signalé une surcharge diagnostique, en particulier pour ce qui concernait les bactériémies et les prélèvements respiratoires. Cet élément semblait de prime abord moins intuitif dans le cadre d'une pandémie virale. Cette surcharge d'analyse de bactériologie a parfois obligé les laboratoires à raccourcir les durées d'incubation des hémocultures dans l'automate pour faire de la place à une demande jamais rencontrée jusque-là [28].

Nous nous sommes donc rapidement demandés comment évaluer ces possibles « dommages collatéraux » de la pandémie virale sur les infections bactériennes et sur l'antibiorésistance. La base de données avec laquelle nous projetions de travailler sur le *benchmarking* nous a semblé pouvoir être exploitée pour étayer cette surcharge diagnostique et les potentielles infections qui en résultaient. Nous avons donc rapidement réorienté le travail de thèse sur ces sujets d'actualité.

La pandémie de COVID-19 a entraîné des changements substantiels dans les pratiques, aussi bien à l'hôpital que dans la communauté. Certains de ces changements, comme la généralisation des mesures d'hygiène, sont de nature plutôt protectrices vis-à-vis des infections bactériennes nosocomiales et communautaires, ainsi que de l'antibiorésistance.

D'autres facteurs comme le débordement du système de santé, pourraient, quant à eux, avoir une incidence négative sur les infections bactériennes, ainsi que l'antibiorésistance.

Les facteurs « pour » ou « contre » sont évoqués un à un ci-dessous.

Leur multiplicité est telle qu'il était impossible de prédire la résultante globale de cette pandémie virale sur les infections bactériennes et l'antibiorésistance.

1.2.1 Facteurs pouvant amplifier l'antibiorésistance

Lorsque les « facteurs pouvant amplifier l'antibiorésistance » sont évoqués, il est question ici des deux fondements principaux de l'antibiorésistance : d'une part, les éléments susceptibles d'augmenter la transmission croisée de microorganismes, c'est-à-dire « l'hygiène » (voir paragraphes 1.2.1.1, 2 et 3), en particulier ceux résistants aux antibiotiques, d'autre part les facteurs contribuant à une hausse de la pression de sélection due à l'exposition aux antibiotiques, antiseptiques et désinfectants (voir paragraphes 1.2.1.4 et 7), et enfin les éléments interférant sur ces deux dimensions (voir paragraphes 1.2.1.5 et 6).

1.2.1.1 *Débordement du système de santé*

L'organisation du système de soins, telle qu'elle a été conceptualisée lors de la seconde moitié du XXe siècle, repose sur des infrastructures conçues pour assumer une charge de patients standard, en intégrant des urgences, des soins chroniques de routine, et des soins spécialisés faisant appel à des technologies avancées. Cette organisation peut se retrouver bouleversée, y compris pour les systèmes de santé les plus développés, lors de la survenue d'évènements extraordinaires telles que les catastrophes naturelles [30, 31], les épidémies d'infections émergentes et les pandémies [32, 33], ou les conflits armés et les guerres [33].

Ce type d'évènements provoque plus précisément la survenue d'un afflux inédit de malades, surchargeant les systèmes de santé en place. Déplacements massifs de populations, accroissement abrupt du nombre d'individus nécessitant une prise en charge médicale

urgente, mais aussi augmentation du nombre de personnes nécessitant une prise en charge médicale pour des pathologies chroniques exacerbées par l'absence d'accès à des médicaments ou à des soins réguliers, sont autant de facteurs qui concourent au débordement du système de santé en place. Par ailleurs, les hôpitaux eux-mêmes peuvent être endommagés, contribuant à la réduction de la capacité du système de santé. Des perturbations majeures, y compris pour les systèmes de santé les plus modernes, et des conséquences désastreuses dans les pays dont le système de santé demeure plus précaire, peuvent dès lors survenir.

Pour faire face, les hôpitaux doivent s'adapter en modifiant leur capacitaire pour assurer la prise en charge des malades ou des blessés. Deux stratégies peuvent alors être mises en place pour absorber la forte affluence : intensifier en réaffectant et redistribuant les capacités existantes d'une part, adapter et transformer l'offre de soins d'autre part. Transformer les blocs opératoires en lits de réanimation a d'ailleurs été la stratégie adoptée dès mars 2020 pour faire face à la pandémie COVID-19 [34]. Les patients ont en effet été installés dans des salles de réveil de blocs opératoires ne disposant pas de barrière physique entre les patients [35].

Ce besoin d'assistance médicale à grande échelle, qui dépasse et sature la disponibilité des lits d'hôpitaux, peut se traduire par des installations surchargées et des fonctionnements dégradés, ce qui concourt potentiellement à une majoration du risque infectieux. Pendant la pandémie COVID-19, des lits de réanimation « hors les murs » ont été créés avec un nombre parfois considérable de patients et de professionnels dans une zone circonscrite (Figure 4).



Figure 4 - Photographie parue dans l'article [35] d'une salle de surveillance post-interventionnelle dans des conditions de réanimation, dans un hôpital de notre institution
Le groupe de professionnels de gauche est en cours d'installation d'un patient en décubitus ventral tandis que le groupe de droite réalise la pose d'une *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO).

Il est à noter que la transmission croisée de bactéries, notamment résistantes aux antibiotiques, est plus importante en cas de promiscuité et de stress. Une majoration du risque infectieux a du reste été observée dans les hôpitaux lors de catastrophes naturelles [36].

En outre, dans l'espace communautaire, les catastrophes naturelles dévastatrices telles que les ouragans, inondations, tremblements de terre, tornades, tsunamis et incendies, dont le rythme de survenue s'intensifie avec le changement climatique [37], peuvent également contribuer à une transmissibilité accrue des bactéries y compris de celles résistantes aux antibiotiques. Ce phénomène est dû à la promiscuité et à la précarité des rescapés, à la détérioration des réseaux d'égout, aux difficultés d'accès à l'eau potable, etc. Le résultat de ces transmissions pourra ensuite être observé secondairement quand ces personnes exposées en ville consulteront le système de soins.

Ces bouleversements mettent en lumière l'importance d'une préparation adéquate de nos infrastructures de santé. Renforcer leur capacité et leur résilience apparaît comme un véritable défi face aux futures crises à venir et à un avenir des plus incertains.

1.2.1.2 Pénurie et mésusage d'équipements de protection individuelle

Au début de la pandémie, les problèmes conséquents concernant les circuits d'approvisionnement en équipements de protection individuelle (EPI) étaient attribuables à la demande accrue. Les gouvernements et industriels ont dû trouver en urgence des solutions pour stimuler la production, assouplir les restrictions d'exportation et prévenir la spéculation liée à l'accumulation abusive de stocks.

La disponibilité restreinte des gants, masques, lunettes de protection, surblouses et tabliers a dangereusement exposé les soignants qui étaient en première ligne. Ceux-ci se sont retrouvés dans l'incapacité de se protéger et d'empêcher leurs patients de s'infecter ou d'infecter autrui avec le virus, et potentiellement d'autres microorganismes. Des solutions non optimales ont été adoptées pendant les phases de tension d'approvisionnement comme le prolongement de la durée d'utilisation, le passage de l'usage unique à un usage pour plusieurs patients, l'utilisation de dispositifs périmés ou non médicaux avec comme exemple emblématique l'utilisation de sacs poubelles à la place de surblouses [38]. Toutes ces solutions ont pu conduire à la survenue d'épisodes de contamination et de transmission croisée. Au sein de l'AP-HP, le déficit de tenues professionnelles a par exemple conduit à mutualiser les surblouses ou tabliers gardés au décours de la prise en charge de plusieurs patients à la suite, au lieu de changer entre chaque patient comme les protocoles l'indiquent habituellement [39]. Il faut noter qu'un risque de contamination de la tenue existe lors d'un contact rapproché

avec le patient, avec une possible transmission des micro-organismes aux autres patients et aux autres soignants, notamment des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Par ailleurs, les recommandations concernant le port d'EPI ont évolué au fur et à mesure de la pandémie. En effet, outre la controverse sur le type de masque à adopter, qui ne rentre pas dans nos considérations de majoration potentielle du risque infectieux bactérien, le port de gants a lui aussi fait l'objet de modifications de recommandations.

Par exemple, les recommandations françaises conjointes de la SRLF, SFAR, SF2H, SFMU, du GFRUP et de la SPILF établies le 9 mars 2020 lors de la mission nationale COREB de coordination opérationnelle du risque épidémique et biologique mentionnent un port de gants *systematique* lors de la prise en charge des patients [40] en suivant les précautions d'hygiène renforcées de type REB (Figure 5). À ce moment précis, l'attention portait davantage sur la protection individuelle du soignant que sur la prévention de la transmission croisée entre les patients.

De manière analogue, les recommandations OMS du 19 mars 2020 d'utilisation pourtant « rationnelle » des EPI, intimaient le port de gants *systematique* lors de la prise en charge des patients COVID-19. Cette recommandation s'est étendue également aux soignants qui entraient dans une zone d'isolement sans dispenser de soins, ou encore aux ambulanciers et aux visiteurs [41].

Ces recommandations ont évolué à la suite de la première vague, pour des recommandations plus adaptées au risque infectieux réel de transmission individuelle au soignant, et au risque de transmission croisée entre les patients. Portés de manière prolongée, voire en continu, les gants représentent en effet un risque non négligeable de contamination de l'environnement

et des soignants [42]. Lors de la pandémie, une épidémie d'hépatite E au Royaume-Uni a d'ailleurs été rapportée en raison d'un mésusage du port de gants [43]. Les gants sont indiqués lors d'un risque de contact avec des liquides biologiques, de la manipulation de déchets ou de linge souillé et lors du contact avec des produits de nettoyage ou de désinfection du matériel [44].

QUESTIONS-CLES pour les SOIGNANTS de 1^{ère} LIGNE

COVID-19 (29 février 2020)

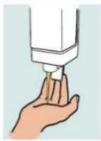
► Contenu susceptible d'évoluer pour s'adapter à la situation épidémiologique



1 – Quel est le motif de la consultation ?

2 – Le patient a-t-il de la fièvre et/ou des signes respiratoires ?

⇒ Fièvre, toux, dyspnée, depuis quelle date ?



Fièvre + toux = MASQUE
pour le patient

+ **précautions renforcées REB** pour le soignant =>

3 – Le patient a-t-il un tableau clinique compatible avec COVID-19 ? Une condition sous-jacente à l'origine de formes plus graves ?

⇒ Âge avancé

⇒ Maladies chroniques cardiovasculaires-respiratoires ; diabète



(ESR Bordeaux)



4 – Le patient revient-il de la **zone de circulation du virus** depuis moins de 14 jours ?

⇒ Si oui, dates du séjour ?

Liste des ES habilités sur <https://www.coreb.infectiologie.com/covid-19>

INDIQUER ICI NOMS ET COORDONNEES :

Infectiologue référent : _____

Contact ARS : _____



Questions-clés COVID-19 soignants de 1^{ère} ligne

Figure 5 - Recommandations COREB du 29 février 2020 : « Repérer et prendre en charge un patient suspect COVID-19 »

Les précautions renforcées de type REB avec port de gants systématique, masque FFP2, surblouse à manches longues, charlotte et surchaussures sont préconisées

Il convient de mentionner que les directives relatives à la protection de la tenue professionnelle ont également évolué au cours de la pandémie. Les surblouses avec manches longues qui ne permettent pas une hygiène des mains efficace [11], ont petit à petit été délaissées au profit des tabliers.

De surcroît, les précautions d'hygiène, en particulier les plus maximalistes telles que celles de type REB, ont pu s'avérer contreproductives. Elles sont en effet susceptibles d'entraîner des erreurs de mise en œuvre ou des mésusages, notamment lors du retrait des EPI, exposant ainsi tant les soignants que les patients au risque infectieux [45].

Enfin, des erreurs de stratégie et de communication gouvernementales en France (inutilité du port de masque, maintien du premier tour des élections municipales, etc.), comme dans les autres pays [46], ont possiblement rendu la population rétive à l'application des mesures d'hygiène ainsi qu'au port de masque [48, 49].

1.2.1.3 Déficit en personnel de soins

La pénurie n'a pas seulement touché les EPI. Un manque de personnel soignant qualifié lors de la pandémie est survenu pour de multiples raisons : besoin accru de personnel pour faire face à l'afflux de malades, éviction des professionnels contaminés, et éviction de professionnels risquant de développer une forme grave de COVID-19 dans les secteurs les plus exposants [49]. Cette éviction a pu être majorée en cas de *cluster* hospitalier, plaçant le service de soins concerné en difficulté pour assurer la prise en charge des patients.

Par ailleurs, des professionnels intérimaires ou d'autres professionnels insuffisamment formés et peu habitués aux secteurs critiques ont été recrutés. Ces professionnels ont été

potentiellement plus enclins à commettre des erreurs, notamment dans la prévention des infections.

Enfin, la fatigue physique engendrée par des protocoles plus lourds, conjuguée au stress lié à la pression ressentie ainsi qu'à la peur de l'autocontamination et de la contamination des proches, ont pu entraîner non seulement des démissions au sein du personnel hospitalier, mais également des erreurs ou des négligences face au risque infectieux pour les professionnels restant en poste. Cette fatigue exacerbée est devenue chronique au fil des différentes vagues de la pandémie.

Le manque de professionnels tout comme le recrutement de personnels non experts, ainsi que la fatigue et le stress ont pu réduire la capacité à prévenir et à contrôler le risque infectieux.

1.2.1.4 Consommation majorée d'antibiotiques à l'hôpital

Lors de la première vague de la pandémie, l'activité hospitalière a été réduite, notamment dans le secteur chirurgical et en dehors de la prise en charge des patients COVID-19, avec pour conséquence potentielle un moindre recours aux antibiotiques.

Cependant, l'accueil de patients atteints de COVID-19, pathologie nouvelle et sévère pour laquelle nous ne disposons pas de documentation concernant les moyens thérapeutiques efficaces, a engendré la prescription de nombreux nouveaux traitements, y compris des antibiotiques.

Ces traitements antibiotiques largement prescrits ont visé à prévenir ou à traiter de possibles surinfections bactériennes. Ils concernaient particulièrement la classe des céphalosporines de 3^e génération et l'azithromycine (macrolide), cette dernière ayant été utilisée en raison de

deux hypothèses : un effet immunomodulateur d'une part et un éventuel effet antiviral d'autre part, ces effets n'ayant pas été démontrés par la suite [50].

À ce moment-là, l'antibiothérapie était systématiquement recommandée dans les formes graves de la maladie et ce, en l'absence de documentation microbiologique préalable [51].

Cette surutilisation d'antibiotiques a pu assurément favoriser le risque d'antibiorésistance.

Afin de ne pas majorer ce risque, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé, à la suite de la première vague, de ne plus prescrire d'antibiotiques chez les patients atteints de COVID-19, en dehors de la présence d'un autre foyer infectieux documenté. En complément, le HCSP a indiqué qu'une antibiothérapie probabiliste chez les patients atteints de COVID-19 en réanimation devait être *discutée* en cas de détresse respiratoire aiguë nécessitant la ventilation mécanique invasive [52].

De surcroît, un impact indirect de l'augmentation de ces volumes d'antibiotiques prescrits à l'homme puis libérés dans l'environnement [53,54] a été également à craindre.

1.2.1.5 *Typologie des formes graves de la maladie COVID-19*

En premier lieu, il convient de noter que les patients les plus susceptibles de développer une forme grave de la maladie sont les patients présentant au préalable des facteurs de risque et des comorbidités tels que l'âge, le fait d'être transplanté, l'insuffisance rénale, le diabète, l'obésité, le cancer, la BPCO, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle. Certains de ces facteurs sont aussi réputés comme étant associés à l'acquisition de bactéries résistantes aux antibiotiques [55–57]. D'autre part, dans la maladie respiratoire COVID-19, une dysrégulation immunitaire locale avec une inflammation, une atélectasie, une lymphopénie et des micro-emboles [58] qui ont pu contribuer à l'augmentation des infections, tout comme

la diminution de la diversité du microbiome pulmonaire [59]. Les patients COVID-19 présentent en effet un risque supplémentaire de co-infections ou de surinfections, particulièrement à *Streptococcus pneumoniae* [61, 62], ce qui a engendré des prescriptions d'antibiotiques. Par ailleurs, la pathologie COVID-19 en elle-même sous sa forme grave, nécessite une prise en charge invasive avec des dispositifs médicaux tels que l'assistance respiratoire mais également d'autres dispositifs invasifs comme les cathéters, sondes, etc., ce qui amplifie davantage le risque infectieux et rend ces patients plus vulnérables vis-à-vis des infections. Le positionnement du patient, en décubitus ventral pour améliorer l'oxygénation des patients [62], rend difficile la pose de cathéter central [63]. Certaines thérapeutiques immunomodulatrices utilisées ont pu aussi favoriser les infections, comme les corticostéroïdes [64–66], ou le tocilizumab [67–69]. Enfin, les durées de séjour en réanimation pour les patients COVID-19 ont été le plus souvent prolongées [70], dépassant fréquemment les quatorze jours d'hospitalisation. En effet, ces patients ont majoritairement été admis en raison d'une détresse respiratoire aiguë, et il existe une corrélation étroite entre les durées prolongées de séjour et de ventilation mécanique [71]. Cette durée prolongée a ajouté un risque infectieux supplémentaire pour le patient.

1.2.1.6 Carence diagnostique de la résistance aux antibiotiques, relâchement sur la surveillance et des mesures de gestion des BMR, BHR et des infections nosocomiales

La charge diagnostique pour la mise en évidence du virus chez les patients a été considérable, dès mars 2020, et s'est poursuivie à chaque vague de la pandémie. Tous les moyens ont été

focalisés sur le diagnostic du SARS-CoV-2, y compris les moyens matériels comme les écouvillons nécessaires au recueil.

Ces écouvillons, fournis avec des tubes contenant un milieu de conservation et de transport, sont aussi utilisés dans le diagnostic de la colonisation à BMR et BHRe [72] . Ainsi, quand la quantité d'écouvillons n'a pas été suffisante pour assurer à la fois le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 et celui de la colonisation BMR/BHRe, le diagnostic viral a fréquemment été privilégié. Il en est résulté possiblement un sous-diagnostic de ces colonisations, ce qui a engendré des manquements dans la mise en place des mesures d'isolement. Les précautions complémentaires d'hygiène de type contact pour les patients BMR/BHRe sont en effet indispensables pour limiter la transmission croisée entre les patients.

Par ailleurs, la lutte contre la résistance aux antibiotiques repose sur la bonne utilisation des antibiotiques pour réduire la pression de sélection et sur l'adoption des mesures de prévention de la transmission. À ce moment-là, les équipes de prévention du risque infectieux (EPRI), tout comme les équipes mobiles d'infectiologie (EMI) étaient accaparées par la pandémie virale. La surveillance de l'antibiorésistance, composante clé de son contrôle, peut donc avoir été négligée. Les signalements aux autorités ont souvent été retardés, voire suspendus [73]. De la même manière, la dispensation des programmes de prévention de l'infection des EPRI ainsi que des programmes de bon usage des antibiotiques des EMI a été différée.

Enfin, au-delà des politiques locales des établissements de santé, les politiques de santé publique ont sans doute été quelques temps redirigées en faveur des maladies virales et la préparation aux virus émergents. Les plans nationaux et autres initiatives de lutte contre l'antibiorésistance ont probablement été ralentis, voire temporairement interrompus.

1.2.1.7 Usage accru des désinfectants

À l'hôpital, le bionettoyage et la désinfection de l'environnement dans la communauté, ont été recommandés pour contrôler la propagation du virus. Les désinfectants et biocides ont alors été utilisés de manière omniprésente et intensive dans les environnements, en particulier sur les surfaces communes dans les lieux publics et les collectivités, afin d'endiguer la transmission du virus. L'usage des produits de désinfection a ainsi décuplé, ceux-ci étant parfois utilisés de manière erratique [74–76] et irrationnelle.

Pour autant, certains produits de désinfection comme les biguanides présentent un risque de contribuer à l'antibiorésistance de manière parfois supérieure à d'autres facteurs anthropiques. En effet, les biocides peuvent diminuer la sensibilité aux antibiotiques [77] et concourir à une résistance croisée avec les antibiotiques [78]. Le transfert horizontal de gènes, la surexpression des pompes d'efflux (Figure 6), l'altération de la membrane et la formation de biofilms sont les mécanismes courants qui confèrent une tolérance aux biocides chez les bactéries et une résistance croisée avec les antibiotiques.

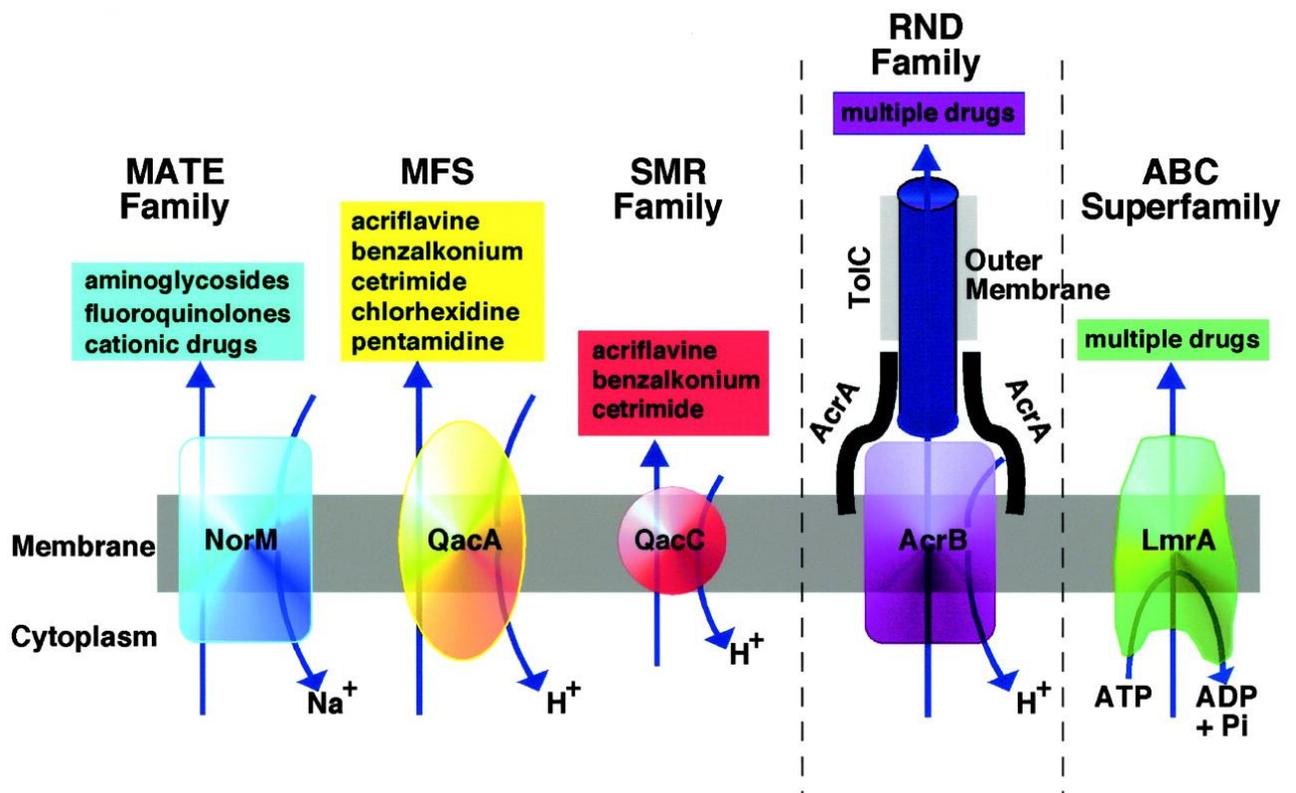


Figure 6 - Comparaison schématique des cinq familles de pompes à efflux au regard de différents antibiotiques et désinfectants d'après [79]

La surexpression de pompes à efflux entraîne une résistance/tolérance croisée aux antiseptiques et aux antibiotiques

Dans les lieux publics et au domicile, en particulier dans les communautés urbaines densément peuplées, les bactéries tolérantes aux biocides et résistantes aux antibiotiques apparues dans ces environnements, peuvent, en raison de leur proximité avec les humains, être directement transférées à l'homme (Figure 7). De plus, le panel peu diversifié d'agents biocides approuvés au cours de la campagne de prévention contre le virus n'a fait que renforcer le phénomène.



Figure 7 - Développement potentiel de bactéries tolérantes aux désinfectants et résistantes aux antibiotiques sur les surfaces de contact présentant des risques de transmission directe à l'homme d'après [80]

De manière indirecte, et ajoutant un niveau de risque supplémentaire, le niveau d'antibiorésistance peut augmenter dans les stations d'épuration par augmentation de pression sélective, si les concentrations de biocides augmentent tout en restant inférieures aux concentrations minimales inhibitrices des bactéries présentes [81].

1.2.2 Facteurs pouvant diminuer l'antibiorésistance

Les facteurs pouvant diminuer la transmission croisée de microorganismes, en particulier ceux qui sont résistants aux antibiotiques, sont cités aux paragraphes 1.2.1.1, 2, 3, 4 et 9. Ceux concourant à une diminution de la pression de sélection par la réduction de l'exposition aux

antibiotiques sont mentionnées aux paragraphes 1.2.1.6 et 7. Enfin, les facteurs influant sur ces deux axes sont énoncés aux paragraphes 1.2.1.5 et 10.

1.2.2.1 Promotion de l'hygiène des mains à l'hôpital et dans la communauté

La pierre angulaire de la prévention du risque infectieux est indubitablement l'hygiène des mains. Dès le début de la pandémie, la promotion de l'hygiène des mains a été un levier fondamental pour lutter contre la transmission du virus, avec comme bénéfice collatéral de combattre la transmission des autres infections et colonisations.

Cette promotion s'est accompagnée d'une hausse spectaculaire de la consommation de solutions hydroalcooliques (SHA) à l'hôpital. Au sein de notre institution, la consommation de SHA stagnait à 15 frictions par journée d'hospitalisation complète au cours des années 2014 à 2019. La crise sanitaire a entraîné en 2020 un doublement de l'utilisation des SHA, pour atteindre plus de 30 FHA par jour et par patient. Le niveau de consommation global a décru en 2021, revenant à 24 FHA par jour, tout en restant largement supérieur aux années pré-pandémiques (Figure 8).

En dehors de l'hôpital, les campagnes de sensibilisation ont porté leur fruit et le lavage de mains à l'eau et au savon, ou avec du gel hydroalcoolique lorsqu'un point d'eau n'était pas accessible, a constitué un geste « barrière » amplement intégré [82].

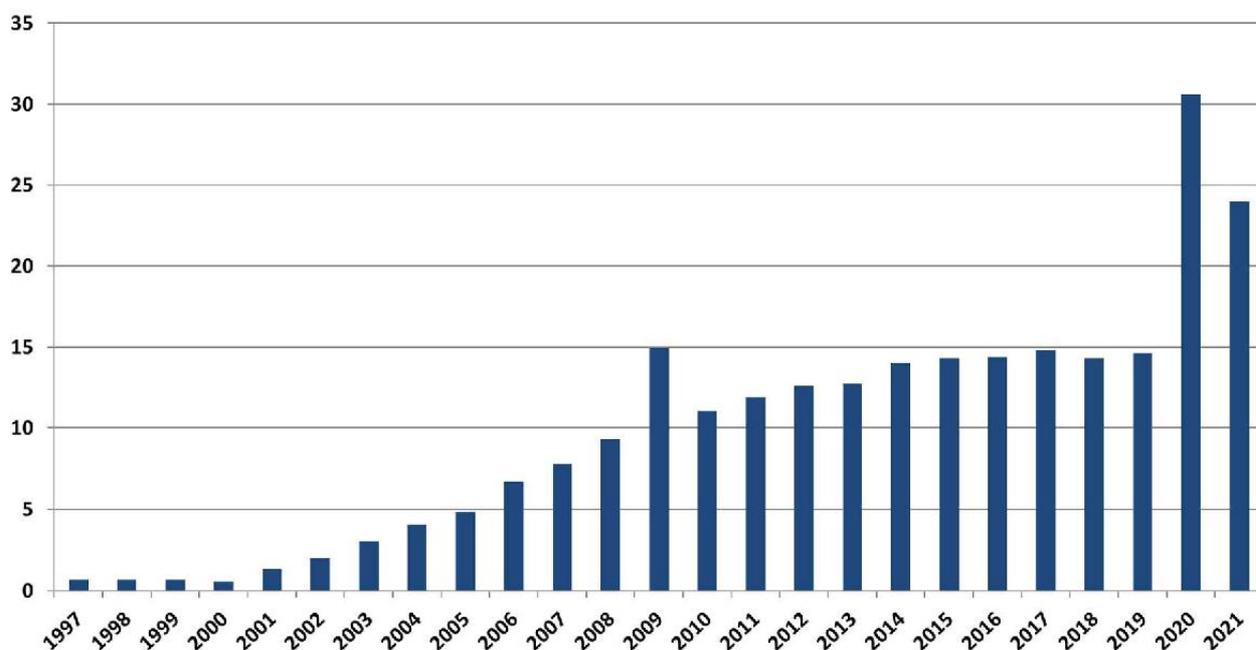


Figure 8 - Évolution du nombre de frictions hydroalcooliques par journée d'hospitalisation au sein des hôpitaux de l'AP-HP

Données de l'EPRI du siège de l'AP-HP

1.2.2.2 Sectorisation et mesures d'isolement des patients COVID-19 à l'hôpital, distanciation dans la communauté

À l'hôpital, une sectorisation des patients atteints de COVID-19 a rapidement été mise en œuvre, en créant des unités dédiées à la prise en charge de ces patients. Les recommandations préconisaient des précautions d'hygiène complémentaires de type gouttelettes et contact [83]. En dehors des réanimations créées dans les salles de réveil des blocs opératoires qui ne disposaient pas de barrière physique entre les patients, les patients étaient hospitalisés en chambre individuelle, avec sanitaire particulier. De plus, les visites des proches ont longtemps été limitées et encadrées, voire suspendues [84], y compris dans les secteurs ne prenant pas

en charge les patients atteints de COVID-19. Ces facteurs peuvent avoir considérablement restreint la transmission de micro-organismes à l'hôpital.

Dans la communauté, les personnes atteintes de COVID-19 devaient être isolées à leur domicile avec des durées d'isolement variables selon les pays [85], les phases de la pandémie, et le profil de la personne atteinte (Tableau 2).

Tableau 2 - Troisième mise à jour de la durée d'isolement recommandée en Europe en fonction du profil de la personne atteinte de COVID-19 selon [86]

Description	Guidance
<p>Mild/moderate COVID-19 in a not fully vaccinated individual Probable or confirmed COVID-19 case that is neither immunocompromised nor a resident or staff in a closed vulnerable population setting</p>	<p>The patient can end isolation when the following criteria are fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolution of fever, if present, for at least 24 hours and clinical improvement of symptoms other than fever¹ <p style="text-align: center;">AND</p> <ul style="list-style-type: none"> two consecutive negative SARS-CoV-2 RADT or RT-PCR tests from respiratory specimens with a minimum 24-hour interval.^{2,3} <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> 10 days after the onset of symptoms. <p>Mild or moderate cases should be instructed to wear a well-fitting face mask after ending their isolation until day 10 after symptom onset and respect physical distancing and personal hygiene rules.</p>
<p>Mild/moderate COVID-19 in a fully vaccinated individual⁴ Confirmed COVID-19 case that is neither immunocompromised nor a resident or staff in a closed vulnerable population setting</p>	<p>The patient can be end isolation when the following criteria are fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolution of fever, if present, for at least 24 hours and clinical improvement of symptoms other than fever¹ <p style="text-align: center;">AND</p> <ul style="list-style-type: none"> two consecutive negative SARS-CoV-2 RADT or RT-PCR tests from respiratory specimens with a minimum 24-hour interval.^{2,3} <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> six days after the onset of symptoms AND one negative RADT or RT-PCR test from respiratory specimen on day 6 or later.⁵ <p>Mild or moderate fully vaccinated cases should be advised to wear a well-fitting face mask after ending their isolation until day 10 after onset of symptoms and respect physical distancing and personal hygiene rules.</p>
<p>Severe COVID-19 Probable or confirmed COVID-19 case that is neither immunocompromised nor a resident in a closed vulnerable population setting</p>	<p>The patient can be released from isolation when the following criteria are fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolution of fever for at least 24 hours and clinical improvement of symptoms other than fever¹ <p style="text-align: center;">AND</p> <ul style="list-style-type: none"> two consecutive negative SARS-CoV-2 RADT or RT-PCR tests from respiratory specimens with a minimum 24-hour interval.^{2,3} <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> minimum 14 and up to 20 days after the onset of symptoms <p>Hospitalised patients who are discharged early based on clinical criteria per evaluation of the treating physician should be instructed to self-isolate at home or in a safe place wear a well-fitting face mask until the above criteria are fulfilled and respect physical distancing and personal hygiene rules.</p>
<p>Immunocompromised patient (e.g., transplant recipient, patient receiving immune-modulating treatment or cancer chemotherapy, patient with HIV and a low CD4 count, patient with an immune deficiency)</p>	<p>The patient can be released from isolation when the following criteria are fulfilled:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resolution of fever, if present, for at least 24 hours and clinical improvement of symptoms other than fever¹ <p style="text-align: center;">AND</p> <ul style="list-style-type: none"> Two consecutive negative SARS-CoV-2 RADT or RT-PCR tests from respiratory specimens with a minimum 24-hour interval.^{2,3,6} <p style="text-align: center;">OR</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 days after the onset of symptoms

En plus de ces dispositions, les fermetures des lieux publics et des écoles, les mesures de distanciation sociale, la limitation des rassemblements, le recours au télétravail, ainsi que les différentes phases de confinement, ont probablement eu un impact favorable en limitant la transmission croisée des micro-organismes.

1.2.2.3 Majoration de l'utilisation des EPI de type tabliers et surblouse à l'hôpital

L'utilisation des EPI de type tabliers et surblouses à l'hôpital a largement été promue au cours de la pandémie, une fois surmontée la phase de pénurie.

La surblouse imperméable à manches longues et à usage unique, ou le tablier imperméable à usage unique, étaient recommandés en cas de contact direct avec le patient et lors de tout soin souillant ou exposant à un risque de projection ou d'aérosolisation de produit biologique. Ces recommandations ne sont ni plus ni moins identiques à celles énoncées dans les recommandations de la SF2H au sujet des précautions standard d'hygiène [44]. Ces recommandations n'ont pas toujours été appliquées, la pandémie a ainsi permis aux hygiénistes de réaffirmer leur pertinence. Ces recommandations ont été dans ce contexte, citées comme des mesures « universelles » de lutte contre la propagation du virus [84] au sein de notre institution.

1.2.2.4 Majoration des mesures de bionettoyage à l'hôpital et augmentation de la désinfection de l'environnement dans la communauté

À l'hôpital, l'environnement du patient peut rapidement se trouver contaminé par les germes dont ce dernier est porteur : le SARS-CoV-2, mais aussi d'autres micro-organismes, virus, ou

bactéries. Les soignants, les patients et les visiteurs, peuvent se contaminer à partir de cet environnement. Des mesures ont promptement été mises en place pour renforcer le bionettoyage et augmenter la fréquence du nettoyage des surfaces touchées par les mains des soignants comme des patients : poignées de porte, interrupteurs, boutons d'ascenseurs, rampe d'appui, etc. [84].

Dans la communauté, des campagnes de promotion du nettoyage et de la désinfection des lieux publics et des collectivités ont permis d'augmenter leur fréquence et leur efficacité en sensibilisant la population à la persistance du virus sur les surfaces et les objets.

1.2.2.5 Diminution du nombre de patients admis dans les hôpitaux

Vague après vague, les autorités ont dû demander aux établissements de déprogrammer des interventions, des consultations et des hospitalisations jugées non urgentes, afin de libérer du personnel et de la place dans les services qu'ils ont pu consacrer à la prise en charge des patients atteints de COVID-19 [88, 89]. Le nombre d'admissions à l'hôpital a ainsi connu une diminution, ce qui pourrait avoir eu une incidence sur la fréquence des opportunités de transmission. Le recours accru à la télémedecine [89–91] a contribué potentiellement à réduire également ces occasions de transmission.

1.2.2.6 Consommation d'antibiotiques réduite en ville

La pandémie a entraîné des changements significatifs dans les modes de vie. Le strict respect des mesures de protection et la réduction de la mobilité pendant les périodes de confinement a probablement contribué à une exposition réduite aux virus et bactéries.

De plus, le contexte sanitaire a influé sur l'accès de la population aux soins de santé. Ainsi, en 2020, le nombre de consultations auprès des médecins généralistes et des spécialistes a diminué de 8,1 % par rapport à 2019 et les consultations de dentistes libéraux ont diminué de 9,7 % [92].

En conséquence, l'ANSM rapporte en juillet 2023 une baisse de 19 % de la consommation des antibiotiques en ville en 2020 par rapport à 2019, soit autant que la baisse enregistrée sur la période allant de 2000 à 2019 [93]. Cette diminution impressionnante est confirmée par le rapport de l'EPI-PHARE de dispensation des médicaments remboursés sur ordonnance en pharmacie d'officine [94,95].

Puis en 2021, la consommation d'antibiotiques a connu une augmentation par rapport à l'année 2020, bien qu'elle soit demeurée inférieure à celle observée au cours des dix années antérieures (Figure 9). Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer cette reprise : périodes de confinement plus courtes et encadrées par des règles plus souples concernant l'ouverture des écoles, de crèches et des commerces ainsi que les possibilités de déplacement autour de son domicile, etc.

En santé humaine, 92 % des antibiotiques sont dispensés en médecine de ville et 8 % le sont en établissements de santé [13]. Il est plausible que cette réduction de la consommation d'antibiotiques en ville puisse avoir eu un impact, sans doute différé, sur la résistance aux antibiotiques.

