



HAL
open science

Infection grave à SARS-CoV-2 : évolution du profil des patients admis en réanimation au CHU d'Amiens-Picardie entre les deux premières vagues

Nour-El-Imane Taghboulit

► **To cite this version:**

Nour-El-Imane Taghboulit. Infection grave à SARS-CoV-2 : évolution du profil des patients admis en réanimation au CHU d'Amiens-Picardie entre les deux premières vagues. Pneumologie et système respiratoire. 2021. dumas-03522565

HAL Id: dumas-03522565

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03522565v1>

Submitted on 12 Jan 2022

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

2021

INFECTION GRAVE À SARS-CoV-2 :

**EVOLUTION DU PROFIL DES PATIENTS ADMIS EN
RÉANIMATION AU CHU D'AMIENS-PICARDIE
ENTRE LES DEUX PREMIÈRES VAGUES**

N° de thèse : 2021 - 142

**THESE POUR LE DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN
MEDECINE - SPECIALITE PNEUMOLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2021 par

Nour-El-Imane TAGHBOULIT

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur JOUNIEAUX Vincent

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur ANDREJAK Claire
Monsieur le Docteur LANOIX Jean-Philippe
Monsieur le Docteur DOUADI Youcef

DIRECTEUR :

Monsieur le Docteur BASILLE Damien



Remerciements

A Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du Service de Pneumologie, Pôle "Cœur - Thorax - Vaisseaux"

Responsable du Service de Soins continus respiratoires

Pôle « Anesthésie – Réanimations »

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être le président de mon jury.

Merci pour votre disponibilité, votre pédagogie, votre bienveillance.

Merci pour toutes les connaissances transmises durant ces quatre années d'internat.

Remerciements

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Pneumologie

Je te remercie de me faire le privilège de participer à mon jury.
Merci infiniment pour ta bienveillance, ta patience, ta passion pour la pneumologie et
l'infectiologie que tu sais si bien partager.

Remerciements

Monsieur le Docteur Jean-Philippe LANOIX

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Maladies infectieuses et tropicales

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse.
Soyez certain de mon profond respect.

Remerciements

Monsieur le Docteur Youcef DOUADI

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Merci Youcef d'avoir accepté de participer à ce jury.

Merci pour ton enthousiasme, ta bonne humeur, ta bienveillance, ta passion.

Merci pour ta pédagogie, pour toutes les connaissances transmises durant ces quatre années, j'ai gagné en assurance en travaillant à tes côtés.

Remerciements

Monsieur le Docteur Damien BASILLE

Praticien Hospitalier

Pneumologie

Je te remercie de me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse.
Merci pour ta patience, ton aide si précieuse, ton calme légendaire (même quand le document Word et le fruit d'une heure de travail disparaît subitement sans sauvegarde...), ta disponibilité et ta grande bienveillance.

Remerciements

A ma Famille

Merci à mes parents, *Papa*, de m'avoir encouragée, soutenue et supportée pendant toute ma scolarité, d'avoir été un super coach (surtout en P1...), de m'avoir transmis ton ambition. Je ne serais pas médecin sans toi... Merci *Maman* de m'avoir écoutée, de me pousser à me surpasser, merci pour le soir de l'ECN, pour tous les tupperwares depuis 10 ans ... Sans toi non plus je ne serais pas médecin...
Je vous aime.

Merci à mes frères *Faïssal* et *Yassine*, de rire à mes blagues même quand elles ne sont pas drôles...

Merci à toute ma famille.

Remerciements

A mes Amies

Sarah, première rencontre amiénoise ! Co-interne d'abord puis grande confidente et amie. L'internat n'aurait pas été le même sans toi. Merci pour ton écoute, ton amitié, ton humour et ton grain de folie.

Karina, Lydia merci pour toutes ces soirées, pour votre sauvetage et vos talents de serrurières (merci à Didier...), *Nesrine* merci pour nos diners st quentinois puis amiénois !

Oumaima, merci pour tout, en particulier pour avoir pris soins de moi après ma première garde, *Chloé, Clara*, merci pour notre week-end insolite et no limit !

Eva, merci pour ta joie de vivre, le soutien et pour le coaching en shopping !

Samira merci pour nos balades post garde, *Azrat* merci pour ton calme, ta si grande bienveillance et ta générosité.

Rajaa, merci pour tous nos fous rires, à ces moments partagés durant l'externat et ensuite.

Remerciements

A mes co-internes

Merci *Pauline* pour notre duo lors des premières gardes de chef ! Merci *Marc-Antoine* pour notre binôme de choc ;)

Julia, Marie, Louis, Kelly, Nicolas, merci pour tous ces moments partagés, pour les rires, le soutien, les voyages DES, les soirées jeux de société. (*Vincent*, je ne te remercie pas pour avoir quitté la pneumologie...)

A mon co-interne de réa COVID, merci *Souheil* !

A mes co-internes de St Quentin : *Morgane, Marie, Maxime* : un des meilleurs semestres de l'internat merci pour tous ces éclats de rires !

A mes co-internes de Réa Med : *Sophie, Caroline, Mathilde, Orane, Antonine, Alexandra, Julien, Guillaume, Hortense* merci pour cette ambiance exceptionnelle, pour votre humour, pour notre complicité durant les staff !

Aux chefs

Aux jeunes (anciennement co-internes pour certains...) : *Ugo, Mélanie, Lola, Chloé, Florence, Alice, Marlène, Ozaire*. Merci pour l'accueil et le coaching des débuts !

Alice, merci du coup de pouce pour le titre de cette thèse !

Aux seniors de pneumologie qui m'ont transmis connaissance, passion et humanité : *Claire P, Géraldine, Camille, Mickael, Hortense, Claire A. Damien, Isabelle, Bénédicte, Julien*. Merci infiniment. Merci *Pierre-Alex* pour ta pédagogie, pour ton humour et pour m'avoir transmis le goût de la réa.

Aux chefs de St Quentin : *Charles, Youcef, Isabelle, Manu, Rémi, Houcine*. Merci infiniment pour cette ambiance de travail exceptionnelle, la pédagogie, la bienveillance. Travailler à vos côtés m'a donné davantage confiance en moi, il y a eu un avant et après St Quentin dans mon parcours, je vous suis très reconnaissante.

Au duo du sommeil : *Aurélie, Mathilde* merci de l'accueil, de la rigueur et pour la passion du sommeil !

Aux chefs de la clinique : *Stéphanie, Hortense, Nicolas, Olivier, Youcef* et *Charles. A Serge* et *David*.
Merci pour l'accueil, la passion, la bonne humeur, pour votre humanité et votre bienveillance. Merci
Stéphanie pour les techniques de relaxation durant les fibros !

Charles, un merci particulier pour la passion de l'endoscopie, pour notre premier EBUS, merci pour ta
pédagogie. En travaillant à tes côtés, j'ai gagné en confiance et j'ai eu l'impression que tout était
possible. Merci pour être un si bon coach, pour ta bonne humeur et pour toutes tes anecdotes !

Aux chefs de la réa med, merci de votre pédagogie et toutes les connaissances transmises, ce fut un
semestre enrichissant.

Aux équipes paramédicales

Merci à tous pour votre travail pas toujours facile.

Merci *Christelle* pour le soutien et l'organisation durant le stage en HDS.

Merci *Nouara* pour tout, pour être à l'écoute, pour ta bonne humeur et ton sourire permanent, pour les
petits cafés après les gardes.

Merci *Thierry* pour être un kiné au TOP ! Ne changes surtout pas !

Merci à tous...

Table des matières

Abréviations	- 20 -
Introduction	- 21 -
1) Le SARS-CoV-2	- 21 -
2) Atteinte clinique et physiopathologie	- 22 -
3) Épidémiologie et facteurs de risque d'infection grave à SARS-CoV-2	- 23 -
a. Épidémiologie en France et dans la Somme	- 23 -
b. Facteurs de risque d'infection grave à SARS-CoV-2	- 24 -
c. Groupe sanguin et COVID-19	- 25 -
d. Mortalité	- 25 -
4) La prise en charge des patients sévères en réanimation	- 25 -
a. Techniques d'oxygénation et de ventilation	- 26 -
b. Techniques annexes d'optimisation du rapport ventilation - perfusion.....	- 28 -
5) Traitements expérimentaux proposés dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2...	29 -
a. Lopinavir ritonavir	- 29 -
b. Hydroxychloroquine.....	- 30 -
c. Remdesivir	- 30 -
d. Tocilizumab	- 30 -
e. Résultats de l'étude Discovery et Solidarity.....	- 31 -
f. Corticothérapie	- 31 -
g. Anticoagulation	- 32 -
6) Comparaison des patients et de la prise en charge entre les 2 premières vagues	- 32 -
Matériel et Méthode	- 34 -
1) Objectifs et type d'étude :	- 34 -
2) Population	- 34 -
a. Critères d'inclusion	- 34 -
b. Critères d'exclusion :	- 35 -
3) Définitions :	- 35 -
a. Corticothérapie :	- 35 -
b. Anticoagulation :	- 35 -
c. Atteinte extra-respiratoire liée à l'infection COVID-19.....	- 36 -
4) Collecte des données	- 36 -
5) Analyse	- 37 -
Résultats	- 39 -
1) Descriptif de la population	- 39 -
a. Terrain et comorbidités	- 40 -
b. Symptômes de l'infection à SARS-CoV-2 à l'admission.....	- 42 -
2) Explorations paracliniques	- 43 -
a. Imagerie thoracique	- 43 -
b. Microbiologie et examens biologiques	- 44 -
3) Prise en charge	- 45 -
4) Évolution et complication durant l'hospitalisation	- 47 -
5) Analyse de survie	- 49 -

Discussion	- 51 -
1) Principaux résultats	- 51 -
a. Prise en charge et mortalité.....	- 51 -
b. Symptômes	- 54 -
c. Explorations paracliniques	- 54 -
2) Forces de l'étude	- 55 -
3) Limites de l'étude	- 56 -
Conclusion	- 56 -
Annexes	- 57 -
1) Annexe 1 - Charlson Comorbidity index	- 57 -
Bibliographie	- 58 -

Abréviations

- AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- AVDS : Acute Vascular Distress Syndrome
- CCI : Charlson Comorbidity Index
- CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
- DV : Décubitus ventral
- ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation veino-veineuse
- FIO₂ : Fraction inspirée en oxygène
- GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire
- GFHT : Groupe d'Étude Français sur l'Hémostase et la Thrombose
- HR : Hazard Ratio
- IC : Intervalle de Confiance
- IFN : Interféron
- IMC : Index de masse corporel
- IOT : Intubation orotrachéale
- IRA : Insuffisance respiratoire aigu
- NO : Monoxyde de carbone
- OHD : Oxygénothérapie haut débit
- OR : Odd ratio
- SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- VNI : Ventilation non invasive
- PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- PEP : Pression expiratoire positive
- PO₂ : Pression artérielle en oxygène
- RR : Risque relatif
- RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction
- SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu
- SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
- USC : Unité de soins continus
- VNI : ventilation non invasive

Introduction

La pandémie d'infection à SARS-CoV-2 nommée COVID-19 par l'OMS en février 2020 a débuté en Chine dans la ville de Wuhan en décembre 2019 puis s'est rapidement propagée dans le monde entier. A ce jour on compte plus de 220 millions de contaminations et 4,5 millions de décès.

La forme la plus sévère, responsable de nombreux décès en réanimation, est celle du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La mortalité d'un patient admis en réanimation pour une infection à SARS-CoV-2 est d'environ 30 %. (1)

Au CHU d'Amiens, la première admission en réanimation ou unité de soins intensif (USI) d'un patient pour infection grave à SARS-CoV-2 date du 28 février 2020.

1) Le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a été identifié pour la première fois le 07 janvier 2020. Il s'agit d'un virus ARN simple brin de la famille des Coronaviridae. Son diamètre est de 60 à 140 nm. Il possède un génome de 29,8 kilobase. (2,3)

Il présente à sa surface 4 glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE), la protéine de membrane (M) et d'enveloppe (E) ; ainsi que la protéine de capsid (N). (4) (Figure 1)

La protéine Spike est essentielle à son entrée dans la cellule hôte via le récepteur ACE 2, et a été étudié comme antigène cible pour le développement de la vaccination.

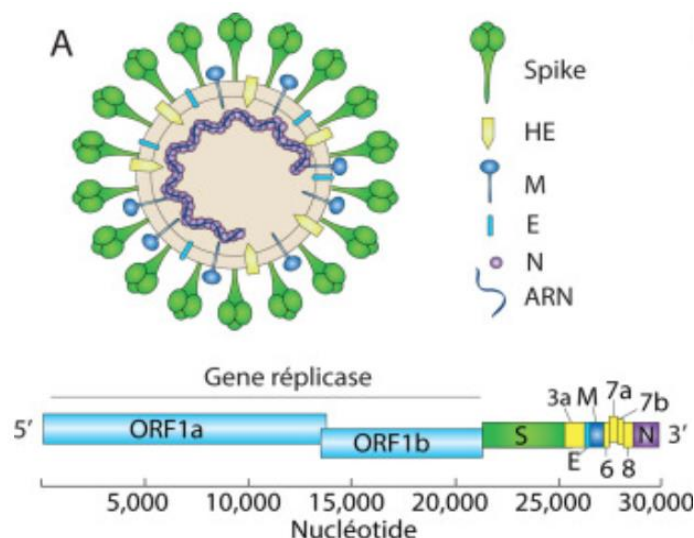


Figure 1 : Le SARS-CoV-2 (4)

2) Atteinte clinique et physiopathologie

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une atteinte variable avec un tableau clinique allant d'un portage asymptomatique à une défaillance multiviscérale. La période médiane d'incubation est d'environ 4 jours, avec une prédominance d'infection chez les hommes. (5)

Dans la série de 1099 patients atteints par le SARS-CoV-2 décrite par Guan et al. en janvier 2020, la fièvre était présente chez 88.7% des patients, les autres symptômes les plus fréquents étaient : la toux (67.8%), la nausée et vomissements (5%), la diarrhée (3.8%). (5)

On décrit typiquement un syndrome pseudo grippal comprenant fièvre et altération de l'état général associé à des signes respiratoires en cas de pneumopathie. Dans un certain nombre de cas, il est également observé des signes extra respiratoires tels qu'une insuffisance rénale, une symptomatologie digestive ou neurologique notamment. Le point commun entre ces différentes atteintes est un emballement du système immunitaire responsable d'une endothéliopathie diffuse. (6)

L'atteinte respiratoire et son évolution vers le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) est l'atteinte qui conditionne le pronostic. Le SDRA est défini par 4 critères selon la définition de Berlin : une insuffisance respiratoire aiguë se développant dans les 7 jours après le début de la symptomatologie, nécessitant une ventilation mécanique avec une pression expiratoire positive (PEP) de plus de 5 cm d'H₂O, une hypoxémie définie par un rapport PO₂/FIO₂ <300mmHg, des opacités pulmonaires visualisées sur l'imagerie thoracique sans rapport avec une surcharge hydrostatique. (7) Les conséquences immédiates du SDRA sont une hypoxémie profonde associée à une diminution de la compliance pulmonaire, ainsi qu'une augmentation du shunt intrapulmonaire et de l'espace mort.

La description scanographique des pneumopathies à SARS-CoV-2 correspond à des images en verre dépoli et/ou de condensations pulmonaires bilatérales, diffuses prédominantes en périphérie. Sont décrites également des images de réticulations et de crazy paving. (8)

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte respiratoire restent mal connus. L'atteinte pulmonaire semble être liée à la dysrégulation immunitaire et la cascade inflammatoire déclenchée par l'infection virale. En cas de SDRA, les descriptions histologiques sont celle du dommage alvéolaire diffus avec la description d'œdème alvéolaire, d'hyperplasie des pneumocytes de type 2, d'infiltrats fibroblastiques, macrophagiques et lymphocytaires et la présence de membranes hyalines. On décrit dans les cas les plus sévères des dépôts

endoalvéolaires de collagène de type I et II sécrétés par les fibroblastes impliquant une évolution vers une fibrose pulmonaire.

Il existe ainsi plusieurs spécificités du SDRA dans le cadre de la COVID-19 : 1) une discordance fréquente entre le niveau d'hypoxémie très sévère présentée par de nombreux patients et une compliance relativement conservée du système respiratoire (9) ; 2) une atteinte endothéliale particulièrement importante avec des phénomènes thrombotiques accrus par rapport aux autres causes de SDRA. (10–12) Notre équipe a également décrit un autre mécanisme susceptible de participer à l'hypoxémie au cours du COVID-19 : l'AVDS (acute vascular distress syndrome) correspondant à la présence de modifications vasculaires induisant un shunt intrapulmonaire droit-gauche. (13–16)

3) Épidémiologie et facteurs de risque d'infection grave à SARS-CoV-2

a. Épidémiologie en France et dans la Somme

En France, les trois premiers cas officiellement recensés de COVID-19 datent du 24 janvier 2020 à Bordeaux. Se succèdent par la suite plusieurs clusters détectés dans toute la France dont le deuxième dans l'Oise en février 2020. L'augmentation des cas se poursuit poussant le gouvernement à déclarer un premier confinement le 17 mars 2020.

La situation se stabilise durant l'été avant une nouvelle ascension de l'incidence des cas positifs et des hospitalisations à partir de fin août 2020 correspondant au début de la seconde vague (figure 2).

L'évolution de l'épidémie dans le département de la Somme s'est déroulée à l'image de celle en France, il a ainsi été distingué une première « vague » de patients atteints de la COVID avec un pic de 77 patients hospitalisés en réanimation dans la Somme le 09 avril 2020, puis une « deuxième vague » moins importante correspondant à la ré-ascension des cas à partir de septembre 2020 et un pic atteint le 15 novembre avec 38 patients hospitalisés en réanimation au maximum. (17)

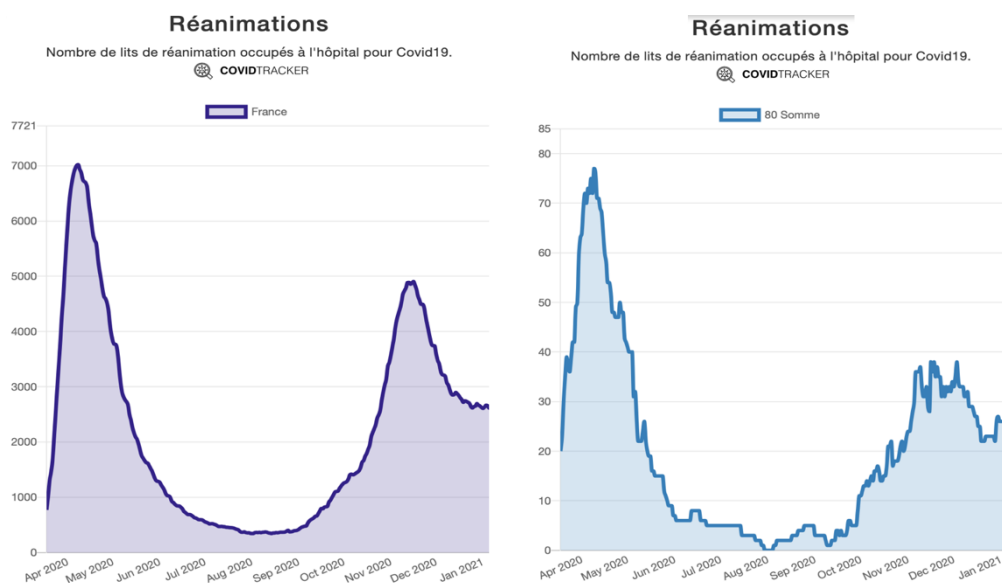


Figure 2 : Hospitalisations en réanimation en France et dans la Somme durant les 2 premières vagues (17) <https://covidtracker.fr/covidexplorer/>

b. Facteurs de risque d'infection grave à SARS-CoV-2

Les facteurs de risque d'évolution défavorable d'une infection à SARS-CoV-2 sont largement décrits dans la littérature, on retrouve principalement le sexe masculin, la présence de comorbidités et en particulier l'obésité. (18) Dans la méta-analyse portant sur 59 articles comprenant au total 36 470 patients, Pijls BG et al. décrivent ainsi dans la population masculine un risque relatif (RR) d'admission en USI de 1.38 (95%IC [1.09–1.74]) et de mortalité de 1.5 [1.18–1.91]. De même dans la population âgée de plus de 70 ans, il est décrit un RR d'admission en USI de 2.70 [1.59–4.60] et de mortalité de 3.61 [2.7–4.84]. (19)

L'immunosuppression ou encore le diabète sont d'autres comorbidités associées à un risque plus élevé d'admission en réanimation avec un risque relatif respectivement de 1.29 [1.13-1.47] et 1.13 [1.03-1.24] décrit dans la série américaine de 2491 patients décrite par Kim et al. (20) Parmi les patients admis en réanimation, les facteurs de risque d'augmentation de mortalité ont été étudiés par Taylor et al. dans la méta-analyse comprenant 58 études et 44 305 patients. L'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale, les maladies cardiovasculaires l'insuffisance respiratoire et le cancer étaient associés à une plus grande mortalité. L'insuffisance rénale était le facteur de risque de mortalité le plus important avec un Odds Ratio (OR) de 2.39 [1.68- 3.40]. (21)

c. Groupe sanguin et COVID-19

Il a été décrit dans la littérature que le groupe sanguin pourrait avoir un rôle dans l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2. Dans la série de patients de Wuhan et Shenzhen, Zhao et al décrivent ainsi une plus grande proportion de patients ayant un groupe A et moins de O parmi les patients infectés par le virus comparés à la population générale. (22) De façon similaire, on retrouve dans la méta-analyse italienne et espagnole menée par Ellinghaus et al. un plus grand risque d'infection à SARS-CoV-2 parmi les patients A et un plus faible risque parmi les O. (23) Concernant l'association entre groupe sanguin et risque d'intubation ou de décès, dans la série de 14 112 patients, Zietz et al. décrivent un risque plus faible d'intubation ou de décès chez les patients ayant un groupe A comparés aux AB ou O. Le groupe B ne semble pas être un facteur de risque pour une évolution favorable ou non avec un plus grand risque d'intubation mais une plus faible mortalité décrite comparé au groupe O.

Il semble exister un lien plus important entre rhésus et infection à SARS-CoV-2, intubation orotrachéale ou évolution vers le décès, avec un rhésus négatif semblant protecteur. (24)

d. Mortalité

La mortalité des patients admis en réanimation pour une infection grave à SARS-CoV-2 varie entre 30 et 40% en moyenne selon les études.

Lors de la première vague, en mai 2020, dans une méta-analyse comprenant 24 études observationnelles et 10 150 patients pris en charge dans des unités de réanimation pour infection grave à SARS-CoV-2 en Asie, Europe et Amérique du Nord, Armstrong et al. décrivent ainsi une mortalité de 41.6% [34.01-49.7]. (25) En Afrique, on note une mortalité plus élevée, dans l'étude multicentrique observationnelle menée par ACCOS investigators portant sur une cohorte de 6779 patients hospitalisés dans 64 centres entre mai et décembre 2020, la mortalité des patients admis en réanimation était de 48,2% [46,4-50]. (26)

4) La prise en charge des patients sévères en réanimation

La prise en charge en réanimation repose principalement sur l'optimisation de l'oxygénation et de la ventilation. Plusieurs supports d'oxygénation et de ventilation peuvent ainsi être utilisés :

a. Techniques d'oxygénation et de ventilation

- L'oxygénothérapie à haut débit (OHD)

L'OHD est une technique entre l'oxygénothérapie conventionnelle et la ventilation mécanique. Au début de la pandémie, son utilisation a été limitée au profit de l'intubation oro-trachéale, en raison de la majoration de la transmission virale par aérosols lors de l'utilisation des canules d'OHD.

Dans une étude multicentrique rétrospective observationnelle portant sur 274 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2, A. Demoule et al. ont observé un certain bénéfice à l'OHD, avec une diminution de la probabilité d'intubation, sans toutefois de différence de survie entre les patients ayant eu recours à l'OHD et ceux traités par oxygénothérapie conventionnelle. (27) L'utilisation de cette technique a tout de même l'intérêt de pouvoir prendre en charge les patients sévères dans des unités de soins intermédiaires et ainsi de juguler l'afflux de patients en réanimation.

- La Pression Positive Continue ou Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

La CPAP n'a pas montré son efficacité dans la prise en charge des SDRA, elle a cependant été utilisée durant la pandémie à SARS-CoV-2 comme technique d'oxygénothérapie intermédiaire sans cependant montrer d'effet bénéfique sur la mortalité. Dans une étude portant sur 66 patients hospitalisés pour une pneumopathie documentée à SARS-CoV-2, Oranger et al ont comparé l'utilisation d'une oxygénothérapie conventionnelle à l'utilisation de la CPAP (20 patients étaient traités par oxygénothérapie conventionnelle et 46 patients par CPAP entre 8 et 20 cmH₂O au minimum 2 fois 2h dans la journée). Ils observaient une tendance à la diminution du recours à l'intubation sur la période où la CPAP a été utilisée, avec toutefois une puissance insuffisante pour évaluer son impact sur la mortalité. (28)

- La Ventilation non invasive (VNI)

L'efficacité de VNI dans l'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) fait l'objet de controverses dans la littérature. En effet plusieurs méta-analyses se sont intéressées au sujet mais soulèvent le problème de l'hétérogénéité des patients et des causes d'IRA. Il peut ainsi être citée la méta-analyse publiée en 2016 portant sur 17 études randomisées contrôlées et 1886 patients menée par Xu et al. observant une diminution du taux d'intubation oro-trachéale, de la durée

d'hospitalisation en réanimation ainsi qu'une diminution de la mortalité dans le groupe de patients ayant bénéficié de VNI. (29) D'autres études ont des résultats plus mitigés, Agarwal et al. dans la méta-analyse de 2003 menée sur 3 études et 111 patients ne montre pas de bénéfice ni sur le recours à l'IOT ni sur la survie. (30) En 2010, le même auteur observe cette fois dans une autre méta-analyse portant sur 13 études et 540 patients que la VNI est associée à une diminution du taux d'IOT de 50% et à une diminution de la mortalité de 65%. (31)

Des données concernant l'utilisation de la VNI spécifiquement dans la prise en charge d'IRA secondaire à la COVID n'ont pas été retrouvées dans l'étude de la littérature.

Ces techniques (l'OHD, la CPAP et la VNI) ont pour limites principales d'une part de favoriser la diffusion de particules virales dans l'environnement et ainsi risquer la transmission de l'infection au personnel soignant et d'autre part de retarder l'intubation.