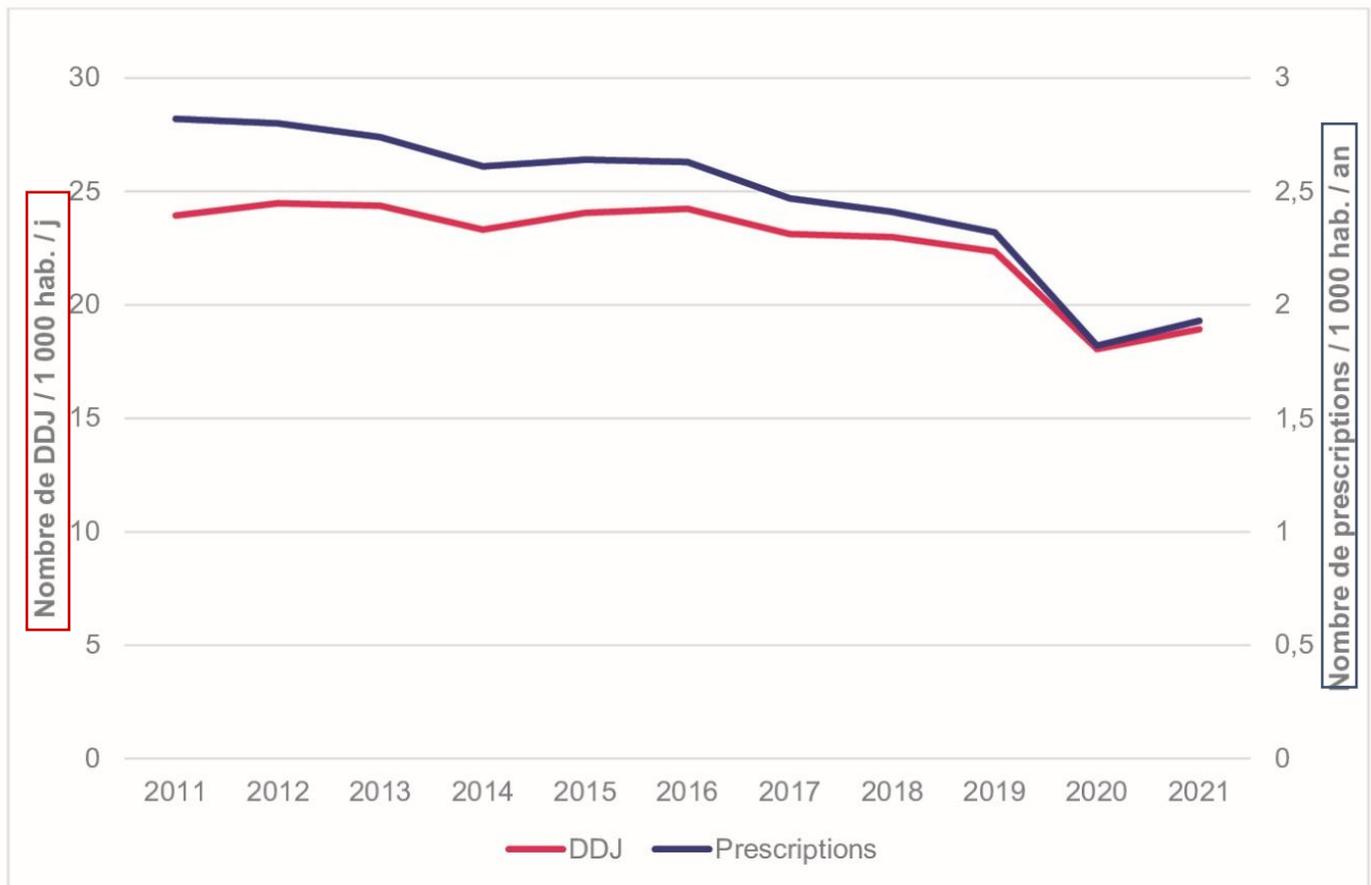


Figure 9 - Évolutions des consommations d’antibiotiques exprimées pour 1000 habitants par jour, et des prescriptions d’antibiotiques exprimées pour 1000 habitants par an, en France, entre 2011 et 2021 selon [96]

1.2.2.7 Recours aux PCR virales augmentés

Le recours à la PCR a largement été généralisé dans les laboratoires de biologie médicale. De plus, pour pallier l’augmentation des volumes requis et l’élargissement du portefeuille de tests, beaucoup de laboratoires ont adopté une transition vers l’automatisation. Ainsi, la possibilité de recours aux PCR virales, qu’elles soient multiplex ou non (COVID-19, grippe, VRS, etc.), a encouragé le diagnostic des infections des voies respiratoires, y compris mineures. Cela a favorisé la mise en place de mesures complémentaires d’hygiène de type gouttelettes à

l'hôpital, ainsi que l'isolement au domicile dans la communauté. De plus cela a potentiellement restreint l'usage non justifié d'antibiotiques lors d'une infection virale des voies respiratoires.

1.2.2.8 Potentiel défaut diagnostic de la résistance et sous-estimation de l'incidence

La disponibilité limitée des écouvillons utilisés pour le dépistage des BMR et/ou BHRe au cours de certaines phases critiques de la pandémie et la surcharge de travail dans les services de réanimation préalablement citées, ont potentiellement conduit à un défaut de réalisation de prélèvements de diagnostic de colonisation à BMR et/ou BHRe. De plus, les signalements aux autorités ont souvent été retardés voire suspendus [31]. Ainsi, une sous-estimation de l'incidence a potentiellement biaisé les résultats de surveillance annuelle.

1.2.2.9 Réduction drastique des vols et mouvements internationaux

Les restrictions gouvernementales pendant la pandémie ont impliqué une fermeture des frontières avec une réduction, voire une interdiction totale des voyages internationaux [97]. En France, pays de faible incidence pour les BHRe, les patients ayant séjourné à l'étranger ont représenté la source la plus conséquente de BHRe dans les établissements de santé [98]. Aussi, cette diminution de cas importés peut avoir eu un impact sur l'incidence de la résistance et avoir également limité la survenue d'épidémies de BHRe dans les établissements de santé.

1.2.2.10 Promotion de la communication sur l'antibiorésistance et les infections nosocomiales

L'attention des politiques et de la population au cours de la pandémie a porté principalement sur le virus mais aussi sur les maladies infectieuses au sens plus large. La communication sur l'antibiorésistance et les infections nosocomiales a ainsi pu être favorisée.

1.2.3 Facteurs pouvant augmenter le nombre d'infections nosocomiales

L'antibiorésistance et les infections nosocomiales sont deux phénomènes intimement liés [99,100], trouvant notamment une origine commune dans la transmission croisée. Ainsi, plusieurs facteurs énoncés dans la partie précédente peuvent avoir aussi exercé une influence sur les infections nosocomiales. Ces facteurs sont listés dans le Tableau 3.

Un facteur sans doute plus spécifique aux infections nosocomiales et notamment aux *clusters* de COVID-19 hospitaliers peut être mis en avant. En effet, après la première vague, des unités « mixtes » prenant en charge des patients atteints de COVID-19 et des patients avec d'autres pathologies ont existé [101]. La difficulté de scinder les patients et les soins dans les deux parties de l'unité a été réelle, notamment en gériatrie avec la présence de patients déments et déambulants [102,103] ou en psychiatrie [106, 107]. Le risque a alors résidé dans la contamination nosocomiale des patients de l'unité [106,107].

1.2.4 Facteurs pouvant diminuer le nombre d'infections nosocomiales

Certains facteurs énoncés précédemment peuvent aussi avoir des conséquences sur l'incidence des infections nosocomiales (Tableau 3). Cependant, d'autres facteurs peuvent également être cités, plus spécifiques aux infections nosocomiales.

Ils concernent tout d'abord le port du masque généralisé. Masques chirurgicaux, FFP2, tissu, ces dispositifs ont fait leur apparition dans le quotidien des Français à l'occasion de la pandémie [108]. À l'hôpital ont été recommandés le port de masques chirurgicaux ou FFP2 en

fonction du type de soins pour les soignants [109], les masques chirurgicaux pour les patients [110] et les visiteurs [111]. Les masques « grand public », une appellation *nudge* destinée à nommer les masques en tissu, ont été réservés à la population générale, en dehors de l'hôpital. Le port d'un masque est protecteur vis-à-vis du SARS-CoV-2, mais aussi contre les autres micro-organismes qui partagent la même voie de transmission, comme certains virus (grippe, VRS, etc.) ou certaines bactéries (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, etc.) dans les établissements de santé, comme dans la communauté. À l'hôpital, dans le cadre des précautions standard d'hygiène [44], le port de masque chirurgical faisait déjà l'objet d'une recommandation pour les soignants présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration, mais cette recommandation n'était pas toujours appliquée [112].

Par ailleurs, l'attente d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, puis la campagne massive de vaccination qui s'en est suivie dès les premiers vaccins disponibles [113,114], a probablement augmenté l'attention portée à d'autres vaccinations comme celle contre la grippe ou le pneumocoque. L'offre de vaccination a aussi été grandement amplifiée, notamment par l'autorisation accordée aux pharmaciens d'officine à vacciner contre le SARS-CoV-2 et d'autres pathogènes [114–116]. Nombreux sont les patients que la pandémie de COVID-19 a convaincu du bien-fondé de la vaccination et qui ont souhaité bénéficier d'une vaccination avec tous les vaccins recommandés à l'hiver 2020-2021 [117]. Cette stimulation de la vaccination peut avoir contribué à la réduction des infections. Une adhésion notable à la vaccination contre la grippe [118] et le pneumocoque [119] a eu lieu le premier hiver de la pandémie, bien que cette tendance ne se soit pas confirmée les années suivantes.

1.2.5 Facteurs pouvant augmenter les infections à Streptocoques

oraux : *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*

Les infections à streptocoques oraux de type *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales, peuvent augmenter en cas de pénurie ou de mésusage d'équipements de protection individuelle, comme évoqué précédemment. Plus spécifiquement, une augmentation de ces infections peut avoir lieu pour les raisons suivantes. La première est la co-infection possible entre *S. pneumoniae* et SARS-CoV-2 qui est bien documentée [60,61] surtout pour les formes graves de COVID-19. La seconde correspond au retard et au manque d'accès aux soins de santé qui sont survenus au cours de la pandémie. En plus de la déprogrammation à l'hôpital, certains professionnels de santé en ville comme les dentistes ont en effet eu leur cabinet fermé lors de la première vague [120]. De surcroit, il est possible que la population ait évité les soins médicaux par peur de contracter le virus [121].

1.2.6 Facteurs pouvant diminuer les infections à Streptocoques

oraux : *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*

Les infections à streptocoques oraux *S. pyogenes* et *S. pneumoniae*, qu'elles soient communautaires ou nosocomiales peuvent diminuer en raison des facteurs cités aux précédemment (Tableau 3).

1.2.7 Synthèse des différents facteurs au cours de la pandémie ayant potentiellement un impact sur les infections bactériennes et l'antibiorésistance

Tableau 3 - Synthèse des différents facteurs au cours de la pandémie ayant potentiellement un impact sur les infections bactériennes et l'antibiorésistance

	Antibiorésistance	Infections nosocomiales	Infections communautaires	Bactériémies	Infections à Streptocoques oraux
Facteurs potentiels d'augmentation au cours de la pandémie COVID-19					
Débordement du système de santé	X	X		X	X
Pénurie et mésusage des équipements de protection individuelle	X	X	X	X	X
Déficit en personnel de soins	X	X		X	X
Consommation majorée d'antibiotiques à l'hôpital	X				
Typologie des formes graves de la maladie COVID-19	X	X		X	X
Carence diagnostique de la résistance aux antibiotiques, relâchement sur la surveillance, des mesures de gestion des BMR, BHRe et des infections nosocomiales	X	X		X	X
Usage accru des désinfectants	X				
Existence d'unités mixtes patients atteints, de COVID-19 et autres pathologies		X			
Co-infection <i>S. pneumoniae</i> et SARS-CoV-2		X	X	X	X
Retard et manque d'accès aux soins de ville			X	X	X

	Antibiorésistance	Infections nosocomiales	Infections communautaires	Bactériémies	Infections à Streptocoques oraux
Facteurs potentiels de diminution au cours de la pandémie COVID-19					
Promotion de l'hygiène des mains à l'hôpital et dans la communauté	X	X	X	X	X
Sectorisation et mesures d'isolement des patients COVID-19 à l'hôpital, distanciation dans la communauté	X	X	X	X	X
Majoration de l'utilisation des EPI de types tabliers et surblouse à l'hôpital	X	X		X	X
Majoration des mesures de bionettoyage à l'hôpital et augmentation de la désinfection de l'environnement dans la communauté	X	X	X	X	X
Diminution du nombre de patients admis dans les hôpitaux	X	X		X	X
Consommation d'antibiotiques réduite en ville	X				
Recours aux PCR virales augmentés	X	X	X		
Potentiel défaut de diagnostic de la résistance et sous-estimation de l'incidence	X	X		X	X
Réduction drastique des vols et mouvements internationaux	X	X		X	X
Promotion de la communication sur l'antibiorésistance et les infections nosocomiales	X	X		X	X
Port du masque généralisé		X		X	X
Promotion de la vaccination		X		X	X

1.3 Objectifs, structure de la thèse et tableau récapitulatif des thèmes abordés

Cette thèse vise à offrir une réflexion sur la surveillance des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance au sein de notre institution, l'AP-HP, et ce, en suivant deux axes. Le premier tentera d'explorer les effets collatéraux de la pandémie COVID-19 sur les infections nosocomiales et l'antibiorésistance au sein de nos hôpitaux. À partir des bases de données microbiologiques de ces hôpitaux, nous nous attacherons en effet à examiner l'impact de la pandémie sur les bactériémies. Une revue d'une épidémie à BHRé survenue au sein d'un service de réanimation fortement impacté par la pandémie viendra compléter et illustrer ces études.

Le second axe exposera l'hétérogénéité des taux d'infection au sein des hôpitaux de l'institution et s'efforcera d'expliquer cette variabilité. Cette analyse conduira à proposer des indicateurs concrets de suivi des infections nosocomiales et de la résistance aux antibiotiques.

Les sujets abordés dans chacun des articles sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4 - Thématiques abordées dans chacun des articles

	Antibio résistance	Infections nosocomiales	Infections communautaires	Bactériémies	Infections à Streptocoques oraux
Sujets explorés dans les articles					
Article 1	X	X		X	X
Article 2		X	X	X	X
Article 3	X	X		X	
Article 4	X	X			

2 ARTICLES

2.1 Article 1

Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region.

Amarsy R, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, Junot H, Sabatier P, Porcher R, Robert J, Jarlier V; “la Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris”.

International Journal of Infectious Diseases 2022 Jan; 114:90-96.

2.1.1 Thématique

Dès le début de la pandémie, plusieurs laboratoires de bactériologie ont signalé une surcharge de travail, en particulier pour le diagnostic des bactériémies et des infections respiratoires, au sein du réseau de la Collégiale de bactériologie-virologie-hygiène de l'AP-HP.

La Figure 10, qui illustre cette situation, représente l'évolution de l'activité hebdomadaire concernant la prise en charge des flacons d'hémoculture et des prélèvements respiratoires au laboratoire de bactériologie de la Pitié-Salpêtrière.

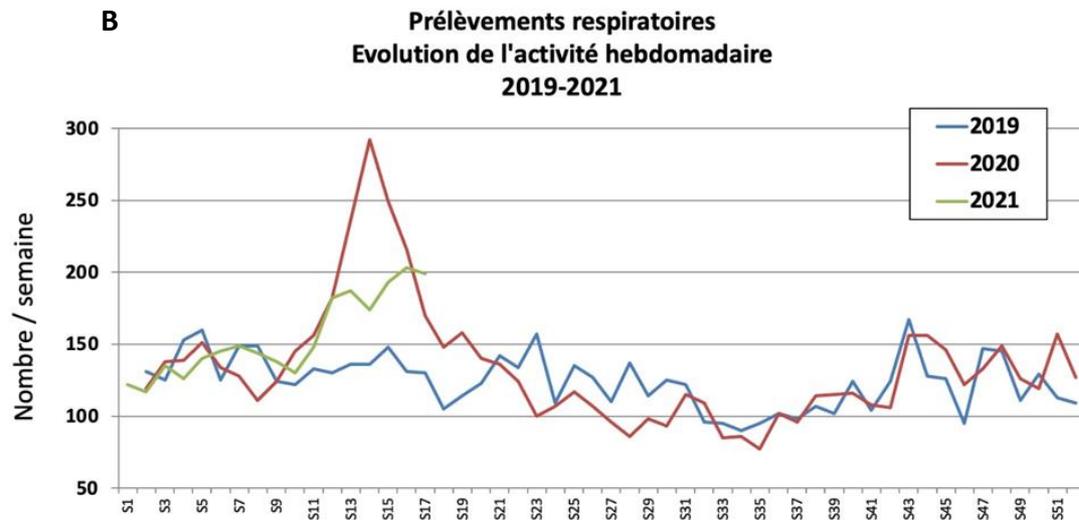
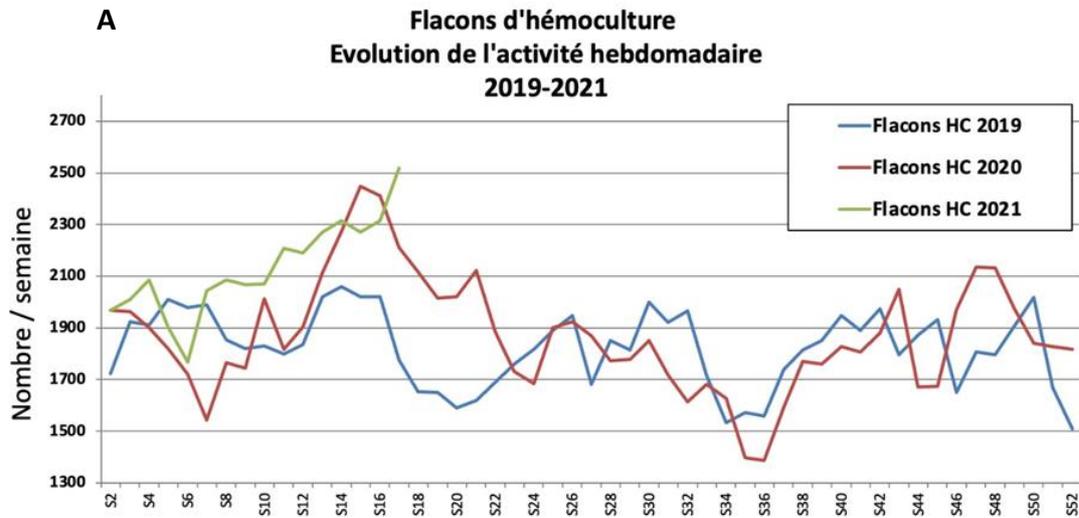
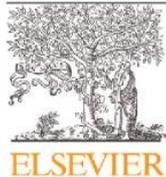


Figure 10 - Évolution de l'activité hebdomadaire de traitement des flacons d'hémoculture (A) et des prélèvements respiratoires (B) dans le laboratoire de bactériologie de la Pitié-Salpêtrière

En ce qui concerne les hémocultures, la surcharge diagnostique a contraint certains laboratoires à raccourcir les durées d'incubation des hémocultures dans l'automate afin de faire de la place aux nouveaux flacons.

Pour analyser cette surcharge diagnostique et savoir s'il s'agissait plutôt d'hémocultures négatives, de contaminations ou de réelles infections, nous avons décidé de mesurer l'impact de la première vague de la pandémie COVID-19 (mars et avril 2020) sur l'incidence des bactériémies dans 25 hôpitaux de l'AP-HP (environ 14000 lits). Nous avons ainsi analysé le nombre d'hémocultures prélevées chez les patients admis dans les hôpitaux et le nombre d'hémocultures positives, la résistance aux antibiotiques et la consommation d'antibiotiques. Tous les germes communément isolés des bactériémies ont été étudiés, à l'exception des germes classiquement considérés comme des contaminations d'hémocultures. Les taux d'incidence ont été comparés à ceux de l'année précédente en tenant compte d'une éventuelle temporalité. Lors de la première vague de la pandémie, 50 513 paires d'hémocultures prélevées ont été incluses, parmi lesquelles 6 332 épisodes de bactériémies dédoublonnées à tout germe, exception faite des contaminants, ont été recensés. À l'acmé de la vague, un quart des patients étaient admis dans ces hôpitaux pour COVID-19. Le taux de bactériémies pour 100 admissions a augmenté globalement de 24 % en mars 2020 et de 115 % en avril 2020, et aussi séparément pour chacun des principaux agents pathogènes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, entérocoques, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, levures). Une forte augmentation du taux de bactériémies causées par des micro-organismes résistants aux céphalosporines de troisième génération a été observée en mars-avril 2020, en particulier chez *K. pneumoniae*, ainsi que chez les espèces d'entérobactéries produisant naturellement de céphalosporinases inductibles (*Enterobacter cloacae*, etc.). Une

augmentation concomitante de la consommation de céphalosporines de 3^e génération (C3G) a été observée. Ainsi, la première vague de la pandémie de COVID-19 a eu un fort impact avec des dommages collatéraux sur les infections bactériennes sévères de type bactériémies et l'antibiorésistance. La charge diagnostique des laboratoires de bactériologie de l'AP-HP s'est trouvée accrue avec un plus grand nombre d'hémocultures prélevées, correspondant à une hausse des bactériémies, de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid

Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID–19: a study in a large multihospital institution in the Paris region

Rishma Amarsy^a, David Trystram^b, Emmanuelle Cambau^c, Catherine Monteil^d, Sandra Fournier^d, Juliette Oliary^e, Helga Junot^f, Pierre Sabatier^g, Raphaël Porcher^h, Jérôme Robertⁱ, Vincent Jarlier^{i,*}, on behalf of “la Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène de l’Assistance Publique – Hôpitaux de Paris”[†]

^a Groupe hospitalo-universitaire APHP Nord-Université de Paris, Site Lariboisière et Fernand Widal, Infection Prevention and Control Team and CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

^b Groupe hospitalo-universitaire APHP Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Paris, France and Direction des Systèmes d’Information de l’Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

^c Groupe hospitalo-universitaire APHP Nord -Université de Paris, Site Lariboisière, Laboratoire de Microbiologie-Hygiène and Inserm UMR1137 IAME, Paris, France

^d Central Infection Control Team, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

^e Groupe hospitalo-universitaire APHP Nord-Université de Paris, Site Lariboisière, Pharmacie, Paris, France

^f Groupe hospitalo-universitaire APHP Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Pharmacie, Paris, France

^g Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Pharmacie, Paris, France

^h Groupe hospitalo-universitaire APHP Centre-Université de Paris, Site Hôtel-Dieu, Centre for Clinical Epidemiology, Paris, France; Université de Paris, CRESS UMR1153, INSERM, INRAE, Paris, France

ⁱ Groupe hospitalo-universitaire APHP Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène and CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 June 2021

Revised 22 September 2021

Accepted 15 October 2021

Keywords:

COVID-19

Blood culture

Bloodstream infection incidence

Antibiotic consumption

Antimicrobial resistance

ABSTRACT

Objectives: This study measured the impact of the first wave of COVID-19 pandemic (COVID-19) (March–April 2020) on the incidence of bloodstream infections (BSIs) at Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP), the largest multisite public healthcare institution in France.

Methods: The number of patient admission blood cultures (BCs) collected, number of positive BCs, and antibiotic resistance and consumption were analysed retrospectively for the first quarter of 2020, and also for the first quarter of 2019 for comparison, in 25 APHP hospitals (ca. 14 000 beds).

Results: Up to a fourth of patients admitted in March–April 2020 in these hospitals had COVID-19. The BSI rate per 100 admissions increased overall by 24% in March 2020 and 115% in April 2020, and separately for the major pathogens (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, enterococci, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, yeasts). A sharp increase in the rate of BSIs caused by microorganisms resistant to third-generation cephalosporins (3GC) was also observed in March–April 2020, particularly in *K. pneumoniae*, enterobacterial species naturally producing inducible AmpC (*Enterobacter cloacae*...), and *P. aeruginosa*. A concomitant increase in 3GC consumption occurred.

Conclusions: The COVID-19 pandemic had a strong impact on hospital management and also unfavourable effects on severe infections, antimicrobial resistance, and laboratory work diagnostics.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

* Corresponding author: Vincent Jarlier, Equipe “Emergence et diffusion de la multirésistance aux antibiotiques”, Centre d’Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI), 91 boulevard de l’Hôpital, 75013 Paris, France. Tel: +33 1 40 77 95 56.

E-mail address: Vincent.jarlier@aphp.fr (V. Jarlier).

[†] Members of “la Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène de l’Assistance Publique – Hôpitaux de Paris” are given at the end of the article.

1. Introduction

Since the beginning of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in 2019, the world has faced an unprecedented surge of acute respiratory infections that often require intensive care and have a high case fatality rate (Khalili et al., 2020). While the demographics, clinical characteristics, and overall survival rate (Fried et al., 2020; Guan et al., 2020; Lippi et al., 2020) of hospitalized patients with COVID-19 have already been characterized in extensive reports from several parts of the world, little is known about the bacterial complications contributing to the morbidity or mortality of inpatients.

In general, it has been widely reported that patients receiving intensive care are at higher risk of hospital-acquired infections. This is due to invasive monitoring and support, exposure to multiple antibiotics, and colonization with resistant microorganisms (Maki et al., 2008). Among these nosocomial infections, bloodstream infections (BSIs) and respiratory tract infections are the most common and life-threatening (Prowle et al., 2011). Hence, it was sought to analyse the impact of the first wave of the COVID-19 pandemic and the subsequent high demand for intensive care on the epidemiology of BSIs in a large public multihospital institution in the Paris region.

2. Materials and methods

2.1. Setting

This research was conducted at Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP), a multihospital institution covering the Paris region (the 12 million inhabitants of the city of Paris, its suburbs, and the surrounding counties). APHP is the largest hospital institution in France. It provides a total of approximately 20 000 beds and admits around 1.4 million patients per year. Approximately 14 000 (70%) of these beds are distributed among 25 hospitals, including 18 acute care hospitals and seven rehabilitation/long-term care hospitals (see list in the **Supplementary Material**). These hospitals are served by laboratories of bacteriology that all use the same laboratory information system (LIS), allowing standardized data extraction and combined analysis. The research was conducted in these 25 hospitals.

2.2. Study period

The study covers the 4-month period from January to the end of April 2020 and also the same 4-month period in 2019 as the control. The March–April 2020 period corresponds to the rise and development of the first COVID-19 epidemic wave in the Paris region; this is referred to as the ‘COVID-19 period’.

2.3. Patient data

The number of patients admitted to the 25 hospitals during the two 4-month periods (January–April), as well as the number of patients present each day in these hospitals in March and April 2020 with virologically proven COVID-19 (based on a positive RT-PCR), were obtained from the central APHP administration.

2.4. Blood sample data processing

Data on blood cultures were extracted from the LIS of the laboratories serving these 25 hospitals and merged in a relational SQL-queryable database. A blood culture (BC) set was defined as the combination of one aerobic and one anaerobic blood culture bottle drawn through the same puncture. A positive BC set was defined as microbial growth in at least one of the two bottles.

A clinically significant episode of BSI was defined as a positive BC set growing a recognized pathogen (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>). Bacteria belonging to the commensal skin microbiota (coagulase-negative staphylococci, corynebacteria, and propionibacteria) growing in BC sets are generally defined as contaminants, except in specific individual patient clinical situations (Beekmann et al., 2005; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>). These BCs were not included in the study since clinical data were not available in the LIS. To remove duplicates, only one BSI episode was counted when several BC sets were positive with the same microorganism for a given patient.

Details of antimicrobial resistance (AMR) were extracted from the LIS, as explained above. All of the involved laboratories participate in the national accreditation process (COFRAC), including internal and external quality assessment programmes, and use the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) European quality standards for antimicrobial susceptibility testing (https://euca.st.org/clinical_breakpoints/).

2.5. Antibiotic consumption

The consumption of third-generation cephalosporins (3GC; including cefotaxime, ceftriaxone, and ceftazidime), a group of antibiotics largely used for treating serious bacterial infections in hospital settings, was recorded for the 4-month periods of January–April 2019 and January–April 2020 by the central APHP pharmacy and converted into the defined daily dose (DDD) using the World Health Organization (WHO) definitions (https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/).

2.6. Statistical analysis

Rate ratios and their confidence intervals were computed using Poisson models, with a linear time trend to account for possible changes in rate over time, independent of the COVID-19 pandemic. To account for multiple analyses, 99% confidence intervals (99% CI) were used.

3. Results

3.1. Patients

The rise of the COVID-19 pandemic was observed at the beginning of March 2020 in the Paris region. It peaked at the beginning of April and declined until the end of that month (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-avril-2020>). Correspondingly, the number of COVID-19 inpatients present in APHP hospitals increased progressively in March, reached a plateau between April 4 and April 14, and decreased steadily during the second fortnight of that month. During the plateau period, between 4700 and 4800 COVID-19 inpatients were present at APHP, among which between 1000 and 1100 were in intensive care units (ICUs) (Figure 1). During this plateau period, COVID-19 patients represented as much as a quarter of all patients present at APHP. To deal with the massive influx of adult COVID-19 patients, the organization of the APHP hospitals was modified extensively. Some medical units were dedicated entirely to the admission of COVID-19 patients who did not require intensive care. The capacity of ICU beds for adults was multiplied by 2.6 by converting post-surgery recovery rooms, operating theatres, and even some paediatric ICUs. Other beds were closed, particularly

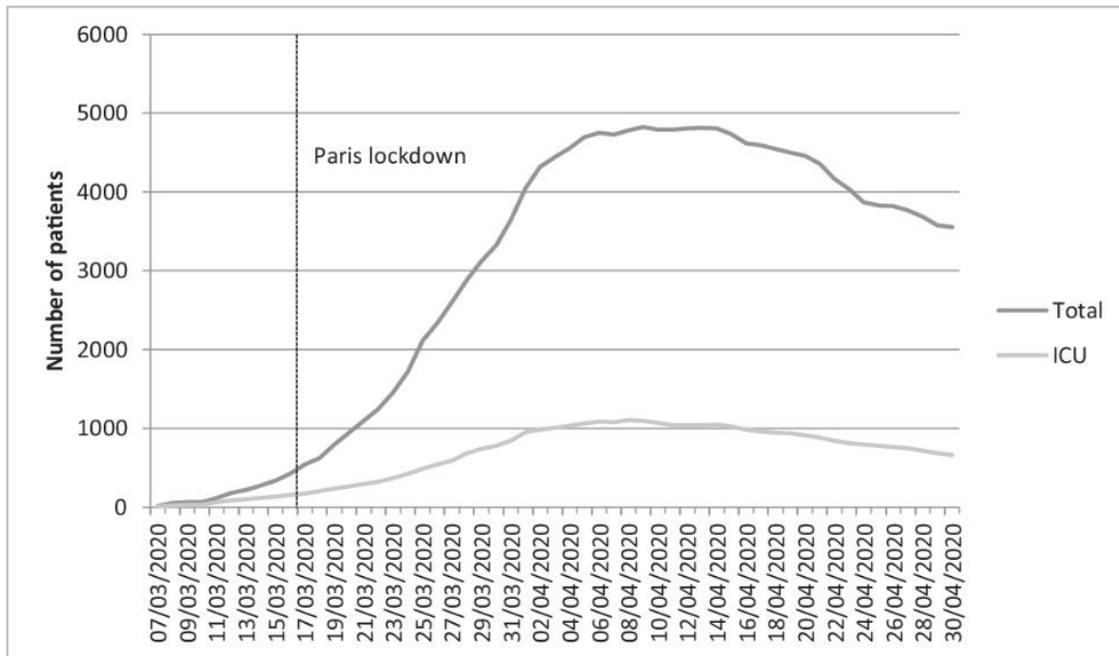


Figure 1. Change in the number of patients with COVID-19 presenting daily during March and April 2020 at Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP).

Table 1

Blood cultures and bloodstream infections during the 4-month period (January–April) in 2019 and 2020 in the 25 hospitals of Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP)

	January		February		March		April	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020 ^a	2019	2020 ^a
Number of admitted patients	99 467	97 873	90 417	88 369	93 711	74 633	95 414	48 086
Number of blood culture sets collected per 100 admitted patients	24.7	22.7	25.2	23.4	23.7	36.2	20.9	53.3
Number of positive blood culture sets per 100 admitted patients	3.1	2.9	3	3	2.9	4	2.6	7.5
BSIs per 100 admitted patients	1.08	1.09	1.01	1.01	1.05	1.29	1.01	2.25
<i>Escherichia coli</i>	0.25	0.25	0.25	0.24	0.28	0.30	0.25	0.37
Enterococci	0.12	0.10	0.10	0.09	0.12	0.16	0.11	0.38
Streptococci	0.16	0.15	0.12	0.14	0.14	0.16	0.14	0.26
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.13	0.13	0.14	0.12	0.12	0.14	0.11	0.28
<i>Klebsiella</i> spp	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.12	0.11	0.25
Enterobacteriaceae naturally producing inducible Amp ^C	0.08	0.09	0.09	0.10	0.07	0.12	0.07	0.22
Non fermentative gram-negative bacilli including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.11	0.11	0.13	0.11	0.11	0.12	0.11	0.27
Yeasts	0.04	0.02	0.04	0.03	0.03	0.06	0.04	0.11
BSIs with 3CG-resistant microorganisms per 100 admitted patients								
ESBL-producing <i>Klebsiella</i> spp	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02	0.04	0.03	0.09
Cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae naturally producing inducible Amp ^C	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.05
Ceftazidime-resistant non-fermentative gram-negative bacilli including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.03
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.01	0.03
Enterococci (intrinsic resistance)	0.12	0.10	0.10	0.09	0.12	0.16	0.11	0.38
Yeasts (intrinsic resistance)	0.04	0.02	0.04	0.03	0.03	0.06	0.04	0.11

BSI, bloodstream infection; 3CG, third-generation cephalosporin; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase.

^a COVID-19 period.

^b Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Serratia spp.

in surgery, since non-urgent surgical procedures were largely postponed. In these cases, the corresponding personnel were re-deployed to take care of the COVID-19 patients. Consequently, the overall number of patients admitted to the 25 hospitals decreased during the COVID-19 period (Table 1).

3.2. Blood cultures

Data on the 185 132 BC sets taken during the periods of January–April 2019 and January–April 2020 in the 25 hospitals were reviewed. There was a dramatic increase in the number of BCs collected during the COVID-19 period, i.e. 42.9 BCs per 100 admissions during March–April 2020 versus 23.6 BCs per 100 admissions during January–April 2019 (Table 1). This increase was

more precisely assessed by computing the rate ratios of BCs per 100 admissions; the rate ratio was 1.6 in March 2020 and 2.37 in April 2020. This represents an increase of 60% (99% CI 56–63%) in March and 137% (99% CI 131–142%) in April 2020 in comparison to the rates recorded in the periods January–April 2019 and January–February 2020 (Figure 2). A similar increase in the rate ratio of positive BCs per 100 admissions occurred during the COVID-19 period (Figure 2). The proportion of positivity remained stable across all periods.

3.3. Microbial pathogens isolated from bloodstream infections

When considering only clinically significant microorganisms recovered from positive BCs, the rate ratio of BSIs per 100 admissions

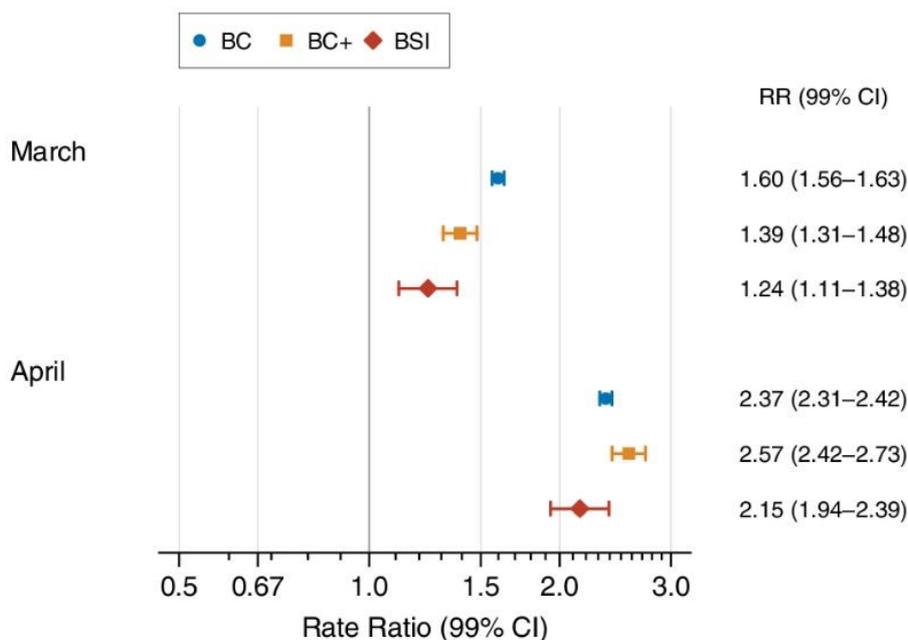


Figure 2. Rate ratios of blood cultures collected (BC), positive blood cultures (BC+), and bloodstream infections (BSI) per 100 admissions in March and April 2020 compared to expected values; 99% confidence intervals are provided.

increased by 24% (99% CI 11–38%) in March 2020 and 115% (99% CI 94–139%) in April 2020 in comparison with the rates in January–April 2019 and January–February 2020 (Figure 2).

When computed according to bacterial species, the increase in the rate of BSIs per 100 admissions in April 2020 ranged between 46% (*Escherichia coli* and anaerobes) and 254% (enterococci) (Table 1).

The rates of clinically significant BSIs with an organism resistant to 3GC per 100 admissions increased during the COVID-19 period, particularly in April 2020. That month saw an increase in *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) (3.3-fold), cefotaxime-resistant isolates of enterobacteria naturally producing inducible AmpC (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp, etc.) (2.7-fold, likely through cephalosporinase overproduction), and ceftazidime-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* (2.4-fold), as well as of other non-fermenting gram-negative bacilli (1.5-fold) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1.6-fold) (Table 1). This increase also concerned organisms that are naturally resistant to 3GC, e.g., enterococci (3.5-fold) and yeasts (3.3-fold).

3.4. Consumption of third-generation cephalosporins (3GC)

A sharp increase (DDD per 100 admissions) in the consumption of 3GC, mostly of cefotaxime, occurred in the 25 hospitals during the COVID-19 period. In March the increase was 131% and in April it was 148%, as compared with baseline consumption during the periods January–April 2019 and January–February 2020 (Figure 3).

4. Discussion

This study showed a surge in blood culturing, BSIs, antibiotic resistance, and antibiotic use during the first wave of the COVID-19 pandemic (March–April 2020) in 25 hospitals in the Paris region, the region with the highest number of COVID-19 cases in France at that time (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-avril-2020>). It appears

that this is the first study to show the global impact of the COVID-19 pandemic on such a broad scale (25 hospitals in a region of 12 million inhabitants).

During the first wave of the COVID-19 pandemic, the rate ratios of blood culture collection per 100 admissions increased in the 25 hospitals by 60% in March 2020 and 137% in April 2020. The same trend was observed when using rates of 1000 patient-days as an indicator (data not shown). A sharp increase in blood culturing during the COVID-19 pandemic was also reported in January through March 2020 in five hospitals in New York City, overwhelming local laboratory capacity and leading to a decrease in the duration of bottle incubation in order to free space in the automated systems (Sepulveda et al., 2020). In contrast, no variation in BCs was observed during the first wave of COVID-19 in five London hospitals (Denny et al., 2021).

Concomitantly to the increase in clinical samples, there was an increase in the number of infections. Indeed, the rate ratio of BSIs per 100 admissions increased by 24% in March 2020 and 115% in April 2020. Such an increase was also observed during a separate analysis of the major pathogens (*E. coli*, *K. pneumoniae*, enterococci, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, yeasts, etc.). These findings are in line with the results of several single-centres studies in China, Italy, and Switzerland, which found that COVID-19 ICU patients are at a high risk of developing BSIs (Cataldo et al., 2020; Søgaard et al., 2021; Zhang et al., 2020). Conversely, a study conducted in six tertiary care hospitals in Sweden and the London study did not find a high proportion of positive BCs with clinically relevant organisms during the COVID-19 epidemics, but the incidences of BSI were not reported (Denny et al., 2021; Søgaard et al., 2021). In fact, an increase in BSIs associated with an influx of COVID-19 patients is not surprising, since serious bacterial and fungal infections, including BSIs, frequently occur during the hospital stays of severely ill patients (Bassetti et al., 2016; <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/covid-19-five-dimensions-of-impact>). In the 25 hospitals included in the present study, the number of ICU beds used to treat severely ill COVID-19 patients increased by 260%. This accounts for up to a quarter of the COVID-19 inpatients present in APHP hospitals, clearly indicating the severity of their status. The more severe the condition of the patient, the more

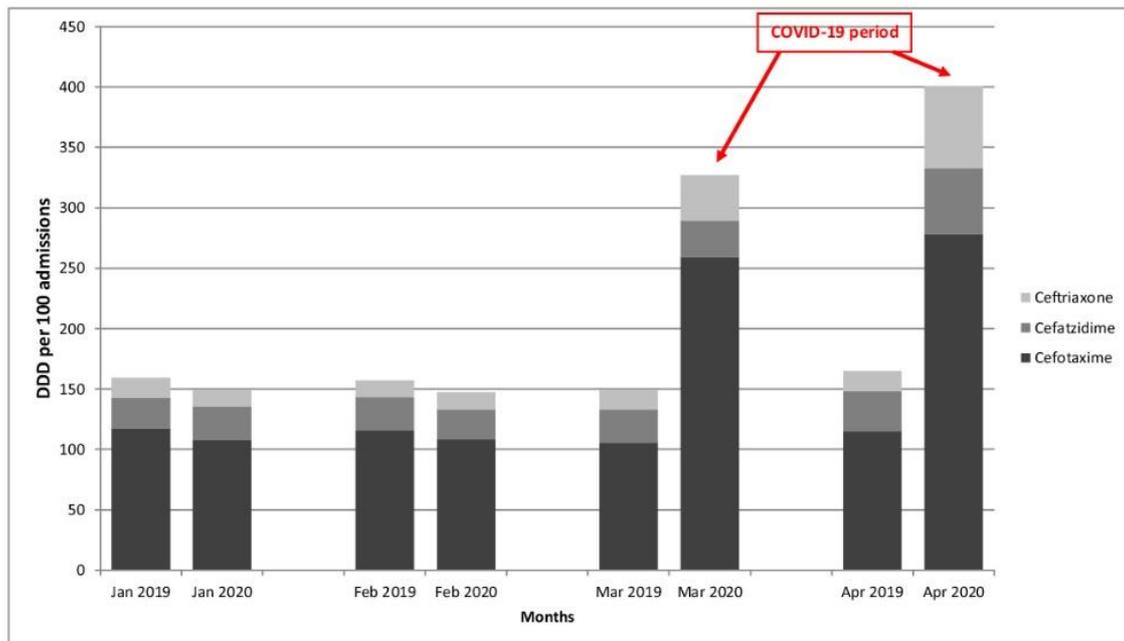


Figure 3. Monthly consumption of third-generation cephalosporins, expressed as the defined daily dose (DDD) per 100 admissions, during the first 4 months of the years 2019 and 2020 in the 25 hospitals of Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP).

often invasive procedures are carried out, therefore leading to more infections and more diagnostic tests. It should be noted that at least two in three of the BSIs diagnosed in March and April 2020 in this study could be considered as hospital-acquired based on the time interval between patient admission and BCs.

Moreover, this study found an increase not only in the rate of BSIs, but also in the rate of BSIs caused by microorganisms resistant to 3GC, as compared to a reference period. Several authors have warned of the possible negative impact of the COVID-19 pandemic on AMR (Cantón et al., 2020; Monnet and Harbarth, 2020). Taking resistance to 3GC as an indicator of antibiotic resistance is justified for several reasons. Indeed, 3GC are a major class of injectable antibiotics used widely for severely ill patients in a hospital setting and recommended in the Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of critically ill adults with COVID-19 (Alhazzani et al., 2020). These drugs are among the main indicators of use both at the European level as well as worldwide to assess antibiotic consumption and resistance (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf>; <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>). The observed increase concerned mainly gram-negative species resistant via ESBL production and cephalosporinase overproduction (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*), species known to cause hospital-acquired infections. We confirm on a large scale the findings of other reports in smaller settings showing an increase in multiresistant gram-negative species during the COVID-19 epidemic (Arcari et al., 2021; Belvisi et al., 2021). In addition, we also report an increase in the rate of BSIs caused by *S. aureus* with acquired resistance to methicillin and cephalosporins (MRSA), as well as enterococci and yeasts, two types of microorganism characterized by their natural resistance to 3GC.

Finally, concomitantly to the rise in BSI and resistance, a sharp increase in 3GC consumption was observed. Similar increases in broad-spectrum beta-lactams, and particularly 3GC, have been reported during the COVID-19 pandemic in different countries, but always in a single facility, which may not be representative (Abelenda-Alonso et al., 2020; Bork et al., 2020;

Giacomelli et al., 2021; Nestler et al., 2020). The intensive use of 3GC is known to exert a selective pressure on enterobacteria with acquired resistance to these antibiotics, either through ESBL production or cephalosporinase overproduction (Mizrahi et al., 2020; Padmini et al., 2017), as well as on naturally resistant organisms such as yeasts (Arendrup, 2010) and enterococci (García-Solache and Rice, 2019). This dual impact is not surprising since a strong correlation between the rates of natural and acquired resistance in BSIs has been established in recent research in European countries (Jarlier et al., 2019).

Despite the strengths of this study, which covers a large set of regional hospitals, several limitations should be acknowledged. First, the scale of the study, which dealt with the approximately 120 000 patients admitted in March and April 2020, made an analysis at the individual level (invasive procedures, antibiotic prescriptions...) impossible. The research therefore captured the overall impact of the COVID-19 pandemic, without patient stratification, on four indicators in the 25 hospitals. More specifically, stratification of BCs and BSIs by COVID-19 status was not performed because of the lack of a unified comprehensive clinical and microbiological database. Second, the study focused on BSIs because the bacteriological results of BCs are relatively simple to interpret. Other major types of infection, such as lower respiratory tract infections, would have been of interest in the context of COVID-19 pulmonary involvement. However, these infections are difficult to assess based simply on bacteriological results without an analysis of clinical data, which are not available in LIS (see above). Similarly, the lack of individual data on indwelling catheters or other invasive procedures made the identification of 'true' BSIs due to skin commensal species (coagulase-negative staphylococci, etc.) impossible. Third, we did not evaluate other factors such as nursing staff ratios or staff expertise, which could have affected BSI rates in a more complex context (Amarsy et al., 2021; Robert et al., 2000).

Upheaval in hospital organization has been reported in many countries where the health system has been overwhelmed by the spread of COVID-19 (Grasselli et al., 2020; <https://www.health.org.uk/news-and-comment/blogs/covid-19-five-dimensions-of-impact>). Health care systems can

rapidly become compromised in the case of an explosive outbreak of an emerging infection (Crawford et al., 2016; Elston et al., 2017; Nuzzo et al., 2019) or in the case of conflicts and natural disasters (López Tagle and Santana Nazarit, 2011; Roberts et al., 2003).

The collateral effects of the COVID-19 crisis on BSIs, AMR, and antibiotic consumption have not been reported simultaneously and at the scale of a large region. Comprehensive studies in more focused populations will be needed to assess the respective contributions of risk factors to BSIs and increases in antibiotic resistance during the pandemic. A combination of responsible use of antimicrobials and adequate hygiene measures should be used in order to minimize the risk of unfavourable outcomes following another sudden crisis of a similar magnitude.

Acknowledgements

The authors thank Christophe Leroy, in charge of the SI-VIC data centre at APHP, for providing information on the COVID-19 patients presenting daily at APHP hospitals.

Declarations

Funding: None.

Ethical approval: This study did not require any specific ethical approval, as it used data that were extracted anonymously according to current French regulations. All patients admitted to APHP hospitals are informed about the potential use of their data for research purposes.

Conflict of interest: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

†Members of the Collégiale de Bactériologie–Virologie–Hygiène: Guillaume Arlet, Laurence Armand Lefevre, Alexandra Aubry, Laurent Belec, Béatrice Bercot, Stéphane Bonacorsi, Vincent Calvez, Emmanuelle Cambau, Etienne Carboneille, Stéphane Chevaliez, Jean-Winoc Decusser, Constance Delaugerre, Diane Descamps, Florence Doucet-Populaire, Jean-Louis Gaillard, Antoine Garbarg-Chenon, Elyanne Gault, Jean-Louis Herrmann, Vincent Jarlier, Jérôme Le Goff, Jean-Christophe Lucet, Jean-Luc Mainardi, Anne-Geneviève Marcellin, Laurence Morand-Joubert, Xavier Nassif, Jean-Michel Pawlotsky, Jérôme Robert, Anne-Marie Roque Afonso, Martin Rottman, Christine Rouzioux, Flore Rozenberg, François Simon, Nicolas Veziris, David Skurnik, Jean-Ralph Zahar, Guilene Barnaud, Typhaine Billard Pomares, Gaëlle Cuzon, Dominique Decré, Alexandra Doloy, Jean-Luc Donay, Laurence Drieux-Rouzet, Isabelle Durand, Agnès Ferroni, Vincent Fihman, Nicolas Fortineau, Camille Gomart, Nathalie Grall, Christelle Guillet Caruba, Françoise Jauguey, Valérie Lalande, Luce Landraud, Véronique Leflon, Patricia Mariani, Liliana Mihaila, Didier Moissenet, Latifa Noussair, Isabelle Podglajen, Isabelle Poilane, Hélène Poupet, Emilie Rondinaud, Valérie Sivadon Tardy, David Trystram, Charlotte Verdet, Emmanuelle Vigier, Sophie Vimont Billarant.

References

Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, et al. Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1371–2. doi:10.1017/ice.2020.381.

Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–87. doi:10.1007/s00134-020-06022-5.

Amarsy R, Jacquier H, Munier AL, Merimèche M, Bercot B, Megarbane Bruno. Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Another nightmare. *American J of Inf. Con* 2021. doi:10.1016/j.medmal.2020.05.004.

Arcafi G, Raponi G, Sacco F, Bibbolino G, Di Lella FM, Alessandri F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106245.

Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445–52. doi:10.1097/MCC.0b013e32833e84d2.

Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence* 2016;7:267–79. doi:10.1080/21505594.2015.1134072.

Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated From Blood Cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:559–66. doi:10.1086/502584.

Belvisi V, Del Borgo C, Vita S, Redaelli P, Dolce P, Pacella D, et al. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? *J Hosp Infect* 2021;109:29–31. doi:10.1016/j.jhin.2020.11.030.

Bork JT, Leekha S, Claeys K, Seung H, Tripoli M, Amoroso A, et al. Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1–3. doi:10.1017/ice.2020.1360.

Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:433–41. doi:10.1097/MCC.0000000000000755.

Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290–1. doi:10.1016/j.jgar.2020.10.004.

Crawford R, Rutz DC, Evans DP. ‘Between Combat boots and Birkenstocks’-Lessons from HIV/AIDS, SARS, H1N1 and Ebola. *Public Health* 2016;141:186–91. doi:10.1016/j.puhe.2016.09.018.

Denny S, Rawson TM, Hart P, Satta G, Abdulaal A, Hughes S, et al. Bacteraemia variation during the COVID-19 pandemic; a multi-centre UK secondary care ecological analysis. *BMC Infect Dis* 2021;21:556. doi:10.1186/s12879-021-06159-8.

Elston JWT, Cartwright C, Ndumbi P, Wright J. The health impact of the 2014–15 Ebola outbreak. *Public Health* 2017;143:60–70. doi:10.1016/j.puhe.2016.10.020.

Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz Hernandez B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID-19 Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1268.

García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. *Clin Microbiol Rev* 2019;32. doi:10.1128/CMR.00058-18.

Giacomelli A, Ridolfi AL, Oreni L, Vimercati S, Albrecht M, Cattaneo D, et al. Consumption of antibiotics at an Italian university hospital during the early months of the COVID-19 pandemic: Were all antibiotic prescriptions appropriate? *Pharmacol Res* 2021;164. doi:10.1016/j.phrs.2020.105403.

Grasselli G, Pesenti G, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020;323:1545. doi:10.1001/jama.2020.4031.

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

Jarlier V, Diaz Högborg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG, et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Eurosurveillance* 2019;24. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538.

Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2020;148:e130. doi:10.1017/S0950268820001430.

Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy vs China. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25860.

López Tagle E, Santana Nazarit P. [The 2010 earthquake in Chile: the response of the health system and international cooperation]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health* 2011;30:160–6.

Maki DG, Crnich CJ, Safdar N. Nosocomial Infection in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Med., Elsevier* 2008;1003–69. doi:10.1016/B978-032304841-5.50053-4.

Mizrahi A, Delerue T, Morel H, Le Monnier A, Carboneille E, Pilmis B, et al. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: Can we use third-generation cephalosporins? A narrative review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.10.015.

Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance* 2020;25. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886.

Nestler MJ, Godbout E, Lee K, Kim J, Noda AJ, Taylor P, et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1–3. doi:10.1017/ice.2020.362.

Nuzzo JB, Meyer D, Snyder M, Ravi SJ, Lapascu A, Souleles J, et al. What makes health systems resilient against infectious disease outbreaks and natural hazards? Results from a scoping review. *BMC Public Health* 2019;19. doi:10.1186/s12889-019-7707-z.

Padmini N, Ajilda AAK, Sivakumar N, Selvakumar G. Extended spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: critical tools for antibiotic resistance pattern. *J Basic Microbiol* 2017;57:460–70. doi:10.1002/jbmb.201700008.

Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care Lond Engl* 2011;15:R100. doi:10.1186/cc10114.

Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The Influence of the Composition of the Nursing Staff on Primary Bloodstream Infection

- fection Rates in a Surgical Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12–17. doi:[10.1086/501690](https://doi.org/10.1086/501690).
- Roberts M, Fox M, Hamilton-Davies C, Dowson S. The Experience Of The Intensive Care Unit In A British Army Field Hospital During The 2003 Gulf Conflict. *J R Army Med Corps* 2003;149:284–90. doi:[10.1136/jramc-149-04-08](https://doi.org/10.1136/jramc-149-04-08).
- Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020;58. doi:[10.1128/JCM.00875-20](https://doi.org/10.1128/JCM.00875-20).
- Søgaard KK, Baettig V, Osthoff M, Marsch S, Leuzinger K, Schweitzer M, et al. Community-acquired and hospital-acquired respiratory tract infection and bloodstream infection in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *J Intensive Care* 2021;9:10. doi:[10.1186/s40560-021-00526-y](https://doi.org/10.1186/s40560-021-00526-y).
- Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1958–64. doi:[10.1080/22221751.2020.1812437](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437).

2.1.2 Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article

L'AP-HP s'est adaptée pour faire face à l'afflux de patients en réanimation en modulant son capacitaire. Au pic de la première vague de la pandémie, l'AP-HP disposait de 1187 lits de soins critiques (Figure 11) contre 496 lits habituellement.

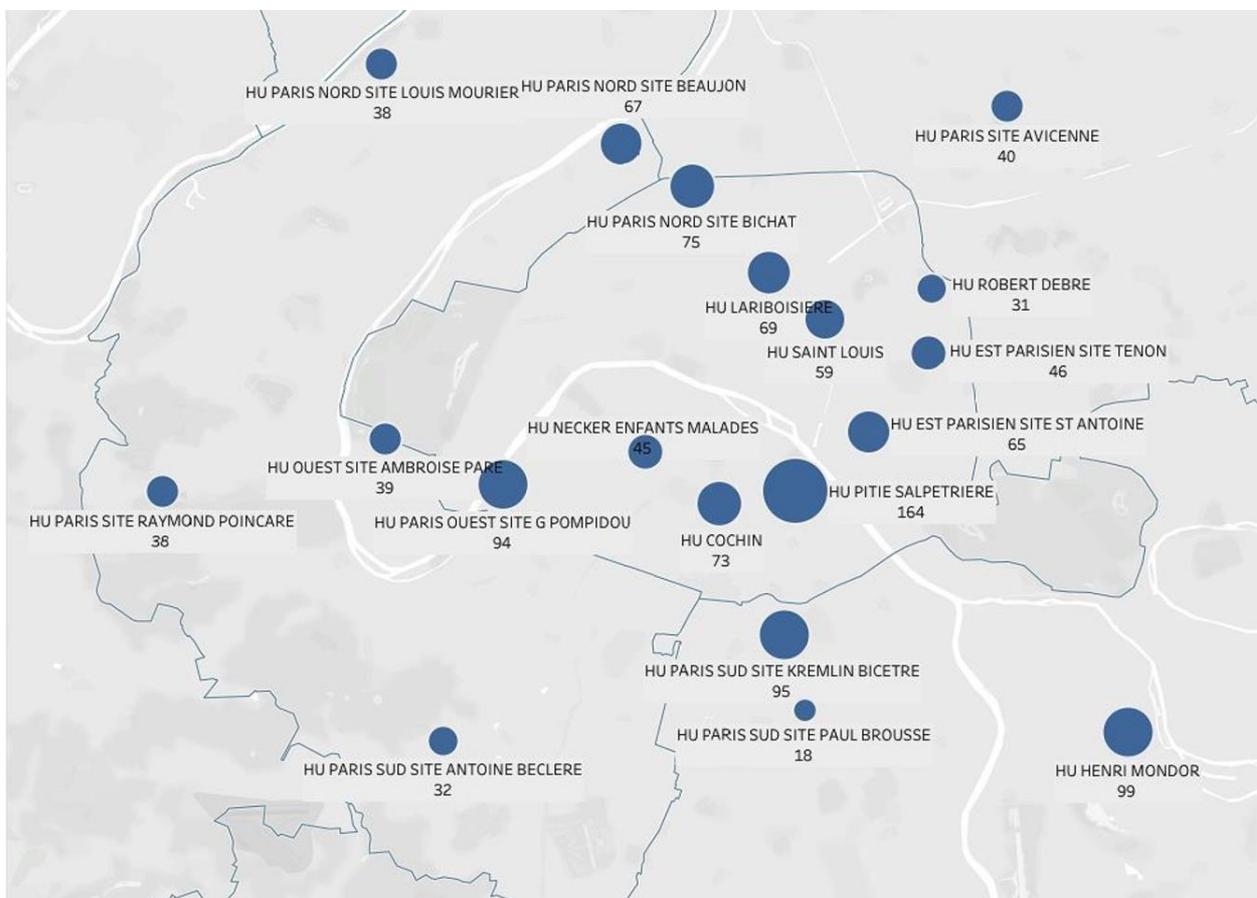


Figure 11 - Nombre de lits de réanimation à l'AP-HP lors du pic de la première vague

Tout comme les laboratoires de virologie, les laboratoires de bactériologie se sont trouvés submergés par la charge diagnostique et l'afflux de prélèvements, avec notamment un déferlement d'hémocultures dépassant la capacité des automates. Le pic du nombre

d'hémocultures reçues au laboratoire précéda d'une dizaine de jours celui du nombre de patients admis en réanimation à l'AP-HP (Figure 12).

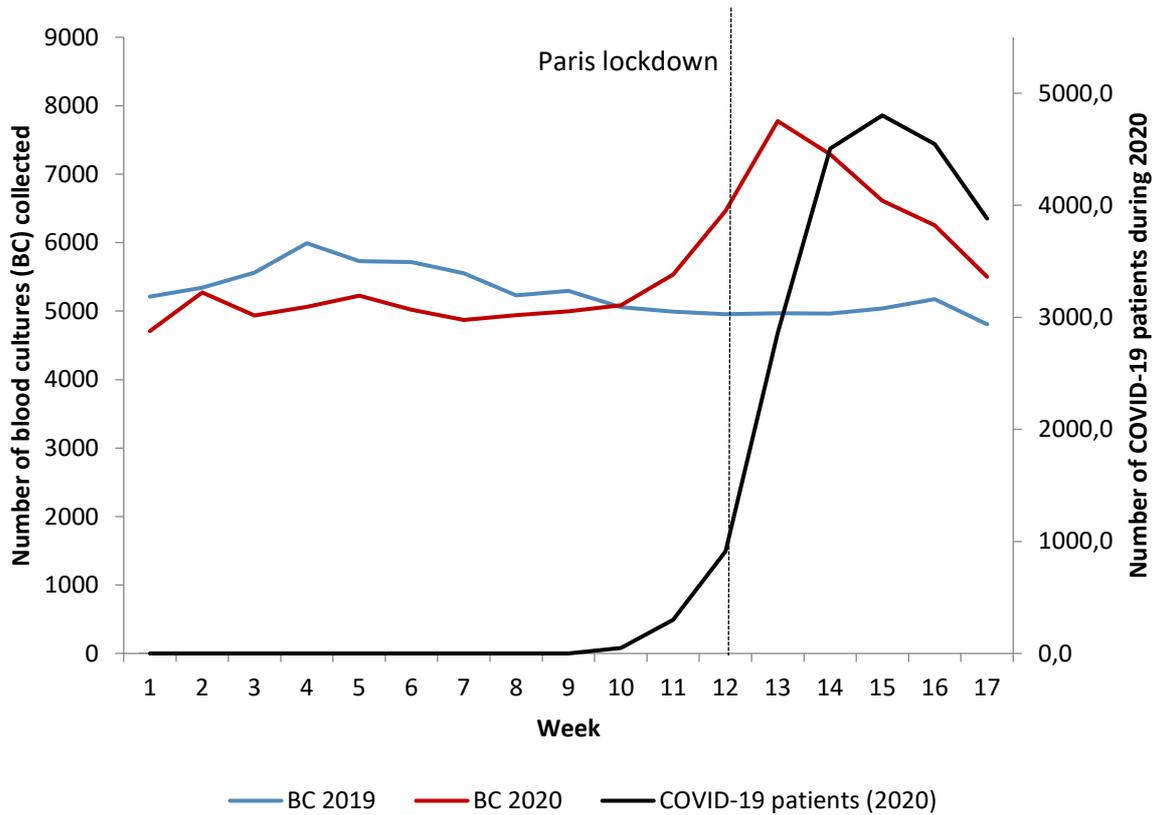


Figure 12 - Nombre hebdomadaire d'hémocultures prélevées et nombre de patients atteints de COVID-19 au cours des 17 premières semaines des années 2019 et 2020 dans les 25 hôpitaux de l'AP-HP de l'étude

Par ailleurs, les données des bactériémies sont décrites à l'échelle de l'hôpital mais n'ont pas pu être stratifiées sur le « statut COVID-19 » du patient. En effet, et bien que le SIL soit le même avec le logiciel GLIMS, la possibilité d'extraire simultanément les informations bactériologiques et virologiques n'a pas été réalisable de manière aisée. Pour contrecarrer ce biais, il eût été possible d'extraire séparément les données puis de croiser le numéro d'identité

et de séjour du patient, exposant cependant l'étude à des erreurs et à la possibilité de données manquantes.

Par ailleurs, une autre difficulté qui n'a pas été propre à notre institution s'est révélée persistante au fur et à mesure de l'épidémie. En effet, déduire le nombre de patients hospitalisés pour COVID-19 dans un établissement, sur la base des résultats de PCR SARS-CoV-2 peut se révéler hasardeux. De nombreux patients admis pour une forme grave se trouvaient à plus d'une semaine du début de l'infection, avec une PCR négative pouvant être retrouvée à l'admission. D'autres patients étaient admis après une PCR réalisée en ville et non répétée à l'hôpital. D'autres enfin, n'étaient pas hospitalisés pour COVID-19 mais pour un autre motif et demeuraient asymptomatiques, une PCR positive ayant été retrouvée dans le cadre d'un *cluster* nosocomial ou découverte fortuitement à l'occasion d'un transfert vers une autre structure.

D'autre part, outre l'accessibilité aux données cliniques individuelles disponible *via* l'EDS, abordée dans la seconde partie de la discussion, un autre facteur rentre en compte pour l'obtention de données à l'échelle du service et non de l'établissement, comme celles analysées dans l'article. Dans le logiciel GLIMS, les données bactériologiques des patients comportent les « unités fonctionnelles d'hébergement », soit les services prescripteurs des analyses dans lesquels les patients sont hospitalisés. Lors de la première vague de la pandémie, l'aménagement de nouveaux services de soins destinés à prendre en charge les patients atteints de COVID-19, notamment dans le bloc opératoire, a engendré la création hétéroclite en urgence de nouveaux codes d'unités fonctionnelles d'hébergement dans chacun des hôpitaux de l'institution. Cela signifie que l'extraction des données sur la base des services habituels correspondant à des réanimations, aurait pu être négativement biaisée.

Enfin, l'interprétation des données d'antibiorésistance comme résultante de l'exposition massive des patients aux antibiotiques est discutable. L'étude porte en effet sur les deux premiers mois de la pandémie, alors que l'apparition de la résistance après exposition aux antibiotiques est plutôt différée [124, 125]. L'intégration de données individuelles, en particulier d'exposition aux antibiotiques et un suivi sur un temps plus long apparaissent comme nécessaires pour confirmer ou infirmer ces résultats.

2.2 Article 2

Decrease of hospital- and community-acquired bloodstream infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during the first year of the COVID-19 pandemic: A time-series analysis in Paris region.

Amarsy R, Fournier S, Trystram D, Monteil C, Raynaud X, Jarlier V, Robert J; la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

American Journal of Infection Control 2023 Apr; 51(4):475-477

2.2.1 Thématique

Cette étude a cherché à mesurer un autre effet collatéral de la première année de pandémie COVID-19 en se fondant une nouvelle fois sur l'incidence des bactériémies dans 25 hôpitaux de l'AP-HP (environ 14000 lits).

Cette fois, les germes pris en compte sont deux streptocoques : *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*, germes responsables d'un large éventail d'infections dont certaines pouvant être invasives.

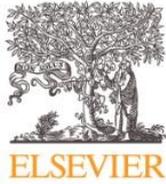
Ces germes partagent le même mécanisme de transmission que le SARS-CoV-2, par gouttelettes respiratoires et contacts directs. Au regard des mesures d'hygiène recommandées pour la prévention du SARS-CoV-2 aussi bien à l'hôpital que dans la communauté, nous nous sommes questionnés sur les possibles conséquences de ces mesures sur la prévention des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*.

Les taux d'incidence mensuels des bactériémies à *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* ont été comparés à ceux des deux années précédentes par le biais d'une analyse en série temporelle.

Ces taux, stables en 2018 et 2019, ont massivement diminué en 2020, en deçà des valeurs attendues pour les deux pathogènes, notamment au cours des deux périodes de confinement.

Ces résultats concernent à la fois les infections nosocomiales comme les infections communautaires, dans les mêmes proportions de diminution après stratification sur l'origine communautaire ou nosocomiale.

La réduction du nombre de bactériémies dues à ces pathogènes est probablement attribuable aux politiques de confinement, à la distanciation sociale, au port de masque et au renforcement de l'hygiène des mains dans les milieux communautaires et hospitaliers.



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Brief Report

Decrease of hospital- and community-acquired bloodstream infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during the first year of the COVID-19 pandemic: A time-series analysis in Paris region

Rishma Amarsy PharmD^{a,*}, Sandra Fournier MD^b, David Trystram MD^c, Catherine Monteil PhD^b, Xavier Raynaud PhD^d, Vincent Jarlier MD^e, Jérôme Robert MD^e, on behalf of la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

^a Groupe hospitalo-universitaire APHP.Nord-Université de Paris, Site Lariboisière et Fernand Widal, Infection Prevention and Control Team and CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

^b Central Infection Control Team, Assistance Publique – hôpitaux de Paris, Paris, France

^c Groupe hospitalo-universitaire APHP.Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Paris, France and Direction des Systèmes d'Information de l'Assistance Publique – hôpitaux de Paris, Paris, France

^d Sorbonne Université, Université Paris-Cité, UPEC, IRD, CNRS, INRA, Institute of Ecology and Environmental Sciences, iEES Paris, Paris, France

^e Groupe hospitalo-universitaire APHP.Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène and CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France



Key Words:

COVID-19
Bloodstream infection incidence
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

The impact of the COVID-19 pandemic on bloodstream infections (BSIs) due to *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* was assessed in 25 university hospitals of Paris. Monthly BSIs incidence rates that appeared stable in 2018 and 2019, decreased for the 2 pathogens during the 2 COVID-19 lockdown periods of 2020. Containment policies, including social distancing, masking and hand hygiene strengthening in both community and hospital settings are likely to reduce BSIs due to these pathogens.

© 2022 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

During the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, several containment measures have been implemented to limit the spread of the virus. The diversity of these measures has been previously described and their impact on the COVID-19 pandemic has been largely commented.¹ Nevertheless, data on the collateral effects² on such large containment measures on the transmission of pathogens other than the one causing the pandemic should be further analyzed.

Measures adopted to mitigate the COVID-19 pandemic, that is, masking, social distancing, and strengthening of hand hygiene, are also those implemented in hospitals and in the community to control pathogens with droplet transmission. *Streptococcus pneumoniae* and

Streptococcus pyogenes are pathogens with nasopharyngeal carriage and known to be mainly transmitted via droplets. Both have the ability to cause invasive diseases, including bloodstream infections (BSIs).^{3,4} Hence, COVID-19 prevention could favorably impact the epidemiology of these infections.

On the opposite, coughing during COVID-19 infection worsened the spread of those bacteria and super-infections are reported in COVID-19 patients, particularly with *S. pneumoniae*.⁵ In addition, inpatients accumulate risk factors for hospital-acquired infections (invasive support and monitoring, corticosteroid therapy).⁶ Therefore, we sought to analyze the impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of BSIs due to *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* in a large public multihospital institution in the Paris region.

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris is a consortium of 37 university-hospitals (20,000 beds) covering the Paris region (12 million inhabitants). This work was conducted in a subgroup of 25 hospitals (70% of the beds) using the same laboratory information system, allowing standardized data extraction of BSIs. The study covers 2020, the first year of COVID-19 pandemic and, as control, the years 2018 and 2019. A blood culture set (BC set) was defined as the combination

* Address correspondence to Rishma Amarsy, PharmD, 2 rue Ambroise Paré 75010 Paris, France.

E-mail address: rishma.amarsy@aphp.fr (R. Amarsy).

Conflicts of interest: None to report.

Consent for publication: All patients admitted to APHP hospitals are informed about the potential use of data for research purpose.

Members of 'la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique, Hôpitaux de Paris' are given at the end of the article.

of one aerobic and one anaerobic blood culture bottles drawn through the same puncture. Only the first BSI episode with the same microorganism for a given patient was included in the study when several BC sets were positive. Blood cultures drawn in the first two days of admission were considered community-acquired and those >48 hours after admission, hospital-acquired. All laboratories participate in the national accreditation process “COFRAC” with internal and external quality controls and use the EUCAST European quality standards for drug susceptibility testing.

Time-series modelling was used to quantify changes in incidence rates of BSIs during 2018 and 2019. The model was calculated with a linear trend and seasonal components to account for possible changes in the incidence over time, independent of the pandemic. The predicted values for 2020 were calculated with 95% prediction intervals. The validity of the model was tested with Durbin-Watson and Shapiro-Wilk normality tests. All BSIs data were extracted anonymously following current French rules.

We observed a global decrease of BSIs incidence rates in 2020 by 34% for *S. pneumoniae* and 28% for *S. pyogenes* as compared to 2018 and 2019. The temporal course showed a substantial reduction in the monthly incidence rates of BSIs between March and May 2020, coinciding with the implementation of COVID-19 first drastic containment measures (Fig 1). At the end of the lockdown, there was a slight increase in BSI incidence rates, but rates remained lower than expected according to the two previous years. During the second lockdown, at the end of the year 2020, containment measures were more relaxed than in the first quarter (back to office work, opened schools). Concomitantly, there was a small increase in BSI rates, remaining lower than predicted values during the winter season, and no classical seasonal peak for *S. pneumoniae* (Fig 1). All rates observed during 2020 remained below predicted values of the model and during lockdowns, several rates were even lower than the predicted 95% lower limits. The decrease in the BSIs incidence in 2020 remained significant after stratification on the origin of the BSIs, that is, community- or hospital-acquired.

DISCUSSION

We witnessed a decrease in both community- and hospital-acquired bloodstream infections due to *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* concomitantly to the large implementation of preventive measures to curb the COVID-19 pandemic. These findings are in line with several reports based on either the whole population with data issued from nationwide surveillance systems,^{7,8} or on inpatients such

as the pediatric population.^{9,10} On the opposite, one study reported an increase of such infections during intervals when COVID-19 incidence slowed down, that is, to date not clearly explained.¹¹

The issue of poor case ascertainment and notification could be raised to explain the decreases while countries were responding to the surge of COVID-19. However, we studied *S. pneumoniae* and *S. pyogenes* invasive infections diagnosed in the hospital setting, where an increase in the number of blood cultures collected, in particular during the first wave has been reported.¹² Hence, the reductions by 34% for *S. pneumoniae* and 28% for *S. pyogenes* observed in 2020 in our facilities are likely to be consistent with actual decreases in incidence rates. These reductions are probably linked to basic COVID-19 bundle prevention procedures. Regarding hospital-acquired cases, the consumption of alcohol-based hand products was multiplied by 2.5 in 2020 in the 25 participating hospitals, which likely has an impact on cross transmission. In addition, universal masking adopted during the pandemic was not recommended in hospitals before that period, and besides performing high-risk invasive procedures, facemasks were only recommended in specific situations such as childbirth to prevent *S. pyogenes* transmission, or for all droplet-generating procedures. In the community, similar precautions were widely adopted and the adherence to those were enforced by lockdown periods, which decreases opportunities for transmission.

The major strength of the present study is that it covers a large regional population and allowed to distinguish community- from hospital-acquired cases. Nevertheless, we had no access to comprehensive medical records preventing analysis of data at the individual level (COVID-19 status, prior hospitalization, antibiotic use). Similarly, analysis of rates of lower respiratory tract infections was not feasible because it requires clinical and radiological data for interpretation.

The containment measures implemented during the COVID-19 pandemic appear to have positively impacted other infections transmitted by the same routes, including influenza. Decreasing such infections should conduct to prevent antibiotic use, which is a worldwide priority. However, the highly restrictive measures may not be accepted outside a health crisis. Therefore, health authorities should promote lighter hygienic measures that are acceptable on the long term to influence public health by decreasing transmission of respiratory pathogens.

MEMBERS OF THE COLLÉGIALE DE BACTÉRIOLOGUE – VIROLOGIE – HYGIÈNE (CBVH)

Guillaume Arlet, Laurence Armand Lefevre, Alexandra Aubry, Laurent Belec, Béatrice Bercot, Stéphane Bonacorsi, Vincent Calvez,

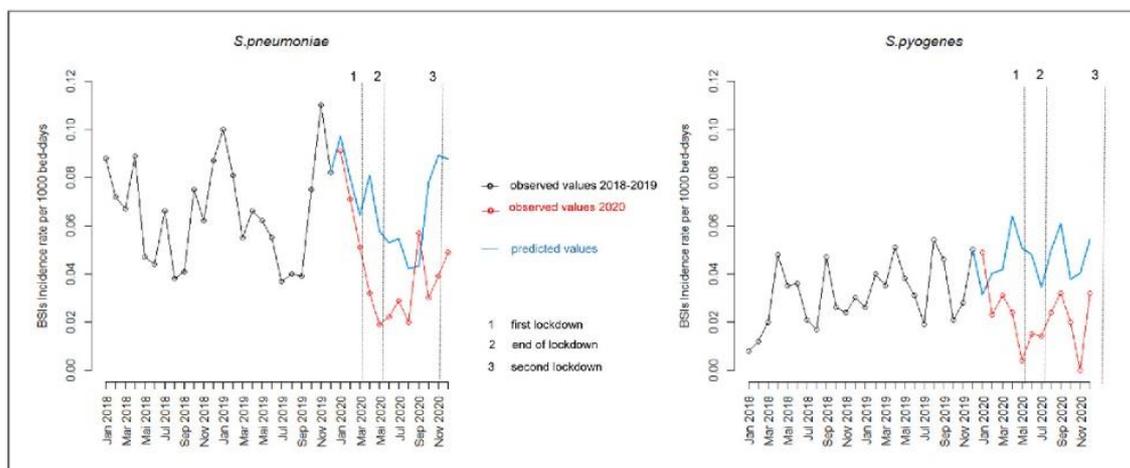


Fig 1. Impact of containment measures on monthly incidence rates per 1000 bed-days of BSIs due to *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*. Red lines represent observed data; blue lines represent model estimates based on observed data. The start and the end of the containment measures are indicated by a vertical dashed line.

Emmanuelle Cambau, Etienne Carbonnelle, Stéphane Chevaliez, Jean-Winoc Decousser, Constance Delaugerre, Diane Descamps, Florence Doucet-Populaire, Jean-Louis Gaillard, Antoine Garbarg-Chenon, Elyanne Gault, Jean-Louis Herrmann, Vincent Jarlier, Jérôme Le Goff, Jean-Christophe Lucet, Jean-Luc Mainardi, Anne-Geneviève Marcellin, Laurence Morand-Joubert, Xavier Nassif, Jean-Michel Pawlotsky, Jérôme Robert, Anne-Marie Roque Afonso, Martin Rottman, Christine Rouzioux, Flore Rozenberg, François Simon, Nicolas Veziris, David Skurnik, Jean-Ralph Zahar, Guilene Barnaud, Typhaine Billard Pomares, Gaëlle Cuzon, Dominique Decré, Alexandra Doloy, Jean-Luc Donay, Laurence Drieux-Rouzet, Isabelle Durand, Agnès Ferroni, Vincent Fihman, Nicolas Fortineau, Camille Gomart, Nathalie Grall, Christelle Guillet Caruba, Françoise Jaureguy, Valérie Lalande, Luce Landraud, Véronique Leflon, Patricia Mariani, Liliana Mihaila, Didier Moissenet, Latifa Noussair, Isabelle Podglajen, Isabelle Poilane, Hélène Poupet, Emilie Rondinaud, Valérie Sivadon Tardy, David Trystram, Charlotte Verdet, Emmanuelle Vigier, Sophie Vimont Billarant

Acknowledgments

The authors thank the members of the Collégiale de Bactériologie – Virologie – Hygiène (CBVH) whose daily work made possible to obtain quality data in each of the 25 participating hospitals.

References

1. The Institute of Medicine's Forum on Microbial Threats. *Ethical and Legal Considerations in Mitigating Pandemic Disease: Workshop Summary*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2007.
2. Cheng VC-C, Wong S-C, So SY-C, et al. Decreased antibiotic consumption coincided with reduction in bacteremia caused by bacterial species with respiratory transmission potential during the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*. 2022;11:746.
3. Drijkoningen JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:45–51.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:685–694.
5. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends Microbiol*. 2021;29:930–941.
6. Ripa M, Galli L, Poli A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:451–457.
7. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021;3:e360–e370.
8. Steens A, Knol MJ, Freudenburg-de Graaf W, de Melker HE, van der Ende A, van Sorge NM. Pathogen- and type-specific changes in invasive bacterial disease epidemiology during the first year of the COVID-19 pandemic in the Netherlands. *Microorganisms*. 2022;10:972.
9. McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG. The Indirect Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Invasive Group A Streptococcus, *Streptococcus Pneumoniae* and Staphylococcus Aureus Infections in Houston Area Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e313–e316.
10. Skurnik D, Rybak A, Yang DD, et al. Unexpected lessons from the coronavirus disease 2019 lockdowns in France: low impact of school opening on common communicable pediatric airborne diseases. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2830–e2832.
11. Khongyot T, Moriyasu T. Invasive pneumococcal disease diminish during the coronavirus disease 2019 in Japan between 2019 and 2022. *Int J Infect Dis*. 2022;122:307–309.
12. Amarsy R, Trystram D, Cambau E, et al. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *Int J Infect Dis*. 2022;114:90–96.

2.2.1 Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans

l'article

L'analyse en série temporelle traite des données enregistrées à intervalles réguliers sur une période définie. Elle vise à déceler des tendances, des cycles et des saisons dans ces données pour mieux comprendre les phénomènes passés et anticiper les évolutions.