- La ventilation mécanique

Les stratégies de ventilation protectrices ont montré leur bénéfice dans la prise en charge des patients atteints de SDRA. Elles permettent la limitation des lésions induites par ventilations mécaniques (VILI) et ainsi la réduction du volotraumatisme. Les dernières recommandations en vigueur de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) sur la prise en charge du SDRA datent de 2018. Elles recommandent l'utilisation d'un faible volume courant de l'ordre de 6 ml/Kg de poids prédit par la taille, avec une fréquence respiratoire initiale relativement haute entre 25 et 30/min et la réévaluation au minimum toutes les 24h de l'efficacité et de la tolérance des paramètres ventilatoires et thérapeutiques, l'objectif étant de maintenir une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O.

- L'Extracorporel Membrane Oxygenation veino-veineuse (ECMO-VV)

Dans les recommandations de la SRLF, l'ECMO-VV, technique d'oxygénation extracorporelle, est indiquée dans la prise en charge des SDRA réfractaires et persistants ne répondant pas à la ventilation mécanique (rapport PO₂/FIO₂ <80). (32) Initialement le recours à l'ECMO-VV dans le SDRA COVID a connu un taux d'échec élevé avec plus de 90% de mortalité (33) amélioré par la suite grâce à une meilleure sélection de patients plus jeunes avec peu de comorbidités. (34)

b. Techniques annexes d'optimisation du rapport ventilation - perfusion

- Le décubitus ventral (DV)

Il est recommandé dans la prise en charge des SDRA de réaliser des séances de décubitus ventral d'au moins 16h lorsque le rapport PO₂/FIO₂ (P/F) est ≤ 150 mmHg. Dans ces conditions, le DV a montré son efficacité dans la diminution de la mortalité. (32) Ces recommandations se basent sur l'étude PROSEVA réalisée au sein de 27 services de réanimation montrant une réduction de la mortalité dans le groupe de patients ayant bénéficié de 4 séances de DV pour des rapports P/F ≤ 150 mmHg malgré une ventilation protectrice (Vt de 6ml/kg), une FIO₂ d'au moins 60% et une PEP d'au moins 5 cmH₂O. (35)

Par analogie à la prise en charge des patients atteints de SDRA sous ventilation invasive, la réalisation de séances de décubitus ventral a également été proposée aux patients en ventilation spontanée. L'acceptation et la tolérance de la technique paraissent malheureusement limitées, et le bénéfice semble également modeste, avec une réponse sur l'oxygénation dans seulement 25 % des cas, volontiers non persistante au décours. (36) Aucun bénéfice de la technique n'a pu être démontré concernant le recours à l'intubation ou la mortalité. (37)

De façon plus générale le décubitus ventral vigile a déjà été étudié dans la littérature dans la prise en charge de SDRA et de détresses respiratoires. Ainsi dans une méta-analyse portant sur 16 études randomisées et 243 patients entre janvier 2000 et juillet 2020, Tan et al. ont observé une amélioration du rapport PO₂/FIO₂ de 47.89% [28.12-67.66] en moyenne à la fois chez des patients COVID-19 et non COVID-19. (38)

- Le monoxyde d'azote inhalé (NO)

Le NO est naturellement produit par les cellules endothéliales et a pour propriété d'entraîner une vasodilatation en augmentant le taux de GMP cyclique dans les cellules musculaires lisses. Il possède également selon la concentration des effets anti inflammatoires (en atténuant l'activation leucocytaire), une activité bronchodilatatrice et facilite la production de surfactant. Par voie inhalée, le NO a un effet de vasodilatation artérielle pulmonaire mais pas d'effet systémique, ainsi il permettrait d'améliorer le rapport ventilation perfusion.

Dans les recommandations sur la prise en charge des SDRA, les experts suggèrent la possibilité d'utilisation du NO inhalé en cas de SDRA réfractaire malgré ventilation protectrice et séances

de DV avant d'avoir recours à l'ECMO. L'utilisation de NO inhalé n'a cependant pas montré de diminution de la mortalité dans la littérature. (32)

L'utilisation du NO dans la prise en charge du SDRA COVID a été étudiée dans plusieurs études reprises dans la méta-analyse de Prakash et al. publiée en juin 2021. Celle-ci porte sur 14 études rétrospectives ou prospectives ayant randomisé au total 423 patients montrant une amélioration du rapport PO₂/FIO₂ après administration de NO inhalé sans montrer d'effet cependant sur la mortalité. (39) Il semblerait d'après l'étude de Longobardo et al. que le bénéfice du NO sur l'oxygénation dans le SDRA COVID soit moins important que dans le SDRA non COVID avec une amélioration du P/F pour 40% vs. 77% des patients sans que ces résultats soit significatifs (p= 0.07). (40)

- L'almitrine (vectarion ®)

L'almitrine est utilisé pour diminuer le shunt intrapulmonaire, améliorant ainsi le rapport ventilation perfusion, il a ainsi été proposé dans la prise en charge des SDRA COVID.

Dans l'étude de Barthélémy et al. menée sur 19 patients pris en charge en réanimation pour un COVID grave à l'hôpital Lariboisière à Paris, l'almitrine était associé à une augmentation du rapport PO₂/FIO₂ (avec une médiane passant de 79 [64-100] à 117 [81-167] ; p= 0.001) mais sans amélioration de l'évolution clinique des patients. (41)

5) Traitements expérimentaux proposés dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2

Durant la première vague de l'épidémie, plusieurs traitements ont été utilisés : des antiviraux : remdesivir, lopinavir-ritonavir ; des immuno-modulateurs : tocilizumab, corticoïde ou encore l'hydroxychloroquine avec de pauvres résultats pour la plupart d'entre eux.

a. Lopinavir ritonavir

Le lopinavir-ritonavir est une association de deux antiviraux utilisés contre le VIH : le lopinavir est un inhibiteur de protéase, le ritonavir agit d'une part comme inhibiteur du métabolisme induit par le CYP3A et d'autre part également comme inhibiteur de la protéase aspartyl du VIH (activité par voie orale). Il a montré une efficacité contre le SARS-CoV dans plusieurs études. (42)

Concernant le SARS-CoV-2, dans l'étude randomisée contrôlée menée par Cao et al. publiée en mars 2020, portant sur 199 patients hypoxiques pris en charge pour COVID-19, 99 patients

étaient traités par lopinavir-ritonavir contre 100 recevant uniquement les soins standards. Il n'existait pas d'amélioration clinique significative dans le groupe traitement malgré une tendance à la diminution de la mortalité à J28 mais non significative. (43)

b. Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine a montré une activité antivirale in-vitro pour de nombreux virus dont le SARS-CoV-2. (44–46) Il n'a pas été montré cependant de bénéfice clinique in-vivo au traitement par hydroxychloroquine ni dans la prise en charge de patients atteints par la COVID-19 ni comme traitement prophylactique post exposition. (47,48)

c. Remdesivir

Le remdesivir est une prodrogue, analogue nucléotidique de l'adénosine triphosphate (ATP). Il inhibe de façon compétitive l'ARN polymérase de divers virus dont le SARS-CoV-2. Il a été montré sur des études in-vitro réalisées sur des cellules épithéliales respiratoires humaines une inhibition de la réplication de coronavirus incluant le MERS CoV (49) ainsi que le SARS-CoV-2. (45) Il a donc été proposé comme traitement potentiel dans la prise en charge des patients admis pour COVID-19 et utilisé au début de la pandémie. Au CHU d'Amiens, il a principalement été prescrit dans le cadre du protocole Discovery.

d. Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs de l'Interleukine 6 (Il 6). L'Il6 est un acteur majeur de l'orage cytokinique décrit dans l'infection à SARS-CoV-2 responsable des manifestations cliniques de la COVID.

Dans la méta-analyse de 40 études observationnelles et 7 études randomisées contrôlées menée par Conti et al. portant sur 9640 patients admis pour COVID-19 recevant les soins standards et du tocilizumab vs. 5556 patients traités uniquement par soins standards, il a été montré un certain bénéfice dans l'utilisation du tocilizumab dans la survie des patients (OR : 0.41 [0.14-0.68] ; $p < 0.001$). (50)

En juin 2021, le Haut Conseil de Santé Publique suggère la possibilité d'utilisation du tocilizumab après discussion collégiale chez les patients admis en réanimation ou USI pour COVID après évaluation du bénéfice/risque en cas d'absence d'amélioration malgré 48h de soins courants incluant de la dexaméthasone.

e. Résultats de l'étude Discovery et Solidarity

Devant l'ampleur de la pandémie il a fallu rapidement avoir des réponses sur le potentiel bénéfique de ces traitements dans la prise en charge des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2.

Il a ainsi été mis en place une large étude randomisée contrôlée ouverte multicentrique (DisCoVeRy) menée par l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (l'INSERM) afin d'évaluer efficacité et la sécurité de 4 stratégies thérapeutiques chez des patients oxygénorequérants hospitalisés pour COVID-19 :

- Traitement standard (standard of care : SoC),
- SoC + remdesivir ;
- SoC + lopinavir-ritonavir ;
- SoC + hydroxychloroquine ;
- SoC + lopinavir-ritonavir + Interferon- β -1a.

Le critère de jugement principal était la mortalité à J15. 583 patients au total ont pu être analysés. (47)

Les bras contenant les traitements par loponavir-ritonavir +/- IFN- β -1 et hydroxychloroquine ont été stoppés prématurément pour futilité. Aucune des quatre stratégies thérapeutiques n'a montré de bénéfice sur l'évolution clinique à J15.

L'étude Solidarity menée par l'Organisation Mondiale de la Santé est une étude plus large, englobant Discovery, portant sur 11 330 patients dans 405 centres hospitaliers de 30 pays. Aucune des 4 stratégies thérapeutiques (remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, IFN avec ou sans lopinavir) étudiées n'avait montré de bénéfice sur la mortalité ni sur la durée d'hospitalisation dans l'infection à SARS-CoV-2. (51)

f. Corticothérapie

L'utilisation d'une corticothérapie dans la COVID repose sur l'intérêt d'atténuer la réponse immunitaire excessive causée par le virus et responsable de l'évolution vers un SDRA et la défaillance multiviscérale. Il a rapidement été recommandé par le Haut Conseil de Santé Publique en novembre 2020 l'application du protocole Recovery soit une dose de dexaméthasone de 6 mg par jour durant 10 jours.

En effet l'étude Recovery portant sur 2104 patients assignés au bras dexaméthasone contre 4321 patients recevant un traitement par soins courants uniquement a montré une amélioration du pronostic des patients hospitalisés pour COVID-19 traités par dexaméthasone. Il existait une diminution de la mortalité à 28 jours avec un RR de 0.83 [0.75-0.93] ; $p < 0.001$. (52)

g. Anticoagulation

Devant les phénomènes inflammatoires et thrombotiques majorés dans la COVID, il a rapidement été supposé qu'un traitement anticoagulant pourrait améliorer le pronostic des patients. Il a été proposé par le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire et le Groupe d'Étude Français sur l'Hémostase et la Thrombose (GIHP et le GFHT) une stratégie thérapeutique d'anticoagulation adaptée au facteurs de risque thromboembolique des patients, à leur gravité clinique et à des critères reflétant leur niveau d'inflammation (taux sérique de fibrinogène) afin de guider les praticiens dans le niveau d'anticoagulation (préventive, préventive renforcée et curative) à proposer aux patients. (53)

Cependant persistait l'incertitude de l'efficacité et la sécurité d'un traitement anticoagulant curatif chez ces patients. L'étude récente multicentrique randomisée contrôlée publiée en août 2021 dans le New England Journal of Médecine, menée sur 1098 patients hospitalisés en réanimation n'a pas montré de bénéfice sur la survie à une anticoagulation curative. (54)

6) Comparaison des patients et de la prise en charge entre les 2 premières vagues

Entre la première et la deuxième vague de la pandémie, on a pu constater une franche évolution des prises en charge des patients atteints de la COVID. Par ailleurs, la population des patients est restée la même à priori (la vaccination n'ayant pas débutée, il n'y a pas eu de sélection de patients plus ou moins aptes à développer la maladie durant la seconde vague), tout comme le virus pour lequel aucun variant n'était décrit à ce moment de la pandémie.

Il a donc été licite de proposer de comparer les patients admis pour COVID grave entre la première et la seconde vague afin d'évaluer si le changement de thérapeutique a permis une amélioration du pronostic de ces patients.