Une série temporelle peut montrer un mouvement général à long terme, c'est-à-dire une tendance, mais aussi des variations saisonnières récurrentes ou des fluctuations cycliques sans périodicité. Une fois ces composantes identifiées et séparées, divers modèles statistiques sont utilisés pour représenter et prédire les données. Le choix du modèle est essentiel pour assurer la fiabilité.

La Figure 13, qui présente les résultats de l'analyse en série temporelle, complète la figure présentée dans l'article par un intervalle de confiance à 95 %, représenté en gris, ces valeurs ayant été estimées sur la base des données de 2018 et 2019.

L'intervalle de confiance fournit une plage de valeurs dans laquelle une vraie valeur est susceptible de tomber avec une probabilité de 95 %. Il apporte une information supplémentaire en ne fournissant pas seulement une prévision ponctuelle, mais aussi une estimation de l'incertitude relative à cette prévision.

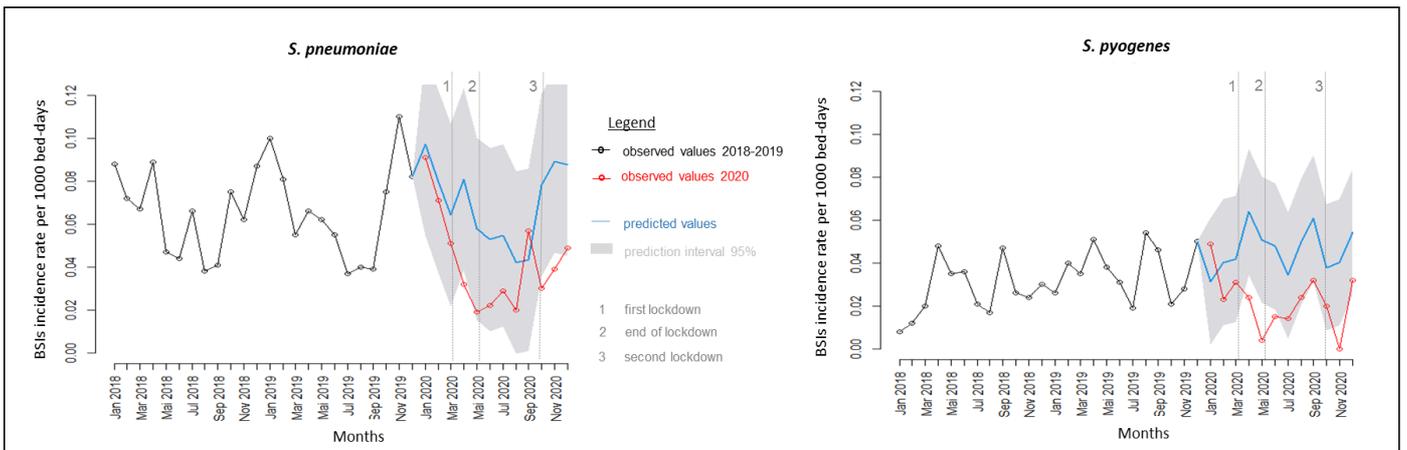


Figure 13 - Impact des mesures de confinement sur les densités d'incidence mensuelles pour 1000 jours d'hospitalisation des bactériémies dues à *S. pneumoniae* et *S. pyogenes*.

La ligne rouge représente les données observées ; la ligne bleue représente les estimations du modèle fondées sur les données observées. La zone grisée représente l'intervalle de confiance à 95 % des valeurs estimées.

Pour *S. pneumoniae*, comme pour *S. pyogenes*, l'intervalle de confiance obtenu est relativement large.

Onze des douze valeurs observées mensuelles de 2020 se trouvent en-deçà des valeurs prédites, mais seulement trois des valeurs observées mensuelles pour *S. pneumoniae* et quatre valeurs observées mensuelles pour *S. pyogenes* se trouvent en-deçà de l'intervalle de confiance à 95 % des valeurs estimées sur la base des données de 2018 et 2019.

Il aurait été sans doute utile d'inclure des données antérieures (années 2015 à 2017) afin de constater l'impact sur la significativité de ces données.

Les résultats de cette étude ont, depuis, été confirmés par d'autres études sur le sujet. Cette partie est traitée en discussion.

2.3 Article 3

Novel scores relevant to antimicrobial resistance and hospital-acquired infections developed with data from a multi-hospital consortium in the Parisian region of France

Amarsy R, Granger B, Fournier S, Monteil C, Trystram D, Siorat V, Jarlier V, Robert J; la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Journal of Hospital Infection. 2023 Oct 28:143:97-104.

2.3.1 Thématique

Comme évoqué dans la partie 1.2, de nombreux facteurs peuvent jouer dans l'essor des infections nosocomiales et l'antibiorésistance dont l'incidence peut varier d'un hôpital à l'autre. Nous avons voulu disposer d'indicateurs permettant de comparer et de comprendre les différences entre les établissements en matière d'incidence de résistance aux antibiotiques et d'infections nosocomiales. Ainsi, une évaluation comparative de l'incidence des bactériémies à bactéries résistantes ou acquises à l'hôpital, dans les hôpitaux universitaires de l'AP-HP de la même région et disposant du même logiciel de laboratoire, a été couplée avec une recherche des facteurs explicatifs, afin d'identifier les domaines prioritaires dans les hôpitaux. 9127 épisodes de bactériémies dédoublonnées à *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus* ont été étudiées au cours de l'année 2019 pour les 25 hôpitaux inclus.

Au sein de chaque hôpital, il existe une forte corrélation positive entre les taux d'incidence des bactériémies dues à chacun des bacilles à Gram négatif étudiés, qu'ils soient résistants ou qu'il s'agisse de bactériémies nosocomiales. Une corrélation a aussi été observée avec les

bactériémies à SARM. Deux scores mesurant l'antibiorésistance et les infections nosocomiales, combinant différents taux d'incidence de bactériémies à bacilles à Gram négatif, ont été développés comme indicateurs. Ces deux scores ont montré une grande variabilité au sein de nos d'hôpitaux, avec un facteur 30 de variabilité pour l'antibiorésistance et de 85 pour les infections nosocomiales entre l'hôpital de plus faible incidence et celui de plus forte incidence.

Plusieurs variables ont été évaluées pour expliquer ces taux, tant sur le plan structurel (nombre de lits, type d'activité, nombre de chambres individuelles), que sur le plan organisationnel (effectifs paramédicaux dans les équipes de soins mais également dans les EPRI et les EMI) et sur les pratiques (consommation de SHA et d'antibiotiques).

En analyse multivariée, le taux d'absentéisme, la consommation d'antibiotiques sont positivement corrélés à la fois aux taux d'infections nosocomiales et d'antibiorésistance. La consommation de SHA est, quant à elle, négativement corrélée.

Cette étude de *benchmarking* des hôpitaux propose ainsi des indicateurs adaptés pour le suivi dans notre institution. Elle permet une avancée dans la compréhension de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales et propose trois leviers d'action concrets.

Les résultats soulignent en effet l'importance du niveau des effectifs paramédicaux, de l'hygiène des mains et du bon usage des antibiotiques dans la prévention de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales.

Les hôpitaux dont les taux sont supérieurs à la moyenne de l'institution peuvent s'emparer de ces indicateurs pour mettre en place des interventions ciblées.



Novel scores relevant to antimicrobial resistance and hospital-acquired infections developed with data from a multi-hospital consortium in the Parisian region of France

R. Amarsy^{a,*}, B. Granger^b, S. Fournier^c, C. Monteil^c, D. Trystram^d, V. Siorat^e, V. Jarlier^f, J. Robert^{f,g}, on behalf of la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris[†]

^a Groupe hospitalo-universitaire APHP.Nord-Université de Paris, Site Lariboisière et Fernand Widal, Infection Control Team, Sorbonne Université, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses CIMI-Paris, Inserm, Paris, France

^b Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Santé Publique, Paris, France

^c Central Infection Control Team, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

^d Groupe hospitalo-universitaire APHP. Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, and Direction des Services Numériques de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France

^e Agence Générale des Equipements et Produits de Santé, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage, Paris, France

^f Groupe hospitalo-universitaire APHP.Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, Paris, France

^g Sorbonne Université, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses CIMI-Paris, Inserm, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 July 2023

Accepted 20 September 2023

Available online 28 October 2023

2023

Keywords:

Antimicrobial resistance

Healthcare-associated infection

Bloodstream infection

Hand hygiene

Antibiotic consumption

Hospital organization

SUMMARY

Purpose: Indicators for comparing and understanding differences in antimicrobial resistance (AMR) and healthcare-associated infections (HAIs) for benchmarking are essential to identify priorities for hospitals.

Methods: This study measured the incidence of hospital-acquired or resistant Gram-negative bacilli bloodstream infections (GNB-BSIs) in a large public healthcare consortium in the Parisian region of France.

Results: Within each hospital, there was a strong positive correlation between the incidence of GNB-BSIs due to resistant GNB and the incidence of hospital-acquired GNB-BSIs. Two scores measuring AMR and HAI rates by combining different GNB-BSI incidence rates were developed as indicators. These scores were highly variable within the hospital consortium. On multi-variate analysis, AMR and HAI scores were significantly associated with the proportion of surgical beds, staff absenteeism and the consumption of alcohol-based hand rub, with the latter two characteristics being amenable to interventions.

* Corresponding author. Address: Groupe hospitalo-universitaire APHP.Nord-Université de Paris, Site Lariboisière et Fernand Widal, Infection Control Team, Sorbonne Université, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses CIMI-Paris, Inserm, F-75013 Paris, France. Tel.: +33 1 49 95 85 69.

E-mail address: rishma.amarsy@aphp.fr (R. Amarsy).

[†] The members of la Collégiale de Bactériologie-Virologie-Hygiène de l'Assistance Publique, Hôpitaux de Paris are listed at the end of the article.



Carbapenem use was also linked to AMR, but this may be because carbapenems are the preferred drug for treating resistant infections.

Conclusion: These results shed light on the incidence of HAIs and AMR in the study hospitals, and suggest possibilities for targeted interventions at healthcare facility level.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introduction

Antimicrobial resistance (AMR) and healthcare-associated infections (HAIs) are reaching alarming levels worldwide. Hospitals combine a fragile population with a large number of invasive procedures, immunosuppressive therapies and high rates of antimicrobial drug consumption with respect to the size of the population – factors known to promote both AMR and HAIs [1]. In hospitals, HAIs increase mortality and morbidity, lengthen hospital stays and increase costs. Furthermore, the frequency of AMR is increasing in bacteria, making it crucial to prevent HAIs to combat the further spread of resistance. The monitoring and comparison of AMR and HAIs are crucial to improving understanding and control of these two phenomena. Surveillance is generally performed at national, and sometimes regional, level [2–5]. Worldwide comparative studies of AMR between countries are based on scores derived exclusively from antibiotic consumption [6], the evaluation of antibiotic stewardship programmes [7] or, partially, AMR rates [3]. In this last case, most of the other components of the score relate to AMR surveillance systems or laboratory networks. In order to compare HAIs, the hospital-acquired condition scores are mainly based on measurements of quality, such as patients' health insurance claims [8].

The incidence of AMR and HAIs varies considerably between hospitals in France [4,5], but surveillance data are presented without considering the factors that might explain this high degree of heterogeneity.

Monitoring the incidence of bloodstream infections (BSIs) is of particular relevance when studying HAIs due to the severity of these infections and their impact on patient morbidity and mortality [9]. Analyses focusing on BSIs appear to be pertinent for comparisons between hospitals. First, local practices and standard operating procedures for blood cultures are likely to be similar throughout the country, whereas multi-drug-resistant organism screening may vary considerably, depending on local policy. In addition, BSIs can be monitored in a bacteriology laboratory alone, because they are defined primarily on the basis of positive results for microbiological samples, with the exclusion of positive results for species generally considered to be contaminants [10]. Finally, Gram-negative bacteria (GNB) are among the principal pathogens responsible for BSIs in healthcare settings [11], and are increasingly developing resistance to most of the antibiotics available. Indicators measuring GNB-BSI levels are therefore suitable markers for use in evaluation of the burden of HAIs and AMR in hospital settings.

The primary objective of this study was to develop composite measurements of HAIs and AMR for GNB-BSIs, used as indicators for comparing and benchmarking the hospitals of Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), the largest hospital group in France (38 hospitals, 20,000 beds). This

consortium of teaching hospitals covers the city of Paris and its suburbs (12 million inhabitants).

This study also explored differences in scores between hospitals. These differences can probably be explained, in part, by differences in the characteristics of the inpatients (case mix), but several factors relating to practices (e.g. hand hygiene), and the structural and organizational choices of each hospital could also have an impact on scores assessing HAIs and AMR [12]. The identification of the factors associated with HAIs and AMR would therefore be relevant to drive targeted interventions.

Methods

This study included a subset of 28 hospitals (approximately 14,000 beds, corresponding to 70% of the capacity of APHP) from the 38 hospitals in the APHP network: 18 acute care hospitals and 10 rehabilitation/long-term care hospitals with bacteriology laboratories using the same laboratory information system, making it possible to perform standardized data extraction and analysis. This study was performed on data for 2019 alone because the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic greatly affected the organization of the hospitals, with an impact on AMR [13]. A blood culture (BC) set was defined as the combination of one aerobic and one anaerobic culture of blood samples drawn through the same puncture. A BC set was considered positive if microbial growth was observed in at least one of the two bottles. A clinically significant episode of GNB-BSI was defined as a BC set positive for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*. BSIs due to *Staphylococcus aureus* and enterococci were also evaluated to calculate the incidence of BSIs due to methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). If several BC sets were positive for the same micro-organism for a given patient, only the first BSI episode was considered. Infections detected in blood sampled for culture >48 h after admission were considered to be hospital-acquired [10]. All the laboratories involved in this study participate in the national 'COFRAC' accreditation process, and use the EUCAST European quality standards for drug susceptibility testing [14]. Data were extracted anonymously in accordance with the regulations in force in France. All patients admitted to APHP hospitals are informed, on admission, about the potential use of their data for research purposes.

Several administrative or organizational characteristics were recorded for each hospital. The structure of each hospital was assessed based on the total number of open beds. The percentages of beds in intensive care units (ICUs), surgical wards, medical wards, haematology, long-term care wards and single rooms were recorded. Annual expenses for nurses or

nursing assistants on temporary contracts were standardized by dividing the total amount (in Euros) spent annually by the total number of healthcare workers in the facility. The annual rate of healthcare worker absenteeism was determined as the total number of unplanned absences divided by the total number of staff workdays during the year. The indicators of antibiotic use at hospital level used were defined daily doses per 1000 patient-days, as calculated by the central APHP pharmacy according to the World Health Organization's definitions [15] for antibiotics widely used to treat serious bacterial infections: extended-spectrum cephalosporins (ESC), fluoroquinolones (FQ) and carbapenems. Two variables were used for the indirect measurement of infection control and prevention at each hospital. First, alcohol-based hand rub (AHR) consumption was recorded; this indicator of hand hygiene is used by the Ministry of Health and is readily available for each French hospital. This indicator is calculated as a percentage, as follows: (actual volume of AHR delivered to the hospital/theoretical minimum volume to be used, defined according to the type of activity and the minimum number of frictions recommended for each of these activities per patient-day) $\times 100$ [16]. Second, staffing levels for healthcare workers in both the infection control team (ICT) and the antimicrobial stewardship team (AST) were evaluated by calculating the difference between the number of full-time-equivalent members of each team and the number of team members requested in relation to hospital size, as defined by national rules [17,18].

The burden of HAIs and AMR was assessed at each healthcare facility by determining the annual incidence or incidence density rates of GNB-BSIs, and constructing two global composite scores for each facility. For the AMR score, the incidence of various combinations of BSIs per 100 admissions or per 1000 patient-days caused by GNB with predefined resistance patterns (Enterobacterales resistant to extended-spectrum cephalosporins, carbapenems and/or FQ) and naturally resistant Gram-negative species (*A. baumannii* and *P. aeruginosa*) was determined. These last two species were considered because they are intrinsically resistant to numerous antibiotics (e.g. aminopenicillin- β -lactamase inhibitor combinations, first- and second-generation cephalosporins, cefotaxime/ceftriaxone, ertapenem, trimethoprim, tetracyclines and first-generation quinolones). The HAI score was calculated from the incidence rates of GNB-BSIs caused by the same species as for the AMR score, but isolated from blood cultures drawn >48 h after admission, regardless of their pattern of resistance.

Statistical analysis

Correlations between incidence density rates for resistance patterns of concern per 1000 patient-days were assessed by calculating Spearman's rank correlation coefficient. For the purposes of exploration, a preliminary principal component analysis (PCA) was performed to identify the correlations existing between the incidence rates of GNB-BSIs due to the various species, patterns of resistance and nosocomial infections, and to select the two scores to be used for subsequent analyses. If the incidence density rate of a pattern was equal to zero in more than half of the participating hospitals, it was not included in the PCA because it was not considered to be discriminant, and would be expected to account for only a small proportion of the variance in the PCA.

The groups of acute care hospitals and long-term care hospitals were compared in univariate analysis. Multi-variate linear regression analyses were then performed with each of the two scores as the dependent variable, and with the inclusion, in the various models, of independent variables significant on univariate analysis and variables considered relevant *a priori*. If two variables were considered to be co-linear, they were not included simultaneously in the same model. Two procedures were tested for robustness to the imbalance between the number of variables and the number of hospitals evaluated. The first was a backward selection based on minimization of Akaike information criterion to find the subset of variables yielding the model with the best performance and the lowest prediction error. The validity of this model was assessed in Durbin–Watson, Breusch–Pagan and Shapiro–Wilk normality tests. The second procedure involved confirming the results of the stepwise approach in a sensitivity analysis with Lasso (least absolute shrinkage and selection operator) regression. This second approach is a more conservative method for the selection of variables in cases of imbalance between the number of observations (i.e. number of hospitals) and the number of variables [19]. Data were analysed using R v4.0.5 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

In line with national reports [20], only infrequent BSI events or no BSI events at all were reported for Enterobacterales resistant to carbapenems or VRE in several hospitals of the consortium. Therefore, these indicators were not considered in subsequent analyses. The first axis of the PCA accounted for 76.4% of the variance (Figure 1). All incidence rates projected well on to the circle and were very close to each other, indicating a high degree of correlation. Indeed, within each hospital, strong positive correlations were observed between the total incidence density rates per 1000 patient-days for BSIs due to *K. pneumoniae* non-susceptible to ESC and/or FQ, *E. coli* non-susceptible to ESC and/or FQ, and *E. cloacae* non-susceptible to ESC and/or FQ. Positive correlations were also observed between the total incidence density rates for hospital-acquired BSIs due to *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* together with *A. baumannii* (Figure 1). Interestingly, HAIs and AMR were found to be related phenomena in the hospitals. Two incidence rates were slightly further from the others in the PCA: incidence per 100 admissions of BSIs due to *K. pneumoniae* non-susceptible to ESC, and incidence per 1000 patient-days of BSIs due to MRSA. The first of these indicators is based on the incidence per 100 hospital admissions, which is not relevant at long-term care hospitals, which have very small numbers of admissions. This may account for the distance of this incidence from the other points. The second indicator, the MRSA incidence density rate, was slightly removed from the GNB-BSI incidence density rates, probably due to their different reservoirs. As such, the decision was made to exclude these two indicators from subsequent analyses. The two scores retained combined incidence rates for the same group of bacteria species (GNB). The first of the scores retained was an AMR score adding rates per 1000 patient-days for *E. coli* non-susceptible to ESC + *K. pneumoniae* non-susceptible to ESC + *E. cloacae* non-susceptible to ESC + *P. aeruginosa* + *A. baumannii*. The second score retained was an HAI score adding rates for

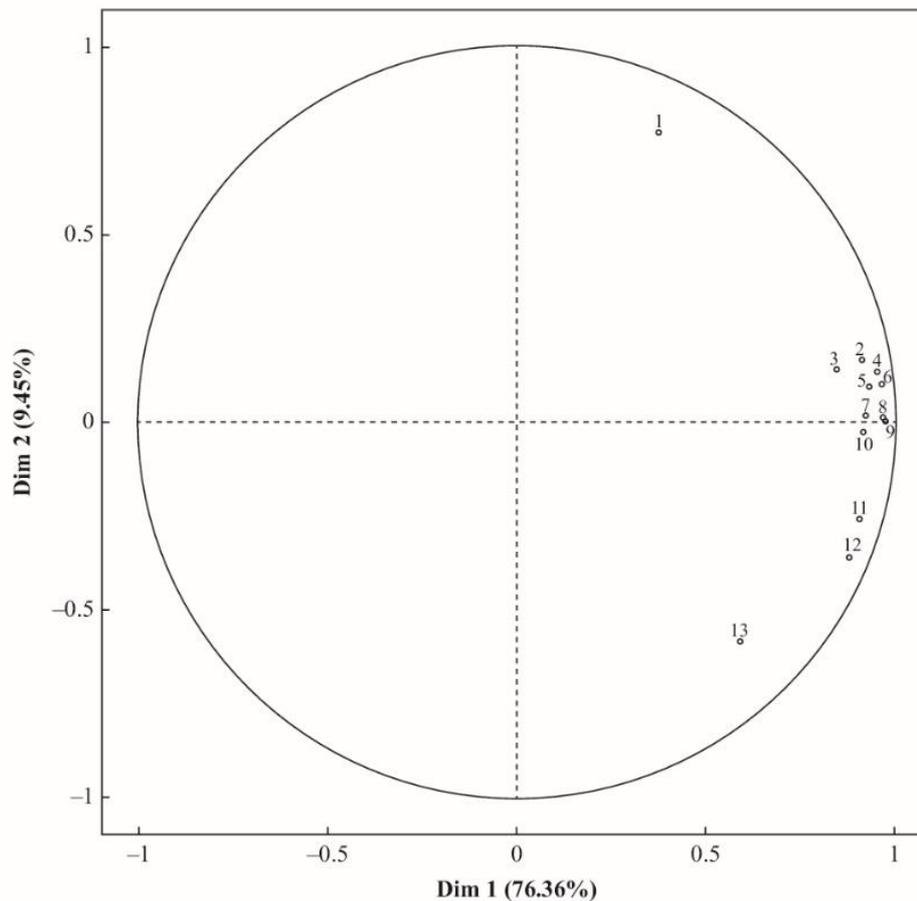


Figure 1. Principal component analysis of different micro-organisms (resistant or hospital acquired) isolated from bloodstream infections. Variances of each axis (Dim1 and Dim2) are provided. ¹*Klebsiella pneumoniae* non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins per 100 admissions. ²*K. pneumoniae* non-susceptible to fluoroquinolones per 1000 patient-days. ³Hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* plus *Pseudomonas aeruginosa* per 1000 patient-days. ⁴Hospital-acquired *K. pneumoniae* per 1000 patient-days. ⁵*K. pneumoniae* non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins per 1000 patient-days. ⁶*Enterobacter cloacae* non-susceptible to fluoroquinolones per 1000 patient-days. ⁷*A. baumannii* plus *P. aeruginosa* per 1000 patient-days. ⁸Hospital-acquired *E. cloacae* per 1000 patient-days. ⁹Hospital-acquired *Escherichia coli* per 1000 patient-days. ¹⁰*E. cloacae* non-susceptible to fluoroquinolones per 1000 patient-days. ¹¹*E. coli* non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins per 1000 patient-days. ¹²*E. coli* non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins per 1000 patient-days. ¹³Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* per 1000 patient-days.

hospital-acquired BSI per 1000 patient-days for the following species: *E. coli* + *K. pneumoniae* + *E. cloacae* + *P. aeruginosa* + *A. baumannii*.

The distributions of the two scores differed considerably between hospitals (Figure 2). Most long-term care hospitals had low incidence rates for resistant and/or hospital-acquired GNB-BSIs. Scores were heterogeneous for the acute care hospitals, with a six-fold difference between the lowest and highest incidence of resistant and/or hospital-acquired GNB-BSIs. There is a need to understand the reasons for this heterogeneity, given the similarity of the hospitals participating in this study, which were all teaching hospitals, in the same region and with the same institutional policies.

The comparison of acute care and long-term care hospitals in a univariate analysis (Table I) revealed significant differences between these two groups of hospitals in terms of various variables of interest for antibiotic consumption and AHR use. They also differed significantly in terms of

administrative (percentages of ICU and surgical care beds) and organizational (staffing levels in the ICT and AST) factors. Therefore, separate analyses were performed for these two groups of hospitals.

In univariate analysis, the percentages of surgical and haematology beds ($P < 0.01$), and antibiotic use (carbapenems, $P < 0.001$) were associated with the two scores in acute care hospitals. In long-term care hospitals, the use of any of the antibiotics considered (carbapenems, FQ and third-generation cephalosporins, $P < 0.05$) was associated with the two scores.

For acute care hospitals, the stepwise multi-variate analysis identified several factors significantly associated with the HAI score, with a final multiple R^2 of 0.91 (Table II). A higher HAI score was linked to a higher percentage of surgical care beds ($P < 0.001$), a higher level of carbapenem consumption ($P < 0.001$), and a higher rate of absenteeism among healthcare workers ($P = 0.017$). A lower HAI score was associated with a high level of AHR consumption ($P = 0.012$). Lasso regression

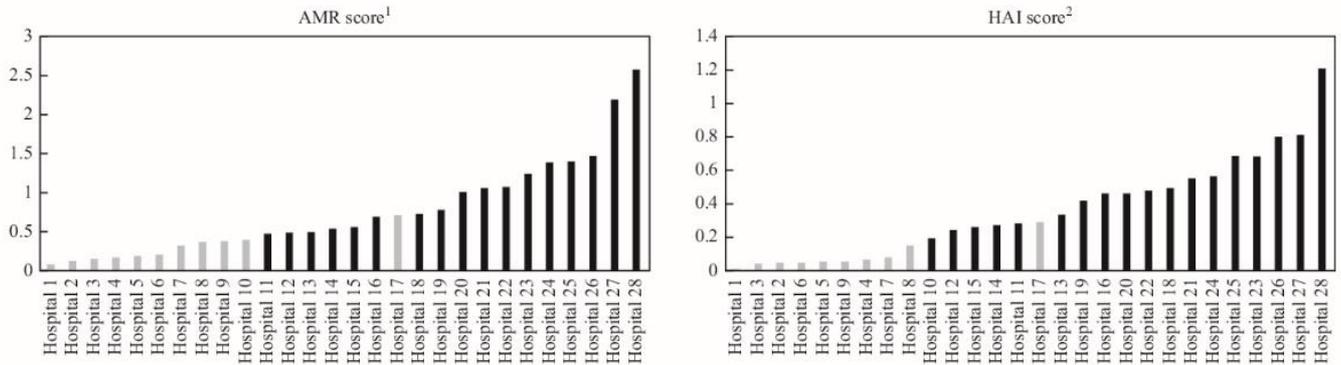


Figure 2. Distribution of the two scores of Gram-negative bacilli bloodstream infections among the cohort of 28 hospitals. Incidence is expressed per 1000 patient-days. AMR, antimicrobial resistance; HAI, hospital-acquired infection. ¹(*Escherichia coli* non-susceptible to extended-spectrum cephalosporins (ESC) + *Klebsiella pneumoniae* non-susceptible to ESC + *Enterobacter cloacae* non-susceptible to ESC + *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii*) per 1000 patient-days. ²(Hospital-acquired *E. coli* + hospital-acquired *K. pneumoniae* + hospital-acquired *E. cloacae* + hospital-acquired *P. aeruginosa* + hospital-acquired *A. baumannii*) per 1000 patient-days.

analysis gave similar results, except that carbapenem use was not significantly associated with HAI score (Table II).

Similarly, the stepwise multi-variate analysis identified several factors significantly associated with AMR score in acute care hospitals, with a final multiple R^2 of 0.93 (Table II). A higher AMR score was linked to a higher percentage of surgical care beds ($P=0.003$), a higher level of carbapenem consumption ($P<0.001$), and a higher rate of absenteeism among healthcare workers ($P=0.007$). A lower

AMR score was associated with high levels of AHR consumption ($P=0.007$). Expenditure on temporary healthcare workers was not significantly linked to AMR score ($P=0.08$). The Lasso regression analysis gave similar results, except that absenteeism rate was not significantly associated with AMR ($P=0.07$) (Table II).

Multi-variate analysis was not performed for long-term care hospitals due to the small number of hospitals ($N=10$) in this category.

Table I
Comparison between acute care hospitals and long-term care hospitals

	Total N=28	Acute care N=18	Long-term care N=10	P-value
Number of beds	445.70 (355.78–671.75)	458.77 (357.34–782.36)	430 (367.06–458.52)	0.159
Percentage of intensive care beds (%)	9.95 (0–14.58)	12.72 (10.21–18.1)	0 (0–0)	<0.001
Percentage of surgical beds (%)	15.73 (0–20.61)	19.88 (16.41–22.31)	0 (0–0)	<0.001
Percentage of haematology beds (%)	0 (0–1.24)	0 (0–3.37)	0 (0–0)	0.081
Percentage of individual rooms (%)	45.05 (39.04–53.22)	42.92 (39.16–48.03)	50.84 (40.76–54.45)	0.419
ESC (DDD)	39.63 (14.20–47.39)	46.08 (40.56–58.40)	11.67 (10.19–14.20)	<0.001
Carbapenems (DDD)	8.8 (1.1–13.2)	12.05 (8.5–15.4)	0.9 (0.8–1.1)	<0.001
Fluoroquinolones (DDD)	30.47 (9.38–47.29)	40.33 (32.14–50.82)	8.36 (5.11–9.38)	<0.001
Alcohol-based hand rub consumption indicator (%)	55.59 (47.5–62.28)	57.94 (52.86–67.89)	44.39 (40.17–53.35)	0.006
Staffing level of antimicrobial stewardship team ^a	0.15 (-0.1–0.6)	0.5 (0.13–0.93)	-0.1 (-0.18–0)	<0.001
Staffing level of infection control team ^a	0.51 (0.03–0.77)	0.67 (0.42–0.83)	0.11 (-0.07–0.45)	0.029
Rate of absenteeism (%)	8.50 (7.70–9.91)	7.85 (7.43–8.52)	10.26 (9.30–10.77)	<0.001
Expenses for temporary healthcare workers (Euros per number of present healthcare workers)	724.7 (419.88–1016.75)	646.95 (441.20–865.88)	1007.85 (253.5–1764.83)	0.182
AMR score ^b	0.29 (0.08–0.51)	0.48 (0.30–0.66)	0.06 (0.05–0.08)	<0.001
HAI score ^c	0.55 (0.35–1.06)	0.89 (0.55–1.34)	0.20 (0.16–0.35)	<0.001

DDD, defined daily dose; ESC, extended-spectrum cephalosporins; AMR, antimicrobial resistance; HAI, hospital-acquired infection. Values are presented as median (interquartile range).

^a Number of full-time-equivalent members minus the number of requested members defined by national rules.

^b (*Escherichia coli* non-susceptible to ESC + *Klebsiella pneumoniae* non-susceptible to ESC + *Enterobacter cloacae* non-susceptible to ESC + *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii*) per 1000 patient-days.

^c (Hospital-acquired *E. coli* + hospital-acquired *K. pneumoniae* + hospital-acquired *E. cloacae* + hospital-acquired *P. aeruginosa* + hospital-acquired *A. baumannii*) per 1000 patient-days.

Table II
Multi-variate analysis of the AMR and HAI scores in acute care hospitals

	HAI score				AMR score			
	Stepwise model		Lasso model		Stepwise model		Lasso model	
	Coefficient	Pr(> t)	Estimate	Pr(> z)	Coefficient	Pr(> t)	Estimate	Pr(> z)
Percentage of surgical beds (%)	0.049087	9.38e-05	0.04763	0.00837	0.015084	0.00124	0.011865	0.028747
Carbapenems (DDD)	0.039352	7.86e-05		NS	0.018803	1.47e-05	0.030675	0.043369
Alcohol-based hand rub consumption indicator (%)	-0.022856	0.0119	-0.03580	0.02345	-0.007744	0.02507	-0.014286	0.002694
Staffing level of the antimicrobial stewardship team ^a		NS		NS	0.075317	0.04297	0.145988	0.000729
Rate of absenteeism (%)	0.160376	0.0165	0.21479	0.06506	0.056451	0.02798	0.063037	0.071705

HAI, hospital-acquired infection; DDD, defined daily dose; NS, non-significant.

^a Number of full-time-equivalent members minus the number of requested members defined by national rules.

Discussion

Indicators for monitoring AMR and HAIs and improving understanding of these phenomena are essential to identify priority areas for curbing these threats in hospitals. At patient level, antibiotic exposure, indwelling devices, hospitalization in an ICU and case mix are among the factors identified as associated with AMR [21,22]. However, these characteristics are not easily and constantly available for hospital benchmarking; as a result, hospital comparisons are often limited to bed capacity [23,24] or antibiotic use [25]. From an institutional perspective, the present results highlight differences in AMR and HAIs within the hospital consortium, and identify administrative and organizational factors associated with a higher incidence of BSIs caused by drug-resistant organisms or HAIs.

This study was focused on GNB to ensure greater homogeneity in terms of AMR epidemiology and relationships with antibiotic use. Furthermore, MRSA and VRE are no longer of major importance in France [2], and are not, therefore, currently a matter of priority. Two different scores were developed for assessing AMR and HAIs in BSIs, with the aim of developing more comprehensive indicators. Strong correlations were found between the incidence rates for AMR to the various drugs tested in BSIs and the hospital-acquired BSI incidence rates included in the scores (Figure 1). The present results confirm the correlations between resistance patterns reported in a previous study conducted at European level [26], and highlight the positive relationship between AMR and HAIs within facilities.

Several factors were found to be linked to the two indicators in acute care hospitals. The association between AMR or HAIs and the number of surgical beds is not straightforward. It may be a proxy for patient case mix, but it is surprising that similar factors, such as the proportion of ICU beds, were not linked to AMR. Antimicrobial prophylaxis for surgery, accounting for up to one-third of the antimicrobial agents used in a point prevalence survey [27], may be a risk factor for AMR, as reported previously at patient level [28]. Surgery itself may increase the risk of BSI following surgical site infection, as surgical devices create a micro-environment similar to that of burns, facilitating the growth of bacterial species [29]. Moreover, both scores were significantly linked to the level of AHR use, highlighting the key role of hand hygiene in preventing HAIs and the transmission of multi-drug-resistant bacteria. This result is consistent with those from many international studies

[12,30,31], reinforcing the need to continue promoting hand hygiene.

The two indicators considered were also associated with staff absenteeism rates. The ratio of nurses and nursing assistants to patients is crucial to ensure the quality of care. Staff turnover and understaffing have been matters of considerable concern for years, particularly in the wake of the COVID-19 pandemic. Absenteeism is partially compensated by overtime, and by the employment of temporary staff who are likely to be less well informed about the institution standard of care as concerns hand hygiene, for example. Staffing rates for nurses have been reported to affect patient outcomes (length of stay, re-admission, mortality) [32] and primary BSI rates [33]. Periods of understaffing have also been associated with higher rates of cross-transmission for multi-drug-resistant bacteria [34]. Healthcare worker absenteeism was significantly correlated with both scores in the stepwise model in the present study, but not in the second analysis based on a more conservative statistical model ($P=0.07$ for both scores). This discrepancy may be explained by the small number of hospitals in this study ($N=18$); the results require confirmation in a larger group of hospitals.

Unsurprisingly, carbapenem use was also linked to the two scores in the stepwise model. Carbapenem is probably used in response to a high frequency of resistance to ESC in Enterobacteriales [35], which is frequently encountered in HAIs, and may therefore be an effect rather than a cause of AMR [36]. This conclusion is supported by the fact that the AMR score does not specifically consider resistance to carbapenems. In an era in which carbapenem resistance is on the increase in GNB, this finding highlights the importance of policies controlling the cross-transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria, and aiming to spare carbapenems through the use of alternative antibiotic regimens [36]. Interestingly, carbapenem use was not associated with HAI score in the Lasso model, probably because the use of antibiotics is less strongly related to the incidence of HAIs than the use of AHR.

Of note, it was not possible to demonstrate a relationship between the size of the ICT and the two scores. Most healthcare facilities in the consortium comply with national recommendations. ICT staffing ratios were therefore fairly similar between hospitals, and were not discriminant for comparisons. Finally, AST staffing levels remained associated with AMR score but not with HAI score. The number of infections and the use of

antibiotics varied between hospitals, possibly due to differences in the types of activities and numbers of hospital beds between hospitals in the consortium. The policy is to support the staffing of ASTs to promote good practice, particularly in hospitals treating large numbers of infections and with high levels of antibiotic use, potentially accounting for the positive correlation of this factor with the AMR score for resistant GNB-BSIs. The lack of association of HAI score with the staffing level of ASTs is not surprising, as the mission of these teams is the promotion of correct antibiotic use rather than the prevention of HAIs [37].

This study has several limitations. First, the results are derived from data limited to 2019, but similar results were obtained for the variables associated with AMR score in 2020 (data not shown). The COVID-19 pandemic may have triggered changes in hospital organization and hygiene practices. As such, the authors intend to apply this model to more recent data from the hospital consortium. However, confirmation of the validity of the scores is required in a larger, external cohort of hospitals. Second, it was not possible to consider all the variables known to affect the risk of AMR or HAIs at patient level. New information technologies may make it possible to combine patient-level data, including case mix, and hospital-level data.

In conclusion, two scores were developed that take into account many indicators of HAIs or AMR in GNB-BSIs. These scores varied considerably between hospitals. Following multi-variable analyses, characteristics of interest linked to a higher AMR or HAI score were identified, and these should be considered for adjustment during benchmarking. The proportion of surgical beds in the facility emerged as a variable of interest for adjustment before comparisons, and carbapenem use should be considered to be a consequence of high AMR. The rate of staff absenteeism and the level of hand hygiene, evaluated indirectly on the basis of AHR consumption, were independently associated with higher scores and should be targeted as priorities for prevention. Hence, and as stressed by the World Health Organization, adequate nurse staffing and hand hygiene should be considered matters of priority and should be improved to curb AMR and HAIs.

Acknowledgements

The authors wish to thank Jean-Michel Petit and Christophe Blanchet from the Human Resources Department of APHP for providing information about absenteeism and healthcare workers on temporary contracts.

Members of the Collégiale de Bactériologie – Virologie – Hygiène: Laurence Armand Lefevre, Alexandra Aubry, Véronique Avettand-Fenoel, Frédéric Barbut, Laurent Belec, Béatrice Bercot, Stéphane Bonacorsi, Vincent Calvez, Emmanuelle Cambau, Etienne Carbonnelle, Charlotte Charpentier, Stéphane Chevaliez, Jean-Winoc Decousser, Constance Delaugerre, Diane Descamps, Laurent Dortet, Florence Doucet-Populaire, Pierre Frange, Slim Fourati, Jean-Louis Gaillard, Elyanne Gault, Jean-Louis Herrmann, Vincent Jarlier, Solen Kerneis, Jérôme Le Goff, Jean-Luc Mainardi, Anne-Geneviève Marcelin, Laurence Morand-Joubert, Jean-Michel Pawlotsky, Claire Poyart, Marie-Anne Rameix-Welti, Jérôme Robert, Christophe Rodriguez, Anne-Marie Roque Afonso, Martin Rottman, Flore Rozenberg, Etienne Ruppé, David Skurnik, Nicolas Veziris, Jean-Ralph Zahar, Guilene Barnaud, Typhaine Billard-Pomares, Gaëlle Cuzon, Dominique Decré, Alexandra Doloy,

Jean-Luc Donay, Laurence Drieux-Rouzet, Isabelle Durand, Agnès Ferroni, Vincent Fihman, Nicolas Fortineau, Camille Gomart, Nathalie Grall, Christelle Guillet-Caruba, Françoise Jaureguy, Valérie Lalande, Luce Landraud, Véronique Leflon, Patricia Mariani, Liliana Mihaila, Didier Moissenet, Latifa Noussair, Isabelle Podglajen, Isabelle Poilane, Hélène Poupet, Emilie Rondinaud, Valérie Sivadon Tardy, David Trystram, Charlotte Verdet, Emmanuelle Vigier and Sophie Vimont-Billarant.

Author contributions

RA: conceptualization, methodology, investigation, writing – original draft, writing – review and editing. BG: methodology. SF: investigation. CM: methodology and investigation. DT: data collection. VS: data collection. VJ: investigation. JR: supervision, writing – review and editing. CBVH: data collection.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

None.

References

- [1] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* 2015;109:309–18.
- [2] European Centre for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2021_2022-final.pdf.
- [3] Zhou N, Cheng Z, Zhang X, Lv C, Guo C, Liu H, et al. Global antimicrobial resistance: a system-wide comprehensive investigation using the Global One Health Index. *Infect Dis Poverty* 2022;11:92.
- [4] Santé Publique France. Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2021. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2021. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-2021>.
- [5] Surveillance et Prévention des Infections Associées aux Dispositifs Invasifs (SPIADI). Rapport national de surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2021. Tours: SPIADI; 2021. Available at: <https://www.spiadi.fr/> [last accessed August 2023].
- [6] Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zarea S, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000e18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2021;5:e893–904.
- [7] Dumartin C, Rogues A-M, Amadeo B, Pefau M, Venier A-G, Parneix P, et al. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005–2008. *J Hosp Infect* 2011;77:123–8.
- [8] Menendez ME, Ring D. Do hospital-acquired condition scores correlate with patients' perspectives of care? *Qual Manag Health Care* 2015;24:69–73.
- [9] Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, et al. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care* 2011;15:R100.

- [10] European Centre for Disease Prevention and Control. European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units: HAI Net ICU protocol, Version 1.02. Stockholm: ECDC; 2015. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf>.
- [11] Fluit AC, Jones ME, Schmitz F-J, Acar J, Gupta R, Verhoef J, et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000;30:454–60.
- [12] Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006;6:641–52.
- [13] Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, Gottlieb LB. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC Antimicrob Resist* 2022;5:dlacl30.
- [14] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints – breakpoints and guidance. Växjö: EUCAST; 2023. Available at: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints.
- [15] World Health Organization. Definition and general considerations. Geneva: WHO; 2018. Available at: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/.
- [16] Autorité de santé Haute. Fiche descriptive 2019. Thème infections associées aux Soins, ICSHA. Version 3. Saint Denis: HAS; 2019. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fiche_descriptive_icsha.3_2019.pdf.
- [17] Direction Générale de la Santé, République Française, circulaire DGS/DHOS/E2 N° 645 du 29 décembre 2000, relative à l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales dans les établissements de santé. Paris; 2000. Available at: <https://www.preventioninfection.fr/document/circulaire-dgs-dhos-e2-n-2000-645-du-29-decembre-2000-relative-a-lorganisation-de-la-lutte-contre-les-infections-nosocomiales-dans-les-etablissements-de-sante/> [last accessed August 2023].
- [18] Autorité de santé Haute. Fiche descriptive 2018. Thème infections associées aux Soins, ICATB.2. Saint Denis: HAS; 2018. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf.
- [19] Columbia University Irving Medical Center. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO). New York: Columbia University; 2014. Available at: <https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/least-absolute-shrinkage-and-selection-operator-lasso>.
- [20] Santé publique France. Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé: mission Spares. Résultats 2021. Saint Maurice: Santé publique France; 2021. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese-surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante-mission-spares.-resultats-2021>.
- [21] Poku E, Cooper K, Cantrell A, Harnan S, Sin MA, Zanuzdana A, et al. Systematic review of time lag between antibiotic use and rise of resistant pathogens among hospitalized adults in Europe. *JAC Antimicrob Resist* 2022;5:dlad001.
- [22] Maki DG, Crnich CJ, Safdar N. Nosocomial infection in the intensive care unit. In: *Critical care medicine*. Maryland Heights, MO: Mosby; 2008. p. 1003–69.
- [23] Nelson EC, Wang C-H, Huang G, Kuo N-W. Institutional factors associated with the incidence rates of central line-associated bloodstream infection in California community hospitals. *PLoS One* 2022;17:e0274436.
- [24] Yu KC, Ye G, Edwards JR, Gupta V, Benin AL, Ai C, et al. Hospital-onset bacteremia and fungemia: an evaluation of predictors and feasibility of benchmarking comparing two risk-adjusted models among 267 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:1317–25.
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net), Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2021. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-rev.pdf.
- [26] Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG, et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Eurosurveillance* 2019;24:1800538.
- [27] Santé Publique France. Principaux résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022 des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé. Saint Maurice: Santé Publique France; 2022. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/principaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-s>.
- [28] Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJ, Moonesinghe SR, Phillips CJ. Surgical antibiotic prophylaxis in an era of antibiotic resistance: common resistant bacteria and wider considerations for practice. *Infect Drug Resist* 2021;14:5235–52.
- [29] Clancy C, Dunne SS, Baban C, Tormey S, Merrigan A, O'Connell NH, et al. A hypothesis for association between electrical surgical incision techniques and surgical site infection. *J Hosp Infect* 2022;128:36–8.
- [30] World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: WHO; 2009. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf;jsessionid=849762C65E851A297560B56D529CD6E1?sequence=1.
- [31] Fournier S, Brun-Buisson C, Jarlier V. Twenty years of antimicrobial resistance control programme in a regional multi hospital institution, with focus on emerging bacteria (VRE and CPE). *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1:9.
- [32] McHugh MD, Aiken LH, Sloane DM, Windsor C, Douglas C, Yates P. Effects of nurse-to-patient ratio legislation on nurse staffing and patient mortality, readmissions, and length of stay: a prospective study in a panel of hospitals. *Lancet* 2021;397:1905–13.
- [33] Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, Anderson B, White N, Ray SM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:12–7.
- [34] Dancer SJ, Coyne M, Speekenbrink A, Samavedam S, Kennedy J, Wallace PGM. MRSA acquisition in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2006;34:10–7.
- [35] Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, Rabaud C, et al. Carbapenem use in French hospitals: a nationwide survey at the patient level. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:707–12.
- [36] Maillard A, Delory T, Bernier J, Villa A, Chaibi K, Escaut L, et al. Effectiveness of third generation cephalosporins or piperacillin compared to cefepime or carbapenems for severe infections caused by wild-type AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: a multicenter retrospective propensity-weighted study. *Int J Antimicrob Agents* 2023:106809.
- [37] World Health Organization. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. Geneva: WHO; 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340709/9789289054980-eng.pdf>.

2.3.2 Éléments de discussion supplémentaires non abordés dans

l'article

2.3.2.1 *Au sujet de l'analyse multivariée*

Il peut sembler périlleux de réaliser une analyse multivariée avec un grand nombre de facteurs explicatifs dans notre cohorte restreinte de 25 hôpitaux. Afin d'obtenir des résultats fiables et potentiellement extrapolables à d'autres cohortes d'hôpitaux, deux analyses suffisamment robustes ont été employées sous R.

La première a consisté en une régression linéaire de type *stepwise* « pas à pas » avec élimination descendante. Elle est fondée sur la minimisation du critère d'information d'Akaike (AIC). Cette méthode d'ajustement d'un modèle de régression linéaire sélectionne en effet de manière séquentielle et automatique les variables explicatives, appelées également « prédictors », à inclure dans le modèle. Elle apparaît comme particulièrement utile dans notre cas où nous disposons de nombreux prédictors et que nous souhaitons construire un modèle efficace en ne retenant que les prédictors significatifs.

Sous R, nous écrivons un premier modèle incluant tous les prédictors, puis grâce à la fonction « *step* » sont éliminés successivement les prédictors ayant une influence sur la minimisation de l'AIC [131]. Les résultats des étapes de suppression successive de chacune des variables avec l'effet sur la diminution de l'AIC sont décrits. Si la suppression d'une variable supplémentaire augmente l'AIC, la procédure s'arrête automatiquement. Nous trouvons ainsi le modèle le plus parcimonieux.

Cette méthode se différencie de la régression linéaire de type *stepwise* avec sélection ascendante dans laquelle est testé l'ajout successif de chaque prédicteur jusqu'à obtenir le modèle ayant la plus grande amélioration statistique (Figure 14).

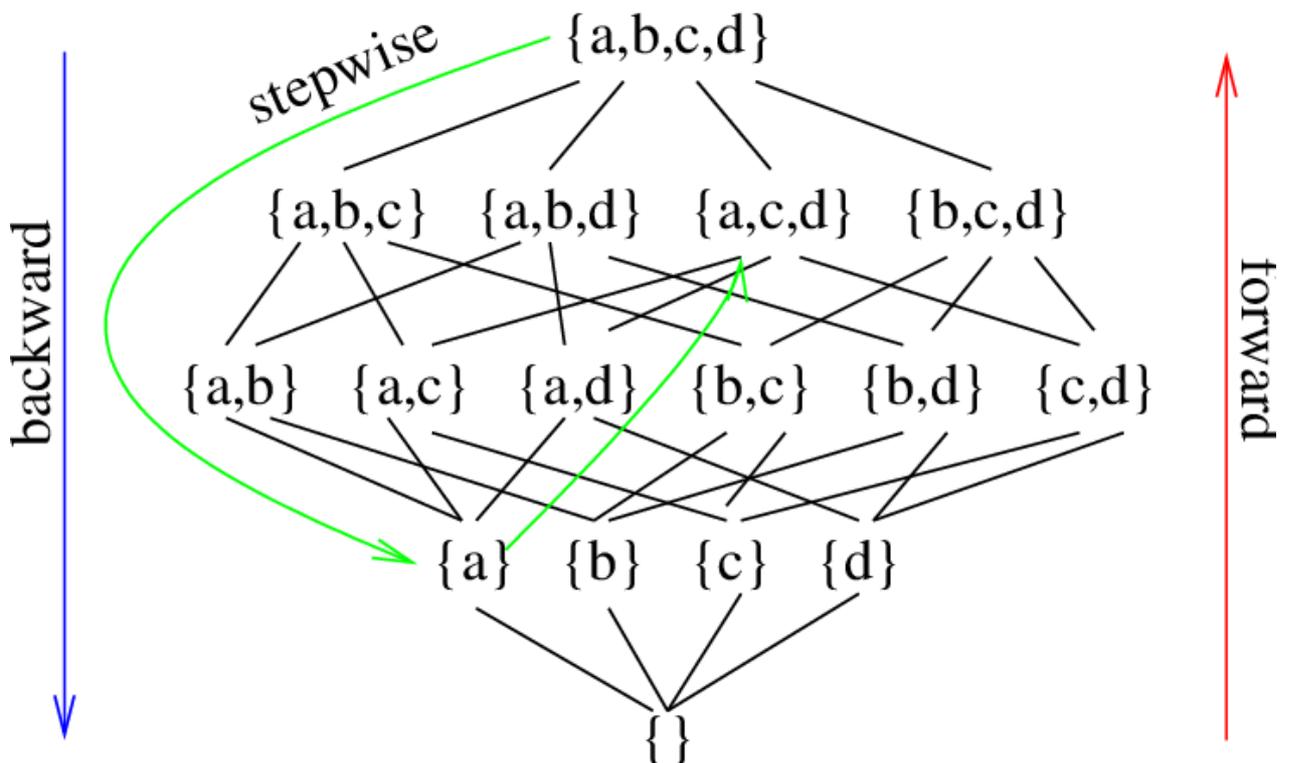


Figure 14 - Régression linéaire de type *stepwise*, avec sélection ascendante « forward », ou élimination descendante « backward » selon [132]

Les conditions de validité du modèle doivent impérativement être vérifiées, d'abord graphiquement par des représentations de la normalité et de la dispersion des résidus traduisant une homoscédasticité acceptable. On procède ensuite à des tests statistiques : *Shapiro-Wilk* pour vérifier la normalité des résidus, *Breusch-Pagan* pour vérifier l'hypothèse d'homogénéité de la dispersion des résidus et *Durbin-Watson* pour vérifier l'hypothèse

d'indépendance des résidus. Enfin, les points extérieurs à la distance de *Cook* (points levier) doivent être retirés afin de vérifier si les résultats restent stables [133].

La seconde méthode consiste en un algorithme de régression régularisé dénommé *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO) qui effectue à la fois une réduction et une sélection des variables afin de simplifier les modèles de régression linéaire et d'éviter l'ajustement excessif, notamment dans le contexte où le nombre de prédicteurs est élevé ou lorsque certains prédicteurs sont corrélés [134].

La régression LASSO permet de sélectionner les variables en fonction de leur importance, grâce à une méthode qui impose une pénalité pour réduire la taille absolue des coefficients de régression (Figure 15). Bien que leur ampleur soit réduite, les variables les plus significatives continueront à refléter des coefficients importants, tandis que les variables de moindre importance afficheront des valeurs proches de zéro, voire nulles.

$$\sum_{i=1}^n (y_i - \sum_j x_{ij} \beta_j)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j|$$

Figure 15 - Équation de la régression LASSO

Où y est le vecteur des observations, x est la matrice des prédicteurs, β est le vecteur des coefficients, λ représente le paramètre de régularisation et l'importance de la pénalité. Si $\lambda=0$, cela implique que toutes les caractéristiques sont prises en compte et aucun paramètre n'est éliminé. Si $\lambda= \infty$, cela implique qu'aucune caractéristique n'est prise en compte.

Dans R, un modèle incluant tous les prédicteurs est écrit pour effectuer un premier calcul, celui du nombre de variables optimales nécessaires pour minimiser l'erreur de prédiction. Les variables dotées des plus grands coefficients sont sélectionnées ensuite en fonction du nombre obtenu dans l'étape préalable. Enfin, des coefficients nuls sont affectés à certaines variables qui ne présentent pas d'intérêt et qui sont à éliminer. Le *package* « *islasso* » permet ensuite d'obtenir une *p-value* estimée des coefficients [135].

2.3.2.2 *Au sujet du choix de l'indicateur*

Dans le paragraphe 1.1.7, nous évoquons la possibilité de construire des indicateurs composites prenant en compte plusieurs paramètres, notamment différents micro-organismes responsables d'une infection.

Dans cet article, au regard de l'incidence faible du nombre de bactériémies dues à certains germes comme les ERV ou les EPC, notre choix a consisté à regrouper plusieurs types de bactériémies dont l'incidence était corrélée afin de produire un indicateur composite.

Il serait intéressant d'évaluer la performance de cet indicateur dans d'autres cohortes d'hôpitaux et de le comparer avec d'autres indicateurs ciblés sur un germe ou un mécanisme de résistance.

2.3.2.3 *Au sujet des effectifs à l'AP-HP*

Dans cet article, l'hypothèse énoncée au paragraphe 1.2.1.3 de l'introduction a été vérifiée : le déficit en personnel est associé à une incidence plus élevée de l'antibiorésistance et des infections nosocomiales.

L'AP-HP, comme tous les autres hôpitaux, est touchée par la pénurie de soignants. La diminution régulière des effectifs est un problème préexistant à la pandémie. Cependant, il n'a fait que se renforcer depuis. La diminution à l'AP-HP de 4000 équivalents temps plein (ETP), parmi lesquelles 3000 soignants, entre 2016 et 2021, a concerné tout particulièrement le nombre de titulaires, avec une perte de 2000 titulaires sur la période 2019 à 2021 [136]. Cette diminution des effectifs a dû être compensée par le recours à l'intérim et aux heures supplémentaires. Le recours à l'intérim, qui représentait environ 500 emplois jusqu'en 2018, s'est progressivement porté à 780 équivalents temps plein (ETP) en 2019, puis 1600 ETP en 2021. Le nombre d'heures supplémentaires, qui demeurait stable entre 2016 et 2019 avec un nombre total d'heure d'environ de 2,3 millions d'heures, a fortement augmenté depuis, pour atteindre les 3,9 millions d'heures en 2021 [136].

Les conséquences de ce déficit en personnel portent, d'une part, sur l'augmentation des coûts pour les établissements de santé. En effet, le recours à l'intérim et aux heures supplémentaires, qui représentait un coût global de 56 millions d'euros en 2018 à l'AP-HP, équivaut en 2021 à 180 millions d'euros, soit l'équivalent d'environ 3400 ETP [136]. De plus, la pénurie de soignants entraîne mécaniquement la fermeture de lits, avec un taux de fermeture moyen de 17% à l'AP-HP en 2022 [137], réduisant drastiquement les capacités d'accueil pour les patients avec une possible rupture de l'offre de soins, et mettant sous pression le système hospitalier. Enfin, la qualité et la sécurité des soins peuvent être mises en danger par l'absentéisme comme cela est évoqué dans l'article.

En 2023, bien que des prémices de signes encourageants, dont un nombre moindre de départs de personnel, ont été objectivés [137], le déficit en personnel continue de représenter un véritable défi pour les établissements de santé de l'AP-HP.

3 DISCUSSION

3.1 Pandémie COVID-19 et infections bactériennes

3.1.1 Antibiorésistance et infections nosocomiales

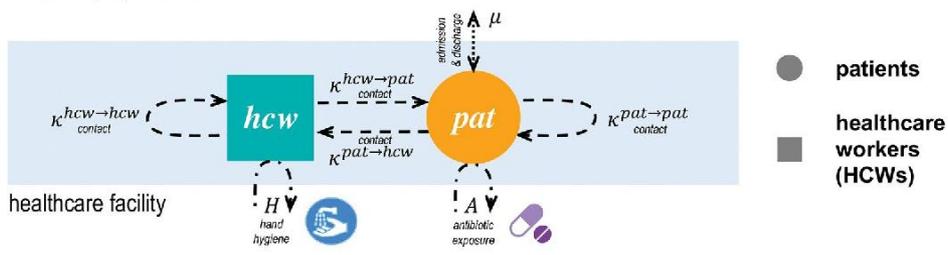
Dans l'introduction de ce travail, nous avons évoqué la multiplicité des facteurs pouvant avoir eu un impact sur l'antibiorésistance et les infections nosocomiales au cours de la pandémie de COVID-19. La prise en compte de l'ensemble de ces facteurs, dans le cadre d'études rétrospectives observationnelles, est d'autant plus complexe que les données sont parcellaires voire absentes pendant cette période de crise.

Une étude de modélisation permettrait d'aborder l'impact potentiel de chacun de ces facteurs en se fondant sur des données de la littérature complétées des données locales. C'est ce qu'ont réalisé les collègues de l'Institut Pasteur et du CNAM dans un contexte bien spécifique, celui de la survenue d'un *cluster* nosocomial de COVID-19 dans un service de soins. Leur objectif a été de prédire l'acquisition de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les patients du service concerné [138].

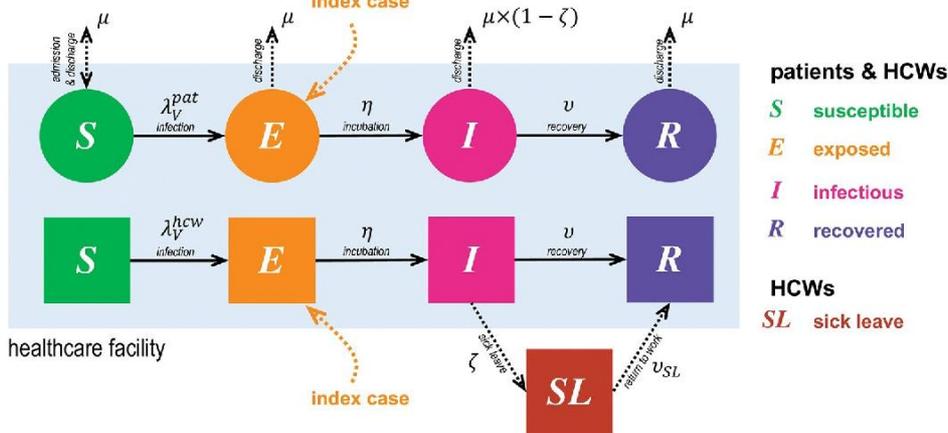
Différents paramètres ont été pris en compte : d'une part ceux concernant les différents micro-organismes résistants considérés (*E. coli* BLSE et SARM), avec leur sensibilité aux antibiotiques et la prévalence de la colonisation chez les patients nouvellement admis ; d'autre part, la prise en compte de données hospitalières, notamment les taux de contact entre soignants et/ou patients, d'exposition aux antibiotiques, d'admission et d'hygiène des

mains ; et enfin, la progression de l'épidémie nosocomiale de COVID-19, modélisée comme un processus *Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered* (SEIR) (Figure 16). Une augmentation moyenne de 10,4 % [0,2 -46,9 %] du taux de résistance aux antibiotiques est rapportée dans ce travail [138].

a. hospital population and behaviour



b. SARS-CoV-2 infection



c. bacterial acquisition and clearance

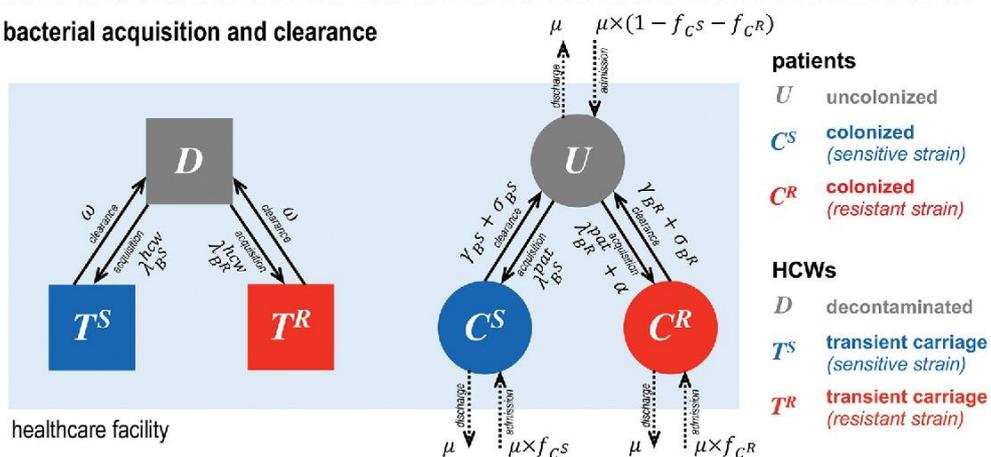


Figure 16 - Modèle décrivant les trois niveaux de complexité de la population hospitalière selon [138] : (a) Comportements au sein de l'établissement, (b) Progression de l'infection par le SARS-CoV-2, (c) Acquisition et élimination des bactéries
HCW, healthcare worker

Une profusion d'articles et d'études ont été écrits depuis le début de la pandémie COVID-19, avec la velléité de dresser un bilan de cette pandémie sur les infections bactériennes. Les résultats de ces travaux se révèlent très hétérogènes, parfois contradictoires, et en tout cas loin d'être irréfragables. Les résultats varient selon les pays, le système de santé, le type de structures, le type d'infections nosocomiales et le type de micro-organismes considérés.

Une méta-analyse [139], ayant retenu 28 études sur les 6036 études présélectionnées dont 89 % ont été réalisées à l'hôpital, expose clairement cette hétérogénéité des résultats. Les effets de la pandémie sur les infections à bacilles à Gram négatif et celles à bactéries à Gram positif sont différenciés. Les résultats sont hétérogènes pour chacun des micro-organismes considérés et peuvent mettre en avant soit une augmentation soit une diminution des taux d'incidence d'une étude à l'autre (Tableau 5). Pour ajouter à la difficulté d'analyse des données de la littérature, il faut noter que dans ce travail l'antibiorésistance est évaluée dans chacune des études avec une variabilité d'unités de mesure : taux de densité d'incidence (pour un nombre journée d'hospitalisation), taux d'incidence cumulative (pour un nombre d'admissions), *odds* et *incidence rate ratio*, et enfin proportion d'isolats résistants au sein de l'espèce. Les résultats de la méta-analyse ne montrent pas de modification d'incidence des SARM et des ERV (*incidence rate ratio* : 0,99 IC95 % (0,67-1,47) et *risk ratio* : 0,91 IC95 % (0,55-1,49)) au cours de la pandémie. Une augmentation d'incidence a en revanche été observée pour les bactéries à Gram négatif résistantes (E-BLSE, Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii* multi-résistants) mais cette augmentation reste non significative sur le plan statistique (*incidence rate ratio* : 1,64 IC95 % (0,92-2,92) et *risk ratio* : 1,08 IC95 % (0,91-1,29)).

Tableau 5 - Études synthétisées dans une méta-analyse pour évaluer l'antibiorésistance au cours de la pandémie [139]

Abau, *Acinetobacter baumannii* multirésistant; AMR, *antimicrobial resistance*; CRE, entérobactéries résistantes aux carbapénèmes; ESBL, bêta-lactamase à spectre élargi; ICU, intensive care unit; MRSA, *S. aureus* résistant à la méthicilline; PsA, *Pseudomonas aeruginosa* mutirésistant; VRE, entérocoques résistants à la vancomycine.

Author, year	Country	Health care setting	Acquisition	AMR measure	Directionality ^a						Risk of bias
					MRSA	VRE	PsA	Abau	ESBL	CRE	
Baker MA [13], 2021	United States	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence per COVID-19 rate	↑	↑					Moderate
Belvisi V [14], 2021	Italy	ICU only	Not specified	Point prevalence, incidence density						↑	High
Bentivegna E [15], 2021	Italy	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence	↓		↓				High
Castro MG [16], 2022	Argentina	All hospitalized	Both	Incidence density						↑	Moderate
Chamieh A [17], 2021	Lebanon	All hospitalized	Both	Incidence density		↓	↑	↓		↓	Moderate
Despotovic A [18], 2021	Serbia	ICU only	Health care–acquired	Proportion		↑	↑	↑	↓	↑	Moderate
Evans ME [19], 2022	United States	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence density	↑						Moderate
Gaspar GG [20], 2021	Brazil	ICU only	Not specified	Incidence density				↑			Moderate
Gisselo KL [21], 2022	Denmark	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence		↓					Low
Guven DC [22], 2021	Turkey	Palliative oncology	Health care–acquired	Proportion	↑				↑	↑	Moderate
Hirabayashi A [23], 2021	Japan	All hospitalized	Both	Proportion	↑		↑		↑		Moderate
Jeon [24]K, 2022	South Korea	ICU only	Both	Incidence density	↓	↑	↓	↓		↑	Moderate
La Vecchia A [25], 2022	Italy	All hospitalized	Both	Proportion	↓						Moderate
Lemenand O [26], 2021	France	Community	Community-acquired	Proportion					↓		Low
Lo SH [27], 2020	Taiwan	All hospitalized	Not specified	Incidence density	↓	↓	↑	↓			Moderate
Mares C [28], 2022	Romania	Hospitalized/non-hospitalized	Both	Proportion		↑	↑		↑	↑	Moderate
McNeil MJ [29], 2021	United States	All hospitalized	Community-acquired	Incidence	↓						Moderate
Micozzi A [30], 2021	Italy	Malignant haematology	Both	Proportion						↓	Low
O'Riordan F [31], 2022	Ireland	All hospitalized	Both	Proportion		↓			↓	↑	High
Ochoa-Hein E [32], 2021	Mexico	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence density	↓		↑	↓	↑	↑	Moderate
Polemis M [33], 2021	Greece	All hospitalized	Both	Proportion	↑	↑	↓	↑		↑	Moderate
Polly M [34], 2022	Brazil	All hospitalized	Health care–acquired	Incidence density	↑	↓	↓	↑		↑	Moderate
Porto APM [35], 2022	Brazil	ICU only	Health care–acquired	Incidence density	↑	↑				↑	Low
Tham N [36], 2022	Australia	Surgical	Health care–acquired	Incidence	↑	↑			↑		Moderate
Tizkam HH [37], 2020	Iraq	All hospitalized	Not specified	Proportion			↑		↑	↑	High
Wardoyo EH [38], 2021	Indonesia	Hospitalized/non-hospitalized	Not specified	Proportion					↓		High
Wee LEI [39], 2021	Singapore	All hospitalized	Both	Incidence density	↓		↑			↓	Low
Weiner-Lastinger LM [40], 2022	United States	All hospitalized	Health care–acquired	Standardized infection ratio	↑						Moderate

Il est intéressant de noter que l'absence de programmes de prévention et de contrôle des infections et/ou de programmes de gestion des antibiotiques a été associée à une résistance accrue et significative chez les bactéries à Gram négatif (*risk ratio* : 1,11 IC95 % (1,03-1,20)) (Figure 17).

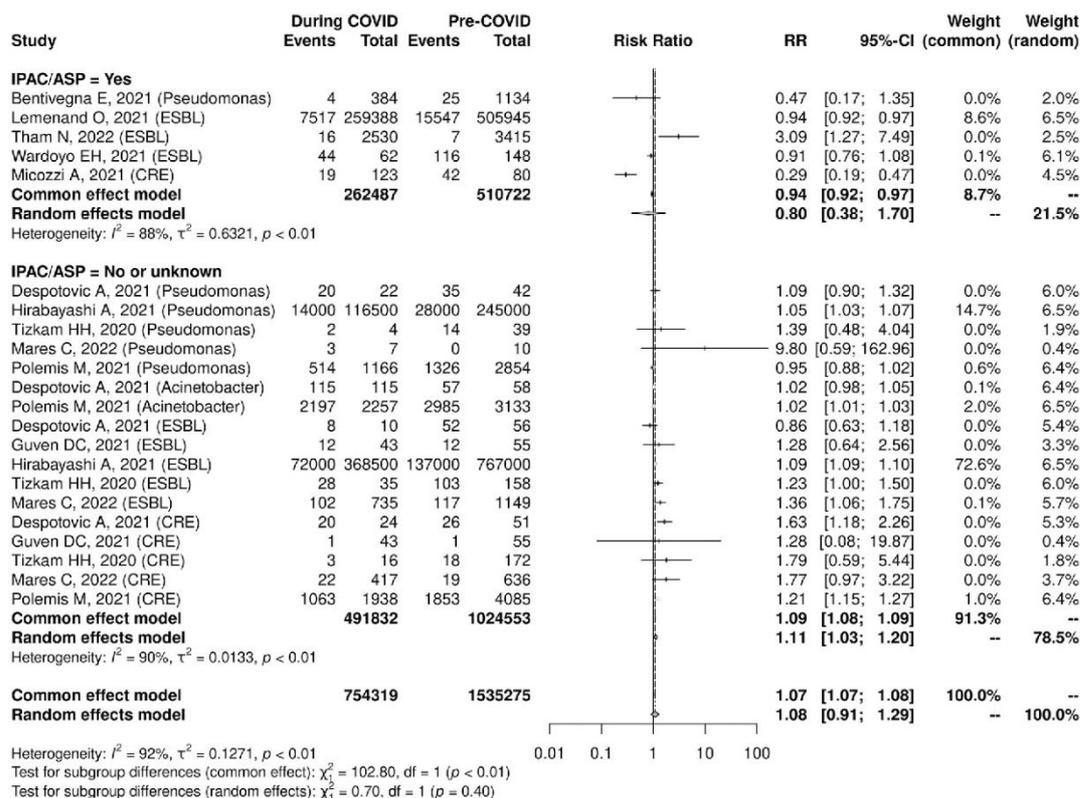


Figure 17 - Risk ratio d'antibiorésistance chez les bactéries à Gram négatif au cours de la pandémie COVID-19 en présence ou absence déclarée de programmes de prévention et de contrôle des infections/de gestion des antibiotiques selon [139]

IPAC : *infection prevention and control measures* ; ASP : *antimicrobial stewardship program*

Par ailleurs, la réduction des vols internationaux s'est traduite par une diminution des cas importés de BHRé [140]. Dans notre institution, cette diminution a été tangible et s'est traduite par une chute drastique du nombre de cas d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) ayant une antériorité de voyage à l'étranger, alors que le nombre de cas d'EPC sans lien avec l'étranger est, quant à lui, resté stable (Figure 18).

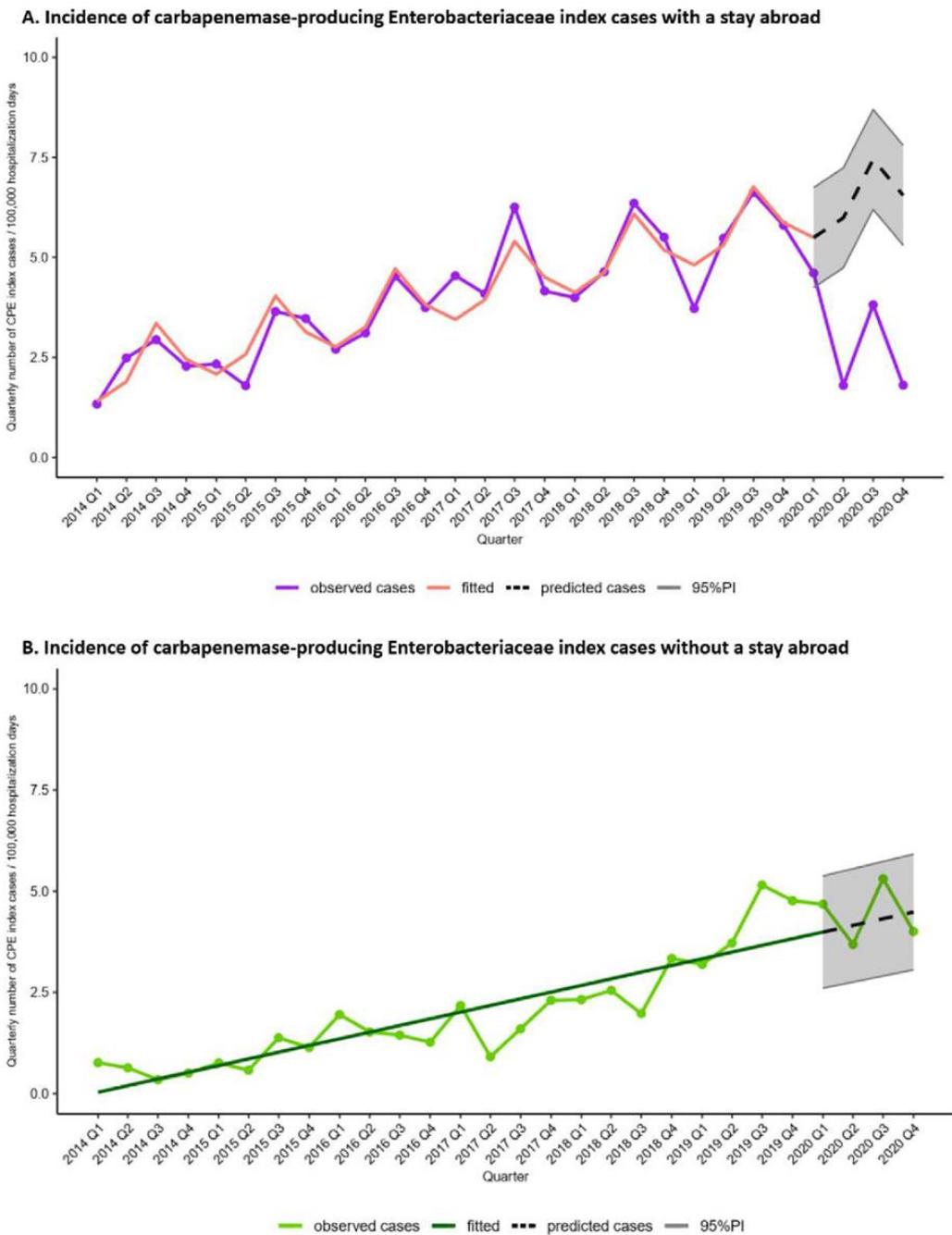


Figure 18 - Incidence des EPC à l'AP-HP avec et sans antécédents connus de séjour à l'étranger de 2014 à 2020 selon [141]

Les prévisions pour 2020 avec intervalle de confiance à 95 % figurent en gris

Bien que l'importation des cas de BHRé ait diminué, l'incidence des épidémies à BMR/BHRé, avec des patients colonisés et/ou infectés avec la même bactérie dans un même service de

soins, a explosé partout dans le monde. Elle concerne principalement les bactéries à Gram négatif et les services de réanimation [142–146], exactement comme l'épidémie décrite dans l'article 4 de ce manuscrit. Des épidémies de *Candida auris* ont aussi été rapportées dans des réanimations en Italie [147], au Mexique [148], aux États-Unis [149] et au Liban [150].

Aux États-Unis, le programme national de surveillance coordonné par les CDC a rapporté une augmentation du taux d'incidence des infections nosocomiales à entérobactéries BLSE ou résistantes aux carbapénèmes [151]. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres parties du monde concernant l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) dans un hôpital turc [152], ou le taux d'incidence des bactériémies dans un hôpital en Indonésie [153], l'obtention de ces résultats dans un unique hôpital pouvant remettre en question leur caractère généralisable à d'autres établissements.

Les entérobactéries multi-résistantes ne sont pas les seules bactéries à Gram négatif responsables d'infections nosocomiales dont l'incidence a augmenté avec la pandémie. En effet, les taux d'incidence des bactériémies nosocomiales à *Acinetobacter sp.* résistants aux carbapénèmes a fortement augmenté en Europe au cours des deux premières années de la pandémie, majoritairement dans les réanimations (Figure 19). Choisir un taux d'incidence comme indicateur est une démarche simple, mais ces études ne prennent pas en compte les facteurs susceptibles d'expliquer ces résultats.