Peu d'études ont été réalisées sur le sujet, Contou et al ont étudié les caractéristiques et l'évolution des patients admis en réanimation pour COVID grave, 82 patients durant la première vague et 50 durant la seconde. Il n'existait pas de différences de caractéristiques cliniques entre les 2 groupes. Concernant leur prise en charge, tous les patients de la 2^{ème} période contrairement

à la première recevaient des glucocorticoïdes ainsi qu'une prophylaxie antithrombotique avec une posologie intermédiaire ou curative. Cependant aucune différence en terme de mortalité n'était mise en évidence. (55)

Dans l'étude suisse menée par Wolfisberg et al. incluant des patients admis pour infection grave à SARS-CoV-2 durant la première (100 patients) et la deuxième vague (386 patients), la durée médiane d'hospitalisation après le début des symptômes était plus courte sur la deuxième vague mais sans différence significative en terme de mortalité (19% de mortalité durant les 2 périodes). Toutefois davantage de patients avaient bénéficié d'une réhabilitation respiratoire durant la seconde vague. Les auteurs se sont intéressés aux facteurs de risques de mortalité avec une augmentation du risque retrouvé concernant l'âge, le sexe masculin ainsi que le score de Charlson ajusté à l'âge. (56)

Dans l'étude Martinot et al. portant sur 805 patients hospitalisés au centre hospitalier de Colmar pour COVID était observée cette fois une diminution de l'admission en réanimation et une diminution significative de la mortalité lors de la seconde vague (respectivement sur la vague 1 et 2 : 19.1% vs.12.7% de mortalité, OR : 0.61 [0.37-0.98]. (57)

Matériel et Méthode

1) Objectifs et type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle. Notre objectif principal était de comparer les patients admis en réanimation ou en USI au CHU d'Amiens pour une infection grave à SARS-CoV-2 durant les 2 premières vagues de la pandémie (de février 2020 à janvier 2021), en termes de comorbidité, de symptomatologie, de résultats biologiques et radiologiques, de prise en charge et d'évolution clinique.

Notre objectif secondaire était d'évaluer les critères prédictifs de la mortalité globale au sein de notre population.

2) Population

Nous avons inclus tous les patients adultes (âge > 18 ans) admis en réanimation ou en unité de soins intensif entre le 28 février 2020 et le 1^{er} janvier 2021 dont le motif d'hospitalisation principal ou associé était une infection grave à SARS-CoV-2. La liste de ces patients a été obtenue grâce au Service d'Information Médicale du CHU d'Amiens.

Les patients ont été inclus à partir du début de la pandémie soit février 2020. Le premier patient admis en réanimation pour une infection grave à SARS-CoV-2 a été hospitalisé le 28 février 2020.

Nous avons décidé d'arrêter les inclusions le 1^{er} janvier 2021, date où le nombre d'hospitalisation en réanimation est au plus bas avant une recrudescence à partir de février et le début de la « troisième vague ». De plus, deux événements se sont déroulés aux alentours de janvier 2021 : le début de la campagne de vaccination pour les personnes âgées à partir du 25 décembre 2020 et l'apparition du variant alpha (B.1.1.7) dont le premier cas a été détecté dans le département aux alentours du 22 décembre.

a. Critères d'inclusion

- Patient adulte admis durant la période d'étude (de Février 2020 au 1^{er} janvier 2021) dans un des services de réanimation ou d'USI du CHU Amiens-Picardie pour une infection prouvée ou probable à SARS-CoV-2 :

- Cas d'infection confirmée : une RT-PCR ou un test rapide antigénique positif pour le SARS-CoV-2
- Cas d'infection probable : une atteinte scannographique typique et/ou une atteinte clinique compatible associée à un contage.
- Patients présentant une atteinte respiratoire liée au COVID-19.

b. Critères d'exclusion :

- Atteinte extra-respiratoire de l'infection à COVID-19 sans atteinte pulmonaire associée (patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et absence d'atteinte parenchymateuse).
- Admission en réanimation pour un motif non lié à l'infection à COVID-19.

3) Définitions :

a. Corticothérapie :

La corticothérapie précoce était définie comme l'administration d'une corticothérapie systémique dès l'admission du patient. Il s'agissait le plus souvent d'un traitement à base de dexaméthasone (à la posologie de 6mg selon le schéma proposé dans le protocole Revcovery (52)). Toutefois, de manière plus occasionnel, d'autres molécules ou posologie ont pu être proposées, en particulier lors de la première vague.

La corticothérapie dite de « sauvetage » a été définie comme une corticothérapie prescrite en dernier recours dans le but d'améliorer les compliances pulmonaires en cas de fibrose pulmonaire évoluée. Les patients recevaient alors une posologie de 1mg/kg de méthylprednisolone ou des bolus de 1g.

b. Anticoagulation :

L'anticoagulation préventive renforcée correspond à la réalisation de deux injections journalière d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive. (53) L'anticoagulation curative était réalisée dans la plupart des cas par héparine non fractionnée adaptée au monitoring de l'activité anti Xa.

c. Atteinte extra-respiratoire liée à l'infection COVID-19

L'atteinte neurologique ou cardiologique secondaire à l'infection à SARS-CoV-2 a été retenue lorsqu'elle était mentionnée dans le courrier d'hospitalisation sans autre diagnostic différentiel plus probable.

4) Collecte des données

La liste des patients admis en réanimation pour une infection grave à SARS-CoV-2 a été recueillie par le biais du département d'information médicale grâce aux données PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) et au codage CIM 10. Nous avons ainsi inclus les patients dont le diagnostic principal ou associé était la COVID-19 (infection prouvée ou probable).

Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, les antécédents médico-chirurgicaux, le groupe sanguin, la date du début des symptômes et le délai avant admission à l'hôpital et en réanimation, les données biologiques et radiologiques initiales, la thérapeutique initiale (anticoagulation, corticothérapie, traitement spécifique) ainsi que leur évolution dans le service de réanimation (support ventilatoire, complications emboliques, neurologiques, cardiologiques, barotraumatismes et autres complications iatrogènes).

Ces différentes données ont été récoltées directement dans le dossier médical du patient, à partir des courriers d'hospitalisation ou des comptes-rendus d'examen paracliniques.

L'atteinte scannographique initiale a été évaluée sur la base des comptes-rendus des examens réalisés, en reprenant les critères proposés par la Société Européenne de Radiologie, la Société Européenne d'Imagerie Thoracique et la Société Française de Radiologie (58) :

- le pourcentage d'atteinte parenchymateuse classé en 5 groupes : absence d'atteinte (0% de parenchyme atteint), atteinte minimale (1-25%), légère (26-50%), modérée (51-75%) ou sévère (76-100%).
- la présence de condensation, de verre dépoli, de signes de fibrose
- la présence d'embolie pulmonaire lorsqu'avait été réalisée une injection de produit de contraste.

Lorsque les comptes-rendus d'examen ne suivaient pas ce modèle standardisé, il n'a pas été demandé de relecture des imageries et seules les données disponibles étaient recueillies.

La FIO₂ à l'admission en hospitalisation a été calculée lorsque le patient était sous oxygénothérapie conventionnelle et que la FIO₂ n'était pas directement contrôlée par le mode d'oxygénation. Afin de déterminer la FIO₂ lorsque le patient était sous lunettes à oxygène, il a été utilisée la formule suivante : 21% + 2,5% par litre d'oxygène apporté. Cette formule se base sur les résultats de l'étude de Markovitz GH et al. qui montre que la FIO₂ (détectée au niveau trachéale) augmente de 2,5% par litre d'oxygène apporté au patient par les voies aériennes supérieures. (59)

Le rapport PO₂/FIO₂ a été déterminé à l'admission des patients au CHU grâce au résultat du premier gaz du sang réalisé, quel que soit le mode d'oxygénation.

Concernant les explorations microbiologiques, les RT-PCR ont été réalisées sur prélèvement nasopharyngé ou encore sur LBA. Afin d'explorer d'éventuelles co-infections, certains patients ont bénéficié d'autres examens dont les résultats ont été recueillis (hémocultures, antigénuries légionnelle et pneumocoque, culture de prélèvements respiratoires, PCR multiplexe (panel respiratoire permettant de détecter 23 cibles virales ou bactériennes : virus recherchés : *Adénovirus* ; *Coronavirus 229E*, *HKU1*, *NL63*, *OCA3* ; *Métagneumovirus*, *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Influenza virus A et B*, *Mers coronavirus*, *Para influenza virus 1 à 4*, *Virus respiratoire syncytial*. Bactéries recherchées : *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Le décès durant l'hospitalisation était recueilli grâce aux logiciel médical du CHU. Lorsque les patients étaient perdus de vue avant J90, le statut vital a été vérifié grâce au fichier de recensement des décès mis à disposition par le ministère de l'intérieur de la république française. (60) Afin de tenir compte des délais de remonté d'information vers ce fichier de recensement (délai estimé inférieur à 3 mois), cette vérification a eu lieu à partir du 15/07/2021. Les patients non déclarés décédés sur ce fichier étaient donc considérés vivant au 15/04/2021.

5) Analyse

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel statistique PASW Statistics 18.0.0. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs (pourcentage). Selon leur distribution, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en médiane [rang interquartile].

Afin de répondre à l'objectif principal, des analyses bivariées ont été effectuées à l'aide d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, un test t de Student ou un test U de Mann-Whitney ont été utilisés en fonction de la distribution des variables.

Pour répondre à l'objectif secondaire, une analyse de survie par modèle de Cox (bivarié et multivarié) a été réalisée.

On considère une différence significative pour un risque alpha bilatéral inférieur à 5%.

Résultats

1) Descriptif de la population

On compte 293 patients admis en réanimation ou en unité de soins intensifs au CHU d'Amiens entre le 28 février 2020 et le 1^{ier} janvier 2021 avec un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 avéré ou suspecté.

28 patients ont été exclus du fait d'une admission en réanimation pour un motif principal autre qu'une infection grave à SARS-CoV-2 ou du fait de l'absence de données de suivi (patient ayant été transféré dans un autre centre hospitalier dès le début de la prise en charge). 265 patients ont donc été inclus dans l'étude, 145 durant la première vague et 120 durant la seconde. Seuls 10 patients au total étaient considérés comme cas probables (PCR négative), 8 pendant la première vague et 2 durant la seconde. Tous les autres cas avaient été confirmés par RT-PCR ou par un test rapide antigénique.

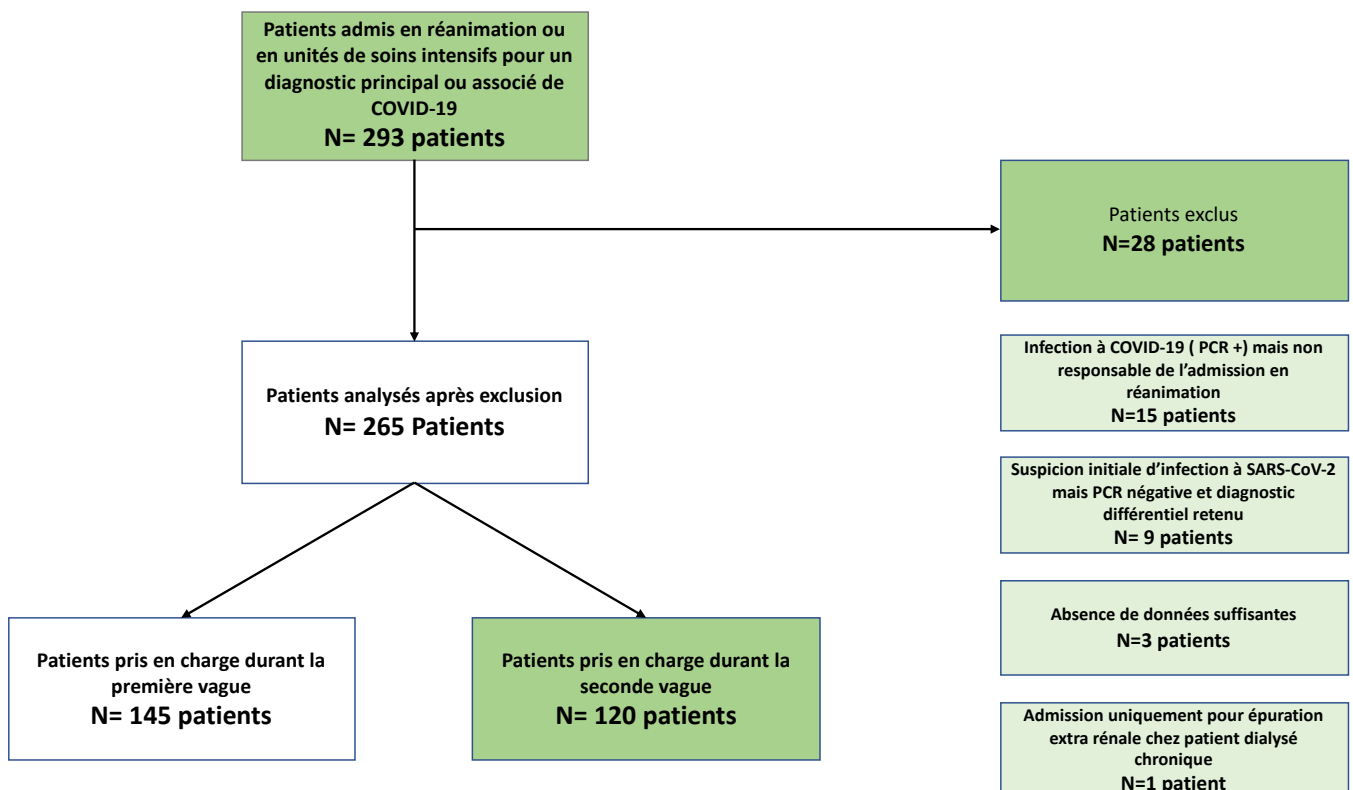


Figure 3 : Diagramme de flux.

a. Terrain et comorbidités

Sur l'ensemble des patients, l'âge moyen était de 64.3 (\pm 11.9) ans ; 71.7% étaient des hommes. Les groupes sanguins les plus représentés étaient les groupes A (48.9% des patients) et O (42.1% des patients), le rhésus positif était franchement majoritaire (89.3% des patients).

Au sein de la population globale, 40% des patients avaient un Charlson Comorbidity Index (CCI) (Annexe 1) de 0 ; 36.2% un CCI de 1 ou 2 ; 23.8% un CCI \geq 3. L'antécédent de comorbidité cardiovasculaire (cardiopathie ischémique, rythmique, valvulaire, AOMI, HTA) était l'antécédent médical le plus fréquent (62.1% des patients). Le taux d'obésité (IMC $>$ 30Kg/m²) était de 39.8% (105/265 patients), et 54% des patients étaient tabagiques actifs ou sevrés.

Les patients étaient globalement comparables entre première et seconde vague en termes de sexe, d'IMC, de groupe sanguin et de comorbidités. On remarque en revanche une différence significative sur l'âge, les patients admis en 2^{ème} période étant significativement plus âgés (66 \pm 10.8 ans en 2^{ème} période vs. 62.8 \pm 12.6 sur la première période ; p= 0.024) (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

Variable	Total n= 265 (100%)	1 ^{ère} période n = 145 (54.7%)	2 ^{ème} période N= 120 (45.3%)	p
Age (années)	64.3 ±11.9	62.8 ±12.6	66.0 ±10.8	0.024
Sexe				
Hommes	190 (71.7%)	106 (73.1%)	84 (70%)	0.587
Groupe				
A	87 (48.9%)	50 (52.1%)	37 (45.1%)	*
B	11 (6.2%)	6 (6.3%)	5 (6.1%)	
AB	5 (2.8%)	3 (3.1%)	2 (2.4%)	
O	75 (42.1%)	37 (38.5%)	38 (46.3%)	
Rhésus				
Négatif	19 (10.7%)	13 (13.5%)	6 (7.5%)	0.227
Positif	159 (89.3%)	83 (86.5%)	76 (92.7%)	
IMC (Kg/m2)	30.9 ±6.8	30.67 ±7.2	31.10 ± 6.3	0.619
Tabac	115 (54%)	63 (52.5%)	53 (55.9%)	0.678
CHARLSON Comorbidity index				
Charlson = 0	106 (40%)	64 (44.1%)	42 (35%)	0.299
Charlson = 1 ou 2	96 (36.2%)	50 (34.5%)	46 (38.3%)	
Charlson =3	63 (23.8%)	31 (21.4%)	32 (26.7%)	
ATCD MTEV	16 (6.1%)	10 (6.9%)	6 (5%)	0.611
Comorbidité cardiovasculaire (1)	164 (62.1%)	89 (61.4%)	75 (63%)	0.800
HTA	135 (50.9%)	72 (49.7%)	63 (52.5%)	0.711
Obésité (IMC >30)	105 (39.8%)	56 (38.6%)	49 (41.2%)	0.706
Dyslipidémie	57 (21.5%)	28 (19.3%)	29 (24.2%)	0.369
Diabète	85 (32.2%)	44 (30.3%)	41 (34.5%)	0.510
SAOS	24 (9.1%)	15 (10.3%)	9 (7.6%)	0.521
COPD	23 (8.7%)	10 (6.9%)	13 (10.9%)	0.278
Immunodépression	26 (9.8%)	16 (11%)	10 (8.4%)	0.538
Insuffisance rénale modérée ou sévère	33 (12.5%)	16 (11%)	17 (14.3%)	0.459

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type ou en médiane [rang interquartile] en fonction de leur distribution.

* résultats non interprétable car effectif trop faible.

(1) Comorbidités cardiovasculaires : cardiopathie ischémique, rythmique ou valvulaire, AOMI, HTA.

b. Symptômes de l'infection à SARS-CoV-2 à l'admission.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient la dyspnée (90.5% des patients), la fièvre (77.9%), l'asthénie (63.1%) et la toux (63.6%). L'anosmie, la dysgueusie et les céphalées étaient peu présentes avec respectivement un symptôme présent chez 15.4%, 16.9% et 11.2% des patients (Tableau 2).

On observait une différence significative entre les deux périodes concernant la fièvre avec 86.4% des patients qui avaient présenté une hyperthermie durant la première vague contre 67.8% durant la seconde vague ($p < 0.001$).

Le délai moyen était de 6 [2 – 8] jours entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital ; 7 [5 – 10] jours entre le début des symptômes et l'admission en réanimation et 8 [5 – 13] jours entre le début des symptômes et l'intubation si elle avait lieu. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 périodes concernant ces délais de prise en charge.

Tableau 2 : Symptômes à l'admission

Symptômes	Total n= 265 (100%)	1 ^{ère} période n = 145 (54.7%)	2 ^{ème} période N= 120 (45.3%)	p
Fièvre	201 (77.9%)	121 (86.4%)	80 (67.8%)	<0.001
Asthénie	164 (63.1%)	94 (67.1%)	70 (58.3%)	0.157
Dysgueusie	43 (16.9%)	26 (19.1%)	17 (14.3%)	0.320
Anosmie	39 (15.4%)	20 (14.8%)	19 (16%)	0.862
Dyspnée	237 (90.5%)	130 (91.5%)	107 (89.2%)	0.534
Toux	164 (63.6%)	93 (66.9%)	71 (59.7%)	0.245
Expectorations	29 (11.2%)	18 (12.9%)	11 (9.2%)	0.430
Myalgies	79 (30.6%)	46 (33.3%)	33 (27.5%)	0.344
Nausées Vomissements	18 (6.9%)	12 (8.6%)	6 (5%)	0.331
Douleurs abdominales	14 (5.4%)	8 (5.7%)	6 (5%)	1.0
Diarrhées	61 (23.6%)	36 (25.7%)	25 (21%)	0.383
Céphalées	29 (11.2%)	15 (10.7%)	14 (11.8%)	0.845
Confusion	22 (8.5%)	10 (7.1%)	12 (10.1%)	0.503
Délai 1^{ers} symptômes – hospitalisation (jours)	6 [2 – 8]	6 [2 – 9]	5 [3 – 8]	0.286
Délai 1^{ers} symptômes – admission en réanimation ou USC (jours)	7 [5 – 10]	7 [5 – 11]	7 [4 – 10]	0.322
Délai 1^{ers} symptômes et IOT (jours)	8 [5 – 13]	8 [5 -12]	9 [6 – 14]	0.482

Durant la première vague, les patients avaient tendance à être plus graves à l'admission en réanimation sans que cette différence soit significative : le score IGS2 étaient de 44.7 ± 21 en moyenne durant la première vague contre 39.6 ± 19.3 durant la seconde ($p=0.063$).

2) Explorations paracliniques

a. Imagerie thoracique

Un scanner thoracique a été réalisé à l'admission pour 210 des 265 patients. L'atteinte parenchymateuse prédominante était le verre dépoli, ce pattern étant décrit chez 93.5% des patients (tableau 3).

On ne notait pas de différence significative entre les 2 premières vagues concernant les différentes descriptions scanographiques en dehors du crazy paving qui semblait être plus présent durant la première vague : 43.4% vs. 24.2% respectivement ($p=0.013$).

Le pourcentage d'atteinte parenchymateuse ne diffère pas de façon significative entre les 2 vagues. Les patients présentaient de façon prédominante une atteinte de 25–50 % du parenchyme (66/179 scanners soit 36.9%) ou 50–75 % (57/179 scanners soit 31.8%).

A l'admission, l'embolie pulmonaire n'était retrouvée que pour 11/210 patients ayant bénéficié d'un scanner soit 5.2% des scanners au total. A noter cependant que seulement 121 scanners étaient injectés.

Tableau 3. Résultats du scanner thoracique

	Total	1 ^{ère} Période	2 ^{ème} période	p
Délai 1^{ers} symptômes – scanner (jours)	6 [3 – 9]	6 [3 – 9]	6 [3 – 9]	0.461
Scanner Injecté	121/210 (57.6%)	54/103 (52.4%)	67/107 (62.6%)	0.332
Embolie pulmonaire*	11/121 (9.1%)	5 /54 (9.3%)	6 /67 (9.0%)	1.0
Type d'atteinte				
Verre dépoli	188/201 (93.5%)	99/103 (96.1%)	89/98(90.8%)	0.157
Condensation	122/181 (67.4%)	65 /89 (73%)	57 /92 (62%)	0.117
Crazy paving	55/167 (32.9%)	33 /76 (43.4%)	22 /91 (24.2%)	0.013
Fibrose	7/171 (4.1%)	4 /78 (5.1%)	3 /93 (3.2%)	0.703
% d'atteinte	N=179	N=81	N=98	0.799
<10%	9 (5%)	3 (3.7%)	6 (6.1%)	
10-25%	29 (16.2%)	16 (19.8%)	13 (13.3%)	
25-50%	66 (36.9%)	29 (35.8%)	37 (37.8%)	
50-75%	57 (31.8%)	25 (30.9%)	32 (32.7%)	
>75%	18 (10.1%)	8 (9.9%)	10 (10.2%)	

* Embolie pulmonaire (rapportée au nombre de scanner correctement injecté)

b. Microbiologie et examens biologiques

Parmi les explorations microbiologiques réalisées pour éliminer des diagnostics différentiels et détecter des co-infections, les antigénuries légionnelle étaient réalisées pour 198 patients sur les 265 et étaient toutes négatives (102 sur la première période et 96 sur la seconde). Seulement 7 antigénuries pneumocoque étaient positives sur 192 réalisées au total (3/96 sur la première période et 4/96 sur la seconde).

Concernant les hémocultures, 2 étaient positives sur 111 réalisées sur la première période et 7 sur 95 durant la seconde. On ne note pas de différence significative entre les 2 périodes ($p=0.084$).

La PCR multiplexe était réalisées pour 139 patients au total, 88 durant la première période et 51 durant la seconde. Les PCR bactériennes étaient toutes négatives. Seulement 1 PCR a pu diagnostiquer une co-infection virale à *Enterovirus* et/ou *Rhinovirus* (durant la seconde période).

Tableau 4. Résultats biologiques

	Total n= 265 (100%)	1 ^{ère} période n = 145 (54.7%)	2 ^{ème} période N= 120 (45.3%)	p
pH	7.41 ±0.1	7.41±0.1	7.41±0.1	0.695
PO2 (mmHg)	72.4 [61.5-93.7]	69.0 [59.6-89.0]	77.7 [67.2-98.4]	0.120
PCO2 (mmHg)	37.9 ±10.8	38.2 ±11.4	37.5 ±10	0.567
HCO3 ⁻ (mmol/L)	24.5 ±4.8	24.5±4.7	24.5 ±4.9	0.965
Saturation (%)	94 [91-97]	93 [90-97]	95 [92-97]	0.100
PO2/FIO2	188.8 [111.2-276.0]	177.8 [114.0-270.0]	197.6 [108.0-281.6]	0.538
Lactates (mmol/L)	2.1±1.7	2.0 ± 1.3	2.2 ± 2.05	0.466
Créatinine (µmol/L)	122.8 ±138.8	137.4 ±166.8	105.2±92.5	0.048
Urée (mmol/L)	10.2 ±8.6	10.3 ±9.8	10.1 ±7.1	0.869
CRP (mg/L)	156.9 ±104.7	174.7 ±110.4	134.5±92.9	0.002
PCT (µg/L)	3.2 ±9.5	2.4 ±7.9	4.2 ±11.0	0.338
GB (G/L)	9.9 ±6.3	8.7±4.6	11.3 ±7.6	0.001
PNN (G/L)	8.0 ±4.9	7.0 ±3.6	9.1 ±5.9	0.001
Lymphocytes (G/L)	0.7 [0.5 – 1.0]	0.8 [0.6 – 1.1]	0.7 [0.4 – 1.0]	0.054
ALAT (U/L)	38 [25-57]	34 [23-56]	42 [26-62]	0.068
ASAT (U/L)	51 [35-75]	50 [35.0-75.0]	53 [34-74]	0.816
Bilirubine totale (µmol/L)	12.3±9.0	12.9 ±9.6	11.7 ±8.2	0.311
Troponines (ng/L)	28 [9-116]	33 [10-162]	21 [9-90]	0.262

CRP : protéine C réactive, PCT : procalcitonine, GB : globules blancs, PNN : polynucléaires neutrophiles, ALAT : alanine aminotransférase, ASAT : aspartate aminotransférase.

Concernant les résultats biologiques à l'admission (tableau 4), il existait une différence significative entre les 2 périodes concernant la CRP qui était plus élevée durant la première période (174.7 ± 110.4 vs. 134.5 ± 92.9 ; $p= 0.002$). A l'inverse, les polynucléaires neutrophiles étaient significativement plus hauts durant la seconde vague (9.1 ± 5.9 en période 2 vs. 7.0 ± 3.6 en période 1 ; $p= 0.001$).

Dans notre cohorte une lymphopénie assez marquée était observée avec un taux de lymphocyte médian à 0,7 G/L. Cette lymphopénie était plus marquée lors de la seconde vague sans que cette différence soit significative ($p=0.054$).

Le rapport P/F à l'admission était de 201.1 [111.2-276.0] sans différence significative sur les 2 périodes.

3) Prise en charge

Les techniques d'oxygénation à haut débit (OHD) ont été plus fréquemment proposées durant la seconde période (71.4% vs. 36.1% ; $p<0.001$), avec à l'inverse, un moindre recours à l'intubation (60/120 soit 50% vs. 104/145 soit 71.7% ; $p <0.001$). (Tableau 5)

De manière associée, des séances de décubitus ventral étaient plus fréquemment réalisées durant la première période (77/145 soit 53.5% vs. 39/120 soit 33.1% ; $p= 0,001$) et les patients avaient reçu plus de support par amines vasopressives.