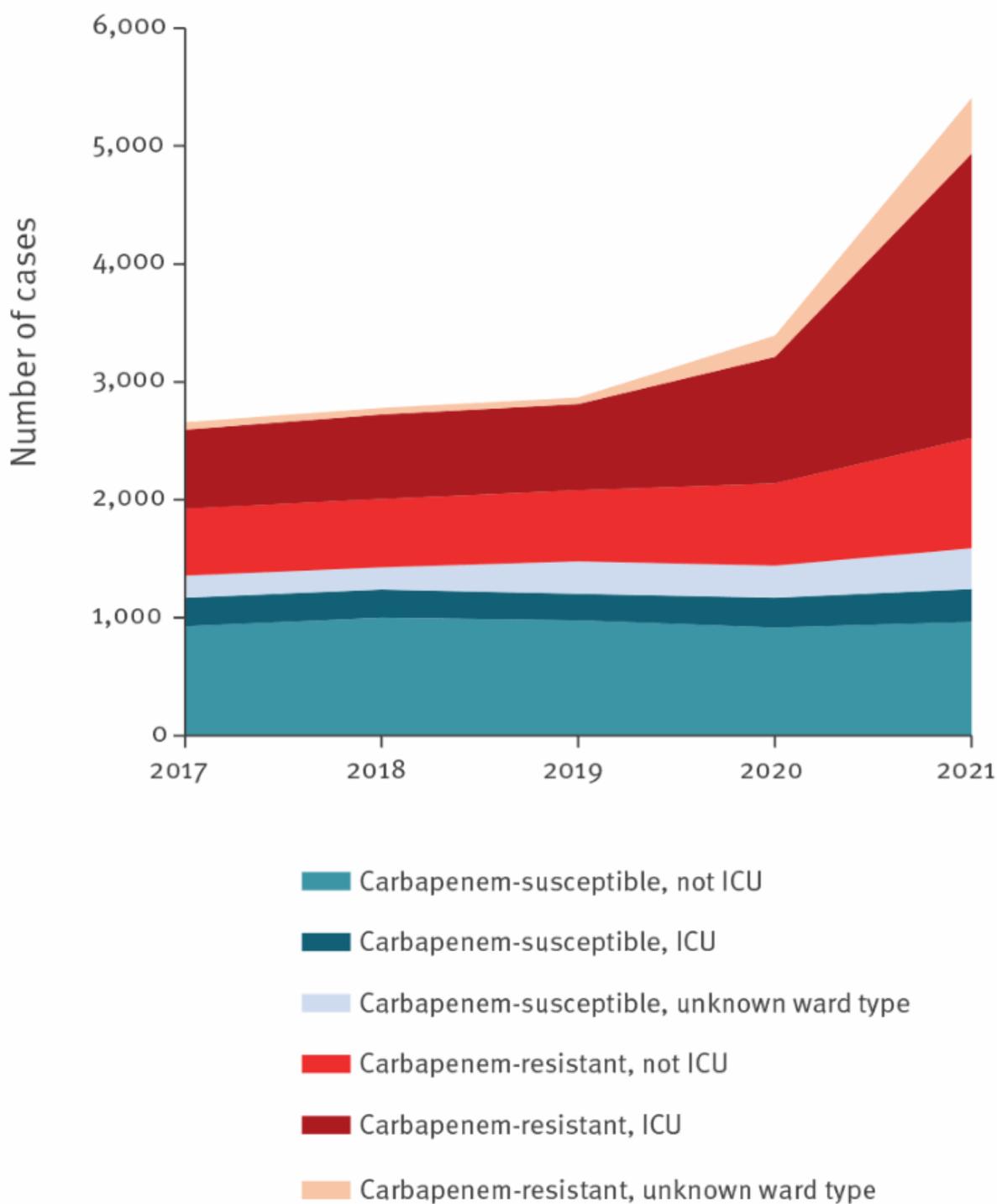


Figure 19 - Bactériémies à *Acinetobacter sp* signalées par les laboratoires ayant transmis leurs données en continu à EARS-Net de 2017-2021 (n = 16 626) selon [154]

Par ailleurs, dans une revue narrative, 217 études ont été incluses pour établir l'impact de la pandémie sur les micro-organismes responsables d'infections nosocomiales, quel que soit le profil de résistance associé [155]. Leur constat est sans appel : les taux d'incidence des infections nosocomiales ont augmenté dans le monde entier. Ce changement est particulièrement notable pour les bactériémies associées aux cathéters centraux (CLABSI), dont l'incidence a augmenté en Europe [156–158] et aux États-Unis [159–161], avec une augmentation remarquable de l'incidence des candidémies. Par ailleurs, ils constatent qu'en Allemagne, où seulement 5 % du pays était infecté par le virus au début de l'année 2020, l'augmentation des infections nosocomiales au cours des premiers mois de la pandémie n'a pas eu lieu [162], à l'inverse des États-Unis, où l'on estime que 13 % de la population était atteinte de COVID-19 à cette époque [163], ce qui suggère un nombre d'infections nosocomiales directement lié au nombre de cas de COVID-19 [164].

Pour ce qui est des autres infections nosocomiales examinées dans cette revue, les auteurs constatent une augmentation des PAVM en Europe [165,166] et en Amérique [151,159], et des infections urinaires sur sonde aux États-Unis [151]. Les taux d'incidence des infections à *Clostridioides difficile* ont diminué [160] et ceux des infections du site opératoire sont restés stables [151].

Face à ces résultats paradoxaux concernant les infections à *Clostridioides difficile*, infections pourtant typiquement associées à la consommation d'antibiotiques et à la transmission croisée, une analyse approfondie a été menée par nos collègues du CNR *Clostridioides difficile*. Ils ont analysé la littérature concernant l'évolution de l'incidence des infections à *Clostridioides difficile* durant la pandémie de COVID-19 et ont constaté l'existence de

divergences dans les données (Tableau 6). Plusieurs raisons pourraient expliquer ces incohérences. Tout d’abord, les études adoptent des méthodologies variées, souvent non standardisées, et portent sur des périodes d’étude variables. Par ailleurs, leur faible puissance statistique est due au fait que les études sont souvent centrées sur un seul établissement et avec un nombre réduit de cas d’infections (Tableau 6). De surcroît, ces résultats bruts, purement observationnels négligent certains facteurs potentiellement explicatifs, tels que le nombre de lits en réanimation ou les données cliniques individuelles.

Tableau 6 - Données de la littérature sur l’évolution de l’incidence des infections à *Clostridioides difficile* pendant la pandémie de COVID-19 selon [167]

Etudes	Résultats	
Sandhu A <i>et al.</i> Emerg Infect Dis. 2020	“The rate of CDI was 3.32/10,000 patient-days during January–February 2020 and increased to 3.6/10,000 patient-days during March–April 2020.”	↗
Laszkowska M <i>et al.</i> Dig Dis Sci. 2021	“ <i>C. difficile</i> infection rates were similar among COVID-19 positive and negative patients (5.1% vs. 8.2%, $p = 0.33$).”	≈
Lewandowski K <i>et al.</i> Pol Arch Intern Med. 2021	“A significant increase in the incidence of CDI was noted during the COVID-19 pandemic compared with the prepandemic period: 10.9% versus 2.6%, $P < 0.001$.”	↗
Hawes AM <i>et al.</i> Anaerobe. 2021.	“Incidence of CDI remained stable but statistically significantly decreased during the first surge despite an increase in antibiotic use.”	≈
Luo Yuying <i>et al.</i> Infection control and hospital epidemiology 2021.	“We detected a trend toward a higher percentage of positive tests ($P = .15$) during the pandemic than in the pre–COVID-19 time period.”	↗
Ponce-Alonso M <i>et al.</i> Infect Control Hosp Epidemiol. 2021	“Remarkable reduction in the incidence density of nosocomial CDI during the period with the maximum incidence of COVID-19 compared with the same period the previous year”	↘
Bentivegna E <i>et al.</i> Am J Infect Control. 2021	“During the pandemic (2020) HA-CDI incidence was significantly lower with respect to 2017 (OR = 2.98; $P = .002$), 2018 (OR = 2.27; $P = .023$) and 2019 (OR = 2.07; $P = .047$).”	↘
Ochoa-Hein E <i>et al.</i> Am J Infect Control. 2021	“Healthcare facility-onset <i>Clostridioides difficile</i> infection rates substantially dropped in a Mexican hospital after its conversion to a full COVID-19 setting.”	↘
Voona S <i>et al.</i> Anaerobe. 2022.	“The CDI rate per 10,000 OBD was significantly lower in the first and second quarters of 2021 compared to that seen during the same period in 2020 ($p < 0.0001$). However, the total CDI rates in 2020 were significantly higher for the quarterly period from July to Sept compared to the same time in 2019, $p < 0.005$.”	↘ ↗

Concernant les infections nosocomiales au sens plus large, les résultats sont confirmés dans un article qui évalue l’incidence des infections nosocomiales aux États-Unis pour chacun des trimestres de 2020 en les comparant à ceux de 2019 [161]. Une augmentation significative

des CLABSI, des bactériémies à SARM, des infections urinaires sur sonde, et des PAVM est survenue en 2020 par rapport à 2019. L'augmentation la plus conséquente concerne celle des CLABSI. De plus, l'augmentation de l'incidence des PAVM a été observée pour les quatre trimestres de 2020 (Tableau 7).

Tableau 7 - Évolution des ratios standardisés d'infection pour les hôpitaux de soins aigus d'après [161]

CLABSI, bactériémie sur cathéter central ; CAUTI, infection urinaire sur sonde ; VAE, pneumopathie sur ventilation mécanique ; SSI, infection du site opératoire ; MRSA, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ; CDI, infection à *Clostridioides difficile* ; No change, évolution non significative

	2020 Q1	2020 Q2	2020 Q3	2020 Q4
CLABSI	↓ -11.8%	↑ 27.9%	↑ 46.4%	↑ 47.0%
CAUTI	↓ -21.3%	No Change ¹	↑ 12.7%	↑ 18.8%
VAE	↑ 11.3%	↑ 33.7%	↑ 29.0%	↑ 44.8%
SSI: Colon surgery	↓ -9.1%	No Change ¹	↓ -6.9%	↓ -8.3%
SSI: Abdominal hysterectomy	↓ -16.0%	No Change ¹	No Change ¹	↓ -13.1%
Laboratory-identified MRSA bacteremia	↓ -7.2%	↑ 12.2%	↑ 22.5%	↑ 33.8%
Laboratory-identified CDI	↓ -17.5%	↓ -10.3%	↓ -8.8%	↓ -5.5%

En France, les résultats sont similaires. Les résultats de la surveillance nationale SPIADI [168], au sein de 102 services de réanimation adulte de France, dévoilent une incidence des bactériémies associées aux soins et des PAVM qui a augmenté en 2020 et 2021 par rapport à 2019, quel que soit le type d'établissement considéré (Figure 20). Le taux d'incidence des infections du site opératoire, quant à elle, demeure stable dans le rapport de surveillance nationale SPICMI [169]. Ces résultats observés dans 89 établissements de santé en 2020 ayant

participé au recueil des données, sont à interpréter toutefois avec certaines réserves concernant le nombre plus faible d'interventions en 2020, dont la cause déjà mentionnée est la déprogrammation.

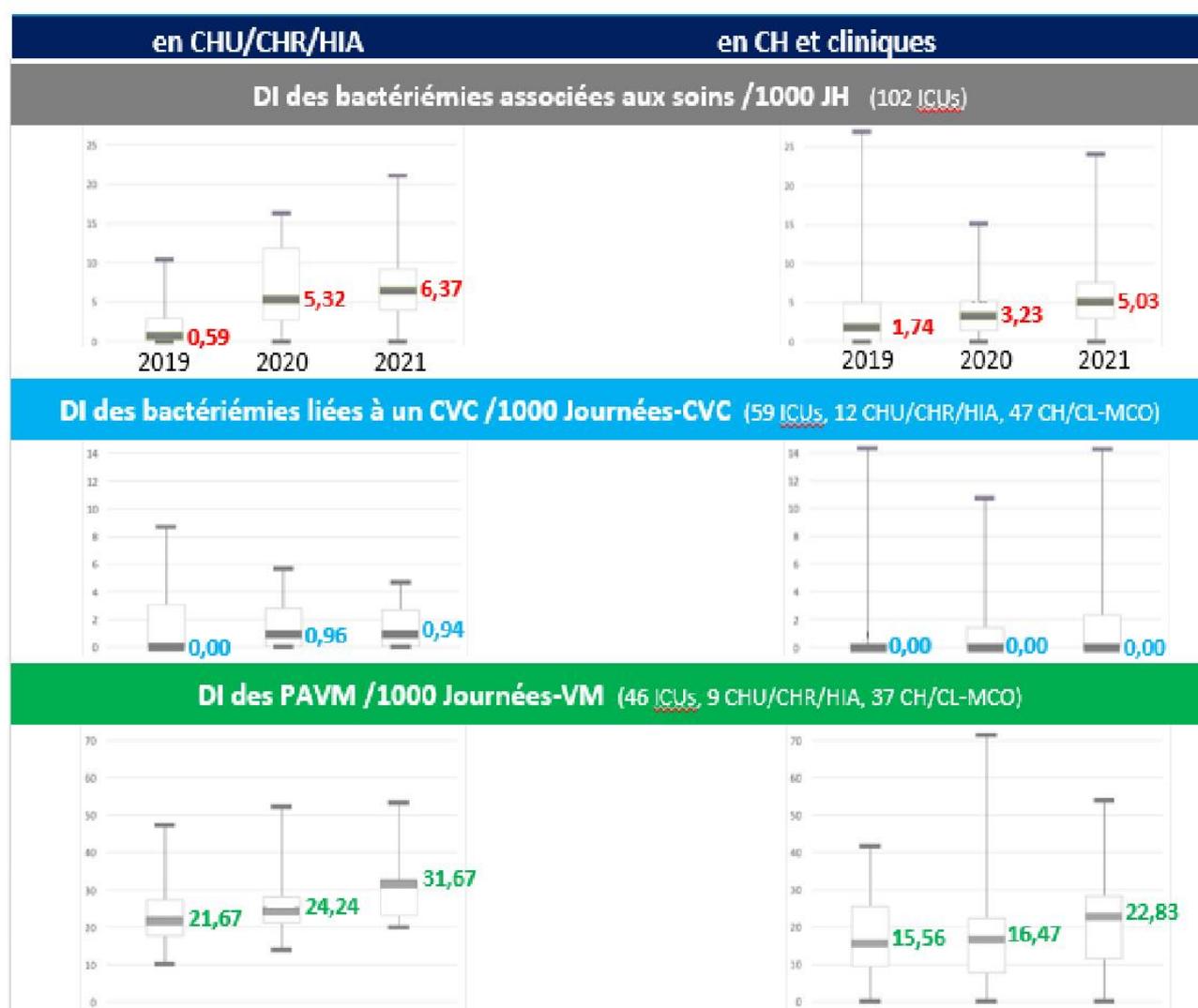


Figure 20 - Densité d'incidence des bactériémies associées aux soins, bactériémies liées à un cathéter veineux central, et PAVM en France, de 2019 à 2021 selon [170]

3.1.2 Infections à Streptocoques oraux : *S. pyogenes* et *S.*

pneumoniae

Nous avons montré qu’au cours de la première année de la pandémie, les bactériémies à Streptocoques oraux ont drastiquement chuté à l’AP-HP, ces résultats ayant depuis, été confirmés par les données nationales et européennes.

Santé publique France a en effet récemment confirmé la forte baisse de l’incidence des infections invasives à pneumocoque dans l’ensemble des classes d’âge en 2020 et 2021 [171], probablement en raison de la mise en place de mesures barrières sur le territoire. Il est souligné que les taux d’incidence les plus élevés en 2020 concernent des infections dues à des sérotypes non inclus dans le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13), ainsi qu’au sérotype 3 chez les adultes. Par ailleurs, dans le prolongement de l’année 2019, les sérotypes non vaccinaux 24F et 23B ont constitué les proportions les plus importantes des souches présentant une sensibilité diminuée à la pénicilline en 2020.

Après cette diminution des infections invasives pendant la pandémie, il serait logique de s’attendre à un rebond des infections liées à ces microorganismes en raison notamment d’un retour des échanges et d’un relâchement des mesures barrières, en particulier du port généralisé du masque chirurgical.

Une étude française sur le portage nasopharyngé du pneumocoque chez 17 136 enfants âgés de 6 à 24 mois entre 2001 et 2022 ayant eu une otite moyenne aiguë, montre que le portage est resté stable [172]. Au Canada, une étude sur l’incidence des infections invasives à pneumocoques à Calgary montre à la fin de l’année 2022, des taux proches de ceux d’avant la pandémie, dans un contexte d’épidémies chez les sans-abri [173].

Concernant le streptocoque du groupe A (SGA), le constat est plus clair et les données plus inquiétantes. Santé publique France rapporte en décembre 2022 [174], pour les deux années 2020 et 2021, une fréquence des infections à SGA particulièrement faible. Une nette augmentation des infections non invasives, notamment des scarlatines, est observée à partir de septembre 2022, avec des niveaux proches de ceux observés avant la pandémie. Le nombre d'infections invasives à SGA chez les enfants à partir de novembre 2022, dépasse amplement le niveau de 2019. Les infections de 2022 sont dues à deux génotypes déjà connus auparavant (emm12 et emm1), et non à l'émergence d'une souche bactérienne nouvelle. Cette augmentation inquiétante en France, est similaire aux résultats observés ailleurs en Europe et ne semblent toucher que ce continent [175–177].

En Angleterre, des tendances similaires sont observées. En effet, les taux d'admission à l'hôpital pour des angines et des infections invasives à SGA ont été recensés dans une étude du *Lancet* [178] entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2022. Les estimations de la population nationale par âge ont permis de calculer les taux d'admission mensuels pour 100 000 habitants par groupe d'âge. Les données objectivent de 2000 à 2019, une tendance globale à la hausse des taux d'admission au SGA tout âge confondu, avec des pics saisonniers à chaque printemps (Figure 21). À partir de mars 2020, la tendance à la hausse a été interrompue avec des taux d'admission mensuels chutant brutalement jusqu'au printemps 2022. Les taux d'admission ont ensuite fortement augmenté pour atteindre des taux similaires à ceux des pics saisonniers des années précédant la pandémie de COVID-19. À l'été 2022, au lieu de diminuer, les taux d'admission ont continué à augmenter. Un pic majeur en décembre

2022, période inhabituelle de l'année pour le SGA, est survenu, dépassant largement n'importe quel autre mois des 20 dernières années (Figure 21).

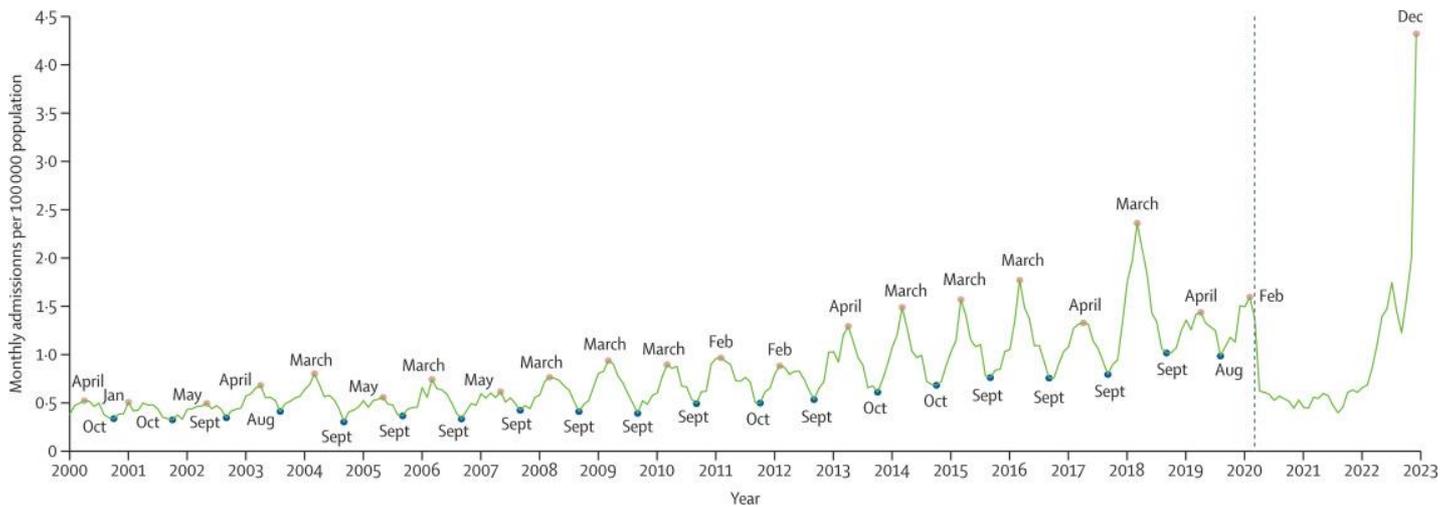


Figure 21 - Admissions mensuelles pour 100 000 habitants pour le SGA en Angleterre selon [178]

En Europe, l'augmentation progressive de l'incidence du SGA entre 2000 et 2019 pourrait être authentique ou alors due à un plus grand nombre de tests diagnostiques. Toutefois, comme il s'agit d'infections invasives, cette dernière hypothèse est peu probable.

En ce qui concerne la hausse subite des infections à SGA observée à partir du printemps 2022, différentes théories sont avancées : de la « dette immunitaire » traduisant une sensibilité accrue en raison d'une exposition réduite aux infections courantes pendant les périodes de confinement de la pandémie [179–181] à la circulation renforcée des virus respiratoires après l'assouplissement des mesures barrières dans la communauté [182–184]. En ce qui concerne l'hôpital, bien que les précautions standard d'hygiène soient toujours la règle, une baisse

substantielle de la consommation de SHA a d'ailleurs été déplorée à l'AP-HP, pour atteindre des niveaux pré-pandémiques [185], ainsi qu'une baisse de l'utilisation systématique du port de masque bien que cette donnée ne soit pas clairement établie. Les discussions actuelles entre professionnels de la prévention des infections portent sur le fait de savoir si le port du masque ne doit pas faire maintenant partie intégrante des précautions standard [186], ou au moins pendant la période hivernale [187].

La surveillance épidémiologique des streptocoques, en particulier de ces deux souches, demeure au cœur des préoccupations afin d'éclairer les futures interventions de santé publique en France. Cette surveillance vise plusieurs objectifs : évaluer la charge de morbidité, répondre rapidement à l'émergence d'une nouvelle souche bactérienne, et promouvoir la vaccination. Le suivi d'épidémies permet également de tracer la dynamique et la propagation des streptocoques dans la population.

3.1.3 Synthèse de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur les infections bactériennes

Au total, l'impact de la pandémie COVID-19 sur les infections bactériennes, l'antibiorésistance, et sur la consommation et la gestion des antibiotiques s'est révélée hétérogène dans le temps et selon les régions.

Cependant, la pandémie de COVID-19 a indéniablement ébranlé les organisations des soins de santé. De plus, elle a conduit à une augmentation, au moins temporaire, de certains taux d'infections nosocomiales et d'antibiorésistance dans le monde entier, anéantissant des années de progrès et d'effort de réduction des infections dans les hôpitaux.

Toutefois, cette évolution s'accompagne d'une reconnaissance renforcée de l'importance de la prévention des infections et de l'attention portée à la gestion des antibiotiques. Maintenant que la pandémie est surmontée et que nous avons appris à vivre avec la dynamique fluctuante du virus, les systèmes de santé doivent se recentrer sur la prévention des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance, et faire de ces sujets une priorité réaffirmée.

Néanmoins, des défis subsistent. La crise du personnel hospitalier, acutisée pendant la pandémie en raison de l'épuisement professionnel, des réorientations de carrière, et d'une dépendance accrue envers le personnel intérimaire, continue d'obérer le fonctionnement des hôpitaux du monde entier, et compromet leur capacité à prodiguer des soins en toute sécurité. Dans ce contexte, et face au manque manifeste de personnel, il est essentiel de

mener des recherches sur l'impact de cette situation sur le risque infectieux et la propagation d'infections nosocomiales, afin d'optimiser la sécurité des patients et la prévention.

Cette problématique, qui n'est qu'un volet parmi d'autres, montre que nous n'avons pas fini de mesurer les conséquences de la pandémie COVID-19 dans de nombreux domaines.

3.2 Indicateurs de risque infectieux pour la qualité et la sécurité des soins

L'utilisation d'indicateurs axés sur la thématique du « risque infectieux » est essentielle à l'échelle locale pour permettre aux établissements de santé d'ajuster leurs protocoles. Employés dans un cadre de comparaison, ces indicateurs donnent aux hôpitaux un aperçu de leur performance en matière de prévention des infections par rapport à d'autres établissements. Le risque infectieux est intrinsèquement lié à la qualité et la sécurité des soins, une mauvaise gestion peut conduire à des complications pour les patients et à des séjours hospitaliers prolongés. Ainsi, localement, l'analyse de ces indicateurs permet d'identifier les domaines d'intervention et, en *benchmarking*, elle sert à apprendre des meilleures pratiques ayant cours dans d'autres établissements, favorisant l'amélioration continue des soins.

Les indicateurs actuels sur le risque infectieux, tels que les taux de résistance, d'infection ou de consommation d'antibiotiques ont leurs limites. Ils ne prennent pas en compte les données cliniques des patients et ne sont pas ajustés selon la taille et le type de lits dans les établissements, ce qui peut biaiser les comparaisons. Cependant, leur simplicité est un avantage indéniable, dans la mesure où ils offrent une vision directe permettant la prise de décision. Il se révèle donc essentiel de trouver un équilibre entre l'intégration de données plus détaillées et la préservation de la simplicité et de la clarté de l'indicateur.

L'étude présentée dans l'article 3 mentionnait une limite importante concernant l'interprétation des données. Malgré nos efforts, seules les données issues des laboratoires

de bactériologie ont pu être exploitées. En effet, nous n'avons pas pu intégrer les données cliniques individuelles de chaque patient. Ainsi, l'analyse n'a pas pu être ajustée aux caractéristiques spécifiques à chaque patient.

Afin d'affiner l'analyse des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance à l'AP-HP, nous souhaitons identifier des indicateurs permettant aux hôpitaux ou services d'un même établissement ou d'une même spécialité de se comparer entre eux, en prenant en compte les caractéristiques de leurs patients (score de gravité, motifs d'admission, durée moyenne de séjour, GIR moyen pondéré, immunodépression, exposition aux antibiotiques, etc.).

Jusqu'à ce jour, ce genre de travail était complexe et seules des données du PMSI permettait d'aborder ce type de problématique. L'avènement d'une informatisation à grande échelle et centralisée par le biais de l'entrepôt de données de santé (EDS) de l'AP-HP représente une opportunité pour intégrer les données individuelles aux données de surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales. Dans ce contexte, nous avons déposé en 2022 une demande d'accès à l'Entrepôt de données de santé (EDS) de l'AP-HP.

L'EDS de l'AP-HP [188] est une plateforme numérique hébergeant de nombreux serveurs permettant l'intégration de données cliniques, biologiques, radiologiques et démographiques. Cette plateforme a été créée en 2015 avec des règles d'accès propres, ainsi qu'une gouvernance, composée pour deux-tiers de médecins de l'AP-HP.

En 2017, l'EDS de l'AP-HP est le premier entrepôt de données français à être autorisé par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en France [189].

Cet outil de recherche clinique peut aussi être décliné pour le pilotage hospitalier. Ainsi, les études actuellement menées à partir de l'EDS peuvent être épidémiologiques, observationnelles, de pilotage, ou visant à soutenir les décisions médicales en matière de diagnostic ou de pronostic. Elles reposent principalement sur les technologies émergentes de l'intelligence artificielle, telles que l'apprentissage automatique (*machine learning*), le *deep learning*, etc.

Le développement de cette plateforme a connu un essor décisif au cours de la première année de la pandémie. La plateforme a en effet été utilisée pour créer les tableaux de bord de suivi des hospitalisations et des décès et a aussi servi à initier de nombreux projets de recherche [190].

Aujourd'hui, l'EDS englobe les informations de santé de plus de 11 millions de patients, qu'ils aient été admis en consultation ou en hospitalisation dans les 39 établissements de l'AP-HP.

Les modalités d'accès dépendent de la nature du projet et du périmètre des données requises. Pour une étude multicentrique, voire qui implique l'ensemble de l'institution, un dossier complet doit être rédigé avec l'aide d'une unité de recherche clinique (URC) et d'un *datascientist*. La demande d'accès est instruite et soumise au comité scientifique et éthique (CSE) de l'EDS. Ce mode opératoire vise tout d'abord à assurer une évaluation de la faisabilité technique et éthique des demandes, puis à orienter et coordonner les projets dans un objectif d'efficience privilégiant un effort collectif de recherche. Il vise enfin à garantir la protection des données personnelles de santé mobilisées et les droits des patients. Les étapes d'accès aux données de l'EDS sont résumées sur la Figure 22.

L'EDS est en constante évolution, et de nouvelles catégories de données sont régulièrement intégrées. Une cartographie présente les données actuellement intégrées ou en cours d'intégration. Celles-ci sont organisées par catégories de données et selon les applications qui mettent ces données à disposition : Jupyter, i2b2, Cohort360 ou Pilote (Figure 23).

Les données les plus anciennes remontent à 2012 et sont issues du dossier patient informatisé (DPI) depuis Orbis (Agfa *Healthcare*). Les données de bactériologie ont été intégrées plus récemment.

Un premier travail descriptif a été réalisé à partir des données bactériologiques de l'EDS qui a ciblé également comme infections, les bactériémies. Le projet initial était de quantifier l'impact de la consommation individuelle d'antibiotiques (données du SNDS préhospitalières) sur la survenue de bactériémies communautaires à bactéries résistantes aux antibiotiques [191].

Des difficultés concernant tant la disponibilité à ce moment-là, que la qualité des données bactériologiques dans l'EDS ont contraint à réorienter le sujet. Finalement, l'étude n'a porté que sur la description des caractéristiques clinico-microbiologiques des bactériémies communautaires et nosocomiales au cours d'une période pré-pandémique entre 2016 et 2019 [192].

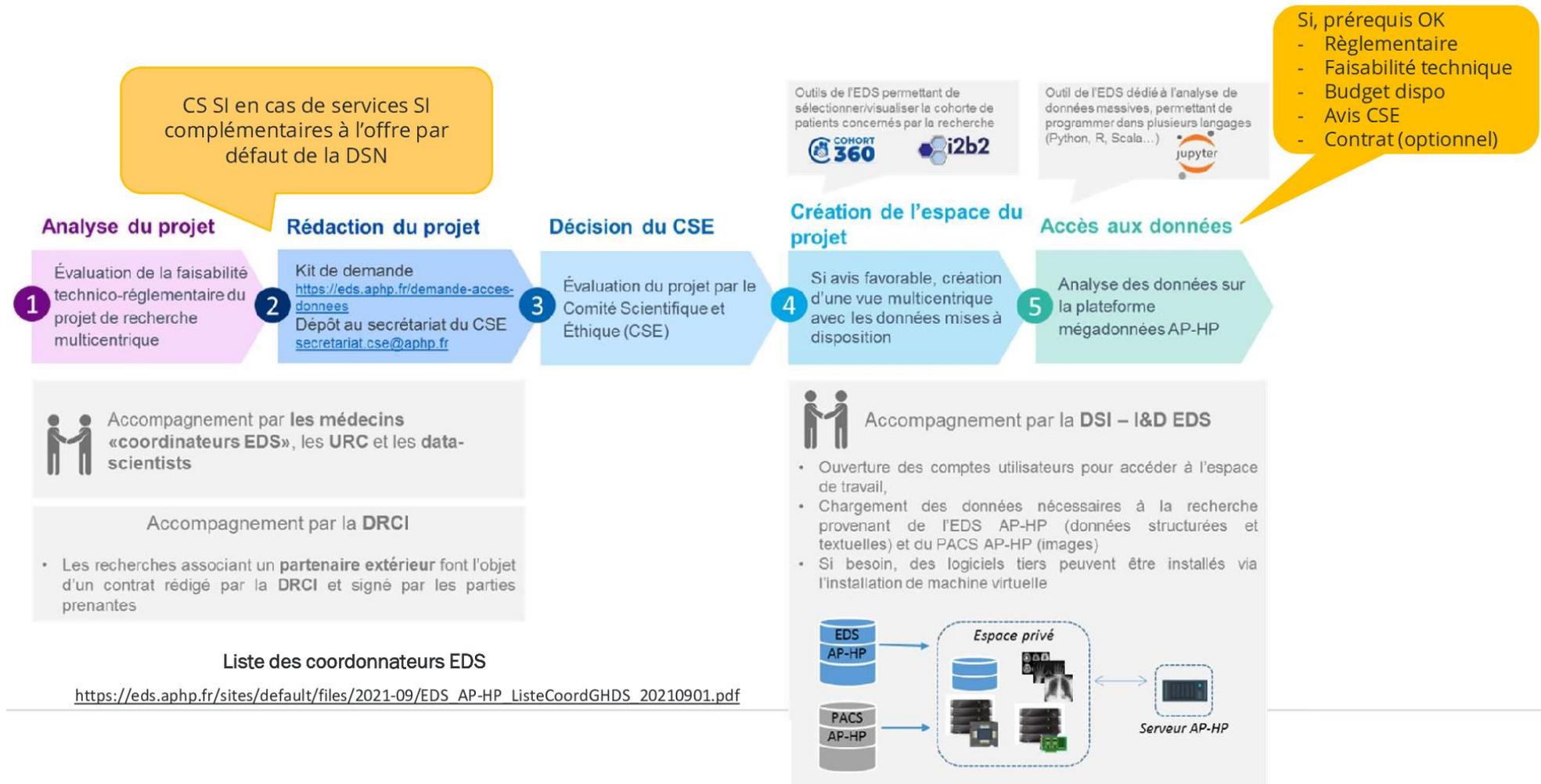


Figure 22 - Étapes pour accéder aux données de l'EDS selon [193]

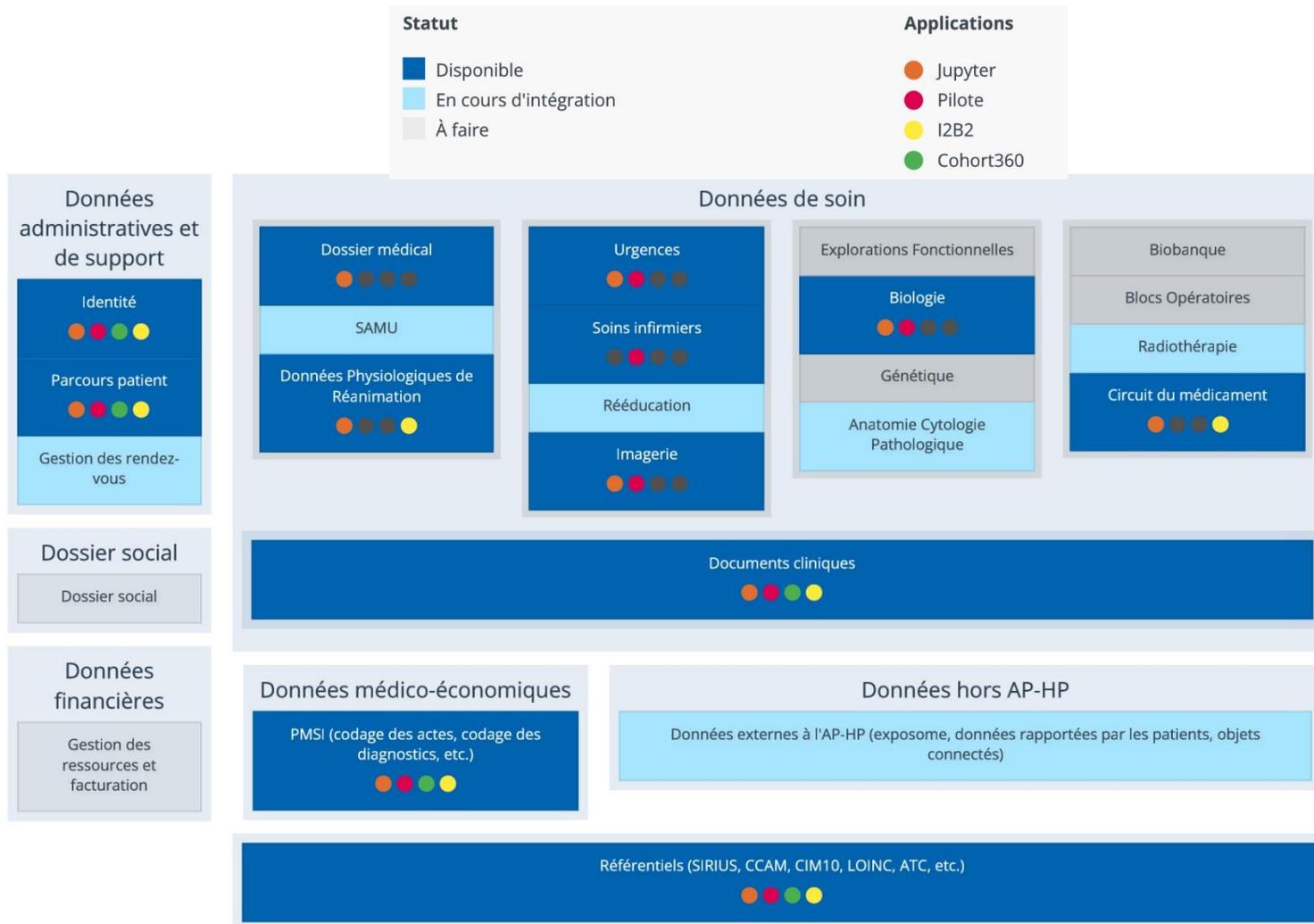


Figure 23 - Cartographie des données et des applications de l'EDS de l'AP-HP

Par ailleurs, les données bactériologiques issues de l'EDS n'ont pour le moment pas été comparées à celles obtenues par la fusion dirigée des données des logiciels de bactériologie GLIMS, base qui a été validée et utilisée pour l'ensemble des travaux multicentriques jusqu'à présent.

Notre dossier de demande d'accès a été accepté en novembre 2023. Il conviendra, dans un premier temps, de qualifier et de valider la base de données de bactériologie de l'EDS.

Dans un second temps, et pour poursuivre l'étude présentée dans l'article 3, nous établirons une base de données clinico-microbiologiques des épisodes d'infections invasives de type bactériémies des patients hospitalisés à l'AP-HP, de 2022 à 2023. Grâce à chaque examen bactériologique relié à un IPP, une UH et un hôpital, au sein de la base de données bactériologiques AP-HP dont nous disposons, nous obtiendrons les infections par service et par hôpital. Des données macroscopiques comme la consommation d'antibiotiques ou de produits hydroalcooliques à l'échelle d'un établissement ou d'un service seront également intégrées. Ainsi, les variables utilisées seront :

- les données bactériologiques dont nous disposons par ailleurs directement par le SGL Glims, qui concernent notamment les bactériémies, les infections profondes, et la résistance aux antibiotiques de chaque germe isolé ;
- les variables cliniques correspondant au séjour des patients (données socio-démographiques, cliniques, dispositifs invasifs, scores de gravité, prise de médicaments dont antibiotiques, mortalité) ;
- les variables « structurelles » dont nous disposons à l'échelle du service et de l'hôpital (taille de l'hôpital et structure exprimée en pourcentage de lits en réanimation, chirurgie, hématologie, SSR/SLD de la structure, effectifs pour la prévention du risque infectieux et

référents en antibiothérapie, taux annuel d'occupation et de rotation des lits, taux d'absentéisme, taux d'intérimaires, consommation de solutions hydroalcooliques, d'antibiotiques et de chlorhexidine alcoolique.

Une première étude descriptive de cette base par *case-mix* sera réalisée, ce qui permettra de donner un aperçu de la survenue des bactériémies nosocomiales et/ou dues à des bactéries résistantes aux antibiotiques et la création d'indicateurs. Les indicateurs de surveillance des infections nosocomiales et de la résistance aux antibiotiques seront obtenus à l'échelle de l'institution, de l'hôpital, ainsi que du service de soins, et autoriseront ainsi les comparaisons inter-hospitalières entre services similaires.

Une fois les indicateurs obtenus, nous identifierons les facteurs pouvant expliquer les différences entre les services dans le niveau de ces indicateurs : facteurs liés aux caractéristiques des patients (traitement antibiotiques, gravité, actes invasifs) ou non (pratiques de soin, taille des services et de l'hôpital, hygiène). Nous déterminerons le poids relatif de chacun de ces facteurs. L'identification de ces facteurs permettra d'orienter les actions correctives. Les variables structurelles seront associées à un score de risque pour un service ou un établissement ou variable dichotomique (par exemple, service où la consommation d'un produit est supérieure ou inférieure à la moyenne ou à ce qui est attendu quand il y a un référentiel, hospitalisation dans un établissement ayant des déficits en personnel dans l'équipe de prévention du risque infectieux ou ayant recours fréquent à l'intérim, etc.).

À la suite de la production de ces indicateurs et des facteurs explicatifs, un retour vers les EPRI et EMI de chaque site, ainsi que le CLIN central de l'AP-HP est prévu pour que chacun puisse s'emparer des résultats et proposer des actions correctives ciblées si nécessaire, en s'inspirant des initiatives des structures ayant obtenu les meilleurs résultats.

Cette surveillance sera systématisée et continue avec, comme valeur ajoutée, une automatisation possible par rapport aux systèmes historiques.

4 CONCLUSION

Qualifiée de pandémie silencieuse, l'antibiorésistance constitue un défi de grande envergure pour la santé publique. Les infections nosocomiales, quant à elles, constituent une menace pour la qualité et la sécurité des soins à l'hôpital. Nous avons souhaité restituer dans cette thèse une perspective de la surveillance des infections nosocomiales et de l'antibiorésistance au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, plus grand centre hospitalier universitaire d'Europe. À cet effet, nous avons examiné, dans un premier temps, les effets hétérogènes de la pandémie COVID-19 sur les infections bactériennes et, dans un deuxième temps, nous avons proposé des indicateurs de suivi de ces infections afin de mettre en place des actions ciblées de prévention.

5 PERSPECTIVES

La surveillance de la résistance aux antibiotiques et des infections nosocomiales est l'une des pierres angulaires de la prévention par une meilleure connaissance de la situation et par l'identification de déterminants favorisants. Elle permet également la comparaison entre établissements en y intégrant des données au niveau macroéconomique aussi bien qu'à l'échelle du malade. Dans un futur proche, nous prévoyons d'inclure les données cliniques individuelles à notre système de surveillance *via* l'EDS de l'AP-HP. De plus, la systématisation dans le temps de ce système de surveillance permettra d'identifier les axes prioritaires et de déterminer le pilotage des politiques de prévention mises en place. À terme, les usagers bénéficieront des politiques de prévention du risque, mais aussi, si nos indicateurs sont affichés, d'une meilleure connaissance des risques dans les établissements.

REFERENCES

- [1] Décret n°88-657 du 6 mai 1988 relatif à l'organisation de la surveillance et de la prévention des infections nosocomiales dans les établissements d'hospitalisation publics et privés participant au service public hospitalier - Légifrance, 1988 1988. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000504841> (accessed August 15, 2023).
- [2] Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins, CTINILS, Définition des infections associées aux soins, https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_vcourte.pdf, 2007
- [3] OECD, Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union, <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>, 2018
- [4] OECD, Enrayer l'antibiorésistance en France, <https://www.oecd.org/fr/france/Enrayer-l-antibior%C3%A9sistance-en-France.pdf>, 2019
- [5] Haley RW. Surveillance by objective: a new priority-directed approach to the control of nosocomial infections. The National Foundation for Infectious Diseases lecture. *Am J Infect Control* 1985;13:78–89. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(85\)90085-9](https://doi.org/10.1016/0196-6553(85)90085-9).
- [6] From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *JAMA* 1992;268:3048, 3052.
- [7] Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702> (accessed August 31, 2023).
- [8] Appel à projet pour les missions nationales de surveillance et de prévention des infections associées aux soins et de l'antibiorésistance (mandature 01/10/23 – 30/09/28) 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/appel-a-projet-pour-les-missions-nationales-de-surveillance-et-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins-et-de-l-antibioresistance-mandatur> (accessed August 31, 2023).
- [9] Haute Autorité de Santé, Indicateurs de qualité et de sécurité des soins en établissements de santé. Haute Aut Santé 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_970481/fr/indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-en-etablissements-de-sante (accessed August 30, 2023).
- [10] QualiScope - Qualité des hôpitaux et des cliniques. Haute Aut Santé https://www.has-sante.fr/jcms/c_1725555/fr/qualiscope-qualite-des-hopitaux-et-des-cliniques (accessed September 11, 2023).
- [11] Bejaoui M. Indicateurs qualité et sécurité des soins sur le risque infectieux, <https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/animation/annuelle/JourCPias2023/Bejaoui.pdf> 2023.
- [12] Santé Publique France. Principaux résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022 des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissement de santé 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/principaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-s> (accessed August 30, 2023).
- [13] Santé Publique France, Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020, <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d->

- antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020, 2021 2022. (accessed August 18, 2023).
- [14] Rapport annuel AP-HP 2021 2022. <https://www.calameo.com/read/004021827a11ae7986eb6?authid=T9929Irp3k9m> (accessed August 14, 2023).
- [15] Arrêt de ConsoRes et futur outil de surveillance SPARES. Repias Réseau Prév Infect Assoc Aux Soins 2023. <https://www.preventioninfection.fr/actualites/> (accessed August 31, 2023).
- [16] ECDC, European surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf> 2015.
- [17] Beekmann SE, Diekema DJ, Doern GV. Determining the Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated From Blood Cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:559–66. <https://doi.org/10.1086/502584>.
- [18] Hausteiner T, Gastmeier P, Holmes A, Lucet J-C, Shannon RP, Pittet D, et al. Use of benchmarking and public reporting for infection control in four high-income countries. *Lancet Infect Dis* 2011;11:471–81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70315-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70315-7).
- [19] Gastmeier P, Kampf G, Wischniewski N, Schumacher M, Daschner F, Rüdén H. Importance of the Surveillance Method: National Prevalence Studies on Nosocomial Infections and the Limits of Comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:661–7. <https://doi.org/10.1086/647895>.
- [20] Hughes JS, Hurford A, Finley RL, Patrick DM, Wu J, Morris AM. How to measure the impacts of antibiotic resistance and antibiotic development on empiric therapy: new composite indices. *BMJ Open* 2016;6:e012040. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012040>.
- [21] Polk RE, Hohmann SF, Medvedev S, Ibrahim O. Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;53:1100–10. <https://doi.org/10.1093/cid/cir672>.
- [22] IQSS 2022 - Infections du site opératoire après pose de prothèse totale de genou (ISO-PTG). Haute Aut Santé 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3294826/fr/iqss-2022-infections-du-site-operatoire-apres-pose-de-prothese-totale-de-genou-iso-ptg (accessed September 12, 2023).
- [23] Yu KC, Ye G, Edwards JR, Gupta V, Benin AL, Ai C, et al. Hospital-onset bacteremia and fungemia: An evaluation of predictors and feasibility of benchmarking comparing two risk-adjusted models among 267 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:1317–25. <https://doi.org/10.1017/ice.2022.211>.
- [24] Nelson EC, Wang C-H, Huang G, Kuo N-W. Institutional factors associated with the incidence rates of central line-associated bloodstream infection in California community hospitals. *PLOS ONE* 2022;17:e0274436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274436>.
- [25] Silva AC, Nogueira PJ, Paiva J-A. Determinants of Antimicrobial Resistance among the Different European Countries: More than Human and Animal Antimicrobial Consumption. *Antibiot Basel Switz* 2021;10:834. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070834>.
- [26] L'OMS valide pour la première fois un vaccin anti-COVID-19 au titre de la procédure pour les situations d'urgence et souligne que l'accès doit être équitable au niveau

- mondial 2020. <https://www.who.int/fr/news/item/31-12-2020-who-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access> (accessed August 15, 2023).
- [27] Santé Publique France. Signalement d’infections à SARS-CoV-2 nosocomiales. Mars 2020 - Novembre 2021. Point au 2 décembre 2021. 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/signalement-d-infections-a-sars-cov-2-nosocomiales.-mars-2020-novembre-2021.-point-au-2-decembre-2021> (accessed August 15, 2023).
- [28] Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020;58. <https://doi.org/10.1128/JCM.00875-20>.
- [29] Nuzzo JB, Meyer D, Snyder M, Ravi SJ, Lapascu A, Souleles J, et al. What makes health systems resilient against infectious disease outbreaks and natural hazards? Results from a scoping review. *BMC Public Health* 2019;19. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7707-z>.
- [30] López Tagle E, Santana Nazarit P. [The 2010 earthquake in Chile: the response of the health system and international cooperation]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health* 2011;30:160–6.
- [31] Crawford R, Rutz DC, Evans DP. ‘Between Combat boots and Birkenstocks’—Lessons from HIV/AIDS, SARS, H1N1 and Ebola. *Public Health* 2016;141:186–91. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.09.018>.
- [32] Elston JWT, Cartwright C, Ndumbi P, Wright J. The health impact of the 2014–15 Ebola outbreak. *Public Health* 2017;143:60–70. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.10.020>.
- [33] Roberts M, Fox M, Hamilton-Davies C, Dowson S. The Experience Of The Intensive Care Unit In A British Army Field Hospital During The 2003 Gulf Conflict. *J R Army Med Corps* 2003;149:284–90. <https://doi.org/10.1136/jramc-149-04-08>.
- [34] Nicolas-Robin A, Fleury N. From operating theatre to “out of the walls” COVID-19 ICU and return... or not! *Anaesth Crit Care Pain Med* 2022;41:101064. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101064>.
- [35] Gouel-Cheron A, Kantor E, Dilly M-P, Hoszman B, Rey C, Pirc J-M, et al. Organisation de la réanimation « hors les murs » en salle de surveillance post-interventionnelle et au bloc opératoire en phase d’épidémie de COVID-19. *Anesth Réanimation* 2020;6:356–62. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2020.06.003>.
- [36] Linscott AJ. Natural disasters — a microbe’s paradise. *Clin Microbiol Newsl* 2007;29:57–62. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2007.04.001>.
- [37] Diaz JH. Global climate changes, natural disasters, and travel health risks. *J Travel Med* 2006;13:361–72. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2006.00072.x>.
- [38] Coronavirus Covid-19. A Lyon, des sacs poubelles pour pallier la pénurie d’équipements de protection aux Hospices Civils. *Fr 3 Auvergne-Rhône-Alpes* 2020. <https://france3-regions.francetvinfo.fr/auvergne-rhone-alpes/rhone/lyon/coronavirus-covid-19-aux-hcl-sacs-poubelles-pallier-penurie-equipements-protection-1811588.html> (accessed October 25, 2023).
- [39] Fournier S. Recommandations APHP Epidémie de Covid-19 Port de la surblouse de protection, <https://espace-collaboratif.aphp.fr/ domu/DQRisque/Rinfectieux/DOCUMENTS%20APHP%20COVID19/>

P%C3%A9nurie%20Surblouses%202020.04.08.pdf#search=port%20de%20la%20surblouse 2020.

- [40] Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2, <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/Recommandations-dexperts-COVID-9-mars-2020.pdf>
- [41] Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19), https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331498/WHO-2019-nCoV-IPCPPE_use-2020.2-eng.pdf, 2020
- [42] Hayden MK, Blom DW, Lyle EA, Moore CG, Weinstein RA. Risk of hand or glove contamination after contact with patients colonized with vancomycin-resistant enterococcus or the colonized patients' environment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:149–54. <https://doi.org/10.1086/524331>.
- [43] Lampejo T, Curtis C, Ijaz S, Haywood B, Flores A, Sudhanva M, et al. Nosocomial transmission of hepatitis E virus and development of chronic infection: The wider impact of COVID-19. *J Clin Virol* 2022;148:105083. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105083>.
- [44] SF2H, Actualisation des Précautions standard, https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf, 2017
- [45] Phan LT, Maita D, Mortiz DC, Weber R, Fritzen-Pedicini C, Bleasdale SC, et al. Personal protective equipment doffing practices of healthcare workers. *J Occup Environ Hyg* 2019;16:575–81. <https://doi.org/10.1080/15459624.2019.1628350>.
- [46] Editors. Dying in a Leadership Vacuum. *N Engl J Med* 2020;383:1479–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2029812>.
- [47] Kreps SE, Kriner DL. Model uncertainty, political contestation, and public trust in science: Evidence from the COVID-19 pandemic. *Sci Adv* 2020;6:eabd4563. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4563>.
- [48] Beilstein CM, Lehmann LE, Braun M, Urman RD, Luedi MM, Stüber F. Leadership in a time of crisis: Lessons learned from a pandemic. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021;35:405–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.11.011>.
- [49] HCSP, Avis relatif à la reprise de l'activité professionnelle des personnes à risque de forme grave de Covid-19 et mesures barrières spécifiques, 20 avril 2020 2020.
- [50] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl* 2021;397:605–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5).
- [51] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- [52] HCSP, Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19, 2020 2020.
- [53] Bengoechea JA, Bamford CG. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol Med* 2020;12:e12560. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>.
- [54] Comber SDW, Upton M, Lewin S, Powell N, Hutchinson TH. COVID-19, antibiotics and One Health: a UK environmental risk assessment. *J Antimicrob Chemother* 2020;75:3411–2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa338>.

- [55] Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:545–53. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834cf054>.
- [56] Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, Sabir S, Khurshid M. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol* 2020;202:953–65. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-01818-x>.
- [57] Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;96:843–9. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182a049fd>.
- [58] Wicky P-H, Niedermann MS, Timsit J-F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care Lond Engl* 2021;25:153. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03571-z>.
- [59] De Pascale G, De Maio F, Carelli S, De Angelis G, Cacaci M, Montini L, et al. *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: clinical features and potential inference with lung dysbiosis. *Crit Care* 2021;25:197. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03623-4>.
- [60] Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol* 2021;29:930–41. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>.
- [61] Newell K, Fischer M, Massey S, Orell L, Steinberg J, Tompkins M, et al. Temporally Associated Invasive Pneumococcal Disease and SARS-CoV-2 Infection, Alaska, USA, 2020–2021. *Emerg Infect Dis* 2023;29. <https://doi.org/10.3201/eid2909.230080>.
- [62] Venus K, Munshi L, Fralick M. Décubitus ventral dans les cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique liés à la COVID-19. *CMAJ Can Med Assoc J* 2021;193:E186–92. <https://doi.org/10.1503/cmaj.201201-f>.
- [63] 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* 2021;25:128. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03552-2>.
- [64] Scaravilli V, Guzzardella A, Madotto F, Beltrama V, Muscatello A, Bellani G, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: a propensity-matched cohort study. *Crit Care* 2022;26:176. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04049-2>.
- [65] 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* 2022;26:233. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04097-8>.
- [66] Son H-J, Kim T, Lee E, Park SY, Yu S, Hong H-L, et al. Risk factors for isolation of multi-drug resistant organisms in coronavirus disease 2019 pneumonia: A multicenter study. *Am J Infect Control* 2021;49:1256–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.06.005>.
- [67] Kumar G, Adams A, Herrera M, Rojas ER, Singh V, Sakhuja A, et al. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2021;104:287–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.135>.
- [68] Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, et al. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections. *Front Med* 2020;7.
- [69] Falcone M, Tiseo G, Giordano C, Leonildi A, Menichini M, Vecchione A, et al. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective

- observational study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:1078–84. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa530>.
- [70] Donà D, Di Chiara C, Sharland M. Multi-drug-resistant infections in the COVID-19 era: a framework for considering the potential impact. *J Hosp Infect* 2020;106:198–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.020>.
- [71] Carpentier D, Beduneau G, Girault C. Séjour prolongé en réanimation, https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2016/05/1507-Reanimation-Vol24-N4-p379_388.pdf, 2015. *Réanimation* 2015;24:379–88. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1089-8>.
- [72] CERBA, Possibilités de substitution du milieu de transport, <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/Notice%20Substitution%20trans.pdf>, 2020
- [73] Santé Publique France. Infections associées aux soins, La Lettre du signalement (avril 2021) 2021.
- [74] Dindarloo K, Aghamolaei T, Ghanbarnejad A, Turki H, Hoseinvandtabar S, Pasalari H, et al. Pattern of disinfectants use and their adverse effects on the consumers after COVID-19 outbreak. *J Environ Health Sci Eng* 2020;18:1301–10. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00548-y>.
- [75] Désinfectants dans les écoles : attention aux brûlures chez les enfants. Anses - Agence Natl Sécurité Sanit L'alimentation L'environnement Trav 2023. <https://www.anses.fr/fr/content/desinfectants-ecoles-brulures-enfants> (accessed September 7, 2023).
- [76] COVID-19 : attention aux intoxications liées à la désinfection et aux autres situations à risque. Anses - Agence Natl Sécurité Sanit L'alimentation L'environnement Trav 2020. <https://www.anses.fr/fr/content/covid-19-attention-aux-intoxications-li%C3%A9es-%C3%A0-la-d%C3%A9sinfection-et-aux-autres-situations-%C3%A0> (accessed September 7, 2023).
- [77] Buffet-Bataillon S, Branger B, Cormier M, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Effect of higher minimum inhibitory concentrations of quaternary ammonium compounds in clinical *E. coli* isolates on antibiotic susceptibilities and clinical outcomes. *J Hosp Infect* 2011;79:141–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.06.008>.
- [78] Molina-González D, Alonso-Calleja C, Alonso-Hernando A, Capita R. Effect of sub-lethal concentrations of biocides on the susceptibility to antibiotics of multi-drug resistant *Salmonella enterica* strains. *Food Control* 2014;40:329–34. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.11.046>.
- [79] Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:382–402. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.382-402.2006>.
- [80] Chen B, Han J, Dai H, Jia P. Biocide-tolerance and antibiotic-resistance in community environments and risk of direct transfers to humans: Unintended consequences of community-wide surface disinfecting during COVID-19? *Environ Pollut Barking Essex* 1987 2021;283:117074. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117074>.
- [81] McBain AJ, Rickard AH, Gilbert P. Possible implications of biocide accumulation in the environment on the prevalence of bacterial antibiotic resistance. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2002;29:326–30. <https://doi.org/10.1038/sj.jim.7000324>.

- [82] Santé Publique France. Alerte coronavirus : comment se laver les mains ?, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/affiche/alerte-coronavirus-comment-se-laver-les-mains-affiche-a4-francais> (accessed August 17, 2023).
- [83] SF2H, avis relatif aux mesures de prévention et contrôle de l'infection dans le contexte de la pandémie COVID-19 dans tous les secteurs de soins, 30 Novembre 2020, https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2020/12/Avis-SF2H-PS-en-contexte-COVID-19_Nov2020.pdf
- [84] Recommandations AHPH COVID-19, Parcours Patients et Protection Patients et Personnels, <https://aphp.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/268/files/2021/03/Parcours-Patients-et-Protection-Patients-et-PersonnelsV24.03.2021.pdf>, 2021
- [85] EU health preparedness: Recommendations for a common EU approach regarding isolation for COVID-19 patients and quarantine for contacts and travellers, 2021
- [86] ECDC, Guidance on ending the isolation period for people with COVID-19, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-for-discharge-and-ending-of-isolation-of-people-with-COVID-19-third-update.pdf>
- [87] Morgand C, Cabarrot P, Coniel M, Prunet C, Gloanec M, Morin S, et al. Impact de la pandémie COVID-19 sur les événements indésirables associés aux soins: Santé Publique 2022;Vol. 33:959–70. <https://doi.org/10.3917/spub.216.0959>.
- [88] Thomas P. Quelles conséquences auront les déprogrammations hospitalières liées au Covid-19 ? Npg 2021;21:135–7. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.003>.
- [89] Werner RM, Glied SA. Covid-Induced Changes in Health Care Delivery — Can They Last? N Engl J Med 2021;385:868–70. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2110679>.
- [90] Cashman H, Sushil S, Mayson E, Milliken S, Lavee O, Awford A, et al. Telemedicine for rural and regional patient access to haematology services during the COVID-19 pandemic in Australia. Lancet Haematol 2022;9:e325–6. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00110-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00110-7).
- [91] Stein DJ, Naslund JA, Bantjes J. COVID-19 and the global acceleration of digital psychiatry. Lancet Psychiatry 2022;9:8–9. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00474-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00474-0).
- [92] L'Assurance Maladie, Dépenses par type de risque - 2006 à 2023 2023. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/depenses-risque-statistique-mensuelle> (accessed August 18, 2023).
- [93] Hider-Mlynarz K, Betansedi C-O, Dhanani A, Pellanne I, Baril L, Vella P. ANSM, Rapport, la consommation des antibiotiques en France de 2000 à 2020 2000.
- [94] Covid-19 : usage des médicaments - rapport 5. EPI-PHARE 2020. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport5/> (accessed July 25, 2023).
- [95] Covid-19 : usage des médicaments - rapport 6. EPI-PHARE 2021. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/> (accessed July 25, 2023).
- [96] Consommation d'antibiotiques en secteur de ville en France 2011-2021, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/documents/rapport-synthese/consommation-d-antibiotiques-en-secteur-de-ville-en-france-2012->

2022#:~:text=Dans%20le%20secteur%20de%20ville,%C3%A0%20celui%20observ%C3%A9%20en%202019., 2022.

- [97] Bou-Karroum L, Khabsa J, Jabbour M, Hilal N, Haidar Z, Abi Khalil P, et al. Public health effects of travel-related policies on the COVID-19 pandemic: A mixed-methods systematic review. *J Infect* 2021;83:413–23. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.017>.
- [98] Lomont A, Sevin T, Assouvie L, Dalix A, Assoukpa J, Lecuru M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales and vancomycin-resistant Enterococcus faecium carriage in patients who have traveled in foreign countries: A single center 5-year prospective study. *Am J Infect Control* 2022;S0196-6553(22)00077-3. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.01.031>.
- [99] Hayward C, Ross KE, Brown MH, Whiley H. Water as a Source of Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections. *Pathogens* 2020;9:667. <https://doi.org/10.3390/pathogens9080667>.
- [100] Núñez-Núñez M, Navarro MD, Palomo V, Rajendran NB, del Toro MD, Voss A, et al. The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:105–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.014>.
- [101] Nallamilli S, Patel T, Buazon A, Vidler J, Norton S, Atta M, et al. High numbers of COVID-19 patients transit through non-COVID wards, and associated healthcare workers have high infection rates: An observational cross-sectional study. *PLOS ONE* 2022;17:e0275154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275154>.
- [102] Kazawa K, Kubo T, Akishita M, Ishii S. Experiences with COVID-19 cluster infections in geriatric care facilities. *Geriatr Gerontol Int* 2022;22:537–9. <https://doi.org/10.1111/ggi.14412>.
- [103] Dykgraaf SH, Matenge S, Desborough J, Sturgiss E, Dut G, Roberts L, et al. Protecting Nursing Homes and Long-Term Care Facilities From COVID-19: A Rapid Review of International Evidence. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:1969–88. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.07.027>.
- [104] Usuda K, Okazaki E, Tsukie Y, Yamanouchi Y. The impact of COVID-19 on inpatient wards at psychiatric hospitals in Japan. *Asian J Psychiatry* 2021;62:102720. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102720>.
- [105] Chun JY, Jun JY, Choi J, Jo M, Kwak K, Jeong Y, et al. Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Psychiatric Closed Ward: What We Have to Learn. *Front Psychiatry* 2021;11.
- [106] Suwono B, Brandl M, Hecht J, Eckmanns T, Haller S. Epidemiology of healthcare-associated SARS-CoV-2 outbreaks in Germany between March 2020 and May 2022. *J Hosp Infect* 2023;134:108–20. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2023.01.011>.
- [107] Benhajkassen N, Soing-Altrach S, Léon A, Savitch Y, Poujol I, Berger-Carbonne A. Description des clusters de Covid-19 nosocomiaux chez des patients, France 2020-2022. *Médecine Mal Infect Form* 2022;1:S1–2. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2022.03.028>.
- [108] Le ministère des Solidarités et de la Santé recommande le masque FFP2 pour certaines personnes à risque de développer une forme grave du Covid-19. Ministère Santé Prév 2023. <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/le-ministere-des-solidarites-et-de-la-sante-recommande-le-masque-ffp2-pour> (accessed August 3, 2023).

- [109] HCSP. Avis relatif au port des appareils de protection respiratoire de type FFP2 par les professionnels de santé dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus SARS-CoV-2 2022.
- [110] SF2H Note relative à la protection des patients et des professionnels <https://www.sf2h.net/actualites/note-relative-a-la-protection-des-patients-et-des-professionnels-en-contexte-covid-19-version-du-07022023.html>, 2023
- [111] APHP, Visites aux patients hospitalisés pendant l'épidémie de COVID-19, Consignes applicables jusqu'à nouvel ordre 2022
- [112] Leon A. Santé Publique France, Bilan des signalements d'infections à *Streptococcus pyogenes* reçus via e-SIN, France, 2012-2018, https://www.sf2h.net/k-stock/data/uploads/2018/09/06062019_SESSION_PARALLELE_SP06_1640_Auditorium_Cassin_RDC_Audrey_LEON.pdf 2019.
- [113] ECDC. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-implementation-covid-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans> (accessed August 31, 2023).
- [114] Cadeddu C, Rosano A, Villani L, Coiante GB, Minicucci I, Pascucci D, et al. Planning and Organization of the COVID-19 Vaccination Campaign: An Overview of Eight European Countries. *Vaccines* 2022;10:1631. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101631>.
- [115] Dilé N. L'équipe officinale, nouvel effecteur de la vaccination. *Actual Pharm* 2022;61:11–5. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.07.020>.
- [116] Arrêté du 8 août 2023 fixant la liste des vaccins que certains professionnels de santé et étudiants sont autorisés à prescrire ou administrer et la liste des personnes pouvant en bénéficier en application des articles L. 4311-1, L. 4151-2, L. 5125-1-1 A, L. 5126-1, L. 6212-3 et L. 6153-5 du code de la santé publique - Légifrance 2023. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047949119> (accessed August 28, 2023).
- [117] Loubet P, Rouvière J, Merceron A, Launay O, Sotto A. Perception et connaissances des patients à haut risque d'infection sur la vaccination contre la grippe et le pneumocoque pendant la pandémie COVID-19. *Médecine Mal Infect Form* 2022;1:S123–4. <https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2022.03.268>.
- [118] Santé Publique France. Bulletin épidémiologique grippe. Bilan de la surveillance, saison 2020-2021. 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-grippe.-bilan-de-la-surveillance-saison-2020-2021> (accessed August 31, 2023).
- [119] Santé Publique France. Bulletin de santé publique vaccination. Avril 2022. 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2022> (accessed August 31, 2023).
- [120] Offner D, Merigo E, Tardivo D, Gros C-I, Lupi L, Musset A-M. Soins bucco-dentaires et épidémie de Coronavirus COVID-19, <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2020-2-page-247.htm>, 2020. *Santé Publique* 2020;32:247–51. <https://doi.org/10.3917/spub.202.0247>.
- [121] HECK S. Peur et Covid : manifestations et conséquences sur notre santé, <https://www.france-assos-sante.org/2021/03/18/peur-covid-manifestations-et->

- consequences-sur-notre-sante/, 2021. Fr Assos Santé 2021. <https://www.france-assos-sante.org/2021/03/18/peur-covid-manifestations-et-consequences-sur-notre-sante/> (accessed August 17, 2023).
- [122] Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2096>.
- [123] Lee K, Raguideau S, Sirén K, Asnicar F, Cumbo F, Hildebrand F, et al. Population-level impacts of antibiotic usage on the human gut microbiome. *Nat Commun* 2023;14:1191. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36633-7>.
- [124] Mendes G, Ramalho JF, Duarte A, Pedrosa A, Silva AC, Méndez L, et al. First Outbreak of NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 in a Portuguese Hospital Centre during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms* 2022;10:251. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020251>.
- [125] Miltgen G, Garrigos T, Cholley P, Deleume M, Allou N, Allyn J, et al. Nosocomial cluster of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* in an intensive care unit dedicated COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021;10:151. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01022-6>.
- [126] Howard-Jones AR, Sandaradura I, Robinson R, Orde SR, Iredell J, Ginn A, et al. Multidrug-resistant OXA-48/CTX-M-15 *Klebsiella pneumoniae* cluster in a COVID-19 intensive care unit: salient lessons for infection prevention and control during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect* 2022;126:64–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.05.001>.
- [127] Farfour E, Lecuru M, Dortet L, Le Guen M, Cerf C, Karnycheff F, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* outbreak: Another dark side of COVID-19. *Am J Infect Control* 2020;48:1533–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.09.015>.
- [128] Gomez-Simmonds A, Annavaiah MK, McConville TH, Dietz DE, Shoucri SM, Laracy JC, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacterales* causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:380–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa466>.
- [129] Allel K, Peters A, Conejeros J, Martínez JRW, Spencer-Sandino M, Riquelme-Neira R, et al. Antibiotic Consumption During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic and Emergence of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Lineages Among Inpatients in a Chilean Hospital: A Time-Series Study and Phylogenomic Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2023;77:S20–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad151>.
- [130] Construction du nouvel hôpital Lariboisière, <https://www.youtube.com/watch?v=jwxbO1iYHU0>. 2022.
- [131] Comprehensive R Archive Network, CRAN, Stepwise Regression Analysis, <https://cran.r-project.org/web/packages/StepReg/StepReg.pdf>, 2022
- [132] Ruping S. Learning Interpretable Models, <https://d-nb.info/997491736/34> 2006.
- [133] Measures of Influence 2022. https://cran.r-project.org/web/packages/olsrr/vignettes/influence_measures.html (accessed August 31, 2023).
- [134] Columbia University Irving Medical Center. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO), <https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/least-absolute-shrinkage-and-selection-operator-lasso>; 2014 [accessed

- 12 July 2023]. Columbia Univ Mail Sch Public Health 2017. <https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/least-absolute-shrinkage-and-selection-operator-lasso> (accessed July 12, 2023).
- [135] Cilluffo G, Sottile G, La Grutta S, Muggeo VM. The Induced Smoothed lasso: A practical framework for hypothesis testing in high dimensional regression. *Stat Methods Med Res* 2020;29:765–77. <https://doi.org/10.1177/0962280219842890>.
- [136] Commission médicale d'établissement APHP, CME APHP 13 septembre 2022, Bilan social 2021, https://cme.aphp.fr/sites/default/files/CMEDoc/cme13septembre2022_bilansocial2021_pnm.pdf, 2022
- [137] Commission médicale d'établissement APHP, CME APHP 4 avril 2023, Point sur l'état du capacitaire, de l'activité et des effectifs soignants, https://cme.aphp.fr/sites/default/files/CMEDoc/diaporama_cme4avril2023.pdf, 2023
- [138] Smith DRM, Shirreff G, Temime L, Opatowski L. Collateral impacts of pandemic COVID-19 drive the nosocomial spread of antibiotic resistance: A modelling study. *PLOS Med* 2023;20:e1004240. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004240>.
- [139] Langford BJ, Soucy J-PR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2023;29:302–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>.
- [140] Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol* 2020;11:1020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01020>.
- [141] Duverger C, Monteil C, Souyri V, Fournier S, AP-HP Infection prevention and control teams. Decrease of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae incidence during the first year of the COVID-19 pandemic. *J Infect* 2022;85:90–122. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.03.024>.
- [142] Fernández-García OA, González-Lara MF, Villanueva-Reza M, de-León-Cividanes N, Xancal-Salvador LF, Esteban-Kenel V, et al. Outbreak of NDM-1-Producing *Escherichia coli* in a Coronavirus Disease 2019 Intensive Care Unit in a Mexican Tertiary Care Center. *Microbiol Spectr* 2022;10:e02015-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02015-21>.
- [143] García-Meniño I, Forcelledo L, Rosete Y, García-Prieto E, Escudero D, Fernández J. Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19-infected patients: The storm after the storm. *J Infect Public Health* 2021;14:50–2. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.11.001>.
- [144] Emeraud C, Figueiredo S, Bonnin RA, Khecharem M, Ouzani S, Leblanc P-E, et al. Outbreak of CTX-M-15 Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* ST394 in a French Intensive Care Unit Dedicated to COVID-19. *Pathogens* 2021;10:1426. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111426>.
- [145] Nori P, Szymczak W, Puius Y, Sharma A, Cowman K, Gialanella P, et al. Emerging Co-Pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriales Infections in New York City COVID-19 Patients. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106179. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106179>.
- [146] Ghanizadeh A, Najafizade M, Rashki S, Marzhooseyni Z, Motallebi M. Genetic Diversity, Antimicrobial Resistance Pattern, and Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae*

- Isolated from Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Ventilator-Associated Pneumonia. *BioMed Res Int* 2021;2021:e2347872. <https://doi.org/10.1155/2021/2347872>.
- [147] Di Pilato V, Codda G, Ball L, Giacobbe DR, Willison E, Mikulska M, et al. Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Cluster of *C. auris*: Evidence of Recent Emergence in Italy and Ease of Transmission during the COVID-19 Pandemic. *J Fungi* 2021;7:140. <https://doi.org/10.3390/jof7020140>.
- [148] Villanueva-Lozano H, Treviño-Rangel R de J, González GM, Ramírez-Elizondo MT, Lara-Medrano R, Aleman-Bocanegra MC, et al. Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:813–6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.030>.
- [149] Prestel C. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit — Florida, July–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e3>.
- [150] Allaw F, Kara Zahreddine N, Ibrahim A, Tannous J, Taleb H, Bizri AR, et al. First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens* 2021;10:157. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020157>.
- [151] Current HAI Progress Report | HAI | CDC 2022. <https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html> (accessed August 7, 2023).
- [152] Bahçe YG, Acer Ö, Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. *Microb Pathog* 2022;164:105409. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105409>.
- [153] Sinto R, Lie KC, Setiati S, Suwanto S, Nelwan EJ, Djumaryo DH, et al. Blood culture utilization and epidemiology of antimicrobial-resistant bloodstream infections before and during the COVID-19 pandemic in the Indonesian national referral hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022;11:73. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01114-x>.
- [154] Kinross P, Gagliotti C, Merk H, Plachouras D, Monnet DL, Högberg LD, et al. Large increase in bloodstream infections with carbapenem-resistant *Acinetobacter* species during the first 2 years of the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2022;27:2200845. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200845>.
- [155] Witt LS, Howard-Anderson JR, Jacob JT, Gottlieb LB. The impact of COVID-19 on multidrug-resistant organisms causing healthcare-associated infections: a narrative review. *JAC-Antimicrob Resist* 2022;5:dlac130. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac130>.
- [156] Zhu NJ, Rawson TM, Mookerjee S, Price JR, Davies F, Otter J, et al. Changing Patterns of Bloodstream Infections in the Community and Acute Care Across 2 Coronavirus Disease 2019 Epidemic Waves: A Retrospective Analysis Using Data Linkage. *Clin Infect Dis* 2022;75:e1082–91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab869>.
- [157] Pérez-Granda MJ, Carrillo CS, Rabadán PM, Valerio M, Olmedo M, Muñoz P, et al. Increase in the frequency of catheter-related bloodstream infections during the COVID-19 pandemic: a plea for control. *J Hosp Infect* 2022;119:149–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.020>.

- [158] Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect.” *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290–1. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>.
- [159] Ochoa-Hein E, González-Lara MF, Chávez-Ríos AR, de-Paz-García R, Haro-Osnaya A, González-González R, et al. Surge in Ventilator-Associated Pneumonias and Bloodstream Infections in An Academic Referral Center Converted to Treat COVID-19 Patients. *Rev Investig Clínica* 2021;73. <https://doi.org/10.24875/RIC.21000130>.
- [160] Lastinger LM, Alvarez CR, Kofman A, Konnor RY, Kuhar DT, Nkwata A, et al. Continued increases in the incidence of healthcare-associated infection (HAI) during the second year of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023;44:997–1001. <https://doi.org/10.1017/ice.2022.116>.
- [161] Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:12–25. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.362>.
- [162] Geffers C, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P. No increase of device associated infections in German intensive care units during the start of the COVID-19 pandemic in 2020. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022;11:67. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01108-9>.
- [163] Fakh MG, Bufalino A, Sturm L, Huang R-H, Ottenbacher A, Saake K, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;43:26–31. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.70>.
- [164] LeRose J, Sandhu A, Polistico J, Ellsworth J, Cranis M, Jabbo L, et al. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) response on central-line-associated bloodstream infections and blood culture contamination rates at a tertiary-care center in the Greater Detroit area. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021;42:997–1000. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1335>.
- [165] 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* 2021;25:25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.
- [166] Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021;47:188–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06323-9>.
- [167] Faury H. Impact de la pandémie de COVID-19 sur les bactéries multirésistantes et infections à Clostridioides difficile, congrès de la SF2H, 2022.
- [168] Valentin A-S. Rapport national SPIADI, Surveillance des infections associées aux dispositifs invasifs. Résultats de la surveillance menée en 2021. <https://www.spiadi.fr/app/files/SPIADI2021%20-%20Rapport%20National%20provisoire%20-%20juin%202022.fe828ee5e07d45d6137d17245a1307f6.pdf> 2022.

- [169] Ile-de-France Cp, Steg PA. Rapport national de la surveillance semi-automatisée des infections du site opératoire en chirurgie, https://www.cpias-ile-de-france.fr/surveillance/spicmi/surveillance/Rapport_2020_2021_Spicmi.pdf 2022.
- [170] Colomb-Cotinat M. Impact de la pandémie COVID-19 sur la prévention des infections et de l'antibiorésistance, <https://www.cpias-ile-de-france.fr/docprocom/animation/annuelle/JourCPias2022/Colomb-Cotinat.pdf> 2022.
- [171] Santé Publique France. Infections invasives à pneumocoques : impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13). Bilan 2020, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-impact-de-la-vaccination-par-le-vaccin-pneumococcique-conjugué-13-valent-vpc13-.bilan-2020>, 2022 (accessed August 13, 2023).
- [172] Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe J-F, et al. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiot Basel Switz* 2023;12:1020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061020>.
- [173] Ricketson LJ, Kellner JD. Changes in the Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Calgary, Canada, during the SARS-CoV-2 Pandemic 2020-2022. *Microorganisms* 2023;11:1333. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051333>.
- [174] Santé Publique France. Situation des infections invasives à streptocoque A en France au 08 décembre 2022, <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/infection-invasive-a-streptocoque-du-groupe-a-iisga-point-au-8-decembre-2022-et-dispositif-de-surveillance> 2022.
- [175] de Ceano-Vivas M, Molina Gutiérrez MÁ, Mellado-Sola I, García Sánchez P, Grandioso D, Calvo C, et al. *Streptococcus pyogenes* infections in Spanish children before and after the COVID pandemic. Coming back to the previous incidence. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed* 2023:S2529-993X(23)00187-9. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2023.04.021>.
- [176] Johannesen TB, Munkstrup C, Edslev SM, Baig S, Nielsen S, Funk T, et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2023;28:2300291. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2300291>.
- [177] World Health Organization, WHO, Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A *Streptococcus* infection - multi-country, <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>, 2022 (accessed August 13, 2023).
- [178] Iro MA, Goldacre MJ, Morris EJ, Goldacre R. Hospital admissions for group A streptococcal infections in England: current rates and historical perspective. *Lancet Infect Dis* 2023:S1473-3099(23)00428-0. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00428-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00428-0).
- [179] Guy R, Henderson KL, Coelho J, Hughes H, Mason EL, Gerver SM, et al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2023;28:2200942. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942>.