Durant la première période, plus de patients ont nécessité une assistance par ECMO veineuse sans que cette différence soit significative (22/145 soit 15.3% vs. 12/120 soit 10.1% ; $p=0,268$). On constate en revanche que les durées d'assistance étaient plus courtes de façon significative durant la première vague (12 [10 – 24] jours vs. 23 [19 – 43] ; $p=0.006$).

Les durées de ventilation quant à elles sont comparables entre les deux vagues avec une médiane pour l'ensemble des patients de 19 [10 – 31] jours.

Tableau 5. Prise en charge

	Total N= 265 (100%)	1^{ière} période N= 145 (54.7%)	2^{ème} période N= 120 (45.3%)	P
OHD	137 (52.1%)	52 (36.1%)	85 (71.4%)	<0.001
VNI	53 (20.2%)	26 (18.1%)	27 (22.7%)	0.559
IOT	164 (61.9%)	104 (71.7%)	60 (50%)	<0.001
DV	116 (44.3%)	77 (53.5%)	39 (33.1%)	0.001
NO	74 (28.2%)	46 (31.9%)	28 (23.7%)	0.168
Almitrine	6 (2.3%)	4 (2.8%)	2 (1.7%)	*
ECMO	34 (12.9%)	22 (15.3%)	12 (10.1%)	0.268
Décarboxylation	5 (3.5%)	5 (4.3%)	10 (3.8%)	0.759
Trachéotomie	33 (12.7%)	22 (15.6%)	11 (9.2%)	0.138
Épuration extra rénale	71 (27%)	41 (28.5%)	30 (25.2%)	0.579
Amines	133 (50.4%)	81 (56.3%)	52 (43.3%)	0.048
Durée d'ECMO (jours)	18 [10 – 28]	12 [10 – 24]	23 [19 – 43]	0.006
Durée de ventilation (jours)	19 [10 – 31]	19 [10 – 31]	17 [10 – 33]	0.206

Les résultats sont exprimés en effectif (%) pour les variables catégorielles. Pour les variables continues, ils sont exprimés en moyenne ± écart-type.

**résultats non interprétable car effectif trop faible.*

OHD : Oxygénothérapie à haut débit ; VNI : Ventilation non invasive ; IOT : Intubation oro-trachéale ; DV : Décubitus ventral ; NO : Monoxyde d'azote ; ECMO : Extra corporeal membrane oxygenation

D'importantes modifications sont observées dans les thérapeutiques utilisées entre les 2 vagues (Tableau 6) : le lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine ont été exclusivement utilisés durant la première période. Il n'y a pas de différence significative concernant l'utilisation du remdesivir sur les 2 périodes.

Concernant la corticothérapie, le recours à un traitement par dexaméthasone au cours de la prise en charge précoce était significativement plus fréquent au cours de la seconde période (88.3% vs. 18.8% ; $p < 0.001$) alors que le recours à une corticothérapie dite de « sauvetage » (à une posologie de 1mg/Kg ou en bolus, employée lorsque les compliances pulmonaires étaient effondrées du fait d'une évolution fibrosante de l'infection) était majoritairement observé en première période (21.1% vs. 5% ; $p < 0.001$).

Les patients étaient, par ailleurs, de façon significative, plus fréquemment inclus dans un protocole durant la seconde vague par rapport à la première (11.8% vs. 25.8% ; $p = 0.004$).

Tableau 6. Thérapeutique

	Total N= 265 (100%)	1^{ère} période N= 145 (54.7%)	2^{ème} période N= 120 (45.3%)	P
Corticothérapie initiale	133 (50.4%)	27 (18.8%)	106 (88.3%)	<0.001
Corticothérapie « sauvetage »	36 (13.7%)	30 (21.1%)	6(5%)	<0.001
Lopinavir/Ritonavir	67 (25.4%)	67 (46.5%)	0 (0%)	<0.001
Hydroxychloroquine	44 (16.6%)	44 (30.3%)	0 (0%)	<0.001
Remdesivir	9 (3.4%)	2 (1.4%)	7 (5.8%)	0.084
Tocilizumab	4 (1.5%)	2 (1.4%)	2 (1.7%)	*
Antibiothérapie				
Céphalosporine	209 (95%)	107 (92.2%)	102 (98.1%)	0.063
Macrolides	212 (97.7%)	118 (96.7%)	94 (98.9%)	*
Inclusion dans un protocole	48 (18.2%)	17 (11.8%)	31 (25.8%)	0.004

**résultats non interprétable car effectif trop faible.*

Concernant l'anticoagulation, on note une utilisation plus importante d'une posologie type « préventive renforcée » pendant la seconde période et de surcroît moins d'anticoagulation curative (Tableau 7).

Tableau 7. Anticoagulation

Type d'anticoagulation	Total N= 265 (100%)	1^{ère} période N=145 (54.7%)	2^{ème} période N= 120 (45.3%)	P
Préventive	24 (9.6%)	18 (13.4%)	6 (5.2%)	<0.001
Préventive renforcée	51 (20.4%)	12 (9%)	39 (33.6%)	
Curative	175 (70%)	104 (77.6%)	71 (61.2%)	

4) Évolution et complication durant l'hospitalisation

Parallèlement au nombre d'intubation, on retrouve durant la première période un nombre plus important de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (56.7% vs. 40% ; p=0.009) (Tableau 8).

La durée de séjour en réanimation est significativement plus courte durant la seconde période (18 [7 - 32] jours vs. 11 [6 -22] jours ; p=0.036). Cette différence est encore plus marquée lorsque l'analyse est restreinte au groupe des survivants (18 [7 - 29] vs. 8 [5 - 15] ; p<0.001).

On retrouve un résultat équivalent concernant la durée totale d'hospitalisation (31.3 +/-27.3 jours durant la première période vs. 24.1 +/- 21.7 jours durant la seconde ; p=0.029).

On note un taux de décès en réanimation de 32.8% sur l'ensemble de la population. En analyse bivariée, il n'existait pas de différence significative entre les 2 vagues concernant le décès en réanimation tout comme pour le taux de décès à J30 et J90 (Tableau 8) (figure 1).

Toutefois, lorsque l'on considère le sous-groupe des patients intubés, le taux de décès en réanimation augmente à 47.6% avec une différence majeure entre les deux périodes (37.5% lors de la 1^{ère} vague vs. 65.0 ; p=0.001). Cette différence reste significative chez les patients n'ayant pas bénéficié d'oxygénothérapie à haut débit avant l'intubation (37,9% vs. 71.4% ; p=0.011).

Tableau 8 Complications et décès

	Total N=265 (100%)	1^{ère} période N=145 (54.7%)	2^{ème} période N= 120 (45.3%)	p
Complications				
PAVM	128 (49%)	80 (56.7%)	48 (40%)	0.009
Bactériémie	60 (23.1%)	33 (23.6%)	27 (22.5%)	0.883
Infection fongique	29 (11%)	13 (9.1%)	16 (13.3%)	0.325
Embolie pulmonaire	35 (13.3%)	17 (11.8%)	18 (15.1%)	0.469
TVP	27 (10.3%)	15 (10.5%)	12 (10.1%)	1.00
Pneumothorax ou pneumomédiastin	26 (9.9%)	15 (10.4%)	11 (9.2%)	0.837
Toxicité médicamenteuse	37 (14.1%)	25 (17.4%)	12 (10.1%)	0.109
Atteinte extra-respiratoire du SARS-CoV-2				
Atteinte cardiaque	7 (2.7%)	6 (4.2%)	1 (0.8%)	0.132
Atteinte neurologique	23 (8.8%)	16 (11.2%)	7 (5.9%)	0.188
Mortalité				
Mortalité en réanimation	87 (32.8%)	42 (29%)	45 (37.5%)	0.150
Mortalité à J30	65 (24.5%)	29 (20%)	36 (30%)	0.064
Mortalité à J90	88 (33.2%)	43 (29.7%)	45 (37.5%)	0.192
Durée d'hospitalisation (jours)				
Durée en réanimation	15 [6 -27]	18 (7 – 32]	11 [6 – 22]	0.015
Durée d'hospitalisation	21 [11 – 38]	25 [13 - 43]	19 [10 – 31]	0.016

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, TVP : Thrombose veineuse profonde.

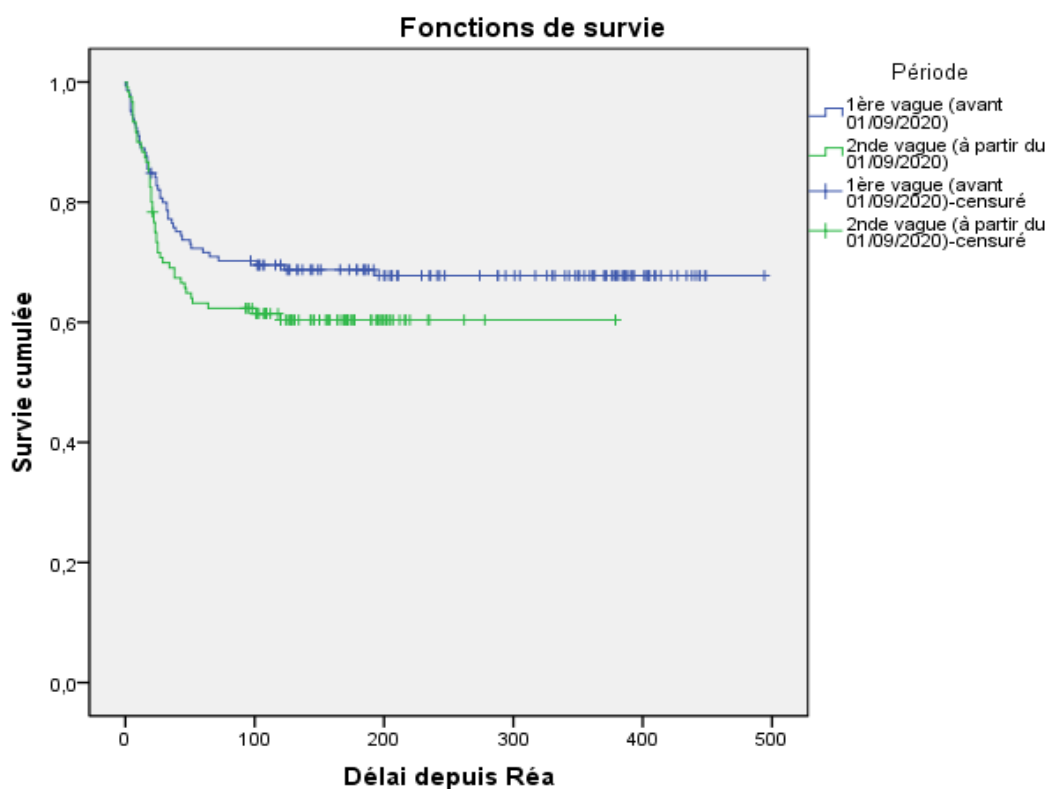


Figure 4 : Survie entre première et deuxième vague

5) Analyse de survie

Concernant l'analyse de survie, en analyse bivariée, plusieurs critères étaient associés à une modification du risque de décès.

L'âge, l'IGS 2, le fait d'avoir un antécédent cardiovasculaire ou un antécédent d'insuffisance rénale, la survenue d'une embolie pulmonaire étaient significativement associés à une augmentation de la mortalité globale (Tableau 9). L'antécédent d'insuffisance rénale présentait le plus important HR (2.69 [1.64-4.42] ; $p < 0.001$).

La corticothérapie précoce n'était pas associée significativement à une modification du risque de décès dans notre étude (HR=1.14 [0.76-1.72] ; $p = 0.534$).

Le recours à une anticoagulation préventive ou préventive renforcée étaient significativement associés à une réduction du risque de décès comparativement à l'anticoagulation curative (HR respectifs : 0.30 [0.09-0.94] ; $p = 0.04$ et 0.37 [0.18-0.76] ; $p = 0.007$).

En analyse multivariée, 3 critères étaient associés à une augmentation du risque de mortalité globale : l'âge plus élevé (1.04 [1.02-1.07] ; p = 0.001), un score IGS2 plus élevé (1.03 [1.02-1.05] ; p < 0.001), et le fait d'être admis durant la seconde vague (2.00 [1.19-3.37] ; p = 0.008).

A l'inverse, un rapport P/F initial > 200 était indépendamment associé à une réduction significative de la mortalité globale. Il existait également une tendance (non significative) à une diminution du risque de décès chez les patients inclus dans un protocole de recherche (HR : 0.47 [0.22-1.01]. p= 0.054) ou chez ceux ayant bénéficié d'une anticoagulation préventive renforcée (0.46 [0.19-1.12] ; p = 0.087).

Lorsque l'on s'intéresse au sous-groupe des patients intubés, l'impact de la période est encore plus notable en analyse multivariée avec un HR à 2.85 [1.64 – 4.94] ; p < 0.001. Cette augmentation de la mortalité au cours de la 2nde période reste significative chez les patients n'ayant pas bénéficié d'oxygénothérapie à haut débit avant l'intubation : HR = 3.51 [1.57 – 7.86] ; p = 0.002.

Tableau 9 Analyse de survie

	Analyse Bivariée		Analyse multivariée	
	HR	p	HR	p
Période 2	1.33 [0.88-2.00]	0.171	2.00 [1.19-3.37]	0.008
Age	1.06 [1.04-1.08]	<0.001	1.04 [1.02-1.07]	0.001
Antécédents				
Antécédent cardiovasculaire	2.15 [1.34-3.45]	0.001		
Insuffisance rénale	2.69 [1.64-4.42]	<0.001		
IGS 2	1.04 [1.03-1.05]	<0.001	1.03 [1.02-1.05]	<0.001
P/F initial >200	0.44 [0.28-0.69]	<0.001	0.48 [0.26-0.89]	0.019
Corticothérapie précoce	1.14 [0.76-1.72]	0.534		
Type d'anticoagulation				
Curative		Réf	Réf	Réf
Préventive	0.30 [0.09-0.94]	0.040	0.37 [0.09-1.54]	0.171
Préventive renforcée	0.37 [0.18-0.76]	0.007	0.46 [0.19-1.12]	0.087
Inclusion dans un protocole	0.49 [0.25-0.94]	0.033	0.47 [0.22-1.01]	0.054
Embolie pulmonaire	1.88 [1.13-3.11]	0.015		

Discussion

A notre connaissance, cette étude est la deuxième ayant comparé l'évolution des patients COVID admis en réanimation ou USI en France entre la première et la seconde vague de la pandémie ; la première menée par Contou et al. portait sur 82 patients admis en réanimation durant la première vague et 50 durant la seconde. (55)

1) Principaux résultats

a. **Prise en charge et mortalité**

Comme on pouvait le prévoir à la lumière des premiers résultats de la littérature, la prise en charge des patients admis en réanimation pour infection grave à SARS-CoV-2 a significativement évolué lors de la deuxième vague. Il existait en effet une plus grande utilisation de l'OHD, moins de recours à l'IOT, davantage de traitement par corticothérapie précoce (suite aux résultats de l'étude Recovery (52) montrant un bénéfice de la dexaméthasone sur la mortalité) et une utilisation plus fréquente d'une stratégie d'anticoagulation « préventive renforcée ».

Cependant, malgré cette évolution de prise en charge, on constate en analyse multivariée une augmentation significative de la mortalité globale durant la seconde vague. Cette augmentation de la mortalité ne semble pas exclusivement expliquée par le fait que les patients étaient plus âgés (66.0 ± 10.8 ans vs. 62.8 ± 12.6 ; $p=0.024$). Lorsqu'on s'intéresse à la sous population de patients intubés cette différence de mortalité est plus importante (HR à 2.85 [1.64 – 4.94] ; $p<0.001$).

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Contou et al. qui avaient comparé 82 patients pris en charge en réanimation durant la première vague à 50 durant la seconde. Il n'existait pas de différence significative sur la mortalité globale entre les 2 vagues (50% de mortalité durant la première vague vs. 52% durant la seconde ; $p=0.96$). Il retrouvait cependant une tendance à l'augmentation de la mortalité des patients intubés durant la seconde vague (41/72 patients soit 57% de mortalité durant la première vague vs. 24/32 soit 75% durant la seconde). (55)

Il est tentant de faire le lien entre cette augmentation de la mortalité durant la seconde vague et les modifications de prises en charge constatées : recours plus fréquent à l'OHD, à la corticothérapie précoce, modification de la stratégie d'anticoagulation, utilisation d'autre traitement antiviral spécifique.

Ainsi, l'une des hypothèses possibles pour expliquer cette augmentation de mortalité pourrait reposer sur l'utilisation plus fréquente de l'OHD durant la seconde vague avec pour conséquence un potentiel retard à l'intubation. Une précédente étude rétrospective a en effet montré chez 175 patients ayant présenté un échec du traitement par OHD, que l'intubation précoce (<48 heures) était associée à une réduction significative de la mortalité en réanimation (OR = 0.317 ; P = 0.005). (61) Nos résultats ne permettent toutefois pas de valider cette hypothèse dans le cadre de notre population. En effet, nous avons constaté au cours de la seconde vague une augmentation de mortalité qui reste significative chez les patients intubés n'ayant pas reçu d'OHD (HR = 3.51 [1.57 – 7.86] ; p = 0.002). Par ailleurs, nous n'avons pas observé de différence significative de délai entre les premiers symptômes et l'intubation entre les deux périodes (8 jours [5-13] durant la première vague vs. 9 jours [6-14] durant la seconde ; p=0.482). L'OHD ne semble ainsi pas être mise en cause dans l'augmentation de la mortalité durant la seconde vague et a au contraire probablement participé à la réduction de 7 jours de la durée d'hospitalisation en réanimation (p=0.015), permettant ainsi probablement de réduire la morbidité et surtout une meilleure disponibilité des places de réanimation.

De même, le recours plus fréquent durant la seconde vague à une corticothérapie précoce n'était pas lié dans notre étude à une augmentation de la mortalité (HR : 1.14 [0.76-1.72] ; p=0.534). Concernant la modification observée dans la stratégie d'anticoagulation des patients entre les deux vagues, on constate au contraire une tendance non significative à une diminution de la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'une anticoagulation préventive renforcée (HR : 0.46 [0.19-1.12] ; p=0.087). L'utilisation préférentielle de l'anticoagulation « préventive renforcée » et de surcroît la diminution de la prescription d'anticoagulation curative s'explique probablement par l'application des propositions de prévention du risque thromboembolique chez les patients COVID-19 émises par le GIHP et le GFHT en avril 2020.(53)

Il a d'ailleurs été montré plus récemment dans une étude publiée en août 2021, menée sur 1098 patients que l'application d'une anticoagulation curative chez les patients COVID en réanimation n'était pas associée à une augmentation de la survie. (54) Nos résultats ne nous

permettent donc pas d'expliquer l'augmentation de mortalité que nous avons constaté durant la seconde vague d'infection à SARS-CoV-2.

Concernant le lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine, ils n'ont plus été utilisés lors de la seconde période à la suite des résultats des études randomisées contrôlées de grandes ampleurs Discovery et Solidarity qui ne montraient pas de bénéfice à leur utilisation sur la survie. Il n'y a pas de différence significative dans notre étude concernant l'utilisation du remdesivir sur les 2 périodes, en effet au CHU d'Amiens il était prescrit uniquement dans le cadre du protocole Discovery qui continuait encore les inclusions dans le bras remdesivir durant la seconde vague. Il est donc peu probable que les modifications observées dans l'utilisation de ces traitements antiviraux spécifiques aient impacté défavorablement la mortalité lors de la seconde vague.

Outre la période, d'autres facteurs sont associés dans notre étude à une modification de la mortalité globale. Ainsi, un antécédent d'insuffisance rénale (HR : 2,69 IC95% [1.64-4.42] ; $p < 0,001$) ou de comorbidités cardiovasculaires (HR : 2.15 IC95% [1.34-3.45] ; $p = 0,001$) étaient significativement associés à une augmentation de la mortalité en analyse bivariée. Ces données sont similaires à celles de Taylor et al. qui décrivait également l'insuffisance rénale comme facteur de risque principal de mortalité (OR : 2.39 IC95% [1.68- 3.40]). (21) Toutefois, dans notre étude, ces 2 critères ne sont plus indépendamment associés à la mortalité globale en analyse multivariée.

Un âge plus élevé (HR = 1.04 [1.02-1.07] ; $p = 0.001$), ou un score IGS2 plus élevé à l'admission (HR = 1.03 [1.02-1.05] ; $p < 0.001$) étaient également associés de manière indépendante à une majoration de la mortalité. L'âge est en effet bien décrit comme facteur de risque indépendant de mortalité dans la littérature avec un RR chez les patients âgés de plus de 70 ans de 3.61 IC95% [2.7-4.84] observé dans la méta-analyse de Pijls BG et al. (19)

Le P/F initial > 200 était à l'inverse protecteur (HR = 0.48 [0.26-0.89] ; $p = 0.019$), avec pour limite principale une probable hétérogénéité du résultat obtenu selon les patients. En effet le P/F était calculé grâce au premier gaz du sang réalisé, la plupart du temps à l'admission aux urgences mais également pour certains dans le service de réanimation si le patient était pris en charge initialement dans un autre centre hospitalier.

De même l'inclusion dans un protocole de recherche semblait être un facteur protecteur indépendant (HR = 0.48 [0.26-0.89] ; $p = 0.054$) pouvant être expliqué par une surveillance radio-biologique accrue.

b. Symptômes

Les symptômes décrits dans notre étude sont équivalents à ceux décrits dans la littérature (dyspnée (90.5% des patients), fièvre (77.9%), asthénie (63.1%), et toux (63.6%)). (5)

On note que la fièvre était significativement plus présente chez les patients pris en charge durant la première période ; cette donnée est difficile à expliquer, éventuellement liée à la prescription de corticothérapie durant la seconde vague.

Martinot et al. retrouve un résultat similaire avec une température significativement plus élevée à l'admission des patients hospitalisés pour COVID lors de la première vague par rapport à la seconde ($T^{\circ}38$ vs 37.2 ; $p < 0.001$). (57)

c. Explorations paracliniques

Seulement 210 patients sur les 265 analysés avaient bénéficié de la réalisation d'un scanner thoracique, ceci est expliqué d'une part par le fait que sa réalisation n'était pas systématique au début de la pandémie, et d'autre part parce que pour certains patients transférés d'un autre centre hospitalier la description et la date du scanner étaient des données manquantes.

Une embolie pulmonaire n'est détectée à l'admission que pour 11 patients sur les deux périodes cumulées, cependant seulement 121 des 210 scanners étaient injectés ce qui est une importante limite à notre étude.

Ceci est à mettre toutefois en parallèle avec le nombre d'embolie pulmonaire durant la totalité de la prise en charge des patients qui n'est que de 35 soit 13.3% de notre cohorte. Cette incidence d'embolies pulmonaires est proche de celle observée dans la littérature chez les patients pris en charge pour un SDRA COVID en réanimation : 24.7% dans la méta-analyse de Suh et al. réunissant 27 études et 3342 patients entre janvier et juin 2020 (62), 12.6% dans celle de Jenner et al. réunissant 28 études et 2928 patients entre janvier et novembre 2020. (63)

Concernant le syndrome inflammatoire biologique, la CRP est significativement plus élevée durant la première période ce qui suggère peut-être un profil inflammatoire plus important. On retrouve dans l'étude de Martinot et al. un résultat similaire (la CRP était également plus élevée durant la première vague : 75 vs. 49.5 mg/L ; $p < 0.001$). (57)

La fièvre plus présente durant la première période peut éventuellement étayer cette théorie. Malheureusement nous ne disposons pas de l'analyse des D-Dimère et fibrinogène, ces données n'ont pas été recueillies car non dosés à l'admission pour tous les patients.

Par ailleurs, le taux de PNN était significativement plus élevé lors de la seconde vague, possiblement du au traitement précoce par dexaméthasone, parfois débuté avant même l'admission au CHU (la proportion de ces patients traités en pré-hospitalier n'a toutefois pas été recueillie).

A propos des résultats microbiologiques, très peu d'explorations réalisées de façon systématiques lors de la prise en charge initiale (les antigénuries, les PCR multiplexes ainsi que les hémocultures) ont permis le diagnostic d'une co-infection.

Il semblerait que l'application des mesures barrières avec en particulier le port du masque ait sensiblement diminuer l'incidence des co-infections virales. A noter toutefois que leur prévalence dans le cadre d'infection à SARS CoV2 avant le déploiement des gestes barrières n'étaient que d'environ 6%. (64)

2) Forces de l'étude

Cette étude a permis l'analyse des données d'un effectif plus important de patients (265 au total) que ce qui est déjà décrit dans l'étude précédente de Contou et al. (55)

Nous avons pu obtenir un suivi des patients durant 3 mois avec très peu de perdus de vu, (parmi les 177 survivants, seulement 30 n'ont pas été revus en consultation). De plus on observait une mortalité plutôt précoce, avec peu de mortalité à moyen-long terme (la mortalité à J90 étant proche de la mortalité à la sortie de la réanimation). On peut donc considérer que les perdus de vus n'ont pas impacté significativement l'analyse de la mortalité, ce d'autant plus que le statut vital des patients a pu être vérifié à plus de 3 mois du début de la prise en charge pour l'ensemble de la cohorte grâce au fichier de recensement des décès mis à disposition par le ministère de l'intérieur de la République Française. (60)

Les populations des deux périodes étaient comparables à l'admission en termes de comorbidités en dehors d'une population plus âgée durant la seconde vague. Des résultats similaires sont décrits dans la littérature concernant la population admise en réanimation pour infection grave à SARS-CoV-2 durant les deux premières vagues. (55–57)

De plus, en étudiant les 2 premières périodes de la pandémie on s'affranchi de l'impact de la vaccination d'une part et de l'apparition des variants, décrits pour la première fois en France à partir du 22 décembre 2020. (65)

3) Limites de l'étude

Comme mentionné précédemment, le rapport P/F a été calculé à partir des résultats du premier gaz du sang effectué lors de la prise en charge au CHU, ce pouvait être au moment de l'admission aux urgences comme après déjà quelques jours de réanimation, lorsqu'il s'agissait d'un patient transféré d'un autre centre hospitalier. Ceci soulève une importante hétérogénéité dans notre cohorte et probablement un biais dans les résultats obtenus.