- [180] Cohen R, Ashman M, Taha M-K, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now* 2021;51:418–23. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2021.05.004>.
- [181] Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S. Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2023;15:1160. <https://doi.org/10.3390/v15051160>.
- [182] Lassoued Y, Assad Z, Ouldali N, Caseris M, Mariani P, Birgy A, et al. Unexpected Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children After Respiratory Viruses Outbreak in France: A 15-Year Time-Series Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad188. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad188>.
- [183] Ladhani SN, Guy R, Bhopal SS, Brown CS, Lamagni T, Sharp A. Paediatric group A streptococcal disease in England from October to December, 2022. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:e2–4. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00374-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00374-1).
- [184] Kadambari S, Goldacre R, Morris E, Goldacre MJ, Pollard AJ. Indirect effects of the covid-19 pandemic on childhood infection in England: population based observational study. *BMJ* 2022;376:e067519. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067519>.
- [185] CLIN central APHP, compte-rendu du 24 février 2023, https://espace-collaboratif.aphp.fr/domu/DQRisque/Rinfectieux/_layouts/15/WopiFrame.aspx?source doc=%7B338F8B66-B3A0-4825-BE05-D29E7F5BE37A%7D&file=20230214_CR_CLIN_Central.docx.pdf&action=default, 2023
- [186] Kalu IC, Henderson DK, Weber DJ, Haessler S. Back to the future: Redefining “universal precautions” to include masking for all patient encounters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023;44:1373–4. <https://doi.org/10.1017/ice.2023.2>.
- [187] CLIN central AP-HP. Port du masque chirurgical en période d’épidémies virales hivernales, <https://espace-collaboratif.aphp.fr/domu/DQRisque/Rinfectieux/Recommandations%20du%20CLIN%20Central/Masque%20chirurgical%20en%20p%C3%A9riode%20d'%C3%A9pid%C3%A9mies%20hivernalesV16-10-2023.pdf#search=port%20du%20masque%20%C3%A9pid%C3%A9mies%20virales 2023>.
- [188] Entrepôt de Données de Santé de l’AP-HP 2023. <https://eds.aphp.fr/> (accessed August 17, 2023).
- [189] Délibération de la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés, <https://www.legifrance.gouv.fr/cnil/id/CNILTEXT000034131750, 2017>.
- [190] APHP. L’Entrepôt de Données de Santé mobilisé face à la COVID-19 2021. <https://eds.aphp.fr/covid-19> (accessed August 17, 2023).
- [191] Salam Abbara Bacthub Colloque Données de santé <https://www.youtube.com/watch?v=WvGXAzuCdjs. 2021>.
- [192] Abbara S, Guillemot D, El Oualydy S, Kos M, Poret C, Breant S, et al. Antimicrobial Resistance and Mortality in Hospitalized Patients with Bacteremia in the Greater Paris Area from 2016 to 2019. *Clin Epidemiol* 2022;14:1547–60. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S385555>.
- [193] Les clés pour réaliser une recherche à partir de l’entrepôt de données de santé de l’AP-HP Webinaire Bernoulli Lab - 16 janvier 2023

ANNEXES

Article 4

Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Another nightmare.

Amarsy R, Jacquier H, Munier AL, Merimèche M, Berçot B, Mégarbane B.

Am J Infect Control. 2021 Oct;49(10):1324-1326

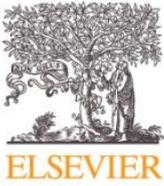
Thématique

Cette étude aborde l'impact de la pandémie COVID-19 sur les infections nosocomiales et sur l'antibiorésistance sous un autre angle : celui de la gestion d'une épidémie de BHRe dans une équipe de réanimation de l'AP-HP en première ligne pour la prise en charge de patients atteints de COVID-19.

Elle reporte en effet une épidémie de douze cas de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase de type NDM-1 au cours de la troisième vague dans le service de Réanimation Médicale et Toxicologique (RMT) de l'hôpital Lariboisière.

L'épidémie de BHRe est survenue un an après le début de la pandémie. Parmi les douze patients, sept étaient colonisés et cinq ont développé une infection avec la bactérie. Le séquençage des souches a confirmé leur origine clonale. L'identification d'un potentiel

réservoir environnemental a suggéré l'existence de difficultés à observer des procédures de nettoyage en raison de la charge de travail et de l'épuisement des équipes après un an de pandémie, phénomène évoqué dans la partie 1.2.1.3. Nous avons également, à cette occasion, relevé une utilisation excessive et inappropriée des gants.



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org

Brief Report

Outbreak of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Another nightmareRishma Amarsy MD^a, Hervé Jacquier MD, PhD^b, Anne-Lise Munier MD^c, Manel Merimèche Eng^d, Béatrice Berçot MD, PhD^b, Bruno Mégarbane MD, PhD^{e,*}^a Infection Prevention and Control Team, Lariboisière Hospital, University of Paris, Paris, France^b Laboratory of Bacteriology, Lariboisière and Saint-Louis Hospital, University of Paris, Paris, France^c Department of Infectious Diseases, Lariboisière and Saint-Louis Hospital, University of Paris, Paris, France^d MOABI, Bioinformatic platform of APHP, Paris, France^e Department of Medical and Toxicological Critical Care, Lariboisière Hospital, University of Paris, Paris, France

Keywords:

Carbapenemase
COVID-19
Hospital infection control
Transmission
ICU
Enterobacterales

An outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase NDM-1 occurred in our ICU during the last COVID-19 wave. Twelve patients were tested positive, seven remained asymptomatic whereas 5 developed an infection. Resistome and in silico multilocus sequence typing confirmed the clonal origin of the strains. The identification of a possible environmental reservoir suggested that difficulties in observing optimal bio-cleaning procedures due to workload and exhaustion contributed to the outbreak besides the inappropriate excessive glove use.

© 2021 Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Since management of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients required improved infection prevention with personal protective equipment (PPE) wearing and rigorous environment cleansing and disinfection, strengthened hospital infection control could be expected. Surprisingly, between mid-March and mid-May 2021, during the third COVID-19 pandemic wave in Paris region,¹ an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase NDM-1 (NDM-1 *K. pneumoniae*) occurred in our intensive care unit (ICU). Our study objectives were to report the extent and consequences of this outbreak and to discuss its possible origins since it represented the first outbreak involving highly resistant bacteria in our ICU during the COVID-19 pandemic.

METHODS

In agreement with the French guidelines, all patients admitted to our intensive care unit (ICU) were screened routinely for carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) colonization on admission and weekly thereafter with rectal swabs. During the outbreak period, all NDM-1 *K. pneumoniae* strains isolated in blood cultures,

respiratory samples, urinary samples and rectal swabs were sequenced. The whole genome sequencing of all isolates and their genetic relationships was determined as previously described² and phylogenetic tree was provided by using the Moabi Bio-informatic platform (<http://idfseqit.fr>).³ In parallel, the Infection Prevention and Control Team of our hospital investigated the practices of caregivers including environmental infection control, hand hygiene, isolation precautions, fiberscope disinfection and medical device management, providing provided day-by-day advices until the outbreak resolution.

RESULTS

Twelve patients in our intensive care unit (ICU) were tested positive for *Klebsiella pneumoniae* producing the carbapenemase NDM-1 (NDM-1 *K. pneumoniae*) between mid-March and mid-May 2021 (Table 1). Seven patients were asymptomatic carriers while an infection occurred in five patients. Patients with NDM-1 *K. pneumoniae* were cohorted in an ICU area with dedicated nursing and medical staff.

Phylogenetic analyses demonstrated that all strains were related clonally, with less than 16 single nucleotide polymorphisms (SNPs) within core-genome (Fig 1). The resistome of the *K. pneumoniae* isolates confirmed that all isolates harbored *bla*_{NDM-1} gene associated with other beta-lactamase encoding genes (*bla*_{TEM-1}, *bla*_{CTX-M-15}, *bla*_{OXA-1} and *bla*_{CMY-4}). Additionally, other determinants conferring resistance to aminoglycosides [*aac*(6')-Ib-cr, *aac*(3)-I, *aph*(3')-VI, *aph*

* Address correspondence to Bruno Mégarbane, MD, PhD, Réanimation Médicale et Toxicologique, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010, Paris, France.

E-mail address: bruno-megarbane@wanadoo.fr (B. Mégarbane).

Conflicts of interest: All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Table 1
Characteristics, antibiotic treatment and outcome of the twelve critically ill COVID-19 patients become NDM-1 producing *K. pneumoniae* carriers

Patient	Gender, age	Admission room	Culture site	Antibiotic treatment	Outcome
1*	F, 67	115	Respiratory	Meropenem + tigecycline	Alive
2	F, 58	105	Respiratory	None	Alive
3	M, 70	115	Respiratory	Meropenem + colistin	Died
4	M, 54	107	Blood	Ceftazidime/avibactam + aztreonam	Alive
5	M, 63	115	Blood	Colistin + tigecycline	Alive
6	M, 26	105	Respiratory	None	Alive
7	M, 37	103	Rectal	None	Died
8	M, 64	116	Blood	Ceftazidime/avibactam + aztreonam	Died
9	M, 67	105	Rectal	None	Died
10	F, 69	116	Respiratory	None	Died
11	F, 72	104	Rectal	None	Alive
12	M, 35	115	Rectal	None	Alive

*Index case.

(6')-I genes], quinolones [S80I mutation in ParC, D87A and S83F mutations in GyrA and acquisition of *aac(6')-Ib-cr*, *oqxA*, *oqxB*, and *qnrB* genes], macrolides [*mdfA* gene], phenicol [*floR* and *cat* genes], sulfonamide [*sul* gene], trimethoprim [*dfrA14* gene], tetracycline [*tetA* gene] and fosfomycin [*fosA* gene] were detected. In silico Multilocus sequence typing (MLST) analysis revealed that the isolate belonged to the sequence type ST15.

In parallel, microbiological investigations of the environment revealed the presence of NDM-1 *K. pneumoniae* on the mattress and in the siphon of a room, where two carriers were identified.

During the outbreak, the Infection Prevention and Control Team of our hospital audited adherence of caregivers to infection control practices. Inappropriate excessive glove use and perfunctory environment hygiene after a patient has left a room were reported. Feedback was given rapidly to the ICU team. Specific measures including strengthening of room and device cleaning, and change of suspect materials were conducted to control NDM-1 *K. pneumoniae* transmission.

DISCUSSION

In the present study, we report a clonal outbreak of multidrug-resistant *K pneumoniae* in an ICU already overburdened by a wave of COVID-19 patients. The Infection Prevention and Control team

highlighted non-complete compliance with standard and contact precautions.

NDM-1 *K. pneumoniae* acquisition was likely transmitted from the environment due to the invasive procedures, high antimicrobial selective pressure and immunomodulatory therapy administration in COVID-19 patients, as previously acknowledged.⁴ Moreover, difficulties in observing and applying optimal bio-cleaning procedures after the prolonged pandemic by exhausted caregivers may have contributed to maintain bacterial reservoir. Transmission between caregivers and patients was facilitated by increased patient density and severity, enhanced workload due to the burden of the disease, and reduced space (e.g., two mechanically ventilated patients managed in rooms routinely dedicated to single patients).

In our ICU, PPE included FFP2-masks, long-sleeved disposable gowns, aprons, goggles and gloves, as recommended internationally.⁵ Caregivers were encouraged to wear gloves during patient care if contact with blood and other body fluids could be reasonably anticipated. They were advised to carry out hand hygiene systematically with alcohol-based hand rub after removing gloves. However, strengthening PPE wearing and fear of self-contamination by SARS-CoV-2 led the team, especially additional caregivers not trained to manage ICU patients, to wear gloves even if not required. These poor practices such as not changing gloves between two patients likely

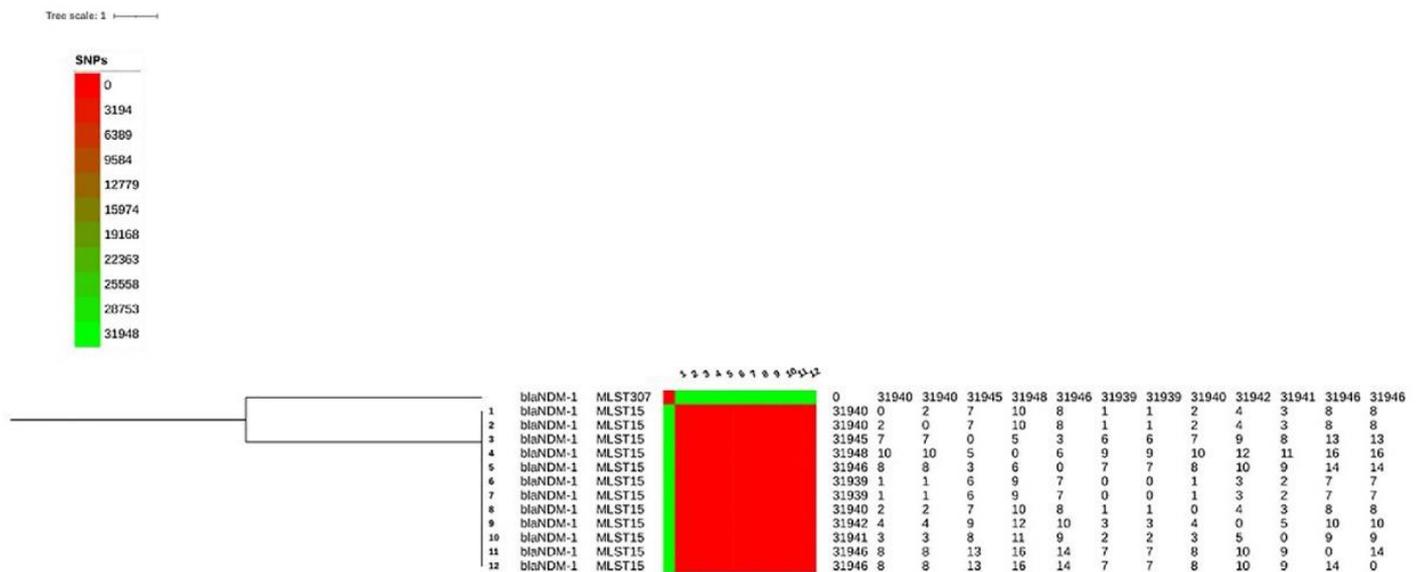


Fig 1. Phylogenetic tree and sequence types of 12 NDM-1 *K. pneumoniae* isolates from patients hospitalized in the intensive care unit. The tree is rooted on a *K. pneumoniae* isolate found outside the unit. The phylogenetic tree was built based on 31,973 total core single nucleotide polymorphism (SNP) positions using the maximum likelihood method via parSNP. Difference in SNPs is reported between each isolate at the right of the tree.

contributed to the room contamination and cross-transmission between patients.

Based on the MLST findings, our isolate was related to a novel international clone previously associated with multidrug resistance⁶ and implicated in numerous hospital outbreaks worldwide.⁷ Interestingly, COVID-19 pandemic has been associated with hospital acquisition of carbapenemase-producing *K. pneumoniae*.^{8–10} In one study, several distinct lineages of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* were observed suggesting that favoring factors including prolonged critical illness produced an optimal host environment supporting the emergence of diverse CPE.⁸ The two other studies promoted the continuous use of gloves, which is no longer recommended due to the risk of environmental contamination.^{9,10}

Curiously, this outbreak of NDM-1 *K. pneumoniae* occurred during the third peak of COVID-19 pandemic, more than one year after its start. Burnout, exhaustion and reduced vigilance with rigorous bio-cleaning and hygiene measures may have played a key-role, while caregivers were experienced with the correct use of PPE in adapted situations. Intensive room bio-cleaning was performed and recommendations to improve hand hygiene were provided to caregivers by the IPC team. No further cases occurred.

CONCLUSIONS

Although implementation of additional infection control procedures during COVID-19 outbreak was expected to be associated with decrease in healthcare-associated infections, our experience suggests that extra-procedures, which require more attention and time, could

exhaust teams and lead to counterproductive effects if prolonged application is required.

References

1. Sante Publique France. Coronavirus: chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. 2020-2021. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>. Accessed June 26, 2021.
2. Caméléna F, Morel F, Merimèche M, et al. Genomic characterization of 16S rRNA methyltransferase-producing *Escherichia coli* isolates from the Parisian area, France. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:1726–1735.
3. Enis A, Dannon B, Marius VDB, et al. The Galaxy platform for accessible, reproducible and collaborative biomedical analyses: 2016 update. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:W3–W10.
4. O'Connell NH, Humphreys H. Intensive care unit design and environmental factors in the acquisition of infection. *J Hosp Infect*. 2000;45:255–262.
5. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for COVID-19 and considerations during severe shortages. 2020. Available at: file:///C:/Users/548018/AppData/Local/Temp/WHO-2019-nCoV-IPC_PPE_use-2020.4-eng.pdf. Accessed June 24, 2021.
6. Bialek-Davenet S, Criscuolo A, Ailloud F, et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. *Emerg Infect Dis*. 2014;20:1812–1820.
7. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18:344–359.
8. Gomez-Simmonds A, Annavajhala MK, McConville TH, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales causing secondary infections during the COVID-19 crisis at a New York City hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:380–384.
9. Belvisi V, Del Borgo C, Vita S, et al. Impact of SARS CoV-2 pandemic on carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* prevention and control programme: convergent or divergent action? *J Hosp Infect*. 2021;109:29–31.
10. Farfour E, Lecuru M, Dortet L, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: another dark side of COVID-19. *Am J Infect Contr*. 2020;48:1533–1536.

Eléments de discussion supplémentaires non abordés dans l'article

Les articles 1 et 2 sont des études multicentriques objectivées à partir des données des laboratoires de bactériologie recueillies auprès d'une trentaine d'hôpitaux. Au regard de la taille de l'échantillon, les résultats sont facilement généralisables. Néanmoins, ces études sont complexes à mener. De plus, en accédant à des populations diversifiées, ces études sont exposées à un risque d'hétérogénéité entre les patients hospitalisés ainsi qu'entre les pratiques utilisées dans les différents centres.

Cet article porte, quant à lui, sur une étude monocentrique garantissant une meilleure homogénéité. De plus, sa nature monocentrique simplifie sa mise en œuvre avec comme exemple le recueil et le séquençage des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémase isolées chez les patients du service par le laboratoire de bactériologie de l'hôpital.

Bien qu'un risque de manque de reproductibilité et un biais de généralisation des résultats puissent potentiellement exister avec une étude monocentrique, la littérature a, depuis, confirmé la survenue récurrente d'épidémies de BHRe dans des services de soins éprouvés par la prise en charge des patients atteints de COVID-19, notamment dans les réanimations [124–129].

Les facteurs expliquant cette survenue sont souvent les mêmes : épuisement des équipes, recrutement de personnels moins qualifiés, défaut de bionettoyage, lacunes dans les pratiques concernant le risque infectieux, etc.

Au sein de notre hôpital et au terme de la première année de pandémie de COVID-19, l'épuisement des équipes de réanimation s'est trouvée à son paroxysme.

Après des mois de travail intense, de pression tant physique qu'émotionnelle, la résilience des équipes a été mise à rude épreuve. De plus, aux difficultés inhérentes aux réanimations de première ligne, se sont ajoutées des difficultés locales.

En effet, l'hôpital Lariboisière comporte deux services de réanimation, l'un médical et l'autre chirurgical. Alors que la réanimation chirurgicale a été transférée en 2013 dans des locaux adaptés à la prise en charge spécifique des patients de réanimation, les locaux de la RMT n'ont pas été rénovés et sont restés étroits, en plus d'être caractérisés par une grande vétusté.

Ceci a motivé, entre autres, le projet de restructuration totale et de modernisation de l'hôpital Lariboisière, le « Nouveau Lariboisière ». En effet, ce nouvel hôpital [130] constitue un projet hospitalier majeur pour le nord de Paris et permettra de regrouper en 2026 toutes les activités d'hospitalisation et médico-techniques aujourd'hui dispersées dans des bâtiments qui ne sont plus fonctionnels ni techniquement adaptés.

Ainsi, au cours de l'hiver 2021, les équipes de la RMT étaient exsangues, et leur fatigue exacerbée a sans doute rendu plus difficile l'adhésion aux protocoles de bionettoyage et de rangement du matériel, ces derniers ayant pu paraître d'autant plus fastidieux que les locaux étaient étroits.

Nous avons accompagné l'équipe tout au long de l'épidémie de BHRe pour identifier les potentiels réservoirs et erreurs dans les pratiques, notamment dans l'usage des gants, et approfondir les pratiques de bionettoyage et de désencombrement du service afin d'endiguer l'épidémie.

Afin de préserver l'offre de soins, un secteur « indemne » a pu être constitué grâce à la prise en charge des patients de ce secteur par un personnel dédié de jour comme de nuit. La direction de l'hôpital nous a aidé pour permettre de respecter ces mesures en affectant des professionnels supplémentaires.

Cette épidémie de BHRe aura été particulièrement éprouvante pour le service, notamment en raison des barrières physiques constituées de films plastiques isolants et imperméables installés entre les différentes parties, indemne ou non du service, qui ont complexifié la circulation dans des locaux déjà exigus.

Article 5

Impact of the first year of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of invasive infections (bacteremia) in the hospitals of the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.

Amarsy R, Robert J, Jarlier V.

Bull Acad Natl Med. 2023 Feb;207(2):131-135

Cet article est une synthèse des résultats obtenus dans les études correspondant au premier et au second articles.

Il a fait l'objet d'une présentation orale par le Professeur Vincent Jarlier, disponible à partir du

lien suivant : https://www.youtube.com/watch?v=Vhpai_ovuWM



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Impact de la première année de la pandémie de COVID-19 sur l'épidémiologie des infections invasives (bactériémies) dans les hôpitaux de l'Assistance Publique—Hôpitaux de Paris[☆]

Impact of the first year of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of invasive infections (bacteremia) in the hospitals of the Assistance Publique—Hôpitaux de Paris

R. Amarsy^a, J. Robert^b, V. Jarlier^{c,*}

^a Groupe hospitalo-universitaire AP—HP Nord-Université de Paris, Site Lariboisière et Fernand Widal, équipe Infection-Prévention-Contrôle et CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

^b Groupe hospitalo-universitaire AP—HP, Sorbonne Université, Site Pitié-Salpêtrière, Laboratoire de Bactériologie-Hygiène et CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

^c Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine, Service de Bactériologie-Hygiène et CIMI-Paris, Inserm U1135, Sorbonne Université, Paris, France

Reçu le 16 octobre 2022 ; accepté le 14 novembre 2022

Disponible sur Internet le 13 décembre 2022

MOTS CLÉS

Bactériémie ;
Infections
bactériennes ;
Infections fongiques
invasives ;
Virus du SRAS

Résumé

Introduction. — La pandémie de COVID-19 a entraîné un afflux massif de patients atteints de formes sévères dans les hôpitaux, nécessitant souvent des soins intensifs (cathéters vasculaires, ventilation, etc.) qui exposent à des risques élevés d'infections nosocomiales en particulier les infections invasives (bactériémies).

Méthode. — L'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'épidémiologie des bactériémies en 2020 a été analysé dans 25 hôpitaux de l'Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (environ 14 000 lits, couvrant la région Île-de-France). Jusqu'à un quart des patients admis à l'AP—HP durant la période mars-avril (pic de la première vague) étaient infectés par la COVID-19. L'incidence sur 100 admissions des bactériémies a globalement augmenté par rapport aux années précédentes : de 24 % en mars 2020 et de 115 % en avril.

Résultats. — L'évolution de l'incidence des bactériémies n'a pas été la même pour 2 groupes de microorganismes d'écologies bien différentes. Pour les microorganismes de type

[☆] Séance du 15/11/2022.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jarliervincent@gmail.com (V. Jarlier).

« hospitalier » classiquement responsables d'infections nosocomiales, l'incidence a beaucoup augmenté en mars-avril 2020 : *Klebsiella pneumoniae* ($\times 2,3$), *Pseudomonas aeruginosa* ($\times 2,4$), *Staphylococcus aureus* ($\times 2,4$), entérocoques ($\times 3,4$), levures ($\times 2,7$). Les deux tiers des bactériémies causées par ces microorganismes ont été considérées comme acquises lors de l'hospitalisation. Fait important, il s'est aussi produit une forte augmentation de l'incidence des bactériémies causées par des souches résistantes aux antibiotiques. Les antibiotiques utilisés comme indicateurs ont été les céphalosporines de 3^e génération (3GC), antibiotiques majeurs du traitement des infections graves et utilisés pour la surveillance des résistances bactériennes en Europe. À titre d'exemple, l'incidence des bactériémies à souches résistantes aux 3GC a été multipliée par 3 en avril 2020 pour *K. pneumoniae*. Durant la même période, la consommation de 3GC a fortement augmenté dans les mêmes hôpitaux (+131 % en mars et +148 % en avril). Pour *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) et *Streptococcus pyogenes* (streptocoque hémolytique du groupe A), deux pathogènes responsables d'infections essentiellement communautaires et de transmission respiratoire, la pandémie a eu l'effet inverse. Il s'est produit une diminution de l'incidence en 2020 de 34 % et 28 % respectivement pour ces deux espèces, en particulier au printemps au moment des mesures strictes de confinement, de distanciation physique et de port du masque. Une légère réémergence des infections à ces deux espèces s'est produite l'été 2020 après l'assouplissement des mesures de prévention. Par contraste avec ce qui a été vu plus haut, les 4/5 des bactériémies causées par ces deux espèces ont été considérées comme communautaires.

Conclusion. – La pandémie de COVID-19 qui a eu un fort impact sur la gestion hospitalière et sur l'organisation sociale dans la population générale, a eu des impacts opposés sur l'incidence des bactériémies selon les pathogènes et leur mode de transmission.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Bacteremia;
Bacterial infections;
Invasive Fungal
Infections;
SARS Virus

Summary

Introduction. – The COVID-19 pandemic has led to a massive influx of patients suffering from severe forms of the disease into hospitals, often requiring intensive care (vascular catheters, ventilation, etc.) which exposes them to high risks of nosocomial infections, particularly invasive infections (bacteremia).

Method. – The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of bacteremia in 2020 was analysed in 25 hospitals of the Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP, approximately 14,000 beds, covering the Île-de-France region). Up to a quarter of patients admitted to AP-HP during the March-April period (peak of the 1st wave) were infected with COVID-19. The incidence over 100 admissions of bacteraemia increased overall compared to previous years: by 24% in March 2020 and by 115% in April.

Results. – The evolution of the incidence of bacteremia was not the same for 2 groups of microorganisms with very different ecologies. For the "hospital" type microorganisms classically responsible for nosocomial infections, the incidence increased significantly in March-April 2020: *Klebsiella pneumoniae* ($\times 2.3$), *Pseudomonas aeruginosa* ($\times 2.4$), *Staphylococcus aureus* ($\times 2.4$), enterococci ($\times 3.4$), yeasts ($\times 2.7$). Two thirds of the bacteremias caused by these microorganisms were considered as acquired during hospitalization. Importantly, there was also a sharp increase in the incidence of bacteremia caused by antibiotic-resistant strains. The antibiotics used as indicators were the 3rd generation cephalosporins (3GCs), major antibiotics in the treatment of serious infections used for monitoring bacterial resistance in Europe. For example, the incidence of bacteremia with 3GC-resistant strains increased threefold in April 2020 for *K. pneumoniae*. During the same period, the consumption of 3GC increased sharply in the same hospitals (+131% in March and +148% in April). For *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) and *Streptococcus pyogenes* (group A hemolytic streptococcus), two pathogens responsible for mainly community and respiratory-transmitted infections, the pandemic had the opposite effect. There was a decrease in incidence in 2020 by 34% and 28% respectively for these two species, particularly in the spring when strict containment, physical distancing and mask-wearing measures were in place. A slight re-emergence of infections with these two species occurred in the summer of 2020 after the relaxation of prevention measures. In contrast to what was seen above, 4/5 of the bacteremias caused by these two species were considered as community-acquired.

Conclusion. – The COVID-19 pandemic which had a strong impact on hospital management and social organization in the general population, had opposite impacts on the incidence of bacteremia depending on the pathogens and their mode of transmission.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La pandémie de COVID-19 a entraîné une vague sans précédent d'infections respiratoires aiguës. Les mesures adoptées pour atténuer la pandémie (port du masque, distanciation physique, renforcement de l'hygiène des mains) ont été mises en œuvre dans la collectivité et dans les hôpitaux pour contrôler la transmission du Sars-Cov-2. Ces mesures sont susceptibles de prévenir aussi la transmission de bactéries pathogènes de portage nasopharyngé tels que les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) et les streptocoques hémolytiques du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) qui ont la capacité de causer des maladies invasives, y compris des bactériémies [1].

Par ailleurs, lors de la première vague de 2020, les infections sévères à Sars-Cov-2 ont souvent entraîné l'hospitalisation voire le recours aux soins intensifs. Les patients recevant des soins intensifs courent un risque élevé d'infections nosocomiales, en particulier de bactériémies, en raison de manœuvres invasives (dispositifs intravasculaires...), de l'exposition à de multiples antibiotiques et de la colonisation par des bactéries hospitalières résistantes aux antibiotiques [2,3].

Au cours de deux travaux, nous avons analysé l'impact de la première année de la pandémie de Covid-19 sur l'épidémiologie des bactériémies dans les hôpitaux de l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris. Ces travaux ont fait l'objet de deux articles récents publiés dans des revues internationales et nous en synthétisons et en discutons ici les principaux points.

Méthodologie

L'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), couvre Paris, sa banlieue et les communes environnantes et dessert environ 12 millions d'habitants. L'AP–HP gère environ 20 000 lits et admet environ 1,3 million de patients par an. Les bactériémies des patients hospitalisés à l'AP–HP sont diagnostiquées par des hémocultures qui sont analysées dans 18 laboratoires de microbiologie clinique localisés dans les principaux hôpitaux. Quatorze de ces 18 laboratoires, qui desservent 25 hôpitaux (cf. liste à la fin de l'article) soit 70 % des lits de l'AP–HP, utilisent le même système d'information (SIL), le même thésaurus et les mêmes définitions pour l'expression des résultats, ce qui permet de standardiser l'extraction et l'analyse des données.

L'étude couvre (a) l'ensemble de l'année 2020 pour l'analyse des bactériémies à *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* et (b) la période de début janvier à fin avril 2020 pour l'analyse bactériémies causées par des microorganismes hospitaliers et, comme témoin, les années 2018 et 2019. Les données ont été extraites des dossiers des laboratoires et anonymisées selon les règles françaises actuelles. Tous les patients admis dans les hôpitaux AP–HP sont informés de l'utilisation potentielle de leurs données de routine à des fins de recherche.

Résultats

Évolution des hospitalisations, du nombre d'hémocultures prélevées et d'hémocultures positives

Le nombre de patients atteints de la COVID-19 hospitalisés dans les hôpitaux de l'AP–HP a augmenté progressivement en mars 2020, a atteint un plateau entre le 4 et le 14 avril puis a diminué au cours de la deuxième quinzaine d'avril. Au cours du plateau, 4700 à 4800 patients atteints de la COVID-19 étaient présents à l'AP–HP, dont de 1000 à 1100 dans des unités de soins intensifs (USI). Pour faire face à l'afflux massif de patients adultes atteints de la COVID-19, l'organisation des hôpitaux de l'AP–HP a été considérablement modifiée : unités médicales consacrées à l'admission des patients atteints de la COVID-19 mais n'ayant pas besoin de soins intensifs, nombre de lits de soins intensifs multiplié par 2,6 par conversion des salles de réveil post-chirurgie et de salles d'opération. Une partie des autres lits ont été fermés, particulièrement en chirurgie, les interventions chirurgicales non urgentes ayant été en grande partie annulées, et le personnel correspondant a été réaffecté aux soins des patients COVID-19. En conséquence, le nombre total de patients admis pendant la période dans les 25 hôpitaux a été très diminué.

Le nombre d'hémocultures prélevées pour 100 malades admis a augmenté en 2020, en particulier en mars (+51 %) et en avril 2020 (+122 %) par rapport au taux moyen pendant les périodes témoins. L'augmentation du taux d'hémocultures positives pour 100 admissions a augmenté de manière similaire. En ne considérant que les microorganismes cliniquement significatifs (c'est-à-dire en excluant les espèces considérées comme des contaminants comme les staphylocoques à coagulase négative, les corynebactéries, etc.), les taux de bactériémies pour 100 admissions a augmenté de 24 % en mars et 116 % en avril 2020.

Bactériémies causées par des microorganismes hospitaliers

Pour les microorganismes de type « hospitalier » classiquement responsables d'infections nosocomiales, l'incidence a beaucoup augmenté en mars-avril 2020 : *Klebsiella pneumoniae* (×2,3), *Pseudomonas aeruginosa* (×2,4), *Staphylococcus aureus* (×2,4), entérocoques (×3,4), levures (×2,7). Le taux pour 100 admissions de bactériémies causées par un microorganisme de type hospitalier et de plus résistant aux céphalosporines de troisième génération (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) a augmenté au cours de la période janvier–avril 2020, en particulier en avril. C'est le cas pour les entérocoques et les levures (cf. ci-dessus) qui sont naturellement résistants à ces antibiotiques et pour les espèces qui sont normalement sensibles mais ayant acquis une résistance à ces antibiotiques : (a) *Klebsiella pneumoniae* produisant des bêta-lactamases à

spectre étendu (BLSE) ($\times 3,2$), (b) entérobactéries produisant naturellement une céphalosporinase inductible de type AmpC (*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp...) ($\times 2,7$), probablement à cause de l'hyperproduction de cette enzyme, (c) *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime ($\times 2$) et (d) *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline qui sont aussi résistants aux céphalosporines ($\times 1,6$). Toutes ces bactéries résistantes sont considérées comme presque exclusivement d'origine nosocomiale.

Fait très important, il s'est produit une forte augmentation de la consommation de ces antibiotiques, principalement de céfotaxime, par rapport à la consommation moyenne des périodes témoins, de 131 % en mars et 148 % en avril 2020.

Des données complémentaires sur les bactériémies causées par des microorganismes hospitaliers ont fait l'objet d'une publication en 2022 [4].

Bactériémies à *S. pneumoniae* et *S. pyogenes*

Il s'est produit en 2020 une diminution globale des taux d'incidence des bactériémies, de 34 % pour *S. pneumoniae* et de 28 % pour *S. pyogenes* par rapport aux périodes témoins. L'analyse en séries temporelles a montré une réduction des taux mensuels entre mars et mai 2020, coïncidant avec la mise en œuvre des premières mesures de confinement draconiennes. À la fin de la période de confinement, les taux d'incidence ont légèrement réaugmenté, mais sont demeurés inférieurs aux prévisions basées sur les périodes témoins. La diminution mesurée en 2020 restait significative après stratification selon l'origine des bactériémies définie par l'intervalle de temps entre l'hospitalisation et la survenue de la bactériémie : communautaire, qui domine largement (4/5 des cas), ou hospitalière.

Des données complémentaires sur les bactériémies à *S. pneumoniae* et *S. pyogenes* ont fait l'objet d'une publication en 2022 [5].

Discussion

Nous avons montré qu'il s'était produit deux modifications importantes de l'incidence des bactériémies durant la première année de la pandémie de COVID-19 :

- une augmentation des taux de bactériémies causées par des microorganismes résistants aux antibiotiques et essentiellement d'origine nosocomiale (klebsielle, entérobactérie, pseudomonas, entérocoque, levure, etc.). Cela n'est pas surprenant étant donné que les infections bactériennes et fongiques graves, y compris les bactériémies, surviennent fréquemment pendant le séjour à l'hôpital de patients gravement malades et nécessitant le recours à des manœuvres invasives [2,3]. Durant la période de l'étude, un quart des patients atteints de la COVID-19 hospitalisés à l'AP-HP l'ont été en soins intensifs, ce qui indique clairement la gravité de leur état. L'afflux massif de patients atteints de la COVID-19 a entraîné une surcharge de travail et des bouleversements dans l'organisation des hôpitaux pendant la première vague. Une telle situation a rendu plus difficile l'application

des mesures de prévention contre les infections nosocomiales.

Les céphalosporines de 3^e génération ont été utilisées comme indicateur de résistance car ces antibiotiques sont utilisés au niveau européen et mondial pour évaluer la résistance bactérienne et la consommation [6–8]. Ce sont des antibiotiques injectables largement utilisés pour les infections graves en milieu hospitalier et recommandé à l'époque par la campagne « Surviving Sepsis » pour les patients COVID-19 [9]. Au cours de la même période, s'est produit une forte augmentation de la consommation de ces antibiotiques à l'AP-HP. Dans la littérature, on note une augmentation des hémocultures prélevées pendant la pandémie de COVID-19 en janvier-mars 2020 dans cinq hôpitaux de New York (ce qui a submergé la capacité des laboratoires et a entraîné une diminution de la durée d'incubation des flacons afin de libérer de l'espace dans les automates), mais cependant sans augmentation de l'incidence des bactériémies [10]. Le risque de bactériémies a été trouvé élevé chez les patients atteints de COVID-19 en soins intensifs à l'hôpital Tongji de Shanghai [11] et à l'Institut national des maladies infectieuses de Rome [12].

- une diminution des bactériémies d'origine communautaire et hospitalière à *S. pneumoniae* et *S. pyogenes*, concomitamment à la mise en œuvre dans la population générale de mesures préventives visant à freiner la pandémie de COVID-19. Ces résultats concordent avec plusieurs rapports basés soit sur l'ensemble de la population (données issues de systèmes de surveillance nationaux [13,14], soit sur des patients hospitalisés comme la population pédiatrique [15].

Au total, la pandémie de COVID-19 qui entraîné un nombre impressionnant de victimes (qui sera précisé par des études de surmortalité) et qui a eu un fort impact sur la gestion hospitalière et sur l'organisation sociale dans la population générale, a eu aussi des impacts opposés sur l'incidence des bactériémies dans les hôpitaux de l'AP-HP, selon les pathogènes et leur mode de transmission.

Liste des 25 hôpitaux inclus dans le travail : Ambroise Paré, Antoine Béclère, Armand Trousseau, Avicenne, Beaujon, Bicêtre, Bichat-Claude-Bernard, Cochin, Jean Verdier, Lariboisière, Louis Mourier, Paul Brousse, Pitié-Salpêtrière, Raymond Poincaré, Saint-Antoine, Saint-Louis, Tenon, Trousseau Bretonneau, Broca, Charles-Foix, Fernand Widal, René Muret, Rothschild, Sainte Périne-Rossini Chardon-Lagache

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol* 2021;29:930–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>.
- [2] Timsit J-F, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an

- expert statement. *Intensive Care Med* 2020;46:266–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05950-6>.
- [3] Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence* 2016;7:267–79, <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.
- [4] Amarsy R, Trystram D, Cambau E, Monteil C, Fournier S, Oliary J, et al. Surging bloodstream infections and antimicrobial resistance during the first wave of COVID-19: a study in a large multihospital institution in the Paris region. *Intern J Inf Dis* 2022;114:90–6.
- [5] Amarsy R, Fournier S, Trystram D, Monteil C, Raynaud X, Jarlier V, et al. Decrease of hospital- and community-acquired bloodstream infections due to *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during the first year of the COVID-19 pandemic: a time-series analysis in Paris region. *Am J Infect Control* 2022 [Epub ahead of print].
- [6] Organisation Mondiale de la Santé. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation 2017-2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [En ligne] Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf> (consulté le 8/12/2022).
- [7] Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* 2018;6:e619–29, [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30186-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4).
- [8] European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Surveillance Report. ISBN 978-92-9498-387-9. DOI 10.2900/22212.tockholm: ECDC; 2019. [En ligne] Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> (consulté le 8/12/2022).
- [9] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
- [10] Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during COVID-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol* 2020;58, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00875-20>.
- [11] Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:1958–64, <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>.
- [12] Cataldo MA, Tetaj N, Sella M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: an alarming “collateral effect”. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:290–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.004>.
- [13] Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health* 2021;3:e360–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00077-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00077-7).
- [14] Steens A, Knol MJ, Freudenburg-de Graaf W, de Melker HE, van der Ende A, van Sorge NM. Pathogen- and type-specific changes in invasive bacterial disease epidemiology during the first year of the COVID-19 pandemic in The Netherlands. *Microorganisms* 2022;10:972, <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms10050972>.
- [15] McNeil JC, Flores AR, Kaplan SL, Hulten KG. The indirect impact of the SARS-CoV-2 pandemic on invasive group A *Streptococcus*, *Streptococcus Pneumoniae* and *Staphylococcus Aureus* infections in Houston area children. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40:e313–6, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000003195>.