Ensuite, notre étude étant rétrospective, plusieurs données en particulier des résultats biologiques manquaient lors du recueil dans les dossiers informatiques (il manquait en particulier des résultats de troponine et de PCT qui n'étaient pas réalisés systématiquement à la prise en charge initiale des patients).

De même plusieurs données manquaient dans l'analyse des scanners thoraciques lorsque ces derniers n'étaient pas interprétés en suivant le modèle standardisé proposé par la Société Européenne de Radiologie et la Société Européenne d'Imagerie Thoracique. (66)

Conclusion

Le profil des patients admis en réanimation au CHU d'Amiens durant les 2 périodes était relativement similaire en termes de comorbidité, de symptôme et de sévérité initiale. La seconde vague est toutefois associée à une augmentation significative de la mortalité qui semble indépendante des modifications de prise en charge observées entre les 2 vagues (OHD, corticothérapie précoce, schéma d'anticoagulation, recours aux autres traitements spécifiques). A l'inverse, le taux d'intubation, les durées d'hospitalisation et l'incidence des PAVM étaient significativement diminués durant la seconde période de l'étude, probablement en parti expliqué par le recours plus fréquent à l'OHD.

Il serait intéressant de poursuivre cette étude en corrélant les données récoltées avec celles des patients admis durant la 3^{ème} vague de la pandémie afin de mettre en lumière les caractéristiques et l'évolution des patients admis en réanimation après le début de la campagne vaccinale débutée en décembre 2020 d'une part et d'autre part d'étudier l'impact de l'apparition des variant du virus.

Annexes

1) Annexe 1 - Charlson Comorbidity index

- Tumeur solide métastatique	6
- SIDA	6
- Maladie hépatique modérée à sévère	3
- Hémiplégie	2
- Maladie rénale modérée à sévère	2
- Diabète avec atteinte d'un organe cible	2
- Tumeur	2
- Leucémie	2
- Lymphome	2
- Infarctus du myocarde	1
- Insuffisance cardiaque congestive	1
- Maladie vasculaire périphérique	1
- AVC	1
- Démence	1
- Maladie chronique pulmonaire	1
- Connectivite	1
- Maladie ulcéreuse	1
- Maladie hépatique légère	1
- Diabète	1
Total	37

Bibliographie

1. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* janv 2021;47(1):60-73.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
3. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1678-85.
4. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne.* juin 2020;41(6):375-89.
5. 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.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
6. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet.* mai 2020;395(10235):1517-20.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 juin 2012;307(23):2526-33.
8. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* avr 2020;295(1):202-7.
9. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1099-102.
10. Donati S, Doddoli C, Chetaille B, Papazian L. La biopsie pulmonaire au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Lung biopsy in the acute respiratory distress syndrome. Réanimation.* janv 2004;13(1):71-8.
11. Yonis H, Gobert F, Guérin C. Données histologiques au cours du SDRA. Implications dans la prise en charge. *Réanimation.* janv 2016;25(1):5-10.
12. The Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group, Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* juin 2020;46(6):1124-6.
13. Basille D, Auquier M-A, Andréjak C, Rodenstein DO, Mahjoub Y, Jounieaux V, et al. Dissociation between the clinical course and chest imaging in severe COVID-19 pneumonia: A series of five cases. *Heart Lung.* 30 juin 2021;50(6):818-24.
14. Jounieaux V, Rodenstein DO, Mahjoub Y. On Happy Hypoxia and on Sadly Ignored « Acute Vascular Distress Syndrome » in Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2020;202(11):1598-9.
15. Mahjoub Y, Rodenstein DO, Jounieaux V. Severe Covid-19 disease: rather AVDS than ARDS? *Crit Care.* 11 juin 2020;24(1):327.
16. Jounieaux V, Basille D, Abou-Arab O, Guillaumont M-P, Andrejak C, Mahjoub Y, et al. Pure SARS-CoV-2 related AVDS (Acute Vascular Distress Syndrome). *BMC Infect Dis.* 28 janv 2021;21(1):122.
17. <https://covidtracker.fr/covidexplorer>
18. Martinot M, Eyriey M, Gravier S, Bonijoly T, Mohseni-Zadeh M, Braumeisen C, et al. Facteur de risque d'évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses.* sept 2020;50(6):S81.
19. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al.

Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 11 janv 2021;11(1):e044640.

20. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 4 mai 2021;72(9):e206-14.

21. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. sept 2021;76(9):1224-32.

22. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility [Internet]. *Epidemiology*; 2020 mars [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.11.20031096>

23. The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 oct 2020;383(16):1522-34.

24. Zietz M, Zucker J, Tatonetti NP. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun*. 13 nov 2020;11(1):5761.

25. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. oct 2020;75(10):1340-9.

26. African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *Lancet*. 22 mai 2021;397(10288):1885-94.

27. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 oct 2020;202(7):1039-42.

28. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J*. août 2020;56(2):2001692.

29. Xu X, Yuan B, Liang Q, Hu J, Shi Z, Huang H, et al. Noninvasive ventilation for acute lung injury a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung*. juin 2016;45(3):249-57.

30. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respiratory Medicine*. déc 2006;100(12):2235-8.

31. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care*. déc 2010;55(12):1653-60.

32. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Management of early Acute Respiratory Distress Syndrome in adults. :34.

33. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *Journal of Critical Care*. août 2020;58:27-8.

34. Hekimian G, Frere C, Collet J-P. COVID-19 et assistance circulatoire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. déc 2020;69(6):360-4.

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

36. Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of

Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2336.

37. for the COVID-19 Spanish ICU Network, Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. déc 2020;24(1):597.

38. Tan W, Xu D, Xu M, Wang Z, Dai B, Li L, et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. janv 2021;15:175346662110094.

39. Prakash A, Kaur S, Kaur C, Prabha PK, Bhattacharya A, Sarma P, et al. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. juin 2021;53(3):236-43.

40. Longobardo A, Montanari C, Shulman R, Benhalim S, Singer M, Arulkumaran N. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth*. janv 2021;126(1):e44-6.

41. Barthélémy R, Blot P-L, Tiepolo A, Le Gall A, Mayeur C, Gaugain S, et al. Efficacy of Almitrine in the Treatment of Hypoxemia in Sars-Cov-2 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Chest*. nov 2020;158(5):2003-6.

42. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis*. mars 2005;5(3):147-55.

43. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1787-99.

44. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 8 oct 2004;323(1):264-8.

45. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.

46. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6:16.

47. Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Bouscambert-Duchamp M, Belhadi D, Diallo A, et al. Antiviral drugs in hospitalized patients with COVID-19 - the DisCoVeRy trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 janv [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.08.20248149>

48. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):517-25.

49. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 28 juin 2017;9(396):eaal3653.

50. Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, et al. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Pers Med*. 1 juill 2021;11(7):628.

51. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 févr 2021;384(6):497-511.

52. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.

53. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE

THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT. :5.

54. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 26 août 2021;385(9):777-89.

55. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien J-A, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? *Crit Care*. déc 2021;25(1):3.

56. Wolfisberg S, Gregoriano C, Struja T, Kutz A, Koch D, Bernasconi L, et al. Comparison of characteristics, predictors and outcomes between the first and second COVID-19 waves in a tertiary care centre in Switzerland: an observational analysis. *Swiss Med Wkly*. 2 août 2021;151:w20569.

57. Martinot M, Eyrier M, Gravier S, Kayser D, Ion C, Mohseni-Zadeh M, et al. Comparaison des caractéristiques et de l'évolution des patients hospitalisés pour COVID-19 au cours de la première et deuxième vagues en France. *Infectious Diseases Now*. août 2021;51(5):S56-7.

58. Revel M-P, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, Gleeson F, et al. COVID-19 patients and the radiology department - advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. sept 2020;30(9):4903-9.

59. Markovitz GH, Colthurst J, Storer TW, Cooper CB. Effective inspired oxygen concentration measured via transtracheal and oral gas analysis. *Respir Care*. avr 2010;55(4):453-9.

60. <https://deces.matchid.io/search?advanced=true>

61. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. avr 2015;41(4):623-32.

62. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. févr 2021;298(2):E70-80.

63. Jenner WJ, Kanji R, Mirsadraee S, Gue YX, Price S, Prasad S, et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. avr 2021;51(3):595-607.

64. Le Hingrat Q, Bouzid D, Choquet C, Laurent O, Lescure F-X, Timsit J-F, et al. Viral epidemiology and SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses during the first COVID-19 wave in Paris, France. *Influenza Other Respir Viruses*. juill 2021;15(4):425-8.

65. Première détection française du variant VOC 202012/01 [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/premiere-detection-d-un-cas-de-contamination-au-variant-voc-202012-01-du-sars>

66. on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI), Revel M-P, Parkar AP, Prosch H, Silva M, Sverzellati N, et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. sept 2020;30(9):4903-9.

EVOLUTION DU PROFIL DES PATIENTS ADMIS EN RÉANIMATION AU CHU D'AMIENS-PICARDIE ENTRE LES DEUX PREMIÈRES VAGUES

Introduction

Trois vagues ont été observées dans le cadre de la pandémie d'infection à SARS-CoV-2. L'objectif principal était de comparer les patients admis pour Covid-19 grave, en réanimation ou en unité de soins intensif (USI), durant les 2 premières vagues (V1 : février 2020 à août 2020 et V2 : septembre 2020 à janvier 2021). L'objectif secondaire était d'évaluer les facteurs de risque de mortalité.

Matériels et méthodes

Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique (CHU Amiens-Picardie). Les patients admis en réanimation ou USI pour Covid-19 confirmé (PCR ou test antigénique positif) ou probable (atteinte scannographique et/ou clinique compatible et contexte de contagion) étaient inclus. Les données démographiques, biologiques, scannographiques ainsi que les données sur la prise en charge, les complications et la mortalité ont été analysées.

Résultats

Les patients des 2 périodes (V1 : 145 et V2 : 120) étaient comparables à l'admission en dehors de leur âge, plus élevé durant V2. La prise en charge a considérablement évolué entre les deux périodes : durant V2, une corticothérapie précoce était plus fréquente (88.3% vs. 18.8% ; $p < 0.001$), les patients étaient moins intubés (50% vs. 71.7% ; $p < 0.001$), avaient davantage bénéficié d'oxygénothérapie à haut débit (OHD) (71.4% vs. 36.1% ; $p < 0.001$), les durées d'hospitalisation en réanimation étaient plus courtes (18 [7-32] vs 11 [6-22] jours ; $p = 0.036$). On compte 46 décès (31.7%) durant V1 et 47 (39.2%) durant V2. En analyse multivariée, 3 critères étaient associés de façon indépendante à une augmentation de la mortalité globale : un score IGS2 élevé (1.03 [1.02-1.05] ; $p < 0.001$), un âge élevé (1.04 [1.02-1.07] ; $p = 0.001$) et le fait d'être admis durant V2 (2.00 [1.19-3.37] ; $p = 0.008$). À l'inverse, un rapport $PO_2/FiO_2 > 200$ mmHg à l'admission était associé à un meilleur pronostic (0.48 [0.26-0.89] ; $p = 0.019$).

Discussion

Malgré l'évolution des pratiques, une augmentation de la mortalité durant la 2nde vague était observée. Le recours plus fréquent à l'OHD n'était pas associé à l'augmentation de la mortalité globale et permettait au contraire un moindre recours à la ventilation mécanique, une diminution de la durée d'hospitalisation, et ainsi une meilleure disponibilité des places de réanimation.

Mots clés : SARS CoV-2, COVID-19, réanimation, vague, mortalité

Background

Three waves of COVID-19 pandemic happened to this day. The main aim of this study was to compare patients admitted to intensive care units (ICU) of Amiens Hospital for COVID-19 disease between the first and second wave. (W1: february 2020-august 2020 ; W2: september 2020 - january 2021). The secondary aim was to evaluate the risks factors of mortality.

Methods

Observational, retrospective, single center study. Patients hospitalized in ICU of Amiens University Hospital Centre for confirmed COVID 19 (positive RT-PCR or rapid antigen test) or probable COVID-19 (compatible computed tomography results or clinical history with direct contact) were included.

Results

There was no important difference between patients of the two waves (W1:145, W2: 120) except for a higher age during the 2nd wave. Management of patients evolved substantially between the two periods: during W2, early treatment with corticosteroids was more frequent (88.3% vs. 18.8% ; $p < 0.001$), as well as high-flow oxygen therapy (71.4% vs. 36.1% ; $p < 0.001$). Conversely, orotracheal intubation was less frequent (50% vs. 71.7% ; $p < 0.001$), and ICU length of stay was shorter (18 [7-32] vs 11 [6-22] days ; $p = 0.036$). There was 46 deaths (31.7%) during W1 and 47 (39.2%) during W2. In multivariable analyses, 3 variables were associated with increased mortality: a higher IGS 2 score (1.03 [1.02-1.05] ; $p < 0.001$), a higher age (1.04 [1.02-1.07] ; $p = 0.001$) and admission during W2 (2.00 [1.19-3.37] ; $p = 0.008$). On the contrary, a P/F ratio > 200 mmHg at admission was associated with a better prognosis (0.48 [0.26-0.89] ; $p = 0.019$).

Discussion

Despite the evolution in the therapeutic strategy, we observed an increased mortality during W2. Utilization of high flow oxygen was not associated with this increasing mortality, but reduced the need for mechanical ventilation, the hospital length of stay and permitted better availability of ICU beds.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, ICU, wave, mortality